

谈肿瘤研究中的若干问题

程书钧



〔作者简介〕 程书钧,我国著名实验肿瘤、肿瘤化学和遗传毒理学专家,中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院研究员,博士生导师,中国工程院院士。现任中国环境诱变剂学会理事长、中国抗癌协会副理事长。主要从事肿瘤变分子机制和肿瘤分子标志谱研究,先后主持了国家“七五”、“八五”、“九五”肿瘤攻关课题,获得3项部级科技成果奖,现为国家重点基础研究发展规划“973”肿瘤项目《恶性肿瘤癌变机理及早期诊治与预防的基础研究》和北京市重大肿瘤专项的首席科学家。

一、抗击肿瘤阵线要前移

无论是在世界范围还是在中国,在肿瘤研究方面都有巨大投入。但是,肿瘤治疗效果仍然不能令人满意,无论是发病率还是病死率,依然呈上升态势。从慢性病角度说,肿瘤已成为人类健康的巨大挑战。肿瘤的发生发展经历易感阶段、癌前病变和侵袭性阶段,而我们目前的治疗主要集中在侵袭性阶段,即中晚期肿瘤阶段。这样的局面,从征服肿瘤的角度看,尚处于初级水平。人类最终控制肿瘤的关键不应该在中晚期阶段,今后必定会从中晚期肿瘤向早期、癌前病变甚至易感阶段推进。这也和我国《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020年)》提出的“疾病防治重心前移”战略相符。

肿瘤治疗战略重心前移包括两层含义,其一是通过改变生活方式等预防肿瘤,另外就是治疗癌前病变。要实现这种“前移”虽然难度很大,但应该看到,科技的发展使癌前病变治疗已有成功先例。例如,通过巴氏染色可检出宫颈上皮不典型增生和原位癌,凡是对这些宫颈癌前病变采取早期诊断和治疗的国家,宫颈癌发病率能降低80%以上;而不采取这些措施的国家,宫颈癌仍然是女性主要癌症死因之一。临床医师在肿瘤治疗中应该认识到,慢性病的控制关键在于战略重心前移,早期肿瘤控制得越多,中晚期肿瘤就会越少,而更进一步的“前移”则是易感者的筛查和综合治疗,这样带来的效益将不仅仅是生存期的延长,而是具有战略意义的全局改变。

二、靶向治疗离不开个体化

肿瘤内科发展的趋势之一是个体化治疗,另外就是靶向治疗。肿瘤的发生发展,特别是晚期阶段,是多种基因异常改变叠加后的非常复杂的结果,而且不同个体的基因突变谱存在显著差异,导致传统化疗的疗效存在显著的个体差异。现在,临床上开始考虑并发展个体化治疗。

近几年来,肿瘤靶向治疗应该说取得了巨大进步,但目前看其疗效仍然有限。个体化也是靶向治疗的发展方向,靶向治疗疗效的提高和个体化敏感患者的选择是密切相关的。据报道,对于未经选择的乳腺癌患者,曲妥珠单抗的治疗有效率为11%~26%,而对HER-2阳性患者,有效率可达34%。但是,患者即使接受了HER-2检测,也有20%结果不准确,另外还有10%~40%的患者无HER-2资料。可见,在该靶向治疗药物实际应用中,哪些指标可以判断其个体化治疗质量,依然值得深入研究。另外,某些靶向药物的敏感人群仍未明确。例如,在我国非小细胞肺癌患者中,到底哪些亚群对吉非替尼敏感,现在依然无法下定论。我们的一项北京市重大专项课题正对此进行研究,旨在发展一种评估方法,可在临床治疗前提供明确的报告,指明个体是否对该药敏感,从而可以接受其治疗。当前条件下理想的个体化靶向治疗应该符合下列要求:靶向治疗机制明了,其针对的治疗靶点明确;有明确的客观指征可供临床医师确定适宜治疗的患者个体;能显著延长患者生存期,而且其显著性不仅仅具有统计学意义;一种药物应该适用于有相同信号传导通道异常的多种肿瘤;药物应该有

协同性,可联合应用。

三、肿瘤研究宜临床推动基础

我国开展肿瘤控制工作应关注三个关键环节:第一,加强肿瘤临床研究,建立临床研究资料和数据库;第二,建立高通量的技术平台,如基因测序,最新的DNA、RNA、蛋白系统高通量生物学平台;第三,发展生物信息学。其中,第一个环节是核心。我国是肿瘤资源大国,但资源利用非常不充分,现在采用的很多指南、治疗模式基本上来自国外,很少有针对我国患者长期观察得出的中国肿瘤治疗指南。问题症结在于,我国临床上对肿瘤患者治疗后的随访、随诊抓得不够。2002年生理学或医学诺贝尔奖获得者布伦纳(Brenner)在2008年的美国癌症研究学会(AACR)年会上发表演讲,号召肿瘤研究应该“from bedside to bench”,意即要从临床到基础,而非由基础到临床。

Brenner 还说,在肿瘤研究中人就是最好的试验模型,不必采用动物模型,强调了应该由临床来推动基础研究。

我国应培养出一批临床战略科学家,由他们来引导中国的肿瘤研究。我国很多肿瘤研究学者都是基础研究者,这种局面应该改变,尽管我自己也是基础研究者。应该由临床科学家来指导临床肿瘤研究。但是,现在看来,真正能静下心来,花时间进行临床研究的临床肿瘤医师并不多。非常希望我国能有临床肿瘤医师认识到他们肩负的任务的重要性,并尽快成长起来施行革新,推动未来的研究发展。他们关注的不是将来能发表多少论文,而是中国肿瘤治疗的整体战略性改革,并且要为之长期奋斗。

(转载自2008年7月24日《中国医学论坛报》,本刊略有改动)

(上接第18页)

- 4 Yu ZJ, Yu JW, Cai W, *et al.* Evaluation of HCPTd1, d14 - double passaged intervening chemotherapy protocol for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 5221 - 5225
- 5 Morsi MI, Hussein AE. Evaluation of tumour necrosis factor - α , soluble P - selectin, gamma - glutamyl transferase, glutathione S - transferase - pi and alpha - fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma before and during chemotherapy [J]. *Br J Biomed Sci*, 2006, 63: 74 - 78
- 6 沈卫东, 黄介飞. 肝癌特异性 GGT 诊断肝癌的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(9): 1119 - 1122
- 7 秦成坤, 张启华, 徐健, 等. 肝癌组织端粒酶逆转录酶 hTERT 基因及 GGT - mRNA - H 亚型表达与肝癌早期诊断的研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2005, 8(3): 51 - 53
- 8 Shimizu A, Shiraki K, Ito, *et al.* Sequential fluctuation pattern of serum desgamma-carboxy prothrombin levels detected by high - sensitive electrochemiluminescence system as an eystem as an early predictive marker for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis [J]. *Int Mol*, 2002, 9(3): 245 - 250
- 9 万文徽. 肿瘤标志临床应用与研究进展[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 75
- 10 Cl - Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, *et al.* Enhanced detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Control*, 2005, 12(4): 248
- 11 姜宇海. α - L - 岩藻糖苷酶对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. *中国当代医学*, 2008, 7(8): 33

- 12 王勇. α - L - 岩藻糖苷酶和甲胎蛋白对原发性肝癌的诊断[J]. *青海医药杂志*, 2008, 38(5): 47 - 48
- 13 余彬彬, 苏建家. 原发性肝细胞癌血清学标志物新进展[J]. *医学研究杂志*, 2006, 35(10): 74 - 76
- 14 Garcia - Lazaro JF, Thieringer F, Luth S, *et al.* Hepatic over - expression of TGF - β 1 promotes LPS - induced inflammatory cytokine secretion by liver cells and endotoxemic shock [J]. *Immunol Lett*, 2005, 101(2): 217 - 222
- 15 王冰, 满晓波, 王烈. 大鼠肝癌发生发展过程中的转化生长因子 - β 1, β 2 和转化生长因子 - β 受体 1, β 受体 2 编码基因表达及意义[J]. *福州总医院学报*, 2007, 14(4): 237 - 238
- 16 姚登福. 细胞因子在肝细胞癌变中的作用与机制[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(5): 378 - 379
- 17 卜召祥, 姚登福, 杨大明, 等. 血浆转化生长因子 - β 1 对肝癌诊断的临床价值研究[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2005, 25(1): 1 - 3
- 18 邱历伟, 姚登福, 黄峰, 等. 慢性肝病患者 TGF - β 1, TNF - α 和 MMP - 13 表达与临床价值研究[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2005, 25(4): 244 - 246
- 19 Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, *et al.* Glypican - 3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 6245 - 6254
- 20 Capurro M, Wanless IR, Sherman M, *et al.* Glypican - 3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125: 89 - 97

(收稿: 2009 - 10 - 20)

(修回: 2009 - 12 - 18)