

浅谈人类对癌症的认知和癌症治疗的三次飞跃

曹鹏程

(山西省生物研究院有限公司, 山西 太原 030006)

摘要: 癌症作为全球第二大高致死率疾病, 严重影响着人类健康。从外科手术、放疗、化疗结合根除肿瘤到分子靶向治疗肿瘤, 再到肿瘤免疫治疗, 人类对癌症的认知和癌症治疗经历了三次里程碑式的飞跃。人类在治疗癌症的路上不断取得突破, 同时也面临着更多的机遇和挑战。

关键词: 癌症; 分子靶向肿瘤治疗; 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点

中图分类号: R473

文献标识码: A

DOI: 10.15913/j.cnki.kjycx.2019.15.036

癌症 (Cancer), 也被称为恶性肿瘤, 源于机体某些组织的体细胞经突变导致增殖机制失常并无限增生、形成异常的肿瘤组织。除此之外, 一旦形成恶性肿瘤, 癌细胞除了在病灶处生长失控外, 一些癌细胞通过细胞表面信号分子的进化而获得浸润性, 进而突破组织屏障经由循环系统和淋巴系统转移至身体的各个器官。

根据最新的中国恶性肿瘤流行情况分析统计, 在中国因癌症死亡的人数比例约 23.91%^[1]。积极研究癌症病理并且找到有效的癌症治疗方法一直是过去两百多年医学研究的重中之重。在与癌症漫长的对抗中, 医学研究者们不断地推进着对癌症病理的认知, 不断提出相对应的治疗策略。在这一过程中, 人类对癌症的认知和癌症治疗的方法有三次里程碑式的飞跃。

1 第一次飞跃

第一次飞跃即以外科手术、放疗、化疗手段为主清理机体癌变组织, 有确切记载的第一例肿瘤外科手术在 1809 年, 得益于当时麻醉和无菌技术的进步, Ephraim McDowell 医生为患者切除了卵巢肿瘤, 患者在术后存活了长达 30 年^[2], 这一例传奇的手术为脏器恶性肿瘤的治疗带来了可能性。而在这一实践的过程当中, 人们认识到癌症在偏早期的单一组织病变中表现为局部的恶性肿瘤增生, 因此通过手术切除局部病变组织可以在一定程度上从患者体内分离癌细胞以实现治疗目的。

但是癌症的发展往往伴随着癌细胞扩散和转移, 使得癌细胞在一定发展阶段时表现出了全局性扩散, 另外由于机体的一些特殊病变位置 (如淋巴系统、脑癌等病灶), 外科手术无法发挥其作用。放疗, 即肿瘤放射治疗, 通过 X 射线、放射性同位素产生的 α 、 β 、 γ 射线以及电子束、质子束等粒子束对肿瘤组织进行一定强度的辐射。由于早期的癌细胞氧含量高、增殖活跃, 并且极大比例的癌细胞处于分裂期, 在接受同等强度射线时癌细胞的放射敏感性较机体正常组织

更高, 因此, 在保障正常组织耐受的情况下, 一定强度的放疗可在局部范围内倾向性地杀死癌细胞。1895 年德国科学家 Röntgen 发现了 X 射线, 次年则由 Grubbe 将 X 射线的天然放射性利用于病理研究并治愈了一名乳腺癌患者^[3], 自此开启了癌症的放疗之路。

然而, 外科手术与放疗均限于局部肿瘤细胞的清除, 无法清除扩散到体液系统或其他特殊组织的癌细胞, 通过内科手段利用具有一定抑癌作用的药物治疗肿瘤可以作为一种有效补充, 即人们常说的化疗——癌症化学治疗。1946 年美国医生 Gilman 和 Pilips 第一次用氮芥治疗了淋巴瘤后^[4], 化疗方法极大程度地成为外科手术和放射治疗这类局部治疗手段的补充: 通过口服、注射、体腔给药等方法给药, 药物随内循环传递至患者的器官和组织。化疗药物对细胞 DNA 和 RNA 复制 (如烷化剂、抗代谢药的作用) 进行干扰和抑制, 或作用于细胞增殖过程中的关键酶 (如抗肿瘤抗生素、激素类药物的作用), 抑制细胞增殖并减缓细胞生长, 达到对机体的癌症发展进程的抑制作用。

2 第二次飞跃

第二次飞跃即分子靶向肿瘤治疗, 将肿瘤治疗带入“精准医疗”时代。进入到 20 世纪后期, 随着癌症研究中细胞生物学和分子生物学技术的深入应用, 人们从癌细胞的基因改变或基因表达调控失常等角度更深入地认识癌细胞所表现出的异常生物学行为, 例如, 癌细胞不受生长抑制信号控制, 细胞表面产生特异抗原, 肿瘤组织血管生成等。分子靶向治疗的突破让肿瘤治疗迎来了第二次飞跃: 区别于传统的化学治疗, 分子靶向治疗是以肿瘤特异表达的分子为靶点设计相应的治疗药物, 药物会专一地选择患者机体的靶点结合并产生作用, 通过药物本身的细胞杀伤作用或阻断靶细胞关键信号通路来选择性地攻击靶细胞而不损伤正常细胞。

自 1997 年曲妥珠单抗和利妥昔单抗分别获批于用来治疗乳腺癌和弥漫性 B 细胞淋巴瘤开始, 几十年间陆续有多种

分子靶向药物被批准用于肿瘤治疗,如表1所示。在靶向药物研究当中,比较成功的靶点有人表皮生长因子受体-2 (HER2)、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、RAF等肿瘤细胞相关通路中的酪氨酸激酶以及如白细胞分化抗原-20(CD20)这类癌细胞表面特异的膜蛋白分子^[5]。例如EGFR在多种恶性肿瘤中的表达异常上调,表皮生长因子能与胞膜上的EGFR结合,激活受体酪氨酸激酶磷酸化,激酶活化后释放分裂信号到胞内并诱导细胞增殖分化,以EGFR为靶点的酪氨酸激酶抑制剂通过竞争结合受体酪氨酸激酶来抑制其下游磷酸化,从而阻断其增殖信号的传递,可以抑制该通路相关的肿瘤增殖。

表1 常见的分子靶向治疗药物

靶点	靶向药
EGFR	吉非替尼(Gefitinib)
	厄洛替尼(Erlotinib)
	奥西替尼(Osimertinib)
HER2	曲妥珠单抗(Trastuzumab)
EGFR、HER2	阿法替尼(Afatinib)
BCR-ABL	尼洛替尼(Nilotinib)
BCR-ABL、KIT	伊马替尼(Imatinib)
BCR-ABL、SRC	达沙替尼(Dasatinib)
VEGF	贝伐珠单抗(Bevacizumab)
VEGF、KIT、PDGFR	瑞戈非尼(Regorafenib)
PDGFR、VEGFR	舒尼替尼(Sunitinib)
RAF、KIT、FLT	索拉非尼(Sorafenib)
B-RAF	维莫非尼(Vemurafenib)
CD20	利妥昔单抗(Retuximab)

3 第三次飞跃

第三次飞跃即让癌细胞无所遁形的免疫检查点阻断疗法。在20世纪中期的肿瘤研究当中,研究者们发现肿瘤细胞之所以能够无限增殖,得益于其免疫逃逸机制,肿瘤细胞可以逃避机体免疫系统对异常细胞的识别和攻击,从而在体内生存并增殖。在此认知基础上研究者们设想,通过外源手段重新激活患肿瘤个体对癌细胞的免疫功能从而清除癌细胞。2018年诺贝尔生理学或医学奖授予了分别来自美国和日本的两位科学家James P.Allison和TasukuHonjo^[6],以表彰二位科学家发现了肿瘤免疫检查点并在推进免疫疗法方面作出的卓越贡献。肿瘤的免疫检查点阻断疗法为癌症治疗实现了第三次飞跃,针对CTLA-4和PD-1免疫检查点疗法是实现肿瘤免疫治疗的里程碑事件。

免疫检查点是指免疫系统的一类负调节信号通路:体液中的T细胞长久以来处于免疫监视状态,当抗原呈递细胞呈递有效抗原激活T细胞时执行免疫效应。癌细胞相关的特异受体分子可结合T细胞免疫检查点并传导负控信号,阻止T细胞对自身的清除。1992年日本免疫学家TasukuHonjo教授发现T细胞表面存在一种程序性细胞死亡蛋白-1(Programmed Death-1, PD-1),其研究团队利用小鼠模型

发现除了PD-1的小鼠表现出过强的自身免疫反应,活化的T细胞对自身正常组织产生了强烈的免疫。1995年,James P.Allison发现另一种免疫检查点CTLA-4,并首次在鼠模型上利用CTLA-4的单抗阻断T细胞与抗原呈递细胞的结合,并解除CTLA-4对免疫的抑制作用,结果显示小鼠体内的T细胞攻击肿瘤细胞,肿瘤体积变小并延长了小鼠生存期。随后,CTLA-4单克隆抗体(Ipilimumab)和PD-1/PD-L1抑制剂(Nivolumab、Avelumab等)系列药物获批用于黑色素瘤等癌症的免疫治疗并取得了良好的成效。

4 结束语

至今,外科手术、化疗和放疗仍是应用最为广泛的三大传统疗法,根据患者的肿瘤位置和确定的病理分期对患者的肿瘤组织进行切除和控制。但不可避免的是传统疗法对机体的损伤,包括外科手术创伤和放、化疗对正常细胞的损伤。随着“精准医疗”时代的到来,靶向药物引导了特异性清除癌细胞的“后化疗时代”,这就意味着人类当下需要提高临床检测技术,为癌症患者提供更为精确的病理分型和分期,并探索更多有效的靶点分子。

癌症治疗的不断推进从根本上取决于人们对癌症的认识。除了本文所浅析的3次主要飞跃外,诸如肿瘤热学疗法、中医疗法等理疗方法对肿瘤的治疗也有积极的推进作用。如果不是近2个世纪里相关学者在癌症及其相关生物学领域不断取得进步,如今面对癌症可能还是束手无策。随着肿瘤生物学和相关学科越来越多的交叉以及众多高新生物技术的发展,不断更新对癌的认知并不断对现有治疗方法重新审视,可能会迎来治疗癌症的新希望。

参考文献:

- [1] 赫捷,孙可欣,魏文强,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19.
- [2] 郝希山.肿瘤外科的回顾与展望[J].中国肿瘤外科杂志,2009,1(1):2-4.
- [3] 李晔雄,汪华.肿瘤放射治疗的历史与发展[J].中国肿瘤,2008,17(9):775-779.
- [4] 石远凯,孙燕.肿瘤内科治疗的历史和发展方向[J].中国肿瘤,2008,17(9).
- [5] 胡宏祥,王学清,张华,等.分子靶向抗肿瘤药物的作用机制及临床研究进展[J].药学报,2015(10):1232-1239.
- [6] 温铭杰,于明航,王玺.癌症免疫治疗的利器——2018年诺贝尔生理学或医学奖简介[J].首都医科大学学报,2018,39(5):148-152.

作者简介:曹鹏程(1987—),男,山西省生物研究院有限公司助理研究员。

[编辑:张思楠]