

我国癌症发病人数

持续上升

1 每年新发恶性肿瘤接近 500 万

2022 年全国新发恶性肿瘤估计为 482.47 万例,其中男性 253.39 万例,女性 229.08 万例。肺癌居恶性肿瘤发病首位,其后依次为结直肠癌、甲状腺癌、肝癌和女性乳腺癌。

男性恶性肿瘤发病首位为肺癌,其后依次为结直肠癌、肝癌、胃癌和食管癌。女性发病前 5 位依次为肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、结直肠癌和子宫颈癌。

城市地区恶性肿瘤发病顺位为肺癌、甲状腺癌、结直肠癌、女性乳腺癌和肝癌。农村地区恶性肿瘤发病顺位为肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和食管癌。

2 每年因恶性肿瘤死亡人数近 260 万

2022 年全国恶性肿瘤死亡病例估计为 257.42 万例,其中男性 162.93 万例,女性 94.49 万例。肺癌居恶性肿瘤死亡首位,其后依次为肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌。

男性恶性肿瘤死亡前 5 位与总体一致,女性恶性肿瘤死亡前 5 位依次为肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌和乳腺癌。

城市地区死亡前 5 位的恶性肿瘤依次为肺癌、肝癌、结直肠癌、胃癌和食管癌。农村地区死亡前 5 位的恶性肿瘤依次为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌。

3 人口老龄化是死亡人数增加的主因

当前恶性肿瘤死亡人数增加主要是人口老龄化所致。国家统计局数据显示,我国 ≥ 65 岁老年人口占比从 2010 年的 8.9% 增加到 2022 年的 14.9%,呈现持续上升的趋势。

联合国发布的《世界人口展望 2022》预测数据显示,到 2030 年和 2040 年,我国 ≥ 65 岁人口占比将分别达到 18.2% 和 26.2%。随着人口老龄化的逐渐加剧,我国肿瘤防控将会面临巨大挑战。

4 人的一生患癌风险平均为 25%

从人群患癌风险来看,全球范围内,一生患癌风险的平均水平约为 25%,而中国人群一生患癌风险为 28.9%,明显低于日本 (49.6%)、韩国 (37.6%)、美国 (39.3%) 和英国 (45.3%) 等发达国家,且与预期寿命、人类发展指数等指标呈正相关关系。因此,随着经济社会发展水平持续提高,预期寿命延长,恶性肿瘤负担也会呈现持续上升的趋势。

人类与肿瘤的博弈,恰似一场永无止境的史诗级对决。在这场跨世纪的生死博弈中,人类如同执着的棋手,不断布下精妙的科研棋局;而肿瘤则似最狡黠的对手,总能绝处逢生。这场较量不仅使每个患者家庭演绎悲欢离合,更影响着整个国家的健康发展。

半个世纪以来,世界各国纷纷擎起抗癌大旗,在实验室里

点燃希望的火种,用数以亿计的研发投入编织着治愈的梦想。数百种抗癌新药如繁星般相继点亮医学的夜空,却仍未能驱散肿瘤的阴霾——大多数癌症患者仍在漫长的治疗迷宫中徘徊,长期无病生存如同遥不可及的彼岸,而彻底治愈者,更是凤毛麟角。

但肿瘤这个无形的对手,依然如影随形,威胁着人类的生命。这场关乎人类命运的持久战,仍在书写着它未竟的篇章。

后基因组时代 如何认识肿瘤?

1 肿瘤是什么? 由国家癌症中心组织编写的《认识癌症 可防可治》一书中这样描述:肿瘤是机体在内外各种致癌因素的长期协同作用下,局部组织细胞在基因水平失去对其生长的正常调控,导致细胞异常增殖形成的新生物。它可以发生在身体的任何部位,分为良性肿瘤、恶性肿瘤以及介于良性和恶性之间的交界性肿瘤。人们常说的癌症指的是恶性肿瘤。

美国国家癌症研究所官网的描述为:恶性肿瘤是一种基因病,即由调控细胞功能的基因发生改变所引起。

基于国内外科学家对癌症的研究成果,中国科学院院士、军事医学科学院毒物药物研究所研究员张学敏曾表示,人类对癌症的认识大致经历了三个阶段。

第一个阶段,科学家主要着眼于细胞周期开展工作。“正常的细胞都是有生长周期的,而肿瘤细胞的生长却毫无节制,就像汽车到了十字路口看到红灯,根本停不下来。”张学敏表示,由此化疗药物被发明并应用于临床,发挥了重要作用。但因其不能有效地区分正常细胞和肿瘤细胞,多数肿瘤患者会有不同程度的毒副作用。

在第二个阶段,基因发生突变导致细胞分裂失控并形成肿瘤的观点被业内接受。肿瘤靶向药物陆续上市并应用到临床。

相比化疗药物,肿瘤靶向药物“有的放矢”地对癌细胞进行攻击,减少了对正常细胞的伤害,但脱靶、耐药也是必须面对的问题。

于是,科学家们对肿瘤的认识进入第三个阶段,提出了免疫逃逸导致肿瘤发生的观点。随后,包括 CAR-T 在内的新型免疫细胞疗法改变了一些癌症患者的命运。

“相比前两个阶段,这一阶段属于革命性的进展。”张学敏说。

但是,上述成果或许只是肿瘤学的“冰山一角”。

2 突破“体细胞突变”理论线性束缚 在《中华肿瘤杂志》刊发的中华医学会成立 110 周年专栏中,罗伟仁撰文指出,“体细胞突变”理论是现代肿瘤学的主流范式,该理论认为特定基因的突变或表达失调是恶性肿瘤发生的根本驱动因素。无论是肿瘤研究还是实践,几乎所有探索均以这一理论为核心展开,例如在分子分型、个体化精准医学、基因治疗、新抗原肿瘤疫苗研发以及测序技术开发等诸多领域。然而,其并未能带来真正有效的治愈途径。

当然,也有研究者提出其他视角。

上世纪 50 年代,国外学者就提出了“恶性肿瘤是慢性病”的观点,后这一观点被世界卫生组织所认可。之后,“恶性肿瘤是系统性疾病”“组织结构场理论”等都强调了癌细胞与生物体环境的相互作用。上世纪八九十年代,Bissell MJ 在微环境与癌症“动态互惠”方面的奠基性研究,革命性改变了肿瘤学和组织稳态领域。

近期研究发现,肿瘤的多种细胞状态与其起源细胞的发育层次密切相关,由此提出“发育约束模型”,将肿瘤异质性的起因与发育限制统一起来,为理解肿瘤细胞行为提供了新的见解。微生物群落可调节宿主的先天免疫应答,并在肿瘤系统性进展中发挥重要作用。此外,还有研究认为,免疫衰老才是许多肿瘤发病率随年龄增长的主要原因,而非突变积累。

“正如专注于汽车零部件难以有效解决复杂的交通问题,单一的基因视角难以解释更高系统层次的肿瘤现象。”罗伟仁表示。

总而言之,这些洞见与探索逐步汇聚成一股不可忽视的力量,对“癌症是基因病”这一传统定论提出了新的质疑,并在《重新思考癌症》一书中孕育出全新的“肿瘤系统观”。这一系统观从理论、系统、时间和(微)环境四个维度进行了全面阐释,其中涵盖了“肿瘤科学进步观”“关系本体论”“中尺度结构”“治疗尼采效应”“细胞吸引子”“达尔文进化论”“返祖现象”“超越有丝分裂中心论”“超越肿瘤状态”等新理念,为我们深入理解肿瘤本质构建了一个高屋建瓴的认知框架。

3 肿瘤生态开辟研究新视角 现实中,很多癌症患者被确诊时已经处于中晚期,并发生了转移。对此,罗伟仁认为,很多时候癌症转移并非晚期事件,甚至始于原位癌阶段。这意味着在诊断出原发瘤之时就需将潜在转移纳入治疗考量。“若从生态病因学、行为生态学以及比较肿瘤学等角度研究不同体形物种的肿瘤发病率,更可能揭示人类肿瘤易感性的关键因素,从而为肿瘤防治提供新视角。”

生态学从根本上说,就是要回答达尔文提出的“物竞天择、适者生存”这一生物进化与适应问题。肿瘤发生发展是生态与进化合一的多向扩散过程。血管生成诱导、免疫逃逸、促瘤炎症、多态性微生物组等“肿瘤特征”,可视为影响肿瘤种群适应度的表型

或生态因子,而基因组不稳定和突变促进了种群多样性与进化适应。罗伟仁表示,“肿瘤生态与进化是照亮彼此的唯一光芒”。

当前主流观点认为,突变“驱动”了肿瘤耐药性进化,这无疑构成当前治疗的一大障碍。当患者出现复发时,通常只能被动地寻找所谓更有效的靶向药。因此需回归达尔文进化论的真正思想,即初始遗传表型与持续的基因多样化使种群能够通过自然选择实现行为改变和适应。因此,多样化和选择均可成为临床治疗干预的主题。罗伟仁认为,可以借鉴物种灭绝原理,通过减弱肿瘤可进化性、破坏其栖息地以及施加多样化选择压力,从而提升潜在疗效。

肿瘤生态系统涵盖细胞种群、基质网络、免疫-代谢环境、微生物及分子信号的多层级交互,具有高度自组织性和等级异质性,在复杂微环境中智能互作,并基于生态进化动力学原理以及利益权衡作出优化决策。例如,近期研究发现,在循环生态系统中,黑色素瘤、乳腺癌和前列腺癌的进展具有“抗 Warburg 效应”,这种代谢可塑性可能是肿瘤生态扩散过程中由选择压力引起的风险分散策略演化。

罗伟仁认为,近年来单细胞研究备受瞩目,但验证单细胞之外的概念或有更为深远的意义。解析肿瘤生态系统可以为现代肿瘤学研究和治疗策略带来启发,如研究肿瘤微环境动态交互模式随治疗发生的适应性改变,实现早期干预并降低转移风险;将肿瘤转移视为“生态系统外来物种入侵”,借鉴生态位竞争理论、竞争-定植权衡和阿利效应设计综合干预策略等。

4 肿瘤生态病理学概念的提出 病理学为医学之本。在现代病理学发展的基础上,通过应用生态学及进化原理研究人类疾病的病因、发病机制、病理变化及其转归,罗伟仁提出了“生态病理学”这一概念。

在肿瘤这一多维时空的病理生态系统中,不同类型的癌细胞种群相互共存、通信与竞争,同时与微环境生物组分以及非生物因素构成了生命运共同体,最终导致肿瘤生态演替和景观异质性的形成。

为此,罗伟仁更为形象地解释道,桑基鱼塘是我国常见的传统农业生态养殖模式,桑树为蚕提供食物和栖息地,蚕粪和掉落腐烂的桑叶可为鱼塘施肥或作为鱼的食物,鱼塘的淤泥用于种植桑树。

“这与肿瘤生态系统中的动态互惠类似。”罗伟仁说,肿瘤作为一种独特的物种形成和入侵事件,通过调控微环境的条件与资源,促进自身生长。这种进化策略被称为病理性生态位构建。在肿瘤生态地图中,其侵袭边缘就类似于生态过渡区。假性缺氧表型通常出现在肿瘤边缘,其揭示了肿瘤细胞在不利环境中的适应潜能和扩散演化策略。正如《肿瘤生态学与进化》专著所指出的那样,减少子代细胞竞争、避免空间过度拥挤以及寻找更优生存环境等生态因素可能构成了推动这一策略形成的进化压力。

此外,抗性也是肿瘤治疗过程中的巨大挑战。放疗虽然能够消灭癌细胞中的敏感细胞,但抗性细胞却因竞争释放效应获得更多生长优势。这构成了近年来“适应性治疗”的理论依据,通过控制选择压力而非完全消灭肿瘤,追求长期疾病控制。

“洞悉肿瘤这样复杂的系统性疾病,关键在于对基因和分子的穷追不舍。”罗伟仁表示,癌细胞单个基因突变所起到的作用(促癌或抑癌)和所扮演的角色(驱动、乘客还是中性)取决于其所在环境以及生态位。肿瘤生态学、生态病理学等领域新理念的日益完善,以及多维立体病理构建、时空肿瘤学及生态影像学等前沿技术的广泛应用,以及肿瘤进化生态学、肿瘤入侵生态学、肿瘤修复生态学、肿瘤景观生态学、组织生态病理学和进化病理学等亚学科的拓展,必将为这些领域开辟广阔的研究和应用前景。

“未来展现在我们面前的,将不再是一张张眼花缭乱的基因分子图,而是一幅幅赏心悦目的生态学景观。”罗伟仁说,重新思考肿瘤,突破“体细胞突变”这一理论束缚,以肿瘤系统观、肿瘤生态学等新理论、新思维为指导,共同构筑新肿瘤学体系,如此方能照亮攻克恶性肿瘤前行之路。

(本版文字由本报记者张思玮采写)

