

临床肿瘤 50 年：创新发展

孙 燕



〔作者简介〕 孙燕,1956 年毕业于北京协和医学院医学系获博士学位,从 1959 年开始在中国医学科学院肿瘤医院工作。亚洲临床肿瘤学会主席和中国癌症研究基金会副主席,中国工程院院士。40 多年来从事肿瘤内科治疗的临床及实验研究工作,曾因主持我国和国外发展抗肿瘤新药的临床试用多次在国内外获奖。近年来开发的抗新生血管药物恩度和参一胶囊在临床上广泛应用。将祖国医学中“扶正培本”的治则和现代临床免疫学结合,证实了传统中药黄芪、女贞子、芦笋、仙灵脾等可促进病人免疫功能的恢复,祛除 T 抑制(Ts)淋巴细胞的活性,保护肾上腺和骨髓功能;辅助放疗、化疗应用,可以提高远期生存率。主持编写《肺癌》、《临床肿瘤内科手册》、《中西医结合防治肿瘤》、《WHO 癌症止痛指导原则》、《内科肿瘤学》等专著。

2009 年是我国建国 60 周年,在这 60 年里,我国的卫生事业发展也发生了翻天覆地的变化。建国后 10 年,卫生工作的重点放在控制急性传染病、新生儿死亡、地方病和营养不良等迫切需要解决的问题。那时,居民死亡原因中癌症不在前 10 位之内。由于卫生工作的发展,我国政府从 20 世纪 50 年代后期开始重视癌症问题,也开始了比较全面的规划、建设和研究。半个世纪以来,由于多种原因,肿瘤的发病率越来越高,在多数国家,包括我国,已位于居民死亡原因的前列,在卫生工作中越来越占有重要的地位(表 1)。因此,如何控制肿瘤的发生、降低发病率和病死率,以及研究各种肿瘤治疗方法,成为受到广泛重视的任务。

表 1 不同年代肿瘤在我国居民常见死亡原因的顺序

年代	北京市	全国
1950	11	-
1964	4	5
1976	2	3
1999	1	2
2005	1	2
2006	1	1

一、两次大讨论确定临床肿瘤学方向

从 20 世纪 50 年代末我国政府开始重视肿瘤问题以来,曾经有过两次重要的大讨论。一是 50 年前中国医学科学院肿瘤医院建院之初,在几位临床肿瘤学元老吴恒兴教授(时任中国医学科学院肿瘤医院

院长)、金显宅教授(时任中国医学科学院肿瘤医院顾问)和李冰教授(时任中国医学科学院肿瘤医院党委书记兼副院长)的领导下,对我院发展方向进行了讨论,决定以综合治疗为主要途径。1959 年末,在卫生部钱信忠部长主持下,第 1 届全国肿瘤学大会在天津召开。根据中央方针,与会者就临床肿瘤学发展达成了 4 项共识,即预防为主、中西医结合、基础研究与临床研究结合、综合治疗。

第 2 次是在 20 世纪 70 年代周恩来总理对肿瘤界做出的重要指示:肿瘤是多发病、常见病;应当深入调查摸清我国的发病情况,并采取预防措施;结合我国具体情况和实践经验编写我国自己的参考书;大力开展高发区研究等。周总理的指示指导了我国临床肿瘤学前进的方向,也是我们取得一些成就的重要指导原则。

二、高发区现场研究获国际认可

根据周恩来总理“摸清我国肿瘤发生情况”的指示,我们开展了全国肿瘤发病率和病死率的调查,以及在高发区开展了研究工作,这些工作受到国际上广泛的认可。

1. 河南林县食管癌现场研究:1959 年中国医学科学院阜外心血管病医院吴英凯院长组织食管癌防治协作组到河南省林县调查,并在 1959~1960 年开展了 1700 万人口地区大面积普查。1966 年 2 月北京日坛医院正式派出综合医疗队。在调查的基础上,卫生部全国肿瘤防治办公室组织了全国 1973~1975 年居民死亡回顾调查,并编写了著名的《中华人民共和国恶性肿瘤地图集》,受到全世界同行的重视。

作者单位:100020 中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院

2. 江苏启东肝癌现场研究:1974 年中国医学科学院肿瘤医院孙宗棠与上海的汤钊猷等在江苏启东开展大规模肝癌筛查工作,并提出了“小肝癌”和“亚临床肝癌”等概念,很快得到国际上的关注。美国国立癌症研究所(NCI)将 1979 年度金质奖章授予孙宗棠、汤钊猷和朱源荣 3 位医师,以表彰他们在肿瘤早期诊断、早期治疗方面做出的巨大贡献。1986 年“小肝癌的诊断与治疗”获得国家科技进步一等奖。

3. 云南个旧锡矿肺癌现场研究:1975 年 2 月下旬,李冰和有关人员到个旧调研。以后每年派医疗队去那里工作 2~6 个月协助开展筛查和治疗。1986 年在昆明和个旧组织了国际会议,邀请 8 个国家的有关专家解决了病因问题的争论。1981 年笔者在美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上介绍了云锡肺癌的情况,受到广泛关注。以后美国 NCI 邀请云锡矿工肺癌研究人员到美国讲学交流,并达成一些合作项目。

4. 子宫颈癌现场研究:1986 年中国医学科学院肿瘤医院组成多学科现场工作组,1987 年多次举办培训班,1988 年正式开始筛查,以后进行追踪观察,完成了“七五”和“八五”国家攻关课题的现场任务。林毓纯等首次在我国子宫颈癌组织中发现一种新的类型 HPVⅢ型(HPV58 型)。此项工作曾获得 1995 年卫生部科技进步一等奖。

三、内科治疗成为肿瘤治疗的重要手段

中国医学科学院肿瘤医院成立时,经过论证制定了以综合治疗为模式的方向。今天,综合应用现有的可能方法诊断、防治肿瘤已经深入人心,为广大国际国内学术界所接受,但在当时还是难能可贵和具有远见的。吴桓兴是一位放射肿瘤学家,金显宅和李冰则是外科肿瘤学家,但他们共同支持和创建了一个正在发展的新兴学科——内科肿瘤学。当时,他们已经清楚地认识到内科治疗将成为肿瘤治疗中不可缺少的重要手段之一。笔者于 1976 年总编《实用肿瘤学》时与吴桓兴、金显宅两位前辈讨论肿瘤综合治疗的界定,根据他们的想法写下了以下定义:“根据病人的机体状况,肿瘤的病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋向,有计划地、合理地应用现有的治疗手段,以期较大幅度地提高治愈率”。

国际肿瘤学界早已肯定综合治疗的结果在多数肿瘤中优于单一治疗。如 Abeloff 等的专著《临床肿瘤学》中已有综合治疗一章,在日本将综合治疗称为“多学科治疗”或“集学治疗”,都是指多学科互相学

习、补充,共同配合争取更好地治疗病人。很多研究单位和医院在学科以外还有综合治疗组或研究组。可以不夸张地说,在临床肿瘤学中多数重大进展都和综合治疗分不开。如果我国临床专家能够充分发挥中医辨证论治、扶正祛邪的指导思想和我国在这一方面的传统,提高综合治疗的水平,将有可能对世界医学做出我们民族的贡献。这是重视病人机体和疾病两个方面,并且不排斥任何有效方法,而且目的明确。“较大幅度提高治愈率”的全面定义,是对我们的临床实践有重要指导意义的定义。我们强调要事先多商量讨论,充分估计病人最大的危险是局部复发还是远处播散,辨证论治,最大限度地做到合理安排治疗,为病人带来裨益。我们可以从几种综合治疗的模式看到临床肿瘤学的发展,从辅助放化疗、术前放化疗,到通过化疗和(或)放疗使不能手术的病人变为可以手术,再到放疗和化疗综合和近 10 年来发展起来的靶向药物的应用,每一个进步都在改善病人的生存率。尽管国内肿瘤防治现状还不能令人满意,还有很多需要改善,但我们认为,50 年来的努力是有效和富有成果的。

四、体会和展望:创新挽救病人攻克重点向“中间地带”延伸

回顾一下近半个世纪肿瘤治疗的历史,我们把常见肿瘤从局部到播散的趋向排成一个疾病谱(表 2),就可以清楚地看到,最初被治愈的肿瘤是那些相对来说比较局限、分化较好、较少转移的皮肤癌、宫颈癌、头颈癌和早期乳腺癌。这一类肿瘤的治愈主要应归功于手术和放射治疗。播散甚至区域性淋巴结转移,在那时都被列为“比较难治”,而多处转移则意味着“不治”。而近 50 年来主要解决的恰恰就是这些肿瘤,因为化疗着眼于增生,把增生过程中必要的物质特别是 DNA 作为靶点;生物治疗则着眼于肿瘤发展过程中的机体免疫,特别是细胞免疫的功能缺失;靶向治疗则是针对各类基因和转导过程的调控;基因治疗也有可喜前景。所以,近 50 年来,有很多后一类肿瘤已得到治愈,这是由于对肿瘤生物学特别是播散规律、微小转移和对调控机制的认识和内科治疗的发展而实现的。我们相信:这种左右两端的成功,必然会向目前解决还不够理想的“中间地带”延伸,早晚有一天会汇合,也就是能够根治大部分肿瘤患者,这就是肿瘤学家的乐观主义。毋庸置疑,由于肿瘤病因、发生、发展以及生物学行为的复杂和不均一性,这一进程可能需要几代人才能完成。

表 2 肿瘤的增生与播散趋向谱

局限				播散
皮肤癌	食管癌	卵巢癌	恶性淋巴瘤	白血病
宫颈癌	胃癌	前列腺癌	睾丸肿瘤	多发性骨髓瘤
头颈部癌	大肠癌	非小细胞肺癌	骨肉瘤	绒癌
	肝癌	乳腺癌	小细胞肺癌	

五、分子靶向治疗与传统医学理论结合

另一个有趣的现象是分子靶向治疗和我国传统医学理论的结合。中医有“辨证论治”和“同病异治、异病同治”的理论,根据这个理论就很容易理解靶向治疗。只是我们目前辨的不是寒热虚实,而是基因突变、受体和关键的酶。例如 2009 年发布的在具有

(上接第 76 页)

相关,但与肿瘤临床分型无明显关系。这提示 RECK 作为肿瘤转移抑制基因在喉鳞癌的浸润和转移中起着重要的抑制作用。高表达的 RECK 基因可以保护细胞外基质及基膜不被肿瘤细胞降解,从而使其向淋巴管浸润的能力大大降低,不易于形成淋巴结转移。Kumamoto 等^[6]对 10 例牙胚瘤、40 例良性成釉细胞瘤、5 例恶性成釉细胞瘤进行研究发现在成釉细胞瘤中恶性程度越高 RECK 表达越低,RECK 的表达与肿瘤期分级呈负相关。这与我们的实验结论相吻合。肿瘤转移抑制基因 RECK 在喉鳞状细胞癌中抑制浸润和转移的作用在逐渐被阐明,这些进一步丰富了喉癌的基因治疗手段,使得 RECK 基因在喉癌诊断及预后评估中越来越具有突出的临床价值,有着光明的应用前景。

3. RECK 基因与 MMP-9 基因表达的相关性及作用机制:细胞外基质及基膜 (ECM) 是肿瘤浸润转移的一大屏障,其平衡的维持对于肿瘤向黏膜下及深部浸润有重要的保护作用。平衡一旦被破坏,肿瘤的侵袭性将大大提高,发生淋巴结转移及深部浸润的概率也将大大提升。MMP-9 是 MMP 家族的重要一员,其最重要的作用就是降解 ECM,破坏这种屏障作用,间接上促进肿瘤的浸润和转移。在喉癌中这种作用也得到了突出的体现,MMP-9 的高表达促进了肿瘤向黏膜下的浸润及颈部淋巴结的转移。RECK 基因则对 ECM 起到良好的保护作用,在无 RECK 基因表达的情况下,MMP 的过表达可导致 ECM 过度降解,血管及周围组织完整性降低,促进新生血管形成;相反,RECK 基因的高表达可抑制新生血管的形

成。Her-2 基因过度表达的胃癌应用曲妥珠单抗治疗取得优异效果等,这是异病同治的最好例证。针对表皮生长因子受体 (EGFR) 的单克隆抗体西妥昔单抗和泰新生;针对血管内皮生成因子 (VEGF) 的抑制剂以及很多多靶点药物例如索拉非尼、舒尼替尼等对其他肿瘤也可能有效,目前正在进行大规模的临床试验,有望更好地实现异病同治。靶点的诊断必然会成为未来癌症诊断以及个性化治疗方案制定的必要步骤。当前最热门的课题则是诊疗个体化。正是基于我国的传统医学理念,在诊疗个体化上我国临床肿瘤学家也应当做出更多的贡献。

(转载自 2009 年 11 月 19 日《医师报》,本刊略有改动)

成。RECK 基因及 MMP 的相互调节对于 ECM 的平衡具有重要的作用。本实验中 RECK mRNA 与 MMP-9 mRNA 在喉鳞癌组织中的表达呈负相关 ($r = -0.907, P < 0.01$),这也进一步证实了这种机制存在的可能性。我们可以进一步探索这对基因在喉鳞癌发生,发展中所起到的作用,找到有效抑制喉肿瘤深部浸润及远端转移的基因靶点。这对于喉鳞癌的生物治疗及基因治疗有着重要的临床意义,为我们提供新的思路。

参考文献

1 Fujimura M, Watanabe M, Shimizu H, *et al.* Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) in cerebral cavernous malformations: immunohistochemical analysis of MMP-2, -9 and TIMP-2. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007,149(2):179-183

2 Charners A F, M at risian LM. Changing view s of the ro le of mat rix metallo ro teinases in metastasis. *J N at l Cancer In2 st*, 1997,89:1260-1270

3 Qian X, Rothman VL, Nicosia RF, *et al.* Expression of thrombospondin-1 in human pancreatic adenocarcinomas; role in matrix metalloproteinase-9 production [J]. *Pathol Oncol Res*,2001,7(4):251-259

4 Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, *et al.* Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1998,95(22):13221-13226

5 Makoto Noda, Junseo Oh, Rei Takahashi, *et al.* RECK: A novel suppressor of malignancy linking oncogenic signaling to extracellular matrix remodeling. [J] *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003,22:167-175

6 Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of MT1-MMP, RECK, and EMMPRIN in ameloblastic tumors. *J Oral Pathol Med*, 2006,35(6):345-351

(收稿:2009-11-01)