

关于癌症防控的几点思考

何权瀛



〔作者简介〕 何权瀛,1970 年毕业于北京医学院(现北京大学医学部)医疗系,1982 年获得医学硕士学位,1992 年曾赴日本自治医大研修。现任北京大学人民医院呼吸科教授、主任医师、博士生导师。为国内公认的知名呼吸病专家和呼吸病学科带头人。社会兼职包括中华医学会呼吸病分会常务委员和睡眠学组组长、中华医学会北京分会呼吸病专业委员会副主任委员、北京医师协会呼吸内科专科医师分会会长、中国医师协会呼吸医师分会基层工作委员会副会长、美国 ACCP 资深会员,《中华结核和呼吸杂志》、《中国呼吸和危重监护杂志》、《医学与哲学:临床决策论坛版》及《中国社区医师杂志》顾问、副主编,此外还在《中华全科医师杂志》等 20 余家杂志担任常务编委或编委。长期致力于支气管哮喘、慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停疾病防治研究,主编医学专著 10 部,参编医学著作 25 本,医学科普丛书 3 本,发表论文 500 多篇。获得国家自然科学基金资助项目 3 项、中华人民共和国国家卫生健康委员会(原卫生部)科研基金 3 项、高等学校博士点专项科研基金 1 项,先后获中华人民共和国国家卫生健康委员会(原卫生部)重大科技进步二等奖、中华医学科技三等奖、国家科学技术二等奖、中华预防医学科技进步三等奖、中国睡眠科学技术终生成就奖。

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.001

一、从癌症治疗手段的发展看癌症治疗理念的转变

大家都知道长期以来医生应对各种癌症不外乎三大法宝,即手术切除肿瘤(刀)、放射线治疗(线)、化学药物治疗(药),虽然各有利弊,但是有一个很大的共同特点就是对人体伤害很大。有人说 1/3 的癌症患者死于过度医疗,其实这一点也不夸张。

抗癌药物的治疗经历了 3 次革命:第一次革命是 1940 年开始出现的细胞毒性化疗药物,现在临床上使用的绝大多数化疗药物都属于这一类。常用的化疗药物有几十种,作用机制各不相同,但共同的作用都是杀死快速分裂的细胞,效果明显。然而其致命的弱点则是其本身无法区分肿瘤细胞和正常细胞(敌我不分)。因此化疗药物在杀伤癌细胞的同时也会大量杀死人体中正常的分裂较快的干细胞,包括骨髓细胞、肝细胞、胃肠上皮细胞,从而引起一系列严重的不良反应,对患者造成不可逆性的伤害甚至死亡。

第二次革命是从 20 世纪 90 年代开始,2000 年后在临床上开始应用的靶向治疗。由于普通化疗药物治疗指数低,不良反应强,因此科学家一直在寻找

能够特异性杀死癌细胞而不影响正常细胞的治疗手段。20 世纪 70 年代致癌基因的发现使这种想法变成现实。科学家开始尝试开发新药来抑制癌细胞独有的致癌基因,选择性地杀死癌细胞,而不伤害正常细胞。第一个真正有意义的针对癌症突变的特异性靶向药物则是 2001 年上市的治疗 BCR-ABL 突变的慢性白血病的格列维克(Gleevec),使 BCR-ABL 突变的慢性白血病患者 5 年生存率从 30% 跃升到 89%。目前大家比较熟悉的用于治疗非小细胞肺癌的 EGFR 基因突变的吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、阿法替尼也都属于这一类。但是靶向药物有两个缺点,一是每一种靶向药物只对很小一部分患者有效,二是很容易发生耐药。

第三次革命则是目前方兴未艾的癌症免疫疗法。免疫疗法针对的是机体免疫细胞,而不是癌症细胞。无论手术、化疗和放疗共同的目标都是直接消除、杀死癌细胞,但是同时又会极大的伤害患者自身,降低机体免疫力。而免疫疗法的靶点是正常免疫细胞,目的在于激活人体自身免疫系统。在理论上它具有巨大的优势:这种疗法不会损伤正常免疫系统,反而会增加其免疫检测作用,而这一点正是癌症之所以会发生的 key 问题。免疫系统被激活后理论上可以治疗

多种癌症,同时抑制癌症细胞产生的耐药性,将降低癌症复发率,目前正在开展的 PD1、PDL1 就属于这类疗法。

由于靶向药物和免疫疗法的实施使得大多数癌症都可以得到很好的控制,甚至实现带瘤生存,很多患者可以和其他慢性病患者一样活到七八十岁,因而许多研究者建议将癌症列入慢性病范畴。当然由于各种原因我们国内癌症的治疗水平与先进国家相比还有很大差距,还远远没有达到上述水平,在边缘贫穷地区,特别是农村更是如此。

二、所有的临床医生都应当关注癌症

大约是 20 世纪后期临床医学进入第三次分化,临床医学在分为内、外、妇、儿科之后又进一步分科,内科系统又分为呼吸、心血管、消化、肾内、血液、内分泌、风湿免疫、神经等专科。相应的中华医学会也成立了若干分会。其后在每个专业内又分为不同的学组,每个医生也相应地纳入到不同的学组中。许多医生甚至只负责诊治某一种或某几种疾病,这种日趋分化精细的好处是使每个医生可以集中精力可以钻研一种或几种疾病,提高诊治水平。然而其弊端也十分明显,形成严重的管状视野,严重阻碍了我们对疾病的认识和诊治水平。因为人体是一个有机的整体,任何一种疾病严格地说来都属于全身性疾病,不仅其发病、诊断要有全局观念,治疗也要有全局观念。这种久分缺合的思维模式影响下长期以来许多医生形成了一个错误的观念:我是治疗某某病的医生,不是肿瘤科医生,诊治肿瘤是肿瘤医院、肿瘤医生的事,这事与我无关。这些医生平时对于肿瘤的知识、学科进展很少关注。临床上诊治疾病时也很少会想到这个问题。这种局面是很普遍的,同时也是很可怕的。因为第一,任何人包括医生都不敢保证他将来永远不会得癌症,因此如果平时不加强这方面的学习,对癌症缺少起码的警觉和认识,将来一旦患上癌症就会惊慌失措,甚至精神崩溃。第二,几乎所有的癌症患者出现不适症状之后绝对不会首先想到癌症,去肿瘤医院看病,而是先到各级综合医院就诊。如果我们这些非肿瘤科医生对于各种癌症缺乏清醒的认识,那么当癌症患者坐到面前时,仍旧不会察觉,误诊、误治则在所难免。据有关资料显示目前我国位居前 5 位的恶性肿瘤患者到肿瘤医院就诊时 85% 已属于中晚期,所以从以上两个角度出发笔者强烈呼吁所有的医生都应当关注癌症^[1]。李治中(笔名菠萝)写的一本题为《癌症·真相》的书,副标题为“医生也在读”^[2]。一

线的医生应当深入了解癌症,解读癌症的真相。

三、肿瘤根治术的提法值得商榷

长期以来非小细胞肺癌均采用 TNM 分期,既根据肿瘤直径、有无淋巴结转移和远处器官转移分为若干时期,相应治疗上对于一期癌症采取手术切除并称为根治术。通常遇到这种情况医生和患者都会感到庆幸,其实这种观念有很大局限性,在很大程度上会导致患者及其家属的误解。一些经历肿瘤根治术的患者 5 年后仍有一定数量的患者出现癌症复发或转移,那么这些转移的肿瘤究竟是从哪里来的呢?近年来医学对于循环肿瘤细胞(CTC)的研究对于上述问题提供了一种较好的解释。实体肿瘤患者虽然经过根治术,但是仍可复发或转移。研究发现一些具有生命力的肿瘤细胞,包括具有增生能力和转移潜能的肿瘤细胞在根治手术前或过程中即可脱落进入血液循环中,即循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)。大部分肿瘤细胞在循环过程中可以发生凋亡,或很快被血液中的 NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞及中性粒细胞杀死或吞噬或发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Ilie 等采用 CT 扫描和 CTC 检测识别技术对肺癌术后患者具有隐匿性转移的高危患者进行检测,对肺部 CT 未发现肿瘤转移,但 CTC 检测阳性的患者进行长达 4 年的随访,结果发现那些虽然肿瘤已经切除的患者先后发现肿瘤,提示 CTC 检测确实可以提示暂时未发现肿瘤转移的患者将来发生肿瘤转移的风险。Bayarri-Lara 等发现肺癌术后持续监测到 CTC 患者的预后不佳,认为 CTC 检测具有预后判断作用。目前 CTC 检测面临的最大困难是其浓度太低。晚期肺癌患者外周血中每 $10^6 \sim 10^7$ 个单核细胞中才能检测到 1 个 CTC。因此需要灵敏度很高的方法才能检测出来。那么 CTC 细胞到底是从哪里来的呢?据推测 CTC 很可能来自实体肿瘤细胞进入血液后的细胞。其实在恶性肿瘤进展的早期(尚未发生转移),在出现肿瘤转移病灶之前从实体肿瘤上就会有少量肿瘤细胞脱落进入到血液循环中。若如此,所谓的肿瘤根治术的说法则应大打折扣。根治术旨在用手术刀切除肿瘤瘤体,以为切除肿瘤就算是治愈了。这其实是一种误解和误导。癌症之所以发生必有其内在原因和外在一系列复杂因素及其相互作用。如果我们没有从根本上消除上述引发癌症的复杂因素,而仅仅是切除了癌肿,则无法根本保证体内不再发生癌症,更何况在切除肿瘤之前很可能有少数癌症细胞悄悄地逃逸并潜入外周血

液中,潜伏起来伺机兴风作浪。所以从这个意义上讲,肿瘤根治术依然是西方医学的还原论的阴影,因此必须从根本上清楚地认识到所谓根治术的局限性,应当从内外因素综合作用的大背景去考虑癌症的治疗和康复。

四、关注癌症患者的心理改变

人在正常状态时有各种心理活动,疾病时会有更复杂的心理活动,尤其是当其罹患癌症之后心理活动更为复杂。从这个角度上来说心理治疗应当成为癌症治疗的一个十分重要组成部分,甚至应当视为与药物一样重要。因为心理活动一旦发生异常,尤其是心理崩溃之后患者寝食不安,度日如年,势必严重损害机体的免疫系统,而免疫系统对于癌症患者则是格外重要的。这方面至少有两个问题需要讨论。

第一,癌症患者的知情权问题,西方发达的国家患者知情权是患者的重要权利之一,即使是癌症患者也不例外。无论是医生、家属对癌症患者均不能隐瞒其诊断结果,否则则被视为侵权,严重时甚至要被诉诸法律。而在中国恰恰相反,一个人患了癌症,其亲属则会千方百计隐瞒其诊断真相,生怕患者受不了这种刺激而引发更大的意外(自杀)。笔者多年来临床工作中经常会遇到这种情况,大多数肺癌患者进入诊室前其家属总是先向医生交代应注意的事项,说无论如何也不能让患者知道真实的诊断结果怕患者接受不了,笔者对此完全理解和同意。其实患者早晚都会知道诊断真相,总会有一天要面对严酷的现实。早知道可能比晚知道会更好一些,患者角色的确认和转换是必然的。但是患者家属不这么认为。2017 年笔者为此曾遭受到患者家属的投诉。笔者医院呼吸科常年坚持对慢性病患者进行科普教育,其中包括肺癌患者术后随访。在发通知时由于疏忽将通知书发给患者本人。患者知道了真相后情绪反应很强烈,家属对此大为不满。这个问题必须解决,究竟如何解决目前尚无良策。总的原则是既要尊重癌症患者的知情权,又要保证患者和家属不出现意外,还要确保不发生因为癌症告知不当而引发的一系列纠纷,主要指导原则是慎重行事、个体化、循序渐进和适度的原则。

第二,随着社会发展,特别是信息技术的发展在癌症治疗和康复过程中除了患者、家属、医护人员之间的沟通交流外,20 世纪以来出现了多种形式的癌症病友协会,如 1993 年成立的北京市抗癌乐园,1989 年成立的上海癌症康复俱乐部。这些组织举办各种形式的交流活动,患者及其家属不仅可以互相交流患

病后的体会,治疗经验,还可以互相鼓励,互相帮助。这是肿瘤医院、病房、家庭的外延和补充。医生护士及各级卫生行政管理机构对于这些组织应当给予应有的关注、支持和指导,使其发挥更大的作用。中国抗癌协会理事长樊代明院士曾呼吁肿瘤防治应当科普先行,同时更多关注和研究抗癌明星的有效经验,并大力推广给癌症患者提供更多的正面鼓励。

总之需要在更为广阔背景下做好癌症患者的治疗康复,以生物-心理-社会医学模式为指导,全面关注癌症患者的康复。

五、控癌而不是抗癌更不是杀癌

最近中国抗癌协会肝病专业委员会主任委员、复旦大学肝癌研究所所长汤钊猷院士编辑出版了一本力作,为上海科学技术出版社出版的《控癌战书而非抗癌战》,书中精选了 29 个典型病例的故事^[1]。汤教授认为,对于癌症我们不能采取彻底消灭的方针,而应采取消灭与改造并举的方针。癌症不同于传染病,癌症细胞是由正常细胞转化而来的,因而在适当条件下有可能被改造转化为正常细胞。抗癌不如控癌,应当致力于改造残癌,改造癌症患者的机体微环境,提高免疫力,特别是淋巴细胞的免疫检测能力,研究提高机体抗癌的能力,包括神经免疫功能,争取最终消除、逆转癌症,或退一步与癌症长期共存,带病生存,而不是一味地赶尽杀绝。这些建议具有十分重要的指导意义。

六、癌症的治疗与整合医学

其实前面已经谈到现代医学分科过细的弊端,下面还要进一步论述目前国内外癌症治疗过程中存在的一个大问题——肿瘤科与综合内科的关系。人体是一个有机的整体,疾病虽然常常先发生于某一个器官,因而当下疾病的诊断中除了确定疾病的性质外,还必须明确发生病变的器官和组织,如肺炎、肝癌。然而严格地说发生于某一个器官组织的恶性肿瘤绝不单单是一个脏器的病变,某个器官发生恶性肿瘤必然通过神经体液系统累及全身,甚至引发其他器官发生癌变,尤其是当恶性肿瘤发生转移后更是如此。此外,在医疗工作中,无论是外科手术、放疗和化疗,尤其是化疗,包括现有的靶向治疗和免疫治疗都难免会发生各种全身性不良反应,都需要医生从全身的角度考虑和处理。目前通常的处理模式是肿瘤专科医院或综合医院肿瘤科收治肿瘤患者,治疗过程中根据需要再邀请其他学科专业人员进行会诊。这种模式其实不利于各种肿瘤患者的综合治疗,将来理想的模式

是让肿瘤医院回归综合医院,在整合医学观念指导下对各种肿瘤患者进行综合治疗和康复。据 2018 年 1 月 5 日《健康报》报道,目前我国共有 135 家肿瘤专科医院,1668 家综合医院设立了肿瘤科,然而目前只有不到 50% 的医院开展多学科协作,而通过多学科协作制定综合治疗方案的不到 10%。

七、必须下大力气做好癌症的预防工作

努力做好各种疾病,尤其是慢性病的预防大家都很认可,但是多年来一直没有得到应有的重视,从卫生行政管理官员到医生乃至大众层面无不如此。这个问题在癌症这个领域尤其显得突出和重要。为什么社会在前进,现代科学技术飞速发展,各种癌症,尤其是肺癌却不断增多。我们不得不反思我们的健康疾病管理策略上是否出了问题。最近美国心脏病协会发表了一篇文章,其中有一个生动的比喻,文章说如今的医生都好像聚集在一条泛滥成灾的河流下游,每天花费大量的经费,使用各种打捞落水者的先进技术,同时还不断地苦练打捞落水者的本领,结果事与愿违,一大半落水者都遇难了,而被打捞上来的人也是奄奄一息,更糟糕的是落水者却越来越多。事实上与其在下游打捞落水者,还不如到上游去筑牢堤坝让河水不再泛滥。作为医生不能只满足于“兵来将挡,水来土掩”的局面,应当防患于未然,避免更多的人落水。目前的关键在于除了进一步加大宣传力度,提高人们的认识以外,政府尤其是各级卫生行政管理机构必须下决心拿出具体得力措施从根本上解决癌症的预防问题,包括切实控烟,减少雾霾,保证水源和食

品安全,加强体育锻炼以及提高癌症的早期诊断水平。要想真正实现防控癌症,防控的战线必须前移,政府、医生和新闻媒体应当把权威的科学信息传播给大众,把健康知识转变为老百姓的健康行为,政府要在预防筛查方面加大投入,切实提高癌症的早期诊断和早期治疗率。

参考文献

- 1 汤钊猷. 控癌战而非抗癌战[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2017
- 2 菠萝. 癌症·真相[M]. 北京:清华大学出版社,2015
- 3 张大庆. 医学人文[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:116-117
- 4 邓世超,胡成平. 生物标志物早期诊断肺癌研究进展[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:318-319
- 5 刘志勇,刘善荣. 循环肿瘤细胞在临床诊疗中的问题与展望[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(8):569-572
- 6 Khan MI, Czarnecka AM, Duchnowska R, *et al.* Metastasis – initiating cells in renal cancer[J]. *Curr Signal Transduct ther*, 2014, 8(3): 240-246
- 7 Hardingham JE, Groverp, Winter MA, *et al.* Detection and Clinical Significance of circulating tumor in colorectal cancer – 20 years of progress molecular[J]. *Molecular Medicine*, 2015, 21(1):s25-31
- 8 Harryman WL, Hinton JP, Rubenstein CP, *et al.* The cohesive Metastasis Phenotype in Human prostate cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1866(2):221-231
- 9 Van Berckelaer C, Brouwers AJ, Peeters DJ, *et al.* Current and future role of circulating tumor cells in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016,42(12):1772-1779

(收稿日期:2018-08-10)

(修回日期:2018-08-30)

(接第 14 页)

- 23 Lanier MH, Kim T, Cooper JA. CARMIL2 is a novel molecular connection between vimentin and actin essential for cell migration and invadopodia formation [J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(25):4577-4587
- 24 Jørgensen ML, Møller CK, Rasmussen L, *et al.* An anti vimentin antibody promotes tube formation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3576-3584
- 25 Selma OM, Stefanie R, Michael W, *et al.* Plectin reinforces vascular integrity by mediating crosstalk between the vimentin and the actin networks [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(22):4138-4150
- 26 Rose ML. Role of anti-vimentin antibodies in allograft rejection [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(11):1459-1462
- 27 van Beijnum JR, Dings RP, Van d LE, *et al.* Gene expression of tumor angiogenesis dissected: specific targeting of colon cancer angiogenic vasculature [J]. *Blood*, 2006, 108(7):2339-2348
- 28 Rodríguez MI, Peralta-Leal A, O'Valle F, *et al.* PARP-1 regulates metastatic melanoma through modulation of vimentin-induced malignant transformation [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(6):e1003531

- 29 Dave JM, Kang H, Abbey CA, *et al.* Proteomic profiling of endothelial invasion revealed receptor for activated C kinase 1 (RACK1) complexed with vimentin to regulate focal adhesion kinase (FAK) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42):30720-30733
- 30 邢玉荣,海蛟,杨静,等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体对类风湿关节炎的诊断价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(8): 772-774
- 31 Cha SC, Qin H, Kannan S, *et al.* Nonstereotyped lymphoma B cell receptors recognize vimentin as a shared autoantigen [J]. *J Immunol*, 2013, 190(9):4887-4898
- 32 Li FJ, Suroli R, Li H, *et al.* Autoimmunity to vimentin is associated with outcomes of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Immunol*, 2017, 199(5):1596-1605
- 33 Brentville VA, Metheringham RL, Gunn B, *et al.* Citrullinated vimentin presented on MHC-II in tumor cells is a target for CD4⁺ T cell-mediated antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2015, 76(3): 548-560

(收稿日期:2018-01-23)

(修回日期:2018-01-30)