

我国肿瘤精准治疗的现状和思考

郭俊超 袁达

精准医疗的概念来源于个性化医疗, Mirnezami 等^[1]认为, 精准医疗是通过基因组学、蛋白质组学等组学技术和医学前沿技术, 对疾病进行精细分类及精确诊断, 从而对疾病和特定患者进行个性化精准治疗的新型医学概念与医疗模式。国内较早提出如何构建精准医疗体系的夏锋和韦邦福^[2]认为, 精准医疗模式以患者最大获益和社会医疗投入的高效配置为宗旨, 结合现代流行病学、预防医学、临床诊断学、治疗学、分子医学、医学信息技术、卫生经济学和医学社会学等, 使传统的医疗模式走向整合化, 为每个人提供量体裁衣般的疾病预防、筛查、诊断、治疗和康复计划, 以最小资源投入获取最大健康保障, 从而提高整体人群的健康水平。2015 年, 国内部分专家对精准医疗的定义达成共识: 精准医疗是集现代科技手段与传统医学方法, 科学认知人体机能和疾病本质, 以最有效、最安全、最经济的医疗服务获取个体和社会健康效益最大化的新型医学范畴^[3]。综合以上观点我们认为, 精准医疗是一种利用基因组学、蛋白组学等组学技术和医学前沿技术, 力图从疾病的预防、检测、诊断、治疗及预后转归等层面, 对疾病进行精细分类及精确诊断, 进而针对患者个体特征制定并实施医疗决策和处理方法, 以期实现个体和社会健康效益最大化的新型医学概念与医疗模式。

我国之所以也要发展精准医疗, 从广义上来说, 这个政策最终会减少政府的医疗费用支出, 使有限的资金发挥更大的作用, 使得资金也能够被“精准”使用。而且, 精准医疗所涉及的医疗技术均居当前最先进水平, 我国应当紧跟世界科学技术的潮流。从狭义上来说, 精准医疗从个人层面实现个性化医疗, 对提高国民健康水平有重大意义。

1 在肿瘤方面的发展方向

肿瘤是严重威胁人类健康的疾病之一。据最新统计, 全球每年肿瘤新发病例 1 400 万, 死亡 820 万, 全球

患肿瘤病例超过 2 500 万^[4]。近 20 年来, 我国癌症发病率和死亡率一直呈上升趋势。2011 年, 我国新发癌症病例约 337.2 万, 因癌症死亡约 221.3 万。全国每分钟就有 6.4 人被确诊为癌症, 每天有 9 216 人成为癌症患者, 每 7~8 人中就有 1 人死于癌症^[5]。当前严峻的现状, 促使医疗专家尽快突破传统模式, 寻找新的肿瘤治疗方式。因此, 精准医疗的理念提出后, 肿瘤科学就成为精准医疗最重要的研究领域之一, 精准肿瘤医疗的概念也应运而生。

在精准肿瘤医疗模式中, 对肿瘤的精准诊断是精准治疗的重要保证。与以往通过特殊染色、光学或电子显微镜、免疫组化等方式对肿瘤进行分类、分型和分期不同的是, 精准医疗时代下是利用各种基因测序方法对肿瘤进行诊断。在对肿瘤进行精准诊断的基础上, 可以通过以下技术对肿瘤患者进行较好的治疗。

1.1 预防性外科治疗方法 对可导致乳腺癌和卵巢癌的 I 和 II 型乳腺癌易感基因、导致家系结肠腺瘤息肉病的腺瘤性息肉病基因、导致非息肉性结直肠癌 (或 Lynch 综合征) 的错配修复基因和导致多发性内分泌腺瘤的 RET 基因等, 均可以基于精准医疗来改善手术切除率, 缩小手术范围, 提高突变基因携带者长期生存率和生活质量或提前对该肿瘤进行监测, 动态观察肿瘤的变化, 及时进行对症处理^[6]。

1.2 特异性药物靶向治疗方法 特异性靶向药物在提高肿瘤临床疗效方面的作用已经有目共睹。如 HER2 靶向制剂 (拉帕替尼、帕妥珠单抗)、ABL 抑制剂 (伊马替尼、尼洛替尼)、MEK 抑制剂 (曲美替尼) 等。这种针对在肿瘤生存、生长及转移过程中起关键作用的异常分子而设计的药物, 能够提高治疗效果并且减少不良反应。尤为典型的是索拉非尼, 在晚期肾癌、食管癌和肝细胞癌的治疗方面均取得较好的效果^[7-9]。

1.3 精准细胞免疫治疗方法 吴孟超院士所带领的团队在国内最早提出该治疗方法。通过高通量基因测序及大数据分析, 获得针对癌细胞特异性新抗原和具有高效应的精准 T 细胞 (PNA-T), 富集 PNA-T 对肿瘤患者进行精准免疫治疗。该团队已获得细胞治疗的相关批文, 正在积极开展相关研究^[10]。

作者单位: 100730 中国医学科学院、北京协和医学院、北京协和医院基本外科

通信作者: 郭俊超, E-mail: gjcpumch@163.com

在我国,恶性肿瘤发病首位是肺癌,其次为乳腺癌、胃癌、肝癌和结直肠癌;恶性肿瘤死亡率前几位依次为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌^[9]。因此,我国实施精准肿瘤医疗的近期目标应包括利用第二代测序技术对以肺癌、乳腺癌和肝癌等为代表的恶性肿瘤进行精确诊断后,利用已有的特异性靶向药物进行创新性治疗、支持创新靶向药物的临床试验、制定针对肿瘤耐药性的解决方案等。而在远期,精准医疗则应创建大规模的患者志愿者队列,对基因数据、生物样本、生活信息及所有的电子健康信息进行收集和共享。在这些数据的基础上,在 DNA 组学、RNA 组学、蛋白组学等领域进行深入研究,对更多疾病的发病机制进行进一步探究,真正实现“精准”^[10]。

2 所遇难点

2.1 前沿技术问题 虽然精准医疗的主要技术是全基因组测序与全外显子测序技术,但精准医疗的具体运用还需依赖其他技术的完善。单个人全序列基因组的数据为 3G,为保证准确性,测序系数至少是 5。因此,具备 PB 级数据的快速处理和储存能力也是精准医疗中至关重要的一部分。除此之外,数据的整合与共享也需要强大的硬件与软件设施的支持。

2.2 伦理隐私问题 当代精准医疗发展的基础,就是建立大量人群的全基因组数据库。而在采集基因信息时,涉及大量的个人隐私,与疾病、保险及就业等方面息息相关。因此,如何保障受试者个人信息的安全,无论从技术层面还是政策规范层面,都将是发展精准医疗所要面临的难题。

2.3 法律、标准问题 医学发展带来的挑战是法律法规与行业标准不能适应科学技术的进步。在我国,依法治国的体系还不完善,相关法律法规尚不健全;行业标准一般参照欧美国家进行制定,缺乏中国特色。因此,及时修订和调整法律法规和行业标准,才能够加速精准医疗技术的进步,造福更多患者。

2.4 医疗费用问题 随着测序技术的发展,基因测序的费用在 1 000 美元左右。但目前用于治疗肿瘤的靶向药物每疗程的费用为 70 000~130 000 美元^[12]。这对于我国绝大部分肿瘤患者来说,是无法承受的。此外,大部分靶向药物并不能有效延长患者寿命,却需要巨额费用,引发了伦理和经济方面的讨论。基于以上原因,在肿瘤靶向药物费用达到患者可以承受范围之前,精准肿瘤医学很难有实质性进展。

2.5 精准医疗利益分配问题 伴随着精准医疗的推

进,医疗改革也将进入深水期。对于这样一个可能影响中国医疗体系的改革,必将是以政府为主导、医疗机构承担、企业跟随的模式。那么,怎样保证政府、企业、医疗机构、患者等参与方的利益分配,是一个必须解决的问题。大量资本聚集激发了精准医疗市场,但我们仍需冷静看待当前的市场环境。毕竟精准医疗关系全民健康乃至国家基因安全,应认清现实,以免被商业绑架。

3 讨论与展望

在精准医疗理念的指导下,以精准诊断为基石,充分判断肿瘤分子分型或分子诊断,再从预防性治疗和对症治疗等方面全程监控肿瘤的发生发展过程,力图把肿瘤扼杀在萌芽中,以充分体现“以预防为主,防治结合”的思想。就当前来看,预防型外科治疗方法已经逐渐被大家接受。至于肿瘤的治疗,无论是特异性药物靶向治疗还是精准细胞免疫治疗,均是针对患者本人的个体化医疗方式,旨在为每位患者从基因水平上量身定制治疗方案,使患者达到“在合适的时间,以合适的剂量,服用合适的药物”的层次^[13]。值得注意的是,我国精准医疗的发展计划可以参照欧美国家,但绝不能一味照搬,而应该结合我国基本国情。在与国际先进技术和前沿理念接轨的同时,也要注重以向人们提供更精准、更安全高效的医疗健康服务为目标,建立国际一流的精准医学研究平台和保障体系,自主掌握核心关键技术,研发一系列国产新型疫苗、药物、器械和设备等,并形成一些中国制定、国际认可的疾病诊疗指南、临床路径和干预措施等^[14]。

总而言之,与传统肿瘤防治策略不同,精准肿瘤医学是以患者为中心,利用精准医疗的技术为患者提供靶向的、生物学合理的及安全有效的肿瘤治疗方案,力图减少药物治疗所导致的不良反应。随着各种组学技术的快速发展,实现精准肿瘤医疗的目标将大大提前,但临床上具体运用效果还待时间的检验。不可否认的是,精准医疗确实能够提高临床治疗质量,降低医疗费用,延长患者生存期,是一种兼顾了社会公平与效率的崭新的医疗理念和方法。但由于当前伦理、法律、技术及社会等问题的存在,要想通过精准医疗全面提升国民医疗福利,合理配置医疗资源,有效控制卫生总费用等依旧任重而道远。同时,精准医疗如何与中国国情、中国医疗体制改革体系相结合,如何合理配置医疗资源和有效控制医保费用等问题均亟需解决。我国当前除了要研究精准医学本身外,还要同时加强相关的政策研究。不过,应当

(下转第 1149 页)