

胃癌诊治的变革与转化

季加孚

〔作者简介〕 季加孚,教授、主任医师、博士生导师。现任北京大学临床肿瘤学院院长,北京肿瘤医院院长,北京市肿瘤防治研究所所长,教育部恶性肿瘤发病机制及转化重点实验室胃癌研究室主任,北京肿瘤医院肿瘤生物样本库主任,胃肠肿瘤外科主任,北京大学临床肿瘤学院外科教研室主任、胃癌诊疗协作组首席专家。中国抗癌协会胃癌专业委员会主任委员,中华医学会外科学分会全国委员、国际合作部主任。美国外科学院(ACS)会员,亚洲外科学会(ASA)常委,国际外科医师暨胃肠道医师协会(IASGO)学术委员会委员,国际胃癌协会(IGCA)会员,欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)会员,欧洲IASGO学院外科学客座教授。担任《Digestive Surgery》、《Annals of Surgery》(中文)、《中华医学杂志》、《中华胃肠外科杂志》、《中国实用外科杂志》等多种国内外期刊的编委。研究方向主要以胃癌的临床综合治疗和分子机制为重点,牵头国内外相关临床试验(国际胃癌CLASSIC研究、结肠癌MASCOT、ACCElox研究等),作为项目负责人主持和参与消化道肿瘤临床及基础科研项目26项,其中国际合作项目3项、国家级9项、省部级4项。先后承担了国家“十一五”、“十二五”支撑计划、国家“863”项目、国家自然科学基金项目、北京市科委重大项目、北京大学人类疾病基因研究中心项目等多项重大课题的研究。与美国斯坦福大学合作研究胃癌特异基因表达谱,同期建立并完善了规范化标本采集及管理的肿瘤组织标本库。先后于国内外学术期刊发表论文100余篇,总影响因子达130.7,编写和编译学术著作8部。培养硕士、博士研究生、博士后40余人。曾获“北京市科学技术进步三等奖”。

一、疗效评价标准的发展与现状

疗效评价是临床医生决定患者是否继续治疗或研究者决定研究项目是否继续进行的重要依据。疗效评价标准的发展过程,即是一个由无序进入规范,由规范整合为标准,再由标准转化为指南的过程。在胃癌治疗的120余年的历史演变过程中,这个转变不断地重复着,从而推动着人们对于胃癌诊疗认识的不断深入。

1. WHO标准:1960年,美国国家癌症研究所(NCI)的Zubrod等首次提出了癌症化疗疗效评价标准的概念和方法。之后NCI确定了以二维测量法计算肿瘤面积,通过对比治疗前后肿瘤面积和临床表现作为判断疗效评价标准,同时对缓解期认定、肿瘤测量时间等进行了规定,成为当时临床药物试验疗效评价的基准。直到1976年,Moertel和Hanley聘请16位肿瘤专家分别用此方法评价6对人造肿瘤的大小变化,发现肿瘤缩减50%和25.0%时,同一测量者及不同测量者之间存在显著的测量差异。为此,WHO于1979年聚集欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)、NCI等多个组织的肿瘤专家制定出目前所熟知的WHO实体瘤疗效评价标准。

2. RECIST标准:经过20余年的实践,各国学者发现这种测量的人为误差仍没有消除。同时,不同研究者对于可测量病灶和可评价病灶的不同解释也降低了临床试验结果的可比性,从而影响了结论的可靠性。为此1994年起,EORTC、NCI及加拿大国立癌症研究所开始确定新的实体瘤疗效评定标准RECIST,最终发表于2000年2月的《美国国立癌症研究所杂志(JNCI)》。

与WHO标准相比,RECIST标准采用更为简单易用的单径测量方法,新标准还确定了肿瘤病变需要测定的数量和最小尺寸,从而有效地减少了测量误差,更适用于临床应用,且更具科学性。鉴于这些特点,RECIST标准目前已成为国际肿瘤界认同的标准。不过,由于仍是单纯依据肿瘤大小变化对疗效进行评估,因此RECIST标准在缓解判定等方面仍存在较明显局限性,而且,肿瘤缩小是否意味着长期生存也存在较多的争议。

制定一个更为与时俱进的实体瘤评价标准,才能更合理地评价肿瘤治疗效果。未来评价实体瘤疗效,除了采用已有的标准外,还需结合最新检测技术的进展(如PET扫描、免疫组化技术、流式细胞学)并考虑患者个体化的疗效评价。新版RECIST在肿瘤功能评估方面已做出了初步的尝试,但该方法仍有待于积累更多的数据支持。

二、胃癌治疗的沿革与转化

化学治疗:胃癌化学治疗从晚期胃癌化疗起步,逐步推广到围手术化疗及区域化疗。1960 ~ 1990 年,化疗相关临床试验大多数是无对照的Ⅱ期临床验证,这些结果可信度较差。1990 年以后,重视循证医学开始成为临床实践与研究的通行规范,其要求对化学治疗的有效性与安全性评价必须进行大样本随机对照试验,基本原则是设立对照、随机分组及盲法试验,从而使结论客观、公正、公平、可靠。21 世纪以来,大样本多中心的Ⅲ期随机对照试验(RCT)明显增多,高水平的证据得到国际肿瘤学界共识,并变为进展期胃癌的规范化临床实践指南。

三、重视胃癌的转化医学研究

1. 基础医学与临床医学出现鸿沟:尽管从 20 世纪 70 年代开始,以分子生物学为代表的基础医学领域出现了一系列突飞猛进的发展,但这种发展的结果却导致了基础医学与临床医学的割离。虽然期间也有很多基础研究的结果逐渐向临床转化,例如甲胎蛋白(AFP)在肝癌的应用等,但这种转化已无法满足临床医学对疾病诊断和治疗的需求。

因此,从基础医学到临床医学之间形成了一条鸿沟,被人称之为“基础医学和临床医学之间的死亡谷”。例如,1971 年至今,美国用于肿瘤预防方面的研究经费多达 2000 余亿美元,发表了 156 万篇与肿瘤相关的研究论文,但并没有从根本上提高肿瘤防治的效果。另一个方面,肿瘤花费却逐年攀升。据美国癌症协会的报道,美国在 2008 年用于肿瘤防治上的费用达到了惊人的 8950 亿美元。可以说,近年来肿瘤的治疗研究虽然取得了相当大的进展,但人类健康却并没有从这些进步中获得最大的收益。

2. 转化医学推动医学理念向基于分子分型的个体化治疗转变:在这样的背景下,转化医学应运而生,担当起破除屏障、化解矛盾的重任,致力于弥补基础与临床之间的“鸿沟”,即实现从实验室到病床(bench to bedside),再从病床到实验室(bedside to bench)的连续过程。

ToGA 试验开创了胃癌个体化靶向治疗新时代;明确了晚期胃癌患者在确诊时应接受 HER-2 检测,对 HER-2 表达阳性的患者曲妥珠单抗将成为最佳治疗选择。但在全球胃癌患者中,HER-2 阳性率不足 1/4,而且即使检测出 HER-2 阳性,仍有近半数对曲妥珠单抗疗效不佳,所以 HER-2 是否能成为曲妥珠单抗疗效预测的唯一标志物尚待进一步研究。另外与其他化疗药物的联合应用是否能获得更高的疗效和生存期也值得探索。

因此,转化医学带给我们的并不只是新型的药物,也不仅仅是药物研发模式的转变,而是推动医学理念向基于分子分型的个体化治疗转变的关键推力。恶性肿瘤是多病因疾病,发病机制相当复杂,疾病异质性也很大。因此,采用单一方法来进行疾病诊治显然是不行的,“一刀切(one size fits all)”的医疗时代已经过去。未来“分子医学”的目标是基于患者的遗传、分子生物学特征和疾病特征进行分子分型,并以此为基础选择并实施个体化的治疗,实现有效、最佳、经济和最小不良反应的肿瘤治疗目的。

3. 转化医学内涵的 3 个层次:近年来,也有学者指出转化医学并不仅仅是将在实验室获得的关于疾病病理及治疗机制的新认识开发出新的临床使用手段用于对疾病的诊断、治疗和预防等,其概念还有新的内涵,即“将研究结果、结论应用到日常临床及医疗保健工作中”,是一个将医学研究成果普及大众的过程。前者被称为 T1,后者则被称为 T2。

来自美国的资料显示,2002 年美国国立卫生研究院(NIH)的研究预算有 41% 用于对应用型研究(T1)的支持,而其中对于医疗健康研究(T2)的支持率却仅为 3.1%。而从整个人类社会发展的角度来说,T2 的作用要大于 T1。

因此,转化医学的理念应体现在 3 个层次:一是将实验室、临床研究成果用于提高疾病防治效果;二是将研究成果用于制定预防、保健决策;三是将实验与临床研究作为制定卫生法规的依据。

(转载自 2012 年 7 月 19 日《医师报》)

欢迎订阅

欢迎赐稿