

·科技评论·

癌症研究的悖论剖析 莫衷一是的百家争鸣

作为一位科技工作者,无论研究的领域是什么,有关健康的话题永远如影随形、挥之不去。习近平总书记多次强调:没有全民健康就没有全面小康,要把人民健康放在优先发展的战略地位,努力全方位、全周期保障人民健康,为实现两个一百年奋斗目标,实现中华民族伟大复兴的中国梦打下坚实健康基础。2016年度中国医学科技十大新闻中排在首位的是时隔20年中国召开全国卫生与健康科技创新工作会,健康科技创新已经上升为国家战略。而对这一人类健康长寿之途上的拦路虎,癌症研究究竟有何丰收的喜悦和难以逾越的障碍,现将有关文献综述如下,以飨读者。

癌症知识的全面更新

2017年1月14日公布的2016年度中国医学科技十大新闻中,涉及癌症研究的仅“鼻咽癌化疗新方案可使患者寿命延长9个月”1项。2016年度国际医学科技十大新闻中,也只有“局限性前列腺癌10年随访,不同治疗效果差异不大”和“含肿瘤RNA的纳米颗粒可激发人体免疫系统抵抗肿瘤”2项。从这项国内最权威的评选结果可知,全球投以巨资、人们满心期待有重大突破的癌症研究近年来进展甚微。如今生活在生动有趣、纷繁多变的时代。基因组信息的爆炸式涌现,在带来激动与兴奋的同时,也给人们造成了一定程度的困惑与混乱。对癌症的遗传全貌知道越多,则对癌症形成的共同分子学基础了解得越少,这就是自相矛盾的典型案例^[1]。曾经举世瞩目的癌症基因组测序计划带给人们无数的遐想和期待,许多人相信或者希望,癌症基因组测序计划会彻底揭开癌症的神秘面纱。然而事与愿违,该计划的结果显示强大的技术为本来就难以掌控的整个癌症画面又平添了诸多复杂性。因为随着被人们寄予厚望的、用于大规模研究的各种组学技术的发展和运用,长期以来期望能够对癌症这种顽疾形成清晰明确认识的可能性实际上日趋渺茫。时至今

日,人类经过昂贵而艰苦的抗癌战争后能够得出的唯一普遍结论就是:癌症的确十分复杂。研究者们达成的共识是:DNA序列和生物功能要素以及无法解释的未知之间没有直接的关系^[1]。由于当前的基因理论框架已经不再能够解释人类基因组中所揭示的完全出乎意料的结果,因此需要新的规范取代长达一个世纪的基因中心论和基因决定论的基因学框架,需要一个从全局出发、不同角度、脱离已有框架的创新性思维方式。

癌症研究的莫衷一是

人们普遍认为癌症是由突变积累引起的,美国科罗拉多大学的研究人员^[1]对此提出了挑战。如果所有细胞都存在类似的DNA出错或癌变概率,那么体型大、寿命长的动物应该面临着更大的癌症风险。与人和鼠类相比,鲸鱼和大象这种细胞数量更巨大的动物,发生癌症的概率应该更高。但令人奇怪的是,癌症发生率和动物身体质量并不正相关,鲸鱼和大象发生癌症的概率反而非常低。因此研究者认为,人体组织相当于一个生态系统,健康细胞是最适合健康组织的^[1]。除了突变,癌症还需要组织出现其他改变,这种改变使环境有利于癌细胞的生存和生长,帮助它们在竞争中压倒健康细胞。衰老、吸烟和其他压力因素会改变这一生态系统,让携带致癌突变的细胞获得生存优势。组织环境发生的改变,让突变细胞得以蓬勃生长。许多研究者^[1]往往关注风险因子如何建立新突变,而不是这些因素如何改变组织环境,让其更偏爱突变细胞。已有研究表明^[1],与突变相比,组织环境的选择压力对干细胞群体组成影响更大。因此他们认为目前癌症治疗可能存在方向上的错误。人们一直在尝试用药物靶标癌细胞突变,但如果是机体生态系统在推动癌症生长,就应当优先想办法提升健康细胞的适应性,帮助它们压倒癌症。笔者认为,这一具有洞见的理论将对癌症治疗和药物开发产生深远的影响。时至今日,当人

们清醒地认识到安于现状并不能引导顺利攻克癌症时,倡导独辟蹊径并进行癌症思辨事关重大。因此从“放胆去做”转变成批判性思考是走出目前癌症研究混淆局面的唯一出路,毕竟推进各种癌症研究方法和获得大数据等手段并未兑现当初的期望。就癌症进行严肃、坦诚的思辨,才是走向征服癌症的关键。

组学分析的前功尽弃

科研界大多数人的逻辑似乎是,许多重要的悖论会随着大数据的累积而自动得到解决^[1],用不着咄咄逼人地不断提出问题!然而很不幸,与所有科学领域一样,事实上癌症研究领域如果没有以正确的概念框架为基础,则这个领域永远也得不到真正的发展。如今,癌症治疗中非常有限的临床成功案例对当下癌症研究的基础理论提出了质疑。有人认为,癌症是一个处于不断运动和演变中的目标,靶向固定的基因、分子通路或标志根本行不通,因为它们必然会通过演变而脱靶^[1]。饶有兴趣的是,基础研究者和临床医生通常对理论与现实之间的不一致各持己见。基础研究者将注意力更多地放在简单的假说本身而不是聚焦错综复杂的某个癌症临床特征,对于许多临床工作者而言,繁忙的医疗实践也使得他们无暇对当前的理论提出质疑。随着人类基因组测序计划的推进,基础研究者和临床医生都目睹了现代技术已经将癌症研究提高到可以并应该对大数据临床样本进行系统分析的阶段,从而最终使得癌症基因突变理论得到验证^[1]。不幸的是,最近的大规模组学分析得出了令人震惊的结论:测序计划得到的庞大临床数据并不支持癌症基因突变论的一些主要概念^[1]。这些数据质疑了关键基因变化在癌症行程中的重要性,也质疑了癌症的序贯逐步演变模型以及传统的聚焦于基因/部分表征的研究方法。时至今日,在癌症研究的征途中提出正确的问题非常关键,正如爱因斯坦所言:我们不能使用自己创造该思维时的相同思

维解决问题。现在发现,癌症的全貌是高度动态化的,所以靶标因人而异^[1]。最重要的是,甚至对同一患者,这些靶标在癌症演变过程中也会持续变化,尤其是在面临具有侵袭性的非手术治疗时。因此,癌症研究的问题并非收集更多数据和寻找更好的模型问题,而是在于当前规范概念的问题,即如今需要推动由悖论驱动的癌症研究以寻找新的概念规范,进而独辟蹊径以走向成功。

癌症筛查的事与愿违

尽管我们已经步入大数据时代,但我认为大数据并没有撼动医学的本质,医学决策不可能被数据绑架。目前的各种医学诊治指南来自于客观数据,从普遍意义上讲是依从概率,但具体到患者个体,还需要综合多方面情况,应该由医生根据经验做出判断。这种判断极其复杂,不可能完全避免出错,而且需要在诊治过程中不断进行调整。韩启德院士^[2]认为:癌症的早诊早治收效甚微,不应提倡。要重视早期筛检技术的负面效应,首先不应该提倡健康人群的普遍性癌症筛查,这种筛查应该在高危人群中进行。现有的数据显示:与1990年相比,2013中我国癌症新发病例数增加81%,其中肺癌由26.2万到59.4万,增加1倍多;乳腺癌由9.8万到26.6万,增加近2倍;前列腺癌增到5倍^[2]。2008年和2009年,北京市政府投入2亿多人民币对全市133万妇女筛查癌症,宫颈癌筛查75万例,确诊72例;乳腺癌筛查57万例,确诊241例;确诊其他妇科肿瘤17例^[3]。1975—2005年30年间美国甲状腺癌、黑色素瘤、肾癌、前列腺癌、乳腺癌5种癌症的患病人群几乎增加了3倍,但病死率基本不变。1993—2011年,韩国大力推行甲状腺癌早期筛查,结果甲状腺癌患者增加15倍,成为发病最多的癌症。但这18年间,该国死于甲状腺癌人数却并没有变化。几乎所有确诊的患者都接受了放疗或切除术,其中约11%发生甲甲状腺机能减低症,2%手术引起声带麻痹^[4]。国外研究发现,在死于非甲状腺癌的患者里,2.5 mm厚的甲状腺组织切片检查发现,其中36%患有甲状腺癌,而如果切片厚度为0.5 mm或更薄,更多人会在生前就检查出患有甲状腺癌。在

死于非癌症的40~50岁女性乳腺组织切片检查中,发现40%的妇女患有乳腺癌^[4]。以上数据证实,尽管癌症检出率明显上升,但早诊早治之后并没有改变各种癌症的病死率。究其缘由,多数情况下,人们或许只是发现了更多无症状、在原有条件下不能发现的、进展很慢或不会增长的“早期癌症”或终身没有征兆、不会带来麻烦的“懒癌”。因此,韩启德提出应对肿瘤等慢性病防控技术进行全面反思与人文把控。越是技术发展,越需要懂得驾驭技术的方向,南辕北辙时更要懂得刹车。上海医学院杨秉辉教授更是一语中的:“癌症筛查能使癌症病人获得较好的预后,这个假设是动人的,但走到今天,能不能早期及时获得确诊和治疗,即使能,所进行的筛查、诊治带来的风险、花费和获益如何进行评价,都是需要我们考虑的。”^[4]

过度诊治的两难窘境

由于当前癌症研究理论的局限以及各种线性模型和平均化分子图谱测绘方法学中的短板,许多关于癌症的广为流传的“事实”实际上仅仅是江湖传言。以往人们认为,由于癌症细胞的侵袭性和残酷无情使得癌症成为最可怕疾病。然而体外研究和动物模型都已经证明癌细胞常常没有想象中的那么强大,癌症演变的一个重要特征是异质性创建的癌细胞社群^[1]。大多数癌细胞的个体是脆弱的而且很容易被许多的治疗手段杀死,癌细胞并不容易成功演变成临床上确诊的全面成熟的癌症。人们对癌细胞最大的不满是它们不遵守规则,在大多数临床样本中都存在高水平的异质性,从而说明多数癌症病例具有不可预测性。最近的研究显示,对早期发现的“癌种”,不能采取“宁可错杀一百,也不放过一人”的轻率举措^[5]。约25%的钼靶检测出的乳腺癌、50%的X线胸透或痰液检测出的肺癌、60%的前列腺特异抗原检测出的前列腺癌都属于过度诊断。在1000位从50岁起每年接受钼靶检测并坚持10年的女性中,其获益是只有1位会避免死于乳腺癌;而其带来的危害惊人:2~10位会被过度诊断并接受不必要的治疗,5~15位被告知患癌的时机早于实际发生的时间,然而并不影响其预后;对

200~500位提出了错误的警告,50~200位会由于假阳性而接受活检^[4]。癌症治疗中出现的耐药是一个关键性的挑战,临床上征服这一难题的诀窍寥寥无几。如今人们应该做出的努力包括:1)用毁灭性方法打击癌细胞并非最佳的治疗策略,虽然大多数基础研究支持这种观点,但从长远的临床疗效来看这种手段通常都以失败而告终。2)迫切需要寻找癌症药物治疗的新概念和新策略。新的策略不应该继续聚焦于治愈癌症而进行对癌细胞的赶尽杀绝,而应该倡导与癌症共存的态度,即管理癌症患者的长期行为并增加患者的长期总受益。由于大部分病例并不存在固定不变的特异性,而暂时的特异性也常常在实施靶标特异性治疗后丢失,所以或许较低量化疗比特异性靶向治疗对癌症患者是更好的选择。无须讳言,衰老是癌症最重要的原因,衰老不可避免,因此癌症不可能被消灭,随着人口老龄化进程,癌症病人增加是符合自然规律的。癌症基因组异质性越高,则有越多的患者被过度诊断,癌症进展的高度异质性表明临床中一些早期癌症不会进展到晚期。时至今日要做的就是坦然面对衰老、癌症与死亡^[6]。俗语说得好,是药三分毒,对癌症的过度诊治已经到了必须引起人们关注的关键时刻。

参考文献(References)

- [1] 亨利·H·衡. 癌症思辨: 癌症研究中的悖论中华医学会继续教育部主任、中国期刊协会副会长、编审。[M]. 那葳译. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2016.
- [2] 韩启德. 对危险因素的控制与癌症筛查的考量[J]. 医学与哲学, 2014, 35(8A): 1-6.
- [3] 李阳和, 孟小捷. 真相残酷! 对付癌症, 医生多数“蒙着眼扫射”, 患者则“白挨刀”[N]. 健康报, 2016-11-11(2).
- [4] 尤格·布雷希. 无效的医疗[M]. 穆易译. 北京: 北京师范大学出版社, 2006.
- [5] 游苏宁. 真面并坦承无效医疗 增长知识以破除迷信[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(11): 22.

文/游苏宁

作者简介: 中华医学会继续教育部主任、中国期刊协会副会长、编审。

(责任编辑 刘志远)