



根据国家癌症中心2020年度工作报告,我国总体癌症5年生存率为40.5%。也就是说,有近60%的癌症患者无法达到临床治愈。而复发、转移是癌症病人无法获得治愈的重要原因。

有人患癌被治愈,有人却不能,吴孟达会是幸运的那个吗?

肿瘤转移复发也会“见人下菜碟”

◎本报记者 陈曦

爱看香港喜剧片的影迷对“吴孟达”这个名字可谓耳熟能详,他是香港少有的金牌配角之一,特别是和周星驰合作的喜剧电影,让人捧腹大笑。

然而,2月22日,微博热搜上“吴孟达患肝癌”的消息却让影迷们笑不起来。据吴孟达好友

向外界透露,吴孟达罹患肝癌,现已手术并进入化疗阶段。

那么,达叔已经切除了肿瘤是不是就意味着影迷们可以松一口气了呢?其实,在抗癌的漫漫征程中,外科手术切除肿瘤,可能仅仅是“万里长征”的第一步。因为肿瘤一直伺机而动,随时准备卷土重来——复发,或是到别的地方兴风作浪——转移。因此打好和肿瘤的持久战,是取得抗癌胜利的关键。

达到临床治愈。

目前临床上推荐多学科合作机制,根据患者初诊的肿瘤分期、患者体质等情况选择手术、放疗、化疗、靶向治疗等个体化的综合治疗方案。规范治疗后随访满5年,依然没有异常症状(如局部出血、疼痛)或体征(如异常的淋巴结肿大),超声、CT等影像学检查也未发现明确转移性病变,可认为达到“临床治愈”,这也是医生们通常所说的“5年生存率”。

是公认的癌症复发的机制之一。顶级期刊《自然评论》(Nature Reviews)曾总结休眠癌细胞的生命周期,扩散的癌细胞首先会选择合适的生态位,但缺氧等微环境特点会抑制细胞增殖,引起细胞周期停滞,癌细胞此时会进行重编程而逐渐适应周围环境,在具备了逃脱免疫监视的能力后开始长期休眠。当癌细胞在贫瘠的环境中慢慢攒够了能量后就会被激活,或因微环境因素诱导而被激活。

“癌症的转移包含癌细胞浸润、血管生成等多个步骤,除了这两种与转移相关的假说外,还有上皮-间质转化假说、种子-土壤假说等。”巴一教授说,每一个假说背后都存在很复杂的生物学机制,但到底哪种才是真正的转移复发原因,目前还没有明确的说法。

成果。他们利用同一单细胞转录组测序合并分析端粒长度技术,发现了结肠直肠癌干细胞所处的不同状态和分子特征。

他们发现,某些处于静息状态的干细胞不但会躲过阻止细胞增殖、诱导细胞凋亡的肿瘤治疗手段,而且还会通过休眠产生耐药性,并且可以突变、重塑转变为增殖状态的肿瘤上皮细胞,从而导致肿瘤快速生长和复发。这样的干细胞被称作“静默杀手”。这一发现,改变了以往对于肿瘤干细胞的传统认知,为肿瘤治疗特别是抑制肿瘤复发提供了新思路。

肿瘤转移和复发的始作俑者

结直肠癌是第三大最常见恶性肿瘤的疾病,其死亡率也排全球第三,并且呈现发病年轻化趋势,研究表明肿瘤转移和复发是大多数结直肠癌终末期患者死亡的主要原因。进一步研究表明,肿瘤干细胞是导致结直肠癌患者治疗后复发的潜在元凶。

然而,肿瘤干细胞具有哪些真实特征,其在肿瘤中所占比例,如何致病,为什么会产生耐药性,其耐药机制是什么等一系列关键问题仍不够清楚。破除以往将肿瘤作为混合整体来研究的思路局限,更加清晰、深入、精准地认识原位肿瘤干细胞,成为破解难题的关键。

为此,研究人员利用整合单细胞技术对病人原代结直肠癌细胞进行了深入分析。结果发现,

身心都要“硬”才有希望打“胜仗”

国家癌症中心的数据显示,2012年—2015年,被称为“癌症之王”的胰腺癌的5年生存率仅为7.2%,而甲状腺癌却高达84.3%。

为何同样是恶性肿瘤,复发转移的能力却大相径庭呢?

“由于肿瘤的异质性,不同类型、不同分化程度的肿瘤恶性程度不同,侵袭、转移、复发能力以及对治疗的敏感度也大不相同。”巴一教授解释,究其原因,还是肿瘤细胞内在的基因调控层面的差异。科学家利用基因魔剪技术(CRISPR技术)为每个癌细胞打上一个独特的“标签”后,追踪它们及其

“武器”升级有望提高患者生存率

“如何提高癌症患者的生存率,是我们每一个临床医生关注的问题。”巴一教授介绍,医学研究中的新进展、新成果不胜枚举,但要落地到提高患者的生存,可能还有很长的路要走。

首先,探索新药物、新治疗模式的临床研究是提高癌症患者生存率最直接的方法。如今最火的癌症治疗药物当属免疫检查点抑制剂。恶性肿瘤可以逃避免疫系统的攻击,而免疫检查点抑制剂可以让免疫系统重新奋起攻击肿瘤细胞。

巴一教授介绍,免疫检查点抑制剂的使用已经在多种实体瘤的治疗中获得成功。

“新治疗模式主要是多学科讨论,相比于以往的单学科孤军奋战,目前肿瘤多学科讨论的协作模式也可以提高患者的生存率。”巴一教授举例,对于肠癌肝转移这样的晚期患者,在内科、外科、介入科、放疗科等多方协作的基础上,依然有治愈的机会。

其次,转化研究也在为提高患者的生存率而着力。比如,很多转化研究开始寻找疗效预测分子标志物,这些标志物的发现将有助于医生针对不同患者筛选治疗方案。例如相关研究

后代的演变和转移过程,发现了导致转移的“热点”基因(IF127和REG4等基因与高转移潜力相关)。

除了肿瘤本身的情况外,宿主的因素影响也非常大。比如对于同一肿瘤类型来说,分期越晚,肿瘤负荷越重,预后也越差;按计划接受规范化治疗的患者,其预后优于依从性差的患者;患者的身心因素、经济因素、家庭社会因素等也会影响预后。

“在临床上不难发现,体质好的患者,生活态度积极向上的患者以及亲朋好友给予更多支持的患者可以更好地耐受治疗,更有机会从治疗中获益。”巴一教授说。

发现JAK1/2突变、PTEN基因突变等与免疫治疗疗效呈负相关;POLD1/POLE基因突变等与免疫治疗疗效呈正相关。医生看到携带这些基因突变的患者,自然就会对免疫治疗的取舍做出判断。

最后,基础研究的发展一直是临床进步的后盾。新的治疗靶点、新的治疗药物都依赖于基础研究的支撑。巴一教授举例说,肥胖已被证实与癌症的发生及患者更差的预后相关。2020年12月发表于《细胞》(Cell)杂志上的一项研究显示,肥胖会使癌细胞在与免疫细胞(CD8+T细胞)争夺燃料的竞争中胜出。在高脂肪饮食下,癌细胞能够进行代谢重编程以增加脂肪的摄取和利用,而CD8+T细胞则不能。这个研究让我们知道T细胞与肿瘤细胞之间的拉锯战会因肥胖而改变,虽然还不能确定明确治疗靶点,但这一发现为通过代谢弱点来对抗癌症的新策略打开了大门。

“就目前情况下,接受规范合理的抗肿瘤治疗是降低复发转移、延长生存最有效的方式。进行定期复查和随访是早期发现复发转移最有效的方式。”巴一教授强调。

临床治愈不是切除肿瘤这么简单

很多人认为,通过外科手术把肿瘤切除干净就万事大吉了。做完外科手术真的等于临床治愈吗?

“对不同分期、不同类型的癌症,答案显然是不同的,不能一概而论。”中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会主任委员、天津医科大学肿瘤医院副院长巴一教授举例说,大多数甲状腺癌、I期胃癌患者仅进行根治性手术就有机会获得治愈,但是对于大多数恶性肿瘤,仅通过外科手术无法

癌细胞为何像打不死的“小强”

根据国家癌症中心2020年度工作报告,我国总体癌症5年生存率为40.5%。也就是说,有近60%的癌症患者无法达到临床治愈。

“复发、转移是癌症病人无法获得治愈的重要原因。”巴一教授说,对于癌症复发、转移的机制,目前尚无定论,依然是科学研究的热点。

比较常见的有干细胞假说。在各种治疗后,大部分癌细胞死亡,但仍有一小部分细胞存活下来。这些存活下来的就是癌症干细胞,它们就像大树的根一样,具有自我更新和无限增殖的潜能,对多种治疗药物具有耐药性,其运动和迁徙能力又增加了癌症转移的风险。

除了干细胞假说,科学家还发现,癌细胞为了存活下来,还具备“休眠”的能力。肿瘤休眠假说也

打破原有认知,揪出癌细胞中的“静默杀手”

◎本报记者 陈曦 通讯员 吴军辉

2月18日,记者从南开大学获悉,来自南开大学、南方医科大学、天津医科大学和美国耶鲁大学的研究人员在国际权威学术期刊《先进科学》(Advanced Science)最新一期上发表了一项研究



视觉中国供图

某些处于静息状态的干细胞不但会躲过阻止细胞增殖、诱导细胞凋亡的肿瘤治疗手段,而且还会通过休眠产生耐药性,并且可以突变、重塑转变为增殖状态的肿瘤上皮细胞,从而导致肿瘤快速生长和复发。这样的干细胞被称作“静默杀手”。

真正具有强干性的肿瘤干细胞所占比例极其稀少。令人惊讶的是,这些肿瘤干细胞通常处于静息状态,端粒酶活性低,由于不增殖,因而能够维持相对较短的端粒长度。研究结果表明,这些“静默”的肿瘤干细胞可以重塑为增殖活性高、端粒较长、端粒酶等端粒维持相关的基因被激活的肿瘤上皮细胞。

新发现将优化肿瘤治疗策略

端粒是存在于真核生物染色体末端并维持基因组稳定的帽子样结构,大部分体细胞的端粒长

度由于没有端粒酶的维持会随着细胞分裂而不断缩短,并最终走向衰老。但是,已知有超过90%的肿瘤细胞却可以依靠端粒酶来维持端粒使其达到永生化的状态。因此,抑制端粒酶活性成为治疗肿瘤的一种可能路径。

“目前一般认为,肿瘤干细胞端粒长、端粒酶活性高。但我们的这项研究工作发现,事实上,肿瘤干细胞存在着不同的状态。”论文通讯作者之一、南开大学生命科学学院、南开大学人民医院转化医学研究院、药物化学生物学国家重点实验室刘林教授说。

“我们还发现,肿瘤上皮细胞与静息状态的肿瘤干细胞具有共同的表面分子标志物,因而以前也被认为是肿瘤起始细胞或肿瘤干细胞的群体有可能是肿瘤上皮细胞。”刘林说,随后针对整个肿瘤组织和癌旁组织的更高通量单细胞分析结果也印证了上述发现。

这些研究结果表明,肿瘤的复发和转移与静息态的肿瘤干细胞联系紧密。传统的肿瘤治疗虽然可以很好的杀伤处于增殖状态的肿瘤细胞,但静息态的肿瘤干细胞有可能产生耐药性。同样,端粒酶抑制剂也只能对增殖中的端粒酶阳性的肿瘤细胞起作用,而不能对端粒短、端粒酶活性低,其处于静息状态的肿瘤干细胞起到靶向的效果。

这些发现将为优化肿瘤治疗策略,联合靶向肿瘤干细胞并缓解肿瘤耐药作用提供有益参考。

医线传真

突破移植难题! 将供体肺保存时间延长一倍

◎本报记者 刘志伟 通讯员 杜巍巍

2月18日,武汉大学人民医院围绕肺移植重大关键难题的研究成果,在湖北省科技创新大会上斩获2020年湖北省科技进步奖一等奖。

供体肺离体后保存时间太短,围手术期生存率不高,移植术后康复时间长,是国内肺移植领域的关键性难题。武汉大学人民医院胸外科肺移植团队聚焦肺缺血再灌注损伤,在临床实践中持续科研创新,将供体肺缺血再灌注时间从6小时延长到12小时,将供体肺离体后保存时间延长了一倍,3年内肺移植患者围手术期零死亡,移植后最短13天康复出院。

从2016年底开展肺移植手术以来,武汉大学人民医院胸外科耿庆、林慧庆教授团队围绕肺移植难题,联合无锡市人民医院陈静瑜教授团队开展“肺移植肺缺血再灌注损伤机制及临床关键技术”研究。通过近3年的研究,首次发现了自噬与泛素-蛋白酶体通路在肺缺血再灌注损伤中存在交互作用,为肺移植缺血再灌注肺损伤提供了新的治疗策略;首次发现天然免疫在肺缺血再灌注损伤中的重要调控作用,为肺移植缺血再灌注肺损伤防治提供了新的潜在治疗靶点。

通过突破一系列关键难题,武汉大学人民医院肺移植团队持续提升供体肺,特别是“边缘性供肺”的利用率,为众多渴望新生的肺衰竭患者带来生的希望。该院胸外科近3年来实施肺移植手术21例,心外科、胸外科联手成功实施湖北首例心肺联合移植。最远的肺源从以往以武汉为中心的1000公里半径内,扩大到海南、云南等边疆地区。

该院胸外科团队将供体肺缺血再灌注领域的研究成果应用于实践后,显著提升了供体肺的质量,患者肺移植术后早期肺移植术后的发生率极低,术后生活质量显著提升。特别是肺移植团队将快速康复理念应用于肺移植,术后恢复时间显著缩短。这一研究成果对提高肺移植成功率、扩大肺供体库、提升边缘性供肺移植的安全性及开展紧急救援性肺移植手术,具有重大的临床意义和社会价值。

据悉,研究团队共发布指南、规范及专家共识9个,研究成果在全国10多家大型三甲医院得以推广,授权专利8件。

抗癫痫药有望用于 治疗遗传性共济失调

◎本报记者 谢开飞 通讯员 汪雪坤

2月11日,一项在国际顶级期刊《国家科学评论》发表的研究发现,丙戊酸这一抗癫痫老药,有着新的功能。

该成果来自厦门大学细胞应激国家重点实验室、厦门大学医学院神经科学研究所王鑫教授课题组,研究人员通过系列研究,证实了临床抗癫痫药丙戊酸,可大幅改善一种新型共济失调与小脑萎缩疾病,该发现具有较强的临床转化应用价值,有望填补遗传性共济失调治疗领域的空白。

遗传性共济失调尚无特效药

共济失调是一类神经系统症状,临床表现为步态不稳和平衡感丧失。其中,过量饮酒会引发共济失调症状,属于获得性共济失调,这类状况一般不需治疗即可缓解或痊愈。

“另外一大类属于遗传性共济失调,由先天基因突变导致,临床表现各异,病死率和病残率较高,约占神经系统遗传性疾病的10%—15%,目前尚无特效药,此病的治疗仍为世界难题。”王鑫介绍。

2015年《自然-遗传学》杂志报道了一种新型遗传性共济失调“SCAR20”,王鑫也是这篇文章的共同作者。“SCAR20”病例家庭主要为近亲结婚,患者呈现早发性小脑萎缩、严重的运动失衡和智力障碍,生活无法自理,寿命也大大缩短。由于缺乏特效药,临床医生对此束手无策。为此,2015年王鑫开始着手对“SCAR20”进行研究。

由于病人样品较难获取,研究团队首先构建了“SCAR20”模型小鼠,行为学分析确认小鼠存在渐进性共济失调和小脑萎缩,这和临床病人十分相像,适合用于后续机制和药物评价的研究。

老药新用恢复神经细胞功能

通过解剖,研究人员证实是浦肯野细胞的大量死亡引起了病人的小脑萎缩和共济失调。

浦肯野细胞是脊椎动物脑内体积最大的神经元之一,是控制机体运动协调的重要细胞类型,其功能受损通常会导共济失调。

那么,浦肯野细胞是如何死亡的?引起细胞死亡的因素无外乎内因和外因两种,通过深入研究,我们发现浦肯野细胞内的线粒体功能存在明显缺陷。”王鑫说,作为细胞的“能量工厂”,线粒体对维持细胞存活至关重要,一旦其受损,则会对细胞产生致命性打击。

为了能找到治疗“SCAR20”的药物,研究人员利用小鼠模型对临床上几种有潜在治疗作用的药物进行了筛选。经过多次尝试,他们发现丙戊酸对“SCAR20”小鼠具有显著的作用。在给予模型小鼠持续1个月的丙戊酸治疗后,小鼠的共济失调表型得到了大幅度改善(改善率74%),浦肯野细胞死亡被显著遏制(遏制率52%),神经炎症明显减弱,同时线粒体运输和功能也得到一定恢复。

“受到丙戊酸在‘SCAR20’模型小鼠上良好治疗效果的鼓舞,我们渴望将其尽快推向临床,实现丙戊酸‘老药新用’的使命,让‘SCAR20’患者早日受益。”王鑫透露说,下一步,团队将探索丙戊酸是否适用于其他类型的遗传性共济失调,以明确丙戊酸在治疗其他类型的共济失调方面是否有更大的潜力。