

Can cancers be controlled rather than cured?

抗癌持久战: 彻底治愈还是带癌生存

韩雅婷, 王玺*

天津医科大学基础医学院细胞生物学系, 天津 300070

* 联系人, E-mail: wangxi@tmu.edu.cn

2017-05-04 收稿, 2017-05-11 修回, 2017-05-12 接受, 2017-07-21 网络版发表

中国博士后科学基金(2017M611174)和天津医科大学科学基金(2015KYZQ01)资助

摘要 癌症种类众多, 严重威胁着人类生命并极大程度上影响了患者的生活质量。随着对癌症研究的不断深入和科学技术的不断进步, 癌症已从以前不可治愈的绝症转变为已有越来越多的癌症被治愈, 说明治愈癌症是可能的。但是由于癌症本身的复杂性, 目前还不能治愈所有的癌症, 并且距离治愈所有的癌症还有很长路要走。因此随着知识的不断累积和治疗方法的不断完善, 对癌症的控制程度也越来越高, 最终一定能够解决这些问题, 达到治愈癌症的目的。同时, 在某些特定情况下, “带癌生存”也是一个现实的选择。

关键词 癌症, 治愈, 控制, 抗性

全世界每年约有14%的人口死于癌症, 对于癌症的治疗却举步维艰。从20世纪70年代开始, 世界各国都在癌症发生发展、预防、治疗等方面的基础研究以及临床实践方面取得了极大的进步, 越来越多的癌症患者获得了长久生存的希望。例如, 急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)本来是一种恶性度极高, 预后极差的恶性癌症, 但是在我国陈竺课题组^[1]多年的努力基础上, 采用砒霜加反式维甲酸可使APL患者的5年无病生存率高达90%以上, 基本上达到“治愈”标准。可是能够做到使所有的癌症都被完全、彻底地治愈吗?

1 癌症及其当前治疗情况

癌症是由体内发生了基因突变的细胞不受控制地生长导致, 其特点是这些突变的细胞能够快速大量增殖, 并通过生成血管网络侵入临近组织, 然后进一步发生转移扩散到身体的其他部位建立病灶, 并继续快速大量增殖, 从而破坏正常组织与器官, 造成机体严重的脏器功能受损, 最终导致患者死亡。国际

抗癌联盟根据肿瘤的发展程度将癌症大致从0到4分为5期。0期癌即原位癌, 是仅局限在上皮内的一种无规律的表皮增生, 直接通过手术切除即可完全治愈。严格地说, 原位癌并不能算是真正的癌症。在1期癌以内, 癌细胞仅存在于发病的原始部位(即原发部位), 到2和3期癌症开始在原发部位发生恶化, 到了4期癌细胞就已经发生了转移, 即癌细胞从原发部位侵入血管、淋巴管或体腔, 再通过这些管道进一步迁徙到身体的其他部位而继续生长, 形成与原发瘤同样类型的肿瘤, 这时的癌症就很难治疗了。

癌症有很多种类, 随着人们对癌症的认识越来越深入和科学技术的不断进步, 有一些癌症已经能够治愈。例如, 儿童中70%的癌症(主要是儿童白血病)都已经可以治愈^[2], 成人中的部分皮肤癌、甲状腺癌、喉癌、睾丸癌、霍奇金淋巴瘤^[2]和部分白血病也已经可以治愈(<http://www.cancerresearchuk.org>)。还有一些癌症如果发现得足够早也是能治愈的, 如75%的早期乳腺癌(<http://www.cancerresearchuk.org>)。但是要把所有癌症都治愈, 至少在近期内不太可能

引用格式: 韩雅婷, 王玺. 抗癌持久战: 彻底治愈还是带癌生存. 科学通报, 2017, 62: 3285–3289

Han Y T, Wang X. The war against cancer: A complete cure or live with control (in Chinese)? Chin Sci Bull, 2017, 62: 3285–3289, doi: 10.1360/N972017-00360

实现,主要困难在于不同的癌症是由不同原因引起的,因此没有哪一种方法能预防所有癌症,也没有哪一种治疗方法能治愈所有癌症,并且癌症患者会对目前的绝大部分疗法逐渐产生抗性。

2 癌症的当前疗法

当前癌症疗法有手术疗法、化学疗法(简称化疗)、放射线疗法(简称放疗)、药物靶向疗法和免疫疗法。对于早期或较早期的实体肿瘤来说,通过手术将其切除效果明显而且副作用最小,是最佳方案。大部分皮肤癌也是通过手术治疗得以治愈的(<http://www.cancerresearchuk.org>)。由于癌细胞大多一直处于快速分裂生长状态,所以化学疗法是采用能够抑制细胞分裂的药物来抑制癌细胞的生长,但采用这类药物的同时机体内正在进行细胞分裂的正常组织也会受到伤害。放射线能够破坏细胞的遗传物质从而阻止细胞分裂或生长,因此采用放射线照射能杀死癌细胞,但同样也会伤害正常细胞和组织。有一些甲状腺癌和喉癌经过放疗可以治愈(<http://www.cancerresearchuk.org>)。药物靶向疗法是使用阻止血管生长的药物来切断肿瘤营养供应或者使用针对癌细胞的不正常或失调蛋白质的小分子抑制剂来特异性抑制癌细胞生长,效果显著且副作用小,但目前只对某些类型的癌症有效,而且耐药基因的出现使得疗效无法进一步提高。

免疫疗法是最近十几年兴起的很有前景的一大类新的抗癌疗法。主要通过两种方式:(i)增强自身免疫系统识别杀伤肿瘤细胞的能力;(ii)给予病人外来的免疫力量,帮助杀伤肿瘤细胞。现有的临床数据显示,对黑色素瘤等恶性癌症,免疫疗法的效果明显优于传统化疗、放疗^[3],而且这种免疫反应能根据情况自我进行调节。目前已研发出针对免疫检查点(immune checkpoints)以及其他靶点的抗体疗法、免疫细胞疗法和某些癌症疫苗^[2]。癌症疫苗目前只对由病毒引起的癌症有效,如由人乳头瘤病毒引起的宫颈癌和乙肝病毒引起的肝癌可以通过接种针对这两种病毒的疫苗得以预防^[4]。基于免疫检查点的免疫疗法是利用针对免疫检查点蛋白的单克隆抗体解除肿瘤微环境对抗肿瘤T或NK细胞的免疫抑制,从而恢复其抗肿瘤细胞的免疫学功能。免疫细胞疗法,如嵌合型抗原受体T细胞(CAR-T)疗法是于体外制备大量肿瘤特异性T细胞,然后将其输入体内以直接对肿瘤细

胞进行杀伤。如果这些免疫疗法,乃至上面提到的肿瘤放射治疗、化学药物治疗和靶向治疗,能够最终诱导机体自身的免疫系统建立一个良好的癌症-免疫循环^[3],即一个能够自我维持并可以有控制地进行增强扩散的免疫细胞反应,那对于癌症的治疗就要轻松许多。癌症-免疫循环应该是一个可以不断进行的过程,循环过程中又因为免疫激活因子的不断累积和新抗原的不断产生和散播而使得免疫细胞的反应进一步巩固并扩大。免疫过程的每一步都有相应的免疫抑制因子进行免疫调控反馈,从而避免细胞免疫反应失去控制而产生自体免疫炎症反应或对正常的细胞组织进行免疫攻击。这个循环的具体过程大致可以分为7步^[3]:(i)癌细胞释放癌细胞特异的抗原;(ii)这些癌症特异性抗原被树突细胞识别并呈递给淋巴细胞;(iii)淋巴细胞得以启动并激活针对癌症特异性抗原的效应淋巴细胞反应;(iv)激活的效应淋巴细胞经血液循环到达肿瘤所在位置;(v)通过内皮细胞渗透进入肿瘤;(vi)特异性地识别并结合癌细胞;(vii)最终杀死靶标癌细胞,而被杀死的癌细胞又会释放更多癌细胞特异的抗原(第(i)步),从而进一步增强巩固这一免疫循环^[2]。基于这一癌症-免疫循环机制的免疫疗法对于带有常见突变的癌症,如肺癌和黑色素瘤特别有效,尤其是恶性黑色素瘤曾经被认为是无药可治的,但现在通过这种方法已经可以达到10年的存活率(<https://www.scientificamerican.com>)。

3 癌症的抗性问题与癌症控制

即使是免疫疗法也存在如何使其对不同肿瘤都有效的问题,如前列腺癌和胰腺癌用现在的免疫疗法暂时还没有效果。还有的病人一开始是有反应的,但后来却逐渐对这种疗法产生了抗性而导致癌症复发。不幸的是,这个抗性的问题几乎在目前所有的疗法中都有可能产生,因此除非找到一种病人永远不会产生抗性的疗法,否则“治愈”永远是暂时的,而在彻底治愈之前只能对癌症尽全力进行控制。当前对于医生和癌症患者来说,由于随时可能复发,一般不说“治愈”而是说三年、五年、十年的存活率,在患者病情得到缓解的这段时间里,也只能说癌症是被控制住的。什么是控制呢?控制的基本含义是指掌握不使任意活动越出范围,是对事物起因、发展及结果的全过程的一种把握,能预测和了解并决定事物的

结果. 对于疾病而言, 是指了解掌握病情, 并能够依据情况采取措施影响、限制、预防病情恶化.

那么癌症为什么会对治疗产生抗性呢? 其中的机制非常复杂, 目前已知的包括癌细胞本身对治疗的敏感性和抵抗、肿瘤内细胞的高度异质性以及肿瘤微环境等众多因素的影响. 肿瘤不仅在治疗过程中会逐渐产生抗性, 而且其本身在发生发展过程中就有可能进化出抗性. 由于癌细胞生长分裂本身不受机体控制, 再加上肿瘤本身的异质性, 大部分恶性肿瘤里都含有大量的、各种各样具有环境适应性的细胞群体. 1 cm^3 的肿瘤组织中包含大约 10^9 个细胞^[5], 这些细胞的分裂方式和基因组状况本来就可能是不一样的, 再加上其在肿瘤内部所处位置不一样, 导致其微环境的选择压力也不一样, 这就进一步增加了肿瘤细胞在基因组构成和表面性状方面的多样化, 这其中就有可能产生少量或个别具有抗性的肿瘤细胞. 在某些情况下, 当采用药物进行治疗时, 按照达尔文的进化理论, 处于药物维持这一持续选择压力的不利条件下, 大部分癌细胞可能被清除掉了, 但还有少量细胞可能适应了这种压力, 反而催生了具有更强抗药性、更容易复发、恶性程度更高的癌症.

要想治愈癌症或让癌症病人活得更久, 人们很自然地认为就要杀死所有或尽可能多的癌细胞, 但是以现在的技术把所有这些癌细胞全部都清除掉基本不可能.

首先, 肿瘤本身是一个复杂的小生态系统, 为了满足癌细胞快速生长对能量的需求, 也会长出血管以提供血氧进行消耗, 但其中也包含处于相对血氧供应不足区域的癌细胞. 有学者提出假说认为, 对于这些癌细胞来说, 营养供应不足反倒有可能成为它们逃避治疗的优势. 这种假说认为, 恰恰由于血流供应不畅, 所有需要经由血流输送到肿瘤才能发挥作用的化疗药物、靶标药物以及免疫效应淋巴细胞也无法进入这些区域杀死这些癌细胞, 而一旦这些癌细胞周围的癌细胞都被杀死了, 这些营养供应不足的癌细胞就有机会获取营养进行增殖, 从而使得肿瘤再次复发.

其次, 肿瘤中不光有大量活跃增殖的细胞, 还会有少量静息态的细胞存在. 这些静息态细胞仅维持最基础的生命活动, 处于细胞周期之外类似于“冬眠”的状态, 对能量的需求也不高. 当前大部分疗法主要针对活跃增殖的细胞, 而对静息态的细胞没有

作用. 如果采用非常激进的疗法清除掉所有活跃增殖的细胞, 则这些静息态的细胞是否就有可能被暴露出来从而被激活呢? 基于体内实验的计算机模拟和最新的肿瘤进化动态数学模型都提示, 如果采用试图彻底清除癌症的极端手段, 不但不能清除癌症反而加速产生了具有抗性且更易复发的癌症^[6].

由于肿瘤本身的异质性, 在一开始未经治疗的肿瘤里可能就存在有抗性的癌细胞, 但是数量很少. 因为在尚未进行治疗时, 不具有抗性的敏感癌细胞把能量用在大量增殖、快速生长以及浸润组织等活动上, 而抗性癌细胞则有可能因为把能量消耗在产生抗性的活动中而不能进行大量增殖. 例如, 抗性癌细胞可能增加其DNA修复的速率或活跃地把药物通过细胞膜泵出胞外. 在靶向治疗中, 药物作用于增殖和生存通路的信号分子, 抗性癌细胞则会通过激活其他信号通路来抵御来自治疗的攻击. 所有这些额外活动都需要耗能. 在尚未进行治疗时, 这些为产生抗性而进行的额外活动对癌细胞来说并不是必需的, 所以这些抗性癌细胞处于生长劣势而那些不具有抗性的敏感癌细胞处于绝对生长优势. 而一旦开始采用激进的治疗方法, 没有抗性的敏感癌细胞就会被大量的杀死, 而具有抗性的癌细胞则能够不受控制地繁殖.

在某些情况下, 与其试图用大剂量药物或辐射杀死所有癌细胞(从而极大程度上毁坏机体免疫以及其他功能, 严重降低生活质量), 不如允许一定量的肿瘤存在, 把肿瘤的量控制维持在稳定的范围内, 这个范围既不会对患者造成太大影响也不会破坏敏感癌细胞和抗性癌细胞之间的平衡, 那么就有可能因为允许存在这种平衡而增加病人的存活率和生活质量, 从而能使病人“带癌生存”. 事实上, 用人卵巢癌细胞在小鼠(*Mus musculus*)上的实验已经证明用一种不断调整的低剂量方案以维持一个稳定的肿瘤水平比采用传统高剂量或高频次的化疗更能延长小鼠的存活时间^[6]. 当然, 导致这一现象的机制有很多, 抗性细胞和敏感细胞之间的平衡存在也可能只是其中之一.

4 总结与展望

因此, 在当前看来, 对癌症的治疗要因人而异, 因“具体的癌症种类和恶性程度、发展阶段”而异. 在某些情况下, 采用控制癌症的治疗策略比采用激进

的试图完全清除癌细胞的治疗策略更有效、更可行。因此,在临床实践中也要加强医生和病人对此的理解,并让他们接受这种“带癌生存”的观念。控制癌症能够缓解癌症患者的病情、提高患者的生活质量及延长患者的生存期,但也要清楚这并不是治愈,癌症仍存在于患者体内,像一颗不定时炸弹,随时都有可能爆发。关键就在于如何确保治疗方法对病人长

期有效,以争取避免其爆发,或者即使当其爆发时,能准确采用最适当的疗法及时将其平息。

现在很多种癌症已经能够治愈,然而还有其他种类的癌症不能治愈,当前对某些癌症患者采取保守温和治疗以达到“带癌生存”也是选择之一。要达到对所有癌症的彻底治愈,还需要对癌症进行本质的、深入系统的研究,以找到更有效完全的防治方法。

参考文献

- 1 Hu J, Liu Y F, Wu C F, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3342–3347
- 2 Lowy D R, Collins F S. Aiming high—Changing the trajectory for cancer. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1901–1904
- 3 Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39: 1–10
- 4 DeVita V T Jr, Rosenberg S A. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2207–2214
- 5 Kang J S, Kang M A. A change of treatment strategy against cancer: Can cancer be controlled rather than cured? *Autacoids*, 2012, S6: e001
- 6 Gatenby R A, Silva A S, Gillies R J, et al. Adaptive therapy. *Cancer Res*, 2009, 69: 4894–4903



王金

教授,于北京大学医学部获学士、硕士学位,于美国宾夕法尼亚州立大学获博士学位。之后在美国哈佛大学医学院先后以博士后研究员和儿科讲师的身份继续深造。2012年起担任天津医科大学基础医学院副院长和细胞生物学系教授、系主任。科研论文发表于 *Proc Natl Acad Sci USA*, *J Clin Invest*, *Cancer Cell*, *Nat Med*, *Cancer Res* 等杂志。兼任中华医学会医学细胞生物学分会常务委员等职。研究方向为免疫细胞生物学、恶性肿瘤的表观遗传调控及免疫治疗。

Summary for “抗癌持久战：彻底治愈还是带癌生存”

The war against cancer: A complete cure or live with control?

HAN YaTing & WANG Xi*

Department of Cell Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

* Corresponding author, E-mail: wangxi@tmu.edu.cn

Cancer is not one disease, but a collection of many diseases. It threatens patients' lives and reduces their life quality. As scientific research on cancer advances and technology improves, more and more cancers are being cured. For example, 70% cancers in children are cured. In adults, most types of skin cancer, thyroid cancer, laryngocarcinoma, testis carcinoma, Hodgkin lymphoma and some forms of leukemia are cured. This is largely due to the constantly improved and innovated treatments and therapies. Current treatments for cancer mainly include surgical therapy, chemistry therapy, radiation therapy, targeted therapy and immunotherapy. Immunotherapy is the most innovative one. After being treated with immunotherapy, patients with malignant melanoma, which was once believed to be incurable can now reach ten-year survival rate. This means “curing cancer” is possible. However, because of the complexity of cancer, no single method can prevent all cancers and no single treatment can cure all cancers. Most importantly, cancer cells can easily become resistant to current treatments. This resistance can arouse from environmental adaptation, tumor heterogeneous, and the physical position of cells within the tumor. Cancer cells in area where blood supply is poor may survive from treatments which require blood circulation to transport drugs or immune cells to target area for killing. Tumor heterogeneous means other than the fast dividing cancer cells in the tumor, there are also quiescent cells which do not respond to therapies aiming at dividing cells, and there may also present a small number of cells which originally bear resistance. Based on this original heterogeneity plus the different micro physical positions within the tumor, the diversity of the genome composition and the phenotype of these cancer cells are further increased. Under prolonged pressure from host, drug maintenance, host immune response and the non-permissive environment, most of the cancer cells may have been killed, but some cancer cells may get adapted to the environment thus producing cancers that are even more resistant, resilient and malignant. Therefore, we cannot say we can cure all types of cancers. In fact, we are still long way off from curing all the cancers. Currently we can control cancer by allowing patients to live with a balanced small amount of cancer cells, which seem to give longer survival rate than trying to get rid of all the cancer cells. As our knowledge accumulates and treatments improve, we will have more and more control over cancer and in the end we will solve all these problems and finally cure all cancers.

cancer, cure, control of cancer, resistance

doi: 10.1360/N972017-00360