

癌症全身治疗难点问题的思考及展望

陆正鑫¹ 姜军²

经过一个多世纪与癌症的斗争,人类对于癌症的防治有了一定程度的改善和提高^[1-2]。特别是对乳腺癌及宫颈癌的早发现、早诊断、早治疗使早期癌症患者有了较长的生存期。科技的进步,社会认知的提高,治疗设备的更新,手术技术的发展,新药物的发现与运用等,在一定程度上改善了某些早、中期癌症患者的存活率,如胃癌、直肠癌、食管癌以及恶性淋巴瘤等^[3-4]。而对某些癌症如肝癌、胰腺癌、小细胞肺癌等的研究,尽管取得了一些成绩,但患者生存期并没有实质性的改变。在乳腺癌等现有治疗效果相对较好的癌症中,仍有20%~30%的患者预后不良,表明现有方法和技术并不能完全解决癌症的治疗问题。

大多数癌症是全身性疾病,因此学者们认为药物治疗的目的是杀灭癌细胞,也是目前全身治疗的主要措施。筛选抗肿瘤药物一度盛行全球。美国一项统计表明每筛选5 000种化合物有5种进入临床研究,仅1种被FDA批准,耗资约40亿美元,研究周期长达15~20年。因新药筛选和临床试验周期过长,近年来罕有新的抗肿瘤药物问世。2010年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)肿瘤临床协作项目宣称与厂家的合作关系“几近破裂”,提出“传统肿瘤临床试验模式不可持续”的观点让世人震惊。

近20年来,对癌基因、肿瘤生物学、微环境等的探索,使学者们的视野进入了更为广阔的空间。对癌症的认识和研究更加精细,癌变过程和进展的分子网络系统构图越来越复杂,在肿瘤细胞进化过程中已知的基因突变已超过10万个。分子生物学的部分研究成果已开发出新的治疗药

物——分子靶向治疗药物,投入临床并取得了较好疗效。分子靶向药物的特点及其局限性一样突出,即必须是针对特定的靶点,若肿瘤细胞缺乏该靶点则治疗无效;此外,有些试验结果与治疗预期并不一致,提示肿瘤细胞分子调控的复杂性;同时,在生物治疗领域研究的投资更加巨大,使得一般研究者不堪重负。而在癌症研究中的三大谜团:肿瘤如何发生、如何转移和如何耐药的问题仍然没有解决,肿瘤分子生物学和靶向治疗的研究任重而道远。

针对癌症全身治疗存在的难点问题,学者们开始思考,能否通过对肿瘤的宏观与微观较为整体的辨析,从新的角度和领域寻找到针对恶性肿瘤治疗的有效对策。笔者结合对恶性肿瘤的认识,讨论以下几个问题。

1 肿瘤是机体新的异常自身组织

肿瘤的发生源自于肿瘤干细胞,而肿瘤干细胞源自于正常干细胞,在致癌物等的多重刺激下转化为肿瘤干细胞^[5-6]。一种观点认为癌变具有一定的不可避免及不可逆的发展定式。另有观点认为癌症发生过程可能具有可逆性。多起源学说本身就是肿瘤的一个特点,因为恶性肿瘤是一种异质性疾病。现有研究的热点之一就是希望找到其特异性,从而找出解决的办法。目前确实找到了癌症与正常组织之间的差异性标志物,也由此研发了一些靶向药物,以求杀灭肿瘤细胞,但最终结果似乎并未达到预期理想。原因之一是还没有真正找到癌细胞的特异性标志物,或者已知的癌细胞标志物并非影响肿瘤生长、转移的关键分子。或许,癌细胞的特异性可能远比学者们已知的要小,且具有修复性及可变性。而癌细胞与正常细胞更多地存在同质性。化疗药物可造成微环境的再次恶化,细胞再次变异,从而形成新的肿瘤细胞克隆并产生广泛耐药,可能是化疗初始有效而最终无效的原因。由于癌细胞与正常细胞更多地存

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.01.001

作者单位:226200 江苏启东,盖天力药业有限公司,单位地址:江苏省启东市和平南路88号¹;400038 重庆,第三军医大学西南医院乳腺外科²

通信作者:姜军,Email:jcbd@medmail.com.cn;

陆正鑫,Email:lxz2777@163.com

在同质性,在药物杀伤癌细胞的同时,正常组织也容易受创。而化疗对正常组织带来的广泛性损伤被严重低估了。大剂量化疗使机体免疫器官萎缩,免疫系统抑制,阻止了机体的自身修复以及某些药物的治疗功能^[7-8]。

当化疗的抗肿瘤治疗失效时,机体却因化疗带来的严重广泛损伤和免疫抑制而进一步失去了自身的抗病能力。指出这个问题,是希望在选择治疗手段和方案时,除了强调癌组织的异质性问题,更应该关注自身组织的同质性问题。

2 需要重视肿瘤干细胞

过去认为所有癌细胞都可能转移,近年有学者提出肿瘤转移的关键是肿瘤干细胞^[9]。因此,对肿瘤转移的控制应该针对肿瘤干细胞,而抑制肿瘤干细胞目前尚无可靠的方法^[10]。另一个特点是越是晚期的肿瘤,恶性程度或抗药性越高,可查到的肿瘤干细胞越多,危害性越大^[11]。有学者指出,极度恶性的乳腺癌,其肿瘤干细胞的比例可达到肿瘤细胞总数的25%。传统化疗药物主要针对S期肿瘤细胞,而肿瘤干细胞主要在G₀、G₁期^[12]。肿瘤干细胞对化疗药物逃逸已被反复证明。化疗药物的使用可能促进肿瘤干细胞向癌细胞扩增^[13]。因此,癌症患者手术后如何采取有效的针对残留肿瘤干细胞的治疗值得重视和研究。

3 癌症的免疫性炎症是双刃剑

机体的抗肿瘤免疫是自身防止肿瘤发生、发展的重要防御屏障。当癌症发生时,说明机体的抗肿瘤免疫功能出现了问题。而癌组织微环境中的免疫性炎症是促进肿瘤复发转移的另一个重要因素^[14]。肿瘤是一个复杂的混合体,除肿瘤细胞外还包含多种细胞,如成纤维细胞、上皮细胞、脂肪细胞、炎细胞、免疫细胞和血管内皮细胞等以及细胞外基质和细胞外分子(生长因子、细胞因子)。在这样的癌微环境中,已证实有17个免疫炎症相关基因与肿瘤转移相关,表明肿瘤炎症反应具有复杂性^[15-16]。炎症的发生由抗原、抗体、促炎因子、抑炎因子、巨噬细胞、介质等相互作用而产生,任何一种促炎、抑炎及与之相关的物质发生改变均可引起炎症再发生。肿瘤的发生、发展都不同程度地与患者机体的肿瘤免疫、免疫抑制与免疫逃逸有关,这个问题比学者们目前所认知的

要复杂得多^[17]。但能否借助某种药物正向调节机体的免疫应答和肿瘤局部的免疫性炎症应答,并能有效保护免疫器官如胸腺、脾、骨髓和免疫细胞的抗肿瘤功能,是控制肿瘤进展的新途径,需要学者们加强理论和实践研究。

4 对肿瘤是全身性慢性病的认识

乳腺癌等多种癌症是全身性疾病已成为共识。同时癌症也是慢性病。癌症是全身性疾病,一方面是指乳腺癌等多种肿瘤在早期就可发生血行转移,需要针对全身性转移建立综合治疗方案,另一方面癌转移本身就是全身性问题。2011年Hanahan等^[18]提出的癌症10个特征中的“重组能量代谢”“逃逸免疫杀伤”“炎症促癌”和“基因不稳定性”等特征与全身调控相关。因此,在癌症治疗时除了外科治疗清除局部肿瘤、综合治疗等全身性针对肿瘤的干预治疗之外,还需要考虑患者的神经系统、免疫系统、内分泌系统、代谢等全身性问题^[19-20]。

癌症是慢性疾病的概念由来已久,但受到关注仍是近年的研究结果。学者们已认识到,经过综合治疗后肿瘤干细胞可能是导致肿瘤复发、转移的根源,清除肿瘤干细胞是彻底治愈癌症的关键。目前的困难是:(1)肿瘤干细胞处于细胞周期的G₀、G₁期,即所谓的细胞休眠期与静止期,对放射治疗和化疗等不敏感;(2)已转移的肿瘤细胞具有隐匿性和潜伏性。研究表明,肿瘤干细胞转化成癌细胞可能是几个小时,也可以是几天、几个月或几十年。在机体和局部微环境许可时,肿瘤干细胞又可转化为增殖细胞使肿瘤复发^[15,21-22]。这一认识强化了恶性肿瘤是慢性病的观念。

因此,学者们提出了两个治疗理念。一是尽可能找到针对肿瘤干细胞治疗的有效药物,能对肿瘤干细胞进行有效打击。这方面的研究尚在探索中。另一方面是努力全面改善机体内环境,提高机体抗肿瘤免疫调解和控制肿瘤性免疫炎症等,使机体与残存肿瘤干细胞形成长期共存关系。这是“慢病”思想指导下肿瘤治疗原则的重要改变,是抗肿瘤研究取得突破之前,临床上需要特别关注的重要方向。在这种思想的指导下,长期治疗就显得十分关键而且必要,这个长期是指3年、5年或者更长时间。这种治疗应同时具备几个条件:有效性(抗肿瘤干细胞、提升免疫功能、控制慢

性炎症),安全性以及使用方便性。乳腺癌 ER 阳性患者得益于内分泌治疗 5 年以上的长期干预而显著提高了生存率,为其他癌症的治疗树立了一个榜样。而癌症其他方面的“慢病”治疗方法尚在探索中,医者的认识尚不一致。

5 肿瘤治疗中新的思考和探索

综上所述,目前在癌症的治疗中,在手术切除和放射治疗等消除局部原发肿瘤后,针对残存的转移肿瘤细胞的治疗观念发生了重大转变。化疗的效果和对机体的负面作用正在被重新认识和规范。近年来的重要进展是:一方面,随着对肿瘤生物学与基因组学等研究的逐步深入,通过针对受体、关键激酶和特异性突变基因等靶点,努力研制相对应的靶向治疗药物对癌细胞实施更精准的打击;另一方面,在“慢病”思想的指导下,强调全身治疗中的整体平衡,注意营养、代谢支持和提高机体的抗病能力。

针对癌细胞的精确靶向治疗和针对患者机体整体功能的调控措施,将受到同等重要的关注。而在后者,中国的中医药理论和方法正在扮演重要的角色。“扶正祛邪”药物在肿瘤治疗中被证明有确切的效果^[23]。孙燕院士领导研制的“贞芪扶正胶囊”和汤钊猷院士领导研制的“松友饮”等均能够在多个靶点上起到抑制、杀伤肿瘤细胞和提高全身抗病能力等显著功效,并得到了国内外学界的广泛认同。盖天力药业有限公司的原创药物“槐耳颗粒”为单味中药,通过指纹图谱等技术控制生产质量,解决了中药制剂的稳定性问题。临床研究表明:“槐耳颗粒”对多种肿瘤有治疗效果;而基础研究证实“槐耳清膏/多糖”具有诱导肿瘤细胞凋亡、杀伤肿瘤干细胞、抑制肿瘤新生血管、多药耐药调节和调节机体免疫功能等效果^[24-28]。而这些中药的显著特点是在有效抑制肿瘤细胞的同时,极大地保护了免疫器官,平衡机体免疫系统,控制调节癌症微环境的免疫成分,控制免疫性炎症,从而抑制癌症的复发、转移^[29-30],且不良反应轻微,患者可长期服用是其重要的优点,符合“慢病”需要长期治疗的要求,为癌症患者的治疗提供了新的选择。目前需要证明的是,根据现代对癌症的认识,能否像乳腺癌 ER 阳性患者得益于内分泌药物长期治疗那样,长期应用有效中药,通过发挥其独特的多靶点系统调节作用实

现对肿瘤“慢病”治疗的效果。

最后,引用汤钊猷院士 2014 年撰写的《癌转移研究的几个重要问题》结语的一段话:“根据癌转移的新观念,在尽可能消灭肿瘤的基础上,应重视‘改造’战略的应用。它包括对残癌的改造,使之改邪归正;包括对机体的改造,以提高机体自身的抗癌能力;而要达到此目的,全身性干预将是重点^[31]。”

【关键词】 肿瘤; 炎症; 慢性病

【中图法分类号】 R730.5 【文献标识码】 A

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] 赵平, 陈万青. 2010 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011:2.
- [3] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(1):10-21.
- [4] Stingl J, Caldas C. Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(10):791-799.
- [5] Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer[J]. Nature, 2012, 482(7385):347-355.
- [6] McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(8):717-727.
- [7] Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, et al. Cardiac side effects of chemotherapy: state of art and strategies for a correct management[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12(1):106-116.
- [8] MacDonald V. Chemotherapy: managing side effects and safe handling[J]. Can Vet J, 2009, 50(6):665-668.
- [9] Valent P, Bonnet D, De Maria R, et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(11):767-775.
- [10] Visvader JE. Cells of origin in cancer[J]. Nature, 2011, 469(7330):314-322.
- [11] Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity[J]. Nature, 2013, 501(7467):328-337.
- [12] Massagué J. G1 cell-cycle control and cancer[J]. Nature, 2004, 432(7015):298-306.
- [13] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. Nature, 2001, 414(6859):105-111.
- [14] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917):860-867.
- [15] Medema JP, Vermeulen L. Microenvironmental regulation of stem cells in intestinal homeostasis and cancer[J]. Nature, 2011, 474(7351):318-326.

- [16] Jenq RR, van den Brink MR. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; individualized stem cell and immune therapy of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*,2010,10(3):213-221.
- [17] Anderson MR, Green HN. Implications of the immunological theory of cancer to multiple causes [J]. *Nature*, 1965, 208(5008):338-339.
- [18] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. *Cell*, 2011,144(5):646-674.
- [19] Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns; causes and prevention[J]. *Lancet*,2014,383(9916):549-557.
- [20] Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing[J]. *Nature*,2007,448(7155):767-774.
- [21] Ribatti D. Cancer stem cells and tumor angiogenesis[J]. *Cancer Lett*,2012,321(1):13-17.
- [22] Zhao Y, Bao Q, Renner A, et al. Cancer stem cells and angiogenesis[J]. *Int J Dev Biol*,2011,55(4/5):477-482.
- [23] Li PW. Application of traditional Chinese patent drugs in cancer treatment[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*,2011,33(5):400.
- [24] Baumann S, Fas SC, Giaisi M, et al. Wogonin preferentially kills malignant lymphocytes and suppresses T-cell tumor growth by inducing PLC gamma 1- and Ca²⁺-dependent apoptosis [J]. *Blood*,2008,111(4):2354-2363.
- [25] Bergh J, Mariani G, Cardoso F, et al. Clinical and pharmacokinetic study of sunitinib and docetaxel in women with advanced breast cancer[J]. *Breast*,2012, 21(4):507-513.
- [26] Zhang N, Kong X, Yan S, et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis [J]. *Cancer Sci*,2010,101(11):2375-2383.
- [27] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target[J]. *Nature*,2005,438(7070):967-974.
- [28] 胡保全,唐鹏,齐晓伟,等. 槐耳清膏对乳腺癌细胞系 SUM-159 细胞干性特征的影响 [J]. *第三军医大学学报*,2013,35(11):1107-1110.
- [29] Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age [J]. *J Clin Oncol*,2011,29(36):4828-4836.
- [30] Dewan MZ, Terunuma H, Takada M, et al. Role of natural killer cells in hormone-independent rapid tumor formation and spontaneous metastasis of breast cancer cells in vivo [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2007,104(3):267-275.
- [31] 汤钊猷. 癌转移研究的几个重要问题 [J]. *中华消化外科杂志*, 2014,13(3):161-164.

(收稿日期:2015-01-25)

(本文编辑:罗承丽 宗贝歌)

陆正鑫,姜军. 癌症全身治疗难点问题的思考及展望[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*,2015,9(1):1-4.

1915
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
中华医学学会