



第十三届中国科协年会第 18 分会场

# 癌症流行趋势和防控策略研究研讨会

中国·天津 2011.9.21~22

## 大会论文——

# 肿瘤内科



# RATIO OF LYMPH NODE METASTASIS AND LYMPH VASCULAR INVASION PREDICT DISEASE-SPECIFIC SURVIVAL OF PROXIMAL GASTRIC ADENOCARCINOMA IN CHINESE PATIENTS FOLLOWING CURATIVE RESECTION

WU Aiwen, YANG Hong, JIA Yongning, ZHANG Chenghai, SHAN Fei, ZHANG Lianhai, LI Ziyu, WU Xiaojiang, ZONG Xianglong, JI Jiafu\*

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142)

**Abstract:** Background The etiology and high share of Proximal Gastric Cancer (PGC) in China indicates that it is a distinct entity from that in other countries. PGC has a poor outcome compared with Distal Gastric Cancer (DGC), even after curative resection. Prognostic analysis may be of help in the design of clinical trials on adjuvant treatments of proximal gastric cancer. Patients and method Patient data including clinical and pathological information derived from a database established in Beijing Cancer Hospital were analyzed. Comparison between PGC and DGC was performed. Univariate and multivariate prognostic analysis on PGC following curative resection were carried out. Results Ninety hundred and thirty-eight eligible patients were enrolled in this study. Disease-specific survival of 372 PGC was superior to that of DGC, even stratified by stage. PGC had more male, larger body mass index (BMI), more advanced lesion, and more aggressive. The median number of lymph nodes harvested in PGC was 11 (1–46), less than DGC (19, 1–71). Multivariate analysis demonstrated that lymph node metastasis ratio (LMR), Lauren's classification, and Lymph Vascular Invasion (LVI) were independent prognostic factors. Proximal gastric cancer with different LMR had significant different prognosis, even in those total lymph nodes less than 15. Conclusion LMR, LVI, and Lauren's classification were independent prognostic factors for Chinese patients with proximal gastric cancer following curative resection. Clinical trials on adjuvant treatment of proximal gastric cancer should be based on prognostic stratification.

# 我国五个高发区非贲门胃癌危险因素病例对照研究

温登瑰<sup>1</sup>, 王丽娜<sup>2</sup>, 贺宇彤<sup>1</sup>, 陈万青<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> 河北医科大学第四医院, 河北石家庄 050011; <sup>2</sup> 辽宁省庄河市 CDC, 辽宁省庄河市 116401;

<sup>3</sup> 中国医学科学院肿瘤医院全国肿瘤登记中心, 北京 100100)

**摘要:**探讨我国食管癌胃癌高发区非贲门胃癌发病的危险因素。**方法:**选择 5 个肿瘤登记资料齐全的食管癌、胃癌高发区,分别为食管癌高发区河北省磁县、河北省涉县、河南省林县和山东省肥城,胃癌高发区辽宁省庄河市,每个地区分别从肿瘤登记数据库中随机选择发病日期为 2009 年 1 月 1 日以后的新诊断病例,按时间顺序收集非贲门胃癌 50 例。采用以人群为基础的 1:3 配对病例对照研究,采用专门设计的调查表,分别对 251 例病人和 753 例对照进行询问调查。采用 EPI-DATA 对危险因素调查表进行录入,建立数据库,采用 SPSS 13.0 软件 COXREG 命令拟合条件 logistic 模型,对相关变量进行单因素 logistic 分析,筛选出有统计学意义的变量后,进一步进行多因素 logistic 分析,估计各危险因素的比值比(odds ratio, OR)及 95%的可信区间(confidence interval, CI)。**结果:**在单因素分析中,被动吸烟、就餐姿势不正确、口味重、每日食盐量 $\geq 18$  g、食用隔夜菜、干菜、腌菜、油炸食品、烫食、霉变食品、既往患消化道疾病、患胃食管返流性疾病可增加胃癌发病的危险性;多吃新鲜蔬菜、多吃葱蒜、每天吃早餐、BMI $\geq 25$  则为保护因素,在多因素分析中,非贲门胃癌的危险因素(OR)分别为:消化道病史(27.5)、胃食管返流性疾病(2.203)、吸烟(2.267)、被动吸烟(2.166)、就餐姿势不正确(1.933)、每天(7.938)或经常(2.644)吃干菜、每天(9.105)或经常(4.283)吃油炸食品、霉变食品(4.247);而每天吃葱蒜是保护性因素,OR 为 0.460。**结论:**多因素分析显示既往患消化道溃疡、慢性胃炎等消化道疾病是高发区非贲门胃癌主要的危险因素,每天吃葱蒜起保护作用,提示可能与慢性幽门螺杆菌感染有关。另外,吸烟和被动吸烟、就餐姿势不正确、食用盐晒、油炸、霉变食品增加非贲门胃癌的发病风险,提示通过改善个人行为和um提高膳食质量有助于降低高发区非贲门胃癌的危险性。

**关键词:**高发区;非贲门胃癌;病例对照研究;危险因素;幽门螺杆菌感染



# A POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY ON RISK FACTORS OF NON-CARDIA GASTRIC CANCER IN FIVE HIGH-RISK AREAS IN CHINA

WEN Denggui<sup>1</sup>, WANG Lina<sup>2</sup>, HE Yutong<sup>1</sup>, CHEN Wanqing<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> 4<sup>th</sup> Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011; <sup>2</sup> Disease Control Center, Zhuanghe City, Liaoning Province 116401; <sup>3</sup> National Tumor Registry Center, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100100)

**Abstract:** To find risk factors associated with noncardia gastric cancer in five high risk areas in China. **Methods:** Fifty newly diagnosed cases of non-cardia gastric cancer after January 1, 2009 were selected from each cancer registry among the five high-risk counties (cities) of Cixian, Shexian, Linxian, Feicheng and Zhuanghe. For each case, three controls were identified from the same population and matched by sex, age, and residence. The 251 cases of non-cardia gastric cancer and 753 matched controls were interviewed by experienced epidemiologists without knowing the disease status using a standard questionnaire. The data were analyzed by conditional logistic regression with the SPSS 13.0 package. **Results:** In univariate analysis, history of gastrointestinal disorder, gastroesophageal reflux disease (GERD), passive smoking, un-correct dinning gesture, strong taste, daily salt  $\geq 18$  g, eating overnight dishes, dried /pickled vegetables, fried/hot/ mouldy food are found to be risk factors, whereas fresh vegetable, garlic, breakfast everyday, BMI  $\geq 25$  are protective factors. In multivariate analyses, previous gastrointestinal disorder (OR=27.5, the same follows with others), GERD (2.203), smoking (2.267), passive smoking (2.166), un-correct dinning gesture (1.933), dried vegetable everyday (7.938) or always (2.644), fried food everyday (9.105) or always (4.283), mouldy food (4.247) are identified as risk factors, while eating garlic everyday is the single protective factor (0.460). **Conclusion:** The role of Helicobacter Pylori is suggested by the fact that a history of previous gastrointestinal disorder is the most significant risk factor, and eating garlic every day is protective against the cancer. In addition, the fact that smoking/passive smoking, un-correct dining gesture, pickled/fried/mouldy food are significant risk factors also suggests that prevention is possible through behavior modification and diet improvement.

**Keywords:** High-risk region; Non-cardia gastric cancer; Case-control Study; Risk factors; H Pylori infection

1998-2002 年全人群肿瘤登记的结果显示,太行山南部磁县、林州、阳城、涉县不仅食管癌,贲门癌和远端胃癌也同样高发<sup>[1]</sup>。另外如果把这四个县男女性食管、贲门和远端胃癌的年龄调整发病率按照平均海拔高度作图,结果提示从平原到山区,胃癌特别是非贲门胃癌的发病率逐渐升高<sup>[1]</sup>,提示胃癌的危险因素在地区间的分布并不一致。为研究食管癌高发区非贲门胃癌的危险因素和探讨地理分布差异,本文在磁县、涉县、林州三个食管癌高发区和肥城及庄河二个胃癌高发区各调查了 50 对按 1:3 配比的非贲门胃癌病例对照,对相关危险因素进行了研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选择 5 个肿瘤登记资料齐全的食管癌、胃癌高发区,分别为食管癌高发区河北省磁县、河北省涉县、河南省林县和山东省肥城,胃癌高发区辽宁省庄河,每个地区分别从肿瘤登记数据库中随机选择发病日期为 2009 年 1 月 1 日以后的新诊断病例,按时间顺序收集非贲门胃癌 50 例。病例组要求病历资料齐全,病理学诊断明确,相关信息准确,病例组达到数量要求为止。同时每 1 病例选择 3 例对照进行病例对照研究,按照要求从村(街道)花名册中随机抽取。对照组入组要求:①性别相同、年龄差别在 2 岁内,无亲属关系;②和病例同村(区),居住地 15 米范围内;③无恶性肿瘤病史及上消化道肿瘤家族史;④其他疾病不限制,并根据知情同意的原则,如果选中的对照者不同意参与本次研究,则再行随机选取。5 个肿瘤登记处共收集病例 250 例,对照 750 例。

### 1.2 资料收集

在充分考虑到上消化道癌的影响因素并经专家反复论证后设计出统一的调查表。采用问卷调查方式,由经过培训的专业人员对所有病例和对照进行询问调查,调查表经审核后验收,在分析资料前对调查表进行复核。调查内容主要包括研究对象的一般

情况、饮水情况、吸烟情况、饮酒情况、饮茶情况、饮食习惯、消化系统疾病史、家族史、返流性食管炎病史等 11 个方面。

### 1.3 质量控制

①所有病例都经病理确诊,有主治医师签字;对照经胃镜检查为排除上消化道癌且无家族史。②调查时尽可能调查病例,如不方便叙述,则需病例在场,调查至少一名与病例共同生活的亲属,以减少回忆性偏移。③调查人员要经过专业培训,熟练掌握调查表上的内容以及当地人的生活习惯,尽可能了解当地人的一些常用方言,要学会与当地居民沟通,对那些不配合的居民要耐心的加以说服教育和宣传以便他们说出自己真实情况。④采用盲法。资料的收集过程中不掺和调查者和数据录入者的主观意志,以减少偏移。⑤每次调查完成后,总结调查过程中出现的问题,并且及时解决,对于资料整理过程中不符合要求的问卷予以作废处理。

### 1.4 统计学分析

采用 EPI-DATA 对危险因素调查表进行录入,调查项目及其赋值见表 1。将经过复核的调查资料利用双机录入计算机,建立数据库,采用 SPSS 13.0 软件 COXREG 命令拟合条件 logistic 模型<sup>[2]</sup>,对相关变量进行单因素 logistic 分析,筛选出有统计学意义的变量后,进一步进行多因素 logistic 分析,估计各危险因素比值比(odds ratio, OR)及 95%的可信区间(confidential interval, CI)。

表 1 变量赋值

调查项目	赋值
性别	1=男性 2=女性
年龄	连续性变量
一般人口学特征	
婚姻状态	0=未婚 1=已婚 2=离异 3=丧偶
职业	1=农民 2=工人 3=其他
民族	1=汉族 2=回族 3=其他



	饮用水	1=自来水 2=地窖水、池塘水、浅井水、河水、湖水 3=深井水
	吸烟	0=不吸烟 1=吸烟
	饮酒	0=喝酒 1=不喝酒
	饮茶	0=不饮茶 1=饮茶
生活习惯	饮食规律	0=不规律 1=基本规律 2=规律
	就餐姿势	0=不正确 1=正确
	口味	0=重盐 1=适中 2=清淡
	早餐	0=每天吃 1=有时不吃
	冰箱	0=有冰箱 1=无冰箱
	隔夜菜	0=不吃 1=有时吃
	新鲜蔬菜	1=每天 2=经常
	新鲜水果	1=每天或经常 2=偶尔或从不
	肉蛋类	1=每天 2=经常 3=偶尔或从不
	奶类	1=每天或经常 2=偶尔 3=从不
饮食因素	豆类食品	1=每天或经常 2=偶尔 3=从不
	大蒜	1=每天或经常 2=偶尔 3=从不
	米面食品	1=每天 2=经常或偶尔
	干果干菜	1=经常 2=偶尔 3=从不
	腌晒食品	1=经常 2=偶尔或从不
	油炸食品	1=经常 2=偶尔 3=从不
	烫热食品	1=每天或经常 2=偶尔或从不
	霉变食品	1=从不 2=偶尔
	消化系统疾病史	0=否 1=是
	返流性食管炎	0=否 1=是
BMIG	1=(≥25) 2=(<25)	

## 2 结果

### 2.1 研究对象的一般情况

共收集非贲门胃癌病例 251 例,正常对照者 753 例,共计 251 个 1:3 对子,其中男性 199 对,女性 52 对。非贲门胃癌病例组的平均年龄为 (59.10±9.30) 岁,对照组平均年龄为 (58.90±9.20) 岁。经均衡性检验,病例组与对照组在年龄、婚姻状况、民族和职业等方面的差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 病例对照一般人口学资料

Variable	case		control		X <sup>2</sup>	P
	n	%	n	%		
Sex						
Male	199	79.30	597	79.30		
Female	52	20.70	156	20.70	1.000	0.500
Marital status						
Unmarried	4	1.60	9	1.20		
Married	219	87.30	673	89.40		
Divorced	2	0.80	5	0.70		
Widowed	26	10.40	66	8.80	0.896	0.826
Occupation						
Worker	225	89.60	659	87.50		
Peasant	12	4.80	36	4.80		
Other	14	5.60	58	7.70	1.349	0.510
Race						
Han	251	100.00	747	99.20		
Mogoulia	0	0.00	1	0.10		
Hui	0	0.00	2	0.30		
Other	0	0.00	3	0.40	2.012	0.570
Age	251	59.1±9.295	753	58.9±9.196	0.304	0.761

### 2.2 单因素分析

对病例组和对照组的相关变量进行单因素条件 logistic 分析。本次研究共分析了饮水类型、吸烟、饮酒、饮茶、饮食规律、就餐姿势、口味、是否吃早餐、是否使用冰箱、是否吃隔夜菜、新鲜蔬菜、新鲜水果、肉蛋类食品、奶类食品、豆类食品、大蒜、米面食品、干果干菜、腌晒食品、油炸食品、烫热食品、霉变食品、消化道病史、体质指数(body mass index, BMI)和胃食管返流性疾病等 28 个相关变量。各变量赋值情况见表 1。

#### 2.2.1 与被动吸烟有关

被动吸烟与非贲门胃癌呈显著正相关,是其危险因素,OR 为 1.967,95% CI 1.276-3.032; 但主动吸

烟与非贲门胃癌危险性无关联,OR=1.129,95% CI 0.793-1.606,见表 3。

### 2.2.2 与饮水类型无关

以自来水作为参考标准,深井水 OR=0.604,95% CI 0.227-1.606,浅井水 OR=1.084,95% CI 0.585-2.009,两者均没有统计学意义,见表 3。

### 2.2.3 BMI≥25 为保护性因素

与体重指数<25 者相比,≥25 者患非贲门胃癌的相对危险性为 0.69,95%CI 0.488-0.975,有统计学意义,见表 4。

### 2.2.4 既往消化道病史为单因素分析中最强的

非贲门胃癌危险因素

既往患胃十二指肠溃疡、慢性胃炎等消化道疾病显著增加非贲门胃癌的发病风险,是本次研究中最强的危险因素;以既往无消化道病史为参考,有消化道病史 OR=18.671,95% CI 为 11.362-30.682,见表 4。

### 2.2.5 过去一年存在胃灼热、反酸等胃食管返流样症状与非贲门胃癌相关

以过去一年胃灼热、反酸等胃食管返流样症状累加得分<8 为参考,得分≥8 者 OR=3.429,95% CI 2.241-4.613,为危险因素,有统计学意义,见表 4。

表 3 生活方式危险因素的单因素条件 logistic 分析

Factors	Case		Control		OR	95%CI		
	n	%	n	%		low	upper	Trend
Drinking water								
Running water	15	6.00	57	7.60	1.0(Ref)			
Deep well	139	55.40	406	53.90	0.604	0.227	1.606	
Shallow well	97	38.60	290	38.50	1.084	0.585	2.009	0.455
Cigarette smoking								
No	113	45.00	324	43.00	1.0(Ref)			
Yes	138	55.00	429	57.00	1.129	0.793	1.606	
Number of cigarettes per day								
<10	148	59.00	473	62.80	1.0(Ref)			
10--19	31	12.40	92	12.20	1.143	0.707	1.848	
20--29	59	23.50	152	20.20	1.339	0.891	2.012	
≥30	13	5.20	36	4.80	1.278	0.609	2.683	0.563
Passive smoking								
No	71	28.30	158	21.00	1.0(Ref)			
Yes	180	71.70	595	79.00	1.967	1.276	3.032	
Alcohol drinking								
No	82	32.70	231	30.70	1.0(Ref)			
Yes	169	67.30	522	69.30	1.153	0.787	1.689	
Tea drinking								
No	61	24.30	186	24.70	1.0(Ref)			
Yes	190	75.70	567	75.30	0.962	0.615	1.503	



表4 消化道病史、体重指数、胃食管反流样症状在病例和对照间的差异

Factors	Case		Control		OR	95%CI		
	n	%	n	%		low	upper	Trend
History of digestive diseases								
No	129	51.40	718	95.40	1.0(Ref)			
Yes	122	48.60	35	4.60	18.671	11.362	30.682	0.001
BMI								
<25	196	78.10	538	71.40	1.0(Ref)			
≥25	55	21.90	215	28.60	0.69	0.488	0.975	0.002
GERD								
<8	165	65.70	632	83.90	1.0(Ref)			
≥8	86	34.30	121	16.10	3.215	2.241	4.613	0.002

2.2.6 饮食习惯中就餐姿势不正确、口味重、每日食盐量≥18g、吃隔夜菜增加非贲门胃癌发病风险

这四个危险因素中，就餐姿势不正确 OR=2.29 (95% CI 1.505–3.484)，有统计学意义；以口味适中为参照，口味重为一显著性的危险因素，OR 1.57, P=0.002 (95% CI 1.098–2.245)；以每日食盐量<6g 为参照，每日 6–12g, ≥12g, ≥18g 三个级别增加非贲门胃癌的危险性，有剂量反应关系，OR 分别为 1.384, 1.994, 5.44，其中每日食盐量≥18g 有统计学意义，95% CI 为 1.392–21.263；与不吃隔夜菜相比，食隔夜菜者 OR 为 1.60, 95% CI 1.107–2.313，见表 5。

2.2.7 食用干菜、腌菜、油炸、烫食、霉变食品增加非贲门胃癌的危险性

表5 饮食习惯危险因素的单因素条件 logistic 分析结果(一)

Factors	Case		Control		OR	95%CI		
	n	%	n	%		low	upper	Trend
Regular of meal								
Yes	71	28.30	227	30.10	1.0(Ref)			
Almost	163	64.90	490	65.10	1.093	0.737	1.621	
No	17	6.80	36	4.80	1.849	0.847	4.037	0.303
Dining posture								
Right	157	62.50	543	72.10	1.0(Ref)			
False	94	37.50	210	27.90	2.29	1.505	3.484	
Taste								
Right	138	55.00	440	58.50	1.0(Ref)			
Light	24	9.60	117	15.40	0.629	0.37	1.059	
Heavy	89	35.50	196	26.10	1.57	1.098	2.245	0.002 12.217
Salt intake per day								
<6	80	31.90	284	37.70	1.0(Ref)			
6--	151	60.20	432	57.40	1.384	0.953	2.009	
≥12	15	6.00	33	4.40	1.994	0.946	4.203	
≥18	5	2.00	4	0.50	5.44	1.392	21.263	0.037 8.511
Breakfast								
Sometimes	51	20.30	118	15.70	1.0(Ref)			



Eat everyday	200	79.70	635	84.30	0.625	0.40	0.979
Refrigerator							
Yes	59	23.70	178	23.70	1.0(Ref)		
No	190	76.30	574	76.30	1.011	0.672	1.521
Overnight vegetable							
No	135	53.80	116	46.20	1.0(Ref)		
Yes	351	46.70	401	53.30	1.600	1.107	2.313

经常食用干菜、腌菜、油炸、烫热、霉变食品与非贲门胃癌成显著正相关,是其危险因素;以从不吃干菜为参照,偶尔食用者 OR 为 1.992, 95% CI 1.193-3.324,经常食用者 OR 为 3.917, 95%CI 1.965-7.808,存在明显的剂量反应关系, P=0.000;以从不食用腌菜为参照,偶尔食用者 OR 为 3.158, 95% CI 1.709-5.837,经常食用者 OR 为 1.861, 95%CI 1.068-3.240,存在明显的剂量反应关系, P=0.001;以从不食用油炸食品为参考,有时食用油炸食品 OR=3.250、经常食用油炸食品 OR=4.925,均有统计学意义,且有剂量反应关系;以从不或偶尔食用烫热食品为参考,经常食用烫热食品 OR=1.756,为危险因素,有统计学

意义。见表 6。

### 2.2.8 饮食习惯中多吃新鲜蔬菜、多吃葱蒜、每天吃早餐为保护因素

与偶尔吃新鲜蔬菜相比,经常和每天吃新鲜蔬菜降低非贲门胃癌的危险性,其中每天吃新鲜蔬菜有统计学意义, OR=0.429, 95% CI 0.198-0.928;与从不吃葱蒜者相比,偶尔和经常吃葱蒜者降低非贲门胃癌的风险,其中经常吃葱蒜者 OR 为 0.55, 95% CI 0.333-0.925,有统计学意义;与偶尔吃早餐者相比,每天吃早餐显著降低非贲门胃癌的发病风险, OR 0.625, 95% CI 0.40-0.979,见表 6。

### 2.3 多因素分析

表 6 饮食习惯危险因素的单因素条件 logistic 分析结果(二)

Factors	Case		Control		OR	95%CI		
	n	%	n	%		low	upper	Trend
Vegetables								
sometime	28	11.20	65	8.60	1.0(Ref)			
always	81	32.30	235	31.20	0.581	0.285	1.187	
Ever day	142	56.60	453	60.20	0.429	0.198	0.928	0.09 4.792
Fruits								
sometime	155	61.80	454	60.30	1.0(Ref)			
always	96	38.20	299	39.70	0.908	0.628	1.312	
Meat and Eggs								
sometime	124	49.40	380	50.50	1.0(Ref)			
always	127	50.60	373	49.58	1.070	0.746	1.537	
Milk								



Never	65	25.90	216	28.70	1.0(Ref)				
sometime	147	58.60	409	54.30	1.029	0.611	1.734		
always	39	15.50	128	17.00	1.288	0.864	1.919		
Beans									
sometime	159	63.30	506	67.20	1.0(Ref)				
always	92	36.70	247	32.80	1.259	0.888	1.784		
Garlic									
Never	40	15.90	113	15.00	1.0(Ref)				
sometime	147	58.60	363	48.20	1.286	0.808	2.048		
always	64	25.50	277	36.80	0.555	0.333	0.925	0.000	16.431
Rice flour									
always	22	8.80	87	11.60	1.0(Ref)				
Ever day	229	91.20	666	88.40	1.507	0.855	2.655		
Dried foods									
Never	32	12.70	146	19.40	1.0(Ref)				
sometime	180	71.70	533	70.80	1.992	1.193	3.324		
always	39	15.50	74	9.80	3.917	1.965	7.808	0.001	15.054
Pickled foods									
Never	25	10.00	123	16.30	1.0(Ref)				
sometime	151	60.20	469	62.30	3.158	1.709	5.837		
always	75	29.90	161	21.40	1.861	1.068	3.240	0.001	14.519
Fried foods									
Never	10	4.00	81	10.80	1.0(Ref)				
sometime	209	83.30	606	80.50	3.250	1.589	6.648		
always	32	12.70	66	8.80	4.925	2.124	11.417	0.001	14.013
Hot foods									
sometime	163	64.90	554	73.60	1.0(Ref)				
always	88	35.10	199	26.40	1.756	1.221	2.525		
Moldy foods									
Never	220	87.60	724	96.10	1.0(Ref)				
sometime	31	12.40	29	3.90	6.082	3.059	12.092		

将单因素分析中有统计学意义的变量放入条件 logistic 回归模型中进行多因素分析,结果显示:非贲门胃癌的危险因素(OR)分别为:消化道病史(27.5)、胃食管返流性疾病(2.203)、吸烟(2.267)、被动吸烟

(2.166)、就餐姿势不正确(1.933)、每天(7.938)或经常(2.644)吃干菜、每天(9.105)或经常(4.283)吃油炸食品、霉变食品(4.247)是非贲门胃癌的危险因素;而每天吃葱蒜是保护性因素,OR 为 0.460,见表 7。

表 7 非贲门胃癌危险因素的多因素条件 logistic 分析

Variables in the Equation	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0%CI for xp(B)		
							Lower	Upper	
Step 1	消化病史	2.927	0.253	133.395	1	0.000	18.671	11.362	30.682
Step 2	消化病史	2.902	0.259	125.223	1	0.000	18.209	10.953	30.270
	score	1.077	0.229	22.172	1	0.000	2.934	1.875	4.593
Step 3	霉变	1.686	0.426	15.633	1	0.000	5.398	2.340	12.451
	消化病史	2.892	0.264	120.429	1	0.000	18.038	10.760	30.237
	score	1.078	0.232	21.579	1	0.000	2.939	1.865	4.633
Step 4	dry			16.892	2	0.000			
	dry(1)	0.996	0.323	9.529	1	0.002	2.708	1.439	5.098
	dry(2)	1.891	0.466	16.484	1	0.000	6.628	2.660	16.516
	霉变	1.598	0.446	12.837	1	0.000	4.942	2.062	11.843
	消化病史	3.001	0.273	120.494	1	0.000	20.113	11.769	34.372
	score	1.082	0.236	20.982	1	0.000	2.952	1.857	4.690
	galic			15.438	2	0.000			
	galic(1)	0.455	0.316	2.064	1	0.151	1.576	0.847	2.930
Step 5	galic(2)	-0.590	0.330	3.199	1	0.074	0.554	0.290	1.058
	dry			18.208	2	0.000			
	dry(1)	1.042	0.338	9.534	1	0.002	2.835	1.463	5.494
	dry(2)	2.053	0.484	18.028	1	0.000	7.791	3.020	20.097
	霉变	1.538	0.465	10.932	1	0.001	4.657	1.871	11.590
	消化病史	3.040	0.279	118.419	1	0.000	20.907	12.092	36.148
	score	1.116	0.244	20.922	1	0.000	3.052	1.892	4.922
	galic			18.037	2	0.000			
Step 6	galic(1)	0.468	0.324	2.089	1	0.148	1.597	0.846	3.015
	galic(2)	-0.702	0.332	4.475	1	0.034	0.496	0.259	0.950
	dry			13.612	2	0.001			
	dry(1)	0.911	0.344	7.007	1	0.008	2.487	1.267	4.882
	dry(2)	1.794	0.488	13.496	1	0.000	6.012	2.309	15.653
	fried			13.287	2	0.001			
	fried(1)	1.494	0.510	8.588	1	0.003	4.456	1.640	12.104
	fried(2)	2.207	0.606	13.275	1	0.000	9.088	2.773	29.789
Step 6	霉变	1.381	0.473	8.526	1	0.004	3.979	1.575	10.054
	消化病史	3.156	0.295	114.180	1	0.000	23.477	13.159	41.884
	score	1.210	0.250	23.378	1	0.000	3.352	2.053	5.474



Step 7	吸烟	0.781	0.284	7.550	1	0.006	2.183	1.251	3.809
	galic			19.349	2	0.000			
	galic(1)	0.503	0.328	2.351	1	0.125	1.654	0.869	3.147
	galic(2)	-0.732	0.337	4.717	1	0.030	0.481	0.248	0.931
	dry			15.215	2	0.000			
	dry(1)	0.948	0.345	7.574	1	0.006	2.582	1.314	5.073
	dry(2)	1.922	0.494	15.123	1	0.000	6.837	2.595	18.016
	fried			13.576	2	0.001			
	fried(1)	1.577	0.520	9.203	1	0.002	4.843	1.748	13.419
	fried(2)	2.272	0.617	13.576	1	0.000	9.695	2.896	32.458
	霉变	1.441	0.474	9.242	1	0.002	4.225	1.669	10.699
	消化病史	3.271	0.305	115.120	1	0.000	26.333	14.488	47.862
	score	0.857	0.281	9.284	1	0.002	2.357	1.358	4.091
	Step 8	吸烟	0.815	0.289	7.984	1	0.005	2.260	1.284
被动吸烟		0.854	0.334	6.554	1	0.010	2.350	1.222	4.520
galic				17.646	2	0.000			
galic(1)		0.451	0.326	1.908	1	0.167	1.569	0.828	2.975
galic(2)		-0.731	0.336	4.741	1	0.029	0.481	0.249	0.930
dry				17.122	2	0.000			
Dry(1)		1.007	0.352	8.189	1	0.004	2.736	1.373	5.453
Dry(2)		2.083	0.504	17.099	1	0.000	8.028	2.991	21.548
fried				13.014	2	0.001			
fried(1)		1.513	0.529	8.187	1	0.004	4.543	1.611	12.810
fried(2)		2.257	0.627	12.964	1	0.000	9.558	2.797	32.661
霉变		1.500	0.475	9.986	1	0.002	4.482	1.768	11.366
消化病史		3.309	0.310	113.826	1	0.000	27.354	14.895	50.236
score		0.821	0.285	8.303	1	0.004	2.273	1.300	3.973
Step 9	吸烟	0.819	0.293	7.803	1	0.005	2.267	1.277	4.026
	被动吸烟	0.773	0.334	5.368	1	0.021	2.166	1.126	4.164
	就餐姿势	0.659	0.301	4.796	1	0.029	1.933	1.072	3.486
	galic			17.855	2	0.000			
	galic(1)	0.413	0.330	1.567	1	0.211	1.512	0.792	2.886
	galic(2)	-0.777	0.341	5.211	1	0.022	0.460	0.236	0.896
	dry			16.772	2	0.000			
	dry(1)	0.972	0.356	7.466	1	0.006	2.644	1.316	5.311
	dry(2)	2.072	0.506	16.772	1	0.000	7.938	2.945	21.393
	fried			12.466	2	0.002			
	fried(1)	1.455	0.534	7.419	1	0.006	4.283	1.504	12.198
	fried(2)	2.209	0.628	12.352	1	0.000	9.105	2.656	31.204
	霉变	1.446	0.473	9.331	1	0.002	4.247	1.679	10.742
	消化病史	3.314	0.312	112.547	1	0.000	27.500	14.908	50.727
score	0.790	0.289	7.479	1	0.006	2.203	1.251	3.879	

### 3 讨论

本文研究了传统食管癌高发区非贲门胃癌的危险因素,结果显示既往患消化道溃疡、慢性胃炎为最强的危险因素(OR=27.5),吃葱蒜有保护作用。由于幽门螺杆菌感染在高发区相当普遍,如中美合作课题林县 992 例非癌成年人血清抗体阳性率为 73%,高发区人群 90%的十二指肠溃疡,80%的胃溃疡以及慢性胃炎(从浅表到萎缩)都与慢性幽门螺杆菌感染有关<sup>[9]</sup>,本研究提示慢性幽门螺杆菌感染在高发区非贲门胃癌的发生中起重要作用。

许多研究证据提示幽门螺杆菌与高发区高发区上消化道癌有关:国际癌症研究早在 1994 年就将幽门螺杆菌感染肯定为胃癌和胃淋巴瘤的病因<sup>[4]</sup>。幽门螺杆菌感染不仅是非贲门胃癌的危险因素,近年来国内外流行病学资料提示,和贲门癌甚至食管癌也有一定的联系<sup>[5,6,7,8]</sup>。比如在发达国家,伴随着过去几十年幽门螺杆菌感染率的持续下降,食管鳞癌和腺癌的比例逐渐下降<sup>[9]</sup>,然而在中国高发区,由于幽门螺杆菌感染至今仍维持在较高水平,食管鳞癌和贲门腺癌仍居高不下。不仅如此,近年来在太行山高发区发现,从平原到山区,由于卫生设施和饮水条件逐渐落后,幽门螺杆菌的感染率逐渐升高,并且胃癌的发病率以及在上消化道癌中所占的比例也逐渐升高(图 1)<sup>[10]</sup>,提示幽门螺杆菌感染与山区胃癌的高发可能有一定关系。

另外本文发现传统的食管癌危险因素如干菜、腌菜、油炸、热烫和霉变食品也增加非贲门胃癌的危险性。过去认为这些食品和食管癌有关,是因为其中含有亚硝胺、苯丙芘-a、霉菌毒素等致癌物。本文发现这些食品也增加非贲门胃癌的危险性,提示这些致癌物和幽门螺杆菌感染对高发区上消化道癌的发生可能有协同作用。这是因为幽门螺杆菌感染在中国具有普遍性,仅此不能解释只有少数高发区的存在。但慢性幽门螺杆菌感染作为一种促癌因素,由于

导致细胞分裂繁殖活跃,在此基础上能显著增加亚硝胺、苯丙芘-a、霉菌毒素等致癌物的致癌性,所以理论上可与高发区环境中的致癌物产生较强的协同作用,导致相关肿瘤的发病率整体显著升高。

另外本文单因素分析显示 BMI>=25 是保护因素,但胃食管返流样症状是危险因素,由于体重指数大是食管腺癌的危险因素,能导致胃食管反流样症状的发生,所以体重指数与胃食管反流样症状评分似有矛盾之处。需要指出的是:本文中的胃食管反流样症状评分是根据过去一年中胃灼热、反酸、上腹疼痛、服用 TOC 药物等出现的频率累加得分而来,实际反映的也是胃十二指肠溃疡、慢性胃炎的情况,与幽门螺杆菌感染具有一致性,所以是远端胃癌的危险因素。但体重指数大很可能与营养状况和社会经济条件有关,是保护因素。

尽管近年来的研究表明农村饮水不安全与幽门螺杆菌感染有关<sup>[10]</sup>,但本文未发现饮水类型与远端胃癌之间的联系,可能与这五个高发区上消化道癌的主要危险因素不一致有关。众所周知,辽宁庄河胃癌高发与吃腌鱼有关,而太行山南部林县、磁县、涉县食管癌高发认为与漳河水系的亚硝胺和食物中的霉菌毒素有关,所以把上述地区放在一起分析可能难以得出一致性的结论。另外本文调查的水源类型可能多反映了最近的情况,而对幼年暴露回忆的不够准确。

另外本文结果还显示吸烟、被动吸烟、嗜盐、口味重、烫食、进餐姿势不正确、隔夜菜为远端胃癌的危险因素,而每日吃早餐、多吃新鲜蔬菜为保护因素,这与以往的研究结果相类似<sup>[4]</sup>。本文未发现鸡蛋牛奶的保护作用,这可能与调查数据多反映近年甚至得病后情况有关。

总之,本文发现既往患溃疡、慢性胃炎等消化道疾病史是高发区非贲门胃癌主要的危险因素,每天吃葱蒜起保护作用,提示与慢性幽门螺杆菌感染有



关。另外,吸烟和被动吸烟、就餐姿势不正确、食用盐晒、油炸、烫热、霉变食品增加非贲门胃癌的发病风险,而多食新鲜蔬菜、每日吃早餐有保护作用,提示通过改善个人行为和提高膳食质量有助于预防非贲门胃癌。需要指出的是:由于这五个高发区上消化道癌普遍高发,食管鳞癌、贲门腺癌和远端胃癌的主要危险因素彼此混杂,很难对其中的一种癌得出一致性的结论,所以本文的结果有待以后研究进一步证实。

#### 参考文献

[1] 温登瑰, 王士杰. 食管癌高发区上消化道癌整体高发对病因及预防的启示. 中国肿瘤临床, 2008,35:1150-1153.

[2] 潘宝骏, 张文彤, 张锡斌, 等. 以 SPSS 软件包拟合条件 logistic 回归模型的探索. 海峡预防医学杂志. 2002,8(6):1-4.

[3] Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, et al. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. British J Cancer, 2007,96:172-76.

[4] International Agency for research on Cancer. Schistosomiasis, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon:IARC monographs on the

evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC,1994.

[5] Limburg PJ, Qiao YL, Mark SD, et al. Helicobacter pylori seropositivity and subsite-specific gastric cancer risks in Linxian, China. JNCI, 2001,93:226-33.

[6] Brown LM, Thomas TL, Ma JL, et al. Helicobacter pylori infection in rural China: demographic, lifestyle and environmental factors. International J Epidemiol, 2002,31:638-646.

[7] Dawsey SM, Mark SD, Taylor PR. Gastric cancer and H pylori. Gut, 2002,51:457-8.

[8] Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy, risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. JNCI, 2004,96:388-96.

[9] Robins G, Crabtree JE, Bailey A, Forman D, on behalf of the EUROGAST Study Group. International variation in Helicobacter pylori infection and rates of oesophageal cancer. Euro J Cancer, 2008,44:726-32.

[10] Denggui Wen, Nan Zhang, Shijie Wang, Baoen Shan. Helicobacter pylori Infection May be Implicated in the Topography and Geographic Variation of Upper Gastrointestinal Cancers in the Taihang Mountain High-Risk Region in Northern China. Helicobacter, 2010,15:416-21.

# <sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓

王 徽,王 纯,张北光,金 刚,于士龙,孙志强  
(吉林省肿瘤医院介入治疗中心,吉林省长春市 130012)

**摘要:**本文旨在探讨 <sup>125</sup>I 粒子门脉癌栓植入联合 TACE 治疗原发性肝癌合并门脉癌栓的有效性及安全性。**方法:**选取 2007 年 8 月至 2010 年 8 月收治的原发性肝癌合并门脉癌栓患者 12 例,行 TACE 治疗后 1 周,在 CT 或彩超影像引导下对门脉癌栓行 <sup>125</sup>I 放射粒子植入术。根据计算机三维治疗计划系统(TPS)进行布源,粒子活度为 29.6MBq,粒子间距 5~10mm,肿瘤周边匹配剂量为(matched peripheral dose,MPD)90~120Gy,随访观察局部控制率,总体生存率。**结果:**随访 6~24 个月,6 个月后局部病灶评价 CR 2/12,PR 7/12,NC 3/12,临床有效率 75%(CR+PR);总生存率 6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 91.6%(11/12)、75%(9/12)33.3%(4/12)。**结论:**CT 导向下 <sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗肝癌合并门脉癌栓,临床疗效确切,并发症发生率低,是一种简单、安全、有效的方法。

**关键词:**介入放射学;肝癌;门脉癌栓;<sup>125</sup>I 放射性粒子;组织间永久植入

## <sup>125</sup>I SEEDS INPLANTATION COMBINED WITH TACE IN THE TREATMENT OF PORTAL VEIN TUMOR THROMBUS(PTT) IN PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA

WANG Hui, WANG Chun, ZHANG Beiguang, JIN Gang, YU Shilong, SUN Zhiqiang  
(Center of Interventional Treatment Tumor Hospital, Jilin Province Changchun 130012, China)



**Abstract:** To explore the clinical efficacy and safety of  $^{125}\text{I}$  seeds implantation combined with TACE in treatment of portal vein tumor thrombus (PTT) in primary hepatocellular carcinoma. **Methods:** After TACE treating for 1 week, 12 PTT patients from August 2007 to August 2010 were implanted by guide of CT or color doppler ultrasonography. The computer three-dimensional treatment planning system (3D-TPS) was used in treatment (particle radioactivity 29.6MBq; interparticle distance 5~10mm; tumor matched peripheral dose, MPD 90~120Gy). Local control rate and overall survival rate were followed up. **Results:** Local disease effectivity was tested by following up for 6 months (CR2/12 PR7/12 NC3/12). Clinical effective rate was 75% (CR+PR). Meanwhile overall survival rate of 6 months, 12 months, 24 months was 91.6% (11/12), 75% (9/12), 33.3% (4/12) respectively by following up for 24 months. **Conclusion:** It was single safe and effective way for  $^{125}\text{I}$  seeds implantation combined with TACE to treat portal vein tumor thrombus (PTT) by guide of CT with good clinical effectivity and lower complications.

**Keywords:** Interventional radiology; primary hepatocellular carcinoma; Portal Vein Tumor Thrombus (PTT); radioactive  $^{125}\text{I}$  seeds implantation; permanent implants brachytherapy

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一，其中，40~90.2%肝癌合并门脉癌栓<sup>[1,2]</sup>，一旦形成门脉癌栓，将会增加肿瘤肝内播散机会，阻塞门静脉使门脉压增高。目前处理门脉癌栓的方法很多，如手术取栓、癌栓内无水乙醇注射、癌栓射频消融等<sup>[3,4]</sup>，但总体上对门脉癌栓控制不佳。 $^{125}\text{I}$ 粒子肿瘤内植入已广泛应用于各种实体肿瘤的治疗，取得了良好效果<sup>[5]</sup>。有关经皮门脉癌栓 $^{125}\text{I}$ 粒子植入联合TACE治疗肝癌合并门脉癌栓国内外报道很少<sup>[6]</sup>。在TACE基础上行 $^{125}\text{I}$ 粒子门脉癌栓植入术，可有效地治疗肝癌原发灶及消灭癌栓内之癌细胞，既预防了肿瘤肝内播散，又缓解了门脉高压。提高了晚期肝癌的生存期及生活质量。我科自2007年8月至2010年8月对12例原发性肝癌合并门脉癌栓进行TACE联合 $^{125}\text{I}$ 放射粒子门脉癌栓植入治疗，疗效确切，报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2007年8月至2010年8月收治HCC合并门脉癌栓患者12例，男性：9例，女性：3例，年龄：42~62岁，平均52.8岁。所有病例均经临床病史、AFP、活检病理或增强CT或增强MRI、彩色多普勒超声及DSA

影像资料确诊。12例患者中，11例患乙型肝炎、乙肝后肝硬化；1例患丙型肝炎、肝硬化；其中，肝功Child-Pugh A级8例，B级4例；12例原发性肝癌临床分期均为BCLC C。肝左叶癌伴门脉左支癌栓者6例，肝右叶癌伴门脉右支及主干癌栓者4例，肝左叶癌及右叶肝转移伴左右支门脉癌栓者2例。

### 1.2 仪器设备

计算机三维治疗计划系统(TPS系统)：珠海和佳HGGR-3000型放射性粒子治疗计划系统；粒子植入器械：采用18G粒子植入针和转盘式植入枪； $^{125}\text{I}$ 放射性粒子(上海欣科公司[国药准字H20041350]6711/BT- $^{125}\text{I}$ )：外形为圆柱形钛合金封装体，长度为4.5mm，直径为0.8mm，内有3.0mm×0.5mm的银柱吸附 $^{125}\text{I}$ ，其外是壁厚0.05mm的钛壳。 $^{125}\text{I}$ 粒子平均能量27~35keV，半衰期60.2d，半价层0.025mm铅。组织穿透能力1.7cm，初始量率7cGy/h，单个粒子的放射性活度为29.6MBq。粒子出厂前经过检漏实验、活度测量后，合格者按照放射源运送规定由专人送往医院。

### 1.3 操作方法

12例患者均先按常规方法进行TACE治疗，术



中用药：奥沙利铂 100~120mg，羟喜树碱 15~20mg，稀释后动脉灌注；表柔比星 50mg+平阳霉素 8mg+超液化碘油 3~12ml 混合乳剂进行栓塞。根据血管造影图像中是否有肝动脉-门静脉瘘来确定具体栓塞方法。经 TACE 治疗 1 周后行  $^{125}\text{I}$  粒子植入术。

### 1.3.1 术前准备

(1) 术前检查包括：血常规、凝血常规、肝肾功能、心电图、肝增强 CT 或 MRI、彩超等影像学检查。患者 CT、MRI 影像资料输入放射粒子植入计划系统 (TPS) 内，依据肿瘤体积和应用单位粒子的剂量，计算肿瘤的总放射剂量和所需粒子总数，并确定不同 CT 层面上所需排布粒子的数量和每颗粒子的位置。肿瘤周边匹配剂量为 (matched peripheral dose, MPD) 90~120Gy；(2) 粒子装枪消毒；(3) 患者平静呼吸及屏气训练；(4) 术前 20min 肌注立止血 1KU 及地塞米松 5mg (糖尿病患者除外)。

### 1.3.2 术中操作

根据患者病变部位采取合适体位，设置体表标志后，行首次 CT 扫描 (扫描层厚 5.0mm)，根据图像并参考 TPS 计划，避开心脏、大血管等重要脏器以及骨骼等影响穿刺因素，设定穿刺点、进针角度以及进针深度。局部皮肤常规消毒，利多卡因浸润麻醉，选用 18G 粒子穿刺针行单针或多针同时穿刺，穿越肝被膜时嘱患者屏气，以免造成肝被膜损伤。再次行 CT 扫描确定针尖位置后，逐步退针并植入粒子。粒子间距 5~10mm，并充分考虑层间粒子分布位置。术毕撤针，并行局部压迫、包扎。最后行 CT 扫描观察粒子分布情况，并行术后 TPS 验证，对分布不理想者，于 1 周内行补充粒子植入。

12 例中 10 例在 CT 引导下进行门静脉穿刺，2 例在彩超引导下进行。对门脉左支癌栓者采用仰卧位进针，门脉右支采用左侧卧位进针。穿刺针为 18G 斜面针 (日本八光)，长度为 15cm 及 20cm 两种规格，植入间距 5~10mm。术后 1 周、2 周复查肝肾功能、血

常规。对原发灶需介入治疗者，按计划进行。无需介入者，每 8 周复查增强 CT、AFP 及彩超。观察门脉癌栓消退及再通情况。

## 2 结果

12 例患者门脉癌栓经植入  $^{125}\text{I}$  粒子持续照射 2 个月后，复查增强 CT、彩超造影及血管造影，显示 2 例门脉癌栓完全无强化及栓子明显缩小，7 例癌栓内肿瘤血管明显减少，癌栓缩小，门脉部分恢复血流，3 例门脉癌栓无变化，门脉无血流通过。随访 6~24 个月，6 个月后局部病灶评价 CR 2/12, PR 7/12, NC 3/12, 临床有效率 75% (CR+PR)；总生存率 6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 91.6% (11/12)、75% (9/12)、33.3% (4/12)。2 例患者粒子植入后有 2 颗粒子迁移至肝内肿瘤，1 颗粒子迁移至正常肝脏内，无其他器官及组织迁移。12 例患者粒子植入后 6 个月复查，未见肝内肿瘤播散。12 例治疗前后血常规、肝肾功能无明显变化。12 例粒子植入后即刻 CT 扫描有 6 例出现轻微肝被膜下水肿，4 例出现上腹部疼痛，对症治疗后缓解。

## 3 讨论

$^{125}\text{I}$  放射粒子是通过微创技术在超声、CT 或外科手术直视下将其植入到肿瘤组织内，对肿瘤组织进行低剂量、长期持续照射达到消灭肿瘤的目的。 $^{125}\text{I}$  粒子治疗机制是通过  $^{125}\text{I}$  的电离发射与被治疗组织的相互作用实现的， $^{125}\text{I}$  释放的  $\gamma$  射线有效照射距离为 17mm，半衰期为 60.2d， $^{125}\text{I}$  粒子已被广泛应用于前列腺癌、胰腺癌、脑部肿瘤、肝癌、肺癌、肝转移癌等治疗，并取得较好的临床效果，而且未出现严重并发症，近年来，已有学者<sup>[6]</sup>尝试对肝癌门脉癌栓进行支架及  $^{125}\text{I}$  粒子联合治疗，取得了较好的疗效，但操作较繁琐，导丝、导管反复与癌栓摩擦易造成癌栓脱落，癌细胞播散。本组在 CT 引导下，通过经皮门脉癌栓直接穿刺，植入  $^{125}\text{I}$  粒子，对门脉癌栓进行治疗，操作简便，创伤小，肝内转移机会小，对门脉癌栓治疗



效果确切。局部控制率高,从本组结果看,CR 2/12, PR 7/12, 临床有效率 75%(CR+PR); 总生存率 6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 91.6%(11/12)、75%(9/12)、33.3%(4/12)。国外学者报道<sup>[7]</sup>TACE 联合门脉支架植入术,治疗 HCC 伴门脉癌栓,其术后 6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 64.2%、29.2% 和 29.2%,近年国内学者报道<sup>[6]</sup>TA CE+门脉支架+<sup>125</sup>I 粒子治疗 HCC 伴门脉癌栓,其 6 个月、12 个月生存期分别为 65%及 53%。与上述两组结果相比,本组无论从技术操作可控性还是生存期,均优于其他疗法,很多学者认为,对门脉癌栓直接进行粒子植入,一旦癌栓内癌细胞被杀灭会导致粒子迁移。从本组结果看,仅 2 例患者 2 颗粒子迁移至肝内肿瘤区,1 颗粒子迁移至正常肝组织内。粒子迁移率低的原因在于:1.癌栓经粒子照射后一部分坏死吸收,另一部分形成纤维化,纤维组织将粒子进行包裹,使其固定,不易迁移,2.在穿刺门脉癌栓时尽量将粒子贴近门静脉壁植入,防止门脉血流再通时致粒子脱落。本组 12 例 HCC 伴门脉癌栓患者,在 TACE 治疗基础上,联合 <sup>125</sup>I 粒子门脉癌栓内植入,均未发生严重并发症。对

于 <sup>125</sup>I 粒子植入后,肿瘤细胞变性水肿导致上腹部胀痛,可用地塞米松肌注或静点得以缓解。总之本组采用 TACE+<sup>125</sup>I 粒子植入治疗 HCC 伴门脉癌栓,疗效确切、操作简单、创伤小、安全可靠,是目前解决 HCC 伴门脉癌栓的一种有效方法。

#### 参考文献

- [1] Nakashima T. Pathology of hepatocellular carcinoma2tumor thrombus of the portal vein. Acta Hepathologica Japonica, 1984, 25: 120-126.
- [2] 吴孟超,陈汉,沈锋.原发性肝癌的外科治疗-附 5524 例报告.中华外科杂志,2001,39:25-28.
- [3] 程树群,吴孟超,陈汉,等.肝细胞癌伴门静脉癌栓不同治疗方法的疗效比较.中华肿瘤杂志,2005,27: 183-185.
- [4] Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and /or inferior vena cava tumor thrombus. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2005, 61: 432-443.
- [5] 王俊杰,修典荣,冉维强,主编.放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤[M].第二版.北京:北京大学医学出版社,2004:26-45,256-280.
- [6] 刘清欣,颜志平,李说等.(125)I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓.介入放射学杂志,2009,18(8):593-595.
- [7] Yamakado K, Tanaka N, Nskstsuka A, et al. Clinical efficacy of portal vein stent placement in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein [J]. J Hepatol, 1999,30: 660-668.

# 吗啡与芬太尼交替用药对大鼠 痛行为学及中脑导水管周围 灰质 $\mu$ 受体表达的影响

孙 莉,董彦鹏

(中国医学科学院肿瘤医院麻醉科,北京 100021)

**摘要:** 本研究旨在通过检测将吗啡交替为等效剂量的芬太尼过程中大鼠痛阈值及中脑导水管周围灰质  $\mu$  受体 mRNA 与蛋白表达的变化,来探讨吗啡与芬太尼交替用药减轻阿片耐受的机制。**方法:** 40 只大鼠随机分为 5 组,分别为 7 天生理盐水组(N 组);7 天芬太尼组(F 组);7 天吗啡组(M 组);14 天吗啡与芬太尼交替组(MF 组);14 天吗啡组(MM 组)。每日早晚 2 次颈部皮下注射 10mg/kg 吗啡或 0.1mg/kg 芬太尼,注药后采用热水浴甩尾潜伏期法测量大鼠痛阈值。采用 RT-PCR 与 Western Blot 检测大鼠中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体、 $\delta$  受体及  $\beta$ -arrestin2 mRNA 与蛋白表达水平的变化。**结果:** 在大鼠吗啡耐受后,将吗啡交替为等效剂量的芬太尼,芬太尼对吗啡耐受大鼠仍具有良好的镇痛效果。关于大鼠中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 及蛋白表达水平,N 组与 F 组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );而 F 组>M 组>MF 组>MM 组,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即与 MM 组相比,MF 组能够减轻大鼠中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 与蛋白表达水平下调。**结论:** 在大鼠吗啡耐受后,将吗啡交替为等效剂量的芬太尼,芬太尼对吗啡耐受大鼠仍具有良好的镇痛作用,其原因可能为与低效能的阿片药吗啡相比,高效能阿片药芬太尼的受体占有率更低;并且芬太尼不易引起大鼠中脑导水管周围灰质  $\mu$  受体 mRNA 与蛋白表达下调。

**关键词:** 吗啡;芬太尼;交替用药; $\mu$  受体;中脑导水管周围灰质

## SWITCHING FROM MORPHINE TO FENTANYL ATTENUATED THE DECLINE OF $\mu$ OPIOID RECEPTOR EXPRESSION IN PERIAQUEDUCTAL GRAY OF RATS



SUN Li, DONG Yanpeng  
(Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100021)

**Abstract:** The  $\mu$ -opioid receptor (MOR) has important role in mediating the actions of morphine and other analgesic agents. This study is aimed to explore the changes of MOR in the periaqueductal gray (PAG) in rats when morphine is substituted with equianalgesic fentanyl. **Methods:** 40 rats were randomly assigned equally to five treatment groups, which are 7 days normal saline group (N group), 7 days fentanyl group (F group), 7 days morphine group (M group), 14 days morphine-fentanyl-switching group (MF group), 14 days morphine group (MM group), and repeatedly received subcutaneous (s.c.) injection of morphine sulfate (10 mg/kg) or equianalgesic fentanyl sulfate (0.1 mg/kg). Pain threshold in rats was measured using hot water tail-flick latency (TFL). MOR mRNA and protein expression in PAG were measured using RT-PCR and Western blot analyses respectively. **Results:** Our results showed that equianalgesic fentanyl was still antinociceptive effective to rats with morphine tolerance. We also demonstrated that both MOR mRNA and protein expression in PAG of rats in MF group were less than that in M group ( $P < 0.05$ ) but more than that in MM group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Our data suggest that antinociceptive effectiveness of fentanyl to rats with morphine tolerance is likely to be caused by the fact that fentanyl, as a high efficacy opioid, has lower fractional receptor occupancy and mild tendency to decrease MOR mRNA and protein expression in PAG than low efficacy morphine.

**Keywords:** Morphine; Fentanyl; Switching;  $\mu$ opioid receptor; Periaqueductal gray

口服阿片类药物是治疗中重度癌痛的首选方案,大部分癌症疼痛都可以通过口服阿片类药物而获得缓解。然而很多癌症患者在阿片药物滴定过程中,疼痛未获得充分缓解即出现不可忍受的严重毒副作用。当这些毒副作用难以防治而严重影响癌症患者的生活质量并阻碍药物滴定而不能达到充分镇痛时,即应考虑进行阿片药物的交替。在临床癌痛治疗中常用的交替策略是将口服缓释吗啡交替为芬太尼透皮贴剂,这一策略能在多数患者中产生良好的治疗效果,疼痛缓解,副作用减少<sup>[1]</sup>。但关于吗啡交替为芬太尼过程中,转换剂量的选择以及交替用药所蕴含的分子生物学机制,如 $\mu$ 受体的变化规律等尚未见研究报导。

因此本研究通过建立大鼠慢性吗啡耐受后将吗啡交替为等效剂量的芬太尼,观察大鼠痛行为学的改变以及中脑导水管周围灰质部位 $\mu$ 受体 mRNA

与蛋白表达水平的改变,以期进一步揭示交替用药的分子生物学机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验分组及给药方案

选取健康成年雄性 Wistar 大鼠 48 只,体重 250-290g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。采用随机数字表法将所有大鼠随机分为 5 组,每组 8 只,分别为 N 组、F 组、M 组、MF 组、MM 组。所用药品为硫酸吗啡注射液(东北制药集团公司沈阳第一制药厂),枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司)。给药剂量分别为吗啡 10mg/kg,芬太尼 0.1mg/kg,0.9%生理盐水 2ml/kg,所有药液均配成 2ml。全部采用颈部皮下注射(每日 2 次,早 8:00 和下午 16:00)。具体给药方案如下,N 组:连续 7 天早晚皮下注射 0.9%生理盐水 2ml/kg,每次给药后 30 分钟进行 TFL 测定,第 8 日上午 8 点将所有大鼠处死留

取 PAG 部位;F 组:连续 7 天早晚两次皮下注射芬太尼 0.1mg/kg,每次给药后 15 分钟进行 TFL 测定,第 8 日上午 8 点将所有大鼠处死留取 PAG;M 组:连续 7 天早晚两次皮下注射吗啡 10mg/kg,每次给药后 30 分钟进行 TFL 测定,第 8 日上午 8 点将所有大鼠处死留取 PAG;MF 组:连续 7 天早晚两次皮下注射吗啡 10mg/kg,每次给药后 30 分钟进行 TFL 测定;在第 8 日交替为等效剂量的芬太尼 0.1mg/kg,连续用药 7 日,每次给药后 15 分钟进行 TFL 测定,第 15 日上午 8 点将大鼠处死留取 PAG;MM 组,连续 14 日早晚两次皮下注射吗啡 10mg/kg,每次给药后 30 分钟进行 TFL 测定,第 15 日上午 8 点将所有大鼠处死留取 PAG。

### 1.2 痛行为学测定方法

本实验以热水浴甩尾潜伏期(TFL)作为痛阈测定指标。具体测定方法详见李玄英等的参考文献<sup>[2]</sup>。

### 1.3 采用 RT-PCR 检测 PAG 区 $\mu$ 受体 mRNA 表达

取 PAG 部位脑组织 100 mg,按照 Trizol 试剂说明书与反转录试剂盒说明书提取总 RNA 以及进行反转录反应。 $\mu$  受体的引物:上游引物为 5' AATCGTCAACGTCTGCAACTGG,下游引物为 5' GAACGTGAGGGTGCAATCTATGG。内参照  $\beta$ -actin 的引物:上游引物为 5' CCTGTACGCCAACACAGTGC,下游引物为 5' ATACTCCTGCTTGCTGATCC。利用琼脂糖凝胶电

泳分离 PCR 扩增产物,分析条带灰度,半定量分析  $\mu$  受体 mRNA 表达量。

### 1.4 采用 Western-Blot 检测 PAG 区 $\mu$ 受体蛋白表达

取 PAG 部位脑组织 100 mg,加入 300 $\mu$ l 全细胞蛋白裂解液进行组织匀浆,提取脑组织蛋白,于-80 $^{\circ}$ C 保存备用。各组样品取细胞总蛋白 50  $\mu$ g,以适量 loading Buffer 混匀,95 $^{\circ}$ C 水浴处理 5 min。经 12% SDS.PAGE 电泳后,转到硝酸纤维素膜上,分别加入  $\mu$  受体,室温孵育 1 h,加入 HRP 标记 IgG,曝光显影后分析条带灰度,分析  $\mu$  受体蛋白表达水平。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示;应用单因素方差分析与 t 检验进行统计学处理。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 研究结果

### 2.1 大鼠痛阈值的变化

吗啡开始有良好镇痛作用,但随着用药时间的延长,TFL 逐渐降低,产生吗啡耐受,至第 7 天各实验组 TFL 与 N 组相比较差异无统计学意义(P>0.05)。在第 8 天,MF 组将吗啡交替为等效剂量的芬太尼后,大鼠 TFL 为 11.44 $\pm$ 0.63s。而且随着芬太尼的应用,虽然其 TFL 也逐渐下降,但下降程度与 M 组相比缓慢的多(见表 1)。

表 1 大鼠热水浴甩尾潜伏期(TFL)(n=8, $\bar{X}\pm S$ )

	D1	D3	D5	D7	D8	D10	D12	D14
N	2.38 $\pm$ 0.30	2.61 $\pm$ 0.38	2.63 $\pm$ 0.33	2.88 $\pm$ 0.22				
F	11.67 $\pm$ 0.32	11.61 $\pm$ 0.39	11.57 $\pm$ 0.35	11.55 $\pm$ 0.41				
M	11.60 $\pm$ 0.38	10.13 $\pm$ 0.43	6.60 $\pm$ 0.40	3.86 $\pm$ 0.32				
MF	11.65 $\pm$ 0.34	10.08 $\pm$ 0.35	6.52 $\pm$ 0.39	3.91 $\pm$ 0.38	11.44 $\pm$ 0.43*	11.03 $\pm$ 0.34	9.38 $\pm$ 0.36	7.80 $\pm$ 0.32
MM	11.63 $\pm$ 0.36	10.17 $\pm$ 0.41	6.71 $\pm$ 0.34	3.82 $\pm$ 0.40	3.83 $\pm$ 0.36	3.50 $\pm$ 0.23	3.71 $\pm$ 0.31	3.13 $\pm$ 0.30

注:TFL 于每日早晨注药后测量。\* 第 8 日与第 7 日相比较差异有统计学意义(P<0.05)。

## 2.2 大鼠中脑导水管周围灰质 $\mu$ 受体的 mRNA 表达变化

与 N 组相比, F 组大鼠中脑导水管周围灰质  $\mu$  受体的 mRNA 表达未出现变化 ( $P>0.05$ ); 与 N 组和 F 组相比, M 组  $\mu$  受体的 mRNA 表达出现明显下调, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 与 M 相比, MF 组  $\mu$  受体的 mRNA 表达出现明显下调, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 与 MF 组相比, MM 组  $\mu$  受体的 mRNA 表达出现明显下调, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (见图 1)。

## 2.3 大鼠中脑导水管周围灰质 $\mu$ 受体的蛋白表达变化

与 N 组相比, F 组大鼠中脑导水管周围灰质  $\mu$  受体的蛋白表达未出现变化 ( $P>0.05$ ); 与 N 组和 F 组相比, M 组  $\mu$  受体的蛋白表达出现明显下调, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 与 M 相比, MF 组  $\mu$  受体的蛋白表达出现明显下调, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 与 MF 组相比, MM 组  $\mu$  受体的蛋白表达出现明显下调, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (见图 2)。

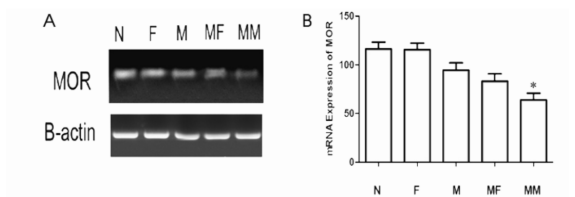


图 1  $\mu$  受体在 PAG 部位的 mRNA 表达变化 ( $n=8, \bar{X} \pm S$ )

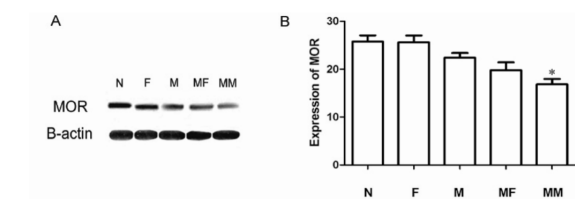


图 2  $\mu$  受体在 PAG 部位的蛋白表达变化 ( $n=8, \bar{X} \pm S$ )

## 3 讨论

有关吗啡耐受机制的研究认为长期应用吗啡后

可导致受体数量和功能的下调。由于细胞表面功能性受体的数量降低, 使激动剂与受体作用的效能降低, 直接导致耐受形成。 $\mu$  受体下调可以表现为受体蛋白表达降低, 或受体 mRNA 表达下调。本实验发现芬太尼不易引起大鼠 PAG  $\mu$  受体 mRNA 和蛋白表达下调, 即 F 组  $>$  M 组 ( $P<0.05$ ); 在 MF 组将吗啡交替为等效剂量的芬太尼后, 其 PAG  $\mu$  受体 mRNA 和蛋白表达水平高于 MM 组 ( $P<0.05$ )。

阿片药物的效能是阿片类药物的一个重要特性, 与阿片药的耐受性及受体的调控有密切的联系。阿片药物的镇痛效能与其耐受的程呈负相关, 并与  $\mu$  受体的下调直接相关<sup>[9]</sup>。阿片药物的镇痛效能可用参数  $\tau$  定量的表示。例如, 与高效能的阿片药 (如芬太尼, 舒芬太尼, 埃托啡, DAMGO 等) 比较, 持续输注低效能的阿片药物 (如吗啡, 羟考酮, 氢吗啡酮等) 更易产生阿片耐受。吗啡与芬太尼都是典型的  $\mu$  受体激动剂, 常用于临床中重度癌痛治疗。吗啡的  $\tau=39$ , 芬太尼的  $\tau=58$ , 吗啡的镇痛效能远低于芬太尼<sup>[10]</sup>。

吗啡属于低效能的阿片类药物, 既往研究认为吗啡较易产生耐受, 在本实验中, M 组大鼠经过 7 天颈部皮下注射 10mg/kg 吗啡后几乎失去镇痛效果, 即产生完全吗啡耐受, 而且中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 及蛋白表达与 N 组和 F 组相比出现明显下调 ( $P<0.05$ )。而芬太尼是一种效能较高的阿片药物, 研究表明其不易产生耐受, 因此 F 组大鼠经过 7 天颈部皮下注射 0.1mg/kg 芬太尼, 其镇痛效果几乎没有减弱, 且中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 及蛋白表达与 N 组相比差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。在本实验中当 MF 组大鼠从第 8 天开始交替为等效剂量的芬太尼后, 芬太尼仍具备良好的镇痛效果, 且经过 7 天芬太尼用药 (0.1mg/kg, SC), 虽然其镇痛效果也出现下降, 但其下降的幅度非常缓慢, 而且经过 7 天芬太尼用药后, 大鼠中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 及蛋白表达水平明显高

于 MM 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

MF 组大鼠在对吗啡完全耐受后,于第 8 日交替为等效剂量的芬太尼后,仍表现出满意的镇痛效果,其 TFL 值为  $11.44 \pm 0.43$ 。吗啡与芬太尼均属于  $\mu$  受体激动剂,为何吗啡耐受大鼠不对芬太尼产生耐受性呢? 根据受体占领学说,受体必须与药物结合才能被激活并产生效应。但一些活性高的药物只需与一部分受体结合就能发挥最大效能,在产生最大效能时,常有 95%–99% 受体未被占领,剩余的未结合的受体成为储备受体。为了产生镇痛效应,阿片药物需要与一定数量的  $\mu$  受体结合,结合受体与受体总量的比值称之为“受体占有比”。这一比率与药物的效能呈反比,即药物的效能越高,则“受体占有比”就越低,剩余的受体就越多<sup>[1,5]</sup>。我们认为等效剂量的芬太尼之所以对吗啡耐受大鼠仍具有良好的镇痛作用,其原因可能是与低效能的吗啡相比,高效能的芬太尼的受体占有率更低,即产生相同的镇痛效应,芬太尼所需要结合的  $\mu$  受体数量要少于吗啡。所以,虽然经过连续 7 天的吗啡皮下注射, $\mu$  受体的数量明显下调,但仍多于芬太尼发挥镇痛效果所需结合的  $\mu$  受体数量,因此并不对芬太尼的镇痛作用产生影响。并且 MF 组的 TFL 值虽然在 8–14 日也表现出下降趋势,但下降幅度比较缓慢,第 14 日为  $7.80 \pm 0.32s$ ,仍具备较好的镇痛作用。MF 组大鼠中脑导水管周围

灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 及蛋白表达高于 MM 组,即 MF 组 > MM 组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。上述结果进一步验证了与低效能阿片药相比,高效能阿片药物不易于引起阿片耐受,且能延缓中脑导水管周围灰质部位  $\mu$  受体 mRNA 及蛋白表达下调。此为本研究的重要发现之一。

对于吗啡耐受大鼠,将吗啡交替为等效剂量的芬太尼后,芬太尼仍具有满意的镇痛效果,且其耐受性发展缓慢。其原因可能在于,与低效能的阿片药物吗啡相比,作为高效能的阿片药物芬太尼“受体占有率”更低,且不易使大鼠中脑导水管周围灰质部位的  $\mu$  受体、 $\delta$  受体及  $\beta$ -arrestin2 mRNA 与蛋白表达下调。

#### 参考文献

- [1] Mercadante, S. Opioid Rotation for Cancer Pain: Rationale and Clinical Aspects. *Cancer* 1999, 86, 1856–1866.
- [2] Li, X.Y.; Sun, L.; He, J.; Chen, Z.L.; Zhou, F.; Liu, X.Y.; Liu, R.S. The kappa-opioid receptor is upregulated in the spinal cord and locus ceruleus but downregulated in the dorsal root ganglia of morphine tolerant rats. *Brain Res.* 2010, 1326, 30–39.
- [3] Kumar, P.; Sunkaraneni, S.; Sirohi, S.; Dighe, S.V. Hydro-morphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and  $\mu$ -opioid receptor regulation. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 597, 39–45.
- [4] Black, J.W.; Leff, P. Operational models of pharmacological agonism. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1983, 220, 141–162.
- [5] Cherny, N.J.; Chang, V.; Frager, G.; Ingham, J.M.; Tiseo, P. J.; Popp, B.; Portenoy, R.K.; Foley, K.M. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995, 76, 1283–1293.



# 中国结直肠癌住院病例临床病理特点及变化趋势

——18家医院 31246例初步分析

万德森

(中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 广州 510060)

**摘要:**中国结直肠癌发病率持续上升,但由于缺乏完善的肿瘤登记制度,目前暂无有代表性的数据说明中国结直肠癌的发病特点及变化趋势。本研究旨在了解其发病年龄、性别和部位分布变化趋势,为我国结直肠癌的防治决策提供参考。**方法:**收集全国18家省级大医院1980年1月至2008年5月收治的结直肠癌病例的临床病理资料和手术相关数据,建立数据库。分析发病年龄、性别及发病部位随时间的变化趋势;以及年龄与结直肠癌发病部位的关系。**结果:**结直肠癌发病年龄呈现明显的老龄化趋势( $P<0.001$ ),2005–2008年组的发病中位年龄较1980–1984年组推迟8岁;从1985–1989年组起各个时间段的直肠癌病例的构成比随时间推移呈明显下降趋势、而结肠癌患者所占比例明显上升,近端结肠癌与远端结肠癌所占比例呈平行上升趋势( $P<0.01$ );本研究并未观察到发病部位明显的右移趋势。不同年代病例的性别构成差异无统计学意义( $P>0.05$ ),全组男女比例为1.29:1,但从1995年开始男性比例呈现上升趋势,到2008年男女比例达到1.44:1。**结论:**本研究发现从1980年代起,我国直肠癌患者所占比例呈明显下降趋势、而结肠癌患者所占比例明显上升,因此全结肠镜筛查优于乙状结肠镜。同时,我国结直肠癌发病年龄呈现明显的老龄化趋势;但是与西方国家不同的是,直至2000年代,45岁以下组所占比例仍高达19.53%;而且,年轻患者(30–44岁)诊断时进展期比例高于老年患者。因此,在选择筛查人群时年轻患者也应该列为是筛查的对象之一。最后,由于本研究不是基于人群的肿瘤登记,因此无法统计发病率,也不能代表中国的结直肠癌最直接的发病情况。但本研究纳入了全国10省直辖市、自治区,18家大医院的病例,具有相对好的代表性。因此,对中国结直肠癌发病和防治的历史和现状及干预措施的制定有参考意义。

**关键词:**中国;结直肠肿瘤;流行病学;登记;年龄;性别;部位;病理;变化趋势

## TRENDS IN CHARACTERISTICS OF COLORECTAL CANCER IN CHINA

——Preliminary Analyss on 31246 Cases from 18 Hospitals



WAN Desen  
(The Committee of Colorectal Cancer, CACA)

**Abstract: Background and Aim:** The prevalence of colorectal cancer has been rising in China. However, due to the absence of tumor registration, there is still no reliable data showing characteristics of incidence and trends of colorectal cancer in the Chinese population. This research aims to figure out the sex, age and tumor site in patients with colorectal cancer and offer a reference for decision-making about control of colorectal cancer in China. **Methods:** Clinico-pathological data and related surgical information about patients with colorectal cancer who were admitted in 18 central hospitals from January of 1980 to May of 2008 were collected and a database was established to analyze the trends in sex, age and tumor site, as well as, the relationship between them. **Results:** The age for onset of colorectal cancer increased ( $P < 0.001$ ) in 2005–2008. The median age of onset was 8 years higher than that in 1980–1984. Since 1985, the proportion of rectal cancer has dropped significantly over time, whilst the proportion of colon cancer has risen significantly. Proximal and distal colon cases increased parallel to each other ( $P < 0.01$ ). No tendency of significant right shift in tumor site was found. The proportion of sex was not statistically different in 18 years ( $P > 0.05$ ). The overall ratio of male to female was 1.29:1. There was a trend of higher number of male patients since 1995 and the ratio of male to female was up to 1.44:1 in 2008. **Conclusions:** The current research reveals that the proportion of patients with rectal cancer has dropped significantly in the population of CRC patients in China since 1980 and therefore the screening by colonoscopy is superior to that by sigmoidoscopy. In addition, it is found that the age of onset of colorectal cancer in China has increased in contrast to western countries, where the proportion of patients below the age of 45 was 19.53% until 2000 and higher proportion of advanced disease were found among younger patients (age 30–44) when diagnosed. Therefore, youth should be included in CRC screening. Considering the fact that the current research was not a population-based registration, the incidence cannot be calculated and the results of this research may not represent the real population of colorectal cancer in China. Nevertheless, this research includes data from 18 central hospitals of 10 provinces which are reliable. Therefore, it may help to understand the previous and current state of control of colorectal cancer in China and may also serve as reference for future intervention.

**Keywords:** China; colorectal neoplasms; epidemiology; registration; age; sex; tumor site; pathology; trend

结直肠癌(Colorectal Cancer CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一。从全球角度看,结直肠癌发病率和死亡率仍呈上升趋势,2002年全球结直肠癌新发病例 102.3 万,死亡 52.9 万,分别比 2000 年增加 8.3%和 7.5%;其发病率和死亡率分别居所有癌症的第三位和第四位<sup>[1]</sup>。美国 2008 年估计新发病例 14.9 万例,死亡 5.0 万例,发病率与死亡率均列所有肿瘤的第三位<sup>[2]</sup>;而欧洲 2006 年估计新发病例 41.3 万,死亡 20.7 万,其发病率和死亡率均位居所有癌症的第二位<sup>[3]</sup>。中国亦不例外,结直肠癌死亡率 2005 年比

1991 年增加 70.7%,年均增加 4.71%。以上海为例,男性发病率从 1972 年的 14.5/10 万上升到 1996 年的 23.5/10 万,女性从 12.1/10 万上升到 20.3/10 万,发病率在恶性肿瘤中已由原来的第七位上升至第三位<sup>[4]</sup>。依据我国 11 个肿瘤登记处及第二次全死因调查结果,推测 2005 年结直肠癌发病人数为 171792 人,男女性发病率分别为 15.0/10 万和 9.7/10 万,在恶性肿瘤中均占第五位;死亡例数为 98 982 人,男女性死亡率分别为 8.6/10 万和 5.4/10 万,在恶性肿瘤中分别占第五位和第六位<sup>[5]</sup>。可以预见,随着我国社会



经济的快速发展,城乡居民生活方式、饮食结构的西  
式化、环境状况的变化和社会老龄化,结直肠癌发病  
率在一段时期内仍将持续上升,成为影响我国人民  
健康的最常见恶性肿瘤之一。

目前在全球 137 个国家中有 665 个以人群为基  
础的肿瘤登记机构及众多的以医院为基础的肿瘤登  
记单位,为肿瘤综合防治提供重要的基础数据。以美  
国为例,1971 年颁布“癌症法”后,美国国家癌症研  
究所(NCI)便建立了全国肿瘤信息网(Cancer Net),内  
容包括肿瘤防治的多方面信息,并在有条件的州市  
建立全国肿瘤发病死亡登记统计系统(SEER)。这两  
套系统的建立,不仅对美国国内的肿瘤研究产生了  
极大影响,也为世界的肿瘤防治提供了宝贵的信息<sup>[6,7]</sup>。  
而我国在这方面的相对滞后,与我国的社会经  
济发展水平不相适应。尽管我国目前约有 60 个地区  
开展肿瘤登记工作,但这些登记均是以人群为基础  
的肿瘤登记,登记内容比较偏重于能够比较宏观地  
反映出目标人群中不同的性别、种族、地区的发病率  
和死亡率等流行病学信息,以便于肿瘤病因学家和  
公共卫生学者研究肿瘤的发病规律及制定适宜的公  
共卫生政策。但是这种以人群为基础的肿瘤登记无  
法收集某一肿瘤的发病、诊疗及预后等方面详细  
的信息,如病期及病理类型的诊断方式、治疗方法  
与方案以及病人转归和结局的信息,因此无法评价  
医院的肿瘤诊治效果,无法为癌症的临床研究提供  
基础数据,缺乏对癌症临床诊治水平做出科学、理  
性评估的基础数据,在很大程度上影响了我国的肿  
瘤防治和癌症的临床研究工作。

为了深入了解我国结直肠癌发病情况及变化趋  
势,监测结直肠癌流行趋势,动态观察防治效果,为  
结直肠癌预防、筛查、诊断及治疗提供及时的反  
馈,为我国结直肠癌防治策略的制订提供依据,中  
国抗癌协会结直肠癌专业委员会组织全国 18 家省  
级大医院回顾性分析我国结直肠癌临床病理资料,本

文抽取资料库中年龄、性别和部位分布变量作初  
步分析,旨在为我国结直肠癌的防治决策提供参  
考。

## 1 资料和方法

收集全国 18 家省级大医院 1980 年 1 月至 2008  
年 5 月收治的结直肠癌临床病理资料,建立数据  
库。按照每 5 年分为一组,2005 年 1 月之后为一  
组。部位上,根据国际肿瘤分类法第三版标准分  
为三个部位:近端结肠(盲肠、升结肠、肝曲结  
肠、横结肠和脾曲结肠)、远端结肠(降结肠和  
乙状结肠)和直肠(乙状结肠移行部和直肠)。按  
照 45 岁以下(或进一步分为 30 岁以下和 30-44  
岁)、45-64、65-74、和 75 岁及以上分组。

### 1.1 统计

用 SPSS12.0 统计软件对数据库资料进行分析,  
率的比较采用  $\chi^2$  检验。

### 1.2 结果

#### 1.3 基本资料

截至 2008 年 5 月,数据库共登记结直肠癌患  
者 31246 例,其中男性 17591 例(56.30%),女性  
13655 例(43.70%),男女性别比例 1.29:1;发病  
年龄 5-97 岁,中位年龄 56 岁;近端结肠癌 6120  
例(19.59%)、远端结肠癌 5081 例(16.26%)、  
直肠癌 19584 例(62.68%),多原发结直肠癌  
461 例(1.47%)。

## 2 变化趋势

### 2.1 发病年龄随时间的变化情况

在 1980~1984 年、1985~1989 年、1990~1994  
年、1995~1999 年、2000~2004 年、2005~2008  
年六个时间组中,30 岁以下患者在各时间组的  
构成比随时间推移呈明显的下降趋势,30 岁以  
下患者在 2005~2008 年组的构成比较 1980~  
1984 年组降低 72.02%;30-44 岁患者在各时  
间组的构成比随时间推移呈明显的下降趋势,  
该组患者在 2005~2008 年组的构成比较 1980~  
1984 年组降低 37.80%;45-64 岁患者在各时  
间组的构成比随时间推移呈明显的下降趋

势,45-64 岁组患者在 2005~2008 年组的构成比较 1980~1984 年组降低 17.22%;65-74 岁组患者在各时间组的构成比随时间推移呈明显的上升趋势,该组患者在 2005~2008 年组的构成比较 1980~1984 年组升高 215.78%;75 岁及以上组患者在各时间组的构成比随时间推移呈明显的上升趋势,该组患者在 2005~2008 年组的构成比较 1980~1984 年组升高 1566.67%。1980~1984 年、1985~1989 年、1990~1994 年、1995~1999 年、2000~2004 年、2005~2008 年六个时间组的结直肠癌发病的中位年龄分别是 50 岁、52 岁、54 岁、55 岁、57 岁和 58 岁。(表 1、图 1)

### 2.2 年龄与结直肠癌发病部位

45 岁以下组、45-64 岁、65-74 岁和 75 岁及以上组近端结肠癌构成比分别为 18.72%、19.21%、21.35%和 23.86%;近端结肠癌及远端结肠癌在不同年龄组的构成比随着年龄组的增加而增加,而直肠癌所占比例随年龄增加而降低(表 2、图 2)。

表 1 不同年代病例的发病年龄构成情况

年龄组 (岁)	1980~		1985~		1990~	
	例数	%	例数	%	例数	%
<30	115	8.15	157	6.57	210	5.82
30-44	367	25.90	604	25.30	845	23.43
45-64	815	57.49	1313	55.05	1928	53.41
65-74	112	7.92	283	11.85	563	15.61
≥75	8	0.54	30	1.24	62	1.73
合计	1417	100	2387	100	3608	100

年龄组 (岁)	1995~		2000~		2005~	
	例数	%	例数	%	例数	%
<30	258	4.56	265	2.79	198	2.28
30-44	1213	21.43	1684	17.74	1398	16.11
45-64	2804	49.54	4617	48.62	4130	47.59
65-74	1152	20.35	2294	24.15	2170	25.01
≥75	233	4.12	637	6.70	781	9.00
合计	5660	100	9497	100	8677	100

\* 不同年代病例的发病年龄构成差异有统计学意义,  $P < 0.001$ 。

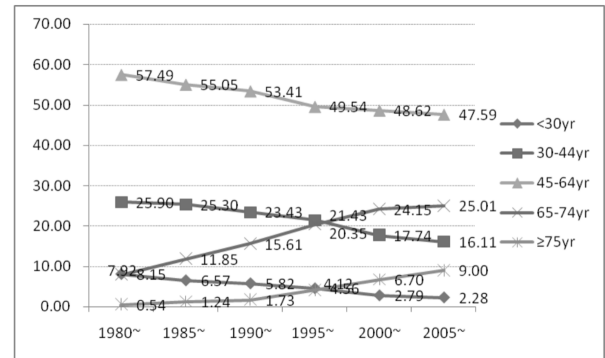


图 1

表 2 不同年龄组病例的发病部位构成情况

肿瘤部位	<45yr		45-64yr	
	例数	%	例数	%
近端结肠	1370	18.72	2998	19.21
远端结肠	1080	14.76	2453	15.72
直肠	4745	64.87	9942	63.71
多原发	120	1.64	213	1.36
合计	7315	100.00	15606	100.00

肿瘤部位	65-74yr		≥75yr	
	例数	%	例数	%
近端结肠	1403	21.35	349	23.86
远端结肠	1258	19.13	290	21.76
直肠	3812	57.98	1085	51.98
多原发	101	1.54	27	2.40
合计	6574	100.00	1751	100.00

\* 不同年龄组病例的发病部位构成差异有统计学意义,  $P < 0.001$ 。

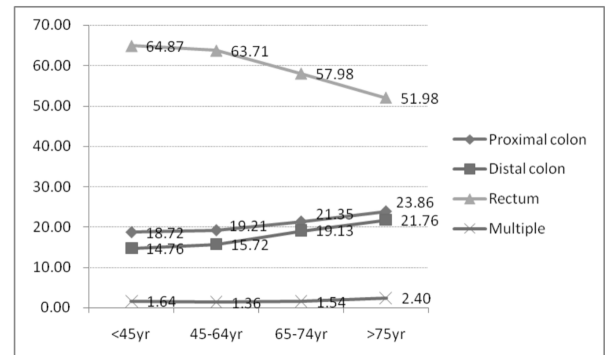


图 2 不同年龄组病例的肿瘤部位构成的情况



### 2.3 发病部位随时间的变化情况

从 1985~1989 年起,近端结肠癌病例在不同时间段的构成比随时间推移上升趋势明显,2005~2008 年组患者近端结肠癌的构成比较 1985~1989 年组上升 91.75%;从 1985~1989 年起,远端结肠癌病例在不同时间段的构成比随时间推移上升趋势明显,2005~2008 年组患者远端结肠癌的构成比较 1985~1989 年组上升 94.99%;从 1985~1989 年起,直肠癌病例在不同时间段的构成比随时间推移下降趋势明显,2005~2008 年组患者直肠癌的构成比较 1985~1989 年组下降 26.38%。(表 3、图 3)

表 3 不同年代病例的肿瘤部位的构成情况

肿瘤部位	1980~		1985~		1990~	
	例数	%	例数	%	例数	%
近端结肠	199	14.03	275	11.54	554	15.36
远端结肠	178	12.54	237	9.91	483	13.39
直肠	1024	72.27	1839	77.04	2529	70.09
多原发	17	1.18	36	1.49	42	1.17
合计	1417	100	2387	100	3608	100

肿瘤部位	1995~		2000~		2005~	
	例数	%	例数	%	例数	%
近端结肠	1041	18.39	2045	21.53	1926	22.20
远端结肠	874	15.45	1711	18.01	1683	19.40
直肠	3654	64.56	5569	58.64	4929	56.81
多原发	91	1.61	172	1.81	139	1.60
合计	5660	100	9497	100	8677	100

\* 不同年代病例的发病部位的构成差异有统计学意义,  $P < 0.001$ 。

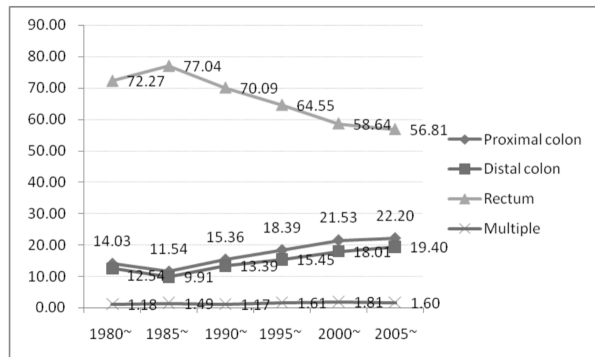


图 3 肿瘤部位的病例构成随时间的变化情况

### 2.4 性别随时间变化情况

男性与女性病例在不同时间段的构成比情况如表 4。1980~1994 年三个时间段间病例的性别构成呈先升后降的波动状变化;从 1995~1999 年开始男性病例的构成比随时间推移呈明显的上升趋势。(图 4)

表 4 不同年代病例的性别构成情况

性别	1980~		1985~		1990~	
	例数	%	例数	%	例数	%
male	784	55.34	1357	56.86	2003	55.52
female	633	44.66	1030	43.14	1605	44.48
Total	1417	100	2387	100	3608	100

性别	1995~		2000~		2005~	
	例数	%	例数	%	例数	%
male	3097	54.71	5299	55.79	5048	58.18
female	2563	45.29	4198	44.21	3629	41.82
Total	5660	100	9497	100	8677	100

\* 不同年代病例的性别构成差异无统计学意义,  $P > 0.05$ 。

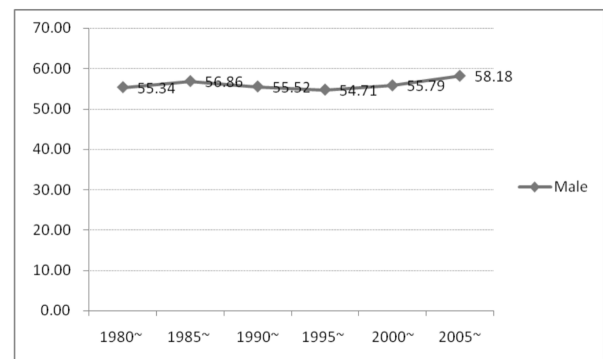


图 4 不同年代病例的性别构成随时间变化情况

以 1 年为观察单位,男女性比例从 1980 年开始经历了波动状态后,从 1995 年开始呈现上升趋势,特别是从 2003 年开始这种趋势尤其明显,到 2008 年男女比例达到 1.44:1。

## 3 讨论

### 3.1 发病部位随时间的变化

研究显示<sup>[1-3]</sup>,结直肠癌发病部位与该地区的发病率存在相关性,在欧洲及北美等高发地区结肠癌

占 60% 以上,而在亚洲及南美等结直肠癌低发地区直肠癌病例占全部结直肠癌病例 50% 以上。1977 年美国学者首次发现结直肠癌发病部位存在由远端结肠向近端结肠转移的现象<sup>[8]</sup>。其后,其他的研究<sup>[9-11]</sup>也报道了类似的现象。这些研究<sup>[8-11]</sup>认为导致结直肠癌发病部位向近端结肠转移的原因是由于乙状结肠镜筛查和息肉摘除使远端结肠癌和直肠癌发病率下降,导致近端结肠癌所占比例相对上升所致。

与上述研究不同的是本研究发现,从 1985-1989 年起,直肠癌病例在不同时间组的构成比呈明显下降趋势、而结肠癌患者所占比例明显上升,近端结肠癌与远端结肠癌所占比例呈平行上升趋势。本研究并未观察到发病部位明显的右移趋势,这种现象与其他非结直肠癌高发区的研究一致。Huang 等<sup>[12]</sup>研究发现从 1968 年至 1992 年新加坡华裔种族结直肠癌发病率出现快速增长,但未出现明显的发病部位右移的倾向;意大利两项研究<sup>[13,14]</sup>也显示以近端与远端结肠癌发病率上升为特点的发病率增长,但不伴发病部位的右移。而在中国上海以人群为基础的结直肠癌登记资料也显示了类似的特点<sup>[15]</sup>。

导致这些差异的原因尚不清楚。首先,结直肠癌发病本身就与经济、社会、性别、年龄、生活方式、遗传、环境及种族有密切的关系,其发病率的地区差异也很大。因此,不同的国家地区之间的结直肠癌部位分布变化规律也可能存在差异<sup>[2,16]</sup>。其次,不同的研究之间结直肠癌发病部位的划分存在差异,也影响发病部位变化规律的比较。再次,这种差异可能与不同国家地区间结直肠癌处于不同的发病区间有关,即是美国等发达地区结直肠癌发病从 1985 年起发病呈下降趋势,而包括中国在内的亚洲和部分东欧国家结直肠癌发病率仍正处于上升趋势<sup>[1,2]</sup>,发病率的上升表现为结直肠不同部位肿瘤发生率的上升,同时不同位置之间上升速率存在差异,从而表现为右移。例如,Sarli 等<sup>[13]</sup>的研究显示,近端结肠癌发病率

“真实的”升高,即近端结肠癌发病率的升高伴随远端结肠癌发病率升高,而直肠癌发病率稳定。再次,筛查和早期干预使结直肠癌的发病模式发生了显著的改变。在美国,乙状结肠镜等筛查手段的普及、筛查和干预方案的规范化使其远端结直肠癌比例明显降低,从而表现为远端结肠癌和直肠癌发病率的降低和近端结肠癌发病率的相对上升<sup>[17,18]</sup>;而对于筛查手段尚未普及地区,远端结直肠癌发病原因未受干预,因此不表现为远端结直肠癌发病率降低为特点的发病部位右移<sup>[12,13,19,20]</sup>。中国至今尚未普及结直肠癌筛查,尚不存在由筛查和干预所带来的发病特点的改变。这也解释了我们资料中所显示的远端结肠癌同步上升的趋势。但由于本研究资料不是以人群为基础的结直肠癌发病登记,所以,我们统计的数据是某一特征(如近端部位)结直肠癌患者的构成比而非发病率。因此,我们也无法得到我们资料中近端结肠癌发病率的变化特点是否如 Sarli 描述的“真实的”升高。但是,本研究所观察到的发病位置的变化对筛查策略的选择具有重要的意义。既往推荐乙状结肠镜作为结直肠癌筛选的工具,并且认为能够早期发现病变及处理癌前病变,其理论基础是大部分结直肠癌病变发生于乙状结肠镜所能观察到的部位。但是在本研究中近端结肠癌所占比例由 1985-1989 年的 11.63% 上升到 2005-2008 年的 22.30%,继续以该策略进行筛查显然会漏诊相当比例的患者。在发病位置向结肠移动的背景下,合适的筛查手段必须覆盖近、远端结肠,因此全结肠镜优于乙状结肠镜。

### 3.2 性别构成随时间的变化

性别对结直肠癌发病存在显著的影响,男性患者发病率高于女性患者。导致男女性发病率的差异可能与体内的女性激素水平有关。多项研究认为<sup>[21-23]</sup>,雌激素替代治疗和口服避孕药是结直肠癌发病的保护因素。因为女性激素能影响胆固醇代谢,进而影响胆汁酸产物的产生,后者与结直肠癌发病密切相关。



但是性别对发病率影响的时间变化趋势各家报道存在差异。Li 等<sup>[24]</sup>研究显示女患者比例呈上升趋势,男女患者比例 1980 年代为 1.5:1,到 1990 年代为 1.26:1;而 Gao 等的研究<sup>[25]</sup>显示,男女性患者比例在 1981 年到 2001 年期间呈逐年上升趋势。本研究发现,1980~1994 年三个时间段间病例的性别构成呈先升后降的波动状变化;从 1995~1999 年开始男性病例的构成比随时间推移呈明显的上升趋势;进一步以年为观察单位发现,男女性比例从 1980 年开始经历了波动状态后,从 1995 年开始呈现上升趋势,特别是从 2003 年开始这种趋势尤其明显,到 2008 年男女比例达到 1.44:1。这种趋势可能与上述的雌激素替代治疗和口服避孕药等有关<sup>[24-26]</sup>,其相关性的确立需要进一步对这些因素进行调查。了解性别与结直肠癌发病的关系对结直肠癌的防治有重要影响。研究显示<sup>[27]</sup>,尽管男女性均接受足够的结肠癌筛查,但是女性接受筛查的频率低于男性。这可能是由于女性发病率较低而使医生认为女性患结肠癌风险低,导致忽略了早期发现的重要性<sup>[28]</sup>。但是,由于结直肠癌发病年龄的老龄化和女性在老龄人中所占的比例高,人群中女性结直肠癌患者绝对数实际上接近于男性患者<sup>[29]</sup>。因此,结直肠癌的筛查应该男女一视同仁。

### 3.3 发病年龄随时间的变化

本资料显示,结直肠癌发病年龄呈现明显的老龄化趋势,2005~2008 组病例发病的中位年龄较 1980~1984 组推迟 8 岁。尽管年轻患者(45 岁以下组及 45~64 岁组)所占比例随时间逐渐下降,但是直至 2005~2008 年组,45 岁以下组所占比例仍高达 18.39%,其中 30 至 44 岁组所占比例为 16.11%。发病的年龄特点对结直肠癌的筛查策略有重要指导意义。西方国家结直肠癌中位发病年龄比中国迟 10 岁,例如,在美国只有 7%的患者年龄在 50 岁以下<sup>[29]</sup>,对 50 岁以下平均风险人群进行筛查阳性率低<sup>[30]</sup>,不符合成本效益原则,因此对平均风险人群结直肠

癌的筛查开始年龄是 50 岁<sup>[31]</sup>。但我国结直肠癌发病年龄显著早于西方国家,因此筛查年龄也要相对提前,以 40 岁开始接受筛查为宜。另一方面,本研究及其他研究<sup>[32]</sup>发现,年轻患者(30~44 岁)诊断时进展期比例高于老年患者。因此,针对我国结直肠癌目前发病的年龄特点,年轻患者也应该是筛查的对象之一。

综上所述,本研究发现从 1985~1989 组起,我国直肠癌患者所占比例呈明显下降趋势、而结肠癌患者所占比例明显上升。这种变化趋势对筛查策略的选择具有重要的意义。在结肠癌比例显著增多的背景下,合适的筛查手段必须有效的覆盖结肠,因此全结肠镜筛查优于乙状结肠镜。另一方面,我国结直肠癌发病年龄呈现明显的老龄化趋势;但是与西方国家不同的是,直至 2005~2008 组,45 岁以下组所占比例仍高达 18.39%;同时,年轻患者(30~44 岁)诊断时进展期比例高于老年患者。针对发病的年龄特点,在选择筛查人群时年轻患者也应该列为是筛查的对象之一。最后,由于本研究不是基于人群的肿瘤登记,因此无法统计发病率,也不能代表中国的结直肠癌最直接的发病情况。但是本研究纳入了全国 10 省直辖市、自治区,18 家大医院的病例,具有相对好的代表性。因此,对中国结直肠癌发病和防治的历史和现状及干预措施的制定有参考意义。

### 3.4 附参加医院名单(按贡献例数多少排名)

中山大学肿瘤防治中心、哈尔滨医科大学附属第三医院、山西省肿瘤医院、河南省肿瘤医院、云南省肿瘤医院、浙江大学附属第二医院、湖南省肿瘤医院、昆明医学院第一附属医院肿瘤中心、复旦大学肿瘤医院、广州市肿瘤医院、湖南省湘雅医院、广东省人民医院普外科、浙江省肿瘤医院、广西医科大学肿瘤医院胃肠乳腺外科、广州市第一人民医院、暨南大学附属医院、广西医科大学附属第一医院、中山大学第二附属医院、江西省肿瘤医院。

感谢上述单位对本项目的大力支持!感谢中山

大学肿瘤防治中心万德森教授倡导、策划和组织了本项目!感谢潘志忠教授对本项目的全力支持!感谢丁培荣副主任医师搜集资料和统计分析!感谢柳青教授和方积乾教授对数据统计的指导!感谢莫晋明先生协助建立和维护本数据库!

#### 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(2):71-96.
- [3] Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3):581-592.
- [4] You W, Jin F, Gridley G, et al. Trends in colorectal cancer rates in urban shanghai, 1972-1996, in relation to dietary changes[J]. *Ann Epidemiol*, 2000, 10(7):469.
- [5] 杨玲, 李连弟, 陈育德, et al. 中国 2000 年及 2005 年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测 [J]. *中国卫生统计* 2005 年 8 月第卷第期, 2005, 22(4):218-221.
- [6] Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program[J]. *Oncologist*, 2003, 8(6):541-552.
- [7] Hankey BF, Ries LA, Edwards BK. The surveillance, epidemiology, and end results program: a national resource [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8(12):1117-1121.
- [8] Snyder DN, Heston JF, Meigs JW, et al. Changes in site distribution of colorectal carcinoma in Connecticut, 1940-1973[J]. *Am J Dig Dis*, 1977, 22(9):791-797.
- [9] Mensink PB, Kolkman JJ, Van Baarlen J, et al. Change in anatomic distribution and incidence of colorectal carcinoma over a period of 15 years: clinical considerations [J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(10):1393-1396.
- [10] Takada H, Ohsawa T, Iwamoto S, et al. Changing site distribution of colorectal cancer in Japan [J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(9):1249-1254.
- [11] Cheng X, Chen VW, Steele B, et al. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997 [J]. *Cancer*, 2001, 92(10):2547-2554.
- [12] Huang J, Seow A, Shi CY, et al. Colorectal carcinoma among ethnic Chinese in Singapore: trends in incidence rate by anatomic subsite from 1968 to 1992[J]. *Cancer*, 1999, 85(12):2519-2525.
- [13] Sarli L, Michiara M, Sgargi P, et al. The changing distribution and survival of colorectal carcinoma: an epidemiological study in an area of northern Italy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(5):567-572.
- [14] Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, et al. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(6):940-946.
- [15] Ji BT, Devesa SS, Chow WH, et al. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(8):661-666.
- [16] Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2005, 365(9454):153-165.
- [17] Boland CR, Savides TJ. The changing scope of colorectal cancer[J]. *Gut*, 2001, 48(4):449-450.
- [18] Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 1999, 42(6):741-752.
- [19] Gomez D, Dalal Z, Raw E, et al. Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true "rightward shift"[J]. *Postgrad Med J*, 2004, 80(949):667-669.
- [20] Zbar AP, Inniss M, Prussia PR, et al. The changing distribution of colorectal cancer in Barbados: 1985-2004 [J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(8):1215-1222.
- [21] Li M, Gu J. Changing patterns of colorectal cancer in China over a period of 20 years [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(30):4685-4688.
- [22] Hayne D, Brown RS, McCormack M, et al. Current trends in colorectal cancer: site, incidence, mortality and survival in England and Wales[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2001, 13(6):448-452.
- [23] Gao RN, Neutel CI, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada[J]. *J Public Health (Oxf)*, 2008, 30(2):194-201.
- [24] Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(5):722-727.
- [25] Kampman E, Potter JD, Slattery ML, et al. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multi-center, case-control study in the United States [J]. *Cancer Causes Control*, 1997, 8(2):146-158.
- [26] Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, et al. Oral contraceptive use, reproductive factors, and colorectal cancer risk: findings from Wisconsin[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5):1212-1218.
- [27] Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, et al. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2):389-394.
- [28] Lieberman D. Race, gender, and colorectal cancer screening [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(12):2756-2758.
- [29] Bleyer WA. What can be learned about childhood cancer from "Cancer statistics review 1973-1988"[J]. *Cancer*, 1993, 71(10 Suppl):3229-3236.
- [30] Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(23):1781-1785.
- [31] Viiala CH, Tang KW, Lawrance IC, et al. Waiting times for colonoscopy and colorectal cancer diagnosis [J]. *Med J Aust*, 2007, 186(6):282-285.
- [32] Marble K, Banerjee S, Greenwald L. Colorectal carcinoma in young patients[J]. *J Surg Oncol*, 1992, 51(3):179-182.



# 辽宁省癌症患者 TNM 分期抽样调查分析

白维君,翟雅娜

(辽宁省肿瘤医院,沈阳 110042)

**摘要:**目的:对辽宁省癌症患者 TNM 分期书写情况统计分析,了解 TNM 分期执行情况,为卫生行政管理部门制订有效措施以提高 TNM 分期的书写率及书写质量提供依据。方法:采用整群二阶段随机抽样,抽取常见 10 种癌症的出院病历,对医院级别、诊断依据和治疗方法等方面进行调查。按照不同治疗方式、不同类型医院和不同级别医院进行频数分布的描述及卡方检验。结果:共收集有效调查表 4514 份,其中有 TNM 分期的有 2291 份,无 TNM 分期的有 2223 份。从不同治疗方式来看,手术、化疗和放疗患者中有 TNM 分期的分别占 55.5%、49.5%和 41.8%。手术患者中 TNM 的分期情况明显优于化疗和放疗患者;A、B、C 三类医院有 TNM 分期的分别占 68.3%、51.1%、13.1%,逐级递减;不同级别医院中,省直、市直和县级医院中有 TNM 分期的分别占 56.9%、60.2%和 23.6%。省直和市直医院 TNM 分期情况要明显优于县级医院。结论:在县级及县级以下的医院中,TNM 分期情况还不是很完善,应积极组织 and 参加肿瘤专科医生培训来进一步促进 TNM 分期的执行。

**关键词:**癌症;诊断依据;TNM 分期;辽宁

## THE ANALYSIS OF SAMPLE SURVEY IN TNM STAGING OF CANCER PATIENTS IN LIAONING PROVINCE

BAI Weijun \*, ZHAI Yana

(Liaoning Provincial Tumor Hospital, Shenyang, Liaoning Province, 110042)



**Abstract: Objective:** The statistical analysis of the situation in TNM staging of cancer patients in Liaoning Province was written, to understand the implementation of TNM stage, for the health administrative departments to formulate effective measures to improve the TNM staging of the quality of the writing rate and provide a basis for writing. **Method:** Two-stage cluster random sampling was used; common 10 kinds of cancer hospital medical records were taken, to investigate the hospital level, diagnosis and treatment in areas. According to different treatments, different types of hospitals and hospital for different levels of description, the frequency distribution and chi-square test were used. **Results:** Valid questionnaires were collected for 4514, of which there are 2291 copies of TNM staging, and 2223 copies of no TNM staging. View from the different treatment modalities, surgery, chemotherapy and radiotherapy in patients with TNM stage were 55.5%, 49.5% and 41.8%. TNM staging in the surgical patients was significantly superior to chemotherapy and radiotherapy patients; A, B, C three types of hospitals have TNM stage were 68.3%, 51.1%, 13.1%, progressively decreasing; different levels of hospitals, provincial straight, directly under the municipal and county hospitals in TNM staging were 56.9%, 60.2% and 23.6%. Provincial straight, directly under the municipal hospital and the situation is much better than TNM staging county hospitals. **Conclusion:** In the county and below county level hospitals, TNM stage situation is not perfect, should be actively organizing and participating in specialist training to further promote tumor TNM stage of implementation.

**Keywords:** cancer; diagnosis; TNM staging; Liaoning

癌症的 TNM 分期贯穿诊治的始终, 规范 TNM 分期是保障癌症规范诊治的前提和基础。规范的 TNM 分期有助于指导临床医师制订治疗计划, 在一定程度上预测患者的预后, 有助于评价疗效, 方便各治疗中心间进行信息交流, 从而有助于对人类各种癌症进行连续研究, 本研究通过对辽宁省不同等级, 不同分类医院的癌症患者 TNM 分类分期书写情况进行统计分析, 了解 TNM 分期在辽宁省执行情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 调查对象与抽样方法

全部资料来源于 2006–2008 年在辽宁省 297 所收治恶性肿瘤患者医疗机构。采用整群二阶段抽样, 首先采用整群抽样的方法从 297 所医疗机构中随机选取 37 所, 然后在每一所中随机抽取常见 10 种癌症(肺癌、胃癌、肝癌、结肠直肠癌、食管癌、乳腺癌、妇科癌症、喉癌、甲状腺癌等)的出院病历。

### 1.2 抽样方法与质量控制

由培训合格的调查员对照出院病历来填写统一编制并经过预调查的“肿瘤治疗病历抽样调查表”。

调查内容包括: 医院级别、TNM 分期和治疗方法等。对 37 所医院的调查表随机抽取 20%, 到现场进行复核来进行质量控制。

### 1.3 数据录入与统计分析方法

使用 Visual FoxPro9.0 建立“肿瘤治疗病历抽样调查表数据库”, 收集上来的调查表由两个数据录入人员进行双份录入, 并进行双份录入核对。同时, 编写逻辑核查语句, 进行逻辑核查。数据录入完毕后导入 SPAA13.0 统计软件, 按照不同治疗方式不同类型医院和不同级别医院进行频数分布的描述及  $\chi^2$  检验, 若  $P < 0.05$  则有统计学意义, 反之则无统计学意义。

## 2 结果

本研究中的调查员通过统一模拟培训, 培训合格率达 100%。对 37 所医院的调查表随机抽取 20%, 到现场进行复核, 差错率为 1.2%, 主要内容差错率为 0。共收集有效调查表 4514 份, 其中有 TNM 分期的有 2291 份, 占 50.8%; 无 TNM 分期的有 2223 份, 占 49.2%。



### 2.1 不同治疗方式 TNM 分期比较

所有进行手术的患者中 TNM 分期的患者数目为 1079 人,占 55.5%;化疗的患者中有 TNM 分期的患者数目为 897 人,占 49.5%;放疗的患者中有 TNM 分期的患者数目为 315 人,占 41.8%。经卡方检验有统计学意义,表明不同治疗方式中有无 TNM 分期的构成有差异。结果见表 1。

表 1 不同治疗方式 TNM 分期统计学分析比较

TNM 分期	TNM 分期			总计
	外科	化疗	放疗	
有	1079	897	315	2291
无	868	916	439	2223
总计	1947	1813	754	4514
$\chi^2$	42.443			
P	0.000			

### 2.2 不同类型医院 TNM 分期比较

把上述医疗机构分为 ABC 三种类型进行统计分析,A 类医院(5 所):以治疗肿瘤为主的医院(含专科医院);B 类医院(28 所):设肿瘤科的综合医院;C 类医院(4 所):未设肿瘤科,但收治肿瘤病人的综合医院。A 类医院有 TNM 分期的患者数目为 544 人,占 68.3%;B 类医院有 TNM 分期的患者数目为 1694 人,占 51.1%;C 类医院有 TNM 分期的患者数目为 53 人,占 13.1%。经卡方检验有统计学意义,表明 A、B、C 三类医院有无 TNM 分期的构成有差异。结果见表 2。

表 2 A、B、C 三类医院有无 TNM 分期统计学分析比较

医院分类	TNM 分期		合计
	有	无	
A 类	544	252	796
B 类	1694	1618	3312
C 类	53	353	406
合计	2291	2223	4514
$\chi^2$	329.58		
P	0.000		

### 2.3 不同级别医院 TNM 分期比较

医院有 TNM 分期的患者数目为 165 人,占 56.9%;市直医院有 TNM 分期的患者为 1678 人,占 60.2%;县级医院有 TNM 分期的患者数目为 134 人,占 23.6%。经卡方检验有统计学意义,表明不同级别医院中有无 TNM 分期的构成有差异。结果见表 3。

表 3 不同级别医院 TNM 分期统计分析比较

等级分类	TNM 分期		合计
	有	无	
省直	165	125	290
市直	1678	1108	2786
县级	134	434	568
合计	1977	1667	3644

### 2.4 A、B、C 三类医院中不同级别医院之间 TNM 分期比较

#### 2.4.1 A 类医院 TNM 分期统计分析比较

A 类医院中,省直医院中,省直医院有 TNM 分期的患者数目为 137 人,占 78.7%;市直医院有 TNM 分期的患者为 407 人,占 65.4%。经卡方检验有统计学意义,说明在 A 类医院中省直医院有 TNM 的分期情况明显优于市直医院的分期情况。结果见表 4。

表 4 A 类不同级别医院分期比较

等级分类	TNM 分期		合计
	有	无	
省直	137	37	174
市直	407	215	622
合计	544	252	796
$\chi^2$	11.119		
P	0.000		

#### 2.4.2 B 类医院 TNM 分期统计分析比较

在 B 类医院中,附属医院有 TNM 分期的患者数目为 71 人,占 19.8%;省直医院有 TNM 分期的患者数目为 28 人,占 24.1%;市直医院有 TNM 分期的患者为 1219 人,占 63.1%;县级医院有 TNM 分期的患

者数目为 133 人,占 33.8%;区级医院有 TNM 分期的患者数目为 143 人,占 57.4%;厂矿医院有 TNM 分期的患者数目为 100 人,占 38.2%。经卡方检验有统计学意义,表明在 B 类医院中不同级别分类医院有无 TNM 分期的构成有差异。结果见表 5。

表 5 B 类不同级别医院比较

等级分类	TNM 分期		合计
	有	无	
附属	71	288	359
省直	28	88	116
市直	1219	713	1932
县级	133	261	394
区级	143	106	249
厂矿	100	162	262
合计	1694	1618	3312
$\chi^2$	354.922		
P	0.000		

#### 2.4.3 C 类医院 TNM 分期统计分析比较

C 类医院中,市直医院有 TNM 分期的患者数目为 52 人,占 22.4%(52/232);县级医院有 TNM 分期的患者为 1 人,占 0.6%(1/174)。经卡方检验有统计学意义( $\chi^2=41.781, p=0.000$ ),说明在 C 类医院中市直医院有 TNM 的分期情况明显优于县级医院的分期情况。

### 2.5 不同级别医院中 A、B、C 三类医院之间 TNM 分期比较

#### 2.5.1 省直医院

在省直医院中,A 类医院 TNM 分期的患者数目为 137 人,占 78.7%;而 B 类医院有 TNM 分期患者数目为 28 人,占 24.1%。经卡方检验有统计学意义,说明在省直医院中 A 类医院有 TNM 的分期情况要优于 B 类医院的分期情况。结果见 6。

#### 2.5.2 市直医院

在市直医院中,A 类医院有 TNM 分期的患者数

目为 407 人,占 65.4%;B 类医院有 TNM 分期的患者为 1219 人,占 63.1%;C 类医院为 52 人,占 22.4%。经卡方检验有统计学意义,表明在市直医院 ABC 三类医院中有无 TNM 分期的构成有差异。结果见表 7。

表 6 省直医院 TNM 分期统计分析比较

等级分类	TNM 分期		合计
	有	无	
A 类	137	37	174
B 类	28	88	116
合计	165	125	290
$\chi^2$	84.598		
P	0.000		

表 7 市直医院 TNM 分期统计分析比较

等级分类	TNM 分期		合计
	有	无	
A 类	407	215	622
B 类	1219	713	1932
C 类	52	180	232
合计	1678	1108	2786
$\chi^2$	152.162		
P	0.000		

#### 2.5.3 县级医院

县级医院优于推行肿瘤单病种诊治规范时间短,在 B 类医院中有 TNM 分期的患者为 133 人,占 33.8%(133/394);C 类医院中有此分期的仅为 1 人,占 0.6%(1/174)。经卡方检验有统计学意义,说明在县级医院 B 类医院有 TNM 的分期情况明显优于 C 类医院的分期情况。

### 3 讨论

医疗质量是医院发展的生命线,规范诊治肿瘤是医疗质量的重要保证。加强肿瘤规范化治疗是刻不容缓的一项工作。如果治疗不规范,会给患者造成无法弥补的伤害<sup>[1]</sup>。临床常用“分期”这一相对客观的



指标,对肿瘤的发生、发展、扩散程度进行标准化分类,从而确定进一步的治疗方案。分期是当代肿瘤患者治疗的中心环节,准确的分期是选择治疗方法和判断预后最重要的影响因素。同时,癌症的“分期”也表明其发生、发展是一个生物学的连续发展过程,因此要求分期系统必须与恶性肿瘤的生物学发展特征相关,并随着人类对肿瘤认识的不断深入而不断更新和完善<sup>[2]</sup>。目前,癌症的分期已经成为了全世界肿瘤研究者使用的“通用语言”,可为临床资料的比较和分析、疗效的评价、预后的估计、临床信息的传播与交流提供统一评定标准<sup>[3]</sup>。恶性肿瘤有多种分期系统,目前国内外常见的 TNM 分期系统:由国际抗癌联(International U2nion Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer, UICC)以及美国癌症协会(American Joint CommitteeonCancer, AJCC)<sup>[4]</sup>制订,是目前应用最广泛的一种分期系统,绝大多数实体肿瘤均采用此种分期方法,如肺癌、乳腺癌、大部分消化道肿瘤等。

本次研究采用整群二阶梯,随机调查了 37 所不同级别医院的 4514 张调查表,调查涉及肿瘤内科、放疗科及外科。4514 张调查表中有 TNM 分期的为 2291 张,占 50.8%。

从不同治疗方式来看,手术患者中 TNM 的分期情况明显优于化疗和放疗患者。对 ABC 三类医院 TNM 分期比较结果显示,在 A 类医院中,有 TNM 分期的患者占 68.3%,B 类医院为 51.1%,C 类医院为 13.1%,逐级递减。产生这种情况的一种原因可能是优于 A 类医院的临床医生最早进行过培训,参加国内、省内的学术会议多,所以在 A 类医院进行 TNM 分期也是最早、最成熟的。另一个原因可能与推行 TNM 分期诊疗规范的时间有关。对不同级别医院 TNM 分期比较发现,省直和市直医院 TNM 分期情况要明显优于县级。省直和市直医院有 TNM 分期的患者数目均占 56%以上。县级医院相对偏远,在抽样的 568 例患者中,仍有 23.6%患者有 TNM 分期,结果振

奋人心,国家医疗改革正在逐步执行,加强社区城乡医疗体制改革正在显现成效。

A 类医院中,省直医院 TNM 分期情况要明显优于市直医院。而在 B 类医院中,市直医院要明显优于省直医院。一个可能的原因是医院进行等级分类时的分类类型不一致导致的。也和市级医院积极组织肿瘤专科医生培训以及医生积极参加这种培训有一定的相关性<sup>[5]</sup>。C 类医院中,市直医院有 TNM 的分期情况明显优于县级医院。

在省直医院中,A 类医院有 TNM 的分期情况要优于 B 类医院。而在市直医院中,A 类医院和 B 类医院 TNM 的分期情况差不多,但都远远高于 C 类医院。县级医院中,B 类医院 TNM 的分期情况明显优于 C 类医院。出现这些差别的原因应该和医院组织肿瘤专科医生培训的时间和规模有关。

在县级及县级以下的医院中,TNM 分期情况还不是很完善,是目前尚存的最主要的问题。因此,我们应该积极加强上下级医院之间的联系,设立肿瘤专科医师准入制度,实行持证上岗制度,做到根据诊疗指南对癌症做出全面评价,然后制订规范化个体化的治疗方案。此外,A 类医院 TNM 分期情况虽然优于 B、C 类医院,省直和市直医院 TNM 分期情况明显优于县级医院,但是不应该盲目乐观,应继续培训,建立质量控制系统,加强管理,在短时间内提高 TNM 分期的病例书写率,为降低癌症的死亡和推迟转移时间做出努力。

#### 参考文献

- [1] 强福林,吴志军,顾智伟,肿瘤单病种多学科综合治疗模式的探索[J].中国肿瘤,2007,16(11):881-883.
- [2] 叶波,杨龙海,刘向阳.最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 7 版)修订稿解读[J].中国医刊,2008,43(1):21-23.
- [3] 程志祥,王科明.肿瘤疗效评价研究进展[J].中国肿瘤,2009,18(7):548-553.
- [4] Greene FL,Trotti A,Fritz AG,et al. AJCC cancer staging handbook.7th ed(2010) [M] Chicago IL: American Joint Committee on Cancer,2009.
- [5] 樊文竹,刘敏.浅谈专业研究医师培养[J].中国肿瘤,2010,19(5):292.

# 2004–2008 年本院新入院肺癌患者年龄分布及性别构成分析

钟爱军

(湖北省肿瘤医院信息中心,湖北武汉 430079)

**摘要:**目的:探讨肺癌患者发病年龄及性别构成。方法:回顾性分析自 2004 年 1 月~2008 年 12 月我院收治的 3073 肺癌病例,对其性别构成,年龄分布进行分析。结果:男女性别构成比 3:1,男性平均发病年龄 59 岁,女性平均发病年龄 56 岁,两者发病年龄有显著差异。结论:男性比女性更容易发生肺癌,女性发病年龄比男性早。

**关键词:**肺癌;年龄;性别构成

## LUNG CANCER PATIENTS' AGE AND SEX CONSTITUTION ANALYSYS OF THE FIRST ADMISSION DURING 2004–2008

ZHONG Aijun

(Hubei Cancer Hospital,Wuhan 430079)

**Abstract: Objective:** To investigate the age and the sex constitution of the lung cancer patitents. **Methods:** analyze the data of the 3073 first admission cases from the year 2004 to 2008. **Results:** the sex constition is 3:1 between the men and the women .the men's age is 59, the women's age is 56, there is significant difference between the man and women' ages. **Conclusion:** men are more easily obtaining the lung cancer than women, the women patients' ages are early than the men .

**Keywords:** lung cancer; ages; sex constitution



本院是一所肿瘤专科医院,2004年1月~2008年12月期间共收治肺癌患者3073例,其中男性2309例,占比75.1%,女性764例,占比24.9%。本文对男女发病年龄分布进行了分析和比较。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

来源于我院2004年1月1日至2008年12月31日期间收治的首次入院住院治疗的病人的电子病历档案,经确诊为肺癌的患者。不包括多次进院治疗的肺癌患者。

### 1.2 对象

2004~2008共收治肺癌患者3073例,男性2309例,年龄最小14,最大88岁,平均年龄58.95岁,中位年龄59岁;女性764例,最小8岁,最大92岁,平均年龄55.82岁,中位年龄56岁。

### 1.3 统计方法

分析软件采用spss 16.0版,方法为T-检验。

## 2 结果

表1 肺癌患者分年龄段构

年龄段	男女合计构成比	男年龄构成比	女年龄构成比
<40	5.5	4.5	8.5
41-70	81.2	81.3	80.9
>70	13.3	14.2	10.6
总计	100.0	100.0	100.0

表2 肺癌患者分年龄段细分分布

年龄段	男女合计构成比	男年龄构成比	女年龄构成比
<30	0.7	0.6	1.2
31-35	1.4	1.1	2.2
36-40	3.4	2.8	5.1
41-45	6.8	5.8	9.7
46-50	10.5	9.9	12.3
51-55	18.1	17.7	19.1
56-60	16.6	16.8	16.1

61-65	15.3	15.9	13.5
66-70	13.9	15.2	10.2
71-75	8.9	9.1	8.3
76-80	3.8	4.5	1.8
>80	0.6	0.6	0.5
总计	100.0	100	100

表3 男女患病年龄差异统计学处理结果

组别	收治人数	年龄均数	标准差	标准误	T值	自由度	P值
男	2309	58.95	10.478	0.218	7.032	3071	0.00
女	764	55.82	11.203	0.405			

P=0.00,男女发病年龄有显著性差异。

## 3 讨论

3.1 肺癌当前是我国第一大癌,发病率、死亡率逐年上升。本院收治肺癌发病年龄80%以上在40岁至70岁之间。多年前,40岁以下肺癌患者临床少见,而现在却屡见不鲜。男性在40岁之前发病的构成比小于5个点,女性发病年龄有8.5个点在40岁之前患病。因此,就肺癌而言,女性在36岁后,男性在40岁以后要加强自我保护意识,积极开展健康体检的宣传,定期开展普查,做到及早发现、及时治疗。

3.2 近年来,肺癌患者逐年增多,这与吸烟、环境污染及职业危害等有比较大的联系。临床上观察,二三十年前,肺癌发病高峰一般在65至70岁,本次统计分析发现高峰在51至60岁,提前了约10岁。

3.3 在收治的肺癌病人中,男性占比75%,女性占比25%,男女比例为3比1,这与男性抽烟人群基数大,烟龄长有关。女性虽然患肺癌的人数比男性少很多,但是其患病年龄早,呈年轻化的趋势,也不可不防。

3.4 导致肺癌发病率、死亡率逐年上升和年轻化趋势的原因,主要与人们生活环境和生活方式的改变有关,其中大气环境污染加重、吸烟年龄降低、吸烟人群扩大等因素最突出。从个人预防角度,远离肺

癌的最好方法就是不吸烟、不被动吸烟,在有毒有害环境下作业时做好防护,避免室内烟尘和装修污染,科学合理饮食、坚持适当运动、保持良好情绪、保证有规律的生活、避免过度劳累,并积极治疗肺结核、慢性支气管炎、肺纤维化、肺部瘢痕等慢性疾病。

#### 4 结论

肺癌患者男女患病比例及年龄存在差异,男女

比例 3:1,女病人平均发病年龄早 3 岁。

#### 参考文献

- [1] 杨莉,某院 2002-2005 年恶性肿瘤住院病人统计分析.中国医院统计,2008,3(1):82-83.
- [2] 苗红,张爱国,刘春树,1998-2002 年我远十种恶性肿瘤住院病人情况统计分析(J),中国卫生统计,2004,4(2):107-108.
- [3] 齐小红,综合 ICU 住院病例统计分析(J),中国医院统计,2008,12(4):294-295.
- [4] 张利平,黎天丹,1878 例手术恶性肿瘤的基本构成分析(J),中国医院统计,2004,6(2):190-191.



# 1613 例结直肠癌肝转移患者生存分析

许剑民

(上海复旦大学附属中山医院普外科,上海 200032)

**摘要:**目的:探讨影响结直肠癌肝转移患者生存的相关因素。方法:回顾性选取 1613 结直肠癌肝转移患者的临床资料,对所有患者、不同治疗方式患者、同时发现肝转移患者行同步或分步切除进行生存分析,再对临床病理特征采用单因素分析,最后采用 Cox 比例风险回归模型对单因素分析有意义的指标进行统计处理。结果:肠癌肝转移患者总体的中位生存期和 5 年生存率达 22.0 月和 16%,其中手术组患者为 49.8 月和 37%,显著优于其余各组。同时发现肝转移患者行同步切除和分步切除,扩大肝脏手术适应证前后,可切除的患者是否行术前新辅助治疗对生存均无显著影响。而最初不可切除经转化性治疗后行手术切除,中位生存期和 5 年生存率(36.9 月和 30%)显著差于可切除的手术患者(56.1 月和 38%)( $P=0.03$ )。单因素检验发现肝转移发生时间、性别、肠道原发灶分化程度、浸润深度、肝转移灶累及叶数、肝转移灶数目、最大肝转移灶直径、诊断肝转移时 CEA 水平、CA19-9 水平等因素对结直肠癌肝转移患者的预后具有显著影响。Cox 比例风险模型分析结果显示肝转移发生时间、肠癌原发灶分化程度、肝转移灶个数、最大肝转移灶大小和肝转移灶治疗措施是影响患者预后的独立因素。同时性肝转移、原发肿瘤分化越差、肝转移灶数目越多、最大肝转移灶直径越大、非手术治疗的患者预后差。结论:对于肠癌肝转移患者,包括最初不可切除通过转化性治疗变为可切除的患者,积极手术可以明显改善预后。肝转移发生时间、原发肿瘤分化程度、肝转移灶数目、最大肝转移灶直径和肝转移灶治疗措施是影响肠癌肝转移患者生存的独立预后因素。

**关键词:**普外科;结直肠癌肝转移;预后;手术

## SURVIVAL ANALYSIS OF 1613 PATIENTS WITH COLORECTAL LIVER METASTASIS

XU Jianmin

(Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University,200032)



**Abstract: Objective:** The study was to investigate the factors related to survival of patients with colorectal liver metastasis. **Methods:** The clinicopathologic factors and treatments of 1613 patients with colorectal liver metastasis were analyzed retrospectively with univariate analysis. Then the multivariate analysis with Cox proportional hazards regression model was conducted using former significant factors. **Results:** The median survival and 5-year survival of total patients with colorectal liver metastasis was 22.0m and 16%, and that of patients with surgery was 49.8m and 37%, higher than others. Some initially irresectable patients could undergo surgery after convertible therapy, with the median survival 36.9m and 5-year survival 30%. Metastasis time, gender, differentiation and invasion of primary tumor, involved liver lobes, number and size of liver metastases, serum CEA and CA19-9 concentration and types of therapy were associated with prognosis. Multivariate analysis identified that simultaneous liver metastases, poor differentiation, many and large liver metastases and non-surgery were associated with poor prognosis, as independent prognostic factors. **Conclusions:** Surgery is the first and best choice for patients with colorectal liver metastasis. Metastasis time, differentiation of primary tumor, number and size of liver metastases and types of therapy were independent prognostic factors.

**Keywords:** colorectal liver metastases; prognosis; surgery

我国结直肠癌发病率逐年上升,尤其在北京、上海等城市,已排名消化道肿瘤第一位<sup>[1]</sup>。超过一半的结直肠癌患者在原发灶确诊时或行根治性切除术后发生肝转移,这些患者如果没有接受治疗,中位生存期仅为 6.9 个月,5 年生存率为 0,因此肝转移成为结直肠癌患者的主要死因之一<sup>[2,3]</sup>。本文回顾性分析了复旦大学附属中山医院 2000-2010 年收治的结直肠癌肝转移患者 1613 例,分析患者的基本情况、原发灶病理特征、肝转移发生时间、肝脏转移灶特征、治疗策略及其与生存的关系,希望能够找到影响结直肠癌肝转移预后的高危因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2000 年 1 月至 2010 年 12 月复旦大学附属中山医院收治的结直肠癌肝转移患者 1613 例,其中同时性肝转移 1061 例;异时性肝转移 552 例。同时性肝转移和异时性肝转移两组患者的具体资料对比见表 1。两组患者性别、年龄和肠道肿瘤原发部位分布无差异。异时性肝转移组患者治疗前 CEA 和 CA19-9 浓度显著低于同时性肝转移组患者。同时性

肝转移组患者肝转移灶累及双叶、病灶数目 $\geq 4$  个的比例均显著高于异时性肝转移组,但两组患者最大肝转移灶直径无显著差异。

表 1 1613 例结直肠癌肝转移患者临床特征

	同时性肝转移 (1061 例)	异时性肝转移 (552 例)	P
性别(男:女)	691:370	351:201	>0.05
年龄	60(17-90)	60(31-88)	>0.05
肠道原发部位			>0.05
直肠	357	234	
乙状结肠	239	133	
降结肠和脾曲	83	40	
横结肠	46	31	
盲升结肠和肝曲	336	114	
治疗前 CEA (ng/ml)			>0.05
均数 $\pm$ 标准差	189.75 $\pm$ 309.33	97.01 $\pm$ 200.34	
中位数	39.94	14.71	
治疗前 CA19-9(u/ml)			<0.05
均数 $\pm$ 标准差	1074.01 $\pm$ 2303.7	358.74 $\pm$ 1207.8	
中位数	116.4	32.20	
累及肝叶[例(%)]			<0.05

左叶	107(10.1)	113(20.4)	
右叶	330(31.1)	256(46.4)	
双叶	624(58.8)	183(33.2)	
肝转移病灶数目[例(%)]			<0.05
1个病灶	286(27.0)	252(45.6)	
2个病灶	62(5.8)	33(5.9)	
3个病灶	21(2.0)	4(0.8)	
>=4个病灶	692(65.2)	263(47.7)	
最大病灶直径(cm)均数±标准差	4.75±3.34	4.39±2.87	>0.05

### 1.2 治疗策略

患者肝转移治疗方法见图1。有121例可切除患者在手术前接受新辅助治疗,其中同时性肝转移组有35例,异时性肝转移组有86例。共有64例(4.0%)最初不可切患者经过转化性治疗后获得二期手术切除,其中同时性肝转移组有38例(3.6%),异时性肝转移组有26例(4.7%)。按最终治疗策略将患者分为:1.手术组:包括直接手术、新辅助治疗后手术和最初不可切经转化性治疗后手术,术后28天内常规开始接受辅助化疗FOLFOX、FOLFORI、XELOX+/-靶向药物。2.化疗组:仅使用FOLFOX、FOLFORI、或者XELOX+/-靶向药物化疗方案。3.介入组:仅采用经肝动脉碘油栓塞加化疗药物灌注(表阿霉素、氟尿嘧啶、奥沙利铂)。4.介入+化疗组:经肝动脉碘油栓塞加化疗药物灌注,联合全身化疗。5.局部治疗组:使用射频消融、无水酒精注射(PEI)或冰冻处理肝转移灶。6.其他治疗组:包括中医中药治疗、无处理等。

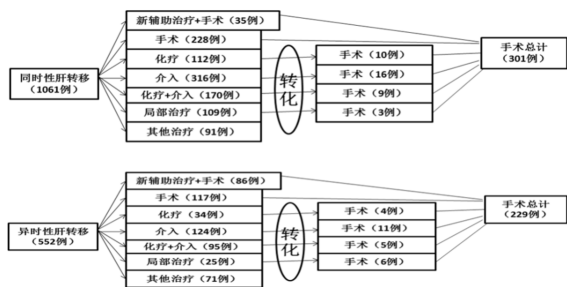


图1 1613例患者肝转移治疗方法

### 1.3 随访

所有收治的结直肠癌患者资料均登记收入结直肠癌数据库,并由专业人员负责随访,每一年随访一次,随访采用门诊、电话、结合书信形式,记录患者的治疗经过和生存情况。随访截点为2011年04月30日。中位随访时间为16.5月。

### 1.4 统计学方法

所有资料应用SPSS 16.0统计软件进行分析,计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料的比较采用t检验。生存率采用寿命表法进行推算,生存率用Kaplan—Meier法绘制生存曲线,生存率的比较采用Log—Rank法,多因素分析用Cox比例风险回归模型,显著性水平设为0.05。

## 2 结果

### 2.1 结直肠癌肝转移患者总体生存分析

结直肠癌肝转移患者的中位生存期为22.0月,5年生存率为16%,其中同时性肝转移患者为21.2月和16%,异时性肝转移患者为30.1月和23%。同时性肝转移患者的5年生存率明显低于异时性肝转移患者(16%<23%, $P<0.01$ )。(见表2)

表2 结直肠癌肝转移患者总体生存分析

	同时性肝转移 (n=1061)	异时性肝转移 (n=552)	总计 (n=1613)
1年生存率(%)	44	59	47
2年生存率(%)	29	42	31
3年生存率(%)	21	34	23
4年生存率(%)	19	31	21
5年生存率(%)	16	23	16
平均生存时间(月)	38.3±2.4	45.7±2.8	41.4±2.0
中位生存期(月)	21.2	30.1	22.0

### 2.2 肝转移灶的不同治疗方法与预后的关系

不同治疗方式对患者生存率的影响见表3和图2。手术组患者的中位生存期和5年生存率为49.8月

和 37%，显著优于化疗组（22.2 月和 0%）、介入组（19.0 月和 11%）、化疗+介入组（22.8 月和 10%）、局部治疗组（28.5 月和 0%），而且其他治疗组患者的生存（9.6 月和 0%）显著差于上述各组患者。此外，化疗+介入组患者的中位生存期和 5 年生存率（22.8 月和 10%）显著优于介入组患者（19.0 月和 11%）。

表 3 不同治疗方法的生存比较

	手术	化疗	介入	介入+化疗	局部治疗	其他治疗
1 年生存率(%)	76	46	35	47	58	13
2 年生存率(%)	62	30	20	25	37	3
3 年生存率(%)	50	19	15	17	18	1
4 年生存率(%)	47	19	13	10	6	0
5 年生存率(%)	37	0	11	10	0	0
总生存时间(月)	68.7±4.2	27.6±2.3	28.4±2.2	26.9±2.2	28.5±3.6	11.3±0.8
中位生存时间(月)	49.8	22.2	19.0	22.8	28.5	9.6

手术组与各组比较,均  $P < 0.01$ 。其他治疗组与各组比较,均  $P < 0.01$ 。介入组与化疗+介入组比较,  $P < 0.01$ 。

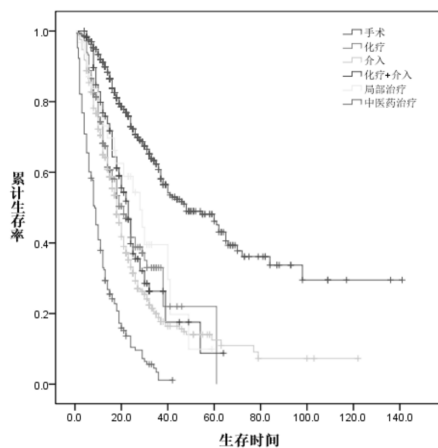


图 2 不同治疗方法的生存比较

### 2.3 同时发现肝转移患者行同步切除和分步切除的生存分析

同时发现肝转移患者行同步切除和分步切除的中位生存期和 5 年生存率分别为 47.0 月和 44.0 月、33%和 35% ( $P > 0.05$ )。两组手术患者围手术期死亡率和并发症发生率分别为 2.0% (3/151) 和 2.4% (2/83)、24.5% (37/151) 和 20.5% (17/83), 均无显著差异。(见表 4)

表 4 同时发现肝转移患者行同步切除和分步切除的生存分析

	同步手术 (n=151)	分步切除 (n=83)	总计 (n=234)
1 年生存率(%)	70	69	69
2 年生存率(%)	58	65	61
3 年生存率(%)	50	49	49
4 年生存率(%)	44	49	46
5 年生存率(%)	33	35	33
平均生存时间(月)	54.2±4.4	55.1±6.4	56.6±4.1
中位生存时间(月)	47.0	44.0	47.0

### 2.4 肝转移灶手术患者的生存分析

扩大肝脏手术适应证前后,手术患者的中位生存期和 5 年生存率分别为 38.0 月和 48.0 月、32%和 40% ( $P > 0.05$ )。对可切除的患者是否行术前新辅助治疗,中位生存期和 5 年生存率分别为 44.0 月和 48.0 月、38%和 36% ( $P > 0.05$ )。而最初不可切除经转化性治疗后行手术切除,中位生存期和 5 年生存率(36.9 月和 30%)显著差于可切除的手术患者(56.1 月和 38%) ( $P = 0.026$ )。(见表 5 和图 3)最初不可切除的原因包括转移灶病灶数目多 ( $n = 34$ ),病灶体积大 ( $n = 14$ ),侵犯重要血管 ( $n = 9$ ) 和肝外转移 ( $n = 7$ )。

### 2.5 结直肠癌肝转移临床病理特征与预后的关系

将患者按照肝转移发生时间、性别、年龄、肠道原发灶部位、病理类型、分化程度、浸润深度、淋巴结浸润情况、肝转移灶累及叶数、肝转移灶数目、最大肝转移灶直径、诊断肝转移时 CEA 水平、CA19-9 水

表 5 手术患者生存分析比较

变量	例数	中位生存期 (月)	1年生存率 (%)	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	p
扩大手术适应证前后						0.370
扩大手术适应证前	91	38.0	74	46	32	
大手术适应证后	439	48.0	76	52	40	
可切与最初不可切						0.026
可切除	466	56.1	77	52	38	
最初不可切除	64	36.9	67	30	30	
可切除的有无新辅助治疗						0.912
有新辅助治疗	121	44.0	75	48	38	
无新辅助治疗	345	48.0	76	51	36	

平等因素,分组进行比较。结果发现:肝转移发生时间、性别、肠道原发灶分化程度、浸润深度、肝转移灶累及叶数、肝转移灶数目、最大肝转移灶直径、诊断肝转移时 CEA 水平、CA19-9 水平不同对生存差异具有统计学意义。其中,发生同时性肝转移、女性、肠

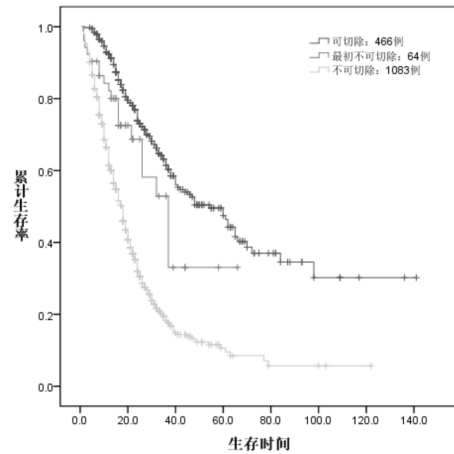


图 3 最初不可切和可切除的生存比较

癌分化 III-IV 级、肠癌浸润 T4、肝转移灶累及双叶、肝转移灶  $\geq 4$  个、最大肝转移灶直径  $\geq 5\text{cm}$ 、诊断肝转移时 CEA  $\geq 5\text{ng/ml}$  或者 CA19-9  $\geq 37\text{u/ml}$  的患者生存较差。(见表 6)

## 2.6 生存的多因素回归分析

表 6 结直肠癌肝转移临床病理特征与预后的关系

变量	例数	中位生存期 (月)	1年生存率 (%)	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	p
肝转移发生时间						<0.001
同时性肝转移	1061	21.2	44	21	16	
异时性肝转移	552	30.1	59	34	23	
性别						0.014
女性	571	21.4	44	22	15	
男性	1042	24.1	50	27	19	
肠癌分化程度						<0.001
分化 I-II 级	865	27.4	56	30	23	
分化 III-IV 级	748	19.4	40	20	12	
肠癌浸润深度						0.045
T1-3	657	25.1	52	28	21	
T4	956	22.1	46	24	16	

肝转移灶累及叶数						<0.001
单叶	806	31.7	60	34	26	
双叶	807	21.5	45	19	13	
肝转移灶数目						<0.001
<4 个	658	35.0	67	35	27	
≥4 个	955	19.8	40	16	10	
最大肝转移灶直径						<0.001
<5cm	1038	29.4	60	28	22	
≥5cm	575	19.3	43	23	16	
诊断肝转移时血清 CEA 水平						<0.001
<5ng/ml	343	33.4	61	39	27	
≥5ng/ml	1270	22.8	47	22	13	
诊断肝转移时血清 CA19-9 水平						<0.001
<37u/ml	677	31.7	59	36	22	
≥37u/ml	936	20.0	41	17	9	

将单因素分析中对预后有影响( $p < 0.05$ )的指标纳入 Cox 回归模型进行多因素分析, 得出肝转移发生时间、肠癌原发灶分化程度、肝转移灶个数、最大肝转移灶大小和肝转移灶治疗措施是影响肠癌肝转移患者生存的独立预后因素(见表 7)。

表 7 影响肠癌肝转移患者生存的多因素分析

变量名	相对危险度	95%可信区间	p
肝转移发生时间	1.064	1.019-1.111	0.005
肠癌原发灶分化程度	0.097	0.019-0.488	0.005
肝转移灶个数	0.066	0.009-0.492	0.008
最大肝转移灶大小	0.435	0.238-0.796	0.007
肝转移灶治疗措施	/	/	<0.001

### 3 讨论

肝脏是结直肠癌发生远处转移最主要的部位, 超过半数的结直肠癌患者会发生肝转移, 而且肝转移是结直肠癌患者死亡的主要原因之一, 因此如何诊治结直肠癌肝转移一直是临床工作的重点。美国安德森癌症中心一项对 2470 名转移性肠癌患者的回顾性研究发现中位生存期从 1990-1997 年的 14.2

月增至 2004-2006 年的 29.3 月, 5 年生存率也从早期的 9.1% 升至 2001-2003 的 19.2%, 这主要归功于肝转移灶手术的增加和化疗药物的进展<sup>[4]</sup>。我们研究中肠癌肝转移患者的中位生存期和 5 年生存率达到 22.0 月和 16%, 已接近国际先进水平。

目前, 手术是治愈结直肠癌肝转移的最佳方法<sup>[5]</sup>。Adam 等<sup>[6]</sup>通过 [www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org) 统计上万个肠癌肝转移患者, 手术后 5 年生存率达到 40%。美国安德森癌症中心的研究也发现术后患者中位生存期和 5 年生存率达到 56.3 月和 55%<sup>[4]</sup>。我们研究也发现手术组患者的中位生存期和 5 年生存率达到 49.8 月和 37%, 显著优于其余各治疗组。然而, 临床上仅有约 15-25% 的患者适合手术治疗。因此, 如何扩大外科治疗的范围, 是影响结直肠癌肝转移患者预后的关键因素之一。

以往结直肠癌肝转移可切除的定义包括异性、累及单叶、<4 个转移灶、转移灶最大直径<5cm、切缘>1cm。根据此定义, 仅有约 10% 的患者可以手术。随着解剖、外科医学的发展, 目前可切除标准已



扩大为:转移灶局限于肝脏、有足够的切缘、充足的残肝容量(同时行切除时残肝>50%,异时行切除时残肝>30%)、保留肝解剖功能等<sup>[7]</sup>。有文献对以往相对或绝对手术禁忌证提出挑战,如切缘不足1cm、肝门淋巴结转移<sup>[8,9]</sup>。可手术切除肝外转移病灶(包括肺、腹腔等)已不再是手术绝对禁忌证,可同步或分阶段切除<sup>[10]</sup>。我们研究发现随着手术适应证的扩大,手术切除率从2000–2004年的19.2%(70/363)增至2005–2010年的35.1%(439/1250)。结果表明,扩大适应证前后围手术期的死亡率(2.2% vs 0.9%)和并发症发生率(20.8% vs 29.8%)无明显差异,生存分析显示两组患者无显著差异。这也说明目前扩大的手术适应证是可行的。

对可切除的结直肠癌肝转移患者术后可考虑行新辅助治疗,包括化疗和/或分子靶向药物<sup>[11]</sup>。Tanaka等<sup>[12]</sup>发现术前新辅助化疗可提高肠癌双叶多发肝转移患者的生存,并减少扩大肝切除手术的机会。Nordlinger等<sup>[13]</sup>研究发现围手术期FOLFOX化疗联合手术与单纯手术比较,可增加3年无进展生存率。Chiappa等<sup>[14]</sup>和Gruenberger等<sup>[15]</sup>发现新辅助化疗可评价化疗方案敏感性,从而确定最佳的治疗药物,还可作为患者预后的指标。但是Adam等<sup>[16]</sup>对1471例异时性单个可切除肝转移患者的多中心研究显示术前新辅助化疗在总生存和无瘤生存方面均无优势。此外,新辅助化疗会造成肝脏损伤,增加肝切除术后并发症的机会<sup>[17]</sup>。新辅助治疗还可致转移灶在影像学上消失,但这些病灶仍需手术切除,而术中无法在精确定位<sup>[18]</sup>。我们研究中有无新辅助治疗对患者生存无明显影响,这有待进一步临床随机试验研究。

对同时发现肠癌肝转移患者的最佳手术方案究竟是同步行肠癌和肝转移灶手术切除,还是分步手术,目前临床上仍存在争议。de Haas等<sup>[19]</sup>回顾分析228名患者发现同步手术组患者是安全的,伴有更低的累计并发症发生率(11% vs 25.4%,  $P = 0.015$ ),但是

3年无进展生存率也较低(8% vs 26.1%,  $P = 0.005$ ),同步手术对无进展生存有负面影响。而Slupski等<sup>[20]</sup>研究发现同步切除并不增加术后并发症和死亡率(2.2% vs 2.8%),术中出血增加和手术时间延长并不对长期生存有负面影响,反而伴有更高的5年生存率(45% vs 38%,  $p = 0.006$ ),因此同步切除肝转移灶患者生存可能获益。同步手术可以避免二次手术打击,防止肝转移灶因原发灶切除后生长,并且降低医疗费用,因此可以在有选择的患者中实施<sup>[21]</sup>。我们研究发现同步手术组患者在围手术期死亡率,并发症发生率和生存方面与分步手术组无明显差异,因此同步手术可有选择地在部分患者中实施。

对不可切除的结直肠癌肝转移患者,近年来肠癌领域最大的进展是通过使用各种药物使不可切除的肝转移病灶转换为可切除<sup>[6,22]</sup>。目前多项临床研究表明化疗联合分子靶向药物,可以提高肿瘤的反应率,从而增加手术可切除率,最终改善患者的预后<sup>[23]</sup>。Adam等<sup>[24]</sup>研究184名最初不可切除的肠癌肝转移患者经过转化性全身化疗后变为可切除,并联合肝转移灶手术,其5年生存率可达到33%,其中有24名患者(13%)获得临床治愈,即术后随访5年无肿瘤复发。我们研究中有64例最初不可切除患者通过转化性治疗后进行手术处理,分析显示生存虽然差于可切除患者,但显著优于非手术治疗的患者。

对于不可切除的肝转移患者,除一部分通过转化性治疗变为可切除外,还应用全身化疗、肝动脉化疗栓塞术(介入治疗)、射频、PEI等方法改善预后<sup>[25–27]</sup>。我们研究显示这些非手术治疗患者生存虽然差于手术患者,但明显优于基本不治疗的患者。以往文献缺少这些非手术治疗方法相互之间的比较,我们研究也仅发现介入联合化疗好于介入,这有待进一步临床研究探讨。

对于结直肠癌肝转移患者,目前临床上缺乏一个理想的预后评分体系用来指导制定最佳的治疗策

略。Nordlinger 等<sup>[28]</sup>对来自 85 所医院的 1568 例患者超过 22 年的研究表明,年龄大于等于 60 岁、原发肿瘤侵犯浆膜、原发肿瘤淋巴结阳性、原发肿瘤发现后 2 年内出现肝转移、肝转移灶大于等于 5 厘米、肝转移灶超过 4 个、肝切缘小于等于 1 厘米是 7 个独立的预后因素,据此分 3 组,2 年生存率依次为 79%、60%和 43%。Fong 等<sup>[29]</sup>对 1001 名患者的研究也发现 7 个独立的预后因素:原发肿瘤淋巴结阳性、从发现原发肿瘤到发现肝转移少于 12 月、肝转移灶最大直径大于等于 5 厘米、CEA>200ng/ml、肝外转移以及肝切缘阳性,根据前五项目因素分组,5 年生存率也从低风险的 60%降至高风险的 14%。Rees 等<sup>[30]</sup>对 929 例患者的研究表明肝转移灶多于 1 个、原发灶淋巴结阳性、原发灶低分化、肝外转移、肝转移灶大于等于 5cm、CEA>60ng/ml、肝切缘阳性,据此分组,5 年生存率从低风险组的 64%至高风险组的 2%。而我们研究提示肝转移发生时间、肠癌原发灶分化程度、肝转移灶个数、最大肝转移灶大小和肝转移灶治疗措施,这 5 个因素是结直肠癌肝转移的独立预后因素。因此,我们还有必要创建新的预后体系,可用于患者分层治疗,比如哪些患者使用新辅助或者辅助治疗、确定随访复查时间等<sup>[31]</sup>。

#### 4 结论

对肠癌肝转移患者,包括最初不可切除通过转化性治疗变为可切除的患者,积极手术可以明显改善预后。肝转移发生时间、原发肿瘤分化程度、肝转移灶数目、最大肝转移灶直径和肝转移灶治疗措施是影响肠癌肝转移患者生存的独立预后因素。

#### 参考文献

- [1] 上海市疾病预防控制中心. 2007 年上海市恶性肿瘤发病率. 上海预防医学, 2010, 22(7): 400.
- [2] Sharma S, Camci C, Jabbar N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008, 15(6): 570-80.
- [3] Lewis AM, Martin RC. The treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. Am Surg, 2006, 72(6): 466-73.
- [4] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3677-83.
- [5] Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. Surg Oncol, 2007, 16(1):33-45.
- [6] Adam R, Hoti E, Bredt LC. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases—have we reached our (non-resectable) limit? J Surg Oncol, 2010, 102(8): 922-31.
- [7] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(草案). 中华胃肠外科杂志, 2008,11 (5): 501-505; 2008,11(6): 597-602.
- [8] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg, 2005, 241(5): 715-22.
- [9] Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. Ann Surg Oncol, 2003, 10(9): 1007-11.
- [10] Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1380-8.
- [11] Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol, 2009, 20(6): 985-92.
- [12] Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. Br J Surg, 2003, 90(8): 963-9.
- [13] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet, 2008, 371(9617): 1007-16.
- [14] Chiappa A, Bertani E, Makuuchi M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by hepatectomy for primarily resectable colorectal cancer liver metastases. Hepatogastroenterology, 2009, 56(91-92): 829-34.
- [15] Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. BMC Cancer, 2008, 8:120.
- [16] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? Ann Surg, 2010, 252(5): 774-87.
- [17] Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, et al. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver. Oncologist, 2009, 14(11): 1095-105.
- [18] Gaujoux S, Goéré D, Dumont F, et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect? Dig Surg, 2011, 28(2): 114-20.



[19] de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg*, 2010, 97(8): 1279–89.

[20] Slupski M, Włodarczyk Z, Jasinski M, et al. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases. *Can J Surg*, 2009, 52(6): E241–4.

[21] Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 2007, 16(1): 53–8.

[22] Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downsizing: time for a new staging system in advanced colorectal cancer? *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2702–6.

[23] Nasti G, Ottaiano A, Berretta M, et al. Pre-operative chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: an update of recent clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(2): 209–18.

[24] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*, 2009, 27(11): 1829–35.

[25] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer:

results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3523–9.

[26] Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, et al. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol*, 2007, 17(4): 1025–34.

[27] Siperstein AE, Berber E, Ballem N, et al. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*, 2007, 246(4): 559–65.

[28] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*, 1996, 77(7): 1254–62.

[29] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999, 230(3): 309–18.

[30] Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*, 2008, 247(1): 125–35.

[31] Gomez D, Cameron IC. Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? *HPB (Oxford)*, 2010, 12(4): 227–38.



# 我国食管癌高发发现场的 防治战略与对策研究

杨文献<sup>1</sup>, 陆士新<sup>2</sup>, 刘桂亭<sup>3</sup>, 王瑞林<sup>3</sup>, 黎钧耀<sup>2</sup>, 程同吉<sup>4</sup>

(1. 河南省肿瘤研究所, 郑州 450003; 2. 中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021;

3. 郑州大学医学院, 郑州 450052; 4. 河南省林州市卫生局, 安阳 4565507)

**摘要:** 我国是世界食管癌高发区, 为了有效降低其发病率和死亡率, 在食管癌高发发现场建立了防治研究基地, 贯彻以人为本、预防为主、防治研相结合的战略方针, 组织实施以政府为主导、领导专家群众相结合、多学科大协作攻"三关"、抓"三早"、降两率的对策和措施, 取得了降低发病率和死亡率 50% 的显著成效, 为创建切合我国实际的肿瘤防控战略与对策路径提供了科学依据和经验。

**关键词:** 食管癌; 高发发现场; 发病率; 死亡率; 防治战略

## STUDY ON ESTABLISHING STRATEGIES AND MEASURES OF ESOPHAGEAL CANCER PREVENTION AND CONTROL IN HIGH-RISK AREAS OF CHINA

YANG Wenxian, LU Shixin, LIU Guitin, et al.  
(Henan Tumor Institute, Zhengzhou 450003, China)

**Abstract:** China is one of the high-risk areas of esophageal cancer worldwide. To effectively decline the incidence and death rates of the esophageal cancer, comprehensive preventive and control base of the esophageal cancer was established to implement strategies and measures of exploiting "three keys to prevention, screening and cure" and "early detection, diagnosis and treatment" with target of declining incidence and death rates following the policies of making people the center, putting prevention the first and combining prevention, treatment and research as well as through Government commitment, with partners from different disciplines and sectors and ensuring active involvement of professionals, leaders and the masses; Significantly 50% decline of the incidence and death



rates were obtained from the base action and provided scientific basis and experience for establishing strategies and measures of cancer prevention and control fitting with china's circumstances.

**Keywords:** esophageal cancer; high-risk areas; incidence; death rates; strategies of cancer prevention and control

## 1 我国是世界食管癌高发区

根据国际癌症研究中心(IARC)最近发布的统计数据,全世界食管癌发病数位居各种癌症的第八位、死亡的第六位。2008年约有48万食管癌新发病例(占总癌发病的3.8%),40万食管癌死亡病例(占总癌死亡5.4%)(GLOBOCAN2008),主要发生在亚洲、南美、东南非洲的发展中国家和地区。我国2008年食管癌世界人口年龄调整发病率为16.7/10万,年新发食管癌约26万人,世界人口年龄调整死亡率为13.4/10万,年死亡数约21万,占世界食管癌发病和死亡人数近50%。河南省食管癌死亡率居全国之首位,尤以太行山区更为严重,发病率、死亡率长期在100/10万以上的较高水平,是全国食管癌最高发的地区。林州位于太行山东南麓,豫、晋、冀三省交界处,全市总面积2046平方公里,100万人口,16个乡镇,546个行政村。村村都有食管癌,家家都有癌病史,每年近千人发病和死亡,严重威胁着人民群众的生命健康和家庭幸福,直接影响到当地经济社会的发展。曾经将食管不通、水不通、路不通“三不通”视为压在林州人民头上的三座大山,是人民群众迫切要求解决的重大民生问题。

## 2 林州食管癌高发现场防治研究基地的建设

我国党和政府十分关心人民健康,非常重视肿瘤防治研究工作,周恩来总理对肿瘤防治做过多次重要指示,并亲自过问林州食管癌防治工作。1959年中国医科院阜外医院院长吴英恺教授根据国家十二年科学发展规划纲要和全国肿瘤防治研究规划,组织华北四省一市食管癌防治协作研究,在林州食管

癌高发现场建立了防治研究基地。河南省政府组织河南医学院(现郑州大学医学院)的医疗科研人员深入高发区林州参加协作研究。在林州党委和政府的领导下成立了以杨贵书记为主任的林县食管癌防治研究委员会和办公室,建立了林县食管癌医院、研究所和三级防癌网,开展了发病死亡登记、病因调查、早期诊断和中西医结合治疗研究。1964年中国医科院肿瘤医院和基础所组织医疗科研人员参加协作研究。1969年根据周恩来总理的指示召开了全国肿瘤工作会议,制定了全国肿瘤防治研究规划,成立了卫生部肿瘤防治研究办公室,加强了林州食管癌防治研究基地建设。中国医科院、中医研究院、中国科学院先后派出林县食管癌医疗科研队,河南省卫生厅组织河南医学院、河南中医学院、省人民医院、省医科所和安阳地区医院等单位有关人员成立了河南省肿瘤防治研究队,进一步加强林县基地多学科协作研究。1972年卫生部肿瘤防办在林县举办全国中西医结合防治食管癌经验交流学习班,全国肿瘤防办主任李冰同志传达了周恩来总理关于“肿瘤是常见病、多发病,应研究根治办法,我国医学一定要战胜它。像林县这样的点全国要多办几个”的重要指示。交流推广了林县防癌普查“三早”经验,并在大量流行病学和病因学研究的基础上,研究制定了五项综合性预防措施,在林县高发现场开展了病因学预防人群试验研究,推动了全国肿瘤高发现场的防治研究工作。

1978年改革开放后,贯彻落实全国科学大会精神,林州食管癌防治研究列入国家重大科技攻关任

务,纳入当地经济社会发展规划,进一步调整和加强了林县食管癌防治基地组织建设。经河南省卫生厅批准撤消了河南省肿瘤防治研究队,在林州食管癌防治研究所的基础上建立了林州市肿瘤医院和肿瘤研究所,河南省肿瘤医院和肿瘤研究所参加林州食管癌防治协作研究。中国科学院和中医研究院医疗科研人员撤离,中国医科院肿瘤医院、研究所和河南医学院继续坚持林州食管癌防治研究协作任务。英国 BBC 到林县采访摄制了《中国癌症探索者》专题科技新闻片在全世界传播,引起国际肿瘤界的关注,国际癌症研究中心(IARC)和美、英、德、法等国肿瘤代表团先后到林县访问或参加合作研究,加强了国内外多学科大协作。1994 年林州市政府在河南省抗癌协会的协助下,邀请国内外各学科肿瘤专家举办了林州食管癌防治战略与对策研讨会,研究修订了食管癌防治研究规划,进一步加强领导,落实防治措施,推动了现场防治研究深入发展。21 世纪以来学习实践科学发展观,深化医疗卫生改革,肿瘤防控纳入国家公共卫生民生工程,在林州高发现场建立了食管癌筛查早诊早治示范基地。

### 3 研究探索切合我国实际的防治战略与对策

#### 3.1 贯彻以人为本、预防为主、防治研相结合的战略方针

食管癌高发现场防治研究的根本目的和任务是研究食管癌的病因和防治方法,有效地降低发病率和死亡率,预防控制食管癌对人民健康的危害。实现降“两率”战略目标的根本途径是预防,预防可有效地降低发病率和死亡率,治疗仅能降低死亡率。研究食管癌的病因和预防方法是一项多学科参加的重大科技攻关任务,而组织实施有效防治方法,降低发病率和死亡率更是一项长期而艰巨的社会卫生系统工程。预期有效地降低食管癌的发病率和死亡率,必须坚持以人为本、预防为主、防治研相结合的战略方针。

#### 3.2 坚持多学科大协作攻“三关”的战略任务

50 年前林县食管癌高发区的病因尚不清楚,且缺乏早期诊断和根治方法,是防治食管癌的三大科技难关,面对着大量中晚期患者的痛苦和死亡,心怀党和人民的重托和期望,激励和增强了医疗科研人员大协作攻“三关”的决心和力量。经过 50 年现场、实验室、临床相结合的科学实践,在食管癌的病因、早诊和治疗攻关研究方面取得了重大进展和突破。根据食管癌高发现场大量流行病学和病因学研究结果证明,林县食管癌的主要致癌危险因素是亚硝胺及其前体物和某些霉菌及其毒素,不良的饮食生活习惯(如饮食粗硬热快、柿糠、酸菜和霉变食物等)、有害生活环境(土厕、坑肥、饮水污染等)是重要的促癌因素,某些维生素(A、B<sub>2</sub>、C、E 等)和微量元素(硒、锌、钼等)是重要的保护因素,缺乏时可促进癌变发生。食管细胞学早期诊断方法的研究应用,不仅发现了早期癌,而且也发现了食管上皮重度增生。食管上皮重度增生是食管癌前病变,应用多种维生素和微量元素治疗,可阻止癌变发生。上述致、促癌因素广泛存在于人们的生活环境之中,可以通过改变不良饮食生活习惯、改造有害生活环境、改善居民膳食营养卫生来消除或减少致癌、促癌因素,增加保护因素,预防癌变发生。上述研究结果为探索食管癌防控有效途径和措施提供了重要科学依据。

#### 3.3 研究探索有效防控途径与措施

国内外抗癌斗争的实践经验证明,有效降低发病率和死亡率的主要途径是预防,预防首选的策略是消除与控制病因的一级预防,即病因学预防;在病因尚未研究清楚以前,研究应用简便有效的早期诊断方法,在高危人群中开展预防性普查,做到早期发现、早期诊断、早期治疗,可有效地提高治愈率、降低死亡率,我们称为临床学预防,国际称为二级预防。实施一级、二级预防相结合的三早(早防、早诊、早治)防控对策和措施可有效地降低发病率和死亡率。

##### 3.3.1 一级预防



1972年林县政府根据现场病因预防研究协作组制定的病因预防研究计划,组织实施了“防霉、去胺、施钼肥、治增生、改变不良饮食生活习惯”五项综合性预防措施。随着现场病因和预防研究的深入,发现“施钼肥”预期减少粮食中亚硝胺前体物含量的设想未能落实,后改为改造有害生活环境(改厕、改肥、改水等)减少饮水和食物中亚硝胺及其前体物的含量。根据现场人群对照试验研究发现,应用维胺酸、核黄素、维酶素等治疗食管上皮增生取得了阻断癌变的显著效果,以及中美合作在重增和普通人群中进行多种维生素和微量元素的大人群随机对照干预防研究,结果重增组未见明显的预防效果,普通人群中补充β胡萝卜素、维生素E和微量元素硒可降低50岁以下年轻人的发病和死亡率,停止营养补充后十年仍然有效。但由于长期服用营养药物治疗增生预防癌变费用太大、效果不稳定,群众难以接受。后将“治增生”措施改为“改善居民膳食营养卫生”,多吃蔬菜、水果、豆制品,补充体内维生素和微量元素营养水平,阻断增生癌变。现行的五项综合性预防措施已改为“防霉、去胺、改变不良饮食生活习惯、改造有害生活环境、改善膳食营养卫生。”

1999年林州市委、市政府邀请省内外各学科肿瘤专家举办食管癌防治战略与对策研讨会,发现林州食管癌发病率和死亡率自20世纪90年代开始有逐年下降趋势。为了评价林州食管癌高发现场病因学预防效果,2002年林州市委、市政府委托河南省抗癌协会组织省内外长期从事食管癌防治研究的各学科肿瘤专家,根据林州食管癌病因学预防研究计划,研究制订了“林州食管癌病因学预防效果科考实施方案”和专题研究计划,应用自身前后对照的类实验研究方法,依据林州居民食管癌发病率和死亡率为终点指标,主要致癌、促癌因素和保护因素的暴露水平为中间指标,评价其预防效果。结果发现林县居民体内致癌性亚硝胺和有关霉菌毒素的暴露水平明显

下降、个人行为和环境促癌因素明显减少、营养保护因素明显增加,林州居民食管癌的标化发病率2003年与1980年相比男性下降了56.33%,女性下降45.07%,取得了显著的预防效果。

### 3.3.2 二级预防

20世纪50年代林州食管癌的诊断方法是X线钡餐造影和金属直筒食管内窥镜活检病理检查(群众叫吞宝剑),缺乏早期诊断方法,到医院就诊的病人绝大多数是中晚期患者,已失去治愈机会。20世纪60年代河南医学院沈琼教授自行研制的食管拉网细胞学诊断方法,在高发区30岁以上居民中开展免费预防性普查,可发现70~80%的早期食管癌,经手术治疗五年生存率达到90%以上,居国际领先水平。20世纪70年代中国医科院肿瘤医院王国清教授和河南省医科所杨观瑞教授应用光导纤维食管内窥镜染色活检,在高危人群中进行预防性普查,进一步了提高早期诊断水平,并开展早期食管癌的微创治疗研究取得了显著疗效。但由于上述早期诊断方法均有一定痛苦,且普查费用高,应用于健康人群防癌普查群众不易接受,影响了二级预防的推广。

## 4 总结与建议

### 4.1 食管癌高发现场防治研究五十年取得了降低发病率、死亡率的显著成效

林州食管癌高发现场防治研究基地创建五十年来,在各级党和政府的领导支持下,认真贯彻党的路线、方针和政策,弘扬求实、创新、团结、献身的科学精神,坚持以人为本、预防为主、防治研相结合的战略方针,组织实施以政府为主导、领导专家群众相结合、多学科大协作攻“三关”、抓“三早”、降“两率”的对策和措施,取得降低发病率、死亡率50%的显著成效。为研究创建切合我国实际的癌症防控策略和措施提供了科学依据和实践经验。2008年在郑州召开第十届中国科协年会,省卫生厅、科技厅和抗癌协会组织举办了“食管癌防治战略专家论坛”,来自全国

各学科肿瘤院士专家总结交流了食管癌高发现场防治研究基地的成绩和经验。与会专家认为,林州食管癌高发现场防治研究基地的创建,推动了全国肿瘤高发现场防治研究基地的建设,加快了我国肿瘤科技事业的发展 and 人才成长,进一步提高了肿瘤防治水平,挽救了大批癌症患者的生命、保障高发区人民群众的健康,是 20 世纪我国肿瘤科技工作者的一大创举。

#### 4.2 食管癌防治研究还任重道远

当今食管癌的病因机制尚未完全阐明,目前还缺乏特异性早诊方法和特效治疗药物,现有的预防对策和措施还需进一步改进、完善和规范。特别是食管癌的二级预防,急需研究简便、经济、有效的早期筛查方法,优化防癌筛查方案。随着防癌普查的开展,早期癌发现日益增多,传统的根治手术和全量放疗已不适应早期食管癌患者,急需研究生物靶向治疗和各种微创治疗新技术。我国食管癌的病因和发病因素有明显的地区差异,各地食管癌的病因预防对策和措施要因地制宜,研究创新。阐明人类食管癌的病因需要有严格随机对照的人群病因预防试验研究结果作科学依据。进一步加强国内外多学科大协作攻关研究,为创建切合我国实际的癌症防控路径和经验作出新贡献。

#### 4.3 深入实践科学发展观,开创我国肿瘤防控新局面

2009 年庆祝建国六十周年,国家卫生部、河南省卫生厅、林州市政府等单位联合举办了“林州食管癌防治基地建设五十周年研讨会”,认真总结了我国食管癌高发现场防治研究的成绩和经验,表彰了为创

建食管癌防治研究基地作出突出贡献的老一代肿瘤学家的求实、创新、协作、献身的科学精神,希望与会专家为加快我国肿瘤科技事业发展谏言献策。与会专家建议进一步加强高发现场防治研究基地建设,推广现场防控“三早”成功经验。2010 年河南省抗癌协会邀请省内外肿瘤院士专家向省委建议“十二五组织实施肿瘤防治三早民生工程,有效提高治愈率、降低死亡率、减少发病率、节约医疗费用,切实解决群众看病难看病贵的问题”,受到了省委和省政府领导的重视和支持。省卫生厅根据卢展工书记的批示及时组织召开“河南省肿瘤防治三早民生工程座谈会”,根据专家意见研究制定了河南省十二五肿瘤防治三早民生工程实施方案。我们建议将全国肿瘤高发现场的成功经验纳入全国十二五肿瘤防控规划纲要,认真落实科学发展观,深化医疗卫生改革,开创我国肿瘤防控工作新局面。

#### 参考文献

- [1] 杨文献. 食管癌的流行病学特征. 杜百廉主编. 食管癌(M). 北京, 中国科技出版, 1994,30-63.
- [2] 杨文献. 食管癌的预防研究进展 [J]. 中国肿瘤, 1994,3(7): 15-177.
- [3] 陈君石, 闻芝梅主译. 食物、营养与癌症预防(M). 上海科技大学出版社, 1999,116.
- [4] 杨文献, 陆士新, 刘桂亭. 中国林州市食管癌高发区人群病因学预防效果观察[J]. 中国肿瘤, 2008,17(7):548-552.
- [5] 董志伟, 乔友林, 李连弟, 等. 中国癌症高发现场报告[J]. 中国肿瘤, 2008,18(1):4-9.
- [6] 冯国双, 马峻岭, 张联, 等. 中国癌症高发现场现状评价[J]. 中国肿瘤, 2010,19(4):220-224.
- [7] 杨观瑞. 食管癌筛查和早诊早治研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2010,19(1):18-23.
- [8] 程同吉, 连士勇, 刘志才, 等. 林州市食管癌现场回顾与展望[J]. 中国肿瘤, 2010,19(1):24-28.



# 淋巴瘤患者关爱家园项目

张广超<sup>1</sup>, 姜文奇, 朱 军, 石远凯, 王华庆, 洪小南, 张明智  
(中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会 ①中国抗癌协会, 天津 300384)

**摘要:**中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会在全国九个城市开展的“淋巴瘤患者关爱家园”项目试点工作取得了较好的社会效益。**目的:**1、了解中国淋巴瘤患者治疗现状,获得中国淋巴瘤患者治疗的资料和数据库;2、系统管理、规范治疗,通过对淋巴瘤患者系统的随访和管理,使患者能够得到充分的专业咨询和教育;3、传递信心、关爱患者,让患者接受规范治疗的同时体会到社会的关爱。**方法:**1、开设淋巴瘤患者康复课堂,邀请临床、病理专家和护士长进行授课;2、媒体传播和专家义诊,提供专业咨询、媒体和网站宣传,普及社会公众及患者对淋巴瘤疾病的认知程度;3、开通患者教育服务免费咨询热线,为患者提供淋巴瘤科普知识咨询服务;4、建立患者教育科普网站、编印教育手册、海报等教育资料,传播淋巴瘤规范诊疗及康复的知识。**结果:**1、仅半年时间参加项目的淋巴瘤患者已达 400 多例;2、项目在北京肿瘤医院等 9 所医院开展的淋巴瘤患者康复课堂,受到患者的欢迎与好评;3、患者教育服务热线提供的疗程提醒和复诊时间通知的服务使患者按时完成标准治疗,提高了患者治疗的依从性;4、项目制作的淋巴瘤患者教育资料和关爱网站更好地指导了淋巴瘤患者的日常康复;5、目前参加项目医院已经达到 37 家,将会有更多的患者获益。**结论:**1、该项目能够为肿瘤患者教育提供一个全面、高效的科普宣传平台,不仅使广大患者切身获益,还对患者家属、易感人群、各领域医疗从业者以及广大社会人群具有直接教育意义。2、淋巴瘤患者关爱家园项目实施后普及了科普知识,增加了早诊率,更加有效抗击淋巴瘤;3、该项目顺应了医疗模式从生物医学模式向人文医学模式转变的要求,在一定程度上起到了稳定医疗秩序、促进社会和谐的作用。

**关键词:**淋巴瘤;患者;关爱

## THE PILOT WORK OF “LYMPHOMA PATIENTS LOVE HOME”

ZHANG Guangchao, JIANG Wenqi, ZHU Jun, SHI Yuankai, WANG Huaqing, HONG Xiaonan, ZHANG Mingzhi  
(The Committee of Malignant Lymphoma, Chinese Anti-Cancer Association, Tianjin, 300384)

**Abstract:** Committee of Malignant Lymphoma, Chinese Anti-cancer Association has launched the pilot work of "Lymphoma Patients Love Home" in nine cities across the country since December 26, 2010. **Purposes:** 1. To understand the treatment status quo of Chinese lymphoma patients, and to obtain the information and databases of Chinese lymphoma patients; 2. To systemize the management and standardize the treatment so as to make patients get fully professional advice and education through systematic follow-up and management for lymphoma patients; 3. To transmit confidence and care about patients, so that they can feel the public's love while receiving standard treatment. **Methods:** 1. Set up the rehabilitation class for lymphoma patients; 2. Media propagation and experts volunteer medical consultation to provide professional consultation; 3. Open the patient education service free hotline of the lymphoma patient love home project; 4. Establish patient education popular science website, as well as compile and print educational materials such as education brochures, posters, etc. **Results:** 1. As of June 2011, more than 400 lymphoma patients have participated in the project, and the treatment compliance of these patients has been generally improved; 2. The rehabilitation classes for lymphoma patients carried out in hospitals such as the Chinese Academy of Medical Sciences are popular and have good reputation among patients; 3. Patient education service hotline has improved the treatment compliance of patients; 4. A kick-off meeting for newly-joining hospitals was held on July 9, 2011, so the number of hospitals involved in the project has reached 37. **Conclusions:** 1. The project can provide a complete and efficient popular science propaganda platform for cancer patient education; 2. The lymphoma patients love home project is committed to providing the comprehensive patient education, which has increased the chances of early diagnosis and improved the life quality of patients; 3. The project conforms to the changing requirements of medical model to humanistic medicine model from the biological medicine model, which has played a role in stabilizing medical order and promoting social harmony to a certain extent.

**Keywords:** lymphoma; patients; love

中国肿瘤发病率呈逐年上升的态势, 公众只有增强防癌及治疗意识, 才能自觉遵循健康的生活行为。早期有效预防有助于降低肿瘤发病率, 早期规范治疗则是保证肿瘤患者生活质量的关键, 而提高患者对疾病的认识程度又成为达到理想疗效的前提。肿瘤患者教育能够提供一个全面、高效的科普宣传平台, 不仅使广大患者切身获益, 还对患者家属、易感人群以及各领域医疗从业者具有直接教育意义。

为此, 中国抗癌协会和中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会于 2010 年底, 在全国九个城市开展了“淋巴瘤患者关爱家园项目”, 旨在为淋巴瘤患者和医护人员建立一个全面的、高效的淋巴瘤患者教育和管理的沟通平台, 从而科学规范的管理淋巴瘤患者, 让淋巴瘤患者在接受规范化治疗的同时, 感受更多来

自医生、护士等专业人士的关爱服务, 帮助患者树立战胜疾病的信心。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

2010 年 12 月 26 日至 2011 年 6 月 30 日, 全国九所肿瘤专科医院住院治疗或虽已经出院但是还在随访之中的淋巴瘤患者及家属, 共计 400 例患者。

### 1.2 研究目的

#### 1.2.1 了解中国淋巴瘤患者治疗现状

获得中国淋巴瘤患者治疗的资料和数据库。

#### 1.2.2 系统管理、规范治疗

通过对淋巴瘤患者系统的随访和管理, 使患者能够得到充分的专业咨询和教育。

#### 1.2.3 传递信心、关爱患者



为淋巴瘤患者提供更多专业的关爱服务。

### 1.3 研究方法

1.3.1 开设淋巴瘤患者康复课堂，内容涉及诊断、治疗、康复等方面，邀请临床专家、病理专家和护士长进行授课。

1.3.2 通过媒体和网站进行宣传、专家义诊，报道传播淋巴瘤相关知识，通过提供专业咨询，普及大众及患者对淋巴瘤疾病的认知。

#### 1.3.3 开通患者教育服务热线

项目专职护士会定期随访患者，进行疗程提醒和复诊建议使患者能够获得标准治疗。

1.3.4 建立患者教育科普网站、编印教育手册、海报等教育资料，以科普的性质传播淋巴瘤诊疗规范及康复知识。

## 2 结果

2.1 截至到 2011 年 6 月底，参加项目的淋巴瘤患者已经达到 400 例。这些患者的治疗依从性普遍提高。

2.2 项目在北京肿瘤医院，中国医学院肿瘤医院，中国医科大学第一附属医院等医院开展的淋巴瘤患者康复课堂，受到患者的欢迎与好评。在康复课堂设立了答疑互动环节，成为传递淋巴瘤知识和专家与患者沟通的良好平台。患者及家属都表示获得了许多具有指导性的知识，更加坚定了战胜淋巴瘤的信心。

2.3 患者教育服务热线提供的疗程提醒和复诊时间的服务，使患者可以及时、按时就诊，完成标准治疗，从而提高了患者治疗的依从性，受到很多患者和医护人员的赞同。

2.4 项目制作的淋巴瘤患者教育资料在九所试点医院供不应求，加上项目的关爱网站，都成为患者获得淋巴瘤科普知识的重要途径，指导淋巴瘤患者的日常康复。

2.5 2011 年 7 月 9 日，又召开了新加入医院的启

动会，项目医院已经达到 37 家，将会有更多的患者获益，提高治疗依从性，获得标准治疗，增加治愈机会。

## 3 讨论

开展患者教育是医学模式转变的要求。近半个世纪医学模式从生物医学模式转变为人文医学模式，医学的任务从单纯的治病转变为防病、治病和保健；行医方式也从医生主导转为医患共同参与。医生诊治要符合科学原则，但同时又必须遵循以人为本的人文医学原则，即患者甚至家属要有知情权、参与权。所以让患者理解医学诊治的科学原则就必须对他们进行医学教育以适应医学模式转变的要求。该项目顺应了医疗模式转变的要求，在一定程度上起到了稳定医疗秩序、促进社会和谐的作用。

目前，我国还没有系统和规范的肿瘤患者教育体系，在患者和全社会的层面贯彻执行规范的肿瘤诊治和康复等工作。为此中国抗癌协会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会在罗氏制药的支持下率先于 2010 年 12 月在厦门启动了“中国肿瘤患者规范教育”项目。项目以拯救生命、提升健康为宗旨，致力于提供全面综合的患者教育、权威专家咨询服务等工作，达到有效抗击肿瘤，减少患者死亡率，提高患者及其家庭生活质量的的目的，最终为全社会谋福祉。

开展肿瘤患者教育的重要性。近年来，随着工业化进程的加速、环境的恶化和人民群众生活方式的改变，中国肿瘤发病率也呈逐年上升的态势，而且癌谱分布也发生了变化，呈现发展中国家高发肿瘤如肝癌、胃癌、食管癌等和发达国家高发肿瘤，如乳腺癌、结直肠癌、淋巴瘤发病率同时增加的趋势。早期规范治疗是肿瘤患者重获健康的关键，医生对此已有共识，各专业委员会均在制定各种规范。但是另一个层面，也是非常关键的，是如何提高患者对疾病的认知。肿瘤患者教育能够提供一全面、高效的科普宣传平台，不仅可使广大患者切身获益，而且还可对



全社会包括患者家属、高危人群具有直接的教育意义,有利于癌症的防控、康复,提高全民健康素质。

参考文献

- [1] 董志伟.中国癌症研究进展.第 7 卷,中国主要癌症的筛查及早诊早治[M].北京:北京大学医学出版社,2004.12.  
[2] 孙燕.《内科肿瘤学》[M].北京:人民卫生出版社,2001.9.

[3] 李隆玉,乔志强,漆小玲.江西靖安现场介绍! A].董志伟.中国癌症研究进展(8)-中国癌症高发现场防治工作[M].北京:北京大学医学出版社,2007.204—208.

[4] 阳锡洲,贺达仁,蔡太生.中末期癌症病人诊治中的心理特征与人文关怀[J].医学与哲学,2005,26(7):59-60.

[5] 徐光炜主编.肿瘤可防可治(第二版)[M].北京:人民卫生出版社,2007.



# 恶性肿瘤骨转移相关生化指标研究

李艳萍, 高 宏

(首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心, 北京 100038)

**摘要:**部分恶性肿瘤有亲骨性,如乳腺癌、前列腺癌等。骨转移可导致骨质疏松、高血钙症、脊髓压迫和病理性骨折等并发症。若能早期诊断骨转移、早期治疗,将会极大地改善患者的预后提高其生活质量,延长生存期。如不适当治疗,骨转移会导致严重的并发症,增加死亡率,生存质量下降。目前骨转移肿瘤的诊断手段主要有核素骨显像(ECT)、X线平片、CT及MRI等4种方法,均有一定的局限性,因此,人们一直在寻求简便可行,易于推广且能对疗效进行观察的血清学方法来诊断骨转移。本文综述骨吸收生化指标中I型胶原碳端肽、尿羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)、N-氮端肽(N-telopeptide, NTX)、吡啶酚(pyridinoline, PYD)和脱氧吡啶酚(hydroxypyridinoline, DPD)、氮端肽(NTX)碳端肽(C-telopeptide, CTX);骨形成生化指标中骨钙素,碱性磷酸酶, I型前胶原氮端前肽(PICP)和PINP其他生化指标中苯丙酸诺龙 A(Activin A)、钙感受器(calcium-sensing receptor, CaR)在骨转移中的研究进展。骨转移的生化指标和传统的影像学诊断方法相比较,有着非侵袭性、特异性、简便快速、能反映骨极小的变化以及早期评价骨转移疗效等方面的优点而越来越显示出其优越性。但骨生化指标的连续性监测能否早于影像学而发现骨转移至今尚无定论,仍需大量的前瞻性研究来寻找出答案。

**关键词:**恶性肿瘤;骨转移;指标

## ASSOCIATED BIOCHEMICAL INDICATORS RESEARCH OF CANCER BONE METASTASIS

LI Yanping, GAO Hong

(Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University 10 Tieyi Rd, Yangfangdian, Haidian district, Beijing 100038)

**Abstract:** Part of the malignant tumor have the tendency to close osseous, such as breast and prostate cancer. Bone metastasis can lead to osteoporosis, high blood calcium diseases, spinal cord compression and pathologic fracture complication. It will greatly improve the prognosis of patients, improve the quality of life, prolonging the survival time. if early diagnosis and treatment of bone metastases can be made. If treatment is not appropriate, bone metastasis can lead to serious complications, increasing mortality, decreasing survival quality. At present the mainly methods of bone metastasis are nuclide bone imaging (ECT), X-ray, CT and MRI. All have some limitations, therefore, people have been seeking a simple, feasible, and easy serology method to generalize and observe the curative effect bone metastasis. In this paper, we summarize the research progress of bone biochemical indicators such as the bone absorption in the biochemical I collagen, type the carbon peptide, hydroxyproline (HYP), N-telopeptide, (NTX), pyridinoline (PYD) and deoxypyridinoline (DPD), nitrogen hydroxypyridinoline, the peptide (NTX), C-telopeptide (CTX); Bone formation biochemical indicators include osteocalcin, alkaline phosphatase, PICP and PINP. Other biochemical index of Activin A and calcium-sensing receptor (CaR). Compared with traditional imaging diagnosis methods, Bone metastases biochemical markers more and more shows its superiorities such as noninvasive, specificity, simple, rapid and it can reflect the tiny bone changes and early evaluation. But whether the continuous monitoring of bone biochemical index can find bone metastasis before imaging is uncertain so far, a lot of prospective research still needs to find out the answer.

**Keywords:** malignant tumor; bone metastasis; marker

有些恶性肿瘤如乳腺癌,易发生骨骼转移,发生率约 30%~45%,晚期乳腺癌中骨转移很常见,约占 47~85%,尸检中发病率更高<sup>[1]</sup>。骨转移可导致骨质疏松、高血钙症、脊髓压迫和病理性骨折等并发症。若能早期诊断骨转移、早期治疗,将会极大地改善患者的预后,提高其生活质量,延长生存期。如不适当治疗,骨转移会导致严重的并发症,增加死亡率,生存质量下降。

目前骨转移肿瘤的诊断手段主要有核素骨显像 (ECT)、X 线平片、CT 及 MRI 等 4 种方法。MRI 诊断骨转移灵敏度虽高,但因成本高,应用受到一定限制。其中使用标记二磷酸盐的 TC-99m 放射性核素骨显像是最广泛使用和接受的方法。但乳腺癌 I 期和 II 期的骨显像阳性率仅 2%~8%,且多为孤立病灶,III 期为 27%~39%,IV 期则为 56%~85%。ECT 可比 CT、X 线片检测提早 3~6 个月发现骨转移,已成为临床最常用的检查手段,这一点勿用质疑,国内外医生及

研究者已达成共识<sup>[2]</sup>。然而骨扫描检查仍然存在缺点和不足,如其高灵敏度,低特异性的特点,可造成假阳性,甚至骨炎症、退变或骨折等都可能出现阳性。骨显像能灵敏反映骨的代谢和血流改变,然而骨显像需价格昂贵的 SPECT 仪,检查设备不是所有医院都具备,检查费用偏高,且对病人及医务人员有一定的放射性损伤。因此,人们一直在寻求简便可行,易于推广且能对疗效进行观察的血清学方法来诊断骨转移。

## 1 骨吸收生化指标

### 1.1 I 型胶原碳端肽

I 型胶原碳端肽 (carboxyterminal telopeptide of type I) 由于恶性肿瘤骨转移中大部分是破骨型改变,所以骨吸收生化指标应用价值最大。I 型胶原是人体最丰富的胶原蛋白形式,是骨组织中唯一的胶原,占骨质的 90%,I 型胶原吡啶交联肽 (ICTP) 是 I 型胶原的特异性成份,也是目前唯一知道从构成



胶原纤维分子中释出的胶联。只来源于破坏的成熟的骨基质,不会在新骨形成过程中从新形成的骨质中产生,以完整的免疫源性肽形式进入血中,不再进一步分解,是新发现的溶骨指标,能直接反映溶骨的范围,且不受摄入食物的影响<sup>[3]</sup>。大部分骨代谢指标会有明显变化,在鉴别某些骨骼疾病时会有困难。而 ICTP 受其影响很小,只反映骨骼疾病的变化。ICTP 在生理性骨代谢中的反应迟缓,它的变化反应骨质病理性破坏<sup>[4]</sup>。

Kong 等研究了 96 例非小细胞肺癌,检测血中 ICTP、BAP(碱性磷酸酶),beta-碳端肽(beta-CTX)、降钙素(OC)水平,30 例其他肺部疾病者为对照组。61 例骨转移者较 35 例无转移者 ICTP 与 beta-CTX 明显增高,其中 ICTP 增高更显著<sup>[5]</sup>。Koopmans 等检测前列腺癌骨转移,发现在骨转移病例中 I 型前胶原氮端前肽(PINP)及 ICTP 较骨扫描提早 8 个月发现前列腺癌骨转移。转移组较未转移组两者明显增高<sup>[6]</sup>。有学者研究发现 ICTP 诊断骨转移的准确性、特异性、灵敏度均较骨显像为佳。ICTP 升高说明可能有早期的亚临床骨转移,随访研究表明 ICTP 至少比骨显像早半年以上发现骨转移。若 ICTP 低于正常值则骨转移的可能性较低,相反,高于正常值则骨转移可能性大。ICTP 值在多发转移较单发转移中明显增高,差异显著,且 ICTP 能反应骨转移的进展程度<sup>[7]</sup>。Chrapko 用放免法检测了 60 例可疑骨转移病人血中骨形成指标 ICTP 和 PINP,同时所有病人行 ECT 检查。72%病人发现全身骨扫描热点,按热点多少分三组,10 个以下为第一组,10~20 个为第二组,30 个以上为第三组。结果发现:ICTP 值增高在第二组与第一组,第三组与第二组,第三组与第一组之间均有统计学差异。从而提示 ICTP 反应了骨转移的范围,广泛转移的病人 ICTP 值明显增高<sup>[8]</sup>。还有学者发现 ICTP 增高的病人,预后差生存期缩短,提示 ICTP 可用于恶性肿瘤预后的评估。此方法是骨转移方法的必要

补充,且有助于确定骨扫描的检测时间<sup>[9]</sup>。还有些研究者对 88 例 21-82 岁恶性肿瘤病人行前瞻性研究,发现骨转移 21 例,骨扫描发现 19 例,敏感性为 90%,ICTP 敏感为 71%,特异性为 42%,提示现有的血生化指标不足以取代骨扫描的地位<sup>[10,11]</sup>。CA-153 是乳腺细胞上皮表面糖蛋白的变体,是监视乳腺癌的重要抗原,在反映乳腺癌转移方面有相当高的敏感性和特异性,在诊断乳腺癌病人骨转移时有其独特的价值,且转移病灶越多,范围越广,CA153 水平越高。故可用于判断乳腺癌病人的进展与转移并监视治疗和复发,是相关性较高的乳腺癌标志物。有学者认为 ICTP 和 CA 15-3 相结合是诊断乳腺癌骨转移的可靠方法。CA15-3 单独检测骨转移敏感性为 78%,特异性 86%,当 ICTP 与 CA15-3、CEA 相结合时,敏感性和特异性增加到 82% 和 96%<sup>[12]</sup>。

## 1.2 其他骨吸收指标

尿羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)、N-氮端肽(N-telopeptide, NTX)是 I 型胶原的降解产物,但其敏感性及特异性欠佳<sup>[13]</sup>。吡啶酚(pyridinoline, PYD)和脱氧吡啶酚(hydroxypyridinoline, DPD)是在许多组织的胶原成分中存在的成熟交联氨基酸,检测其尿中含量对早期预测乳腺癌骨转移有一定价值<sup>[14]</sup>。I 型胶原的代谢产物 PYD 和 DPD 能较好地反映骨的吸收率,对骨转移的病情和疗效观察具有较高的临床价值。然而 PYD 和 DPD 的检测,操作烦琐要求高,难以在临床普及。氮端肽(NTX)为骨 I 型胶原纤维的分子间交联物质,具有独特的氨基酸序列及交联氮端肽定位。被认为是骨分解破坏特异性较好的指标。碳端肽(C-telopeptide, CTX)也是反应骨破坏较好的指标,并能用于评价双磷酸盐治疗骨转移的疗效<sup>[15]</sup>。

## 2 骨形成生化指标

### 2.1 碱性磷酸酶

血清总碱性磷酸酶(TALP)在体内分布广泛,有多种同工酶,肝胆损伤,肝癌等均可致 ALP 升高,对

骨转移癌的诊断及疗效观察缺乏特异性且易受其他因素的影响<sup>[6]</sup>。骨特异性碱性磷酸酶(BALP)的单抗已用于临床并特异性地测定成骨细胞活性,但由于恶性肿瘤骨转移大多为破骨型,所以 BALP 的

应用受到限制。

## 2.2 骨钙素

是骨和牙质特异性的小分子非胶原蛋白。当骨形成大于骨吸收过程时骨钙素便成为一个骨形成的特异性指标。但有研究者研究发现临床用骨扫描或骨髓活检发现有骨转移患者中仅一半以下伴血浆骨钙素升高,而且血浆骨钙素的升高也可出现在无骨转移的患者。因此,血浆骨钙素不能作为骨转移的参考指标。

## 2.3 I 型前胶原氮端前肽(PICP)和 PINP

有学者研究 373 例腋淋巴结阳性乳腺癌,随访 45 个月,120 例(32%)出现疾病再发,PINP 水平在转移性疾病中明显升高,特别在骨转移病人中,明显增高,差异有统计学意义<sup>[7]</sup>。有研究者发现 PICP 和 PINP 的升高可作为一个逐渐变化的指标,但两者在早期诊断中的敏感性都很低。

## 3 其他生化指标

一种细胞因子苯丙酸诺龙 A(Activin A)可能参与骨转移的病理生理过程,成为骨转移治疗的靶点和新的骨转移预测指标<sup>[8]</sup>。钙感受器(calcium-sensing receptor, CaR)在原发性乳腺癌中普遍存在。CaR 调控在骨转移过程中刺激溶骨的 PTHrP 分泌。研究表明,免疫组化法 CaR 表达阳性者更易于发生骨转移<sup>[9]</sup>。

综上所述,骨转移的生化指标和传统的影像学诊断方法相比较,有着非侵袭性、特异性、简便快速、能反映骨极小的变化以及早期评价骨转移疗效等方面的优点而越来越显示出其优越性。但骨生化指标的连续性监测能否早于影像学而发现骨转移至今尚无定论,仍需大量的前瞻性研究来寻找出答案。

## 参考文献

- [1] Martin TJ, Moseley JM. Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(4):271-284
- [2] 侯少洋,张月梅,王建军.中国肿瘤临床与康复.120 例乳腺癌骨转移核素显像特点分析. 2004;11(4):320-321
- [3] Takahashi S. Evaluation of cancer-induced bone diseases by bone metabolic marker. *Clin Calcium*. 2006;16(4):49-58.
- [4] Ylisirmio S, Sassi ML, Risteli J, et al. Serum type I collagen degradation markers, ICTP and CrossLaps, are factors for poor survival in lung cancer. *Anticancer Res*, 1999;19(6C):5577-5581.
- [5] Kong QQ, Sun TW, Dou QY, et al. Beta-CTX and ICTP act as indicators of skeletal metastasis status in male patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*. 2007 ;22(3):214-220.
- [6] Koopmans N, de Jong IJ, Breeuwisma AJ, et al. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol*. 2007 ;178(3):849-853
- [7] Maemura M, Iino Y, Yokoe T, et al. Serum concentration of pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep*. 2000 ;7(6): 1333-1338.
- [8] Chrapko BE, Nocuń A, Go?ebiewska R, et al. Bone turnover markers and bone scintigraphy in the evaluation of the skeletal metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2005;8(2):100-104.
- [9] Voorzanger-Rousselot N, Juillet F, Mareau E. Association of 12 serum biochemical markers of angiogenesis, tumour invasion and bone turnover with bone metastases from breast cancer: a cross-sectional and longitudinal evaluation. 2006;21;95(4):506-514.
- [10] Schoenberger J, Rozeboom S, Wirthgen-Beyer E, Eilles C. Evaluation of the clinical value of bone metabolic parameters for the screening of osseous metastases compared to bone scintigraphy. *BMC Nucl Med*. 2004;4;4(1):3
- [11] Ebert W, Muley T, Herb KP, Schmidt-Gayk H. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. *Anticancer Res*. 2004 ;24(5B): 3193-3201.
- [12] Zissimopoulos A, Petrakis G, Stellos K, et al. Procollagen-I, collagen telopeptide I, CEA, CA 15-3 as compared to bone scintigraphy in patients with breast cancer. *Hell J Nucl Med*. 2006;9 (1):60-64.
- [13] Vinholes J, Coleman R, Lacombe D, et al. Assessment of bone response to systemic therapy in an EORTC trial: preliminary experience with the use of collagen cross-link excretion. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer*. 1999 ;80(1-2):221-228.
- [14] Chung YC, Ku CH, Chao TY, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):424-428.
- [15] Wada N, Fujisaki M, Ishii S, et al. Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. *Breast Can-*



cer. 2001;8(2):131-137.

[16] 文苑. 骨碱性磷酸酶的检测方法和临床应用. 国外医学生物化学与检验学分册, 1999, 209(2):64

[17] Jukkola A, Bloigu R, Holli K, et al. Postoperative PINP in serum reflects metastatic potential and poor survival in node-positive breast cancer. *Anticancer Res.* 2001 ;21(4B):2873-2876.

[18] Leto G, Incorvaia L, Badalamenti G, et al. Activin A circu-

lating levels in patients with bone metastasis from breast or prostate cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2006;23(2):117-122.

[19] Mihai R, Stevens J, McKinney C, et al. Expression of the calcium receptor in human breast cancer—a potential new marker predicting the risk of bone metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2006 ;32(5):511-515.

# $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗前列腺癌骨转移 27 例疗效分析

崔学军<sup>1</sup>, 刘增礼<sup>2</sup>, 张俊<sup>2</sup>, 杨仪<sup>2</sup>

(1.南通市肿瘤医院核医学科, 江苏南通 226361;

2.苏州大学附属第二医院核医学科, 江苏苏州 215004)

**摘要:**探讨氯化锶( $^{89}\text{SrCl}_2$ )治疗前列腺癌骨转移的疗效。**方法:**采用静脉注射  $^{89}\text{SrCl}_2$  (1.48~2.22MBq/kg 体重) 治疗 27 例患者前列腺癌骨转移病灶及疼痛。随访时间 6 个月。结果  $^{89}\text{SrCl}_2$  治疗后无效 4 例, 占 14.8%; 有效 16 例, 占 59.3%; 显效 7 例, 占 25.9%。总有效率为 85.2%。部分患者复查骨显像显示, 原异常浓聚影明显缩小、减少和(或)消失。PSA 检查 15 例(55.5%)较治疗前下降, 4 例(14.8%)降至 20ng/ml 以下。70.4% 患者在接受  $^{89}\text{SrCl}_2$  治疗后, 白细胞和血小板计数轻度下降, 在 3~5 个月内恢复到治疗前水平。**结论:**  $^{89}\text{SrCl}_2$  可以安全、有效地缓解骨转移癌所致疼痛。

**关键词:**氯化锶; 前列腺癌; 骨转移; 前列腺特异性抗原

## ANALYSIS OF THE EFFECTS OF STRONTIUM-89 THERAPY IN 27 PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASES

CUI Xuejun, LIU Zengli, ZHANG Jun, et al

(1.Department of Nuclear Medicine, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China; 2.Department of Nuclear Medicine, Second Affiliated Hospital to Suzhou University, Suzhou 215004, China)

**Abstract:** To assess the clinical effects of  $^{89}\text{SrCl}_2$  (Ke xing Inc, Shanghai) as a palliative therapy method for prostate cancer patients with bone metastases. **Methods** In 27 patients, a dose of 1.48~2.22 MBq/kg (40~60uCi/kg) iv infusion of  $^{89}\text{SrCl}_2$  was given. 6 months was followed up. **Results:** In 4 patients (14.8%) there was noneffective, 16 patients (59.3%) showed moderately effective, 7 patients (25.9%) showed markedly effective. Repeated bone scans of patients showed that the metastatic foci in the bone became smaller or even disappeared gradually after the treatment. Markedly prostate specific antigen (PSA) response was seen in 15 (55.5%) patients tested, PSA was less than 20ng/ml in 4 of them. Approximately 70.4% of patients experienced slight bone marrow depression attributable to  $^{89}\text{SrCl}_2$ , which would return to the pre-treatment level within 3~5 months. **Conclusion:**  $^{89}\text{SrCl}_2$  is effective and safe for the relief of bone pain in prostate cancer patients with bony metastases.

**Keywords:**  $^{89}\text{SrCl}_2$ ; prostate cancer; bone metastases; PSA



前列腺癌是老年男性常见恶性肿瘤之一,骨转移的发生率较高,国外报道为70%<sup>[1]</sup>。约60%~70%出现剧烈疼痛,严重影响患者生活质量,氯化锶(<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>)是一种用于转移性骨肿瘤所致疼痛的姑息治疗的放射性药物,1941年首次被用于前列腺癌骨转移患者,获得较好疗效,大量临床应用是在70年代中后期开始的。我们自2003年1月至2005年3月采用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗27例前列腺癌骨转移癌患者,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

27例前列腺癌骨转移癌患者,平均年龄66.3(55~88)岁,病程为2~24个月。全部患者均经骨显像、X线骨片、CT和(或)MRI以及病理检查确诊为广泛转移性骨肿瘤,其骨转移灶经骨显像证实为异常放射性浓聚影(成骨性损伤),有不同程度的骨痛、伴或不伴活动受限。治疗前查前列腺特异性抗原(PSA)均大于20ng/ml,肝肾功能正常,无脊椎病理性骨折或脊髓压迫症,白细胞计数 $>3.2 \times 10^9/L$ ,血小板 $>80 \times 10^9/L$ 。27例患者在接受<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗前1个月内和治疗后1个月内未进行过放、化疗。

### 1.2 治疗方法

<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>由上海科兴公司提供,为无色澄清液体,剂量为1.48~2.22 MBq/kg体重,静脉注射。一次为一个疗程,约17.8%的患者进行了第2次重复治疗,重复治疗的剂量不变,间隔时间为3个月。

### 1.3 随访和疗效判断

本组患者随访时间3~6月,定期复查PSA、SPECT骨扫描及血象,观察疼痛、睡眠和活动能力的改善情况。患者血液学毒性反应的判断参照WHO血液学急性、亚急性毒性反应(成人)分度标准。疗效评价分为3级:显效(3级):疼痛基本消失,睡眠好,活动能力基本恢复正常,部分患者复查骨显像示异常浓聚影明显缩小和(或)减少,PSA小于20ng/ml;有效(2级):疼痛明显减轻,睡眠和活动能力明显改善,

PSA较治疗前降低;无效(1级):疼痛无明显变化,睡眠和活动能力无改善,PSA较治疗前未降低。显效和有效的病例相加为总有效病例。

## 2 结果

### 2.1 疗效分析

本组患者中,无效4例,占14.8%;有效16例,占59.3%;显效7例,占25.9%。总有效率为85.2%。镇痛效果出现在静脉注射<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>后24h至32d(此段时间未进行其他相关治疗),大多数患者在5~14d内,平均为8d。疗效维持时间32d至6个月以上(一次治疗)。有14.8%的患者曾出现反跳痛(闪烁反应),即静脉注射<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>后2~8d疼痛加重,持续约2~5d,以后疼痛逐渐缓解,且比治疗前明显减轻。部分患者在治疗后4~6个月骨显像显示异常浓聚影变淡、缩小、甚至消失;部分患者在治疗后3~5个月内原疼痛部位明显缓解,但不久其他部位又出现疼痛,骨显像和X线骨片证实在原病灶改善的同时又有新的骨转移灶发生。PSA检查15例(55.5%)出现不同程度下降,其中4例(14.8%) $<20\text{ng/ml}$ 。

### 2.2 毒副作用

<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>的主要毒副作用为血液学的毒性反应。本组患者中8例(29.6%)在接受<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗3个月内血象无变化;6例(22.2%)有轻度下降,但一直维持在正常范围内;13例(48.2%)可见白细胞和血小板计数呈轻度下降(1度),大多数不经处理即可恢复到治疗前基线水平;所有患者均未出现感染、出血、蛋白尿、血尿、皮疹及其他过敏反应。

### 2.3 治疗后对社会的影响

由于 $\beta$ 射线的射程仅2~3mm,因此用药后患者对周围环境及工作人员均无明显的辐射影响,无需进行特殊防护,注射后患者可自由外出,不会造成公共危害。

## 3 讨论

前列腺癌患者骨转移发生率很高,局部放疗对



于局限骨转移灶有很好的姑息治疗作用,但对于多发骨转移病灶,局部放疗的作用有限。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 是一种亲骨性强的放射性药品,发射纯 $\beta$ 射线,能量为1.46MeV,半衰期50.6天。静脉注射后,很快积聚在骨组织内,其在骨转移灶的聚集量是正常骨的2~30倍,一次注射4mCi,一般疗效可维持3~6个月,注射后90天,其在骨转移灶内的滞留量仍可达20%~88%, $^{89}\text{SrCl}_2$ 产生的射线持续对病灶照射,可以使瘤细胞死亡,瘤体缩小,骨皮质张力降低,从而对骨癌引起的疼痛产生镇痛效果,可持久地维持药效,提高患者生活质量。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 用于治疗前列腺癌骨转移所致的骨痛,总有效率约75.0%~98.0%<sup>[2]</sup>。有10.0%~30.0%的患者疼痛完全消失,与<sup>[3]</sup>报道相符。疼痛缓解的标准是减少对止痛药的依赖、活动能力和睡眠状况改善、减少对放疗的进一步需要<sup>[4]</sup>。本组患者经 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后,有85.2%获得一定的镇痛效果,维持时间达32天至6个月以上,可见该治疗可以提高前列腺癌骨转移患者的生活质量,而且可以重复、安全地治疗,不会导致严重的骨髓抑制<sup>[5]</sup>。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗的另一个目的是使骨转移灶缩小或消失,以缓解病情。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 发射的 $\beta$ 射线能杀死肿瘤细胞,能抑制前列腺素的生成,达到减轻骨质溶解,修复骨质的作用。本组患者PSA检查15例(55.5%)出现不同程度下降,其中4例(14.8%) $<20\text{ng/ml}$ ,证明PSA与疼痛程度有明显相关性。另外发现本组中有些患者经 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后,在原转移病灶部位疼痛缓解的同时又出现新的疼痛部位,经骨显像和X线片证实为新生的转移灶,表明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 虽能预防和延缓骨痛的发生,但却难以预防和延缓新的转移灶的发生。这是因为若局部骨骼尚未出现成骨代谢活跃的转移性病灶, $^{89}\text{SrCl}_2$ 就不能在该部位大量聚集和滞留而发挥治疗作用<sup>[6]</sup>。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 的主要副作用为血液学毒性反应,部分患者在注射后出现轻度白细胞和血小板减少。本组70.4%患者在注射后出现轻度白细胞、血小板减少,

但均能恢复到治疗前水平,与多数文献报道一致,血象的变化与疗效无明显相关性。Smith等<sup>[7]</sup>认为,患者白细胞 $>2.4\times 10^9/\text{L}$ 、血小板 $>60\times 10^9/\text{L}$ 亦可进行 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。由于多数骨转移患者常交叉或合并使用放、化疗,对血象影响大,且考虑国人体质及年龄,因此我们在治疗中将适应证控制在白细胞计数 $>3.2\times 10^9/\text{L}$ 和血小板 $>80\times 10^9/\text{L}$ 。对于曾进行过化疗和(或)放疗而致白细胞和血小板降低的患者,先用药物进行治疗,使其达到上述标准并稳定至少1个月后再行 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。对近期进行过化疗而致血象极度抑制者,不给予 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 的治疗剂量一般以1.48~2.22MBq/kg体重为宜<sup>[8]</sup>。多数学者认为, $^{89}\text{SrCl}_2$ 的治疗剂量与血液学的毒性反应相关。本组27例患者的治疗剂量范围为1.48~2.22MBq/kg,从治疗效果和毒副作用来看,此剂量是合适的。

Pandit-Tasker等<sup>[9]</sup>认为就目前而言,放射性核素治疗是转移性骨痛治疗的首选,特别是针对前列腺癌骨转移痛。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 可以安全、有效地缓解前列腺癌骨转移所致骨痛,使患者生活质量改善,部分患者病灶缩小或消失,起到了缓解病情、延长生命的作用。

#### 参考文献

- [1] Petrovich Z, Baert L, Bagshaw MA, et al. Adenocarcinoma of the prostate: innovations in management[J]. Am J Clin Oncol, 1997, 20: 111-119.
- [2] Robinson GR, Spicer JA, Preston DF, et al. Treatment of metastatic bone pain with strontium-89[J]. Nucl Med Biol, 1987, 14: 219-222.
- [3] Uchiyama M, Narita H, Makino M, et al. Strontium-89 therapy and imaging with bremsstrahlung in bone metastases[J]. Clin Nucl Med, 1997, 22: 605-609.
- [4] Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 25: 805-813.
- [5] Robinson GR, Preston DF, Sxhiefelveln M, et al. Strontium-89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases[J]. JAMA, 1995, 274: 420-424.
- [6] Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer[J]. Radiotherapy Oncol, 1994, 31: 33-40.



[7] Smith H,Navani A,Fishman SM. Radiopharmaceuticals for palliation of painful osseous metastases[J]. Am J Hosp Palliat Med, 2004,21(4):303-313.

[8] Robinson RG,Preston DF,Spicer JA,et al. Radionuclide therapy of intractable bone pain; Emphasis on strontium-89[J]. Semin

Nucl Med,1992,22:28-32.

[9] Pandit-Tasker N,Batraki M,Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases[J]. J Nucl Med,2004,45(8):1358-1365.

# ATP-TCA 抗肿瘤药物敏感性 检测技术与复发或难治 NHL 临床治疗的相关性研究

杨磊, 宋诸臣, 徐小红, 蒋斌, 彭春雷, 魏金芝  
(南通市肿瘤医院内科, 南通 226361)

**摘要:** 采用三磷酸腺苷生物荧光法(ATP-TCA)对复发或难治非霍奇金淋巴瘤组织标本进行体外药敏试验,并分析其临床应用价值。**方法:** 应用 ATP-TCA 技术对复发或耐药淋巴瘤患者术后新鲜组织或胸腹水标本共 34 例进行体外药敏试验。**结果:** 淋巴瘤标本的药物敏感性具有个体差异性,不同化疗药物的体外抑瘤活性不同。ATP-TCA 组总有效率(RR)为 82.4%,完全缓解率(CR)为 52.9%;DICE 化疗组 RR 为 63.6%,CR 为 40.9%;GDP 化疗组 RR 为 62.3%,CR 为 26.4%。ATP-TCA 组的有效率分别与两对照组相比  $P$  均  $< 0.05$ 。**结论:** ATP-TCA 体外药敏检测结果与临床治疗反应有很好的相关性,是开展肿瘤个体化化疗的一种重要的体外药物筛选方法。

**关键词:** 三磷酸腺苷生物荧光法;非霍奇金淋巴瘤;体外药敏试验

## CORRELATION BETWEEN ATP BIOLUMINESCENCE TUMOR CHEMOSENSITIVITY ASSAY AND CLINICAL RESPONSE IN RECURRENT AND REFRACTORY NHL

YANG Lei, SONG Zhucheng, XU Xiaohong, JIANG Bing, PENG Chunlei, WEI Jinzhi  
(Department of Internal Medicine, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China)



**Abstract:** To determine the correlation between results of ATP bioluminescence tumor chemosensitivity assay (ATP-TCA) of human recurrent and refractory NHL specimens in vitro and clinical chemo-therapeutic responses of patients. **Methods:** Thirty-four freshly taken recurrent and refractory NHL specimens were tested in vitro for cancer chemosensitivity by ATP-TCA. **Results:** Drug sensitivity of NHL specimens have heterogeneity. Different drugs has different tumor growth inhibition ratio in vitro. Clinical outcome of the patients receiving chemotherapy according to in vitro assay was as following: response rate (RR, CR + PR) was 82.4%, complete response rate (CR) was 52.9%. In DICE case response rate was 63.6%, complete response rate was 40.9%. In GDP case response rate was 62.3%, complete response rate was 26.4%. In control cases which were significantly poorer than that in test group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results of ATP-TCA assay are correlated well with clinical treatment responses. The assay may be an important and useful method for individual-based chemotherapy of cancers.

**Keywords:** ATP bioluminescence; non-Hodgkin's lymphoma; tumor chemosensitivity assay

中高度恶性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的治疗以化疗为主, 传统 CHOP 方案 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) 是治疗中、高度恶性 NHL 初治患者公认的标准化疗方案, 有效率为 60%~80%<sup>[1]</sup>, 但 CHOP 方案化疗后失败或复发是 NHL 临床治疗的难题。DICE、MINE 和 EPOCH 等常见的解救治疗方案治疗缓解率仅为 30%~70%<sup>[2]</sup>。NHL 具有高度异质性和个体性, 实施肿瘤患者化学治疗的个体方案, 提高用药科学性, 是肿瘤临床医师和广大科研工作者的任务之一。我们应用本实验室建立的三磷酸腺苷生物荧光 (ATP-TCA) 技术, 体外检测 34 例复发或耐药淋巴瘤患者标本对 9 种抗癌药的药物敏感性, 并比较与临床治疗反应的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

采用前瞻性队列研究方法, 将 2006 年 1 月至 2009 年 8 月间在我院住院治疗的复发或耐药淋巴瘤患者随机分为药敏试验治疗组 34 例、DICE 化疗组 30 例、GDP 化疗组 53 例。(所有患者临床病理资料见表 1) 收集入组药敏试验治疗组患者的新鲜癌组织标本。患者年龄为 40~72 岁, 平均 54 岁。其中弥漫

大 B 细胞淋巴瘤 90 例, 外周 T 细胞淋巴瘤 13 例, NK/T 细胞淋巴瘤 5 例, 间变 T 细胞淋巴瘤 4 例, 滤泡淋巴瘤 2 例, 套细胞淋巴瘤 2 例, 前体 T 细胞淋巴瘤 1 例。入组标准: 年龄 18~75 岁; 病理学证实的非霍奇金淋巴瘤; Ann-Arbor 分期: II~IV 期; 一年内接受过 CHOP 或 CHOP 类方案两个或两个以上疗程。根据 WHO 标准有可测量的或可评估的病灶, 肝肾功能及骨髓功能良好。排除标准: 同时患有其他肿瘤, 有神经系统病变, 或患者不能理解研究的目的或不同意研究的要求。

### 1.2 化疗方案

DICE 方案: 地塞米松 10mg/m<sup>2</sup>, iv 第 1~4 天, 异环磷酰胺 1.2g/m<sup>2</sup>, iv 第 1~4 天, 每天用药后 0, 4, 8h 各用美司那 400mg; 顺铂 25mg/m<sup>2</sup>, iv 第 1~4 天; 足叶乙甙 60mg/m<sup>2</sup>, iv 第 1~4 天; 21 天为一周期。GDP 方案: 吉西他滨 1000mg/m<sup>2</sup>, iv 第 1 天和第 8 天, 地塞米松 40mg, iv 第 1~4 天, 顺铂 25mg/m<sup>2</sup>, iv, 第 1~3 天, 21 天为一个周期。ATP-TCA 组 34 例均进行了按体外药敏试验结果推荐的最佳方案化疗, 其中 14 例予 DICE 方案, 8 例予 GDP 方案, 6 例予 ICE 方案, 4 例予 DHAP 方案, 2 例予单药依托泊苷胶囊口服治疗。附: ICE 方案: 异环磷酰胺 1.2g/m<sup>2</sup>, iv 第 1~4 天, 每天

用药后 0,4,8h 各用美司那 400mg,iv; 卡铂 AUC=5 (最大 800mg)iv,第 1 天;足叶乙甙 60mg/m<sup>2</sup>,iv 第 1~4 天;21 天为一周期。DHAP 方案:地塞米松 40mg/m<sup>2</sup>,iv 第 1~4 天,顺铂 100mg/m<sup>2</sup>,iv 第 1 天,阿糖胞苷: 2000mg/m<sup>2</sup>,iv bid,第 2 天,21 天或 28 天为一个周期。

### 1.3 化疗药物

化疗药物 100%的测试药物浓度(TDC)见表 2。联合用药药物浓度同单药浓度。

表 1 3 组 NHL 患者临床特征

Characteristic	药敏试验组	DICE 化疗组	GDP 化疗组
Age(years)			
≤60	18	14	29
>60	16	16	24
ECOG			
0-1	31	28	52
2-3	3	2	1
Bulky disease			
No	27	25	37
Yes	7	5	16
Extranodal metastases			
0-1	30	26	47
≥2	4	4	6
Cell original			
T-cell	7	6	10
B-cell	27	24	43

表 2 所用化疗药物及剂量

药物	100%TDC(ug/ml)	公司
长春瑞滨(NVB)	1.00	江苏豪森药业
卡铂(CBP)	25.00	齐鲁制药厂
顺铂(DDP)	3.60	齐鲁制药厂
足叶乙甙(VP-16)	20.00	齐鲁制药厂
健择(GEM)	25.00	礼来公司
甲氨碟呤(MTX)	2.75	上海华联药业
米托蒽醌(MXT)	0.80	四川升和药
紫杉醇(PTX)	10.00	北京华素
阿糖胞苷(Ara-c)	25.00	上海华联药业

### 1.4 试剂和仪器

ATP-TCA 试剂盒,含混合消化酶、培养基、红细胞去除液、细胞 96 孔培养板、ATP 提取液和荧光酶-荧光素工作液(北京金紫晶生物医药技术有限公司)。荧光测定仪 MPL1 型(德国 Berthold 公司)。

### 1.5 体外药敏试验

无菌取新鲜淋巴瘤组织标本,在含抗生素培养基中浸泡 25min,剪成 0.5~1.0mm<sup>3</sup> 碎块,置 50ml 离心管中,加 10ml 含混合消化酶的培养基,37℃消化 2h,160 目筛网过滤,获单细胞悬液,用培养基洗 2 次。台盼蓝染色,计活肿瘤细胞数。先加待测药物 96 孔培养板,每个药物设 100%、50%、25%、12.5%、6.25%TDC5 个浓度,每个浓度 2 个平行孔,设 2 排(各 8 孔)无药孔作对照[一排为无药对照(M0),一排为最大抑制对照(M1)]。接种肿瘤细胞数为 2~4×10<sup>4</sup> 个/孔。37℃5%CO<sub>2</sub> 培养 5d,进行 ATP 测定。最大抑制对照孔加 50ul 最大抑制剂,其余各孔加 50ulATP 提取液,在震荡器上震荡 30s,置室温 5min。再次震荡混匀。每孔取 50ul 液体按相应位置加到荧光测试板内,再每孔加 50ul 荧光素-荧光酶混合液。震荡混匀 5s,立刻在荧光扫描仪上测定,结果经计算机软件分析药物各浓度抑制率,绘制抑制曲线,计算药物半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)和 90%抑制浓度(IC<sub>90</sub>),判定敏感程度。

### 1.6 药敏检测判定

参照 Kurbacher 等<sup>[9]</sup>判定标准:高度敏感(SS): IC<sub>90</sub><100%TDC,IC<sub>50</sub><25%TDC,以阳性+++ 表示;部分敏感(PS):IC<sub>90</sub>>100%TDC,IC<sub>50</sub><25%TDC,以++ 表示;低度敏感(WS):IC<sub>90</sub><100%TDC,IC<sub>50</sub>>25%TDC,以+ 表示;不敏感(R):IC<sub>90</sub>>100%TDC,IC<sub>50</sub>>25%TDC,以- 表示。高度敏感、部分敏感及低度敏感之和定义为敏感。

### 1.7 临床化疗疗效评价

按 RECIST 疗效评价标准进行,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive dis-



ease, PD)。接受 2 周期化疗者进入疗效评价。CR + PR 为有效率(RR)。

### 1.8 统计分析

使用 state8.0 软件,将数据输入数据库进行统计分析,统计方法主要采用  $\chi^2$  精确检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组的均衡性检验(表 1)

药敏试验治疗组、DICE 化疗组及 GDP 化疗组三组的年龄、ECOG 评分、B 组症状、结外淋巴结浸润、细胞来源分布差异均无统计学意义。

### 2.2 淋巴瘤标本的药物敏感性个体差异性

有 8 例患者有 9 个高敏感药物或方案,其余 26 例患者有 30 个中度敏感药物或方案。2 例典型化疗药物体外抑制肿瘤生长曲线:图 A 所示的病例对 GEM+DDP 高度敏感,而图 B 所示的病例对 VP-16 高度敏感。可见淋巴瘤标本的药物敏感性存在个体差异。

图 A

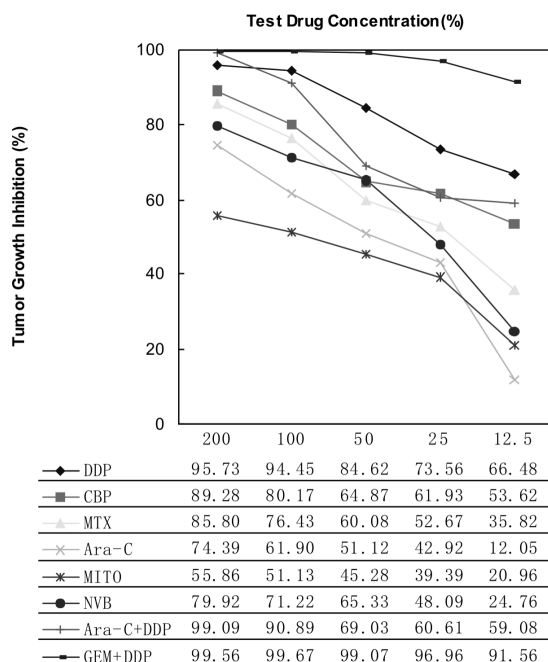
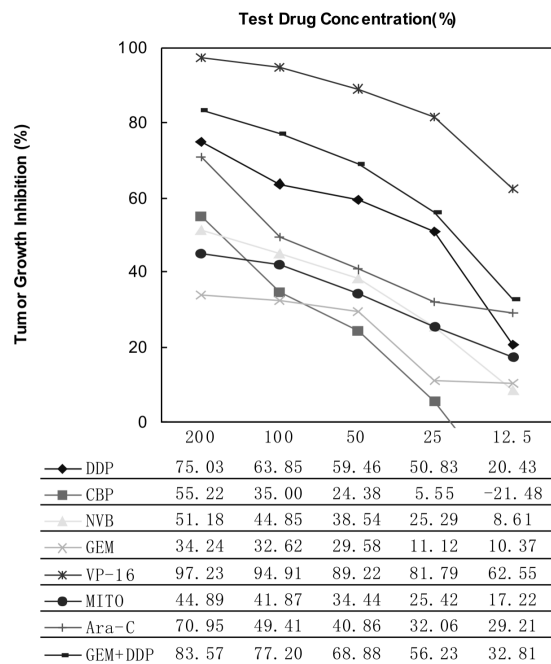


图 B



### 2.3 化疗药物的体外抑瘤活性

表 3 显示淋巴瘤标本对 9 种单药和 3 种联合用药方案的敏感性。在所测试的单药中,淋巴瘤标本对单药 VP-16 的敏感率最高,为 85.7%,淋巴瘤体外对单药物敏感的顺序为 VP-16>PTX > GEM > NVB = MXT > Ara-c > MTX > CBP > DDP, 分别为 85.7%、81.3%、69.6%、50.0%、30.4%、25.0%、23.1% 和 9.1%, 对种联合用药的敏感的顺序为:VP-16+ DDP> GEM+ DDP> Ara-c+ DDP。分别为 87.1%、87.0%和 50.0%。

### 2.4 药敏试验组与对照组的疗效比较

DICE 化疗组 30 例均进行了 2~7 个周期的 DICE 方案解救治疗,总有效率为 63.6%,CR 为 40.9%;GDP 化疗组 53 例均进行了 2~7 个周期的 GDP 方案解救治疗,总有效率为 62.3%,CR 为 26.4%;ATP-TCA 组 34 例均进行了按体外药敏试验结果推荐的最佳方案化疗 2~7 个周期,总有效率为 82.4%,CR 为 52.9%。ATP-TCA 组的有效率分别与两对照组相比  $P$  均  $< 0.05$ 。(表 3)

表 3 化疗药物的体外抑瘤活性

药物	敏感分级				体外有效率 (%)
	SS	PS	MS	R	
长春瑞滨(NVB)	1	7	0	8	50.0
卡铂(CBP)	0	2	1	10	23.1
顺铂(DDP)	0	0	2	20	9.1
足叶乙苷(VP-16)	8	2	2	2	85.7
健择(GEM)	4	12	0	7	69.6
甲氨蝶呤(MTX)	0	2	2	12	25.0
米托蒽醌(MXT)	10	2	1	13	50.0
紫杉醇(PTX)	9	2	2	3	81.3
阿糖胞苷(Ara-c)	2	4	1	16	30.4
GEM+DDP	18	2	0	3	87.0
Ara-c+ DDP	2	1	0	3	50.0
VP-16+ DDP	24	0	3	4	87.1

表 4 药敏试验组与对照组的疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	RR
ATP-TCA 组	18	10	4	2	82.4
DICE 组	10	8	3	9	60.0
GDP 组	14	19	15	5	62.3

ATP-TCA 组的有效率分别与两对照组相比  $P$  均  $< 0.05$ 。

### 3 讨论

体外药敏检测是指导临床化疗的一种必要而科学的试验手段。长期以来,人们寄希望于寻找一种与临床相关性较好的体外药敏试验方法。1983年, Moyer 等<sup>[3]</sup>提出内源性三磷酸腺苷(ATP)的数量可以反映细胞的活性度。随后, Kangas 等<sup>[4]</sup>、Kuzmits 等<sup>[5]</sup>相继证实该技术是一种敏感而可靠的确定各种细胞活性度的检测方法。1988年, Sevin 等将 ATP 生物荧光技术应用于卵巢癌体外肿瘤药物敏感性检测, 后经大量的临床实验证实, 该技术的应用大大提高了肿瘤治疗的疗效和针对性。ATP-TCA 是一个测定胞内 ATP 含量的技术。其原理是在有氧和 ATP 的条件下,

荧光酶催化荧光素发出荧光, 且强度与 ATP 含量呈正相关。又因为细胞死亡后, 胞内的 ATP 被迅速水解, 而活细胞中 ATP 含量基本恒定。所以, 所测得的胞内 ATP 含量可反映出存活细胞量。ATP-TCA 用于抗肿瘤药物的体外药敏检测的敏感性和可重复性均优于四唑蓝比色法(MTT)。ATP 肿瘤体外药敏试验的优点: 1) 敏感性高, 检测所需肿瘤细胞数极少, 最低 50~250 个细胞, 对非手术复发癌患者的细针穿刺活检标本也可检测。2) 能检测肿瘤细胞的总体杀伤情况, 对细胞增殖无依赖关系, 适于 G0 期细胞的药敏分析, 理论上对各种不同作用机制的药物都能测定。3) 采用荧光检测方法, 检测范围可达  $10^5$  级数, 且可定量<sup>[6]</sup>。MTT 法体外药敏试验是应用较多的一种方法, 1991 年被美国国立癌症研究会纳入抗癌药物筛选程序<sup>[7]</sup>, 2004 年 ATP-TCA 技术在美国已获医疗保险赔付<sup>[8]</sup>。本研究亦表明, ATP-TCA 技术对淋巴瘤治疗的临床意义并不亚于 MTT 法的价值, 具有灵敏度高、简单快速、可定量、所需细胞数少、稳定性好、价格适宜等特点。

通过检索 2010 年 11 月前的 MEDLINE, 国内外尚未见到有针对复发难治的非霍奇金淋巴瘤个体化化疗的专题报告。

淋巴瘤是化疗敏感性肿瘤之一。研究表明, 个体肿瘤对药物的敏感性与遗传基因有关, 因此不同患者淋巴瘤标本对化疗药物的敏感程度有明显的异质性。提示化疗前进行体外药敏检测, 可筛选出患者相对敏感的药物。本研究的体外药敏结果显示, VP-16、PTX、GEM、NVB、MXT 单药的敏感性在 50% 以上, 其余 4 种单药的敏感性较低, 与临床上观察的有效率基本一致, 提示体外药敏结果可以反映体内药物敏感性。但体外环境尚不能完全模拟体内环境。例如体外实验中肿瘤细胞已被分散成单细胞, 可以与化疗药物充分接触, 在体内显然不可能达到如此充分的接触, 因此体外药敏结果可能略高于体内有效率。本



研究的结果显示,联合用药的敏感性高于单药。GEM+DDP、VP-16+ DDP 联合化疗方案治疗淋巴瘤的有效率高达 87%。我们的结果与临床上观察的有效率基本一致。结果提示,ATP-TCA 法可以用于非霍奇金淋巴瘤的体外药敏检测。

在使用经典 CHOP 方案化疗之后出现复发耐药的患者,对其进行药物敏感性检测,筛选出敏感药物,可减少用药的盲目性及其不良反应,达到个体化治疗。本研究中,实验组患者使用通过 ATP-TCA 技术筛选出的药物治疗后缓解率达 82.4%,临床疗效评估,显示药敏检测结果与临床疗效基本相符。ATP-TCA 组与 DICE 组及 EPOCH 组相比均有统计学意义。结果表明:ATP-TCA 抗肿瘤药物敏感性检测技术筛选出化疗药物用于临床具有重要意义。

1997 年开始,Kurbacher 利用 ATP-TCA 方法筛选出治疗眼脉络膜黑色素瘤的药物和治疗方案。研究表明,一些烷基化药物如 Treosulfan 对黑色素瘤具有较强的细胞毒性作用,它与健择或阿糖胞苷组成的联合方案具有较高的有效率(体外有效率分别为 70%和 86%)<sup>[9]</sup>。因此,对于较少见癌种通过 ATP-TCA 技术可以筛选出对该癌种敏感的药物。同时使用 ATP-TCA 方法亦可为新化疗方案的制定提供实验依据,近年来,GDP 方案用于复发难治淋巴瘤二线方案取得较公认的疗效<sup>[10]</sup>,本研究中 GEM+DDP 方案在复发耐药淋巴瘤的体外有效率高达 87%更证实了这一点。本研究中单药紫杉醇(PTX)在复发耐药淋巴瘤的体外有效率达 81.3%,仅次于 VP-16 单药,PTX 属于细胞周期特异性药物,已成功地用于卵巢癌、乳腺癌、头颈癌、食管癌及 NSCLC 的一线 and 二线治疗等。但其对淋巴瘤的临床治疗目前相关报道甚少。本研究组期望通过进一步的实验,证实紫杉醇在淋巴瘤治疗中的意义。总之 ATP-TCA 法为肿瘤新化疗方案的研究和临床应用建立了重要的技术平台。

顺铂是高效广谱的抗肿瘤药,抗肿瘤作用强,抗

肿瘤活性高。对肿瘤抑制率可达 61%–98%,尤其对于实体瘤和对一般化疗不甚敏感肿瘤疗效较为显著。当铂化合物进入细胞时,一个氯离子发生了解离形成一个反应性单水氯复合物,它迅速与 DNA 嘌呤第 7 位氮原子反应形成单一复合体,紧接第二个氯离子的解离使暂时形成的单体转化为多种稳定的双复合体。由于链内复合体是数量最多的复合体,且能阻止 DNA 复制和转录,因此被认为是主要的细胞毒损伤。本研究中顺铂单药体外药敏敏感率为 9.1%,与临床相符性较差,故建议临床体外药敏检测不适合单药 DDP 的检测,其原因可能与 DDP 在体外形成复合体的速度较慢相关。

综上所述,该药敏检测方法对于体外筛选有效的化疗药物和方案,实施个体化治疗,以及作为化疗药物新适应证筛选的技术平台,具有重要的临床实用意义。

#### 参考文献

- [1] 薄兰君,梁爱斌,刘班,等.DICE 方案治疗难治和复发性非霍奇金淋巴瘤的疗效分析[J].癌症,2006,25(12):1553–1556.
- [2] Nicolas Mounier, Josette Briere, Christian Gisselbrecht, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J].Blood. 2003,101(11):4279–4284.
- [3] Moyer JD, Henderson JF. Nucleoside triphosphate specificity of firefly luciferase. Anal Biochem,1983,131:187–189.
- [4] Kangas L, Gronroos M, Nieminen AL. Bioluminescence of cellular ATP: a new method for evaluating cytotoxic agents in vitro. Med Biol,1984,62:338–343.
- [5] Kuzmits R, Aiginger P, Muller MM, et al. Assessment of the sensitivity of leukaemic cells to cytotoxic drugs by bioluminescence measurement of ATP in cultured cells. Clin Sci(Lond),1986,71:81–88.
- [6] Ng TY, Ngan HY, Cheng DK, et al. Clinical applicability of the ATP cell viability assay as a predictor of chemoresponse in platinum-resistant epithelial ovarian cancer using nonsurgical tumor cell samples[J].Gynecol Oncol. 2000.76(3):405–408.
- [7] Sharma S, Neale MH, Di Nicolantonio F, et al. Outcome of ATP-based tumor chemosensitivity assay directed chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian carcinoma [J]. BMC cancer, 2003,3(1):19–20.
- [8] 傅军, 张伟.ATP 生物荧光肿瘤体外药敏检测技术及其临床应用研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2004,11(3): 274–278.
- [9] Neuber K. Treosulfan in the treatment of metastatic melanoma:from chemosensitivity testing to clinical trials [J].Recent Results Cancer Res ,2003 ,161 :1592179.



# TP 方案与 NP 方案诱导化疗联合放疗治疗 III 期非小细胞肺癌疗效的临床观察

杭达明, 万志龙, 蔡 晶, 张葆春  
(南通市肿瘤医院放疗科, 江苏南通 226361)

**摘要:** 探讨 TP 方案和 NP 方案诱导化疗联合放疗治疗 III 期非小细胞肺癌的疗效和毒副反应。**方法:** 68 例 III 期非小细胞肺癌(IIIA 期 48 例占 70.6%, IIIB 期 20 例占 29.4%) 按接受化疗方案的不同随机分成 TP 组和 NP 组, 入组的每例患者接受 2 个周期的 TP 或 NP 同样方案的诱导化疗, 完成化疗后行常规分割放射治疗, 总剂量为 60–64Gy/30–32 次。比较两组不同化疗方案联合放疗治疗 III 期非小细胞肺癌的近期疗效和毒副反应, 以及 1、2 年的生存率。**结果:** TP 和 NP 两组近期疗效的有效率分别为 67.6%、61.8%, 1 年生存率分别为 56.3%、54.8%, 2 年生存率分别为 15.6%、12.9%。两组资料统计学处理均无显著性差异。毒副反应方面, TP 组和 NP 组表现为骨髓抑制、恶心呕吐、放射性食管炎及放射性肺炎, 均在可耐受的范围且无统计学意义。**结论:** TP 方案和 NP 方案诱导化疗联合放疗治疗 III 期非小细胞肺癌具有很好的临床疗效, 化放疗毒副反应相似均可耐受。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 诱导化疗; TP; NP; 放射治疗

## CLINICAL OBSERVATION ON INDUCTION CHEMO-RADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER BETWEEN TP AND NP.

HANG Daming, WANG Zhilong, CAI Jing, ZHANG Baochun  
(Department of Radiotherapy, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China)



**Abstract:** To evaluate the efficacy and toxicity of induction chemotherapy plus radiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer between TP and NP. **Methods:** 68 patients with stage III NSCLC were retrospectively analyzed. All the patients were divided into two groups. In all cases, 48 patients were in stage IIIA, 20 patients in stage IIIB, all the patients had accepted 2 cycles induction chemotherapy and then radiation was given with a total dose of 60–64 Gy at 2 Gy per fraction. And a clinical control observation on effectiveness and adverse effects were carried out in two groups. **Results:** The short term effective rate for stage III NSCLC in TP group and NP group was 67.6% and 61.8%, respectively. 1-year survival rate was 56.3% and 54.8%, respectively. 2-year survival rate was 15.6% and 12.9%, respectively. The survival state and the short term effectiveness in two groups had no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). In the adverse effects of treatment, the main toxicity included bonemarrow suppression, gastrointestinal disturbance, radiation esophagitis and radiation pneumonitis. The adverse effects showed no statistical difference in TP group and NP group but they were tolerable. **Conclusion:** Both TP and NP regimens induction chemotherapy plus radiotherapy for stage III NSCLC show more effectiveness. They have no statistical difference in the short term effectiveness and in the 1, 2-year survival state. The side effects of the two regimens have no statistical difference too but all adverse reactions are tolerable.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, induction chemotherapy, TP, NP, radiotherapy

肺癌是一种最常见的恶性肿瘤，非小细胞肺癌占肺癌 75%~80%，临床确诊时约 2/3 患者已处于中晚期阶段，丧失了根治性手术的时机，故放疗联合的综合治疗在局部晚期非小细胞肺癌治疗中占有重要地位<sup>[1]</sup>。近几年来随着新药的不断出现，非小细胞肺癌的疗效得到了较大幅度的提高。为探索不同化疗方案联合放射治疗治疗初治 III 期非小细胞肺癌患者的有效性，我院自 2002 年 7 月~2005 年 7 月采用信封法随机分组来比较 TP 和 NP 两种不同方案诱导化疗联合放射治疗治疗 68 例初治 III 期非小细胞肺癌患者的近期疗效、毒副反应和 1、2 年生存率。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

68 例经病理组织学及细胞学证实，按国际抗癌联盟(UICC)1997 年 TNM 分期标准进行分期，均为初治 III 期非小细胞肺癌患者(恶性胸水及心包积液者除外)。采用信封法将患者随机分为 TP 组和 NP 组。TP 组共 34 例，其中男性 24 例，女性 10 例；年龄 39~68 岁，中位年龄 52 岁；IIIA 期 23 例，IIIB 期 11

例；鳞癌 19 例，腺癌 15 例。NP 组共 34 例，其中男性 26 例，女性 8 例；年龄 38~71 岁，中位年龄 53 岁；II-IA 期 25 例，IIIB 期 9 例；鳞癌 18 例，腺癌 16 例。两组患者的临床资料均衡可比，差异无显著性。所有患者接受化疗前的卡氏评分均在 70 分以上，预计生存时间大于 3 个月。患者都具有 X 线或 CT 等可测量的客观观察指标，可以评价近期疗效。化疗前血常规、肝肾功能及心电图均正常，化疗两周期结束后 2 周开始放疗。所有的患者均为门诊随访或电话随访，随访截止时间 2007 年 7 月，失访 5 例(其中 TP 组失访 2 例，NP 组失访 3 例)，随访率 92.6%。

### 1.2 诱导化疗

TP 方案：国产紫杉醇(四川太极集团)135mg/m<sup>2</sup>加入 500ml NS 中静脉滴注 3 小时第 1 天，顺铂 30mg/m<sup>2</sup>静脉点滴第 1~3 天。NP 方案：国产长春瑞滨(盖诺江苏豪森药业股份公司)25mg/m<sup>2</sup>加入 40ml NS 中深静脉注射第 1 天和第 8 天，顺铂 30mg/m<sup>2</sup>静脉点滴第 1~3 天。顺铂治疗中辅以常规水化，利尿，同时给予托烷司琼对症止吐处理，化疗后每周复查

血常规 2 次, 治疗中出现骨髓抑制时给予重组人粒细胞集落刺激因子支持, 两种化疗方案均为 3 周重复 1 次。全部患者均为初治且连续使用 2 个周期同样方案的诱导化疗。

### 1.3 放射治疗

化疗结束后 2 周开始放疗, 治疗均采用 Varian-23EX 加速器 6MV-X 线常规分割放疗, 照射范围包括原发灶、同侧肺门和纵隔, 前后野对穿外照 DT: 40Gy/20 次后改野避开脊髓斜野加量照射 DT:20-24Gy/10-12 次。

### 1.4 评价标准

疗效的评价参照 WHO(1981 年)统一标准, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、及进展(PD), 以 CR+PR 为有效。药物毒副反应参照 WHO1998 年抗癌药物急性或亚急性毒性反应的评价标准。放疗副反应参照 RTOG 急性放射损伤分级标准。所有的病例在治疗结束后 1 年内每 3 月随访 1 次, 1 年以上每 6 月随访 1 次, 随访内容包括胸部 CT、腹部 B 超检查, 必要时脑部 CT 及骨 ECT 检查。生存期为自化疗开始至死亡的时间。1 年或 2 年生存率为患者自接受化疗到 1 年或 2 年时存活患者占化疗患者的百分比。

### 1.5 统计学处理

使用 SPSS11.0 软件进行数据处理, 有效率及毒副反应用  $\chi^2$  检验, Kaplan-Meier 计算生存率, Logrank 法进行显著性检验。

## 2 结果

### 2.1 随访情况

随访期截止 2007 年 7 月, 失访 5 例(其中 TP 组失访 2 例, NP 组失访 3 例)。入组病例中有 7 例因化疗引起骨髓抑制而使放疗时间延长 (TP 组 3 例, NP 组 4 例), 平均延长 8.7 天。

### 2.2 近期疗效

所有的患者在完成 2 个周期同样方案诱导化疗

联合放射治疗结束后 1 月开始评价疗效。疗效评定: TP 组和 NP 组的近期有效率(CR+PR)分别为 67.6% (23/34)、61.8%(21/34)差异无统计学意义(P=0.258)。具体见表 1。

表 1 两组近期疗效的比较[例, (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	CR+PR
TP	3(8.8)	20(58.8)	8(23.6)	3(8.8)	23(67.6)
NP	2(5.9)	19(55.9)	11(32.3)	2(5.9)	21(61.8)

1 年生存率分别为 56.3%、54.8%, 2 年生存率分别为 15.6%、12.9%。两组 1、2 年生存率的比较均显示无统计学意义(P=0.127), 两组生存时间曲线见图 1。

### 2.3 毒副反应

两组的毒副反应主要表现为骨髓抑制、消化道反应、放射性食管炎、放射性肺炎。血液学毒性主要表现为白细胞细胞减少。TP 组白细胞减少占 79.4%, NP 组为 85.3%, 其中 TP 组 3 例 NP 组 4 例出现 III-IV 度白细胞减少, 经重组人粒细胞集落刺激因子支持治疗后, 白细胞恢复正常。其它毒副反应详见表 2。

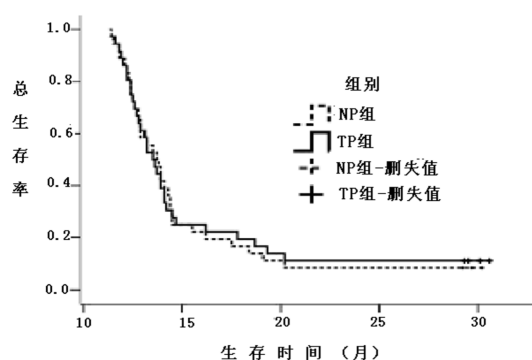


图 1 两组生存时间比较

## 3 讨论

局部晚期非小细胞肺癌治疗失败的原因主要是局部复发和远处转移。化疗和放疗的联合应用主要是因为两者单独应用治疗非小细胞肺癌疗效都很



表2 两组患者毒副反应的比较(例)

毒副反应	TP						NP						P
	0	I	II	III	IV	III+IV(%)	0	I	II	III	IV	III+IV(%)	
白细胞减少	7	15	9	2	1	8.8	5	14	11	2	2	11.8	0.398
血小板减少	16	10	6	2	0	5.8	21	8	4	1	0	2.9	0.309
贫血	25	5	4	0	0	0	27	4	3	0	0	0	1.000
恶心呕吐	12	10	12	0	0	0	14	9	11	0	0	0	1.000
肝肾功能异常	30	2	1	1	0	2.9	29	3	1	1	0	2.9	0.129
放射性食管炎	0	25	8	1	0	2.9	0	26	7	1	0	2.9	0.129
放射性肺炎	13	18	3	0	0	0	12	20	2	0	0	0	1.000

差,单纯放疗无法控制远处转移,单纯化疗控制不了局部大体积肿瘤。诱导化疗加放疗的综合治疗模式是避免毒性相加治疗局部晚期非小细胞肺癌最常用的手段之一。文献报道放射治疗结合含铂类联合化疗方案治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效优于单纯放射治疗<sup>[2]</sup>,但传统的化疗方案 CAP 方案(环磷酰胺+阿霉素+顺铂)、EP 方案(依托泊甙+顺铂)、MVP 方案(丝裂霉素+长春酰胺+顺铂)对晚期非小细胞肺癌的疗效并不理想,有效率仅在 25%左右。20 世纪 90 年代随着第 3 代细胞毒药物(如长春瑞滨、紫杉醇)不断出现,新的化疗联合方案对非小细胞肺癌的疗效有了较大提高<sup>[3]</sup>。部分患者有效率为 25~35%,1 年生存率高达 35~40%<sup>[4]</sup>。国产紫杉醇是一种新型抗微管药物,主要作用于癌细胞的微管-微管蛋白系统。该药通过促进微管蛋白的聚合,抑制微管的解聚,使细胞分裂停止于 G2/M 期,从而阻止了肿瘤细胞的增殖。百时美施贵宝公司的紫杉醇与 DDP 联合应用具有协同和叠加作用,两药联用治疗非小细胞肺癌的有效率为 25%~43%<sup>[5]</sup>。国产长春瑞滨(盖诺)是一种半合成的新型吡啶化合物,属长春碱类细胞周期特异性药物,该药通过阻止微管蛋白的聚合使分裂的细胞不能形成纺锤体,从而使有丝分裂停止于中期,达到抑制肿瘤细胞增殖的作用。长春瑞滨与 DDP 联合治疗也同样具有相加或协同作用,两药联用治疗

非小细胞肺癌的有效率为 30%~50%<sup>[6-7]</sup>。笔者采用治疗非小细胞肺癌的一线化疗方案诱导化疗联合放射治疗综合治疗局部晚期非小细胞肺癌有益[8]在于:1. 化疗药物能提高肿瘤细胞对放疗的敏感性,放疗也可以增强化疗药物的毒性,从而增强了对局部肿瘤的杀伤作用,避免了肿瘤细胞在放疗后的加速再增殖;2. 诱导化疗理论上可以杀灭已存在的微小隐匿性转移灶,降低远处转移率;3. 紫杉醇通过抗微管作用,抑制肿瘤细胞的有丝分裂,使细胞周期同步化,停留在对射线最敏感的 G2+M 期,起着放疗增敏作用,从而加强了放射线对肿瘤细胞杀伤作用<sup>[9]</sup>。

本组资料显示:TP 方案对初治 III 期非小细胞肺癌的有效率为 67.6%、NP 方案的有效率为 61.8%。接受 TP 和 NP 方案诱导化疗联合放疗治疗初治 III 期非小细胞肺癌患者的 1 年和 2 年生存率分别为 56.3%、54.8%和 15.6%、12.9%。两组的近期疗效和 1、2 年生存率比较均显示无统计学意义。毒副反应方面,主要表现为骨髓抑制、消化道反应,放射性食管炎、放射性肺炎。两组资料毒副反应比较也显示无统计学意义。骨髓抑制方面主要表现为白细胞减少,无论是 TP 组还是 NP 组(TP 组 3 例,NP 组 4 例),均有 III-IV 度粒细胞减少发生,但应用重组人粒细胞集落刺激因子支持治疗后均能保障化放疗的顺利进行。化放疗中其他副反应如恶心呕吐、放射性食管

炎及放射性肺炎,均经补液消炎及对症处理后,化放疗均能顺利完成。综上所述,TP 方案和 NP 方案诱导化疗联合放疗均是治疗初治 III 期非小细胞肺癌较好的综合治疗模式,化放疗的毒副反应相似且均能耐受,临床上可以根据病人的具体情况选择其合适的综合治疗模式作为初治 III 期非小细胞肺癌的治疗方案。

参考文献

[1] Laskin JJ, Sandler A B. First-line treatment for advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncology (Williston Park),2005,19(13): 1671-1676.  
[2] Machtay M, Washam C, Devine P. Pilot study at accelerated radiotherapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer[J]. Semin Oncol,2005,32(2 Suppl 3):s 9-12.  
[3] Le-Chevalier T, Scagliotti G, Ntale R, et al. Gemcitabine

in the treatment of NSCLC: Meta analysis of survival and progression free survival data[J]. Lung Cancer, 2005,47(1):69-80.

[4] Scagliotti G V de-Marinis F, Rinaldi M, et al. phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol. 2002,20(21):4285-4291.

[5] 刘联,王秀问,黎莉,等.含顺铂的三组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究[J].癌症,2006,25(8):990-994.

[6] 洪本英. 诺维本联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 32 例[J]. 肿瘤防治研究,2001, 28(3):239-240.

[7] 张述耀,陈雷,黄继红,等.盖诺与诺维本分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的比较[J]. 广东药学院学报,2002,18(1):67-68.

[8] Farray D, MirKovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (14): 3257-3269.

[9] 许庆勇,高媛,徐向英,等.紫杉醇联合放射线照射对肺腺癌细胞放射增敏作用的研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2008,17(5): 340-343.



# 三维适形放疗联合 FOLFOX 方案 同步化疗治疗直肠癌术后复发的 临床观察

杨燕光, 蔡 晶, 何晓军, 万志龙  
(江苏省南通市肿瘤医院, 江苏南通 226361)

**摘要:**探讨三维适形放射治疗同步化疗治疗直肠癌术后复发的疗效。**方法:**78 例术后复发直肠癌随机分为适形放疗加化疗组(适形组)39 例,常规放疗加化疗组(常规组)39 例。适形组:全程采用 6MV X 线三维适形技术放疗盆腔淋巴引流区和亚临床灶到 50Gy 后, 缩野针对 GTV 推量至 66Gy, 常规组采用 6MVX 线后野加两侧野放疗全盆腔, 50Gy 后缩野照射推量至 66Gy, 两组均于放疗的第一、第五周予 FOLFOX 同步化疗: 奥沙利铂 100mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 2h, 第 1 天; 甲酰四氢叶酸钙 150mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 1/2h, 第 1~5 天; 5-氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 6h, 第 1~5 天, 每 28 天重复。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。**结果:** 适形组和常规组 1、2、3 年生存率分别为 89.7%、64.1%、46.2%和 64.1%、35.9%、23.1%( $P < 0.05$ ), 中位生存期分别为 35 和 20 个月; 3 年肿瘤局部控制率分别为 64.1%、41.0%, ( $P < 0.05$ ), 骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性两组比较差异无显著意义( $P > 0.05$ ); 而放射性直肠炎、放射性膀胱炎和皮肤反应两组比较差异有显著意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 三维适形放射治疗联合 FOLFOX 同步化疗是治疗直肠癌术后复发的安全有效治疗方法, 能明显地提高患者的近期生存率, 减少放疗反应。

**关键词:** 直肠癌; 肿瘤复发; 三维适形放疗; 同步化疗

## THE CLINICAL OBSERVATION OF 3-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY COMBINED WITH FOLFOX CHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER OF POSTOPERATIVE LOCAL RECURRENCE

YANG Yanguang ,CAI Jing ,He Xiaojun, et al  
(Department of Radiotherapy, Nantong Tumor Hospital, Nantong Jiangsu 226361)

**Abstract:** To evaluate the healing efficacy of 3-dimensional conformal radiotherapy plus concurrent chemotherapy for rectal cancer of postoperative local recurrence. **Methods:** 78 case rectal cancer patients of postoperative local recurrence were divided randomly into two groups:39 cases received 3D-CRT plus chemotherapy (3D-CRT group),39 cases received conventional radiotherapy plus chemotherapy(conventional group). The 3D-CRT group was received a total 50Gy (including subclinical lesions and lymphatic drainage area) and followed with GTV to DT: 66Gy by 3D-CRT in the 3D-CRT group while the conventional group was received by three field for conventional radiotherapy to 66Gy. Both groups were all treated one course by oxaliplatin (L-OHP) 100mg/m<sup>2</sup> were given by intravenous dripping 2 hours on D1, CF 150mg/m<sup>2</sup> were given by intravenous dripping 1/2 hour from D1 to D5 and 5-Fu 500mg/m<sup>2</sup> were given by intravenous dripping 6 hours from D1 to D5, and 28days was one cycle. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results:** The survival rates for 1、2 and 3 years for 3D-CRT group and conventional group were 89.7%、64.1%、46.2%和 64.1%、35.9%、23.1% (P<0.05). The median survival was 35 months and 20 months respectively. The 3-year local control rate for two group was 64.1%、41.0% , (P<0.05)respectively.Leucopenia ,GI tract and neuron toxicity reaction were similar in the two groups(P>0.05) , bladder reaction、rectal reaction and skin reaction were significant(P<0.05). **Conclusion:** Three-dimensional conformal radiotherapy combined with FOLFOX concurrent chemotherapy can be considered as a safe、effective and feasible approach to rectal cancer patients of postoperative local recurrence, and improve the survival rate and reduce radiation response significantly.

**Keywords:** rectal cancer; neoplasm recurrence; 3D-CRT; concurrent chemotherapy

直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,Ⅱ、Ⅲ期直肠癌单纯手术治疗的复发率比较高,而且多数复发病灶无再次手术治疗的机会<sup>[1]</sup>。因此以放射治疗为中心的综合治疗是治疗直肠癌术后复发的重要手段。三维适形放射治疗(3-dimensional conformal radio-therapy,3DCRT)可以使高剂量区分布的形状与病变的形状在三维方向上一致,可以减少正常组织和器官的受量,减轻放疗反应。我们总结分析了78例直肠癌术后复发患者分别采用3DCRT技术放疗联合FOLFOX方案同步化疗(适形组)与常规放疗加化疗(常规组)的疗效,探讨三维适形放疗同步化疗治疗直肠癌术后复发患者的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2002年1月~2008年6月共收治直肠癌根治性切除术后复发且既往未曾行放射治疗的患者78例,患者入组条件为:卡氏评分>70,无远处转移,所有病例均有病理证实,临床上未发现肝、肺、脑等重要器官远处,无再次手术治疗指征或不愿再次手术治疗者,无化疗禁忌症者,未合并其他严重疾病。其中男48例,女30例。中位年龄57岁(34~70岁)。Miles手术44例,Dixon手术34例。临床资料见表1。

### 1.2 治疗方法

定位前1小时,将复方泛影葡胺20ml加入800~1000ml生理盐水中分次口服后,充盈膀胱。常规组:在模拟机下定位,俯卧位,设全盆腔后野加两侧野三野照射,射野上界:腰5下缘;两侧界:真骨盆外1.5cm;下界:Miles手术者包括会阴部手术疤痕,



表 1 78 例直肠癌术后复发病例临床资料(例)

	适形组(n=39)	常规组(n=39)
中位年龄(范围)	56(34~70)	59(35~69)
肿瘤最大直径(cm)	3.1~6.8	2.7~7.2
手术方式		
Mile	21	23
Dixon	18	16
病理类型		
管状腺癌	27	29
粘液腺癌	12	10

Dixon 手术者位于闭孔下缘;侧野上下野同后野,侧野后界于骶骨外缘,前界于直肠前壁前 2~3cm(Dixon 手术者)或膀胱后壁 1/3(Miles 手术者)。照射至 50Gy 后,根据放疗前的 CT 缩野照射肿瘤病灶,放疗推量至 66Gy。适形组:在 CT 模拟机上患者取俯卧位,双手置于下颌前,采用负压真空垫固定患者的盆腔和胸腹部,用螺旋 CT 增强扫描,扫描范围为约从第二腰至坐骨结节下 10~15cm,层厚为 5 mm。影像信息通过网络传输至三维治疗计划系统工作站。本院采用的是大恒公司生产的立体定向放射治疗体架和三维治疗计划系统(TPS),靶区由放疗科主管医师勾画,由放疗科副主任医师以上和 CT 诊断的主治医师以上共同确认。其中大体肿瘤区(GTV)包括肿瘤病灶。临床靶区(CTV):包括直肠周围系膜区、骶前区、骶 3 上缘上的髂外血管和部分髂总血管、全部髂内血管周围淋巴结引流区、会阴部手术瘢痕(Miles 手术者)和坐骨直肠窝。具体范围:上界:腰 5 下缘;下界:包会阴部手术瘢痕(Miles 手术者)和坐骨直肠窝;两侧界:真骨盆内缘;前界:膀胱后壁 1/3~1/4;后界:骶骨皮质一半(骶 3 上缘上)和骶骨皮质后缘(骶 3 上缘下)。计划靶区(PTV)在 CTV 的基础上左右外放 0.5cm,腹背方向和头脚方向放 1.0cm。达到 50Gy 后,缩野至肿瘤病灶(GTV)外放 2.0cm,推量至

66Gy。采用一个等中心,3~5 个射野照射。90%等剂量线包绕计划靶区(PTV),且 PTV 内部剂量差异为±5%为最满意。通过剂量体积直方图(Dose Volume Histogram, DVH)评价治疗计划,小肠 V50<50%。膀胱 V50<50%。双侧股骨头 V50<5%。分割剂量为 2 Gy/次,5 次/周。

两组均于放疗的第一、第五周予 FOLFOX 同步化疗:奥沙利铂 100mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 2h,第 1 天;甲酰四氢叶酸钙 150mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 1/2h,第 1~5 天;5-氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 6h,第 1~5 天,每 28 天重复;放疗结束后休息 3~4 周开始行 2~4 周期相同方案的辅助化疗。

### 1.3 统计学方法

用 SPSS13.0 软件包,Kaplan-Meier 进行生存分析,并用 Longrank 行差异检验,余用  $\chi^2$  检验,P<0.05 为统计学有差异。

### 1.4 疗效判定标准

按 WHO 实体瘤的疗效评价标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stability disease, SD)、进展(progressive disease, PD),CR+PR 为有效。治疗后 3 月复查 CT 或 MRI 进行疗效评估。按 RTOG 标准评价正常组织的毒副反应。

## 2 结果

### 2.1 随访

随访率为 97.4%,全部病例随访至 2010 年 12 月。

### 2.2 近期疗效

适形组和常规组疼痛缓解率分别是 92.3%(36/39)、87.2%(34/39),两组比较差异无显著意义(P>0.05)。适形组和常规组肿瘤完全缓解率(CR)为分别为 71.8%(28/39)、64.1%(25/39)、肿瘤有效率(CR+PR)分别为 89.7%(35/39)、76.9%(30/39),适形组略高于常规组,两组比较差异无显著意义(P>0.05)。

### 2.3 患者生存率



适形组和常规组 1、2、3 年生存率分别为 89.7%、64.1%、46.2% 和 64.1%、35.9%、23.1%，中位生存期分别为 35 和 20 个月。两组比较适形组高于常规组，有显著统计学差异 ( $P < 0.05$ ) 见表 2、3。

表 2 两组生存率比较

组别	例数	1 年生存率		2 年生存率		3 年生存率	
		例数	%	例数	%	例数	%
适形组	39	35	89.7	25	64.1	18	46.2
常规组	39	25	64.1	14	35.9	9	23.1
X <sup>2</sup> 值		7.222		6.205		4.558	
P 值		0.007		0.013		0.032	

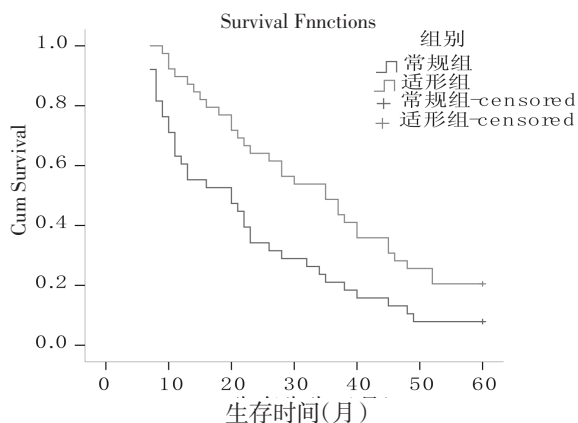


表 3 两个组生存曲线比较

#### 2.4 肿瘤局部控制率

适形组和常规组 3 年肿瘤局部控制率分别是 64.1%、41.0%，有显著统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

#### 2.5 放疗反应

全部患者均顺利完成治疗，主要毒性反应详见表 4。骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性两组比较差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )；而放射性直肠炎、放射性膀胱炎和皮肤反应两组比较差异有显著意义 ( $P < 0.05$ )。

#### 3 讨论

直肠癌术后复发率与直肠癌分期有关，T1~2N0M0 的直肠癌术后局部复发率不足 15%，而 T3N0M0 的病例术后复发率升至 16~34%，T4 或 N+ 高在达 34~65%<sup>[1]</sup>。直肠癌术后局部复发仍是目前直肠癌治疗失败的主要原因。术后复发的治疗也是肿瘤临床工作的难点和研究重点。据文献报道，直肠癌术后局部复发的主要部位是盆腔内转移或种植占 75.9%<sup>[2]</sup>，最常见的症状是会阴部或骶尾部疼痛，会阴区下坠感，分泌物多等症状，有时伴下肢放射性疼痛和便血。除少数病人系吻合口复发且发现早，有手术机会的患者再行手术的疗效较为肯定，杨强<sup>[3]</sup>等报道直肠癌复发早期发现的患者 36 例再次切除复发病灶，3 年生存率达到 44.4%，而 Bozzetti 等<sup>[4]</sup>报道 213 例直肠癌术后局部复发病例根治性手术切除率为 9.8%，5 年生存率为 1.9%，提示大部分复发患者已失去手术机会。即使采用更加彻底的手术如腹骶联合切除手术，全盆腔切除术，但再次局部区域复发率高达 77%，且手术损伤大，术后并发症高，严重影响患者的生活质量<sup>[5,6]</sup>。对于这部分病人，治疗主要是缓解

表 4 两组患者治疗后的毒副反应(78 例)

毒副反应级别	适形组 (n=39)					常规组 (n=39)					X <sup>2</sup> 值	P 值
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV		
放射性膀胱炎	16	13	10	0	0	4	16	13	6	0	10.425	0.001
放射性直肠炎	14	15	10	0	0	3	17	14	5	0	9.883	0.002
骨髓抑制	8	12	11	6	2	6	13	10	7	3	0.294	0.588
胃肠道反应	12	14	8	5	0	11	15	9	4	0	0.005	0.946
皮肤反应	27	6	4	2	0	15	10	8	6	0	7.514	0.006
神经毒性	22	9	8	0	0	21	10	8	0	0	0.030	0.863



症状、改善患者生活质量,延长生存时间,因此,手术切除并不是直肠癌术后复发患者的主要治疗措施,而以放疗为中心的综合治疗是其重要的治疗手段,本文中,适形组和常规组患者的疼痛缓解率分别达92.3%、87.2%,显著改善了患者的生存质量。

直肠癌术后复发的患者常有远处转移,郑安平<sup>[7]</sup>报道放化疗综合治疗直肠癌术后复发的疗效分析显示其死亡原因:70.8%患者死亡于远处转移。因此,在加强局部治疗的同时,要积极配合全身治疗,以防止远处转移的发生。奥沙利铂是继顺铂和卡铂之后的第3代铂类抗癌药,其机制为通过产生烷化物,作用于DNA,与DNA链上的C共价键结合,形成链内、链间交链及蛋白质链,从而抑制DNA的合成及复制,造成细胞毒性,使细胞死亡<sup>[8]</sup>,对于晚期结直肠癌,研究表明奥沙利铂联合5-Fu和甲酰四氢叶酸钙与5-Fu和甲酰四氢叶酸钙相比,可以显著延长无进展生存期和提高肿瘤反应率<sup>[1]</sup>。对于局部晚期直肠癌术前同步放化疗能提高手术切除率和局部控制率<sup>[9,10]</sup>。这些报道给人以启示,放疗和化疗联合应用可以增效、增敏、优势互补。汪丽燕等<sup>[11]</sup>报道三维适形放疗结合奥沙利铂为主化疗治疗术后复发直肠癌可明显减少远处转移率、提高生存率、改善生存质量。同步放化疗可能提高疗效,但也增加毒副反应,影响患者的生存质量,甚至中断治疗。本文中采用FOLFOX方案同步放化疗,每28天重复,毒副反应可以耐受。常规放疗中,在提高肿瘤剂量的同时,增加了膀胱、直肠等肿瘤周围正常组织的剂量,从而增加了放射性膀胱炎、放射性直肠炎的发生率,小肠、膀胱等重要组织器官是盆腔照射剂量受限制的主要原因之一。三维适形放疗采用共面或非共面的入射方向,使放射剂量在三维方向上与肿瘤靶区高度一致,在保证肿瘤受到高剂量放疗的同时,最大限度地保护周围正常组织,有效地提高了治疗增益比。盆腔复发病灶是否全盆腔照射,目前无统一标准,考虑到常用的影

像学检查,尚不能完全确定亚临床病灶,且盆腔再次复发治疗困难,为避免漏照,我们在第一阶段适形组也包括亚临床灶和淋巴引流区,至亚临床剂量后针对GTV推量至根治量。因为单次剂量的提高会明显增加晚反应组织的损伤,本组适形放疗同样采用常规分割,2Gy/F,5F/w。本组适形放疗和常规放疗剂量相等,但适形组90%等剂量线包绕计划靶区(PTV),且PTV内部剂量差异为 $\pm 5\%$ ,而常规放疗靶区剂量不均匀,适形度差。本组3年局部控制率分别为64.1%、41.0%,( $P < 0.05$ ),提示适形放疗剂量较常规准确,可以提高肿瘤的局部控制率。

本文结果显示,完全缓解率分别为71.8%、64.1%,有效率(CR+PR)分别为89.7%、76.9%,适形组均高于常规组,但差异无显著意义( $P > 0.05$ ),可能与样本含量不够大有关。适形组和常规组1、2、3年生存率分别为89.7%、64.1%、46.2%和64.1%、35.9%、23.1%( $P < 0.05$ ),本文结果与文献报道相似<sup>[12]</sup>。适形组的骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性两组比较差异无显著意义( $P > 0.05$ );而放射性直肠炎、放射性膀胱炎和皮肤反应两组比较显示适形组低于常规组,差异有显著意义( $P < 0.05$ )。提示适形放疗能更好地保护膀胱、直肠和肛周皮肤,减少放疗反应尤其是严重的放疗反应的发生率。

综上所述,三维适形放射治疗联合FOLFOX方案同步化疗是治疗直肠癌术后复发的安全有效方法,能够明显缓解症状,改善生存质量,提高长期生存率,减少严重的放射反应的发生率,经济代价低,病人易于接受。

#### 参考文献

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇主编.肿瘤放射治疗学[M]第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:857-872.
- [2] 王斌梁,曾昭冲,杜世锁等.直肠癌术后复发转移部位规律及对放疗靶区设计的意义[J].中国医药指南,2008,6(19):1-5.
- [3] 杨强,王劲松,余正,等.直肠癌术后局部复发的预防和治疗[J].重庆医学,2009,38(5):519-520.
- [4] Bozzetti F, Bertario L, Ross etti C, et al. Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma[J]. Dis Colon Rectum,1997,40(12)

: 1421-1424.

[5] Maetaini S, Nishikawa T, Iijima Y, et al. Extensive en bloc resection of regionally recurrent carcinoma of the rectum [J]. Cancer, 1992, 69(2): 2876-2883.

[6] Esnaola NF, Cantor SB, Johnson ML, et al. Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4361-4367.

[7] 郑安平, 赵一电, 赵福军等. 放化疗综合治疗直肠癌术后局部复发 38 例疗效分析 [J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(4): 391-400.

[8] Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(2): 131-144.

[9] Craven I, Crellin A, Cooper R, et al. Preoperative radio-

chemotherapy combined with 5 days per week Capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Br J Cancer, 2007, 97(10): 1333-7.

[10] Glynne Jones, Harrison M. Locally advanced rectal cancer: what is the evidence for induction chemoradiation? [J]. Oncologist, 2007, 12(11): 1309-18.

[11] 汪丽燕, 李滨, 庄丽维, 等. 三维适形放疗联合化疗治疗术后复发性直肠癌的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(18): 1473-1475.

[12] 周业琴, 谭榜宪, 李贤富, 等. 后程三维适形放射治疗配合化疗治疗直肠癌术后复发临床观察 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(8): 593-596.