

迎接精准医疗时代的到来

—专访中华医药科技奖一等奖项目结直肠癌个体化疗法负责人、肿瘤防治中心徐瑞华教授

编者语: 2015年12月,肿瘤防治中心和附属第一医院合作开展的结直肠癌个体化疗法获得了我国医药系统科技最高奖中华医药科技奖一等奖的殊荣。作为一个研究时间长、多学科合作、横跨基础与临床,且研究人员众多的大型科技项目,其注重采用先进的基因检测技术,运用大数据分析,对各期病人进行精准分类,寻找治疗靶点及不同病人的特殊性,进行有针对性的治疗等的特色,正是当前全世界日益兴起的精准医疗的实践模型,也是现阶段我校医科在精准医疗方向取得的有代表性的成果。我校在十三五规划当中明确提出未来中大医科要将精准医疗作为重点的发展方向,则该项目业已取得的成果和经验无疑弥足珍贵,令人鼓舞和振奋,其预示着中大未来在精准医疗方面所具备的强大的发展潜力和前景。

项目介绍:

自2000至2013年,在长达13年内,中山大学肿瘤防治中心和附属一院依托华南肿瘤学国家重点实验室和国家抗肿瘤新药临床试验中心,在科技部863项目等的资助下,开展了结直肠癌的个体化治疗研究和应用项目。

1.发现了高危人群早期筛查分子指标。

临床上大肠癌早期病例仅占10%。肠镜是筛查及早诊的主要措施,但属于有创检查,早期筛查困难,依从性差。课题组通过基因关联性分析,开展了一项来自亚洲六个国家近两万人人群的研究,比对肠癌患者与健康人群的基因差异,最终确立了结直肠癌三个易感基因位点,率先研制成筛查芯片,并开展大样本的前瞻性临床验证,为鉴别高危人群提供了新的筛查手段。论文发表在Nature Genetics,国际著名科普新闻频道亚洲科学网站指出该研究找到了结直肠癌早期筛查新的分子指标,为鉴别肠癌高危人群提供了新方案,具有重大的科学意义和应用价值。

2.优化了中期患者个体化治疗方案。

在临床实践中,为了减少转移,绝大多数患者都接受了化疗,然而仅有7%的患者获益。课题组的研究确定了一组由6个miRNA组成的分子标签,该分子标签可明显区分低危和高危患者。低危患者5年生存率高达85%,而高危患者5年生存率仅60%。该分子标签将预测转移风险的准确性从58%提高到69%,准确性提高了11%。并且根据这组分子标签定义的高危患者,如果不接受化疗,5年生存率仅49%,如果接受化疗,5年生存率将达到66%。这组分子标签将预测准确性提升了13%。这个研究结果发表在2013年Lancet Oncology上,日本东京大学教授发表同期述评,指出该研究的科学意义是首次发现的miRNA可作为II期结直肠癌的复发风险和化疗疗效的预测指标,避免了高危患者治疗不足和低危患者过度治疗,节约了医疗资源。

此外,中期肠癌患者常用的两个药物卡培他滨可导致手足综合征,严重影响患者生活质量,甚至导致化疗中断。课题组的研究发现塞来昔布可降低手足综合征发生率14.9%;神经妥乐平可降低严重神经毒性发生率39%。相关论文发表于Ann Oncol上,并为2012年版欧洲临床肿瘤学会指南采纳,并在全世界推广应用。

3.完善了晚期患者的治疗手段。

晚期肠癌患者主要依靠传统化疗,患者生存率低,如何进行精准的个体化靶向治疗成为关键。靶向药物贝伐珠单抗精准抑制血管生成,持续控制肿瘤生长。课题组开展了中国第一个多中心随机对照研究,结果证实贝伐珠单抗联合化疗可以显著提高疗效。基于本研究,CFDA批准了该药的临床应用,至今已有4.1万晚期结直肠癌患者接受治疗。研究成果被纳入了2015版中国结直肠癌诊疗规范。另外一个靶向药物西妥昔单抗靶向表皮生长因子受体可精准杀伤肿瘤细胞,但有效率仅50%,且费用非常昂贵,需要寻找预测其疗效的分子指标。课题组的研究确定了EGFR基因拷贝数可以作为该预测指标,从而提高了疗效,减轻患者经济负担。

针对晚期肠癌治疗长期多药联合化疗毒性大,病人无法耐受,导致化疗中断而影响疗效。课题组开展了应用卡培他滨单药维持治疗的研究,研究证实卡培他滨维持治疗能将患者的无进展生存时间从7.8个月显著提高至10.4个月,患者耐受性良好,由此率先提出晚期结直肠癌“维持治疗”的方案,并牵头制定了《晚期结直肠癌应用卡培他滨维持治疗》的专家共识,成果已在全国100余家医疗机构推广应用。

课题组还在晚期肠癌肝转移、远处转移和耐药方面也做了一系列研究,揭示了一系列相关的分子机制,为未来肠癌的个体化治疗提供了科学依据。

由于上述突出贡献,中心牵头制定卫计委《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》,并制定《结直肠癌肝转移MDT临床实践共识》,编写《临床肿瘤内科学》、《临床肿瘤学》、《结直肠癌》、《个体化医学原则》、《社区肿瘤学》等一系列的专著和教材。

总体而言,该项目通过完善结直肠癌个体化治疗策略,显著延长了晚期患者生存期(从13个月延长至27个月);明显提高了中期患者生存率(从65%提高到77%);降低了化疗毒副反应发生率17.2%。通过实施个体化治疗策略,使大约10%的患者避免了过度治疗,节约了医疗资源,取得了良好的社会效益。



徐瑞华教授

记者(以下简称记):能否谈谈您对精准医疗的理解?

徐教授(以下简称徐):精准医疗是在生物信息的支撑下,源于基因组学、蛋白质组学和转录组学的一个大概念,旨在对病人实施一对一的精准治疗模式。通俗来讲,就是把病人的临床信息和生物组学信息进行收集,组成一个大的数据库,在此基础上进行分析,找出规律,找出每个病人的特殊性。从而设计出针对每位病人的独特治疗方法,从而提高疗效,降低毒性。目前,精准医疗在全球医学界已推行约十年,但仍处于初始阶段。

记:请问贵院为何选择结直肠癌项目开展研究?

徐:2000年以来,在西方国家,大肠癌已发展成为发病率高居第二的恶性肿瘤。当时我们预计随着经济发展和人民生活水平的提高,大肠癌在中国的发病率将会越来越高。果然,现在在沪广等大城市恶性肿瘤发病率大肠癌同样跃居第二。此外,就世界范围来看,大肠癌虽然总体治疗水平较好,但对晚期患者仍缺乏较好的治疗手段,总体治疗水平偏低。基于上述因素,我们把大肠癌的个体化治疗作为课题来进行研究。

记:项目实施的状况如何?

徐:项目的实施是伴随着国际和国内大肠癌防治水平的提高和进步开展的。医院整合了多学科资源(包括中山大学其他附属医院),集结了一批优秀的临床及科研人员,包括内科、外科、放疗科、病理科,以及国家重点实验室的科研工作者,组成了多学科研究团队,针对大肠癌诊疗存在的几大问题(早期诊断率低,中期化疗副作用大,晚期治愈率低)有意识地进行了布局、探索。其中,针对早期筛查,贾卫华教授提出了分子筛查模型,取得了非常好的反响(但还没有广泛应用于大肠癌筛查当中,还需在健康人群和病人的参与下做进一步的研究);针对中期治疗,我们提出了个体化预测复发及化疗疗效的模型,明确了化疗获益人群,率先提出了降低化疗毒副反应的新方案(即针对化疗后手足综合征比较严重的病人,使用“塞来昔布”和“神经妥乐平”两种药物减轻病人副作用),取得了很好的疗效;课题最突出的成果还在于对晚期病人实施个体化治疗,在精准医疗方面进行了探索(当年我们称之为个体化疗法)。传统的结直肠癌治疗只限于使用两三种化疗药物,且对这几类药物如何进行个体化应用,国内外也没有很好的依据,我们的研究就是针对这种状况实施的。尤其在最近七、八年,我们投入了大量资源做临床研究,包括前述手足综合征的预防、靶向治疗药物的开发等。还率先在国内研究靶向药物贝伐珠单抗、西妥昔单抗的治疗,延长了病人尤其是晚期大肠癌病人的生命。

我印象很深。有一个第一批参加本科课题研究获得良好疗

效,最终实现根治的病人。2005年我刚从国外回来,他陪姐姐从河源来中心治疗大肠癌,由于他姐姐仅四十三岁,即其患病很可能有家族遗传因素影响。我当即建议他本人做肠镜检查,但当时他没有听劝,过了两年多,他又出现在我的门诊,说自己也得了大肠癌,并已肝转移,情况很严重。随后,他参加了我们的个体化临床研究。经过一系列化疗和靶向药物的治疗,疗效很好,肿瘤明显缩小。接下来我们给他做了大肠肿瘤切除手术,又联合大肠外科、肝脏外科将肝转移出现的恶性肿瘤也予以切除。治疗取得巨大成功,2008年病人完成了治疗,目前已经获得彻底治愈。像这类病人还有很多。所以说通过个体化治疗,我们让一部分病人从不能治愈变得可治愈,让一部分生存期很短的病人的生命得到延长。从项目实施开始至今,中心接诊的大肠癌晚期病人中位生存时间已经从今年多一点延长至26.27年,也就是两年多,越来越多的大肠癌晚期病人生存期超过五年,生存率较以前得到显著提高。

此外中心还在国内乃至国际率先提出了应用卡培他滨单药维持治疗的理念并开展相应的研究。这种治疗除了提高疗效,更重要的是改善了病人的生存质量,研究成果得到了国内同行的认同,由研究人员共同撰写的一些治疗共识,在国内得到了广泛的推广和应用。

记:这个过程中哪些方面体现了精准医疗的理念?

徐:本项目通过基因组学技术筛查,化疗疗效预测、靶向治疗,结合临床治疗的资源、数据,形成了一个更科学合理的诊疗模式。其中涉及到寻找靶点治疗药物,即如何把合适的药物用在合适的病人身上,使其发挥应有或者最佳疗效。像本课题中对西妥昔单抗、贝伐珠单抗的研究(在高水平杂志上发表了一系列的文章)。又如有一些药物原本用于所有同类病人,但效果不理想,后来经进一步研究发现,这种药物只有在某些基因型突变的状态才好(该项目中心也是最早参与的单位之一,现在其研究成果也已成为临床常规治疗方法),这些实际上都是精准医疗理念的体现。中心多年前就展开了精准医疗的实践,并且已富于成效。目前来到中心就诊的病人绝大多数都要先做基因检测,才能进行进一步的治疗。可以说精准医疗的理念在我们医院已经根深蒂固。

记:实施完成一个这样的项目需要具备哪些关键的条件?

徐:该项目耗时十余年,主要参与的专家及研究人员15名,病人参与数5万人左右,推动这样的项目实施确实很不容易,需要极大的耐心、恒心,尤其需要大家有团结协作的精神,以围绕几项关键技术进行突破。此外带头人要高瞻远瞩,有很强的学科意识,能预计到疾病未来的诊疗发展方向,对课题进行非常严谨的设计。同时组织好多学科团队,把基础医学和临床医学资源相结合,形成研究合力。此外还需要大量病人的配合和参与。值得庆幸的是,绝大多数来到肿瘤医院进行治疗的病人都参与到了各种临床研究当中,为推动医疗科技的进步作出了贡献。此外,我们也有高水平的实验研究平台作为巨大支撑,且有很好的组织标本库、大数据中心等,这些都为课题成功起到一个支撑作用。实践证明,通过这种多学科合作、个体化精准医疗的诊疗模式,中大肠癌的诊治水平得到了很大提升,不像以前单兵独斗,独力研究,形成了突破性的成果。目前中大肠癌方面的诊治水平在全国可以说是数一数二的。

记:这些成果的应用价值如何?

徐:我国每年新增大肠癌病例至少在25万以上。去年中心接诊的大肠癌病人数量达两千多例(含手术1500例),整体来看相当有限。但我们利用该项目作为示范,把其中很多成功的理念、成果在全国进行推广应用,这也是该项目作为科技创新、服务社会的价值意义所在。

记:请问是如何进行推广的呢?

徐:我们通过举办学习班,吸引全国各地的医护人员来穗学习、进修,带领大家提升大肠癌的诊治水平。同时,召开各类型的学术会议;还包括进行一些技术示范,如外科手术技巧、分子检测技术;此外,我们还撰写了如国家卫计委的《中国结直肠癌诊疗规范》、《转移性结直肠癌维持治疗中国专家共识》等一系列著作,让成果的效益得到充分发挥。现已推广到全国一百多个三甲医院,七千多人次医护人员。

记:团队之间的合作是如何展开的?

徐:每周二下午我们都会开展一次多学科交叉的讨论,针对病人的具体情况,不同学科比如外科、内科、放疗、影像科的专家等一起共同商讨,从而迅速确定病人的最佳治疗方向与模式,大大提高了治疗效率,打破了不少医院各个专科之间相互割裂的状况,同时避免了有的专科医院因不同学科强弱不均,致病人无法得到全面优质治疗。这个传统已经坚持了十几年。

我们还有一个研究团队也会定期讨论临床上尚未解决的一些医学问题。比如前述II期肠癌分子标签的研发,就是临床医生把治疗当中碰到的问题提出来,由医院专门的研究人员进行深入的思考、设计,从而找到了最终解决问题的方法。目前还在做进一步深化、优化,希望能提出更好的诊疗方法,或形成某种标准,未来在全世界能得以推广。

记:项目团队的建设状况?

徐:我们的团队有老中青三代医疗科技人员,老一代有我的老师肿瘤内科管忠震教授,还有外科万德森教授。我们是中间这一代,也是项目责任的主要承担者。在老一辈的引领下,通过项目我们培养造就了一支很强的团队;有两位是国家杰出青年基金获得者,黄文林教授是千人引进人才,另产生了一批在国内结直肠癌领域颇有影响的研究人员,此外还有几位年青人也成长为十分优秀的学者,并取得了一些很好的科研成果。未来我们的大团队当中还会涌现出更多优秀人才。年轻的一代通过历练,其对疾病诊治的认识、理念都有了很大的提升,能够抓住学科发展的前沿,并养成了一定的抱负,学习到如何打造一个疾病的完整治疗模式。此外,项目还推动了很多新技术的出现与发展。

记:请问项目的挑战性在哪里?

徐:我觉得首先是需要得到病人的支持和理解。大量的临床研究需要大量病人的参与及家属的理解。让人感动的是,早些时候病人参加临床研究是有所顾虑的(害怕被当作“小白鼠”),然而我们的治疗理念、信誉、团队认真的态度,最终取得了病人的信任。正是大量病人的参与配合,才使得我们最终产生了一批成果。因为法律上开展临床研究要求遵守相应的医学伦理,尊重病人的知情同意原则。我们的经验是要尽量取得病人的信任,医生必须遵循病人至上的原则,维护病人的利益,同时诚恳地对病人进行解释说明,把好的治疗理念及治疗情况如实告诉他。

记:如何发现的新治疗靶点,并将之转化为临床应用,

这是我们面临的很大一个挑战。在系列研究中,我们有很多原始性的发现,也发表了很多高水平的论文,但转化为临床应用的比率还相对较低。第三,如何进一步加强协作。研究过程需要大量资源特别是病例的整合,需要各个学科、各个医生及研究人员之间的紧密合作。

记:具体说来您是怎么运营这个团队的?

徐:我们首先提出一个富有挑战性的目标——建设有国际竞争力的大肠癌团队。在此基础上,我们分一些更具体的目标,比如在治疗方法、技术、科学研究、团队建设方面,都要力争国际一流。接下来把目标分解到各个不同的亚专业,亚专业之间互相分工,把自己的目标进行分解,定出自己必须做的工作。对于二、三、四各期的病人,我们都同时开展不同的临床研究,与此同时,按照精准医学的理念,做一些深入的转化研究,找出病人治疗中的一些规律,比如为什么张三会治好,李四却复发转移了。并且团队互相交融、有机整合,使效率得以提升,运作有成效,能够不断有创新与发现。

记:请谈谈精准医疗在贵院下一步的发展方向?

徐:要想使癌症得到根治,精准治疗一定是唯一的方向。我认为,中国未来有可能在精准医疗上实现大的突破。因为中国在基因组学、蛋白质组学等领域的研究并不落后于西方,加之中国病人资源(医疗资源)丰富,更容易积累到研究所需要的大数据。

我认为本项目是一个成功的精准医学的案例。在外界看来,中心一向以治疗鼻咽癌著称,而大肠癌诊治将作为一个新的突破口,推动中心在精准医疗方向向更高层次发展。截至目前,医院其他几个病种,如肝癌、肺癌等重大疾病,都在实施个体化精准治疗。我相信,在不久的将来,它们都会有新的突破,产生丰硕的成果。

(采访/本报记者 孔德洪 洪婧子)

来之不易的认可



作者董健文(左二)与加纳同事的合影

(续 356 期)

在 Korle-bu 教学医院举办讲座

能在 Korle-bu 教学医院举办讲座也是队里与我自已制定的目标之一。

我的第一次,也是我们医疗队的首次讲座,题目是“单纯采用前路治疗颈椎关节突交锁复位失败的原因与

可能的后果”。之所以选择这个题目是因为短期内我发现了3例这样的病例,而加纳同事们对此的处理不是特别到位,因为手术结果不完善甚至是失败对于他们来讲也许是太平常了。

在查阅了有限的文献之后,我以临床研究课题设计的形式制作好PPT,着重分析失败发生的相关原因、手术入路的合理选择以及术中一些技巧与误区,并设计如何对其进行临床资料收集、随访与投稿,期望以此调动与激发他们的临床研究兴趣与积极性,而这正是他们明显缺乏的。

在演讲前,我解释道作为医生不应该回避或者漠视出现的失误与错误;总结错误往往能获得更多的经验,也更有必要。

不久后我也确实看到了令人欣喜的第一步,当我发现多发性脊柱结核在加纳高发时,一位高年资住院医师马上去查询了以往的相关病例资料,并进行了初步的总结分析。这足以表明在非洲任何事任何转变都是有可能会发生的!

不久后的一次讲座则更加引起了加纳同事们的反响,针对他们诊断与治疗脊柱转移瘤时的不规范性,我全面介绍了国内诊断不明来源的脊柱转移瘤的流程、脊柱转移瘤的治疗指南,并结合大量的病例资料,采用各种国际评分系统与WBB分期系统来评估预后、制订治疗与手术方案,并特别介绍单纯后路en bloc全椎体切除技术,这是一项技术性要求很高的操作。

讲座持续了两个半小时,随后加纳同事们踊跃提问,Dakurah主任甚至发出感慨,说他们现在想做的事中国人十年前就做了。的确我演讲的PPT中所展现的部分内容是当前他们所无法做到的,但起码让他们看到了差距在哪儿?奋斗的目标在哪儿?

前几天查房时,正好有一例考虑L1肿瘤的患者,MRI显示椎体与后弓完全破坏,但皮质完整、无软组织肿块。当一位consultant发表意见认为需要前后联合入路后,马上就有一位医生问我能否采用en bloc,我当即对他表示赞赏,并表明尽管这不是一例很好的指征,但我们完全可以争取采用en bloc技术单纯后路切除全椎体,从而避免前路。可以看到加纳同事们已开始学会用不同的思维去考虑问题,而不是一味地固守成规,这不能不说是一种巨大的进步!也正是我一直试图努力争取的改变!

以技术援助带动商贸交流

神经外科的手术器械与设备多接受捐赠或自行购买,医院并不负责,这便造成各种器械鱼龙混杂、规格不

全,尤其缺乏前路手术器械。初到科室的时候,他们正在使用一些印度产品,不幸的是出现了好几例断钉、断棒内固定失败病例。

加纳同事们希望我能为他们介绍一些好的产品,因为大多数的患者根本无法承受欧美进口产品。经过了解,我为他们介绍了一家国内最大的也是唯一一家已上市的骨科器械生产厂家。并促成Dakurah主任在中国旅游期间去厂家参观考察。经过多次沟通与协商,该公司的产品已成功进入医院,到目前为已已被广泛应用。在这里,MADE IN CHINA可是质优价廉的热门首选。

由于神经外科必须自行筹集资金购买器械与植入物,因此一次性不可能购买很多,也不可能成套的购买,这必然会给手术操作带来困难与诸多问题。队里将情况向国内进行了汇报,经过广东省卫生厅的努力,决定在捐赠物资里面添置了该公司所有的脊柱外科全套器械,并与其设备一同赠送给了Korle-bu教学医院。而正是这次捐赠极大地改变了医院对我们的态度与看法,他们从心里感激我们。

从开始的举步艰难到现在的被认可,其意义不言而喻。我认为最根本的原因乃在于:一名来自中国的大夫,无时无刻不努力展现出职业追求、科学态度及十分真诚的奉献精神。(完)