

头颈肿瘤分子靶向治疗研究进展

苗湘琬, 谢民强

(南方医科大学珠江医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510282)

关键词:头颈部恶性肿瘤;分子靶向药物;靶向治疗
中图分类号:R739. 91 **文献标识码:**C [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(3):290-294]

头颈部恶性肿瘤是一类主要发生于口腔、鼻腔、鼻窦、喉和咽等部位,病理类型以鳞状细胞癌为主(除甲状腺肿瘤外)的疾病,是当前发达国家第六位常见的恶性肿瘤^[1],2016 年头颈部肿瘤在美国的发病率已经达到了约 7.836% (132 600/1 685 210)^[2]。中国最新的统计数据显示其发病率达到了约 3.268% (7 988/244 366)^[3]。值得注意的是美国甲状腺癌的新发患者在显著上升^[4],同时女性的新发病例数明显高于男性(女 vs 男:49 350 vs 14 950),而且女性发病率也在逐年上升^[2,5]。

现有的头颈部肿瘤的标准治疗仍以手术、调强放疗和以铂类为中心的化疗为主。靶向治疗方面,西妥昔单抗(cetuximab)是唯一在 2016 年 NCCN 指南中提出的可以作为晚期或复发而无法行手术及放疗患者的辅助治疗^[6]。西妥昔单抗作为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶点的单克隆抗体,于 2006 年被美国 FDA 批准可用于治疗头颈部恶性肿瘤的第一个靶向药物^[7]。但随着传统医疗模式向精准医疗模式转变,分子靶向药物的临床需求不断增加。精准医疗模式侧重于综合考虑患者个人因素如基因、环境和生活方式对疾病的影响,这些影响最终都可在分子层面上有迹可循。

随着头颈鳞癌分子层面发病机制研究的不断深入,头颈鳞癌的预防、筛查和诊治方法也在不断发展。截止 2015 年,癌症基因组图谱计划(the cancer genome atlas, TCGA)已经在 33 种肿瘤、11 500 余例肿瘤患者中检测了相关的癌症突变基因^[8]。早期的分子靶向药物多主要抑制肿瘤发生发展过程中的

相关直接靶点,如 EGFR,血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等位点。目前的治疗思路已扩展到了利用分子靶向药物增强机体自身对肿瘤的免疫杀伤,或者是利用肿瘤细胞的特异分子靶点通过转基因治疗等联合措施增加肿瘤凋亡。

1 直接抑制的分子靶向治疗

1.1 概述

随着高通量测序等检测技术的出现,快速准确的靶点筛查已成为可能。EGFR 是头颈部肿瘤中一个具有吸引力的治疗靶点。许多策略都是针对 EGFR 的配体结合以及其酪氨酸激酶的活性而展开^[1]。其他分子靶点药物,如贝伐珠单抗(针对 VEGFR;肿瘤血管生成中的一个相关蛋白)等也已被 FDA 批准用于头颈部肿瘤的治疗。表 1 总结了已用于临床或是二期临床试验以上头颈部恶性肿瘤的靶向治疗药物^[9-12]。但不同肿瘤患者发生癌变的机制、涉及的信号通路和分子表型可能具有不同的异质性,现有的分子靶向药物仅可作用于相应靶点表达为阳性的患者,对于未知的位点仍然束手无策。除 EGFR、VEGFR 等靶点外,TCGA 结果提示,仍有许多通路及潜在靶点可以用于后续的治疗策略的研究。为了解决这个异质性带来的困难,亟待继续筛选可用的分子靶点并研制相对应的靶向药物。

1.2 头颈部肿瘤的新分子靶向药物

美国甲状腺癌的发病率一直在上升,现已达约 3.815% (64 300/1 685 210),相较于 2015 年又增加了约 2 000 例^[2,13]。目前的治疗仍以手术为主,辅助治疗包括放射、内分泌和化学治疗,靶向治疗的应用刚刚开始^[14]。一项纳入了 417 例局部进展或转移的对放射碘抵抗的分化型甲状腺癌患者的三期

基金项目:国家自然科学基金(81372477,81673013)。
作者简介:苗湘琬,女,在读博士研究生,住院医师。
通信作者:谢民强,Email:min_qiang_x@hotmail.com

表 1 直接抑制的分子靶向治疗

药物举例	作用靶点	作用机制	给药途径	实验进展
西妥昔单抗	EGFR	EGF 及其下游信号通路抑制	静脉	临床批准用于晚期(转移型)头颈癌
尼妥珠单抗	EGFR		静脉	II
帕尼单抗	EGFR		静脉	II,III
吉非替尼	小分子 EGFR 酪氨酸激酶		口服	II,III
厄勒替尼	小分子 EGFR/Her1 酪氨酸激酶		口服	I,II
拉帕替尼	小分子 EGFR/ErbB2 酪氨酸激酶		口服	II,III
贝伐单抗	血管内皮生成因子 A	VEGF 及其下游信号通路抑制	静脉	I,II
塞来昔布	环氧化酶	具体机制欠缺	口服	0,I,II
索拉菲尼	RAF-1/B-RAF 的丝/苏氨酸激酶; VEGFR-2/VEGF-3/PDGF-β/ KIT/FLT-2 等多种酪氨酸激酶	多条信号通路下游抑制	口服	临床批准用于 甲状腺癌

注:her1:human epidermal receptor 1,人表皮生长因子 1; ErbB2:v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2,人表皮因子受体 2;
RAF-1: rapidly accelerated fibrosarcoma 1, Raf-1 激酶;B-RAF:B-Raf 激酶; PDGF-β:platelet derived growth factor,血小板衍生因子 β

临床实验发现索拉菲尼(sorafenib)显著延长了实验组患者的无进展生存期^[12]。索拉菲尼是一种新型的多位点靶向治疗药物,主要抑制 VEGFR 和 RAF 激酶通路。初步研究显示该药对甲状腺癌的治疗效果良好,但仍需长期随访来确定它是否能改善患者的总体生存率。

众所周知,甲状腺髓样癌是一种难治性甲状腺癌。FDA 批准的卡博替尼(cabozantinib)^[13]对在肿瘤细胞生长过程中起重要作用的多种异常激酶蛋白[丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase,MET)、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、酪氨酸蛋白激酶 B(tropomyosin receptor kinase B,TRKB)、FMS 样的酪氨酸激酶 3(fms-like tyrosine kinase 3,FLT-3)、Kit 原癌基因编辑的受体酪氨酸激酶(v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog,KIT)、RET 原癌基因编辑的受体酪氨酸激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor Ret,RET)、拥有类免疫球蛋白和类表皮生长因子结构域 2 的酪氨酸激酶(tyrosine Kinase With Immunoglobulin-Like And EGF-Like Domains 2,TIE-2)等]具有抑制作用。研究报道,与对照组比较,卡博替尼延长了实验组的肿瘤无进展期(4 个月 vs 11.2 个月),同时 27% 的患者的肿瘤体积有所减小^[15]。

以往的研究表明,人乳头瘤病毒(HPV)阳性的头颈部肿瘤患者的预后优于 HPV 阴性患者。然而,一项最新的纳入了 443 例头颈部鳞状细胞癌患者的大型临床试验结果表明,EGFR 单克隆靶向药物帕尼单抗(panitumumab)提高了 HPV 阴性患者的预后,但它并没有改善 HPV 阳性肿瘤患者的预后。结果显示,与对照组相比,实验组中 HPV 阴性患者的

总生存时间延长(11.7 个月 vs 8.6 个月)^[16]。但也有研究报道,帕尼单抗联合放疗相较于常规化疗组的疗效并没有显著提高^[17]。

1.3 具有潜力的分子靶向位点

由于头颈部肿瘤大多数是鳞状细胞癌,现有的靶向药物多针对 EGFR 和 VEGFR。VEGFR 相关的靶向药物和针对多条分子通路的靶向药物(如瑞戈非尼)等是靶向药物研究中的一个新趋势。但 TC-GA 提示,除了现有的分子靶点外,在鳞状细胞癌的增殖、粘附、迁徙和侵袭等过程中涉及的分子通路还有许多。表 2 总结了一些正在研究当中但仍缺乏充足数据的潜在分子靶点^[18-21]。

一个研究组采用大规模并行测序技术(massively parallel sequencing),从 120 例局部进展的头颈部鳞癌患者中取样,对 60 个癌症相关的靶向激酶位点进行筛选。45% 的样本检测出新的突变和基因拷贝数变化,主要包括成纤维细胞生长因子 1(fibroblast growth factor receptor 1,FGFR1)、成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor receptor 2,FGFR2)、胶原受体 2(discoidin domain receptor 2,DDR2)、eph 受体 2(ephin receptor,EPHA2)和 PI3K 通路异常^[22]。针对这些通路目前已有相关靶向药物用于其它肿瘤的治疗,但针对这些位点的靶向药物在头颈部鳞癌的应用仍缺少相关的研究数据。

在这些通路中 MEK,WEEK-1 及 NOTCH 等新通路很值得研究,尤其是 PI3K 和 CMET/HGF 通路。与其他药物联用时,PI3K 通路相关的抑制因子显示有活性的初步迹象,且有较强的生物学理论支持。而 CMET/HGF 通路则有望成为开发对 EGFR 靶向药物耐药的头颈部肿瘤的潜在新治疗药物^[23]。

表 2 潜在分子靶向位点

制剂	药物举例	作用靶点	作用机制	给药途径	实验进展
PI3K/AKT/mTOR/PTEN 抑制剂	依维莫司 西罗莫司	PI3K/AKT/mTOR/PTEN	TGF 下游信号通路抑制	口服	I,II
HGF/CMET 抑制剂	Foretinib,Flicatuzumab, OPB-31121,OPB-51602	HGF/CMET/STAT3	GF/TGF 及其下游信号通路抑制	口服	I,II
蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂	伏立诺他 罗米地辛	HDAC	DNA 转录调控	口服	0,I
MEK 抑制剂	曲美替尼	MEK	TGF 下游信号通路抑制	口服	II
Cyclin-CDK 抑制剂	Palbociclib	CDK	细胞周期调控	口服	I,II
作用于 TP53 突变的制剂	AZD-1775	WEE-1 激酶	DNA 损伤反应通路	静脉	I,II
NOTCH 抑制剂	Ridaforolimus	NOTCH1	DNA 转录调控	口服	II
胰岛素样生长因子	Figitumumab,Ganitumab	IGF-1R	IGF 及其下游信号通路抑制	静脉	II
Her-2/neu	曲妥珠单抗	Her-2/neu	Her-2 及其下游信号通路抑制	静脉	0
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米	蛋白酶体	DNA 转录调控	静脉	I,II
TRAIL	TRA-8	DR5(TRAIL—R2)	细胞杀伤作用	静脉	0

注:PI3K/AKT/mTOR/PTEN:Phosphatidylinositol 3-kinases/AKT serine/threonine kinase /mechanistic target of rapamycin /mutated in multiple advanced cancers 1 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/PTEN 基因;TGF:transforming growth factor,转化生长因子;HGF/CMET:hepatocyte growth factor/ MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase,干细胞生长因子/MET 原癌基因编码的受体酪氨酸激酶;STAT3:sig-nal transducer and activator of transcription,信号传导与转录激活因子 3;MEK:mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶;Cyclin-CDK:cyclin-dependent kinases,周期蛋白依赖性激酶;TP53: tumor protein p53, p53 肿瘤蛋白;WEE-1: WEE1 G2 checkpoint kinase,Wee-1 蛋白激酶;IGF-1R:insulin like growth factor 1,胰岛素样生长因子 1 受体;Her-2/neu: human epidermalgrowth factor recep-tor 2,人类表皮生长因子受体 2;TRAIL:TNF superfamily member 10,肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体;DR5(TRAIL-R2): TNF receptor super-family member 10b,死亡受体 2

2 非直接抑制的分子靶向治疗

2.1 概况

通过全基因组测序研究发现,头颈部恶性肿瘤有很高的抑瘤基因突变率。这一基因特征增加了对头颈恶性肿瘤施药的困难^[23]。早期的分子靶向治疗多集中在对肿瘤发生发展相关的细胞通路上关键因子的抑制,但肿瘤的异质性以及头颈部肿瘤抑瘤基因的高发突变使得单个靶向分子的治疗效果会有一定的局限性。最新的分子靶向治疗不再仅仅是抑制肿瘤相关作用因子,而是尝试联合基因工程、免疫治疗或是纳米科技等技术激活自身免疫或联合其他治疗方法以加强对肿瘤的杀伤作用。以下分别简单介绍联合免疫治疗、基因工程和纳米材料相关的最新治疗进展。

2.2 联合免疫治疗

2.2.1 免疫检查点抑制剂 在肿瘤治疗研究领域,最近几年免疫治疗重新成为一个热点。如过继性 T 细胞治疗(CAR-T)治疗、治疗性疫苗和免疫检查点的新靶向治疗措施。

最新研究发现将不同的免疫检查点作为治疗靶点可为肿瘤患者带来良好的预后。免疫检查点是一类免疫抑制性分子,一方面参与维持对自身抗原的

免疫耐受,避免自身免疫性疾病,另一方面避免免疫反应过度激活从而对健康组织造成损伤。一些肿瘤细胞可以通过分泌类似免疫检查点的细胞因子,抑制 T 细胞的激活,从而逃避免疫杀伤。而免疫检查点抑制剂则会帮助释放这些细胞因子从而激活 T 细胞增强机体自身对肿瘤的免疫杀伤作用^[24]。如针对程序性死亡受体 1(programm death 1, PD-1)靶点(图 1,作者参照 programmed cell death-1 inhibition in lymphoma 绘制^[25])研制的纳武单抗和派姆单抗对头颈部肿瘤就有良好的疗效。复发转移性头颈部恶性肿瘤患者预后多较差,早期的研究发现,

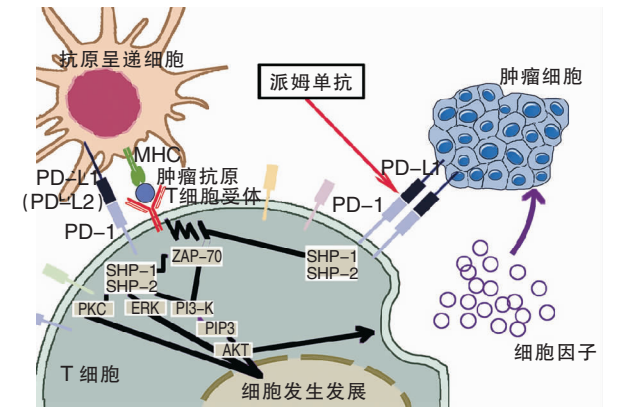


图 1 免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂作用机制

PD-1 免疫检查点抑制剂对这些患者有效。Seiwert 等^[26]的研究结果显示,约 18% 的患者对派姆单抗治疗产生了应答。Hsu 等^[27]的研究也发现派姆单抗在约 25.9% 的鼻咽癌患者中有应答。而西妥昔单抗的临床响应率低于 13%^[28]。值得注意的是,无论头颈部肿瘤是否与 HPV 相关,派姆单抗均有效。今年 8 月 FDA 已批准派姆单抗可作为辅助治疗药物用于头颈部恶性肿瘤的治疗^[29]。

2.2.2 治疗性肿瘤疫苗 不同于预防性的疫苗如 HPV 疫苗,治疗性的肿瘤疫苗旨在帮助免疫系统找到并攻击肿瘤细胞。治疗性肿瘤疫苗多带有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原,可通过激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞,克服肿瘤产物所引起的免疫抑制状态,增强肿瘤相关抗原的免疫原性,提高自身免疫力来消灭肿瘤,树突状细胞(DC)和细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK 细胞)等常作为可以为 T 细胞提呈特异位点的疫苗载体^[30]。有研究报道将修饰的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I 型 P53 多肽及破伤风类毒素多肽或野生型 P53 特异性多肽组装到 DC 细胞后制成抗 P53DC 细胞疫苗,接种该疫苗的晚期头颈鳞状细胞癌患者治疗后 2 年无瘤生存率达到 88%,且无 II ~ IV 级副反应^[31]。除此之外,也有研究尝试将肿瘤干细胞特异表型用于疫苗的制备。已有文献报道制备了针对肿瘤干细胞表面分子 CD4⁺, 乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)及 CD3/CD133 的肿瘤干细胞疫苗,初步实验结果提示,其对肿瘤具有较好的特异性杀伤效果^[32-35]。

2.3 纳米载体介导的基因治疗

除了免疫治疗外,联合基因治疗和纳米科技也有望对特异表型的肿瘤细胞起到有效的治疗。如我们课题组研究的磁性纳米共载药输送系统,以鼻咽癌和喉癌细胞表面的叶酸受体作为靶点,利用配体和受体的亲和作用,以偶联了叶酸的磁性纳米载体共载顺铂和 TFPI-2 基因,对鼻咽癌进行靶向联合治疗,初步的实验结果显示,对鼻咽癌细胞具有良好的综合抑制效应^[36-37]。

3 展望

随着人们对肿瘤异质性不断的深入了解,针对不同患者个体化的特异性治疗将起到重要的作用,其中分子靶向治疗将在个体化治疗中占领一席之地,筛选肿瘤患者的阳性靶点,并选用合适的分子靶

向药物对改善肿瘤患者的预后将有重要意义。最新的液体活检技术和纳米材料在诊断方面的应用可以为患者快速而高效的筛选合适的靶向位点从而选择对应的靶向药物^[38-40]。成功地选取了靶向药物以后,还可以结合体外模型等技术提前评估药物的治疗效果^[41],进一步优选更敏感的药物。

将来还可将基因组深度测序和组织学分析方法相结合,更精确的揭示患者的肿瘤异质性,并对患者的基因型和肿瘤的生物学表型来制定特定的治疗方案。同时,随着生物信息学与大数据科学之间的交叉应用,未来,精准医学模式有望从个体基因的预防筛查,诊断治疗到预后检测等方方面面对患者进行健康管理,从而不断改善人们的健康状况。

参考文献:

- [1] 斯诺, Ballenger. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:1167.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [3] 赫捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012:118-120.
- [4] 李小毅. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读:外科部分[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1):13-18.
- [5] 丛舒,方利文,包鹤龄,等. 1990 年与 2013 年中国人群甲状腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6):773-777.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers Version v1. 2016[EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- [7] FDA Approval for Cetuximab, 2013[EB/OL]. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-cetuximab#Anchor-Head-5647>.
- [8] Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. A Practical Guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA)[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1418:111-141.
- [9] 武和明,任国欣,郭伟. VEGF-C/VEGFR-3 影响头颈部恶性肿瘤生物学特性的研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2009, 19(1):61-64.
- [10] 黄祥,曲超,姜新,等. 鼻咽癌的治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, (11):3159-3161.
- [11] 冯梅,郎锦义. 头颈部肿瘤暨鼻咽癌的分子靶向临床研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2013, (1):1-3.
- [12] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 384(9940):319-328.
- [13] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA

- Cancer J Clin, 2015, 65 (1) : 5 – 29.
- [14] National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Cancers Version v2. 2015 [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [15] US Food and Drug Administration FDA approves Cometriq to treat rare type of thyroid cancer, 2012 [EB/OL]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm330143.htm>.
- [16] Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14 (8) : 697 – 710.
- [17] Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (2) : 221 – 232.
- [18] 徐蓓, 刘澎, 束永前. 胰岛素样生长因子1受体靶向治疗头颈部鳞癌的进展 [J]. 癌症进展, 2014, (4) : 351 – 354.
- [19] 张翠翠, 王建广. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体及其受体在头颈部肿瘤的研究进展 [J]. 中华口腔医学研究杂志 (电子版), 2012, (3) : 294 – 298.
- [20] Andre Cassell, Jennifer R. Grandis, Investigational EGFR-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010, 19 (6) : 709 – 722.
- [21] 周小娟, 马海琳. 头颈部恶性肿瘤的分子靶向治疗进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, (1) : 138 – 140.
- [22] Michaela KK, Zhixiang Z, Arun K, et al. Genomic profiling of kinase genes in head and neck squamous cell carcinomas to identify potentially targetable genetic aberrations in FGFR1/2, DDR2, EPHA2, and PIK3CA [J]. J Clin Oncology, 2013, 31 (15) : – suppl 6010.
- [23] Bossi P, Alfieri S. Investigational drugs for head and neck cancer [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25 (7) : 797 – 810.
- [24] 任军, 黄红艳. 靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗现状与趋势 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41 (7) : 415 – 419.
- [25] Hawkes EA, Grigg A, Chong G. Programmed cell death-1 inhibition in lymphoma [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (5) : e234 – 245.
- [26] Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. [J]. Lancet Oncology, 2016, 17 (7) : 956 – 965.
- [27] Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. 2801 Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1-positive nasopharyngeal carcinoma: Interim results from a phase 1b study [J]. European J Cancer, 2015, 51 : 558.
- [28] Dizon DS, Krilov L, Cohen E, et al. Clinical cancer advances 2016: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (9) : 987 – 1011.
- [29] US Food and Drug Administration FDA approves Pembrolizumab for the treatment of patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy, 2016 [EB/OL]. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm515627.htm>.
- [30] 余化平, 徐燕梅, 罗远林, 等. 治疗性肿瘤疫苗的研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2015, 24 (10) : 1038 – 1042.
- [31] Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I Dendritic Cell p53 Peptide Vaccine for Head and Neck Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20 (9) : 2433 – 2444.
- [32] Visus C, Ito D, Amoscato A, et al. Identification of human aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 as a novel CD8 + T-cell-defined tumor antigen in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Cancer Res, 2007, 67 (21) : 10538 – 10545.
- [33] Visus C, Wang Y, Lozano-Leon A, et al. Targeting ALDH (bright) human carcinoma-initiating cells with ALDH1A1-specific CD8 (+) T cells [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17 (19) : 6174 – 6184.
- [34] Jianhua H, Chonghui L, Yao W, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells bound with anti-CD3/anti-CD133 bispecific antibodies target CD133high cancer stem cells in vitro and in vivo [J]. Clin Immunol, 2013, 149 (1) : 156 – 168.
- [35] Ning N, Pan Q, Zheng F, et al. Cancer Stem Cell Vaccination Confers Significant Antitumor Immunity [J]. Cancer Res, 2012, 72 (7) : 1853 – 1864.
- [36] Xie M, Zhang H, Xu Y, et al. Expression of folate receptors in nasopharyngeal and laryngeal carcinoma and folate receptor-mediated endocytosis by molecular targeted nanomedicine [J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8 : 2443 – 2451.
- [37] 刘日钊, 张娟, 刘涛, 等. 叶酸靶向共载 TFPI-2 及顺铂磁性纳米复合物的制备及其对鼻咽癌 HNE-1 细胞的靶向性和体外抑制效应 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (25) : 2023 – 2030.
- [38] Masters GA, Krilov L, Bailey HH, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (7) : 786 – 809.
- [39] Feng S, Li Z, Chen G, et al. Ultrasound-mediated method for rapid delivery of nano-particles into cells for intracellular surface-enhanced Raman spectroscopy and cancer cell screening [J]. Nanotechnology, 2015, 26 (6) : 65101.
- [40] 钟文昭, 雷源源, 吴一龙. 液体活检, 蓝藻? 蓝海? [J]. 循证医学, 2016, 16 (1) : 1 – 4.
- [41] 朱路, 勾越阳, 鄢晓君, 等. 基于病人自体肿瘤细胞体外培养模型的个体化精准用药 [J]. 中国医疗设备, 2016, 31 (6) : 13 – 18.

(收稿日期: 2017-01-03)