

综述

适应性治疗策略的研究进展*

房凌旭¹ 杨丽娜¹ 江 川¹ 卢中一² 李 艳¹

1 广东省深圳市前海蛇口自贸区医院口腔科 518067; 2 深圳大学高等研究院深圳市海洋微生物组工程重点实验室

摘要 适应性治疗是一种最初为癌症治疗而设计的新颖治疗策略,其通过间隔给药的方式维持药物敏感癌细胞在数量上的相对优势,进而通过生长竞争抑制药物耐受癌细胞数量,最终延缓甚至消除常规治疗后期出现的癌细胞耐药现象。本文将围绕适应性治疗策略的相关研究,介绍该治疗策略的理论基础、相关论证进展及在临床治疗癌症和感染中的应用价值,探讨其在临床上的应用前景。

关键词 适应性治疗 演化博弈理论 癌症

中图分类号: R73 文献标识码: A doi: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.22.010

适应性治疗策略(Adaptive therapy)是一种基于演化博弈理论(Evolutionary game theory)提出的新型治疗理念,其初衷是为了解决或缓解在临床上化学药物治疗癌症的后期,癌组织迅速产生的药物耐受问题^[1-2]。不同于常规的持续可耐受最大剂量(Maximum tolerated dose)给药模式,适应性治疗通过间隔性可调剂量的给药模式在不引起癌细胞群体迅速演化出耐药表型的前提下,将患者的肿瘤负荷控制在较低水平,从而尽可能提高患者生存率并改善其生存质量^[3]。本文将从理论基础和实验模型等方面介绍适应性治疗策略的研究进展,并进一步探讨该治疗策略在临床中的应用前景。

1 适应性治疗策略的理论基础

演化博弈理论主要源于 Neumann 等人在 20 世纪 50 年代提出了解释社会经济学问题的博弈理论^[4],由 Smith 等^[5]将其应用于解释生物的动态演化框架中的博弈和生存策略问题;随后,Tomlinson 等^[6]进一步将演化博弈理论引入到癌治疗领域,探讨了癌的异质性在癌演化中的潜在作用。即认为癌中的细胞群体往往具有不同的遗传特性,因而可分化为具有不同的代谢特征的细胞亚群;并且这些无限增殖的癌细胞亚群在相对有限的组织环境中会产生竞争和合作等多种博弈行为,而这些博弈行为最终决定了癌发生及发展路径^[7]。例如, Kaznatchev 等^[8]在体外构建了分别对艾乐替尼(Alectinib)敏感和耐受的肺腺癌细胞亚群模型,并发现通过添加艾乐替尼或癌相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts)等方式改变培养条件,对共培养的上述两种肺腺癌细胞生长率有明显影响,提示不同治疗方式可显著干预癌中不同细胞亚群的生长特点,从而改变肿瘤对药物的响应程度。

癌细胞群体对抗癌化学药物通常可分为药物敏感性亚群和药物耐受性亚群。其中对抗癌药物耐受的癌细胞亚群产生于固有性耐药或获得性耐药;例如,临床上 20%~30% 的 EGFRm+ 非小细胞肺癌

对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)具有固有耐药性;此外,癌细胞具有遗传不稳定性特点,因而在药物压力下极易产生耐药性,例如药物压力诱导 MET 的扩增也可导致对 EGFR-TKIs 产生获得性耐药^[9-11]。此外,现有研究认为,相比于药物敏感性癌细胞亚群,药物耐受癌细胞在细胞代谢等方面通常需要更多的“代偿(trade-offs)”效应来维持耐药特征,因而其在生长和增殖方面具有劣势^[12-13]。因此,在常规治疗方案中,持续高剂量的化学药物压力将使癌组织中的药物耐受癌细胞亚群将迅速获得选择优势,这些优势体现在:(1)药物耐受癌细胞亚群的生存竞争者消失;(2)药物耐受癌细胞亚群获得了更多的资源和生存空间。而以上情况最终导致了临床治疗后期出现的癌耐药问题。

针对以上问题,适应性治疗作为一种新型的癌治疗备选方案被提出^[1]。其理论基础包括(见图 1):(1)在抗癌化学药物压力下,癌细胞群的异质性使其分化为药物敏感性癌细胞亚群和药物耐受性癌细胞亚群(或存在的固有耐药性);(2)由药物耐受性产生的“代偿效应”将削弱癌细胞在无药物压力下的生存竞争力;(3)通过间隔性和适当的药物压力可维持药物敏感性癌细胞亚群相对于药物耐受性癌细胞亚群的竞争优势,从而抑制癌组织整体发展路径,最终延缓或控制患者的肿瘤负荷的发展。

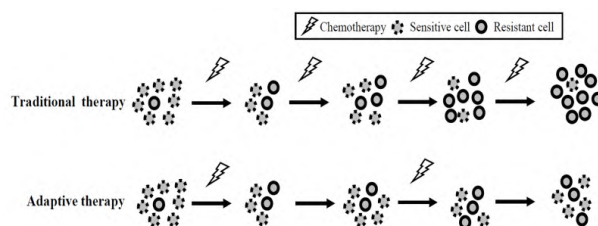


图1 癌症治疗中的适应性治疗策略与常规治疗策略

2 适应性治疗策略的论证

早期的适应性治疗策略的论证包括模拟计算和

* 基金项目: 深圳市南山区卫生科技计划项目(2020057); 广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515110089)。通信作者: 李艳

实验研究。例如,Gatenby等通过数学模型分析发现,当癌组织中细胞以药物敏感性亚群为主时,常规化疗治疗癌策略中使用的可耐受最大剂量可在初期迅速清除癌细胞,并可减少癌组织体积。但当药物敏感性亚群消失后,如果药物耐受性亚群为“代偿型”(比敏感性细胞需要更多底物或能量),其增殖率会明显增强和产生的癌组织体积会增加。而上述情况在适应性治疗策略下可得到缓解,并可明显延长患者的存活时间;随后该研究小组用OVCAR-3细胞在免疫缺陷小鼠体内进行了研究,论证了适应性治疗策略在小鼠模型中的可行性^[1]。

此外,Das Thakur等^[14]在2013年的一项研究显示,当使用黑色素瘤抑制剂维莫非尼(Vemurafenib)对模型小鼠进行间隔给药后发现其生存时间是持续给药组约2倍,其所在的研究小组推测这是由于药物敏感细胞亚群维持了相对药物耐受细胞亚群的种群优势,从而预先阻止了具有致死性的药物耐受细胞群的快速增殖。而在另一项研究中,Gallaher等利用人乳腺癌细胞MCF7建立了癌细胞竞争模型,随后通过实验结果及数据计算指出常规治疗方式只有在癌组织中不存在药物耐受细胞亚群才可避免癌症复发的可能,但通过引入适应性治疗方式可以在较小药物剂量下控制异质性肿瘤的发展^[15]。

值得注意的是,除上述模拟计算和实验研究外,Zhang等^[16]发现通过在阿比特龙(Abiraterone)治疗转移性前列腺癌引入适应性治疗策略,可以显著减缓绝大多数受试者肿瘤负荷发展,使其中位无进展生存期由16.5个月延长至27个月,同时药物使用剂量下降至常规治疗方案的47%,因而从临床实践方面首次论证了适应性治疗策略在治疗癌症中潜在的社会和经济效益。

3 适应性治疗策略的应用前景

适应性治疗策略早期的提出,是为了提高癌症患者的存活率并提高其生存质量^[1]。现有研究认为,该策略在临床中更适合治疗转移癌类的治疗;这是因为在目前常规治疗方案中,需要在最大可耐受剂量下不断地施用单一药物或联用药物进行治疗,直至患者产生药物毒性反应或癌症恶化;但从演化博弈角度看,这种极易造成药物耐受癌细胞亚群迅速产生选择优势的治疗方案并不明智。此外,适应性治疗策略也可被灵活应用;例如,Wang等发现由BRAF和MEK抑制剂在诱导黑色素瘤细胞产生耐受性的同时,其活性氧的水平明显提高;因而在小鼠动物模型中,该研究小组在BRAF和MEK联合给药致使黑色素瘤细胞产生耐受性细胞亚群后便停止给药,并尝试替换组蛋白脱乙酰酶抑制剂伏立诺他(Vorinostat),使药物耐受黑色素瘤细胞亚群死亡;他们据此推测,采用间隔性给药方案可控制甚至消除所有黑色素瘤细胞^[17]。但需要指出的是,由于癌细胞具有遗传不稳定性,并非所有癌细胞在产生药物耐受性均伴随存在“代偿效应”,因而适应性治疗策略在临床癌症治疗中的应用需进一步探讨。

除应用于癌症治疗,适应性治疗策略在感染治疗中的前景也值得探讨。现有研究认为,细菌产生的抗生素耐受等机制存在“代偿效应”;例如,Basra等^[18]分析了从临床中分离到的39株大肠杆菌(*Escherichia coli*)生长速率后发现,这些大肠杆菌对抗生素的耐受强度与生长速率呈负相关,提示抗生素敏感菌群在无药物压力下对抗生素耐受菌群的生长优势。此外,Blair等^[19]发现鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella Typhimurium*)外排泵AcrB的G288D突变可导致对环丙沙星(Ciprofloxacin)耐受性明显增强,但该突变同时导致菌株对米诺环素(Minocycline)等多种抗生素敏感性明显升高,因而在临床中可以利用细菌的这种“代偿效应”设计更合理的抗感染方案。最近,Pinheiro等^[20]基于理论模型探讨了细菌多种抗生素耐受机制的“代偿效应”,他们发现细菌的抗生素抗性机制往往导致细胞膜通透性改变和细胞靶点蛋白突变;此外,这些机制与细胞代谢紊乱具有潜在联系,可能造成细菌在无抗生素压力下生长速率的下降。由上所述,在临床中抗感染治疗时,常规的持续高剂量的给药方式可能造成抗生素耐受菌群的选择优势;而采用适应性治疗策略的间隔给药方式可能会维持药物敏感菌群相对于药物耐受菌群的优势,从而延缓或遏制在临床治疗过程中存在的细菌抗生素耐受现象的发展。

4 展望

随着生物信息学、分子生物学和生物化学等技术的不断发展,人们对生物学上的动态演化规律及群体的博弈行为有了更加深入的认识。这些认识也不断指导人们在医学、环境修复及工业生产中的实践。在临床上,持续高剂量给药方式在治疗肿瘤、感染等方面效果并不理想,其中重要原因是在治疗后期迅速出现的细胞或微生物耐药问题;而基于演化博弈理论提出的适应性治疗为缓解或消除这种临床耐药现象提供了一种可能性。

目前的适应性治疗方案论证主要基于模拟计算和实验室研究,在临床中的可行性仍需进一步探讨,这是因为:(1)适应性治疗策略的前提是癌细胞或病原微生物产生耐受性会出现“代偿效应”,进而在无药物压力下相对于敏感细胞群或菌群有竞争劣势,但是现有证据显示并非所有的细胞或病原微生物耐药机制均伴随“代偿效应”;(2)现有模拟计算和实验研究条件较为单一,无法精确评估在复杂体内环境中的演化博弈行为;(3)不同药物半衰期、人体因素和细胞(或病原微生物)等差异导致难以准确量化间隔给药时间。因此,在未来的研究中,基于宏基因组技术、数据建模和动物实验模型的综合研究及临床上数据分析可能是论证适应性治疗策略的重要突破口。

参 考 文 献

- [1] Gatenby RA, Silva AS, Gillies RJ, et al. Adaptive therapy [J]. Cancer Res, 2009, 69(11): 4894-4903.

(下转第3821页)

- [4] 王会权,刘璐.人工智能应用下的突发公共卫生事件治理[J].医学与社会 2021,34(7):42-46.
- [5] 蒋璐伊,王贤吉,金春林.人工智能在医疗领域的应用和准入[J].中国卫生政策研究 2018,11(11):78-82.
- [6] Peapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine [J]. European Radiology Experimental 2018(2):1-10.
- [7] 高奇琦,吕俊延.智能医疗:人工智能时代对公共卫生的机遇与挑战[J].电子政务 2017(11):11-19.
- [8] 赵建新.大数据和人工智能在突发公共卫生事件中的应用研究[J].中国应急管理科学 2020(3):68-80.
- [9] 邵雪,赵天祺,孙亚茹,等.人工智能在临床医学的新型优势[J].内蒙古医科大学学报 2021,43(3):316-319.
- [10] 姚鸿萍,侯佳,张师容,等.人工智能在医学人才专业技能与伦理素质培养中的应用与探索[J].中国医学伦理学 2019,205(11):1477-1480.
- [11] 钟敏,胡燕,程茜,等.人工智能在医学教育中的应用现状与思考[J].中国继续医学教育 2020,12(18):79-81.
- [12] 卫荣,马锋,侯梦薇,等.人工智能在医学教育领域的应用研究[J].医学教育研究与实践 2017,128(6):835-838.
- [13] 常领信,钱尤雯.人工智能在病理学教学中的应用[J].中国继续医学教育 2021,13(11):88-91.
- [14] 张冉冉,蒲利红,张文,等.人工智能在医学影像教育中的应用现状和前景[J].现代预防医学 2019,46(24):4527-4529.
- [15] 尚宏丽.医学高校工科应用型人才培养模式的研究与实践[J].中国校外教育 2011(18):53.
- [16] 陆薇.医学高职院校影像技术专业医工结合教学模式探索[J].中国教育技术装备 2019(19):127-129.
- [17] 李鸿浩,陈波,李建平,等.医学教育中人工智能应用的现状、问题与对策[J].中国循证医学杂志 2020,20(9):1092-1097.
- [18] Kolachalama VB, Garg PS. Machine learning and medical education [J]. Digit Med 2018,1:54.
- [19] 张生,王雪,齐媛.人工智能赋能教育评价“学评融合”新理念及核心要素[J].中国远程教育 2021(2):1-8,16,76.

收稿日期 2022-01-04

(编辑 雅文)

(上接第 3813 页)

- [2] Brown JS. Why Darwin would have loved evolutionary game theory [J]. Proc Biol Sci 2016,283(1838):20160847.
- [3] Donnadieu E, Charriere GM, Jacqueline C *et al.* Is adaptive therapy natural [J]. PLoS Biology 2018,16(10):e2007066.
- [4] Deming W, Neumann J, Morgenstern O. Theory of Games and Economic Behavior [J]. Journal of the American Statistical Association, 1944,40:263.
- [5] Smith JM, Price GR. The logic of animal conflict [J]. Nature, 1973,246(5427):15-18.
- [6] Tomlinson IP. Game-theory models of interactions between tumour cells [J]. Eur J Cancer, 1997,33(9):1495-1500.
- [7] Brown JS. Why Darwin would have loved evolutionary game theory [J]. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2016,283(1838):20160847.
- [8] Kaznatcheev A, Peacock J, Basanta D *et al.* Fibroblasts and alendronate switch the evolutionary games played by non-small cell lung cancer [J]. Nature ecology & evolution 2019,3(3):450-456.
- [9] Wang J, Wang B, Chu H *et al.* Intrinsic resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with activating EGFR mutations [J]. Onco Targets Ther, 2016,9:3711-3726.
- [10] Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL *et al.* Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC [J]. Cancer Cell, 2010,17(1):77-88.
- [11] Santoni-Rugiu E, Melchior LC, Urbanska EM *et al.* Intrinsic resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance [J]. Cancers (Basel), 2019,11(7):923.
- [12] Aktipis CA, Boddy AM, Gatenby RA *et al.* Life history trade-offs in cancer evolution [J]. Nat Rev Cancer 2013,13(12):883-892.
- [13] Jacqueline C, Biro PA, Beckmann C *et al.* Cancer: A disease at the crossroads of trade-offs [J]. Evolutionary applications, 2017,10(3):215-225.
- [14] Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS *et al.* Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance [J]. Nature, 2013,494(7436):251-255.
- [15] Gallaher JA, Enriquez-Navas PM, Luddy KA *et al.* Spatial Heterogeneity and Evolutionary Dynamics Modulate Time to Recurrence in Continuous and Adaptive Cancer Therapies [J]. Cancer Res, 2018,78(8):2127-2139.
- [16] Zhang J, Cunningham JJ, Brown JS *et al.* Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer [J]. Nat Commun 2017,8(1):1816.
- [17] Wang L, Leite de Oliveira R, Huijberts S *et al.* An Acquired Vulnerability of Drug-Resistant Melanoma with Therapeutic Potential [J]. Cell, 2018,173(6):1413-1425 e1414.
- [18] Basra P, Alsaadi A, Bernal-Astrain G *et al.* Fitness Tradeoffs of Antibiotic Resistance in Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli [J]. Genome Biol Evol, 2018,10(2):667-679.
- [19] Blair JM, Bavro VN, Ricci V *et al.* AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity [J]. Proc Natl Acad Sci USA 2015,112(11):3511-3516.
- [20] Pinheiro F, Warsi O, Andersson DI *et al.* Metabolic fitness landscapes predict the evolution of antibiotic resistance [J]. Nat Ecol Evol, 2021,5(5):677-687.

收稿日期 2022-01-13

(编辑 雅文)

◎致作者读者◎

本刊是反映交流医、药、护、卫、管人员的科技成果和临床经验以及医药卫生教育人员教学经验的理想园地,更是评定职称和科研成果的有效认定期刊。本刊为半月刊,每月10日、25日出版。我们的工作方针是:以创新的理念、精致的管理、新颖的编排,为您提供更加完美、优质的服务。

欢迎医药卫生领域人员积极投稿,欢迎广大读者踊跃订阅。