

癌症九问

田埂



田埂，清华大学医学院基因组测序平台主任

每个人都知道“癌症”，普通人虽然很难说出癌症的确切定义，但这个词却常让我们陷入悲痛之中。

①什么是癌症？

按照世界卫生组织的定义，癌症（Cancer），亦称恶性肿瘤（Malignant tumor或者 Malignant neoplasm），为由细胞生长无序增殖并侵入周遭正常组织甚至经由体内循环系统转移到身体其他部分的一组疾病。并不是所有的肿瘤都是癌，癌是指上皮细胞来源的肿瘤，良性肿瘤不会扩散到身体的其他部分。

关于癌症的最早描述是在公元前1600年埃及的卷宗上，而卷宗记载的内容可以追溯到公元前2500年之前。“癌症”（Carcinoma）一词最早是由希腊名医希波克拉底（Hippocrates，公元前460~370年）提出的，他使用的名词是“karkinos”，来自于希腊语“螃蟹”一词，大多是肉眼可见的表皮肿瘤。

随着细菌引起的传染病逐渐被医学攻克，癌症对人类健康的危害显得越来越大。而且如果未来几十年癌症增长的趋势不能被有效遏制，癌症将成为人类头号杀手。全球每年新发肿瘤病例就有1400万，世界卫生组织预计2025年，因人口增长和老龄化等因素，每年新增肿瘤病例将超过2000万例。2012年统计中国每年新发肿瘤约310万人，死亡270万人，虽然医疗工作者不懈地努力，但近60年来癌症致死率并没有明显下降。

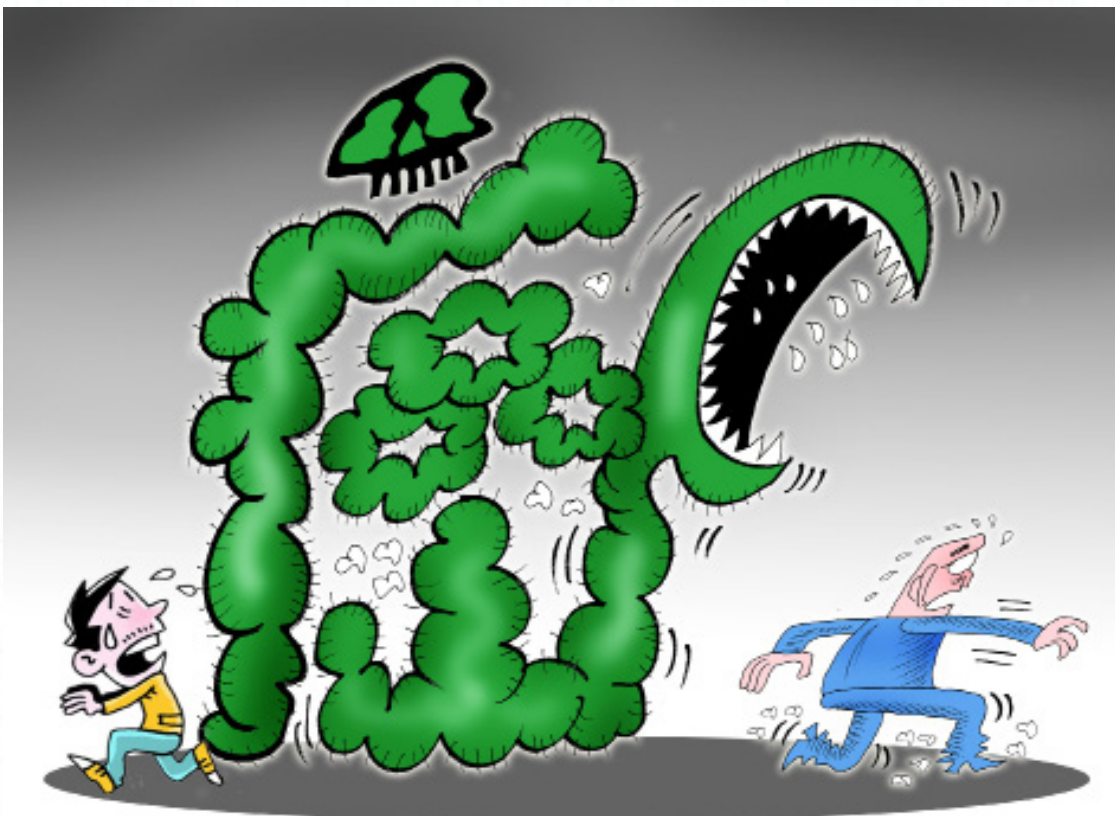
②癌症是什么病?

这是个最基础而又无奈的问题。回答不了这个问题，就无法正确理解癌症，更不能有效地预防和治疗。

一般而言，病发生在哪个部位，就说是哪里的病。比如肝硬化发生在肝上，心脏病发生在心脏。癌症也是这样划分的，在肝上发现癌细胞，就叫“肝癌”。但是癌相较其它疾病而言，似乎又不大相同，癌细胞可以产生和扩散到身体任何地方，癌症也可以发生在身体的几乎任何地方，从头到脚，有细胞的地方就可能有癌症。似乎没有任何一种其它的病可能发生在我们的身体的所有部位。那么癌是一种“细胞病”吗？那细胞出了什么问题呢？研究者们为

此不断努力，虽然在一些特定的癌，如“慢性粒性白血病”的形成机理上取得突破，但也没能解释普遍的肿瘤发生规律。而研究者们通过大量的研究，越来越倾向于一个答案，即肿瘤既不只是某个蛋白，也不只是几个基因出了问题而导致的，而是“一大堆”的基因，“一大堆”的蛋白而引起的“一大堆”的细胞功能都出了问题。

那么谁左右了这“一大堆”的基因；“一大堆”的蛋白呢？科学家们倾向于我们通常所说的“基因组”，也就是所有基因的总和以及基因的排列方式的总和。肿瘤，被认为是一种基因组病。当发生肿瘤时，细胞的基因组发生了“突变”，这就是“病因”。细胞的基因组在自身复制或者被外界因素影响时不断地产生突变，大部分



中国癌症的死亡人数占全球四分之一

的突变细胞都自然代谢掉或者被我们的免疫系统杀死了，只有极少的突变能够躲过强大的免疫系统而生存下来，这些留下来的如果超越了细胞的周期限制，变成“不死”的细胞，进一步的获得了不断增殖的能力，而且有一些不安于留在原来的位置，喜欢到处流窜，一般都是先随着血液和淋巴系统，转移到近处的淋巴结，而后就可能到各个脏器去。

③癌症会遗传吗？

这又不是一个简单的问题，无法直接回答“是”或者“否”，因为癌症的类型太多了，病因也不单一。绝大部分的肿瘤并没有十分典型的遗传病特征，更多是符合“复杂”疾病的规律，也就是遗传和环境相互作用的结果。而大约5~10%的癌症患者确实携带一些已知的遗传因素，例如BRCA1和BRCA2突变导致的乳腺癌，BRCA1/2是两种具有抑制恶性肿瘤发生的基因，在调节人体细胞的复制、遗传物质DNA损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。拥有这个基因突变的家族倾向于具有高乳腺癌

发生率，通常发生在较年轻时，病人的两侧乳房都生癌，且同时患有卵巢癌。遗传性非息肉病性结直肠癌（HNPCC），是一种常染色体显性遗传病，与MSH2等基因突变相关。

2013年5月好莱坞明星安吉丽娜·朱莉（Angelina Jolie）自曝已经接受了预防性乳房切除术，以降低罹癌风险。而真正的原因是由于朱莉母亲给她遗传了突变的BRCA1基因，因此患乳腺癌和卵巢癌的几率都比较高，分别是87%和50%。

④癌症是如何诊断的？

既然说是肿瘤，那么肯定有肿块，但其实肿块的形成可能是由于炎症、寄生虫、器官肥大等引起的，所以详细的查体很重要，要搞清楚肿瘤的部位、形态、硬度、活动度及与周围组织的关系，同时进行区域淋巴结检查。

一般来说，常规的检查手段包括：

影像学诊断

影像学检查对肿瘤的诊断起着重要作用。此类检查包括X线透视、摄片、造影、断层扫



1689年，一位叫Clara Jacobid的荷兰女人患有肿瘤和肿瘤移除后的对比图像



好莱坞明星安吉丽娜·朱莉（Angelina Jolie）

描、超声波检查、放射性核素扫描以及选择性血管造影等，这些都可为肿瘤提供确切的定位诊断。其中PET-CT被称为目前影像学的“终极检测”，这一技术将PET与CT完美融为一体，PET是英文Positron Emission Tomography的缩写，全称为正电子发射计算机断层显像，由PET提供病灶详尽的功能与代谢等分子信息，而CT提供病灶的精确解剖定位，一次显像可获得全身各方位的断层图像，具有灵敏、准确、特异及定位精确等特点，可一目了然地了解全身整体状况，达到早期发现病灶和诊断疾病的目的。有了PET-CT的指导，可以进行个体化的放疗，针对肿瘤组织大小位置特征，控制剂量，也可以更好地指导临床手术。

手术或者活检获取病灶组织后，就可以进行酶学、免疫学、病理学的检测以进一步确认肿瘤的分型和特征。通过肿瘤组织里的蛋白和免疫学特征进行检测，其中最重要的，或者说临床上指导意义最大的是病理学的检测。

病理学诊断

病理学(Pathology)一词，源于古希腊的词根pathos(πάθος)，意思是“经验”和“痛苦”的意思，-logia(λογία)则是“报告”的意思，直译过来就是“经验报告”，也就是有经验的人通过观察到的现象和自己的经验，给出的关于疾病诊断的描述。现代病理学是现代医学和诊断学的重要组成部分。现代病理检查是用以检查机体器官、组织或细胞中的病理改变的形态学方法。

肿瘤手术病理检查的目的，一是为了明确诊断及验证术前的诊断，提高临床的诊断水平；二是诊断明确后，可决定下步治疗方案及评估预后，进行综合治疗，提高治疗水平。

分子病理学是通过研究来自器官、组织、体液中的分子来诊断疾病的学科。通过运用分子和遗传学方法对肿瘤进行诊断和分类，设计和验证对治疗反应和病情发展有预测性的生物

标记物，了解不同的基因对肿瘤的个体易感性，以及环境因素和生活方式对肿瘤发生的影响。近年来，随着分子生物学技术的发展，各种“组学”数据的应用，特别是“高通量测序技术”在分子病理学方面的应用，为病理学家提供了前所未有的信息，为临床提供了更多的指导。

2012年华盛顿大学的一位专门研究白血病的医生Lukas Wartman自己不幸患上了这种癌症。在化疗和骨髓移植并未完全见效的情况下，他的同事们为他的肿瘤细胞及健康细胞进行了基因组测序并进行对比。发现FLT3基因的异常表达导致了这种疾病，而后辉瑞制药免费提供FLT3基因的抑制剂舒尼替尼，在有针对性的治疗下白血病得到了控制。这是分子病理学应用的真实案例。

⑤癌症能治么？

作者的答案是肯定的。任何一种肿瘤，都不是无缘无故的发生，也不会无缘无故的“消失”。既然有病因，就应该可以治疗。可是，患者发现肿瘤时一般已经太晚，治疗已经无效。如果我们把身体比喻为一部机器，那么刚开始可能是螺丝坏了，而后因为螺丝坏掉而致使这个螺丝连接的部件坏了，部件坏又引发机器的部分功能出现问题，进而影响到整部机器。发现肿瘤的时候，类似于上述比喻中机器的重要功能出现问题的阶段，已经很难修好了，如果肿瘤是在“螺丝”坏掉的阶段被发现，那么大部分都能得到很好的治愈。

⑥癌症如何治疗？

虽然肿瘤的突变类型很复杂，但是通过科学家的不懈努力，肿瘤的治疗方法也有了长足的进步。目前临床上在使用的治疗方法分为手术、放射治疗、化学药物治疗、靶向治疗和生



癌症已成全球头号杀手

所谓“放疗”是利用放射线如各种射线、电子线、质子束及其它粒子束等治疗恶性肿瘤的一种方法。简单的理解，就是用放射线把肿瘤组织杀死。放射治疗已经历了一个多世纪的发展历史。在伦琴发现X线、居里夫人发现镭之后，这两者很快就被分别应用于临床治疗恶性肿瘤，直到目前放射治疗仍是恶性肿瘤重要的局部治疗方法。大约70%的癌症病人在治疗癌症的过程中需要用放射治疗，约有40%的癌症可以用放疗根治。但是“放疗”不可能把范围控制在只有癌细胞的范围里，往往累及周围组织和循环系统细胞，而且一旦肿瘤发生转移，“放疗”就束手无策了。

“化疗”是化学药物治疗的简称，是利用化学药物阻止癌细胞的增殖、浸润、转移，直至最终杀灭癌细胞的一种治疗方式，它是一种全身性治疗手段。最常见的化疗药物是烷化剂、抗代谢药物、抗生素、生物碱等。近年来，靶向治疗和生物治疗正在逐渐兴起。

⑦什么是靶向治疗？

靶向治疗，是在细胞分子水平上，针对已经明确的致癌位点（可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子，也可以是一个基因片段），来设计相应的治疗药物，药物进入体内会特异地选择致癌位点来相结合发生作用，使肿瘤细胞特异性死亡，而理论上不会波及肿瘤周围的正常组织细胞。许多基于不同原理的靶向药物已经得到了批准，

物治疗等，其中前三种最为常见，也是目前肿瘤治疗的“三板斧”。中医治疗也是其中一种，后文会讲到。

手术切除，无疑是现代医学治疗肿瘤最重要的手段。如果是实体肿瘤，通过手术切除，直接将病灶从身体里摘除，再辅助内科治疗，至今仍然是首要的方法。如果无法手术，还可以选择放疗和化疗。

包括：激素治疗、信号转导抑制剂、基因表达调节剂、细胞凋亡诱导剂、血管生成抑制剂、毒素传递分子等。

靶向药物目前在临床上使用依然很有限，一则是分子诊断技术的普及度不高，二则靶向药物一般都比较贵，且一旦使用不能停药，给病人家庭带来很大经济负担。这一情况的改善需要国内原创药物和仿制药物研发的进步，也有赖于医疗保险体制的评估和改革。

⑧什么是生物治疗？

生物治疗是运用生物技术和生物制剂对从病人体内采集的免疫细胞进行体外培养和扩增后回输到病人体内的方法，来激发和增强机体自身免疫功能，从而达到治疗肿瘤的目的。

目前主要的生物治疗过程是从患者的外周血中采集单核细胞（PBMC），然后送到 GMP 工作室内进行培养、扩增、诱导、行肿瘤抗原刺激，从而获得能识别不同类型的免疫活性细胞，然后如同打点滴一样分次回输到患者体内，有效抑制肿瘤细胞生长、消除转移病灶，达到预防和控制肿瘤复发和转移的目的，实现延长患者生存期、提高患者生活质量的多重目标。

与传统方法相比，生物治疗更有针对性，他一度被认为是治疗癌症的“终极武器”，其核心是利用生物本身的抵御机制来杀死肿瘤细胞。但是体外培养毕竟不是体内实验，有很多没有办法预计的因素，且我们很难在细胞水平对输入人体的诱导细胞进行“质控”，如果细胞发生突变，变成永生（癌）细胞，那么很有可能会形成新的疾病。因此国家对细胞治疗的监管很严格，临床受益者也较少。

⑨中医治疗可取么？

这是一个让很多中国人纠结的问题，不同

年代出生的人可能会有不同的答案。或许我们可以这样理解：中药的一些方剂在治疗肿瘤和癌症方面肯定是有效的，但是不是按照中医的理论生效，会不会有其它的不良后果，这需要进一步的评价。中医、中药中肯定存在可以治病的宝藏，或许治疗癌症的未来就在中医药中，但需要采用科学的方法加以认识。

我们都知道著名的砷制剂（砒霜）治疗 M3 型白血病（血癌）已经成为标准的治疗方案。M3 型白血病在砷制剂广泛使用以前，是恶性化程度很高的病，医生们几乎束手无策，而我国的张亭栋先生通过符合现在临床医学的试验证明联合用砷制剂和化疗药物能提高 APL 治疗效果，并采用致死剂量进行临床治疗，对 M3 型白血病治疗达到了极好的效果。中医经典《黄帝内经》很早就有“有故无殒，亦无殒也”，指“有其病，用其药”，意思是即便是毒药也可以治病，并非常有限的伤害身体。从这里案例中可以看出对疾病的明确诊断非常重要。西医的明确诊断，结合中药的对症治疗，是可以对某些明确的癌症进行治疗的。而且中医、中药很大程度是在调节免疫能力，而免疫力是抵御肿瘤中最重要的环节，所以，我们也支持中医通过调节免疫间接治疗癌症的观点，不过前提还是需要明确的诊断。

2015 年 1 月，迄今为止最大的癌症图谱计划 TCGA 计划宣布完成，该计划完成了 1 万例的癌症基因组测序工作，提供的数据成为国际癌症基因组协会最大的组成部分，该计划汇聚了来自 16 个国家的科学家，并发现了接近 10 万个与癌症相关的基因突变。而随着包括 DNA 测序技术在内的各种组学技术的飞速发展，个体化、大数据、免疫治疗、复合药物治疗等方向在癌症研究和治疗领域的使用，以及人类对生命规律的揭示，癌症的生物学规律最终会被人们揭示出来，相信人类终有一天会攻克癌症。📖