项目名称：胶质瘤耐药机制探讨与临床应用研究

申报奖种：华夏医学科技奖

完成单位（含排序）：中山大学肿瘤防治中心

完成人（含排序）：

陈忠平,杨群英,郭琤琤,张俊平, 陈华云, 赛克，王静,牟永告，张湘衡，陈芙蓉，沈冬，张泽舜, 崔磊，冯海滨，孙衍昶

项目简介（600—1200字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

化疗是胶质瘤综合治疗的重要一环，但效果欠佳，患者的个体差异特别是化疗药物耐药是疗效不佳的重要原因。因此，找出导致个体化差异的关键因子，有针对性的制定化疗方案以提高治疗效果具有重要临床意义。陈忠平教授，在加拿大 McGill 大学做博士后期间致力于胶质瘤化疗耐药研究，2000年回国后带领课题组继续系统的探讨胶质瘤化疗耐药的分子机制，并应用于指导临床个体化化疗。研究资助主要来源于：国家自然基金(No.30271329，No.30772551)；广东省自然基金(No.5300799)；高等学校博士学科点专项科研基金（No.20110171110076）；广东省科技计划项目（No.2011B031800178）；

2002年CMB 基金等。研究主要成果：

一、基础研究

1． 六氧甲基鸟嘌呤 DNA甲基转移酶（MGMT）高表达，明显降低肿瘤对甲基化类药物的敏感性；抑制MGMT基因表达能起到增敏作用。2.在国内外首先报道核苷酸切除修复系统（NER）主要因子ERCC1和ERCC2的异常表达与胶质瘤化疗耐药相关。3. DNA依赖性蛋白激酶（DNA-PK）活性与胶质瘤对某些化疗药的敏感性相关。4. micRNA (miR-181b), IL-7等的异常表达与胶质瘤细胞耐药也有关。5. 胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺（temozolomide,TMZ）耐药的出现与肿瘤的自噬抑制有关。6. 非肿瘤化疗药物（如干扰素、丙戊酸、雷公藤甲素、青蒿素）可以通过抑制MGMT表达、增强自噬等途径增加胶质瘤细胞对TMZ的敏感性。

二、临床研究

1．原代细胞培养体外药敏指导胶质瘤化疗: 我们依据胶质瘤体外药敏结果指导胶质瘤病人的化疗，体外药敏试验结果与临床治疗效果的总符合率超过80%，明显提高了疗效。

2．根据MGMT表达指导胶质瘤化疗:我们在临床上采用避免使用甲基化类药物化疗及抑制/耗尽MGMT活性等措施进行化疗，使得MGMT阳性胶质瘤患者也达到良好的化疗结果。我们一组采用VM-26+DDP联合化疗方案的恶性胶质瘤患者，客观有效率为20％，疾病控制率达到80％。经我们化疗的恶性胶质瘤MGMT高表达患者与低表达患者的中位 OS相当。

3. 胶质瘤的TMZ化疗: 我们早在2005年就尝试TMZ治疗复发胶质瘤；我们根据肿瘤分子特征，个体化的采用常规的5天方案、探讨小剂量密集方案、联合化疗方案，特别是联合干扰素等，进一步提高了TMZ的临床效果。

4. 对复发胶质瘤的挽救性化疗: 我们采用包括TMZ联合DDP、CPT-11、Avastin 的挽救性化疗可进一步延长患者生存。

5. 在胶质瘤化疗临床试验研究方面主持/参与了十多个项目，积累了丰富经验。参与完成胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺上市临床试验，主持完成国内自主研发的“卡莫司汀缓释植入剂治疗复发性恶性胶质瘤”的I 期临床试验。

三、神经肿瘤化疗培训

陈忠平教授创建了复合的神经外科/神经肿瘤（化疗）综合治疗学科。为培训神经肿瘤专职化疗医生，编辑出版了神经肿瘤化疗红皮书《神经系统肿瘤化疗手册》。并在2007年开始，每年举办一期全国性“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”，被誉为神经肿瘤化疗的“黄埔军校”，至今，已培训神经肿瘤化疗医生上百人。

该系列研究共发表相关论文60篇，其中SCI收录杂志37篇，先后在国家级继续教育学习班和全国性学术会议上做专题讲座，成果已在国内上百家医院推广应用，取得了显著的社会效益。