

## 肿瘤防治 路在何方

程书钧

(中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤研究所(医院);分子肿瘤学国家重点实验室,北京 100210)

长期以来,人们一直在同癌症进行斗争,很多国家为此投入了巨大的人力和物力,然而癌症仍然在严重地威胁着人类的健康。自二十世纪 70 年代以来,我国的恶性肿瘤发病及死亡率一直呈上升趋势,至 90 年代的 20 年间,其死亡率上升 29.42%。2000 年恶性肿瘤发病人数约 200 万,死亡约 150 万,在未来 20 年,我国恶性肿瘤死亡率会继续上升,将面临着防治恶性肿瘤的新的挑战。

虽然对细胞癌变机制的认识在不断深入,取得了重大的进展,然而人们在控制癌症的征途中步履艰难。目前多数医院收治的肿瘤病人,以中、晚期居多,治愈率(5 年生存率)很低。近 30 多年来,除了早期肿瘤(未转移的)的治愈率有所提高外,晚期肿瘤的治愈率无明显提高。当前这种治疗占位性病变的晚期肿瘤的办法,可能不会成为最终控制肿瘤的有效途径。科学发展将会使人们认识到,治疗肿瘤必须向早期阶段不断推移。防治癌前病变将会是人类控制恶性肿瘤一个重要战略措施。人类肿瘤的发生是环境致癌因素与人体基因相互作用的结果,通过改变外环境因素及不良的生活方式,可以有效达到预防大多数肿瘤的目的。寻找防治癌前病变的有效措施,将成为本世纪人们关注的热点,对于降低肿瘤发生率具有重要的战略意义。

从单基因向多基因、从单一层次向集成层次、从

细胞向整体的研究模式,已经逐渐成为未来肿瘤研究的主导方向。从单个基因突变到几个基因异常的简单叠加,都难以解释人类肿瘤发生、发展的个体差异性及其它复杂的临床表现。肿瘤中的突变基因不仅数目繁多功能复杂,而且处在动态的生物网络之中。在细胞中,彼此相互联系基因/蛋白构成了复杂的细胞网络,包括信号通路,基因调控网络和代谢网络等。生物系统中,任何一个基因都不是独立执行功能,它们必须与其他基因相互协调,作为细胞网络中的一环协同完成一定的生物过程,参与决定细胞的行为和表型。这种分子网络的异常程度及复杂性决定了肿瘤的恶性表型和个体差异,这些与癌变相关的系统生物学的变化谱将会成为肿瘤分子分型的理论基础,用于指导肿瘤预防、预后评估和个体化治疗。与肿瘤发生、发展相关的基因突变谱,基因甲基化谱、基因多态谱、基因表达谱、体液蛋白质(或其他化学成份)谱、染色体谱、以及细胞和组织器官的分子影像谱图,其中尤以血液为代表的体液蛋白质(及其他化学成份)谱、将会逐渐成为肿瘤标志研究领域中的热点,在未来肿瘤早期发现、早期治疗中发挥重要作用。人们也许需要改变现有的治疗策略,甚至挑战某些固有的治疗理念。

要大力加强肿瘤临床发生、发展规律的宏观研究,高度重视肿瘤资源库的建设和合理利用,这已经



成为我国肿瘤研究的关键和瓶颈。大量的有关肿瘤诊治的难题，需要通过系统地分析研究肿瘤组织内在的复杂的规律及宿主因素，才可能找到有助于指

导肿瘤诊治的新思路。人们将会看到治疗带有肿瘤的病人可能会比只治疗病人的肿瘤更有成效。

# 肝癌的预防和治疗

郑树森

(浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003)

肝细胞肝癌(以下简称肝癌)是全球第六位最常见癌症,是第三位癌症致死原因。我国是肝癌发生的第一大国,其发病率占全球 55%,死亡率占全球 45%,中国目前每年约有 32 万例肝癌患者死亡。近年来,随着诊断技术和治疗方法的不断进步,肝癌的诊治水平有了很大的提高,但肝癌术后复发转移仍然是制约患者长期生存的瓶颈问题。总的来说,肝癌的预后仍相对较差。因此,加强肝癌的预防和高危人群的定期监测,早期发现、早期诊断、早期治疗是改善肝癌预后的关键。

重视肝癌的一级预防,从病因上预防肝癌的发生发展。国内外的流行病学研究已经证明,病毒性肝炎(乙型和丙型)、黄曲霉毒素污染粮食及蓝绿藻污染饮水是原发性肝癌的最重要病因。因此,我国学者早在 20 世纪 70 年代提出的“改水、防霉、防肝炎”仍然是指导肝癌一级预防的方针。防止粮食如稻米、玉米及花生、豆类等食物的霉变,饮用卫生、安全的深井水、自来水对于降低肝癌的发病率可以收到良好的效果。给新生儿及其他高危人群注射乙型肝炎疫苗是减少乙型肝炎病毒携带者、预防肝硬化、肝癌的关键。目前尚无有效的丙型病毒性肝炎疫苗,但在献血员中严格筛查、应用一次性、干净安全的注射器和手术器具,有助于减少其发病率,从而减少肝癌的发生。在肝癌领域中最重要的是对乙型肝炎、丙型肝炎

和黄曲霉素等与肝癌发生有关的因素预防。①疫苗接种:疫苗接种是最实际和最有经济效益的方法,主要是乙肝疫苗接种。给新生儿注射乙肝疫苗可以阻断母婴传播,有效降低乙肝病毒携带率。对于青少年来说,接种疫苗可以保证他们健康成长,也是抵御病毒侵害的一把保护伞。②治疗慢性肝炎:对于慢性病毒性肝炎患者,且有抗病毒治疗适应症者,应进行积极的抗病毒治疗。长期抗病毒治疗达到停药标准后仍需巩固治疗一段时间,减少乙肝病毒复发和耐药的发生。同时干扰素治疗可以减少乙型和丙型病毒性肝炎患者的肝癌发生率。③防霉改水:产生黄曲霉素的真菌主要生长在潮湿的热带和亚热带,能使玉米、花生和其他粮食霉变,因此要避免食用这些发霉的食物。

提高肝癌患者生存率的关键在于早发现、早治疗。甲胎蛋白和 B 超是临床上进行肝癌筛查的重要手段,其价格低廉且无创。临床上高度怀疑存在肝癌,进一步确诊还需要 CT、MRI 及病理化验。典型的肝癌增强 CT 表现为:肿块在动脉期迅速强化,门脉期迅速下降,整个过程呈现“快进快出”征象。一旦确诊肝癌,应根据肿瘤的大小、部位、有无肝内外转移及病人全身情况选择合理有效的综合治疗方案。目前仍认为手术切除是最有效的手段。如果发现不能切除的大肝癌或多发性肝癌,可选择术前降期治疗,



如介入手段等,待病灶缩小后可再次行切除或者肝移植。肝癌切除术后肿瘤复发,仍可行抢救性肝移植,取得较好的疗效。

肝癌的治疗目前采用以手术切除为主的综合性治疗策略。肝动脉插管栓塞化疗具有使癌组织血管栓塞,局部化疗药浓度高、全身副作用小等优点,但它具有一定的创伤性和并发症,并非对所有病人都有效及有可能促进癌细胞肝内转移的缺点。射频消融术作为一种局部治疗的有效手段,但也会因其治疗不彻底性使肿瘤残留和复发。分子靶向药物(如索拉菲尼)可提高晚期肝癌病人的存活期。手术切除尽管是目前主要的治疗策略之一,但我国肝癌患者都伴有一定程度的肝硬化背景,不能耐受手术,根治切除率低,复发率高。肝移植是目前最彻底、最有效的治疗肝癌的手段,其优势在于能同时去除肿瘤和硬变的肝组织,避免了残余病肝组织的恶变可能。德国罗森博格大学的 Tung-Yu Tsui 教授通过 120 例肝癌的不同治疗手段对比研究,发现无论是 1 年还是 5

年的生存率,肝移植都明显优于其他治疗手段。意大利乌迪内大学 Umberto Baccarani 教授发现,符合米兰标准的小肝癌,肝移植优于肝切除。据中国肝脏移植注册网([www.cltr.org](http://www.cltr.org))数据,截至 2011 年 8 月,我国肝脏移植总数已达 20537 例,其中 44% 是肝癌肝移植。同时,我国的许多肝癌肝移植患者均超越了 Milan 标准(约 50%),探索和制订符合我国国情的肝癌肝移植筛选标准,无疑具有重大意义。2008 年浙江大学附属第一医院在国际上提出了具有国际推广价值的肝癌肝脏移植受者准入标准——杭州标准,即受者符合:①没有大血管侵犯和肝外转移;②所有肿瘤结节最大直径之和 $\leq 8\text{cm}$ ;或所有肿瘤结节直径之和 $> 8\text{cm}$ ,但术前血清甲胎蛋白水平 $< 400\text{ng/mL}$ 且组织学分级为高、中分化。杭州标准超越了肿瘤大小这一限制,并引入肿瘤的生物学行为和病理学特征,安全拓展了米兰标准,使更多的肝癌患者能接受肝脏移植治疗。

# 肿瘤转化医学研究： 需求和未来

詹启敏

(中国医学科学院分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)



## 肿瘤转化医学研究：需求和未来

詹启敏  
中国医学科学院  
分子肿瘤学国家重点实验室  
2011年9月21日

1

### 重大疾病防治是我国经济和社会发展的 重要支撑

我国重大疾病的现状：  
恶性肿瘤：年新发病为260万，年死亡为160万  
心脑血管病：2.3亿  
糖尿病：  
慢性肾病：  
老年病：  
重大疾病是造成我国  
人力资源丧失和经济损失  
主要原因

艾滋病病毒感染人数：35万  
乙型肝炎病毒携带者：9000万  
突发性感染性、传染性疾病：SARS、禽流感等

2

### 我国人口健康面临的挑战

1. 环境破坏因素持续存在，生存环境恶化尚未遏制
2. 人口快速老龄化，社会经济负担加重
3. 农村人口快速城镇化，现代病发病率大幅增加
4. 重大疾病发病低龄化，发病率居高不下
5. 传统传染病仍在流行，新发传染病频发
6. 国家人口健康与疾病数据不全，影响政府科学决策
7. 疾病诊治技术应用尚不规范，标准化程度不高
8. 食品、药械安全保障不足，监管技术手段亟待改进

3

### “健康美国人2010” 关注的焦点



1. Access to Quality Health Services
2. Arthritis, Osteoporosis, and Chronic Back Conditions
3. Cancer
4. Chronic Kidney Disease
5. Diabetes
6. Disability and Secondary Conditions
7. Educational and Community-Based Programs
8. Environmental Health
9. Family Planning
10. Food Safety
11. Health Communication
12. Heart Disease and Stroke
13. HIV
14. Immunization and Infectious Diseases
15. Injury and Violence Prevention
16. Maternal, Infant, and Child Health
17. Medical Product Safety
18. Mental Health and Mental Disorders
19. Nutrition and Overweight
20. Occupational Safety and Health
21. Oral Health
22. Physical Activity and Fitness
23. Public Health Infrastructure
24. Respiratory Diseases
25. Sexually Transmitted Diseases
26. Substance Abuse
27. Tobacco Use
28. Vision and Hearing

4

### 我国医疗卫生关注的重点

1. 恶性肿瘤
2. 心脑血管病
3. 糖尿病
4. 艾滋病
5. 传染病
6. 乙肝
7. 血液虫病
8. 妇幼卫生
9. 烟草
10. 营养与肥胖
11. 酗酒
12. 食品安全
13. 环境卫生
14. 职业安全与卫生
15. 慢性非传染性疾病
16. 意外伤害与自杀
17. 健康教育
18. 疟疾
19. 精神疾患
20. 慢性阻塞性肺炎
21. 非典型性肺炎
22. 人间鼠疫
23. 禽流感
24. 药物安全
25. 疾病康复
26. 生物安全
27. 公共卫生设施
28. 地方病
29. 清洁饮水

5

### 卫生事业

↓

医学科学研究

↓

疾病的预防、  
预警及监控

临床治疗

能否建立有效的疾病防控机制和提高公众的医疗服务，能否建立有效高能的应对公共卫生突发事件的体系，能否解决目前公众“看病贵、看病难”等重大医疗服务问题在很大程度上依赖于医学科学研究和技术水平的全面提高。

6

### 医学科学正处于发展的关键时期

- 人类疾病谱发生了巨大变化
  - 以肿瘤、心血管疾病、遗传和代谢性疾病为代表的多因素致病危险性急剧增加
  - 单因素致病的传统研究方法已无法满足疾病诊断治疗、预后判断、危险因素评估和预防的需要
- 随着医学科学研究复杂性的增加，推动基础医学研究新知识和新技术向临床医学的渗透和在临床应用需要新的思路和途径。

7

### 从人类基因组计划到人类疾病网络

8

### 现代医学发展模式

4P 医学	 预测性 Predictive	 预防性 Preventive	 个性化 Personalized	 参与性 Participator
4B 医学	 生物治疗 Biotherapy	 生物标志物与分子诊断 Biomarker and Molecular Diagnosis	 生物材料和再生医学 Biomaterial and Regeneration Medicine	 生物系统和整体医学 Biosystem and Holistic Medicine

9

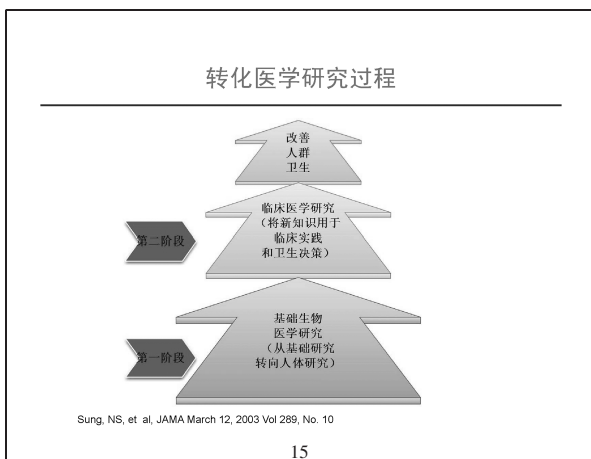
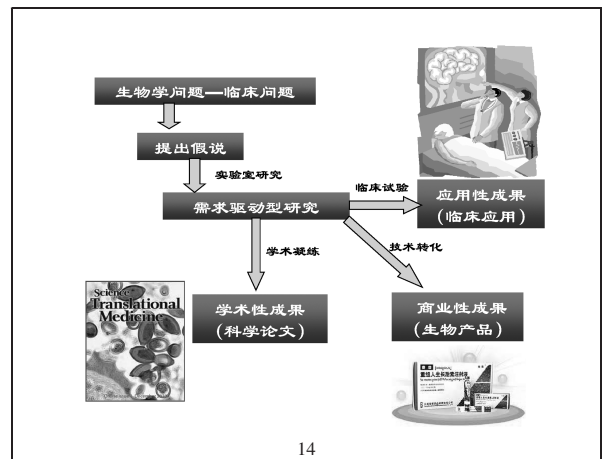
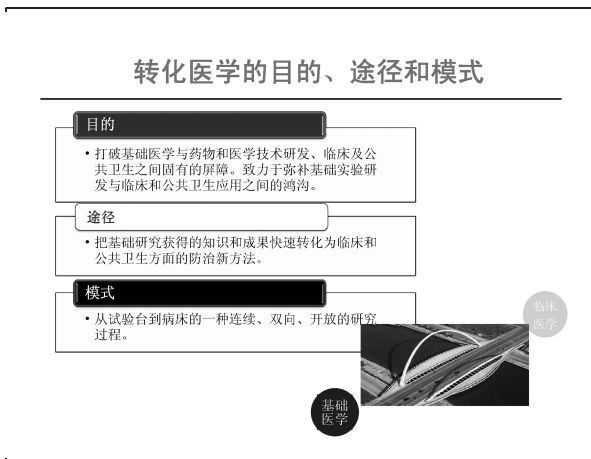
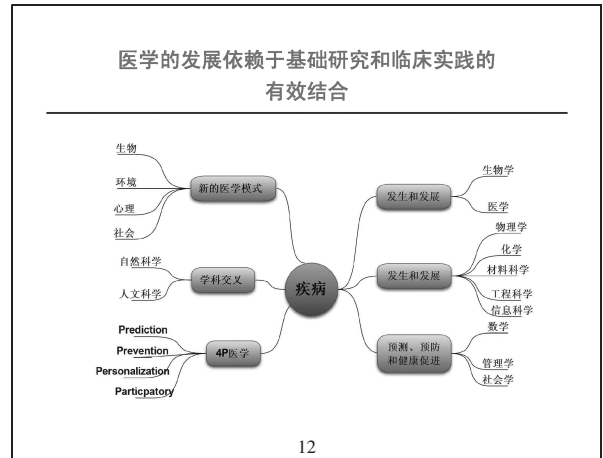
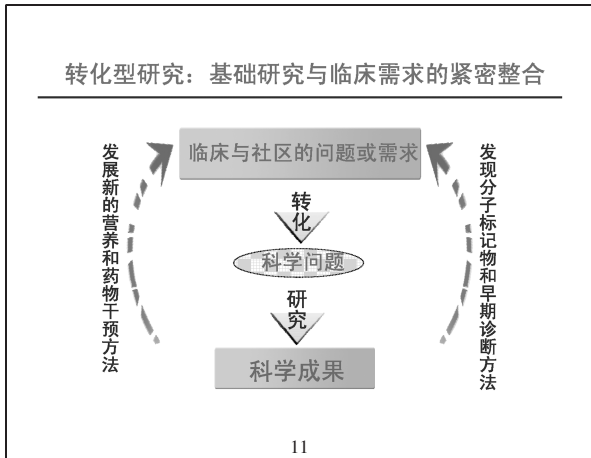
### 转化医学——新的科学观念

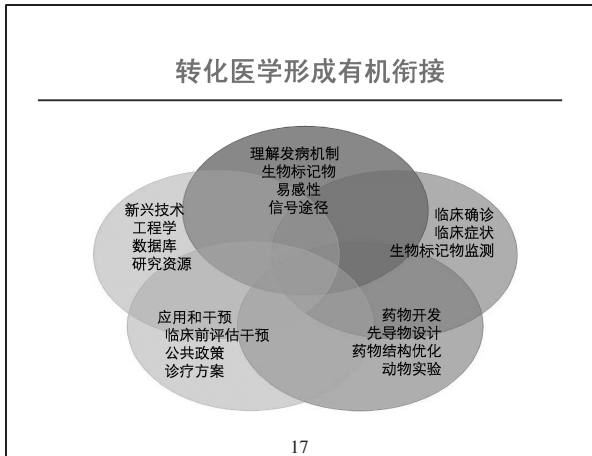
在症状出现前更有效持久地保持正常健康状态 → **保持健康**

在分子和细胞水平上基本清晰亚临床、细胞或基因水平致病原因,可预测个体治疗效果

有效、有序地投入产出,趋向于个体化预防与治疗的综合方案

10



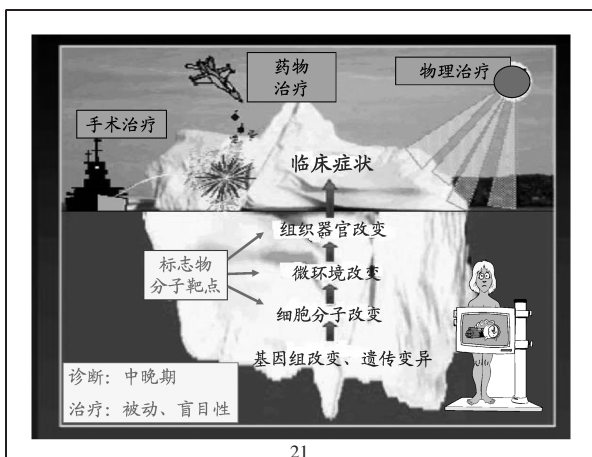
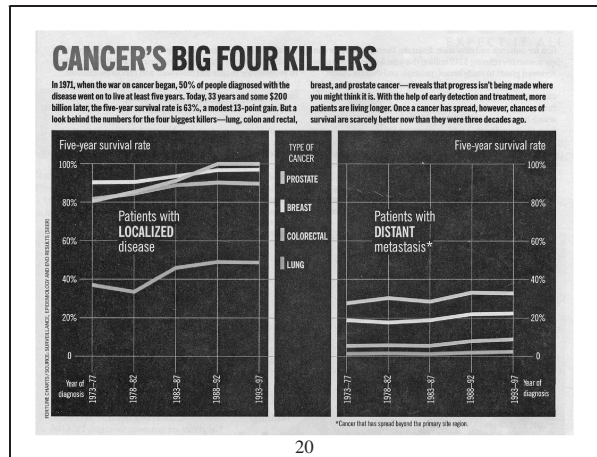
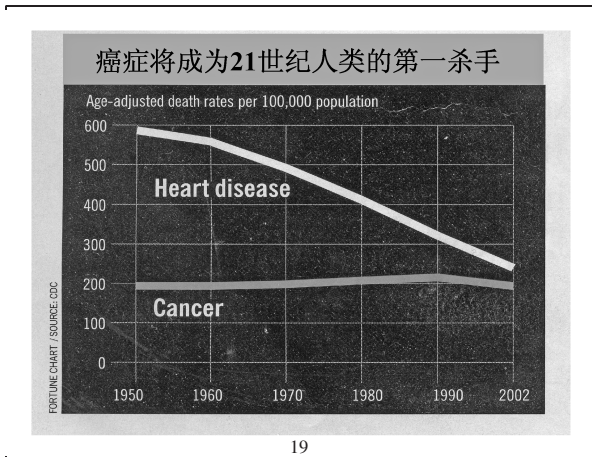


## 肿瘤—人类生命健康的巨大危害

目前，全球每年新发肿瘤病例1100万人，死亡720万，全球患肿瘤病例2500万人。

我国目前每年肿瘤新发病例约260万，近160万人死于肿瘤。

18



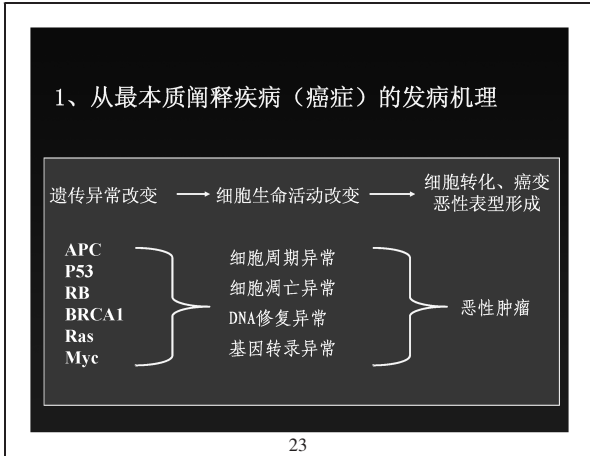
### 重大疾病研究关注的重大科学问题

阐释发生发展机制	回答疾病发生的本质问题
标志物和早期诊断	提供疾病治疗的有效时机
靶向治疗药物	特异性地有效治疗疾病
分子分型分子分期	个体化治疗和预后判断
综合型防控措施	分子流行病学、预防干预

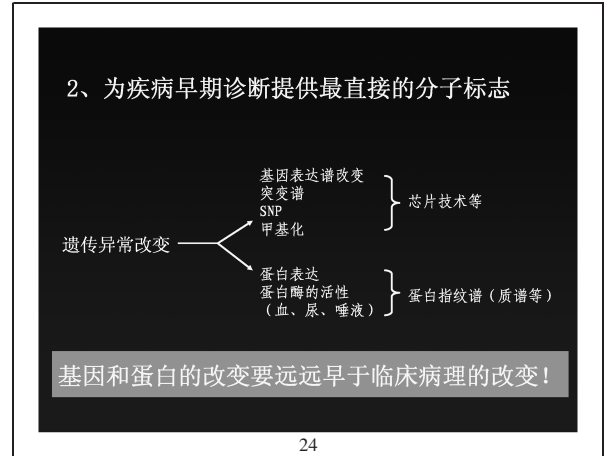
降低疾病发病率和死亡率

22

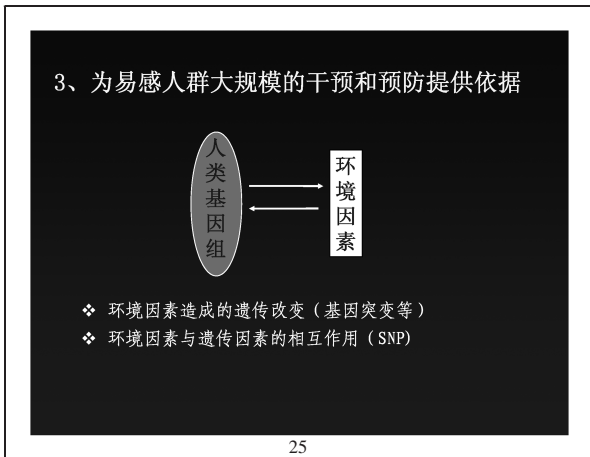




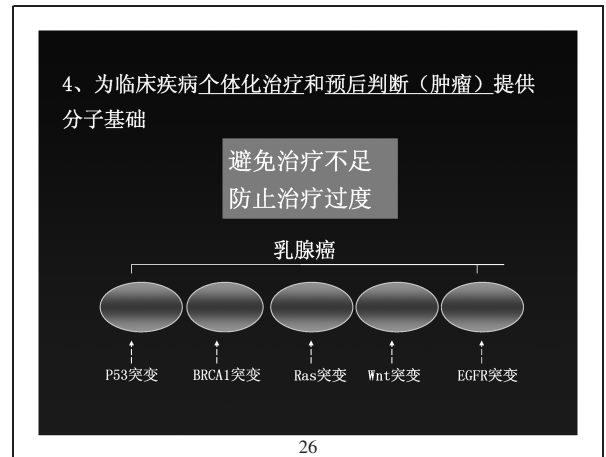
23



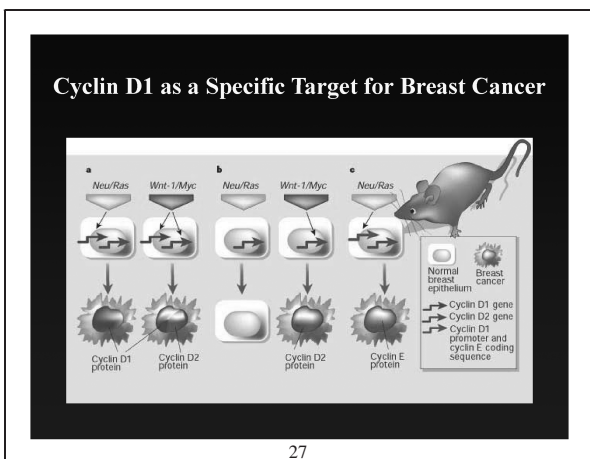
24



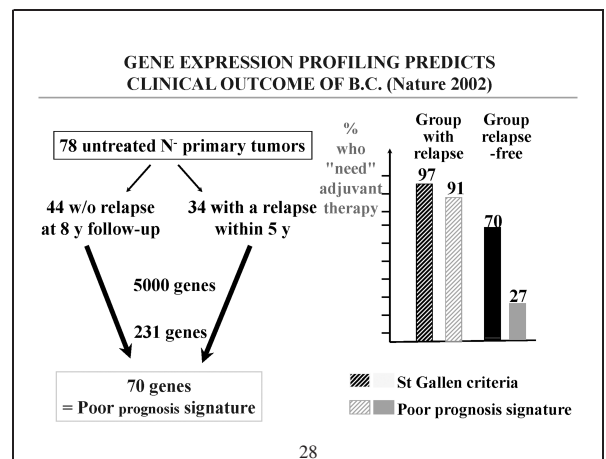
25



26



27

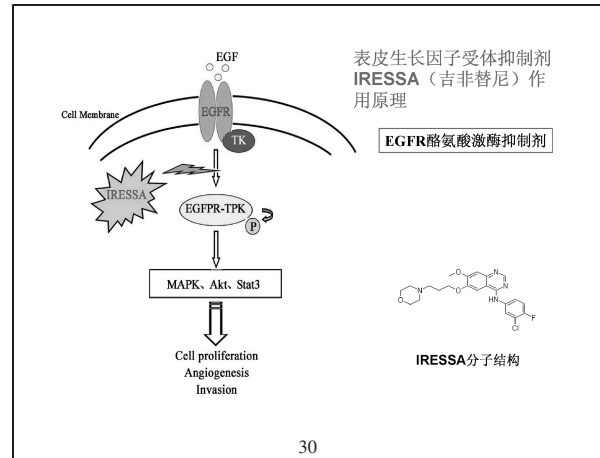


28

### 5、为选择特异性药靶、选择有效的治疗病人，优化治疗措施提供科学依据。

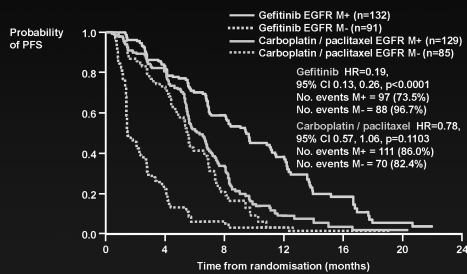
- ❖ Gleevec: Abl, PDGFR 和c-Kit激酶的抑制剂，治疗慢性髓细胞样白血病（CML）和胃肠基质细胞瘤。
- ❖ Herceptin: Her2/ErbB2的抑制剂，治疗乳腺肿瘤（HER2/neu）。
- ❖ Iressa: EGFR突变体的抑制剂，治疗肺癌。

29



30

### Comparison of PFS by mutation status within treatment arms



31

肿瘤细胞网络功能上的储备或代偿能力，增强肿瘤细胞获得耐药性，适应复杂的内外环境改变

单靶点的靶向药物将面临耐药的挑战

EGFR突变的肿瘤细胞，可以通过扩增MET基因而代偿性的重新活化由于使用吉非替尼而被阻断的PI3K/AKT通路，从而产生耐药

长期服用伊马替尼面临耐药性

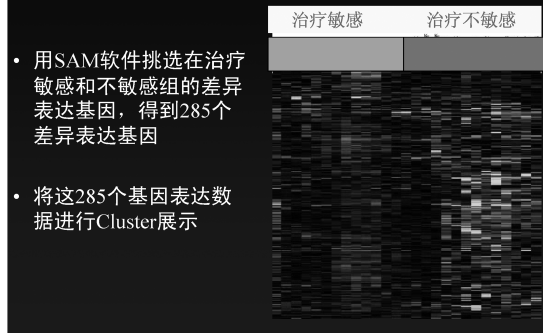
32

### 乳腺癌治疗中存在问题及解决方法

- 1、临床及病理分期相同的乳腺癌接受相同方案治疗后，疗效不同。
- 2、遵循循证医学的指导对乳腺癌患者实施规范化治疗，但是疗效差异显著。
- 3、乳腺癌患者接受新辅助化疗后临床及病理缓解状况（cPR、cCR、pPR、pCR）有差异。

33

### 差异表达基因



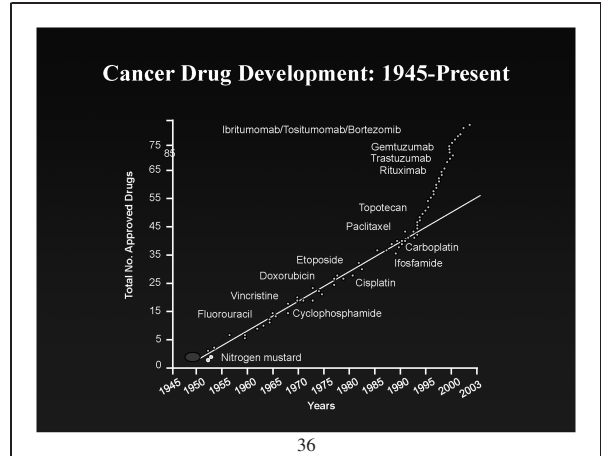
34

### 近年来批准上市的小分子靶向 抗肿瘤药物

---

• <b>Imatinib:</b>	<b>BCR-ABL</b>
<b>Dasatinib, Nilotinib</b>	
• <b>Gefitinib, Erlotinib:</b>	<b>EGFR</b>
• <b>Lapatinib:</b>	<b>HER2</b>
• <b>Sorafenib, Sunitinib:</b>	<b>VEGFR</b>
• <b>Everolimus, Temsirolimus:</b>	<b>mTOR</b>

35

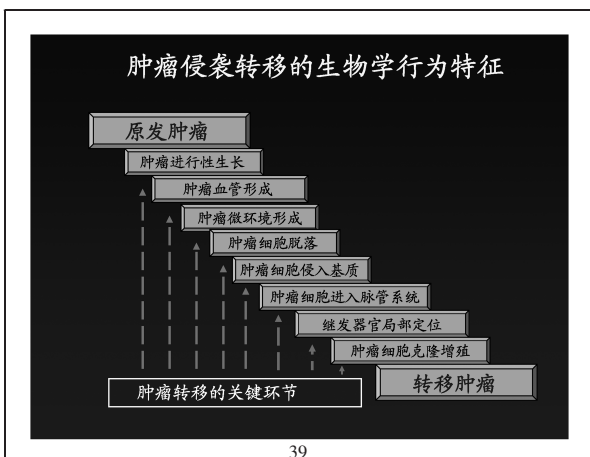


- ### 化学生物学肿瘤药物研究的一些分子靶点
1. **Apoptosis targets** (Bcl-2, IAP, DRs, Caspases)
  2. **Autophagy targets** (Atg4, ULK)
  3. **Chaperones** (Hsp 70 family)
  4. **Cell growth & survival** (PI3K/Akt/mTOR)
  5. **Cell proliferation** (Erk/JNK/p38, ATF2)
  6. **Cell adhesion, invasion & angiogenesis** (integrins, FAK, MT1-MMP, Eph, CCR6, invadopodia)
  7. **NF-κB pathway activation** (Ubc13)
  8. **Hypoxia (HIF1a pathway)** (Siah-2)
  9. **Cancer cell metabolism** (FAS, 3-D spheroid screens)
  10. **Tumor suppressors** (PML pathway)
- 37

### 肿瘤治疗的靶点

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 传统靶点</li> <li>• DNA</li> <li>• DNA合成的前体</li> <li>• 细胞分类</li> <li>• 微管蛋白</li> <li>• 内分泌腺</li> <li>• 受体</li> <li>• ER/PR</li> </ul>	<p>新靶点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 信号转导</li> <li>• TK酶抑制剂—吉非替尼、爱罗替尼</li> <li>• 伊马替尼、索拉芬尼</li> <li>• 新生血管</li> <li>• 小分子化合物—恩度</li> <li>• 单克隆抗体—贝伐单抗</li> <li>• 调控基因—曲妥珠单抗</li> <li>• EGFR受体</li> <li>• 小分子化合物—TKIs</li> <li>• 单克隆抗体—C225</li> <li>• 表面受体—美罗华</li> <li>• 疫苗</li> </ul>
--	--

38



- ### 抗肿瘤药物— 销售额增长最快的药物
- 
- 2006年:  
    抗肿瘤药销售增长20.5%  
    在10类药物中其增长率居第一位。
  - 2007年:  
    抗肿瘤药销售增长14%，增长率居第一位。  
    全球处方药销售增长2.8%
  - 2008年:  
    抗肿瘤药销售增长14%，增长率居第一位。  
    全球处方药销售增长0.9%
- 
- 40

抗肿瘤药物的全球销售额  
将持续增长

---

- 2006年: 430 亿美元
- 2010年: 600 亿美元
- 2012年: 1090 亿美元

---

41

单药年销售额超过 30亿 美元的  
抗肿瘤药物 (单位: 亿)

---

	2007	2008
• 抗体靶向药物		
美罗华 (MabThera) (罗氏)	49	56
赫赛汀 (Herceptin) (罗氏)	43	48
阿瓦斯汀 (Avastin) (罗氏)	36	49
(基因泰克)	23	27
• 小分子靶向药物		
格列卫 (Gleevec) (诺华)	31	37

---

42

临床转化医学  
关注 and 开展的工作

---

- 疾病基因组、蛋白质组学研究
- 临床样本生物学分析
- 生物标志物
- 个体化治疗 (规范化和标准)
- 临床样本资源库 (Bio-Bank):
- 伦理研究和指导

43

医学科学研究-----

拯救生命的

创新!

44

