



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——

肿瘤外科



AGE–PERIOD–COHORT MODEL PREDICTION OF LUNG CANCER INCIDENCE IN CHINA

CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZENG Hongmei, ZHANG Siwei
(National office for Cancer Prevention and Control, Chinese Academy of Medical Sciences, 17 Pan–Jiayuan Nali,
Chaoyang District, Beijing 100021, China)

Abstract: Background: Lung cancer is one of the most common cancers in China. Estimation of future cancer trends is important for public health planning. The aim of this study is to examine past trends of lung cancer incidence from 1998 to 2007 and to predict the future lung cancer burden up to 2020 in China. **Materials and Methods:** Lung cancer incidence data were retrieved from the national cancer registration database having continuous data from 1998 to 2007. Annual population projection was obtained from the National Statistics Bureau for the same period. Bayesian Age–Period–Cohort Modeling and Prediction package was applied to describe the trend of overall lung cancer incidence and predict future lung cancer incidence until the year 2020. **Results:** The crude incidence rates of lung cancer increased from 43.39 per 100,000 in 1998 to 51.25 per 100,000 in 2007. After age standardization, the incidence rates remained relatively stable during the past 10 years. These trends were mainly driven by aging effect, whereas no obvious period effects and cohort effects were seen. Our projection showed that the age–standardized lung cancer incidence would remain steady in the next few years up to 2020. The estimated number of incident cases would increase, with a total of 693,727 new cases in 2020. **Conclusion:** The burden of lung cancer incidence is likely to continue increasing. Effective policies such as smoking cessation and environment protection are imperative for lung cancer control and prevention.

Keywords: bayesian age–period–cohort model; lung cancer; incidence; projection; China

ATTRIBUTABLE CAUSES OF LUNG CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN CHINA

FAN Yaguang*, WANG Jianbing* , JIANGYong, LI Ping, XIAO Huijuan,
CHEN Wanqing, WEI Wenqiang, QIAO Youlin, ZHOU Qinghua, Paolo Boffetta
(From Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital Tianjin, 300192 (FAN Yaguang,
ZHOU Qinghua); Department of Cancer Epidemiology and National Office for Cancer Prevention and Control
Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100192 (WANG
Jianbing, JIANG Yong, WEI Wenqiang, QIAO Youlin, WEI Wenqiang); The Tish Cancer Institute, Mount Sinai
School of Medicine, New York, NY, USA and International Prevention Research Institute, 95 cours Lafayette 69006
Lyon, France(Paolo Boffetta))

Abstract: Objective: This work aims to estimate the contribution of known risk factors of lung cancer in China and to provide evidence to support the National Cancer Prevention and Control Program in China. **Methods:** The proportion of lung cancer attributable to specific risk factors were calculated. Exposed data were from meta-analyses and large-scale national surveys of representative samples of Chinese population. Data on relative risks were from meta-analyses and large-scale prospective studies. Lung cancer mortality and incidence were originated from the 3rd national death cause survey and population-based cancer registries in China. **Results:** We estimated that 285,304 lung cancer deaths (men: 229,990; women: 55,314) and 327,465 cases (men: 263,576, women: 63,889) were attributable to smoking, involuntary smoking (women only), occupational agents, indoor radon, low fruit intake in China in 2005. About 75.04% of lung cancer deaths among men and 18.35% among women were attributable to tobacco smoking. About 10.63% of lung cancer deaths in men and 7.04% in women were caused by occupational agents, and 0.15% for both genders caused by indoor radon. Low fruit intake was responsible for 12.24% lung cancer deaths among men and that of 12.60% among women. The fraction of lung cancer deaths attributable to involuntary smoking from the spouse or at the workplace among non-smoking women was 11.10%. **Conclusions:** Smoking, occupational agents, indoor radon, and low fruit intake are responsible for 80% of lung cancer mortality and incidence among men and 41% among women (including involuntary smoking). However, more than half of lung cancer deaths and cases among women are caused by other risk factors. It is necessary to conduct large-scale, case series studies to demonstrate genetic factors and other important risk factors of lung cancer in women.

Keywords: lung cancer; population attributable fraction; smoking; passive smoking; occupational agents; indoor radon; low fruit intake



鼻咽癌流行趋势和防控策略

柳 青, 卢泰祥

(中山大学肿瘤防治中心, 广州市 510060)

摘要:鼻咽癌是极具中国特色的恶性肿瘤,在世界范围内鼻咽癌属罕见癌瘤,但在中国南方部分省份,鼻咽癌是常见恶性肿瘤之一。随着我国经济发展和人民生活水平提高,饮食结构和生活习惯有了很大的改变,但鼻咽癌的流行现状与30年前相比基本没有多大变化,地理分布和人群分布未变。近年来在部分国家和地区鼻咽癌发病率和死亡率出现下降的趋势,提示随着人们生活习惯的改变和环境的改善,可观察到鼻咽癌发病率的下降。而鼻咽癌临床治疗技术的提高,鼻咽癌病例生存时间的延长,也可以预期到鼻咽癌死亡率的下降。但在国内仍未观察到鼻咽癌防治的效果,发病率保持稳定,提示鼻咽癌致病原因持续稳定。四会高发现场,经过多年的鼻咽癌防治工作,特别是鼻咽癌的早期发现和早期诊断措施,我们已经观察到鼻咽癌病例生存期的延长,可以预期将看到鼻咽癌死亡率的下降。

关键词:鼻咽癌;地理分布;时间变化趋势;筛查

EPIDEMIC TREND AND PREVENTION STRATEGY OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

LIU Qing, LU Taixiang

(Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor with particular Chinese trait. NPC is rare in most parts of the world but is common in Southern China and Southeast Asia. The dietary structure and lifestyle of Chinese residents have changed along with the development of economy and rising of living level. However, the epidemic of NPC, such as geographic distribution and demographic distribution, has not changed much. A reduction of NPC incidence and mortality was reported in some countries and districts, suggesting the impact of change of lifestyle and environment as well as the technical development of clinical treatment. This trend (both incidence and mortality of NPC) is not observed in some high risk populations in China, such as Zhongshan, Sihui and Cangwu. Early detection, early diagnosis and early treatment has prolonged the survival time of NPC patients. It is predicted that a reduction of mortality rates of NPC will be observed when the screening for NPC is generalized in high risk population in our country.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; geographic distribution; time trend; screening

鼻咽癌是极具中国特色的恶性肿瘤，在世界范围内鼻咽癌属罕见癌瘤，在大多数国家鼻咽癌的发病率或死亡率均低于 10 万分之一。但在中国南方部分省份，鼻咽癌是常见恶性肿瘤之一，发病率在 10/10 万以上，排在恶性肿瘤的 2、3 位。在上世纪 80~90 年代，大量的鼻咽癌流行病学研究探讨了其地理分布、人群分布和发病危险因素，鼻咽癌与中国白话语系人群的遗传易感性关系、与广东人早年吃咸鱼和其它腌制食品的关系、与 EB 病毒感染和长期活跃的关系已经基本清楚。近年来，中国人群的生活习惯、饮食特征和人群流动等，有了许多变化，鼻咽癌的发病特征是否也发生相应变化呢？本文拟对近年来鼻咽癌的地理分布特征、时间变化趋势和防控策略做一综述。

1 中国鼻咽癌发病概况

中国是鼻咽癌高发的国家，70 年代全国的死亡回顾调查数据显示鼻咽癌中国标准化死亡率为 2.58/10 万，占全部恶性肿瘤的 2.81%，居第八位，其中男性为 3.40/10 万，居第七位；女性为 1.77/10 万，居第九位；属于十大常见癌瘤之一。据中国肿瘤防办报道，2007 年中国肿瘤登记地区鼻咽癌的发病率为 4.01（男 5.63，女 2.36）/10 万，中国标准化率为 2.34（男 3.33，女 1.36）/10 万，世界标准化率为 2.88（男 4.11，女

1.65）/10 万。死亡率为 2.14/10 万，中国标准化率为 1.16/10 万，世界标准化率为 1.50/10 万。与 30 年前相比变化不大^[1]。

鼻咽癌发病呈现明显的性别差异，男性发病风险比女性高，男女发病的性别比约为 2:1。鼻咽癌的发病年龄比其它常见癌种如肺癌、食管癌、胃癌早，30 岁后发病风险就急剧上升，在 55 岁达到高峰，70 岁以后发病风险下降（图 1）。

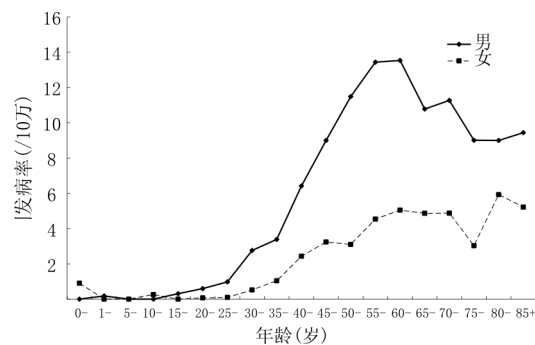


图 1 中国肿瘤发病登记地区的 2007 年鼻咽癌年龄别发病率(1/10 万)

2 鼻咽癌发病的地理分布

在中国，鼻咽癌的分布呈明显的地区差异，在中国的北方省份，鼻咽癌发病率在 1/10 万左右，属罕见恶性肿瘤。而在中国的东南部省份，如福建、江西、湖南、广东、广西和海南，鼻咽癌发病率较高。特别是广



东省和香港地区,鼻咽癌的年发病率都在 10/10 万以上。根据 70 年代死亡回顾调查的资料,鼻咽癌死亡率最高的是广东省,男性为 12.46/10 万,女性为 5.00/10 万。最低的是甘肃省,男性为 0.56/10 万,女性为 0.50/10 万。死亡率相差也有近 20 倍。在广东省,鼻咽癌发病也有明显的地区聚集性,主要分布在珠江三角洲(包括香港)和西江流域,包括广州市、深圳市、中山市、东莞市、佛山市、肇庆市和江门市等,形成一个鼻咽癌高发带。如位于西江流域肇庆市的四会市,男性鼻咽癌人口标准化率为 31.16/10 万,女性为 10.12/10 万,分别排在常见癌瘤的第二位和第一位。位于珠江三角洲的中山市,男性鼻咽癌标化率为 28.69/10 万,女性为 10.29/10 万,均为世界鼻咽癌最高发的地区,故鼻咽癌又有“广东瘤”之称。

表 1 2007 年我国部分肿瘤登记地区的鼻咽癌发病率(1/10 万)

地区	男		女	
	粗率	世界标化率	粗率	世界标化率
北京	1.79	1.17	0.77	0.49
上海	5.08	2.95	2.64	1.53
武汉	4.45	3.44	1.71	1.23
山东肥城	1.32	1.19	1.13	0.93
江苏启东	2.71	1.99	1.76	1.03
福建长乐	4.28	3.43	1.91	1.34
广西扶绥	7.44	6.39	1.48	0.87
广西苍梧	11.3	12.3	5.0	5.0
广东广州	25.64	20.81	10.71	8.14
广东中山	28.69	27.19	10.29	10.08
广东四会	31.16	31.55	10.12	10.05

中国肿瘤防办报道,2005 年肿瘤登记地区的鼻咽癌城市发病率为 3.72/10 万,农村为 4.13/10 万,城市比农村低。

3 鼻咽癌发病的时间趋势

根据五大洲癌症发病登记资料显示,世界各国

的鼻咽癌发病率保持稳定。近 20 年香港、新加坡和台湾报道了鼻咽癌发病率和死亡率的下降趋势,并且发现该下降主要是与环境 and 吸烟密切相关的角质化鳞状上皮细胞癌减少。Lee^[2]等在对 1980~1999 年期间香港鼻咽癌发病和死亡率分析发现,80 年代早期,香港鼻咽癌标化发病率男性为 28.5/10 万,女性为 11.2/10 万。到 90 年代末,男性标化发病率下降到 20.2/10 万,女性为 7.8/10 万。男女性鼻咽癌发病率分别下降了 29%和 30%。男女性鼻咽癌标化死亡率则分别从 13.7/10 万和 4.5/10 万下降到 7.8/10 万和 2.2/10 万,分别下降了 43%和 50%。发病与死亡比也有明显增加,提示鼻咽癌治疗水平提高(表 2,图 2)。

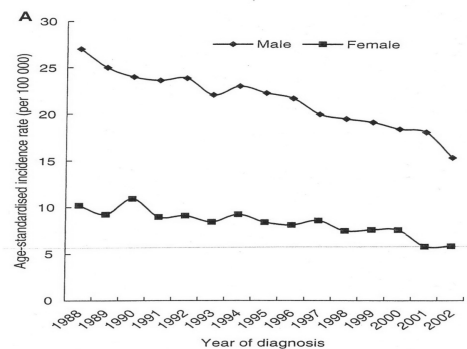


图 2 1988~2002 年香港鼻咽癌男女性发病率趋势图

表 2 1980~1999 年香港鼻咽癌发病和死亡变化趋势比较

年份	年龄调整发病率 (/10 万)		年龄调整死亡率 (/10 万)		死亡/发病比	
	男	女	男	女	男	女
1980-	28.5	11.2	13.7	4.5	0.48	0.40
1985-	26.6	10.5	11.2	3.8	0.42	0.36
1990-	23.0	9.1	9.9	3.2	0.43	0.35
1995-1999	20.2	7.8	7.8	2.2	0.39	0.29
下降比(%)	29.0	30.0	43.0	50.0	-	-

Tse 等^[3]发现香港近 20 年鼻咽癌的下降主要是角质化鳞癌减少,而未分化癌的发病率则维持稳定,提示减少的鼻咽癌发病主要与吸烟和其它环境因素改善有关(图 3)。Hsu 等^[4]分析台湾人群的鼻咽癌和口咽癌发病变化趋势,发现鼻咽癌年龄调整发病率逐年下降,相对而言口咽癌则增加。

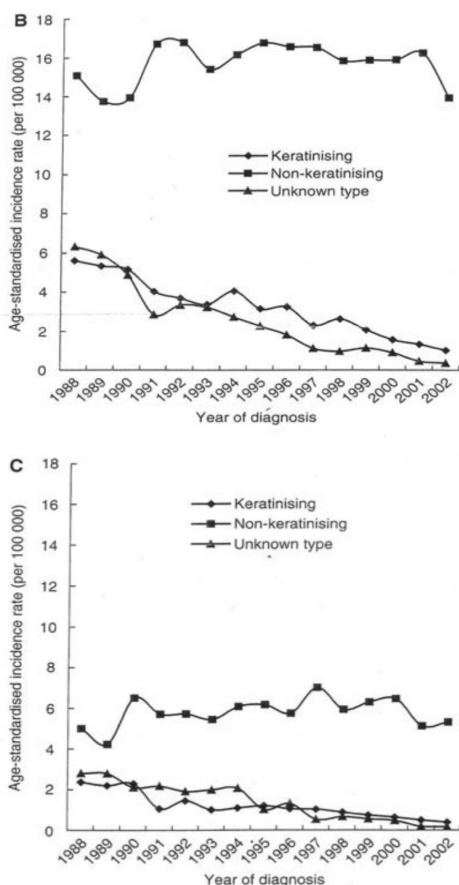


图 3 不同组织类型鼻咽癌的发病率变化趋势

但在广东省和广西壮族自治区的鼻咽癌高发现场,仍未观察到鼻咽癌发病率和死亡率的明显下降,图 4、图 5 和图 6 是广东省中山市、四会市和广西壮族自治区苍梧县 20 年来的鼻咽癌发病率变动曲线,虽然各年间有些波动,但总的趋势是平坦的,与当地肺癌发病率的明显上升和宫颈癌发病率的明显下降形成鲜明对比。处于鼻咽癌中发区域的上海,也未观察到鼻咽癌发病的变动趋势(表 3)。贾卫华等^[6]分析

了广东省四会市和广西壮族自治区苍梧县两个鼻咽癌的高发现场 1978/1983 年~2002 年的鼻咽癌发病率,发现鼻咽癌世界标化发病率和死亡率没有明显的上升或下降趋势。根据四会发病登记的数据,四会有病理分型的鼻咽癌病例中,87.2%为低分化鳞癌。四会人群吃咸鱼的习惯已不普遍,但吸烟和其它家庭室内环境污染因素仍改变不大,可能是发病率稳定的因素之一。

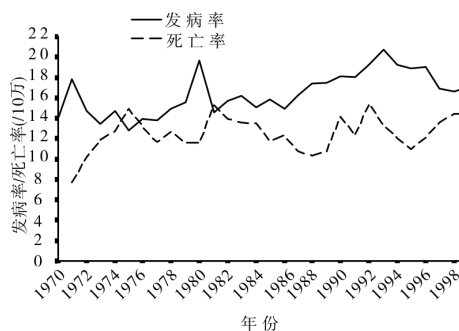


图 4 1970~1999 年中山市鼻咽癌世界标化发病率和死亡率^[5]

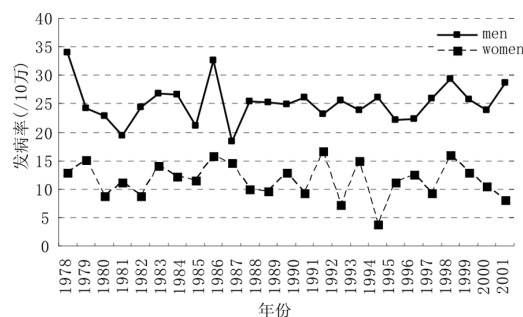


图 5 1978 年~2002 年广东四会市鼻咽癌发病率时间趋势(10 万)

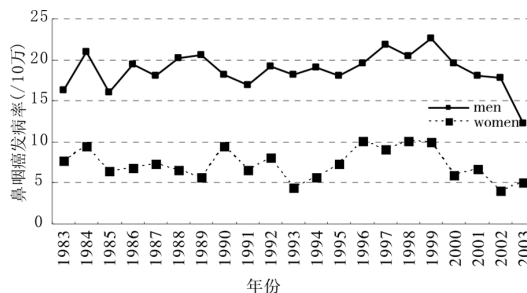


图 6 1983 年~2003 年广西苍梧县鼻咽癌发病率时间趋势(10 万)



表 3 1973 年~2000 年上海市鼻咽癌发病率(1/10 万)

年份	男		女	
	粗率	世调率	粗率	世调率
1973-1977	4.69	4.20	2.55	2.14
1978-1982	4.88	4.11	2.37	1.93
1983-1987	4.62	3.89	2.17	1.77
1988-1992	5.28	4.23	2.15	1.69
1993-1997	5.58	4.03	2.22	1.49
1997-2000	5.72	4.03	2.09	1.37

3 鼻咽癌发病相关危险因素

3.1 家族史

鼻咽癌发病具有明显的家族聚集性,世界各地均报道了鼻咽癌患者有较高比例的家族肿瘤病史。曹素梅等调查了 1998 年~2001 年中山大学肿瘤医院收治的 1142 例鼻咽癌患者的家族史,其中 250 例患者有肿瘤家族史,占 21.9%,141 例患者有鼻咽癌家族史,占 12.3%。其中 69.5%的肿瘤发生在患者的一级亲属中,亲属发生的肿瘤中,54.0%是鼻咽癌。贾卫华等对 113 例鼻咽癌患者做家系调查发现 24.0%的鼻咽癌患者有鼻咽癌家族史。Ng 等对 929 名香港鼻咽癌患者的亲属进行定期筛查和随访,结果男性亲属的鼻咽癌检出率为 433 例/10 万人年,女性亲属为 499 例/10 万人年。远高于香港一般居民的鼻咽癌发病率(男 24.1/10 万,女 9.6/10 万)。以香港居民鼻咽癌年龄发病率为标准估计鼻咽癌患者的一级亲属的鼻咽癌标准化发病比(SIR)为 37.55,95%可信区间为 31.00~45.07,41%为 I 期病例。丹麦的队列研究显示鼻咽癌患者的 776 名亲属中,鼻咽癌发病率是非鼻咽癌亲属的 8.0 倍,95%可信区间为 4.1~14.0,性别和年龄构成的差异不能解释这一关联。这些结果既提示鼻咽癌患者的亲属有较高的鼻咽癌发病风险,也说明鼻咽癌可能与遗传有关。

3.2 腌制食物

香港何鸿超等早于 1967 年观察到香港生活和

工作在船上的蛋家人(船民)鼻咽癌发病率特别高,提示可能与船民特殊的遗传背景和生活习惯有关。1975 年何鸿超等进一步研究蛋家人鼻咽癌高发的原因,发现蛋家人的咸鱼消耗量比一般陆上居民多,而且在婴幼儿早期(2 岁以前)喂食咸鱼的习惯,他认为这可能是蛋家人鼻咽癌高发的原因之一。其后在马来西亚、香港、广东等地完成的多个病例对照研究结果均支持咸鱼与鼻咽癌发病相关的假说,结果显示妊娠母亲摄入咸鱼和婴儿早期摄入咸鱼与其后的鼻咽癌发病风险有着密切关联(表 5)。进一步的实验室研究发现咸鱼中主要致癌物质是挥发性亚硝胺,用咸鱼汁或其亚硝胺成分喂养小鼠,可诱发出小鼠鼻咽这一肿瘤罕见部位发生肿瘤。除咸鱼外,其它研究结果提示摄入其它腌制食物如腌菜、豆制品等也与鼻咽癌发病有关。Gallicchio 等对 1966 年~2004 年全世界完成的 16 个病例对照研究进行系统的综合分析,结果显示摄入腌制蔬菜与鼻咽癌发病有关,综合优势比(OR)为 2.04,95%可信区间为 1.43~2.92,而常吃新鲜蔬菜则为保护因素,OR 为 0.64,95%可信区间为 0.48~0.85。该结果不受蔬菜种类和研究所在国家的影响。

表 4 咸鱼摄入习惯与鼻咽癌发病风险关系分析

生命期	危险因素	摄入频率	OR	95%CI
3 岁前	吃咸鱼	极少	1.0	
		1 次/月~1 次/周	2.3	1.5-3.5
		多次/周	3.2	1.7-6.1
	咸鱼头汤	每天	7.5	0.9-65.3
		极少	1.0	
		1+次/月	4.2	1.6-11.7
10 岁时	吃咸鱼	极少	1.0	
		1 次/月~1 次/周	15.0	6.0-37.2
		1 次+/周	37.7	14.1-100.4
	咸鱼头汤	极少	1.0	
		1+次/月	5.1	2.6-10.4

1-2 岁	吃咸鱼	极少	1.0	
		有时	6.1	3.0-12.5
		经常	20.2	6.8-60.2
	咸鱼头汤	极少	1.0	
		经常	8.3	2.5-32.5
		肉汤	极少	1.0
		有时	5.1	2.6-10.0
		经常	12.3	4.6-32.8
		断奶后	吃咸鱼	无
		有	7.5	3.9-14.8

3.3 吸烟

很多研究结果显示了吸烟与鼻咽癌发病密切相关,并且鼻咽癌发病风险与吸烟的量和持续时间的延长而呈剂量效应关系。YU 等在广州的调查发现每天吸烟在 30 支以上的人患鼻咽癌风险比不吸烟的人高 3.1 倍, Yuan 等在上海进行的大规模病例对照研究结果显示鼻咽癌患者吸烟比例比对照组高, 优势比(OR)为 1.28。在上海, 12% 的鼻咽癌可归因于吸烟。

3.4 室内空气污染

在广东、广西和福建的病例对照研究都发现居住在旧式低矮的泥土房, 无独立厨房和烟囱是鼻咽癌的危险因素, OR 为 1.28。部分研究还发现室内燃香, 煮食燃料等室内污染源与鼻咽癌的关系, 但结果较不一致。

3.5 职业暴露

一些研究发现木尘、棉尘的职业暴露与鼻咽癌发病有关, Hildesheim 等在台湾完成 375 例鼻咽癌病例和 325 例对照的病例对照研究, 结果显示木尘暴露的优势比为 1.7(95%CI: 1.0-3.0), 暴露 10 年以上的鼻咽癌发病风险增加到 OR 为 2.4 (95%CI: 1.1-5.0)。Yang 等在台湾对高癌家系的调查也发现木尘暴露与鼻咽癌发病的关联, 优势比为 5.10, 95% 可信区间为 1.50-17.34。Li 等分析了上海纺织工人的鼻

咽癌发病情况, 发现棉尘暴露 >143.4mg/m³ 的工人鼻咽癌发病优势比(OR)为 3.6, 95% 可信区间为 1.8~7.2。Liu 等分析一家报业公司的印刷工人的患病情况, 在 144 名印刷工人中有 5 例鼻咽癌发生, 而在 435 名非印刷的其它职员中无一例鼻咽癌, OR 为 57.0, 95% 可信区间为 2.8~1155.37。

4 鼻咽癌的防控策略

目前鼻咽癌的发病机制仍无清楚, 已知的危险因素也无法从病因的角度采取预防措施。因此, 鼻咽癌的防控措施主要是二级预防, 即鼻咽癌的早期发现、早期诊断和早期治疗。广东省四会市和广西壮族自治区苍梧县是鼻咽癌高发地区, 2006 年以来确定为卫生部鼻咽癌早诊早治示范基地, 并在卫生部早诊早治项目支持下开展以 EB 病毒检测为初筛手段, 鼻咽纤维镜和病理活检为确诊手段的健康居民鼻咽癌筛查。在广东省四会市确定 7 个镇为筛查区, 筛查区域覆盖人群约 15 万名。其余镇或社区为对照区, 对照区域覆盖人群约 25 万名。广西壮族自治区苍梧县确定 2 个镇为筛查区, 筛查区域覆盖人群约 10 万名。筛查目标人群年龄范围为 30~59 岁, 两地共筛查 39 396 名健康人群, 检出鼻咽癌患者 74 例(包括筛查间隔期自行到医院就诊者 8 例), 检出率为 187.87/10 万。其中四会市筛查 30~59 岁居民 16 773 名, VCA-IgA 阳性者 1628 例, 阳性率为 9.7%。鼻咽纤维镜检查 366 名, 检出鼻咽癌患者 33 例, 其中早期鼻咽癌患者 24 例, 早诊率为 72.7%。苍梧县筛查 30~59 岁居民 22 623 名, VCA-IgA 阳性者 1422 例, 阳性率为 6.3%。检出鼻咽癌患者 41 例, 其中早期鼻咽癌患者 22 例, 早诊率为 43.6%。

筛查人群中女性 EB 病毒抗体 VCA/IgA 阳性率略比男性高, 差异有无统计学意义 ($\chi^2=24.584, P<0.001$)。随年龄增长, EB 病毒抗体阳性率逐渐上升。经检验阳性率上升趋势有统计学意义 ($\chi^2=143.621, P<0.001$)(表 5)。



表 5 EB 病毒抗体 VCA/IgA 阳性率的性别年龄分布

年龄	男			女		
	筛查数	阳性数	阳性率 (%)	筛查数	阳性数	阳性率 (%)
30-	2004	71	3.5	2711	181	6.7
35-	2210	98	4.4	2957	197	6.7
40-	2816	171	6.1	3511	257	7.3
45-	2047	138	6.7	2671	206	7.7
50-	2121	176	8.3	2591	244	9.4
55-	2666	263	9.9	3067	332	10.8
合计	13864	917	6.6	17508	1417	8.1

注：部分筛查对象使用 ELSA 法检测 VCA/IgA，阳性标准不同，未纳入分析

比较四会市参加筛查人群、筛查区未参加筛查人群和对照区人群鼻咽癌病例的临床分期，结果显示总的三类人群鼻咽癌病例的临床分期构成差异有统计学意义，筛查区无论是参加筛查或未参加筛查人群鼻咽癌患者临床分期与对照区鼻咽癌患者临床分期的差异均有统计学意义($\chi^2=44.928$, $P<0.05$)。结

果表明筛查可以提高鼻咽癌的早诊率。

表 6 不同人群中鼻咽癌患者的临床分期比较

调查人群	临床分期				合计 (例)
	I	II	III	IV	
对照区人群	7(2.3)	68(22.2)	175(57.2)	56(18.3)	306
筛查区未参加筛查人群 ^a	4(5.7)	25(35.7)	34(48.6)	7(10.0)	70
筛查区参加筛查人群 ^b	6(18.2)	18(54.6)	8(24.2)	1(3.0)	33
合计	17(4.2)	111(27.1)	217(53.1)	64(15.6)	409

注：表中数据括号外数值为患者数(例)，括号内数值为构成比(%)。^a：与对照人群比较： $\chi^2=9.583$, $P=0.022$ ；^b：与对照人群比较： $\chi^2=42.012$, $P<0.01$

根据对 1984 年以来追踪随访的 1176 例鼻咽癌病例的生存分析，结果显示鼻咽癌的生存率有明显的提高，80 年代初期的 5 年生存率仅 42.5%，到 21 世纪后，5 年生存率提高到近 70%。相对生存率也同样提高，反映了整个人群鼻咽癌预后的改善。临床分期仍然是决定鼻咽癌预后的主要因素。I 期病例的 5 年生存率达 73.7%，中位生存期为 14.4 年，而 IV 期病例则为 31.5%和 2.3 年(表 7)。

表 7 四会市鼻咽癌患者的生存率分析

预后因素	中位生存期 (年)	观察 5 年生存率 (%)	95%CI	相对 5 年生存率 (%)	95%CI
诊断年份					
1976-1985	3.8	42.5	(37.8-47.3)	51.8	(46.2-57.4)
1986-1992	4.0	43.4	(39.0-47.9)	51.1	(45.9-56.3)
1993-1999	5.5	52.1	(47.8-56.3)	62.5	(57.5-67.6)
2000-2005	-	69.8	(64.1-75.4)	84.8	(79.1-90.6)
临床分期					
I	14.4	73.7	(65.3-82.1)	85.2	(75.8-94.5)
II	6.3	57.4	(53.1-61.7)	69.4	(64.5-74.3)
III	2.8	38.3	(33.8-42.8)	44.7	(39.5-50.0)
IV	2.3	31.5	(22.8-40.2)	37.9	(27.6-48.2)
未知	6.1	52.8	(48.4-57.2)	64.4	(59.2-69.6)

5 结论

随着我国经济发展和人民生活水平提高, 饮食结构和生活习惯有了很大的改变, 但鼻咽癌的流行现状与 30 年前相比基本没有多大变化, 地理分布和人群分布不变。近年来在部分国家和地区鼻咽癌发病率和死亡率出现下降的趋势, 提示随着人们生活习惯的改变和环境的改善, 可以观察到鼻咽癌发病率的下降。而鼻咽癌临床治疗技术的提高, 鼻咽癌患者生存时间的延长, 也可以预期观察到鼻咽癌死亡率的下降。香港的数据给鼻咽癌防治工作提供了期望。但在国内仍未观察到鼻咽癌防治的效果, 发病率保持稳定, 提示鼻咽癌致病原因持续稳定。四会高发现场, 经过多年的鼻咽癌防治工作, 特别是鼻咽癌的早期发现和早期诊断措施, 我们已经观察到鼻咽癌病例生存期的延长, 可以预期将看到鼻咽癌死亡率的下降。

鼻咽癌发病危险因素已经比较清楚, 而在高发人群中, 最重要的危险因素——吃咸鱼习惯已经发生改变, 吃腌制食物的习惯也少见, 人群居住环境和室内空气污染状况亦普遍得到改善。虽然这些比较确定的鼻咽癌危险因素已经去除, 但在我国的鼻咽癌高发地区仍未观察到发病率的明显下降, 提示其它持续存在的致病因素仍在起作用, 如遗传、EB

病毒等。吸烟在鼻咽癌发病中的作用值得重视。

鼻咽癌病例的预后与其是否早期诊断有着密切关系, 鼻咽癌的二级预防仍然是最主要的防治手段, 从四会市鼻咽癌高发现场的的数据, 我们可以看到鼻咽癌筛查的初步效果。但由于筛查覆盖率有限, 而且仍未做好鼻咽癌早期诊断后的及时治疗, 患者死亡率的降低仍不明显, 鼻咽癌筛查的效果仍须长期观察评价。

参考文献

- [1] 全国肿瘤防治研究办公室等. 2010 中国肿瘤登记年报? 中国肿瘤登记地区 2007 年肿瘤发病死亡. 北京: 军事医学科学出版社. 2009.
- [2] Lee AW, Foo W, Mang O, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in HongKong over a 20 year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int. J. Cancer*, 2003, 103(5):680-685.
- [3] Tse LA, Yu IT, Mang OW, et al. Incidence rate trends of histological subtypes of nasopharyngeal carcinoma in HongKong. *Br. J. Cancer*, 2006, 95(9):1269-1273.
- [4] Hsu C, Shen YC, Cheng CC, et al. Difference in the trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinoma in Tawan implication from age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006, 15(5):856-861.
- [5] 魏矿荣, 柳青, 王得坤等. 中山市 1970 年~1999 年鼻咽癌发病趋势分析. *中国肿瘤*, 2001, 10(5):267-268.
- [6] Jia WH, Huang QH, Liao J, et al. Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20-25 year period (1978/1983-2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China. *BMC Cancer* 2006, 6:178.



吉林省农村妇女的乳腺癌早期筛查研究

叶敏娟

(吉林省肿瘤防治研究办公室, 长春市 130012)

摘要:目的:通过吉林省农村妇女乳腺癌早期筛查项目,提高乳腺癌的早诊早治率,增强项目地区农村妇女的自我保健意识。**方法:**2009~2010年两年间,对吉林省农村乳腺癌筛查项目8个筛查点共32000例35~59岁的适龄妇女进行了乳腺癌筛查,通过手诊-超声-钼靶-病理4个步骤进行系统筛查;同时,对妇女乳腺癌防治知识进行广泛宣传。**结果:**共筛查出早期癌13例,其中乳腺增生2578例,良性肿瘤675例,其他病变1418例。**结论:**乳腺癌的早期筛查可以提高早诊早治率,增强预防保健意识,是一项有效的防治措施。

关键词:乳腺癌;早期筛查

THE IMPORTANCE OF EARLY SCREENING OF BREAST CANCER

YE Minjuan

(Agency of Cancer Prevention and Treatment of Jilin Province, Changchun, China)

Abstract: Objective: To increase rate of early diagnosis and early treatment in breast cancer and improve self-prevention in jilin province rural women by "the early screening project of breast cancer". **Methods:** A total of 32,000 rural women in 8 sites of Jilin province rural area were screened from 2009 to 2010. The systematic screening included hand clinic, ultrasound, mammography and pathology test. Meanwhile, the knowledge of breast cancer prevention and treatment were publicized widely. **Results:** The screening results revealed early cancer in 13 cases, hyperplasia in 2,578 cases, and benign tumor in 675 cases. Other diseases were found in 1,418 cases. **Conclusion:** Early screening of breast cancer increases rate of early diagnosis and early treatment, and improves self-prevention in rural women. It is an effective way of prevention and treatment.

Keywords: breast cancer; early screening

20 世纪 70 年代,我国每年死于癌症约 70 万,90 年代约 117 万。根据卫生部《中国卫生统计提要》,的数字显示,2003 年以来,癌症连续在城市居民死因中位居首位,在农村居民死因中居前三位,是严重危害居民健康和生命的疾病,平均每年死于癌症的人口约 150 万。城市癌症死亡率 124.6/10 万,占全部死亡人口 22%,农村癌症死亡率 127/10 万,占全部死亡人口 21%,都在各类死因中居第一位。

根据世界卫生组织国际癌症研究中心(IARC)最近的研究,每年全球新发女性乳腺癌病例达 115 万,占全部女性恶性肿瘤发病的 23%,死亡 41 万,占有女性恶性肿瘤死亡的 41%。

1 乳腺癌的流行病学

乳腺癌的发病在全球的分布差异十分显著,北美、西欧、欧洲是全世界乳腺癌最高发的地区,亚洲和非洲发病率最低,发病最高的北美地区的乳腺癌发病率是发病最低的中非地区的 6 倍,全球每年的乳腺癌新发病例中 55%分布在发达国家,45%集中于发展中国家,发达国家的乳腺癌标化发病率是发展中国家的近 3 倍,国家之间发病水平比较,发病最高的国家的发病率是最低国家的 10 多倍。在我国乳腺癌的平均死亡率为 2.61/10 万,以沿海几个城市的死亡率显著偏高,城市的死亡率比农村高出 1.4 倍。近年来乳腺癌的发病率都有上升的趋势,各年龄组乳腺癌的发病率也上升。死亡率基本上无变化,呈稳定状态。人群分布乳腺癌以女性居多,男性少见,成年女性同年龄组中,未婚女性较已婚女性为高。从年龄组来看,发病率随着年龄的增加而上升,到 55 岁时女性人群的发病率稍微降低。我国的年龄分布 25 以后随着年龄增大乳腺癌的发病率陡然增加,直到绝经前后才较平稳,绝经后可稍降低。

欧美发达国家乳腺癌 5 年生存率较高,美国白人达到 90.4%,亚裔人群也达到 89.1%,欧洲主要国家则在 80%以上,亚洲发展中国家 5 年相对生存率

一般在 50%左右,但日本乳腺癌相对生存率最高,与欧美国家相当,中国女性乳腺癌 5 年生存率逐步上升,城市地区达到 70%左右,农村从世界范围看,中国女性乳腺癌的发病和死亡水平很低,根据国际癌症研究中心最近的估计,每年中国女性乳腺癌新发病例 12.6 万,标化发病率为 18.7/10 万,显著低于世界平均主义水平(37.4/10 万),每年中国女性乳腺癌死亡 3.7 万,标化死亡率为 5.5/10 万,也显著低于世界平均水平,但是预计未来 10 年无论发病率都将呈上升趋势。

我国乳腺癌死亡率在过去 30 年中呈前 20 年下降,后 10 年上升的趋势,而值得注意的是年轻患者死亡率(45 岁以下)一直呈上升态势,根据我国全死因回顾调查资料,乳腺癌标化死亡率 20 世纪 90 年代比 70 年代下降 9.0%,但在 45 岁以下各年龄组却呈不同程度的上升,90 年代初以后,乳腺癌发病率和死亡率都有不同程度的上升。

我国肿瘤登记主要资料显示,北京、天津、上海等大城市的乳腺癌发病率最高,比其他中小城市或农村地区高 2-3 倍,过去 14 年中,各大城市的乳腺癌发病率上升了 20%-30%,而中小城市或农村的发病率增长更快。

在 2009-2010 年吉林省农村乳腺癌筛查项目 8 个筛查点共 32000 名 35-59 岁的适龄妇女进行了乳腺癌筛查,首先对妇女乳腺癌检查的重要意义和妇女乳腺癌防治知识进行广泛宣传,提高妇女乳腺癌防治知识覆盖率和筛查服务参与率。通过手诊-超声-钼靶-病理 4 个步骤进行系统筛查,共筛查出早期癌 13 人,其中乳腺增生 2578 人,良性肿瘤 675 人,其他病变 1418 人,通过在农村地区开展妇女乳腺癌筛查试点工作,有效的提高了乳腺癌患者治愈率、生存率。在筛查的过程中开展医学咨询和健康教育,增强项目地区农村妇女的自我保健意识,提高受检妇女乳腺癌的早诊早治率。



筛查给我们得出了一个重要的事实：乳腺癌生存的改善与乳腺癌早期发现关系密切。据最新的癌症生存统计资料分析,早期发现的乳腺癌患者,治疗后的5年生存率可93%,诊断时为晚期的患者,其5年生存率仅为34%,两者较为悬殊。而乳腺癌早期发现,关键在于健康教育和有效筛查。

2 防治策略上的几点启示

2.1 推动病因研究

中国人群在遗传、环境和生活方式等方面与欧美乳腺癌高发地区有显著的差异,发展以中国女性为研究对象的乳腺癌病因研究,不仅能为中国女性乳腺癌危险因素的明确和预防控制提供科学依据,而且也能为解释乳腺癌人种分布的差异,更深入揭

示乳腺癌的病因提供证据。

2.2 规划和发展肿瘤登记

肿瘤登记制度是肿瘤流行病学研究的重要基础,也是评估防治措施效果的重要依据,我国应促进肿瘤登记的建立和发展,尽快建立一个完整的国家级肿瘤登记系统,以获得连续长期的乳腺癌发病死亡和生存资料。

2.3 优先乳腺癌筛查研究

近年来流行病学证据证实,发达国家乳腺癌死亡率的下降要归功于有效的筛查。

参考文献

[1] 郑莹. 从乳腺癌流行趋势看防治策略. 上海市疾病预防控制中心

中国城市肿瘤高危人群 预警模型及其早诊早治的试点研究

代 敏, 李 霓, 李 倩, 陈万青, 赵 平
(中国医学科学院肿瘤医院全国肿瘤防治研究办公室, 北京市 100021)

摘要:随着中国城市化进程的不断加快,中国城市的肿瘤发病率和死亡率不断升高,远远高于农村,给城市人民带来了极大的个人和社会负担。为充分利用城市的现有资源,组合各方面力量,建立有效、高性价比的城市肿瘤早诊早治体系,我们选择一个城市为试点,在收集人群基线信息和开展以人群为基础的病例对照研究以及队列研究的基础上,建立以肿瘤高危人群预警和筛查为基础的早诊早治体系,可以大幅提高肿瘤筛查和早诊早治的有效性和性价比,为中国城市肿瘤防控提供很好的实际经验和借鉴。

关键词:肿瘤;早诊早治;中国;城市

A PILOT STUDY ON THE PREDICTION MODEL TO HIGH RISK POPULATIONS OF CANCERS AND ITS EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT

DAI Min, LI Ni, LI Qian, CHEN Wanqing, ZHAO Ping
(National Office for Cancer Prevention and Control, Cancer Institute & Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)



Abstract: Along with the quick urbanization, cancer incidence and mortality increasingly rise up, which are higher in the cities of China than in the rural areas. This increase gives a big burden to the individuals and society in urban regions. In order to build an efficient and cost-effective early diagnosis and treatment system based on the available resources in the cities, an early diagnosis and treatment system based on the prediction and screening to high risk populations will be established after the collection of the baseline information of the urban residents and the implementation of a population-based case-control study and prospective cohort study. This system will largely improve the efficiency and cost-effect of the cancer screening and early diagnosis and treatment and also provide a good experience in establishing a system on cancer prevention and control in urban China.

Keywords: cancer; early diagnosis and treatment; urban; China

1 研究背景

全国 2004~2005 年第三次死因回顾调查显示^[1], 癌症是中国城市人口的第一位死因, 死亡率为 150.18/10 万, 高于中国农村(死亡率为 128.65/10 万)。事实上, 1973~1975 年的全国第一次死因回顾调查和 1990~1992 年的全国第二次死因回顾调查已经显示, 城市癌症的死亡率高于农村, 而且, 城市癌症死亡率的上升速度也高于农村(图 1)。因此, 城市应该作为肿瘤防控的重点地区。卫生部统计信息中心发布的数据也显示^[2], 2009 年中国城市的癌症死亡率是 167.57/10 万, 位居全死因之首, 且高于农村(159.15/10 万)。如果不加强城市肿瘤防控工作, 肿瘤给城市老百姓和社会带来的负担将会大大阻碍中国城市化进程的加快以及经济的快速增长。

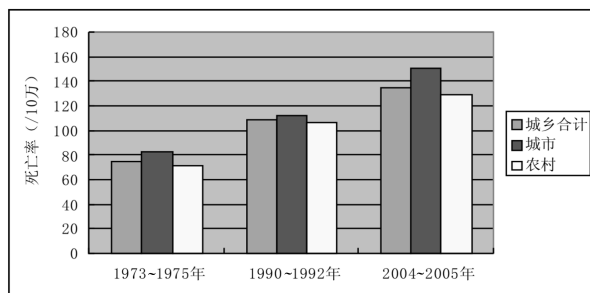


图 1 全国三次死因调查恶性肿瘤死亡率城乡比较

自 20 世纪 90 年代, 中国政府加大了农村癌症高发区的肿瘤筛查和早诊早治力度, 通过综合性的肿瘤干预措施, 确实看到了某些高发区癌症发病率和死亡率的下降, 这给整个农村肿瘤防控工作提供了很好的实际经验和借鉴^[3]。21 世纪初, 卫生部开始在全国开展癌症的早诊早治工作, 尤其是乳腺癌、宫颈癌、消化道癌等^[4]。然而这些项目都存在一定的问題, 主要集中在以下几个方面: 1) 筛查项目覆盖一般人群, 所以检出率低, 性价比低; 2) 开展地区没有肿瘤登记点, 无法用肿瘤登记数据对筛查方案的效果和成本效益进行评估; 3) 筛查人群没有被随访, 所以无法评估筛查的成果和效益。因此, 建立有效、高性价比的肿瘤筛查和早诊早治方案在中国势在必行, 尤其是城市地区。

国外经验表明, 建立在高危人群筛查基础之上的癌症筛查方案和体系将大大减少癌症筛查的人群比例, 提高癌症筛查的效率和性价比。美国癌症协会(ASC)每年发布的《癌症筛查指南》^[5]明确指出, 一般人群和高危人群的癌症筛查方案(筛查人群界定、筛查方法、筛查周期等)和早诊早治方案均不同, 应利用各种数学模型, 在考虑多种癌症危险因素(遗传、环境、人群易感性等)的基础上筛选出癌症的高危人群, 然后针对高危人群制定切实有效的筛查和早诊

早治方案,才能真正降低癌症的死亡率和提高癌症患者的生存率。因此,中国急需建立适合中国人群的、以高危人群筛查为基础的癌症筛查和早诊早治方案,并在随访研究中对这些方案进行有效性和成本效益的评价。

2 研究方法

以一个城市(最好是中型城市)为试点,开展横断面调查、以人群为基础的病例对照研究、建立肿瘤高危人群预警系统、对高危人群实施肿瘤筛查、随访研究等综合性调查,以期建立适合中国人群的肿瘤高危人群预警和早诊早治体系,并予以有效性和成本效益的评估。具体内容如下:

研究人群:城市中所有 40~65 岁的户籍人口,以当地公安局和统计局的记录为准。基线信息调查前应先进行人口情况摸底调查,确定符合要求的研究人群的具体人数。

研究内容:

2.1 人群基线信息调查

对城市中所有 40~65 岁的户籍人口进行问卷调查,包括各种与肿瘤相关的危险因素,如人口学信息、生活方式信息(如吸烟、饮酒、饮食、体力活动、生物节律等)、居住和工作环境、药物史、月经生育史等。问卷调查采用调查员和调查对象一对一的方式,由调查员进行询问并填写问卷,以保证问卷完成的速度和质量。问卷填写完毕后,需经质控员核实,确定完整无误后,调查对象方可离开。然后,每个调查对象进行身高、体重、血压等基础体格检查,作为基线信息。另外,每个研究对象都将抽取血液标本一份,按常规血液处理方式分离和保存,以备相关肿瘤早期标志物和基因变异体的检测和分析。

2.2 以人群为基础的病例对照研究

针对城市中高发的肿瘤,主要是肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、乳腺癌和宫颈癌,在城市中所有可能诊断肿瘤的医院中收集癌症病例

(40 岁以上,收集临床诊断和治疗信息、并抽取血标本一份,进行分离和保存)。同时,在步骤 2.1 中收集到的一般人群中随机选取对照,年龄和性别配比(同一性别,同一 5 岁年龄组)。通过病例对照研究,确定各种危险因素与癌症的关联程度。也可以同时检测病例和对照血液标本中生物标志物和基因变异体的分布状况,以确定这些指标与肿瘤的关联程度。

2.3 建立肿瘤高危人群预警系统

在上述两部分信息的基础上,运用数学模型,针对不同癌种,建立高危人群预警系统。预警系统既包括各种危险因素,也包括各种生物标志物或基因变异体的检测情况。目前,国外(尤其是美国)建立了许多癌种的高危人群预警模型,但这些模型不适合于中国人群。我们只需将这些模型按照中国人群的具体情况修改和补充,即可研制出适合于中国人群自己的、实际可行的高危人群预警模型。根据高危人群预警模型和步骤 2.1 中人群的基线信息情况,我们可以将人群分成不同癌种的高危人群和非高危人群。

2.4 对高危人群实施肿瘤筛查

对不同癌种的高危人群进行有针对性的癌症筛查,建立不同癌种的标准化筛查和早诊早治方案。目前,中国有多种高发癌症还没有有效的筛查和早期诊断方案,如肺癌、肝癌、胰腺癌等,可以设计不同的筛查方案,随机分配筛查人群,以评价各种筛查方案在早期发现和诊断癌症中的有效性和性价比。而有些癌症,如宫颈癌和乳腺癌,即使已经有了可靠的筛查方法,但目前也还没有形成标准化的筛查和早诊早治方案,可以在筛查和早诊早治的过程中逐步完善和标准化方法和步骤,以期将来向全国各大城市推广。在筛查过程中,收集不同筛查阶段的血液标本和组织标本,以备检测肿瘤早期标志物和基因变异体,观察肿瘤发展过程中各种标志物的演变过程。

2.5 随访研究



对所有高危人群和非高危人群进行随访,记录研究人群在随访过程中危险因素的变化情况以及疾病(尤其是癌症和其他慢性病)的发生情况,评估各种筛查方案和早诊早治方案的有效性,计算敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等各种评价有效性的指标;同时,进行成本-效益分析以及其它卫生经济学分析。而且,可以探讨各种肿瘤早期标志物和基因变异体在早期发现和诊断癌症中的作用以及在癌症发展过程中的演变过程,找到真正能早期发现和诊断癌症或癌前病变的标志物或变异体。

3 研究结果

3.1 建立肿瘤高危人群预警体系

横断面调查收集到的研究人群的基线信息和以人群为基础的病例对照研究提供的危险因素与癌症的关联程度信息,为建立肿瘤高危人群预警系统提供了最实际和最可靠的信息。根据预警系统,我们就可以确定肿瘤的高危人群,从而对高危人群实施有针对性的肿瘤筛查和早诊早治,以提高肿瘤筛查和早诊早治的有效性和性价比。

3.2 建立基于高危人群基础上的肿瘤筛查和早诊早治方案

这将会大幅提高肿瘤筛查和早诊早治的有效性和性价比,有利于建立一套适合中国国情的、高性价比的肿瘤筛查和早诊早治方案,从而向全国推广。到目前为止,中国还没有标准化的肿瘤筛查和早诊早治方案。而方案的制定,将会大幅促进全国肿瘤筛查

和早诊早治工作的开展。尤其是,针对几种高发癌症(如肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、乳腺癌)的以高危人群为基础的肿瘤筛查和早诊早治方案尤为重要。

3.3 随访研究

不仅能进一步确定危险因素与癌症的病因关系,更能很好地评价高危人群预警模型的预测效果、评价肿瘤筛查和早诊早治方案的有效性和性价比、探讨肿瘤早期标志物和基因变异体在肿瘤早期发现和诊断中的作用,从而有助于建立一套实际可行的城市肿瘤筛查和早诊早治体系。

4 分析与结论

以高危人群预警和筛查为基础的肿瘤早诊早治体系,将会大幅提高肿瘤筛查和早诊早治的有效性,并降低肿瘤筛查和早诊早治的成本。在减少老百姓生理和心理负担的同时,也将大大减少整个社会的经济和社会负担。面对日益严峻的城市肿瘤负担,建立高效、经济的城市肿瘤早诊早治体系势在必行。

参考文献

- [1] 陈 竺,主编.全国第三次死因回顾抽样调查报告[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:18-27.
- [2] 卫生部统计信息中心.2010年卫生统计提要.http://www.moh.gov.cn.
- [3] 董志伟,主编.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,2004:181-234.
- [4] 董志伟,主编.中国癌症高发现场防治工作[M].北京:北京大学医学出版社,2007:225-429.
- [5] Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011. CA Cancer J Clin 2011;61:8-30.

新版食管癌国际 TNM 分期及 淋巴结清扫规范探讨

陈龙奇

(四川大学华西医院胸外科,成都市 610041)

摘要: AJCC/UICC 制订的恶性肿瘤 TNM 分期标准是目前国际上应用最广泛的肿瘤分期标准,2009 年出版的第 7 版食管癌 TNM 分期标准较前最明显的变化是对区域淋巴结转移的分级由以往按有无转移分级改按转移淋巴结的数目分级划分,并规定了淋巴结的适宜清扫数目。本文将探讨食管癌根治性切除术中应当如何把握淋巴结清扫的数目、合适的淋巴结清扫范围、准确的计数、最佳手术径路及探讨淋巴结清扫数目与手术并发症的关系,以及对未来食管癌的淋巴结分期与评估准确性的进一步改进与展望。

关键词: 临床医学;食管癌;TNM 分期;淋巴结清扫;治疗规范

UNDERSTANDING AND APPRAISAL OF THE NEW AJCC TNM STAGING AND LYMPHADENECTOMY GUIDELINE FOR ESOPHAGEAL CANCER

CHEN Longqi

(Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Chengdu 610041, China)



Abstract: The TNM staging classification for malignant tumors jointly defined by AJCC and UICC is the most widely used cancer staging criteria worldwide. This study aims to define the point in patient's natural history at presentation, facilitate the treatment recommendations, allow establishment of prognosis, and to help scientific reporting and comparison. The 7th edition of TNM staging system for esophageal carcinoma published in 2009 demonstrated an obvious modification compared to its previous version, classifying the N category based on the number of Locally, metastasized lymph nodes. The optimum number of lymph node dissection was also recommended. The objective of this review is to explore the optimum number and extent of lymph node resection, its association with postoperative complications, the accurate lymph nodes counting technique, and the perspective for future TNM staging precision and refinement.

Keywords: clinical medicine; esophageal cancer; TNM staging; lymphadenectomy; guideline

食管癌是严重威胁人类健康的常见恶性肿瘤,占男性癌发病率和死亡率的第5位^[1],我国是食管癌的高发国家且存在明显的地域性分布,高发区的发病率可达100/10万以上,且90%~95%以上组织类型为鳞状细胞癌。全球每年因食管癌死亡的约30万患者中,中国人占一半以上,手术为首选且唯一可能治愈的治疗手段,但当患者因吞咽困难症状就诊时,多数已属进展期,失去手术根治机会。近年来尽管手术及其他治疗手段不断进步,但食管癌总的5年生存率仍徘徊于10%左右。大量研究表明,食管癌的浸润深度和淋巴结转移情况是食管癌预后的最重要影响因素^[2,3],因此对于食管癌的外科治疗,其手术切除彻底程度、淋巴结清扫的质量是影响患者术后生存的关键因素,本文将就此结合最新的食管癌TNM分期标准对食管癌的淋巴结清扫规范作一初步探讨。

1 食管癌的分期进展

食管走行经过颈、胸、腹三大解剖区域,毗邻许多重要器官,而且其黏膜下层存在丰富的淋巴管交通从而使食管癌呈现较多的跳跃式转移及广泛的区域淋巴结转移^[4],因此食管癌的手术治疗具有方法繁多、手术径路多变、淋巴结清扫范围不统一的异于其它实体瘤的特点。国际抗癌联盟(UICC)根据肿瘤浸润深度

(T)、淋巴结受侵状况(N)和远处转移情况(M)制定的食管癌TNM分期标准,籍以统一临床病理分期、指导治疗决策、判断患者预后和比较疗效,是目前国际上应用最广泛的肿瘤分期标准。2002年UICC联合美国癌症联合会(AJCC)推出的第6版肿瘤TNM分期标准^[5,6],将食管癌的淋巴结转移分级(N)分为N₀(无区域淋巴结转移)与N₁(有区域淋巴结转移)两级。这一标准甫一发表,即招来众多质疑,一是近来人们研究发现食管癌的淋巴结转移是影响患者术后远期生存的最主要因素,且与淋巴结的转移程度即数目有着密切的关系,仅按有无淋巴结转移分期不能准确反映食管癌的病理与预后特征。二是由欧美学者制订的标准主要基于西方的食管癌患者资料,而西方食管癌以腺癌为主,异于亚洲国家的食管癌细胞类型比例(食管鳞癌占90%~95%以上),因而不能满足主要为鳞癌的亚洲国家食管癌患者的分期和治疗需要。有鉴于此,AJCC在重新修订食管癌TNM分期标准时,开始纳入亚洲食管鳞癌病例并邀请亚洲学者参加分期制订^[7,8],新的食管癌TNM分期标准于2009年出版并于2010年起全球实行^[9]。新的TNM分期标准最明显的变化是对食管癌的区域淋巴结统一命名编组并将淋巴结转移的N分级改按淋巴结转移的数目分为N₀₋₃,分别对

应 0、1~2、3~6 以及 6 枚以上淋巴结转移^[10],更好地反映了这个最重要的预后因子在食管癌分期中的作用, 这将对食管癌的淋巴结清扫规范化及记录方式带来深远的影响(表 1)。

表 1 第 6 版与第 7 版食管癌分期标准的 TNM 定义对比

TNM 分期标准	第 6 版(2002 年)	TNM 分期标准	第 7 版(2009 年)
T: 原发肿瘤 (Primary Tumor)			
T _x	原发肿瘤不能确定	T _x	同左
T ₀	无原发肿瘤证据	T ₀	同左
T _{is}	原位癌	T _{is}	高度不典型增生
T ₁	肿瘤侵犯固有膜或黏膜下层	T ₁	肿瘤侵犯固有膜、粘膜肌层或粘膜下层
		T _{1a}	肿瘤侵犯固有膜或粘膜肌层
		T _{1b}	肿瘤侵犯粘膜下层
T ₂	肿瘤侵犯肌层	T ₂	同左
T ₃	肿瘤侵犯纤维膜	T ₃	同左
T ₄	肿瘤侵犯邻近结构	T ₄	肿瘤侵犯邻近结构
		T _{4a}	肿瘤侵犯胸膜、心包或膈肌(可手术切除)
		T _{4b}	肿瘤侵犯其它结构如主动脉、椎体、气管等
N: 区域淋巴结转移 (Regional Lymph Nodes)			
N _x	区域淋巴结转移不能确定	N _x	同左
N ₀	无区域淋巴结转移	N ₀	同左
N ₁	有区域淋巴结转移	N ₁	1~2 枚区域淋巴结转移
		N ₂	3~6 枚区域淋巴结转移
		N ₃	≥7 枚区域淋巴结转移
M: 远方转移 (Distant Metastasis)			
M _x	远方转移不能确定	M _x	未定义
M ₀	无远方转移	M ₀	同左
M ₁	有远方转移	M ₁	同左
M _{1a}	上段食管癌转移到颈部淋巴结 下段食管癌转移到腹腔淋巴结		
M _{1b}	其余形式远方转移		

2 食管癌的适宜淋巴结清扫数目
新的 TNM 分期标准没有对食管癌根治性淋巴结清扫作出硬性数目要求, 原则上要求清扫尽可能

能多的区域淋巴结但必须控制手术并发症。很明显, 清扫淋巴结数目越多, 越不容易遗漏转移的淋巴结, 因此, 作出淋巴结阴性(N₀)的判断必须基于一定数



量的切除淋巴结才可靠。第6版食管癌TNM分期规定至少清扫6枚淋巴结,研究表明这个阈值比清扫6枚以下淋巴结更能准确作出N分期^[11-13]。然而,随着对食管癌淋巴结转移规律及转移淋巴结数目对食管癌预后影响的重要性逐渐被认识^[14,15],根治性淋巴结清扫所需的最小淋巴结数目也随之增加,不同的作者根据自己的研究结果提出了不同的淋巴结清扫阈值,如Ikimura建议10枚,Yang建议18枚,Peyre建议23枚^[16-18],Groth前瞻性观察了4882进展期食管癌的治疗及随访结果,将淋巴结清扫数目分为0,1~11,12~29和 ≥ 30 等4组,发现只有清扫淋巴结 ≥ 12 枚才有显著的生存改善,而 ≥ 30 枚改善更为显著^[9],另外,此次TNM标准制订的负责人之一Rice等分析收集到的4627例食管癌资料后发现,食管癌的侵犯深度T与其区域淋巴结转移程度密切相关,因此淋巴结清扫的数目应当根据病变的侵犯深度有所调整:T₁肿瘤至少切除10枚淋巴结,T₂肿瘤20枚,而T_{3/4}肿瘤至少切除30枚^[20]。本期新的食管癌TNM分期建议至少清扫12枚区域淋巴结除了上述考量外,主要基于Dutkowski所做的大宗病例的详细研究结果,他们发现对于食管癌淋巴结转移的诊断敏感度随着清扫淋巴结数目的增加开始会急剧增加,至12枚后敏感度已达到90%以上,之后继续增加淋巴结切除数目对敏感度的改善有限但并发症的增加将可能更为明显^[21],因此,新版TNM分期标准除了要求至少清扫12枚淋巴结外,同时指出“应当尽可能彻底的清扫食管的区域淋巴结但必须兼顾控制由此而来的手术并发症”^[9]。

3 食管癌的淋巴结清扫技术问题:范围、计数与手术径路

食管癌的淋巴结清扫,除了遵循淋巴结的数目要求,淋巴结清扫的区域问题亦应得到重视。如前所述,食管解剖走行广泛,淋巴引流也十分广泛,对于食管的区域淋巴结认定十分必要,新版食管癌TNM

分期明确规定从颈部食管周围的淋巴结一直到腹腔淋巴结共20组(除外11~14组肺属淋巴结)均属于食管的区域淋巴结^[9,10],都应该作为手术清扫目标,忽略这一点,仅为完成最低数目要求而仅清除其中一组或几组淋巴结是不够的。食管癌TNM分期标准修改了N分级,按淋巴结转移数目分期较前有明显的进步,但忽略了转移淋巴结的部位或范围分布仍是其一大不足,因为固定数目的阳性淋巴结集中于某一区域与散布在多个区域其预后意义是不同的^[22,23],根治性的淋巴结清扫,应当将所有食管区域淋巴结做为清扫目标,而不是仅满足于数目要求。研究发现,食管癌的淋巴结转移好发部位为沿食管旁-->贲门胃小弯-->胃左动脉旁-->腹腔动脉旁途径及沿食管旁两侧喉返神经链向颈部淋巴结的转移途径,我国传统的左后外侧开胸径路因受主动脉弓的阻挡以及经胸、膈肌开孔暴露腹腔的视野限制,很难完全清扫上述区域的淋巴结,因而近年来经上腹、右胸的Ivor-Lewis术式日益成为治疗食管中下段癌尤其胃食管交界癌的不二选择,我国新版的《食管癌规范化诊疗指南》亦对此作出推荐^[24]。上纵隔及颈部沿喉返神经链淋巴结的清扫及其随之而来的颈部吻合尽管近年来技术上取得长足的进步,但仍然伴随着较高的并发症和明显地影响病人的生活质量,因而是否每个患者及食管上段癌患者均应行三野淋巴结清扫始终存在争议,例如,对于甚少淋巴结转移的早期或浅表食管癌,患者难以从三野淋巴结清扫中获益^[25],而已有广泛淋巴结转移的进展期食管癌,西方认为已属系统性疾病,根治性淋巴结清扫与局限性切除+放射化学治疗的综合治疗手段孰优孰劣存在争议缺乏,缺乏大规模前瞻性对比研究资料支持。可以说,食管癌术后并发症较高的术式是食管颈部吻合+根治性三野清扫,为平衡根治性与并发症,最近有学者提出的选择性三野淋巴结清扫不失为一个较好的解决方案,即利用颈部超声检查来指导清扫,如果有颈

部淋巴结肿大,进行三野清扫,而如果没有颈部淋巴结增大,则不强调必须行根治性三野清扫^[24,26],但这个建议尚需大样本量前瞻性研究支持。

在 N 分期改按淋巴结转移数目划分后,淋巴结的计数问题也变得很重要。临床实践中经常遇到多个转移淋巴结肿大并融合的问题,此时判断有无淋巴结转移虽问题不大,但要分辨出究竟是几枚淋巴结转移将变得困难^[27],在这种情况下,按新分期规定的不确定分级向上一级(病情轻)并靠的原则^[9],只能按 1 枚来计数。另一种常见情况是清扫过程中淋巴结的碎裂,如不加注明随标本送检,淋巴结的数目将被高估,使 TNM 增期,因此,这种情况下破碎的淋巴结应单独装袋,注明是单个淋巴结后送检。笔者单位试行将各组淋巴结及编号实现打印在不干胶标签上,手术中随装袋随贴标签,既不容易发生错误,也有利于旁人监督提醒注意检查不遗漏可能的区域淋巴结,可供借鉴。

4 食管癌的淋巴结清扫范围与手术并发症

食管癌的根治性淋巴结清扫,手术范围大,创伤大,需精细解剖暴露许多重要器官如气管、主动脉、肺血管、喉返神经、甲状腺被膜、颈部大血管神经、胸导管、腹腔动脉及属支等,加之不少患者术前并存心脏或肺部病变,因此术后并发症很常见^[28],随着手术技术、手术器械及麻醉技术的进展,食管癌术后并发症率在下降但终究不能完全避免。Chen 等根据他们较大宗资料发现,在一定数目范围内(10~50),食管癌的术后并发症发生率与淋巴结清扫数目的增加无关,而食管吻合部位与手术者的个人技巧是独立预后因素^[29]。吻合部位根据肿瘤所在食管的位置来确定,不能随意改变吻合位置,但人们可以通过改善手术技巧,创新机械的运用如超声刀等,从而在获得根治性淋巴结清扫的同时,不增加手术并发症的发生。

5 展望

随着对食管癌淋巴结转移规律的认识不断深入

及外科、麻醉技术的迅猛进展,食管癌的根治性淋巴结清扫目前已经规范化^[24]。同时,各项术前评估措施的应用,在清扫淋巴结时使用淋巴示踪剂等均有利于彻底清扫食管的区域淋巴结。同时,如果患者没有淋巴结转移,手术切除患者的阴性淋巴结对人体的影响尚不得知。有人认为,保留这些阴性淋巴结可在日后的食管癌复发过程中对肿瘤细胞形成陷阱,有利于肿瘤细胞复发转移时及早检测并积极争取下一步的治疗^[30]。另一方面,现代淋巴显影技术发展迅速,如能专门显示食管癌转移的造影剂从而进行针对性的淋巴清扫则对保持根治性、降低食管癌术后并发症发生率,将使食管癌的淋巴结清扫更有针对性。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] 张合林, 平育敏, 杜喜群, 等. 应用 Cox 模型分析影响食管癌切除术后预后因素[J]. *中华肿瘤杂志*, 1999, 21(1): 32-34.
- [3] Tachibana M, Kinugasa S, Dhar DK, et al. Prognostic factors after extended esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Surg Oncol*, 1999, 72(2): 88-93.
- [4] Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, et al. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol*, 2001, 19(7): 1970-1975.
- [5] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. New York: Springer, 2002.
- [6] Sorbin LH, Wittkind CL. *TNM classification of malignant tumors*. 6th edition. New York: Wiley & Sons, 2002.
- [7] 陈龙奇. 制订 2009 第 7 版食管癌 TNM 分期标准[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2008, 15(1): 52-55.
- [8] Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. World-wide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus*, 2009, 22(1): 1-8.
- [9] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer, 2009.
- [10] 陈龙奇. 食管癌国际 TNM 分期第 7 版 (2009) 解读与评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(3): 237-240.
- [11] Fraunberger L, Kraus B, Dworak O. [Distribution of lymph nodes and lymph node metastases in esophageal carcinoma]. *Zentralbl Chir*, 1996, 121(2): 102-105.
- [12] 陈龙奇, 胡春燕, 张合林, 等. 淋巴结清扫数目对食管癌 TNM 分期和预后的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(8): 604-608.
- [13] Hu Y, Hu CY, Zhang HL, et al. How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma? *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(3): 784-790.



- [14] Bogoevski D, Onken F, Koenig A, et al, Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann Surg*, 2008, 247 (6): 633–641.
- [15] Zhang HL, Chen LQ, Liu RL, et al. The number of lymph node metastases influences survival and International Union against Cancer tumor–node–metastasis classification for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2010, 23(1): 53–58.
- [16] Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, et al, Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg*, 2003, 27(3): 330–333.
- [17] Yang HX, Xu Y, Fu JH, et al, An evaluation of the number of lymph nodes examined and survival for node–negative esophageal carcinoma: data from China. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (7): 1901–1911.
- [18] Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al, The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*, 2008, 248(4): 549–556.
- [19] Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al, Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(3): 612–620.
- [20] Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 46–50.
- [21] Dutkowski P, Hommel G, Bottger T, et al, How many lymph nodes are needed for an accurate pN classification in esophageal cancer? Evidence for a new threshold value. *Hepatogastroenterol*, 2002, 49(43): 176–180.
- [22] Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, et al, Impact of the number and extent of positive lymph nodes in 200 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after three–field lymph node dissection. *World J Surg*, 2006, 30(8): 1441–1449.
- [23] Xu QR, Zhuge XP, Zhang HL, et al. Refining the N classification for esophageal cancer staging: Should it based on number, distance, or extent of the lymph node metastasis? *World J Surg*, 2011, 35(6): 1303–1310.
- [24] 中国抗癌协会食管癌专业委员会, 编. 食管癌规范化诊治指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 21–28.
- [25] Bogoevski D, Bockhorn M, Koenig A, et al, How radical should surgery be for early esophageal cancer? *World J Surg*, 2011 (In press).
- [26] Fang WT, Chen WH, Chen Y, et al, Selective three–field lymphadenectomy for thoracic esophageal squamous carcinoma. *Dis Esophagus*, 2007, 20(3): 206–211.
- [27] Wang KN, Xu QR, Chen LQ. Impact of lymph–node metastasis site in patients with thoracic esophageal cancer: Does the lymph node metastasis site matter? *J Surg Oncol*, 2011; (In press).
- [28] Zngr U, Smithers BM, Gotley DC, et al. Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011, (In press).
- [29] Chen LQ, Wang KN, Xu QR, et al. Is the operative morbidity related to the extent of lymphadenectomy in patients undergoing esophagectomy for esophageal carcinoma? The 21st Association of Cardiovascular and Thoracic Surgeons, Abstract 0123. Thailand: Phuket, May 26–29, 2011.
- [30] Guo W, Ma Z, Zhao YP, et al, Controllable metastasis: The trap for esophageal cancer cells. *Medical Hypotheses*, 2010, 74: 1000–1001.

癌症流行趋势和防控策略研究(会议投稿)

梁金星

(重庆市奉节县吐祥镇龙泉村卫生室,重庆市 404607)

摘要:目前癌症在世界上是一种难治而且死亡率较高的全身性消耗性疾病。现代医学认为:“癌症是一种肌体组织病变的疾病,癌细胞与正常细胞不协调免疫代谢不相和,癌的生命力强,增倍、旺盛的生长;与正常细胞不能平衡。对正常细胞侵蚀和浸润性的破坏吞噬,行成恶性肿瘤至浸润全身,消耗尽全身的营养,而致生命的终止。目前在我国的普遍治疗是:手术,化疗,放疗,快中子治疗的西医疗法。用直接杀死癌的办法,既杀死了癌细胞,也杀死了正常的细胞,一旦正常细胞被杀死了,身体就没有抗病力了,后果是癌细胞迅速全身弥漫性的转移,脱发,皮肤损害,全身的气血消耗,难以维持生命的正常功能,行成不良后果。为此,改变这种不良治法,采用中医药“调节机体,扶正造血”为主的治疗,取得了确实的疗效,可以广泛的推广。

关键词:癌症趋势,防控;中医药实效;调节机体;扶正造血

CANCER PREVENTION AND CONTROL STRATEGY AND POPULAR TREND (CONFERENCE LITERATURE)

LIANG JinXing

(Longquan Village Clinic, Tuxiang, Fengjie County, Chongqing 404607, China)

Abstract: Cancer is a refractory systemic wasting disease with a high mortality rate. Modern medicine thinks that inconsistent immune function and metabolic process, as well as the unbalanced cell growth between tumor cells and normal cells involve in the pathogenesis of cancer. The strong vigor and ability of proliferation of tumor cells may erosion and destroy the normal cells, and further consume the whole nutrients of body, which may lead to the end of life. In present, the common treatments of cancer in western medicine therapy include surgery, chemotherapy, radiotherapy, and neutron therapy. These methods kill both tumor cells and normal cells, so when normal cells are killed, the body loses resistance to disease, which results in the quick and diffuse transformation of tumor cells in the whole body. Therefore, these methods should be changed. Regulating the body, strengthening healthy energy and hematopoiesis by traditional Chinese medicine are proved to have healing effect, and can be popularized and applied widely.

Keywords: Cancer, Prevention and control Strategy, Regulating body, Blood, Traditional Chinese Medicine



1 癌症的流行趋势

癌症的流行趋势，目前在医疗战线上还是一个有待突破的一种难治的、对机体严重消耗性的、死亡率较高的进行性疾病。在大型医院的治疗以手术、放疗、化疗为主，目前的中子治疗，用“直接杀死法”，既杀死了癌细胞，也杀死了正常细胞。并且给患者及家庭带来了巨大的经济压力；而小型的医院无法治疗癌症。结果癌细胞杀死了，正常细胞也杀死了，患者消瘦而死亡。要改变这种状况，大型医院能治，小型医院也能治，村医也能治，在治疗中不伤正气的有效治疗方案。

2 癌症的防控

在治疗癌症方面，我们不但要预防和控制癌，而且还要找到攻破癌症的有效治疗，不要让癌症成为一种绝症，不要让那么多的癌症患者绝望；要让癌症患者看到新的希望，有信心健康的活下去，让精神好起来。

许多病症都应以预防为主，癌症也如此，预防癌症可做到：1)要保持心情舒畅。如果一个人的状态是长期处于精神紧张，内心焦虑不安，那么会导致气血偏盛偏衰，使得内分泌紊乱而致癌。2)个人饮食要健康合理。偏食、挑食而导致营养不良或某些营养过剩，身体长期处于亚健康状况，会激活体内原癌基因；或者有些食物本身有致癌物，成为癌基因的诱导物质。3)尽量减少物理、化学物质的伤害。某些放射性物质对身体损害，如日本地震核电站中放射性元素碘等就可能诱导激活体内原癌基因；烟草中的尼古丁、焦油等也会成为癌发原因之一。4)要爱护个人卫生。许多癌症就是平常个人卫生不注意造成的，妇女宫颈癌就是其中明显一例。生活中不良情绪、不好的卫生习惯等在不经意间给健康人埋下隐患。控制个人情绪，管理好个人生活，让自己人生更健康。

纵观目前对于癌症的治疗，西医以手术、化疗、中子治疗为主，然而其效果并不那么理想。如果我们

中医在临床上仔细的观察诊断、分析用药的话，就会有新的发现突破。可根据癌症过旺生长和正常机体不协调的原理，对症下药，采取调节机体，辩证施治，祛除痰饮，软坚散结，切断病源，阻断转移，封固肿瘤，自身消除，扶正气血，增进造血。主要治法：“调节、造血”。此疗法获得了非常好的疗效。

事实上，“癌不能用直接杀死法”，因为这样会既杀死了癌细胞，也杀死了正常细胞，然后导致正气的衰败，剩余存活的癌细胞也会很快侵蚀全身，癌变蔓延至全身而导致生命的终止。希望这种治法不要再普遍延续下去。我们在治疗中既要治好病，又要不伤害身体正气，引发其他病症。尽量采取无副作用，效果好的方法。我已发现有些癌基本上用中药可以控制转移，并且病例表明已取得良好效果。晚期的子宫癌、肺癌，需要一年半至两年的时间治疗，口服中药，采用4剂中药调节控制，加服一剂增进造血功能的中药(我的处方还在专利申请保密期)。

我们现在就是要找出一种既不伤害身体，又能防止和治疗癌症的好办法。师傅传给我一个可以治疗一百多种外用处方，多种痈疽疮毒，我实用了38年，仔细的观察，效果特别的好，应用在临床上，治疗了不少的疑难病症。在临床不断地仔细的观察，眼睛直观，看见了腐败的肉不断的长出新生组织，奇妙的是，过多的细胞消下去，消除腐肉；对新肉的正常生长，又止血，可以调节机体的偏盛偏衰，而至伤口愈合，皮肤光滑，没有疤痕。外用又发现对癌的治疗有很好的疗效，而且此方药物没有毒，尚未发现副作用。我又将它改为口服，并加减应用。在癌症患者晚期、急性期，颈淋巴结数转移瘤的患者，口服此中药，已取得了明显的疗效。此口服的中药可以用于各种癌症的预防、转移。在手术后，还没有转移时，服药可以让癌不能转移；已有转移瘤的，让转移瘤消失。调节机体的均衡，让癌自身被消除。我在用药中途分别间隔1个月让患者停药药物，以此循环，目前连续(停

药)5个月均未发现复发转移,而且患者的身体恢复良好,有食欲,精神状态良好。相对比较而言,比化疗的效果要好得多,并且没有化疗的那种对于正常细胞的伤害。所以,我建议:减少用化疗、放疗的办法做为普遍的治法,但各个患者体质、健康状况不同就应采取不同措施。中药治病是先人留下的宝贵财富,中药治疗患者,发挥它的最有效的作用,重点是效果好。许多病例已表明服中药后,转移好而且增强了抗病能力后,没有继续复发,我想是增加了造血功能的原理;正气内存,邪不可干的道理。这些问题是很实在的,许多药剂是临床上认真观察、分析、总结出来的。

在治疗中,以人体为整体的基本要点为纲;再治疗各脏腑的特殊病情。常见的以肝癌较多,那么在治疗中,在治疗整体的情况下,再加保肝的中药,以疏肝理气,清肝解毒,补肝柔肝为扶助治疗,治疗肝叶增生块 50 例;没有复发的;晚期子宫癌 1 例,此患者现在全愈,治了一年半的时间。肺癌以主治药,再行肺经的,或补肺的药;在脾脏的癌,以主治药,加健

脾药;在血液的血癌则应以造血为主,加以调节血细胞的均衡度为主;喉癌在主药中加治疗咽喉的药;如果是肿瘤,则局部用外敷,固定癌的转移和自身消除;子宫癌在主药口服时,阴道塞中药粉球,每日换一次,一直要子宫恢复后才停药。总的来说,看病情,辩证施治。

经验总结:1)找出致癌的原因;2)因原因而找出治癌方案;3)以总论再用各论;4)以调节机体的全面为主体;5)重点调节机体加各脏腑的药;6)补气,补血,补五脏;7)在扶正时,重点“增加造血功能”的药,也就是“补肾精”;8)在治疗时,不是看药的组成而定义,而是看药物用后的效果。“关键是有效治好癌;在治疗中不伤害正气”。

注明:抗菌素药不能用于癌症的治疗,青霉素之类,否则转移更快。观察出来的,原因不明确。但螺旋霉素有效。

参考文献

[1] 段寒.论文《论中医药四大疗法治肿瘤》http://www.life120.com/ypnew_view.asp?id=7966,2008,12月.



经济欠发达地区宫颈癌筛查方法研究

敖梅红,李隆玉

(江西省妇幼保健院,南昌市 330006)

摘要:目的:评价醋酸、碘染色肉眼观察在经济欠发达地区宫颈癌筛查中的应用价值及可行性及探讨经济欠发达地区宫颈癌筛查的筛查方式。方法:筛查前省级专家对县级筛查工作人员进行理论授课及实践操作培训,县级筛查人员做好培训乡级相关人员,乡级相关人员做好宣传工作,筛查现场以村为单位。2006年~2009年在子宫颈癌高发区江西省靖安县、铜鼓县对年龄为30~59岁农村已婚妇女进行以人群研究为基础的、一年一次为期两年的醋酸、碘染色肉眼观察宫颈癌筛查。任何一项存在阳性进行阴道镜检查,必要时行宫颈组织活检,或行颈管刮术。以宫颈组织病理诊断为金标准。对检查结果进行分析。结果:以“三级机构组合分工”的方式进行普查。连续进行子宫颈癌筛查的靖安县筛查人群顺应性为69.0%,且未发现宫颈癌患者。铜鼓县筛查人群顺应性为54.0%,宫颈癌检出率略低于已往当地普查结果,但差别无统计学意义;宫颈癌前病变检出率高于以往普查结果。两县初筛检出率为CIN I 572/10万(53例),CIN II 194/10万(18例),CIN III 302/10万(28例)、子宫颈癌22/10万(2例)。同一人群复查的检出率为CIN I 92/10万(6例),CIN II 62/10万(4例),CIN III 77/10万(5例)、子宫颈癌0。结论:VIA、VILI方便、廉价、易掌握,易被人群接受,初查时可较好地发现宫颈癌及癌前病变患者,不易漏查宫颈癌患者,适宜在农村宫颈癌高发区推广应用。宫颈癌筛查应持续,可采用“三级机构组合分工”的方式进行。

关键词:宫颈癌筛查;醋酸;碘染色肉眼观察

THE STUDY OF CERVICAL CANCER SCREENING METHOD IN RURAL AREAS

AO Meihong, LI Longyu

(Department of Gynecologic Oncology, Maternal and Child Health Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China)

Abstract: Objective: To evaluate visual inspection with acetic acid(VIA), Lugol's iodine(VILI) in rural areas, organized cervical cancer screening value and viability. **Methods:** Before the screening, the provincial level expert carried on theory teaching and practiced operation training to the county level screening staff, the county level screening personnel completed the training township level related personnel, the township level were related the personnel to complete the propaganda work, the screening scene took the village as the units. In Jingan and Tonggu County, Jiangxi Province, which were high incidence of cervical cancer rural areas, cervical cancer screening was done in women aged 30-59 with population-based study. Eligible women were examined by VIA and VILI with a two-year in 2006-2009 and women who had abnormal results have received colposcopy, necessarily have received cervical biopsy or curettage. Cervical histopathologic diagnosis was as the gold standard and we analyzed the results of the inspection. **Results:** The "three institutions combined division of labor" approach to survey, continuous screening of cervical cancer screening among Jingan County, compliance was 69.0%, and did not find that patients with cervical cancer. Compliance was 54.0% in Tonggu, cervical cancer detection rate was slightly lower than previous years, the local census, but the difference was not significant; cervical lesion detection rate is higher than the previous census. The detection rate of CIN I, CIN II, CIN III, cervical cancer were 572 / 100 000 (53 cases), 194 / 100 000 (18 cases), 302 / 100 000 (28 cases), 22 / 100 000 (2 cases) in the first round. The detection rate of CIN I, CIN II, CIN III, cervical cancer were 92 / 100 000 (6 cases), 62 / 100 000 (4 cases), 77 / 100 000 (5 cases), 0 in the second round. **Conclusion:** VIA, VILI are convenient, inexpensive and easy to handle, easily people accept and preliminary investigation may well find that patients with cervical cancer and precancerous lesions, cervical cancer is not easy leak investigation. VIA, VILI appropriate to promote the use of high incidence of cervical cancer in rural areas. Cervical cancer screening should be persistent.

Keywords: cervical cancer screening; VIA; VILI

宫颈癌是危害女性健康并占妇科发病的第二位恶性肿瘤。近年来的研究表明,子宫颈癌发病率有明显的地区差异,总的趋势是农村高于城市、山区高于平原,并呈现年轻化的趋势。发达国家通过比较系统、完善的筛查体系已明显降低了宫颈癌的发病率和死亡率。发展中国家或缺少筛查计划,或有计划却无财力支持无法执行,使宫颈癌的死亡率无明显下降^[1]。确立一整套农村地区可行的、简便、廉价且易被接受的宫颈癌筛查方案是发展中国家亟需解决的问题。本文就江西省靖安及铜鼓县子宫颈癌早诊早治筛查项目进行了一年一次的为期两年的醋酸肉眼观察(VIA)、碘染色肉眼观察(VILI)的子宫颈癌筛查结果分析,试探讨VIA、VILI在农村地区组织性宫颈癌筛查中的应用价值及可行性及探讨经济欠发地区宫颈癌筛查的筛查方式。

1 材料与方法

1.1 研究对象

30~59岁已婚妇女(无其他严重疾病、无子宫切除史、非妊娠妇女、自愿参加并且能接受检查者)。

1.2 筛查前准备

江西省妇幼保健院承办了子宫颈癌早诊早治培训班,对靖安县子宫颈癌防治研究所及铜鼓县妇幼保健院等县级医务人员进行子宫颈癌多种筛查方法,特别是VIA、VILI和阴道镜检查的培训,并开展适宜农村的LEEP手术、宫颈锥切等术式的技术培训,以保证筛查现场的技术力量。由县政府召开各乡镇动员大会,积极组织村组干部、女干部、妇女主任和工作人员深入乡镇、村组,利用宣传栏、展板、宣传画、宣传资料等形式,广泛宣传参加检查的好处、宫颈癌的危害以及卫生保健知识,切实提高妇女群众的参



与热情。筛查现场以村为单位。以“三级机构组合分工”的方式进行普查。

1.3 筛查程序和方法

对符合筛查条件且自愿接受筛查的妇女建立档案;对已注册登记并签署知情同意书的受检妇女进行流行病学危险因素问卷调查;然后对受检者用较大的棉球(能覆盖整个宫颈)沾取5%醋酸溶液涂于宫颈表面,等待1 min后在普通光源(100瓦的白炽灯光)下观察宫颈进行子宫颈VIA,若VIA阴性再行VILI检查方法,即擦去醋酸及宫颈表面黏液,用Lugol's液均匀地涂于宫颈表面,观察着色情况。其中任何一项检查阳性,行阴道镜检查,必要时行宫颈活检及宫颈管刮术。对第一年检查为宫颈上皮内瘤变II级(CIN II)及以上的病变进行治疗,其他人第二年进行复查。为确保筛查质量,省级相关专家进行多次现场技术指导,所有病理切片阴性者省级两位以上的病理专家抽查,病理切片阳性者由省级两位以上的病理专家再次确认。

1.4 诊断标准和判断标准

VIA 诊断标准: 涂抹醋酸后宫颈无明显白色改变为阴性;出现醋白色上皮、边界明显为阳性;白色改变表面不规则,厚而脆的肿块为可疑癌。

VILI 诊断标准: 宫颈涂碘后,着色为阴性;在转化区出现浓厚、颜色较深的芥末黄或橙黄色改变为阳性;宫颈呈结节状、表面凹凸不平或溃疡改变为可疑癌。

当阴道镜检查不满意时(看不清鳞柱交界,或病变延伸入颈管内口,或活检钳不能触及病变,或疑有腺体病变时),需进行颈管内膜刮取(ECC)。

1.5 统计学方法

建立EpDate数据库、将信息双人双遍录入计算机,然后进行双遍核查并做查错、查重、查漏等逻辑核查。采用SPSS13.0统计软件进行分析,差异性分析采用 X^2 检验或Fisher确切概率法,等级资料采用

Mann-WhitneyU检验。

2 结果

2006年至2009年靖安县进行了3轮、铜鼓县进行了一轮的一年一次的为期两年的VIA、VILI的子宫颈癌筛查,在2009年两县另进行一批初筛,靖安县进行了2006例的初筛,查出宫颈上皮内瘤变I级(CIN I)7例;铜鼓县进行了2010例的初筛,查出CIN I 10例,CIN II 5例,宫颈上皮内瘤变III级(CIN III)6例。4年来两县共进行19778例次的筛查,共筛查出CIN I 76例,CIN II 27例,CIN III 39例,子宫颈癌(CC)2例。

2.1 两县在各乡妇女初筛的基本情况比较(见表1)

表1 靖安、铜鼓县初筛的基本情况比较

类别	适龄人数	实查人数	顺应性 %	组织病理结果			
				CIN I	CIN II	CIN III	CC
靖安	13 452	9 278	69.0	31	12	7	0
铜鼓	7 423	4 010	54.0	39	11	27	2

两县的顺应性比较,经卡方检验 $P=0.000$ 。 \geq CIN II病变检出率靖安为204.8/10万,铜鼓为997.5/10万,卡方检验 $P=0.000$

2.2 两县初筛的子宫颈病变检出率与历年在该县进行的大样本量的子宫颈病变检出率相比较

见表2。

表2 靖安、铜鼓县初筛子宫颈病变检出率与历年该县子宫颈病变检出率的比较

类别	年份	筛查人数	组织病理					
			癌前病变	检出率*	P	宫颈癌	检出率	P
靖安	1991-2004 ^①	13644	153	1121	0.000	54	396	0.000
	2006-2009	9278	50	539		0	0	
铜鼓	1996 ^②	2407	12**	498	0.000	5	208	0.079
	2008-2009	4010	77	1920		2	50	

*注:病变检出率单位为(/10万);**注:包括1例原位癌,当年以子宫颈癌计算

2.3 对两县已完成一轮一年一次的为期 2 年的子宫颈癌筛查的初查与复查结果进行比较

见表 3。

表 3 靖安、铜鼓两县完成了为期 2 年初查与复查人群中子宫颈病变结果比较

类别	实查人数	子宫颈病变							
		CIN I	检出率	CIN II	检出率	CIN III	检出率	CC	检出率
初查	9 272	53	572	18	194	28	302	2	22
复查	6 490	6	92	4	62	5	77	0	0

病变检出率单位为/10 万。经 Mann-WhitneyU 检验 $P=0.000$

3 讨论

VIA、VILI 作为一种经济,技术要求不高,筛查效果尚可的子宫颈癌筛查方法已受到越来越多关注。国际国内有关肉眼观察的文献显示了较好的灵敏度和特异度^[4-6],在印度、南美和非洲的一些地区应用于子宫颈癌的筛查,在国内单独肉眼观察方法使用于组织性子宫颈癌筛查报道不多。

3.1 筛查顺应性及持续性

发达国家通过比较系统、完善的筛查体系已明显降低了宫颈癌的发病率和死亡率。发展中国家或缺少筛查计划,或有计划却无财力支持无法执行,使子宫颈癌的死亡率无明显下降^[1]。我们采用“三级机构组合分工”方式,利用 VIA、VILI 进行子宫颈癌筛查,江西省靖安、铜鼓县初筛时的顺应性分别为 69%、54%,让符合条件的一半以上的妇女参加子宫颈癌筛查。

靖安县是我国第一个农村子宫颈癌防治现场,1974~1985 年期间通过 12 年 6 轮对 2 万多例妇女的普查普治工作,基本上控制了晚期子宫颈癌^[7]。在十二年六轮宫颈癌的普查后,该县官防所仍一如既往地秉承两年一轮的子宫颈癌筛查早治工作,增强广大妇女对子宫颈癌筛查的重视和认识,能够为广大的农村妇女所接受,从而提高了筛查的参与率。此

次该县筛查中未发现一例子宫颈癌患者,子宫颈癌前病变的检查率也比历年的检出率低,进一步说明筛查的重要性。使大多数妇女获得筛查是当今亟待解决的问题,也是极大限度防治子宫颈癌的最好途径^[8],只有通过不断的筛查才能真正达到防治子宫颈癌的目标。“三级机构组合分工”方式,由省级机构提供技术指导,普查队员逐步以基层技术人员为主,不但使基层妇保人员普查普治技术得到提高,更主要的是使普查工作可以常抓不懈。最终真正达到消灭子宫颈癌的发生。“三级机构组合分工”方式适宜经济欠发达地区宫颈癌筛查。

3.2 筛查效果

本次铜鼓县初筛结果的对比对象是 1996 年^[9]该县棋坪镇 20~85 岁的已婚妇女,采用的宫颈癌筛查方法是阴道脱落细胞检查。本次筛查的宫颈癌病变的检出率与 1996 年筛查的检出率相比较无统计学意义。说明肉眼观察可以较好地发现较严重的宫颈病变。但对癌前病变的检出率与 1996 年结果比较高($P=0.000$)。这可能与多年的癌前病变的累积率高及该 30~59 岁宫颈癌前病变发病率高等有关。

国内外文献报道肉眼观察法检验效能较低,但因可检出 2/3 以上的高度病变,全球宫颈癌联盟 (ACCP) 认为可以将肉眼直接观察法作为传统细胞学的替代初筛方法^[9,10]。且护士操作与医生操作^[11],有经验的医生与无经验的医生操作^[9],其结果比较差异无统计学意义。本研究通过一年一次的为期两年的 VIA、VILI 子宫颈癌筛查方案,初查比第二年复查的宫颈病变检出率要高,且初查时可较好地发现宫颈癌及癌前病变患者,尤其不易漏查宫颈癌患者。另外,VIA、VILI 易于培训,几乎不需要特别添加设备,费用低廉,这些都会使得筛查的成本降低,能够为广大的农村妇女所接受,从而提高了筛查的顺应性,真正达到防治宫颈癌的目标。

由此可见,VIA、VILI 联合检查在我国经济欠发



达地区是一种可行的筛查手段,适合在大规模人群子宫颈癌筛查中使用。子宫颈癌筛查工作应常抓不懈,最终真正达到消灭子宫颈癌的发生。但参与一年一次的为期两年的 VIA、VILI 的子宫颈癌筛查方案何时进行第二次的筛查还有待于卫生经济学的进一步研究。

参考文献

[1] 董志伟,乔友林,孔灵芝.子宫颈癌的筛查及早诊早治[J].中国肿瘤,2008,17(4):257.
[2] 李隆玉,乔志强,漆小玲.江西靖安现场介绍.见: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.
[3] 袁珊珊,王珍秀,胡晓青,等.铜鼓县 2 407 例山区已婚妇女宫颈癌普查报告[J].九江医学,1997,12(3):184-185.
[4] 李隆玉 乔志强 张敏芳.多种检测方法在子宫颈癌及癌前病变筛查中的应用评估[J].中华流行病学,2007,28(10):964-967.

[5] 李霓,马聪萍,孙立新,等.碘染色肉眼观察作为宫颈癌初筛方法[J].中华流行病学杂志,2006,27(1):15-18.

[6] Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multi-centre study in India and Africa. [J]. Int J Cancer. 2004,110(6):907-13.

[7] 李隆玉,李诚信.宫颈癌的预防及普查[J].继续医学教育,2005,19(5):43-45.

[8] 乔友林 章文华.子宫颈癌的筛查及早诊早治.见:董志伟.中国癌症研究进展[M].北京:北京大学医学出版社,2004:231-233.

[9] Blumenthal PD ,Lauterbach M, Sellors JW, et al . Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings :focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy [J]. Int J Gynaecol Obstet ,2005 ,89(2):30-37.

[10] Tsu VD,Pollack AE.Preventing cervical cancer in low-resource settings :how far have we come and what does the future hold ? [J]. Int J Gynaecol Obstet , 2005 , 89(2):s55-59.

[11] Sangwa-Lugoma G,Mahmud S,Nasr SH,et al.Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa[J]. Int J Cancer, 2006,119(6):1389-1395.

新疆克拉玛依市癌症流行趋势调查研究

赵乐修,陈恭信,唐焱,张斌,解静荣,李毅,沈彬华,王春兰,邓洪斌,吕月玲,杜锦堂
(新疆克拉玛依市抗癌协会,克拉玛依中心医院,新疆克拉玛依市 834000)

摘要:目的:为评价我市癌症防控和癌症诊治水平提供科学依据,为政府决策提供科学依据。方法:组成 200 余人调查登记队伍,使用 6 个样本,对覆盖全市总人口的 1997~2006 年的癌症发病、死亡等进行调研。结果:1)摸清了过去 10 年癌症发病快速增长趋势,计算出癌症粗发病率等一系列指标,对照研究了癌症主要危险因素等。2)了解了过去 10 年癌症死亡迅速增长趋势,计算出癌症粗死亡率等一系列指标。结论:评价了本市癌症防治水平,为癌症防治提供了科学依据。

关键词:癌症;流行趋势;发病率;死亡率

RESEARCH OF EPIDEMIC TREND OF CANCER IN KARAMAY OF XINJIANG

CHEN Gongxin, ZHAO Lexiu, TANG Yan, ZHANG Bin, XIE Jingrong, LI Yi, SHEN Binhua, WANG Chunlan, DENG
Hongbin, LV Yueling, DU Jintang
(Anti-Cancer Association of Karamay, Karamay 834000, China)

Abstract: Objective: To evaluate the situation where the cancer prevention and control and its treatment have been carried out in Karamay, which serves as a sound evidence for Karamay Municipal Government to take reasonable measures in this regard. **Methods:** a group of more than 200 medical workers to be gathered to investigate the incidence of cancer disease and its death rate of Karamay city spanning 1997 to 2006 in terms of the six local clinical samples. **Conclusion:** 1. a rapid increasing trend of cancer incidence covering the past ten years in Karamay has been achieved, together with a series of norms such as the rough incidence of cancer developed and major affecting factors of cancer studied on the basis of comparison. 2. a rapid increasing trend of death rate of cancer in the past ten years in Karamay has been achieved, making sure a series of norms such as the rough death rate of cancer. 3. the prevention and treatment of cancer in Karamay has been evaluated, with the conclusion drawn from the evaluation serving as a scientific guide of cancer treatment in the future.

Keywords: cancer; epidemic trend; incidence of disease; death rate



克拉玛依地处新疆准噶尔盆地西北缘, 扎伊尔山东麓, 戈壁沙漠地带, 干旱少雨, 年温差在 40℃以上, 年大风期 76 天。1958 年建市, 为自治区直辖市、辖区面积 9500km², 现人口 40 万人, 由汉、维、哈、蒙、回、俄罗斯等 38 个民族组成。克拉玛依是新中国成立以后勘探开发的第一个大油田, 也是中国西部地区第一个千万吨大油田。获国家卫生城市、综合治理优秀城市等 40 余项荣誉称号。我们的调查研究就是在这个仅有 50 年历史的城市里进行的。

1 研究背景

我市癌症的危害日趋严重, 新发癌症病例不断增加, 医疗费用不断攀升, 中晚期癌症患者预后不良给个人、家庭带来经济负担和精神痛苦, 引起社会广泛关注, 激发了我们的责任感, 鉴于我市癌症防治系统工程不完善, 癌症发病与生存等基本信息不统一, 随访分析制度不完善, 因此, 开展流行病学调查研究, 为评价我市癌症防治水平, 为政府决策提供科学依据。

2 研究方法

2.1 队伍和样本

与 120 多个单位合作组成 260 多人调查登记队伍和科技项目研究班子, 学习“调查人员手册”, 掌握调查方法技巧, 开展癌症防治知识宣传, 分别使用六类调查表即: “克拉玛依市居民 1997~2006 年癌症发病调查表(四项 42 个数据)”、“克拉玛依市癌症患者防治与康复调查表(12 项 200 个数据)”、“克拉玛依地区胃癌、肠癌、肺癌主要危险因素配对流行病学调查表(7 项 77 个数据)”、“克拉玛依地区乳腺癌主要

危险因素配对流行病学调查表(7 项 82 个数据)”、“克拉玛依市健康人群调查表(7 项 83 个数据)”、“克拉玛依市居民癌症患者名册(13 个数据)”, 对覆盖全市人口进行 1997~2006 年癌症流行病学调查。

2.2 建立《癌症康复与生存》交流平台

动员专家和癌症患者撰写学术论文和经验总结。

2.3 开展重点癌症危险因素病例对照研究。

3 研究成果与分析

3.1 癌症发病趋势

3.1.1 癌症发病性别、族别分布

1997~2006 年发病总例数 4400 例, 其中男性 2585 例, 占 58.75%, 女性 1815 例, 占 41.25%; 汉族 3604 例, 占 81.91%, 维吾尔族 678 例, 占 15.41%, 其他民族 118 例, 占 2.68%。

3.1.2 癌症发病年龄分布

1997~2006 年发病年龄构成, 从 5 岁~80 岁以上任何年龄段都有发病病例, 高发年龄段为 40~79 岁, 发病 3 628 例, 占 82.45%。总的发病趋势随年龄的上升而增长, 从 30 岁以上, 年龄越大发病几率就越大, 每个年龄段以大于一个百分点的速度递增, 55~74 岁达到高峰, 发病 2 314 例, 占总例数的 52.59%。

3.1.3 全部癌症发病率

2002 年以前各年度间癌症发病率相比较均无统计学差别 ($P>0.05$); 2003 年各年度与 1997~2002 年各年度相比较均有明显的差别 ($P<0.01$)。说明克拉玛依市自 2003 年开始癌症发病率走向高峰, 2007 年达到 220.9/10 万, 比 1997 年增长 65.22%(表 1)。

3.1.4 癌症地区发病率

表 1 克拉玛依市居民 1997~2006 年癌症发病比较

项目	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	合计
发病例数	339	361	346	399	450	358	488	510	570	579	4 400
发病率/10 万	133.7	137.2	128.81	144.4	168.3	140.9	186.9	200.9	223.4	220.9	164.9
X^2		0.13	0.25	1.19	6.33	0.09	26.9	32.00	69.7	55.3	
P^*		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.1	<0.01	<0.01	<0.01	

*1997 年比各年度

独山子区虽是克拉玛依市的一部分,但远离克市 160 公里,自然环境、生活水源、食品来源均与克拉玛依区、白碱滩、乌尔禾有截然不同,故单独统计分析。1997~2006 年癌症发病 764 例,其中男 440 例,女 324 例。

克拉玛依、白碱滩、乌尔禾居住条件相同,同一水系,故做一个样本统计分析,1997~2006 年共发生癌症 3 636 例,其中男性 2143 例,女性 1493 例。癌症发病率比较克拉玛依、白碱滩、乌尔禾明显高于独山子(表 2)。

表 2 克、白、乌地区与独山子区癌症 1997~2006 年发病率(1/10 万)比较

地区	总发病率	男	女
独山子	127.34	147.79	110.21
克白乌地区	159.51	184.34	133.67
X ²	32.25	22.67	9.96
P	<0.001	<0.001	<0.01

3.1.5 重点癌症发病率

过去十年,我市重点癌症发病率呈快速增长趋势:男女性肺癌 2006 年分别达到 48.43/10 万、21.16/10 万,比 1997 年分别增长 13.87%、127.79%;男女性肝癌 2006 年分别到达 30.88/10 万、6.30/10 万,比 1997 年分别增长 207.26%、291.30%,女性乳腺癌、宫颈癌 2006 年分别达到 24.58/10 万、30.17/10 万,比 1997 年分别增长 60.69%、48.64%;结直肠癌(男 23.61/10 万,女 17.01/10 万),食管癌(男 15.13/10 万、女 6.30/10 万)、女性胃癌(10.71/10 万)虽有上升,但无统计学意义(P>0.05);惟有男性胃癌下降 34.49%。

3.1.6 常见癌症性别发病率

13 种常见恶性肿瘤性别发病率比较:男性明显高于女性的有肺癌(>330.45%)、肝癌(>439.26%)、胃癌(>205.66%)、食管癌(>192.69%)、膀胱癌(>290.61%);男性略高于女性的有结直肠癌、鼻咽癌;男性白血病、肾癌、淋巴瘤略高于女性,但无统计学

意义。

3.1.7 重点癌症族别发病率

汉族肺癌、肝癌发病率明显高于维族和其他民族,结直肠癌、鼻咽癌、白血病、膀胱癌、乳腺癌等发病率明显高于其他民族,略高于维族,但无统计学意义;维族胃癌、食管癌、宫颈癌发病率明显高于汉族,肾癌发病率略高于汉族,但无统计学意义(P>0.05)淋巴瘤发病率高于维族。

3.1.8 重点癌症年龄段发病率

过去 10 年间,癌症总发病率随虽年龄的增长而升高,自 45 岁起开始走向高峰,55~80 为发病高峰年龄段。肺癌、胃癌、直肠癌、肝癌、食管癌均向年轻发展(15~20 岁),他们分别自 55、50、50、45、50 岁开始走向高峰,其高峰年龄段分别为 60、55、55、55、55 至 80 岁。

3.1.9 癌症发病趋势结论

通过流行病学调查、癌症危险因素病例对照研究及抗癌协会会员调查,分析发病率增长及原因:1)我市癌症发生、发展呈快速增长趋势,2006 年比 1997 年增长 65.22%,其特征是重点癌症(肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、结直肠癌、鼻咽癌)发病率男性高于女性;汉族肺癌、肝癌明显高于少数民族;维族胃癌、食管癌、宫颈癌明显高于汉族;克、白、乌地区明显高于独山子区;癌症高峰年龄段为 55~80 岁。2)我市癌症发病约 74 种,排在前 7 位的是:肺癌、宫颈癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、食管癌。肺癌居第一位,宫颈癌居女性癌症的第一位。七种癌症发病率合计 123.74/10 万,占总发病率 75.03%,将是我市癌症防治的重点。3)我市癌症发病率增长迅速与全国寻找和确定的肿瘤病因是一致的。在我市有明显的表现:①营养因素:“据估计,在全部人的癌症有 1/3 是由于营养因素造成的”^[4]。我市癌症发生的原因也不例外。维甲类?—胡萝卜素缺乏、脂肪、热量过多和肥胖以及三餐不按时、常年食腌制咸菜、烧



烤油炸,导致肺癌、胃癌、乳腺癌发病率增高。②遗传易感性更为明显,“癌变的基础是基因的变异”^[2]。被调查的81例癌症会员家中,父母、子女、兄妹及二级亲属患癌症的分别为27例、9例、24例及19例。③心里社会因素诱发癌症的发生。被调查的81例患癌前性格内向、情绪压抑、爱生闷气、不良心理反映和重度精神创等,均在20例以上。④生活水平进一步提高和医药卫生工作的高速发展,人民的平均寿命延长了,再加上本地区人口年龄构成是集体同步进入老龄化(10年内老龄人口增长1.6倍,2006年老龄人口占总人口的13.1%),癌症病人将会继续增多。⑤医疗环境的完善,癌症防治知识的普及,健康体检的常规化,重点癌症的筛选,癌症诊断技术和诊断率不断提高,这样在统计学上的数字也会有所增加。

针对上述致癌高危因素采取对应策略,如加强癌症防治和行为干预及重点癌症的筛选,坚持健康体检,推行规范化、个体化治疗等措施,癌症是能够

预防 and 控制的。

3.2 癌症死亡趋势

3.2.1 癌症死亡性别、族别分布

1997-2006年死亡总例数1116例,其中男性839例,占75.18%,女性277例,占24.82%;汉族983例,占88.09%,维吾尔族108例,占9.68%,其他民族25例,占2.24%。10年内死亡例数呈现上升趋势。当年发病当年死亡497例,呈现出增长的趋势。(略表)

3.2.2 癌症死亡年龄分布

1997-2006年死亡年龄构成,从5岁~80岁以上任何年龄段都有死亡发生,高死亡年龄段为55~80岁,死亡753例,占总例数的67.47%。

3.2.3 全部癌症死亡率

2001年以前各年度间癌症死亡率相比较均无统计学意义($P>0.05$)。2002年各年度与1997-2001年相比较均有明显或较明显的差别, ($P<0.01-0.05$),癌症死亡率2002年开始走向高峰,2006年比1997年增长161.9%。(表3)。

表3 克拉玛依市居民1997-2006年癌症死亡率比较

项目	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	合计
死亡人数	75	70	75	83	91	113	116	139	151	203	1116
死亡率/10万	29.58	26.61	27.92	30.04	34.03	44.47	44.42	54.75	59.20	77.47	41.83
X^2		0.428	0.125	0.005	0.811	7.606	3.879	19.072	25.124	54.790	
P*		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	

*1997年比各年度

3.2.4 重点癌症性别死亡率

总死亡率年度间男性有升高趋势,女性虽有升高趋势但无统计学意义($P>0.05$)。肝癌、食管癌男性有升高趋势,而食管癌女性有下降趋势,乳腺癌有下降趋势,但无统计学意义。其他均为平稳状态。

3.2.5 重点癌症年龄段死亡率

全部死亡率随年龄增高而升高,从45岁起走向

高峰,55岁到80岁为死亡高峰年龄段,肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、食管癌分别是死亡的第一、第二、第三、第四、第五位,其高峰年龄段分别是55岁、50岁、55岁、50岁、50岁至80岁。

3.2.6 癌症性别、民族死亡率

死亡率男性(73.25/10万)明显高于女性(女性25.17/10万),汉族(43.77/10万)高于少数民族

(21.130/10 万)。

3.2.7 癌症地区死亡率

死亡率克、白、乌地区略高于独山子区(因两地倒数相差太大可能造成统计有文误)。(表 4)

表 4 克、白、乌地区与独山子区 1997-2006 年癌症死亡率(1/10 万)比较

项目	克白乌地区	独山子
死亡率	39.75	35.00
X ²	5.53	
P	<0.05	

3.2.8 癌亡占全死亡人口比例

1997-2006 年癌亡占死亡人口比例快速增长,已成为我市首位死因。2006 年与 1997 年对比,全市由 11.28% 上升至 23.17%,增长 105.4%,(近似于每死亡 4 人中,就有 1 人死于癌症),男性由 12.97% 上升至 25.80%,增长 98.92%,女性由 8.66% 上升至 18.47%,增长 113.28%。

3.2.9 癌症死亡趋势结论

我市癌症死亡趋势具有以下几个特征:(1) 10 年间癌症死亡率呈快速增长趋势,2006 年达到 77.47/10

万,比 1997 年(29.58/10 万)增长 161.9%。重点癌症随年龄升高死亡率升高,肺癌已成为我市癌症首位死因,而且也成为女性癌症首位死因。肝癌、食管癌死亡率男性有升高的趋势。总死亡率男性明显高于女性,汉族高于少数民族,克、白、乌区略高于独山子区。(2)死亡率水平很低,如 2005 年我市为 59.20/10 万。(3) 癌症死亡人口占全死亡人数 23.17%(2006 年),已居我市死因第一位(市疾病预防控制中心提供的资料:癌症第一位,循环系统与呼吸系统死亡分别居第二第三位)。

针对癌症死亡快速增长的问题,制定和实施预防和控制在计划,加强以癌症防治教育、对不良生活方式干预、有计划对重点癌症筛查、早诊早治和肿瘤登记等为核心的综合防治工作,十分重视癌症综合康复治疗推广,提高癌症患者的生存期,癌症死亡率快速增长的趋势,会得到控制和逆转的。

清癌症在我市流行趋势的同时,积累大量调查资料,如各种统计表 40 余份,各种数据 25 万个,为进一步分析研究提供了宝贵资料。

参考文献

- [1] 孙 燕.《内科肿瘤学》[M].北京:人民卫生出版社,2001.8.
- [2] 孙 燕.《内科肿瘤学》[M].北京:人民卫生出版社,2001.9.



新疆克拉玛依市癌症综合康复调查与 癌症防控策略建议

陈恭信, 赵乐修, 吕月玲, 邓洪斌, 王春兰

(新疆克拉玛依市抗癌协会, 克拉玛依中心医院, 新疆克拉玛依市 834000)

摘要:目的:1、调查总结我市癌症综合康复治疗经验,进一步推广应用。2、探讨癌症防控与康复策略,向政府提供决策依据。方法:1、使用6个样本对癌症综合康复治疗进行全面调查。2、建立交流平台,动员专家和癌症患者撰写论文和总结。3、向政府提合理化建议。结果:调查了全市新发癌症生存情况,摸清了癌症会员综合康复治疗情况,总结了癌症康复经验,探讨了癌症综合康复规律,制订了癌症防控与康复策略,向政府提出了合理化建议。

关键词:癌症;生存率;综合康复治疗;防控策略

THE RESEARCH OF COMPREHENSIVE REHABILITATION TREATMENT OF CANCER AND STRATEGY OF PREVENTION AND CONTROL OF CANCER IN KARAMAY OF XINJIANG

CHEN Gongxin, ZHAO Lexiu, LV Yueling, DENG Hongbin, WANG Chunlan
(Anti-Cancer Association of Karamay, Karamay 834000, China)

Abstract: Objectives: 1. To investigate the comprehensive rehabilitation treatment of cancer in Karamay and draw the conclusion from the undertakings, then promote the proved treatment of cancer all around. 2. to study the strategy of prevention and control of cancer and rehabilitation of cancer, which serves as a sound basis for government to take scientific measures in the future. **Method:** 1. Carrying out a probe to the comprehensive rehabilitation treatment of cancer in Karamay. 2. Establishing a platform of exchanging information to encourage both experts and cancer suffers to write papers concerned and share their experience. 3. Giving reasonable suggestions to the government. **Conclusion:** An investigation has been carried out to make sure the situation of cancer survivals newly defined in Karamay, giving a clear picture of the situation where the members of Karamay cancer association are given the comprehensive rehabilitation treatment. Besides, a strategy of prevention and control of cancer and its rehabilitation has been set up, and many reasonable suggestions posed to the government based on acquirement of cancer rehabilitation experience and regulations.

Keywords: cancer; survival rate; comprehensive rehabilitation treatment; prevention and control; strategy

克拉玛依地处新疆准噶尔盆地西北缘, 扎伊尔山东麓, 戈壁沙漠地带, 干旱少雨, 年温差在 40℃以上, 年大风期 76 天。1958 年建市, 为自治区直辖市、辖区面积 9 500km², 现人口 40 万人, 由汉、维、哈、蒙、回、俄罗斯等 38 个民族组成。克拉玛依是新中国成立以后勘探开发的第一个大油田, 也是中国西部地区第一个千万吨大油田, 获国家卫生城市、综合治理优秀城市等 40 余项荣誉称号。我们的调查研究就是开展在这个仅有 50 年历史的城市里。

1 研究背景

1.1 加强癌症康复工作刻不容缓

据不完全统计, 我国病逝的癌症患者中 80% 不是死于临床治疗期, 而是死于常规治疗后的康复期。由此可见, 癌症康复治疗的优劣直接影响着患者生命的进程。我市现生存癌症患者数千余人, 不少患者面临着复发转移的危险, 急需加强癌症康复工作, 为对他们咨询和服务。

1.2 总结推广癌症综合康复经验责无旁贷

市抗癌协会成立十几年来, 医患结合、群体抗癌, 将西医、中医、心理、营养和体疗等有效方法, 综合运用于癌症患者的康复期的治疗, 癌症会员 5 年

生存率高, 生活质量高, 康复者回归社会做出了一定的贡献, 走上了具有中国特色的癌症康复之路。将这些经验总结提高、使之科学化、规范化, 进一步推广应用, 让广大癌症患者受益。

2 研究方法

2.1 组成庞大的调查队伍和医患结合的科技项目组

使用 6 个样本, 即全市癌症患者生存情况抽样调查, 癌症会员生存情况调查, 癌症会员康复调查, 癌症会员配偶(健康人群)调查, 癌症会员好友(健康人群)调查, 癌症主要危险因素人群知晓率调查, 对癌症综合康复治疗进行全面调查。

2.2 建立《癌症康复与生存》交流平台

动员专家和癌症患者撰写学术论文和经验总结。

2.3 边调查研究边推广运用, 向政府提合理化建议

2.4 开展对患者个体化干预示范

3 研究成果

3.1 全市癌症生存率调查

选择流行病学调查年限的第 1 年(1997 年)作为样本进行分析, 以便观察、评价新发癌症患者生存情



况。1997年新发总病数332例,生存期<1年占11.45%,生存期1~4年占13.55%,5年生存率75%,9年生存率70.2%。和谐的社会、经济的富裕、完善的医疗保险体系、科学的诊治和综合康复治疗是生存率提高的重要因素。

5年生存率在性别、族别、地区、癌种之间有一定的差异,女性高于男性,少数民族高于汉族,克、白、乌区高于独山子区;重点癌症以宫颈癌、结直肠癌、乳腺癌、食管癌5年生存率水平较高,肺癌、肝癌水平较低,(详见表1)。

表1 克拉玛依市居民1997年新发癌症生存情况

序号	项目	新发病例(人)	生存期(年)(自1997至2006年)									生存率%	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	5年	9年
一、地区													
1	克拉玛依市	332	294	276	263	255	249	239	237	235	233	75.00	70.18
	男性	234	204	190	180	175	171	162	161	160	158	73.08	67.52
	女性	98	90	86	83	80	78	77	76	75	75	79.59	76.53
	汉族	254	219	202	193	185	181	187	177	175	174	71.26	68.50
	少数民族	78	75	74	70	70	68	61	60	60	59	87.18	75.64
2	克白乌地区	264	242	226	216	208	203	193	191	189	187	76.89	70.83
	男性	187	171	159	151	146	142	133	132	131	129	75.93	68.98
	女性	77	71	67	65	62	61	60	59	58	58	79.22	75.32
3	独山子区	68	52	50	47	47	46	46	46	46	46	67.64	67.64
	男性	47	33	31	29	29	29	29	29	29	29	61.78	61.78
	女性	21	19	19	18	18	17	17	17	17	17	80.95	80.95
二、重点癌症													
1	肺癌	65	51	44	40	38	37	37	37	37	36	56.92	55.38
	男性	55	42	36	32	30	30	30	30	30	29	54.55	52.73
	女性	10	9	8	8	8	8	8	8	8	8	80.00	80.00
2	肝癌	15	10	8	8	8	8	8	8	7	7	53.33	46.67
	男性	13	9	7	7	7	7	7	7	6	6	53.85	46.15
	女性	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	50.00	50.00
3	胃癌	73	64	61	58	57	55	55	55	55	55	75.34	75.34
	男性	61	53	50	48	47	45	45	45	45	45	73.77	73.77
	女性	12	11	11	10	10	10	10	10	10	10	83.33	83.33
4	食管癌	22	19	19	18	18	18	18	18	18	18	81.81	81.81
	男性	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18	94.74	94.74
	女性	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	结直肠癌	28	27	26	26	25	25	25	23	23	23	89.29	82.14
	男性	21	21	20	20	19	19	19	17	17	17	90.48	80.95
	女性	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	85.71	85.71
6	乳腺癌女性	19	19	17	16	16	16	15	15	14	14	84.21	73.68
7	宫颈癌	26	26	26	26	25	25	25	25	25	25	96.15	96.15

3.2 市癌症康复会癌症会员生存率调查

抗癌协会会员与癌症非会员 5 年生存率比较,我们按“齐同对比”的抽样原则,从癌症非会员中抽取部分癌症患者与抗癌协会癌症会员,进行统计学分析,其 5 年生存率有极为明显的差异,癌症会员 5 年生存率为 89.4%,非癌症会员 5 年生存率 75%。按“率”的显著性检验,

$$\{u = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{[P_c(1 - P_c)(1/n_1 + 1/n_2)]}}\}$$

两组间有显著性差异($P < 0.01$)。统计结果显示:癌症患者除手术、内科化疗、局部放疗等有效治疗外,癌症康复应贯穿于全过程治疗的始终。

3.3 市癌症康复会综合康复治疗调查

对全体会员发放问卷调查表(共 12 项,200 多数据),收回 81 例。81 名会员中男性 28 名,女性 53 名,所患癌症肺癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌等 19 种,70%以上为中晚期,癌龄 1~38 年,入会时间 1~14 年。调查结果表明:

1)心里乐观、开朗者占 92.5%,战胜癌症信念强烈与较强者占 96.25%。

2)接受中西医结合者占 65%。

3)参加体疗者占 88.75%,其中炼郭林功者占 19%。

4)食疗合理者占 72.5%。

5)起居规律者占 90%。

6)身心康复者和基本康复者占 90%。

7)治疗癌症的同时,合并症、慢性病得到控制 105 例,已治愈 12 例,好转 19 例,无一例恶化。

8)带癌生存 3 年以上 9 例,其中 5 年以上 3 例,至今健在 2 例。

9)累计 107 名接受过康生日(5 年)庆典,许多患者获得“抗癌明星”或“抗癌模范”称号,4 名获全国“抗癌榜样”,2 名获“世界华人百名抗癌明星”称号。

10)参加社团活动的人 100%,参加文体、教学、社区、退休站活动者占 81.25%。

11)获得各项奖励者占 33.75%,其中省市级 6

人,国家级 5 人。

12)会员与亲友对癌症主要危险因素知晓率达 93.75%,其中优良占 70.8%。

结论:抗癌协会患者会员比癌症非会员的康复环境优越,生存率高,生活质量高,回归社会后贡献大;医患结合、群体抗癌,实行综合康复治疗是广大癌症患者首选的康复之路。

3.4 癌症综合康复经验总结

3 年来通过 3 次癌症康复研讨会,收集医生、患者论文 69 篇,通过正反两个方面经验的总结,癌症综合康复的基本经验是:癌症患者自被确诊进入临床治疗之日起,到漫长的康复期综合治疗的全过程必须做到:情绪乐观化、治疗科学化、生活规律化、锻炼常规化、饮食合理化、劳动经常化(具体内容略)。中国医学科学院肿瘤医院副院长石远凯教授、北京 307 医院江泽飞博士、首都医科大学支修益教授对我们患者总结的成功经验都给予肯定和鼓励。支修益教授指出:“新疆陈恭信老人总结出 3 条 12 点的癌症康复秘诀对广大的癌症患者有很好的借鉴作用”^[4]。

3.5 癌症综合康复规律探讨

我们通过亲身体验、临床调查和康复经验总结证实:综合康复治疗是由癌症的严重危害性引发的;癌症综合康复治疗是由癌症的特性决定的;癌症综合康复治疗是医学发展和医学模式转变的必然结果;癌症综合康复治疗符合我国国情;癌症综合康复治疗能够提高患者生存率和生活质量;癌症综合康复治疗必须遵循康复规律:发病时,心理治疗和精神支持;临床治疗时,接受康复治疗的教育;临床结束后,立即进行综合康复治疗;康复后,保持最佳的身体功能,回归社会,报效社会;癌症患者是否康复的标准:躯体健康、心理健康、功能健康、道德健康、社会适应良好。这是我们根据 WHO“阿拉木图宣言”参照我国中医学理论在实际中掌握的标准。

3.6 癌症综合康复个体化干预示范



对患者(会员)建立“诊治档案”100余份,制定执行“康复方案”80余份,编印康复简明手册,对患者康复行为进行个性化干预,具体指导康复治疗,两年示范效果明显。

4 癌症防控与癌症康复策略建议

我们通过癌症流行趋势与癌症综合康复调查研究,制订了癌症防控策略和措施,并将近期可行的措施,向政府呈报了《关于克拉玛依市加强癌症防治与康复工作若干问题的建议》,主要内容:

4.1 建立健全癌症预防与康复工作的管理体系

建立政府领导、多部门合作和社会团体广泛参与的癌症防治与康复体系,具体措施:

4.1.1 市政府成立由各级政府和市相关部门参加的癌症预防与康复领导小组 负责癌症防治与康复政策、计划的制定和综合协调、考评、监督;办公室设在市卫生局(预防保健科)负责日常工作。

4.1.2 充分发挥各医院、各企事业单位和各街道社区等健康教育部门的作用 承担起癌症防治与康复教育工作,加强对全民癌症防治与康复知识的普及,提高对癌症主要危险因素知晓率,指导癌症预防行动。

4.1.3 充分发挥市抗癌协会的作用 承担起全市癌症预防与康复综合工作,扩大覆盖面,提高康复水平,并与相关部门合作搞好全民癌症防治教育工作,当好政府部门有关癌症防治工作的参谋。

4.1.4 充分发挥报社、广播电视等单位的作用 积极参与癌症防治与康复的宣传教育。

4.2 建立完善癌症登记系统,建立统一的信息数据库

切实加强癌症发病、死亡和生存率及康复质量等基本信息的收集和分析,为制定防治策略、评价防治与康复措施提供可靠的科学依据。重点工作包括:

4.2.1 建立生存登记信息系统 包括医院、政府相关部门、企事业工会、退休部门、社区、抗癌协会等

在内的癌症发病、死亡、,统一表格、统一标准进行癌症登记工作。由市抗癌协会癌症康复会负责收集汇总。

4.2.2 建议各医院建立癌症患者诊治档案、生存资料及随访制度。

4.2.3 建立诊治档案、康复方案 我市抗癌协会建立癌症会员及重点癌症患者,编制康复档案,对患者进行个性化指导与干预。

4.2.4 由癌症康复会负责、各相关单位配合编制相关软件,建立统一的数据库 逐步实现癌症发病、死亡、康复资料经常性的收集、存储、整理和统计分析。

4.3 推行癌症防治与康复综合措施,提高整体防治水平

党的十七大报告把“建立基本医疗制度,提高全民健康水平”列入社会建设的重要内容,为癌症防治提供了前所未有的机遇,我们要进一步学习落实科学发展观,全面贯彻“预防为主”的方针,通过有效的防控措施,在今后10年将我市癌症发病率控制在稳中有降,力争回落到2003年的水平(160~180/10万),做到早发现、早诊断、早治疗,并实行癌症综合康复治疗,实现癌症患者的康复,以适应我市全面建设小康社会并率先实现现代化的目标要求。具体工作:

4.3.1 狠抓全民癌症防治教育

4.3.2 坚持健康体检制度

4.3.3 坚持重点癌症筛查工作

4.3.4 推行规范治疗

4.3.5 发挥中医药治疗癌症的作用

4.3.6 推广综合康复治疗

4.3.7 建立癌症预防与癌症康复基金,确保癌症预防和康复工作的发展。

上述《建议》呈报后,获得市委书记、市委常委、市人大、市政府、市政协的高度重视。在2010年克拉

玛依市召开的“两会”上,《建议》进入政协会议提案,引起社会广泛关注。可以预料,克拉玛依市的癌症防控工作将会出现新举措、新局面。

参考文献

- [1] 卫生部疾病预防控制局.《对癌症说“不”-百名癌症患者故事》[M],上海,2007:339.



TNM 分期的 M 多层次分期方法 建议与肿瘤的个体化治疗

吴沛宏,潘长穿,顾仰葵,黄子林,赵明,高飞
(中山大学肿瘤防治中心影像介入科,广州,510060)

摘要: TNM 分期系统是目前国内外应用最广泛的一种恶性肿瘤的分期系统,为肿瘤研究者进行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。随着医学诊断及治疗的进步,肿瘤个体化治疗的时代已经到临,基于解剖范围为基础,外科切除的病理检查为依据的 TNM 分期系统面临新的挑战。高端影像技术如 CT、MRI、PET/CT 能发现位于肝、肺、盆腔及骨等部位及远端转移小病灶的患者越来越多;另一方面,病人对健康期望的提升,社会对生活质量的关注,晚期肿瘤转移灶的个体化治疗已逐渐引起学者的兴趣,在目前尚缺乏有效的全身治疗的前提下,微创局部治疗以其减少甚至根除可见肿瘤负荷且最小程度影响患者生活质量等特点而显示其优势,并且在部分实体瘤中已经取得了长期的生存获益。局部治疗是否为患者带来益处,取决于治疗前的分期是否可能准确。而现有的 TNM 分期的 M 分期的粗略划分与现代医学的发展水平不相适应,一旦发生远处转移,即归属于 IV 期,而不考虑转移的器官数目和病灶的数目,无法指导 IV 期患者的选择个体化治疗。随着现代肿瘤微创治疗技术迅速发展并日臻成熟,这一宏观靶向治疗方法在肿瘤的个体化治疗中的作用逐渐得以认同,基于循证医学为基础,参考了各种临床研究结果,本文提出了从转移器官的类别,转移器官的数目与转移灶数目层面上对 M 分期细分,同时推荐对于治疗后复发、转移的实体瘤在考虑转移瘤的治疗时也采用这一直观、准确的细化 M 分期方法。这一 M 多层次分期能有机的与目前微创介入、外科、放疗、化疗等多学科的发展相适应,提供更加合理科学的个体化治疗方案,并可能作为肿瘤的分分子分期的重要桥梁。

关键词: 肿瘤微创治疗 TNM 分期系统;M 分期细分;个体化治疗

SUGGESTION OF SUBDIVIDING THE M FROM THE TNM CLASSIFICATION AND PERSONALIZING CANCER THERAPY

WU Peihong, PAN Changchuan, GU Yangkui, HUANG Zilin, ZHAO Ming, GAO Fei
(Department of Imaging & Interventional Radiology, Cancer Center, Sun Yat-sen University,
Guangzhou 510060, China)

Abstract: The tumor-node-metastasis (TNM) classification is the most popular staging of cancer and the objectives of the TNM system are to aid clinicians and investigators in planning treatment, assessing prognosis, stratifying patients for therapeutic studies, evaluating the results of treatment, and facilitating communication. With the era of personalization cancer care, this anatomic based TNM system can not catch up with oncotherapy. In more recent years, increasing interest in the use of local therapy for metastases has arisen to prolong the life and improve the quality of life in patients with metastases. Therapy of minimal invasion is one of the most important local therapy and become increasingly popular because they are generally less invasive. In the era of absence of effective systemic therapies, such local treatments can eliminating all sites of identifiable metastases and have shown profits of surviving longer. The winner of such local therapies depend on the accurate staging of cancer before treatment. So the most important challenge facing TNM is that the stage IV is a "catch all" classification that includes all metastases, irrespective of different metastatic conditions, which can not aid clinicians in planning personalization cancer therapy. Depending on large evidence and new data that have been derived from clinic research, we proposed a new staging system that subdivide the M from the TNM classification on different metastatic conditions, which include the level and number of different organs and lesions. We also suggest that this new M staging system can also used in recurrence tumors when planning treatment. More evidence will confirm that this new M staging suggestion can aid clinicians and investigators treating patients with personalization, rationality and human nature.

Keywords: minimal invasion therapy of tumor; TNM staging; detailed staging; individualized therapy

恶性肿瘤的分期是全世界肿瘤研究者使用的“通用语言”，是肿瘤治疗的中心环节，准确的分期是合理选择治疗方法和判断预后最重要的影响因素之一，为肿瘤研究者进行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^[1]。恶性肿瘤有多种分期系统，其中 TNM 分期系统是目前国内外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^[2]。

1 TNM 分期的历史发展与局限性

TNM 分期系统首先由法国人 Pierre Denoix 于 1943 年至 1952 年间提出，1958 年 UICC 首次推荐了乳腺癌和喉癌的 TNM 分期系统；1960 年至 1967 年，UICC 相继出版 9 本册子关于全身 23 种实体肿瘤的 TNM 分期系统；1968 年 UICC 汇总了所有肿瘤的册

子，正式出版了第一版恶性肿瘤 TNM 分期系统，此后 TNM 分期系统每 4~10 年修订一次。1987 年第 4 版对 TNM 分类法进行了统一，标志着适用于多种肿瘤的统一的 TNM 标准分类系统形成^[3]。基于循证医学为基础，参考了各种临床研究新结果，反映了临床诊断及治疗的广泛性共识，TNM 分期也在不断的进行修订^[4,5]。例如，TNM 分期法最初并不对肿瘤的病理组织类型作鉴别，只是对肿瘤的严重程度和侵犯范围作出客观判断，国际新 TNM 分期法有临床(cTNM)和病理(pTNM)之别。1997 年第 5 版手册重点对 pN0 的概念作出重要修改：过去认为只要在病理检查中未见淋巴结转移即可定义为 pN0，而在新版手册中对清扫淋巴结的数量有了明确的规定，即要求摘除规定数量淋巴结并行病检证实均无癌转移后



才能定义为 pN0。

肿瘤的分期反应肿瘤发生、发展是一个生物学的连续发展的过程，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才能更好预测预后，并随着人类对肿瘤认识的不断深入而不断更新和完善。目前的 TNM 系统基于原发肿瘤、区域淋巴结和有远处转移三个层面，主要依靠原发肿瘤的解剖范围为基础，以外科切除的病理检查为依据，属于形态学范畴，对预后的判断有重要的指导意义，但影响肿瘤的预后除解剖因素之外的多种因素，该系统并不能揭示恶性肿瘤本身复杂的生物学特性；且随着肿瘤治疗学在肿瘤微创治疗联合生物治疗和分子靶向治疗的进步，肿瘤个体化治疗时代的来临，目前的 TNM 分期系统的 M 分期已经不适应于目前肿瘤治疗学的发展，难以指导制定个体化治疗策略，准确描述个体预后仍有较大差距。目前，该系统面临如何更准确的适应医学的发展，形成一个更加完善的分期系统。

2 肿瘤个体化治疗时代与 TNM 分期的分子分期及 M 多层次分期的发展方向

个体化医学一词最早见于 1956 年美国德州大学生生化研究所所长 Williams 所著的《生化学个性》一书^[9]，但一直并未引起足够重视，仅见于个别文献。直到 2001 年，在基因组学工作的基础上才重新认识个体化医学的重要性。在肿瘤学方面，随着高新科技的不断发展，社会医学观念的不断更新，人类对肿瘤发生发展机制认识的不断深入，肿瘤治疗已经开始进入了个体化治疗的时代，今年 ASCO 年会的主题就是“肿瘤的个体化治疗”。而在个体化治疗中，最重要的一个治疗理念之一是靶向治疗，它应该包含微观靶向与影像导引下的宏观靶向两个方面。

由于肿瘤生物学的个体化差异，不同肿瘤具有独特的分子表型特征并决定了肿瘤治疗的疗效。随着对肿瘤细胞异常信号传导通路中关键作用分子的

了解，那些在肿瘤细胞中起关键调节作用的分子逐渐成为肿瘤靶向治疗潜在的“靶标”。例如细胞增殖、分化、迁移、血管形成和细胞周期调节的关键调节因子^[7,8]。目前已经应用于临床的以分子靶向治疗为代表的生物治疗，使肿瘤的治疗更贴近肿瘤的生物发展原理。这种针对分子表型的微观靶向个体化治疗是目前及将来肿瘤治疗的方向之一，这一进步必将要求肿瘤分子分期系统的完善与之相适应，分子分期系统的完善将使肿瘤的治疗更具方向性及原则性。

另一方面，现代肿瘤微创治疗以其具有的精确靶向肿瘤定位治疗、创伤小、痛苦轻、恢复快、疗效确切等优点而成为肿瘤治疗的宏观靶向治疗方法，是继外科手术、放疗和化疗三大传统肿瘤治疗的第 4 大主要治疗方法，已经在 IV 期肿瘤的综合治疗中发挥巨大的作用^[9]，它是一种以患者为主的人性化、科学化、理性化的治疗，是“生物-社会-心理”现代医学模式指导下的个体化微创宏观靶向治疗。

随着肿瘤个体化治疗时代的来临，肿瘤学在基础研究与临床治疗方面的进步，TNM 系统面临如何更准确的适应医学的发展，形成一个更加完善的分期系统，如分子分期，IV 期肿瘤的 M 多层次分期等以指导制定个体化治疗策略，准确预测个体的预后。

3 个体化治疗的现代医学模式下 M 多层次分期的必然趋势

传统的三大治疗方法，在恶性肿瘤的临床治疗取得巨大成绩的同时，也存在着一些不足：其一是广泛存在的过度治疗，由于大部分 IV 期实体肿瘤目前的标准治疗之一是全身化疗，而目前常用的抗肿瘤化疗药物对患者治疗的有效性低于 70%，使 20%~40% 的患者甚至有可能接受了错误的药物治疗^[10]。其二是肿瘤治疗目的不明确，提高肿瘤患者的生存质量并延长生存期并没有落到实处，IV 期实体肿瘤目前的标准治疗化疗、放疗相关的毒副作用严重影响

患者的生活质量。其三是只注重治疗的规范化,忽视肿瘤固有生物学特性及肿瘤治疗中的个体化。

可见传统的治疗是人们对肿瘤生物学行为研究、探索、理解过程中的一种不完全、局限的认识,因此在某种程度上是对患者治疗方法选择上的一种过于乐观的暗示及误导,是以机体生理功能或免疫功能的巨大破坏甚至丧失为代价。尽管它反映了抗癌医师们一种善良的愿望和治疗肿瘤的决心、信心,然而在某种意义上有悖于人性化、个体化、理性化理念,在某种程度上制约着肿瘤治疗的进步。

二战以后很多优秀的科技成果应用于临床医学,特别是 CT、MRI、DSA、US 等影像检查手段在临床上的普及,材料学的飞速发展也使各种导管、各种穿刺针、各类支架、放射性粒子、各类栓塞物质普遍应用于临床,肿瘤的微创治疗应运而生。现代肿瘤微创治疗是在医学影像学的基础上,以医学影像设备和技术为定位、导向,集先进的医学影像技术、药物治疗、生物、基因技术和高新医疗科技(如射频消融、氩氦冷冻消融、粒子植入、激光、超声聚焦、内镜、腔镜、光动力治疗等)为一体,具有精确定位、精确治疗、创伤小、痛苦轻、疗效确切等优点的现代肿瘤治疗方法。随着高新科技的不断发展和社会医学观念的不断更新,对人机体创伤大的、对人体免疫功能损伤大的治疗方法将逐渐向微创治疗和生物基因治疗方向发展。

随着临床及现代科技水平的不断提高及人们对健康期望的提升,IV 期肿瘤转移灶的个体化治疗已逐渐引起学者的兴趣,在目前尚缺乏有效的全身治疗的前提下,局部治疗以其减少甚至根除可见肿瘤负荷等疗效而显示其优势,并且取得了生存的获益。而现有的 M 分期的粗略划分与现代医学的发展水平不相适应,一旦发生远处转移,即归属于 IV 期,而不考虑转移的器官数目和病灶的数目。肿瘤治疗的进步,特别是现代肿瘤微创治疗这一宏观靶向治疗方

法在肿瘤的个体化治疗中的进步,使 IV 期患者的选择个体化治疗成为可能和现实。例如,实体瘤发生肝的孤立转移合并左右肺都有转移灶,但转移灶总数目小于 4 个的情况,应采取何种治疗策略呢? 外科切除肯定是会受到严重质疑,静脉全身化疗客观反应率低,毒副作用大,影响生活质量,长期生存率不确定。这种情况下,介入微创治疗以其定位精确、局部灭活效果好以及微创可重复的优势,发挥着重要的作用。例如对肝脏病灶可进行手术切除或微创方法根除转移瘤,双肺的孤立转移灶则行局部治疗如放射性粒子植入治疗或经皮消融治疗,在根除影像学可见的肿瘤病灶后,对全身的微小病灶的低肿瘤负荷我们推荐生物、免疫治疗或联合分子靶向治疗,在不影响患者生活质量的情况下最大程度的清除病灶,使达到长期的人瘤共存的状态成为可能。这就是我们主张对 M 分期进行细化的理由,这也符合国际抗癌联盟当初制定 TNM 分期的原则和意义。M 分期的多层次划分,为 IV 期患者的个体化治疗及新治疗手段特别是介入微创技术的应用和疗效评价提出了新课题,因此 M 多层次细化是个体化治疗时代的一种必然的趋势。

随着研究的深入,更多的循证医学证据支持 M 分期细化,以下主要以结直肠癌的肝、肺转移为例,阐述不同的状态、转移水平的肿瘤患者生存期不同,且不同的转移情况下选择合理的治疗可以显著改善生存的循证医学证据。

肝脏是大肠癌最容易转移的部位。25%的结直肠癌患者初诊时即有肝转移,50%~70%最终会发生肝转移。影响肝转移患者的生存因素包括转移瘤的大小、数目、病变累及肝脏的程度等。未经治疗的肝转移患者生存期仅仅数月。即使是肝的单发转移,未经治者 5 年生存率也小于 3%。而转移灶经局部治疗如外科切除术后 5 年生存率达 25%~51%,10 年的生存率约 20%^[11-13]。然而 85%的 IV 期初诊患者都是不可



手术切除者^[12,14],随着外科学肝脏切除技术的发展及新辅助化疗的进步,10%~47%的不可手术患者经过合理的化疗可以转化为可手术切除患者^[15-17]。研究同时表明,不可手术切除者通过化疗等降期后变为可手术切除者5年生存与首次切除者相当^[18,19]。因此欧洲结肠癌转移治疗小组将结肠癌发生肝转移的患者,根据患者的不同转移状态将M分期细化:M1a代表可切除患者;M1b代表潜在可切除患者,即初治疗表现为不可切除,但经过对化疗后可转化为可切除患者;M1c代表不可切除患者。该分期将为临床医生处理IV期大肠癌患者提供了更加简洁、有用的新的分期系统^[20]。可见针对不同肝转移状态,有必要制订一个分期标准以比较疗效和预测预后。而早在1967年Pettavel提出肝转移的分期必须考虑到转移灶的大小、肝功能和临床上肝脏肿大情况,并据此将肝转移癌划分4期。他的资料表明I期预后最好,中位生存期为21.5月,II、III、IV期分别为10.7月、4.7月和1.4月。随后出现数十种结直肠癌肝转移分类系统。迄今,Petrelli分类系统较为合理,从肝受累程度、患者状态、术前肝功能情况、手术时肝外转移及临床症状五方面对结直肠癌的肝转移进行分类,有利于选择治疗方法、比较疗效和预测预后。同样结直肠癌肺转移可手术者,其术后5年生存率达到21%~64%,与结直肠癌肝转移切除术后的结果相似,且再发肺转移多次切除仍可改善预后。但目前尚未见对肺转移的分类系统。

此外,对于IV期食管癌患者,美国马里兰医学中心根据有腹腔淋巴结转移或者颈部淋巴结转移和其他非区域淋巴结部位转移对M1食管癌分别定义为M1a和M1b,研究结论指出通过分层研究对指导术前个体化放化疗方案可进一步提高患者的疗效。目前的食管癌的TNM分期系统已经将M分期分为A、B两个亚期。对于IV期前列腺癌,2002年AJCC对TNM分期的M分期也进行了细化,将有区域淋巴结

以外的淋巴结转移列入M1a,骨转移(单发或多发)列入M1b,其它器官组织转移(伴或不伴骨转移)的列入M1c。

可见M分期的细化是建立在肿瘤临床治疗学进步上的一种必然的趋势,然而目前个别文献报道的M分期的细化只是局限于单个特殊的器官或者特殊的肿瘤,尚没有从转移器官及数目与转移灶数目等层面上形成一个系统的M分期的细化。

我们主张从转移器官的数目,转移器官的类别或不同的转移区域与转移灶数目层面上对M分期细分,标示为:M转移器官的数目-转移器官的类别及各转移器官的病灶数目,如M2-H1,L2表示2个器官转移,转移器官的类别为肝和肺,病灶数目分别为1个和2个。以肝、肺器官转移为例,表1详细表述了M分期的细分。该分期方法更直观,准确的反应肿瘤的转移状态,以便更好地指导肿瘤的个体化治疗。随着局部治疗尤其是微创治疗的迅速发展,同时我们也推荐对于治疗后复发、转移的实体瘤在考虑转移瘤的治疗时也采用这一直观、准确的细化M分期方法,我们采用“M”以示与原发肿瘤伴随的同期远处转移M区别。这一M多层次分期能有机的与目前微创介入治疗、手术、化疗和放疗等多学科的发展相适应,提供更加合理科学的个体化治疗方案,体现现代肿瘤综合治疗中的个体化、人性化、理性化的建设性的治疗理念。

表1 标明转移器官或区域名称的M多层次分期

M 分类	标准
Mx	远处转移不能确定
M1-H1	1个器官转移-肝脏内单个转移灶
M1-H2	1个器官转移-肝脏内2个转移灶
M1-H3	1个器官转移-肝脏的3个转移灶
M1-H4	1个器官转移-肝脏的4个转移灶
M1-Hm	1个器官转移-肝脏内多发(>4)转移灶
M2-H1,L1	2个器官转移-肝孤立转移和单侧肺孤立转移

M2-H1,L2	2 个器官转移-肝孤立转移和单侧肺 2 个转移灶
M3-H1,L2b	3 个器官转移-肝孤立转移和双侧肺共 2 个转移灶
M3-H1,L3b	3 个器官转移-肝孤立转移和双侧肺共 3 个转移灶
Mm-m	大于 3 个器官的多发转移灶(>4)

表注:M=metastases;H=hepatic,L=lung,以此类推,以转移器官拼写的第一个字母的大写表示;X,转移不能确定;b=bilateral,1-3 阿拉伯数字代表转移器官的数目;1-3,阿拉伯数字代表转移灶的数目;b,双侧器官转移;m,多发转移病灶。

注:双侧肺按两个器官计数

在临床实践中,这一 M 分期细分可简化为从转移器官或区域的数目和转移病灶的数目两个水平,如单个器官转移不同转移数目的转移灶标注为 M1-1,2,3,4,5...m;两个器官发生转移,不同转移数目的转移灶标注为 M2-2,3,4,5...m;3 个器官发生转移,不同转移数目的转移灶标注为 M3-3,4,5...m;大于 3 个器官和/或大于 5 个的转移灶标注为 Mm-m。详见表 2。

表 2 仅注明转移器官或区域的数目和转移病灶数目的简易 M 多层次分期

M 分类	标准
M1-1	单个器官转移-1 个转移灶
M1-2	单个器官转移-2 个转移灶
M1-3	单个器官转移-3 个转移灶
M1-4	单个器官转移-4 个转移灶
M1-m	单个器官转移-多个转移灶
M2-2	两个器官转移-2 个转移灶
M3-3	三个器官转移-3 个转移灶
Mm-m	大于 3 个器官的 大于 4 个转移灶

表注:M=metastases;1-3 阿拉伯数字代表转移器官的数目;1-3,阿拉伯数字代表转移灶的数目;b,双侧器官转移;m,多发转移器官/病灶

4 M 多层次分期与个体化治疗策略

实体瘤如乳腺癌、肺癌、鼻咽癌等发生肝和/或肺转移,无论单发或者多发,目前已有的循证医学证据大部分指导目前的疾病诊疗指南推荐全身化疗或/和放疗,但在提倡个体化治疗的年代,在目前可以有多种临床治疗手段可选择的情况下,不同的转移情况应细分并综合应用好各种多学科模式的综合治疗,并充分利用现代微创治疗这一宏观靶向转移瘤的方法。我们倡导的转移实体瘤的个体化治疗策略的原则如下:1-3 个器官或者区域发生的转移数目小于 5 个的转移瘤,即 M 标识为 M1-1,2,3,4,5,M2-2,3,4,5 和 M3-3,4,5 的患者,采用手术切除或局部消融,粒子植入等微创手术根除局部可见肿瘤,术后联合全体的生物、免疫治疗;多器官多发转移,即 M 标识为 Mm-m 者,推荐器官水平的区域治疗,必要时联合局部治疗,术后联合生物靶向治疗和/或适度的化疗,见附图。在临床实践处理转移瘤时,应该根据患者的情况,注重轻重缓急,分步骤根除转移瘤,如对于已经或潜在危及生命的转移瘤,严重影响生活质量的转移瘤应予以积极的首先处理,如首先考虑灭活位于肝门区,邻近气管、纵隔、心包等部位的转移瘤。随着医学的发展,今后也将有更多的临床试验的证据支持这一观点^[9]。

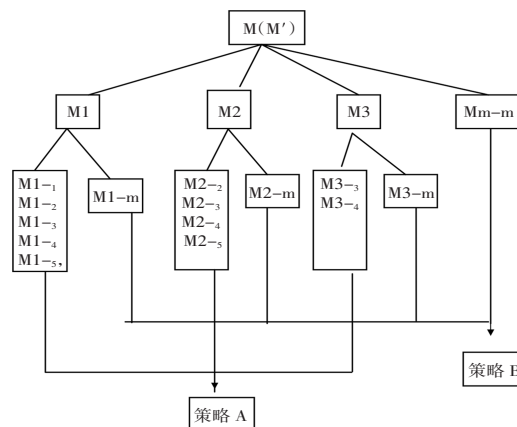


图 1 M 多层次分期方法指导下的现代微创个体化治疗肿瘤的模式



策略 A: 器官水平的区域治疗联合局部治疗和生物靶向治疗

策略 B: 生物靶向治疗和/或适度的化疗

注: 无论单发、数个转移或多发转移, 对于已经或潜在危及生命、严重影响生活质量的转移瘤, 如位于肝门区、邻近气管、纵隔、心包等部位的转移瘤, 应首先考虑局部处理。

可见, 在提倡个体化、人性化、理性化治疗的年代, 不同转移状态及转移水平的 IV 期患者, 应根据 M 分期的细化选择个体化治疗方法, 这一理念是“生物-社会-心理”医学模式的具体体现。

5 M 多层次分期与分子分期的联系

肿瘤的恶变和扩散主要基于宿主和肿瘤本身的生物学特性, 发现肿瘤时根据肿瘤侵犯部位所做的分期并不能改变肿瘤的生物规律, 寻找能预测患者是否存在远处转移倾向的敏感性的分子标记物, 建立更加完善的临床-分子医学分期系统, 是肿瘤 TNM 分期系统将来的发展趋势, 将会对患者的个体化治疗方案的制定具有重要的临床指导意义。

笔者在大肠癌的实验研究中, 针对肠癌高达 38% 仅发生肝转移的特点, 初步筛查出 Maspin 分子标志物, 结果发现对于大肠癌已经发生肝转移的患者, Maspin 的阳性预示可能会进一步出现肝外转移, 阴性表达肝外转移可能小较小, 这就为结直肠癌肝转移初诊病人或术后发生异时性肝转移患者的治疗方案的制定提供重要指导, 如患者的肝转移属于 MH-x ($x \leq 3$) 经外科评估为可切除病灶, 但 Maspin 的表达阳性, 提示切除术后出现肝外转移可能性较大, 此时就可以考虑创伤较小可重复性高的经皮局部消融治疗。其他实体转移也有相关的报道。例如 Mauro P 等报道将可手术的肺癌病人分为 3 组, 没有转移、骨转移和没有累及骨的其他部位转移 3 组, 通过检测可能与骨转移相关的一些分子标记物唾液酸蛋白以筛查出能预测肺癌发生骨转移的分子标记物^[21]。

以上研究初步显示出 M 分期有其特异的分子生物学基础, 相信今后将会发现更多的与 M 分期相关的分子标记物, 对于指导术前、术后的治疗方案选择具有重要意义。M 分期的细化是肿瘤分子分期的桥梁, 肿瘤分子分期是肿瘤生物学、治疗学发展的趋势, 也是符合国际抗癌联盟制定 TNM 分期的原则和意义的, 即更有效的服务于临床, 准确指导选择个体化治疗方法和判断预后。作者也意识到 M 分期的细化, 肿瘤分子分期系统的建立是一个巨大的挑战课题, 需要分子生物学家、肿瘤学专家、医学影像学专家等多学科专家的通力合作, 依靠大量不断发展的分子生物学技术和方法、大规模临床病例研究以及合理的统计学方法来完成, 但毫无疑问这 M 多层次的分期的进步必将对晚肿瘤的个体化诊治产生深远的影响, 从而开创晚期肿瘤个体化治疗的新模式。

参考文献

- [1] Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58: 180-190.
- [2] Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 2004, 100: 1-5.
- [3] Sobin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer*, 2001, 91: 1589-1592.
- [4] Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*, 2003, 98: 2740-2741.
- [5] Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer*, 2001, 92: 452.
- [6] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2004, 54: 8-29.
- [7] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1160-1174.
- [8] Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*, 2005, 353: 172-187.
- [9] Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59: 145-170.
- [10] Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res*, 1978, 38: 3784-3792.
- [11] Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer. *Lancet*, 2005, 365: 153-165.

[12] Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med*, 2005, 56: 139–156.

[13] Shah SA, Bromberg R, Coates A, et al. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *Journal of the American College of Surgeons*, 2007, 205: 676–683.

[14] Vibert E, Canedo L, Adam R. Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases. *Semin Oncol*, 2005, 32: 33–39.

[15] Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13: 58–65.

[16] Kemeny NE, Huitzil Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to Resectability Using Hepatic Artery Infusion Plus Systemic Chemotherapy for the Treatment of Unresectable Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009.

[17] Power DC, Kemeny NE. The role of floxuridine in metastatic liver disease. In: 13th International Charles Heidelberger Sympo-

sium. New York, NY: Amer Assoc Cancer Research, 2007: 1015–1025.

[18] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 2004, 240: 644–657; discussion 657–648.

[19] Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 1996, 224: 509–520; discussion 520–502.

[20] Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *European Journal of Cancer*, 2007, 43: 2037–2045.

[21] Papotti M, Kalebic T, Volante M, et al. Bone sialoprotein is predictive of bone metastases in resectable non-small-cell lung cancer: a retrospective case-control study. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4818–4824.



鼻咽癌的治疗进展

林少俊, 宗井凤

(福建医科大学附属肿瘤医院放疗科, 福建省福州市 350014)

摘要:放射治疗是治疗鼻咽癌的主要方法,近年来,在多项临床试验结果的推动下,化疗和分子靶向药物治疗也成为重要的综合治疗手段。调强放射治疗具有较高的剂量学优势,使其成为放疗治疗发展的方向。然而,调强放射治疗在靶区勾画、处方剂量等方面仍存在一些争议。同期放化疗是局部区域晚期鼻咽癌的标准治疗方法,但是诱导化疗、辅助化疗如何给予,仍是当前研究的重要方向,特别是调强放疗下放化综合治疗的模式,是亟待研究的问题。靶向治疗药物尤其是表皮生长因子受体在鼻咽癌中的研究成为热点,并已经显示初步的疗效。

关键词:鼻咽肿瘤;放射治疗;化疗治疗;靶向治疗

ADVANCES IN TREATMENT OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

LIN Shaojun, ZONG Jingfeng

(Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China)

Abstract: Radiation therapy is the main treatment for nasopharyngeal carcinoma (NPC). in recent years, chemotherapy and molecular targeted therapy have become important comprehensive treatment driven by a number of clinical trial results. intensity-modulated radiotherapy (IMRT) is sure to be the destination of radiation therapy, in view of it's huge advantages of dosimetry. However, there are still some arguments in issues such as target definition and dosage prescription. Current chemoradiotherapy has been the standard treatment for localregional NPC, however, how to give adjuvant chemotherapy and newadjuvant chemotherapy is still an important direction of research. How to combined chemotherapy and IMRT is also an urgent problem to be studied. Targeted therapies, especially the epidermal growth factor receptor has become a hot issue and has shown preliminary efficacy. in nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; radiation therapy; chemotherapy; targeted therapy

鼻咽癌是中国高发的恶性肿瘤之一,绝大多数鼻咽癌病例分布在亚洲东南部,华南及香港地区发病率最高,达 20/10 万以上^[1]。全国肿瘤防治办公室根据 2010 年全国第三次死因回顾性抽样调查结果发布的《中国肿瘤死亡报告》中,鼻咽癌的死亡率为 1.46/10 万,在恶性肿瘤死亡分类构成中由 90 年代的第 8 位下降为目前的第 13 位,男性鼻咽癌排第 10 位,女性排第 16 位,男性死亡率是女性的 2.44 倍^[2]。

鼻咽癌解剖学特点、特殊的生物学行为及其对放射线的敏感性,决定了放射治疗成为其主要的治疗方法。近年来,在多项临床试验结果的推动下,化疗和分子靶向药物治疗也成为重要的综合治疗手段。

1 放射治疗

放射治疗用于鼻咽癌的治疗已有 80 年的历史,在我国,鼻咽癌放疗始于 20 世纪 40 年代。随着 CT、直线加速器、低熔点挡块等广泛应用,鼻咽癌常规放疗后 5 年生存率提高已由 80 年代以前的 40%~50% 至 76%^[3-4]。由于国内地区间医疗水平发展的不均衡,目前最主要的任务是保证各基层单位常规放疗的疗效,对于有条件的中心,则开展和推广调强放射治疗。

调强放射治疗(IMRT)是放射肿瘤技术的重大进展。IMRT 能最大限度地将放射剂量集中在靶区内以杀灭肿瘤细胞,并使周围正常组织和器官少受或免受不必要的照射,从而提高放射治疗的增益比。回顾性和前瞻性临床研究结果均显示,IMRT 提高了鼻咽癌的疗效,而且在正常组织保护方面具显著优势^[5-9]。然而,IMRT 的临床应用目前尚存在诸多问题有待解决。

1.1 肿瘤靶区

由于 IMRT 在肿瘤靶区与正常组织之间可形成明显的剂量梯度,所以准确的靶区定义至关重要。

大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)是指临床和影像学检查所能发现的肿瘤范围。GTV 包括原发

肿瘤(GTV-P)与转移性淋巴结(GTV-N)病灶,勾画相对较易且争议较少。CT 是制定放射治疗计划的主要影像学手段,但因鼻咽腔紧临颅底, MRI 较 CT 能更精确地提供肿瘤侵犯范围(如咽旁间隙、咽后区域及斜坡等),故 MRI 在鼻咽原发肿瘤 GTV 的勾画中起着极为重要的作用。目前,CT 与 MRI 影像互相结合是目前确定鼻咽癌 GTV 的最佳手段。

功能影像 PET/CT 被推荐用于判断鼻咽癌的 M 分期,但是对局部及区域病灶的显示尚不明确。King 报道的 52 例 III-IV 期鼻咽癌的研究中, MRI 对肿瘤在鼻咽、颅底、大脑和眼眶等部位侵犯的分辨率比 FDG-PET/CT 更优越,在 MRI 的基础上增加 FDG-PET/CT 并不改变鼻咽癌患者的总分期和治疗方案^[10]。另一个 111 例鼻咽癌的研究得到类似的发现, PET/CT 对头颈部检查结果有 1/3 与 MRI 不一致,而 MRI 在发现局部区域侵犯和咽后淋巴结转移方面比 PET/CT 更清晰^[11]。目前在鼻咽癌治疗计划的靶区定义中 PET/CT 对 MRI 有多大的作用尚不肯定,如何最优化使用 PET/CT 在鼻咽癌放射治疗计划中定义靶区仍需要进一步研究。

临床靶区(clinical target volume, CTV)的确定需根据 GTV 的范围及肿瘤的生物学行为。鼻咽癌 CTV 包括的亚临床病灶指 GTV 的周围区域及淋巴引流区。确定 CTV 的范围主要基于鼻咽癌侵犯、转移规律与治疗失败的形式,并结合传统放射治疗的经验。然而,目前国内外各肿瘤治疗中心对靶区的界定尚未达成共识。

国际上多家单位的 CTV 定义均参照美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)的两项前瞻性研究(即 RTOG0225、RTOG 0615)所制定的靶区勾画指南^[9],小样本研究 3 年局控率达 92% 以上^[5-8,12]。这种对 CTV 定义的概念源自以往常规放疗的经验,但是,常规放疗靶区包绕的体积很大。有关鼻咽癌常规放疗的研究发现,即使是 T3、T4 患者,射野边缘单独复发也很



少见^[13-14]。

福建省肿瘤医院 Lin 报道的一组 323 例鼻咽癌回顾性分析,使用缩小体积技术,该研究的低危 CTV 定义和 RTOG0225、RTOG0615 定义的 CTV 相比更小(具体 CTV 定义比较见表 1)。全组患者随访 30 个月,局部控制率、区域控制率、无瘤生存率和总生存

率分别为 95%、98%、85%和 90%,10 个患者出现位于 GTV 内的局部复发,2 例在 GTV 边缘复发,未发现 PTV(CTV)边缘复发。可见,缩小体积的 CTV 并未影响疗效^[9]。但是,这种 CTV 定义策略是否真正足够,或者这种良好的局部控制率是由于临近 CTV 区域也得到高剂量的照射尚需要更多中心的研究结果。

表 1 CTV 定义的比较

部位	福建省肿瘤医院	RTOG0225	RTOG0615
蝶窦	底壁(蝶窦受侵时包括全部蝶窦)	底壁	底壁(T3~T4 期包括全部蝶窦)
筛窦	后壁	-	-
鼻腔	后鼻孔前 5mm	后 1/3	后 1/4~1/3
上颌窦	后壁前 5mm	后 1/3	后 1/4~1/3
斜坡	前 1/3	全部	前 1/2~2/3
咽后淋巴结引流区	从颅底到颈 2 上缘	从颅底到舌骨上缘	从颅底到舌骨上缘
Cl 横突以上颈深上组	-	包括	包括
Ib 组淋巴结引流区	-	包括	N+者包括

另一方面,对于 N₀ 的患者是否需要照射下颈淋巴结引流区的争议由来已久。复旦大学附属肿瘤医院 Gao Y 等最新报道了一项回顾性研究,对 410 例 N₀ 的鼻咽癌仅预防性照射双上颈部淋巴结引流区(包括 II、III、Va 区),中位随访 54 个月,仅 1 例发生放射野外复发^[15]。该研究结果可能会推动 IMRT 中 N₀ 鼻咽癌淋巴结引流区 CTV 的更新研究。

1.2 处方剂量

各肿瘤治疗中心采用了不同的处方剂量,现有文献中 GTV 总量给予 68~78Gy,分次剂量为 2.0~2.4cGy 左右,CTV 尤其是淋巴结的 CTV 授予剂量差异较大,因为国内外有些单位鼻咽周围定义了两个 CTV,有的仅 1 个 CTV,剂量 54~66Gy 之间,但均获得了良好的疗效^[5-9]。目前需要解决的问题包括 GTV 最高总剂量,分次剂量增加是否会增加晚期并发症,鼻咽肿瘤局部是否需要两个处方剂量不同的 CTV(高危和低危)等。

IMRT 对敏感器官限制剂量的制定仍参照早期动物学实验数据和既往常规放疗的经验,这些数据都是基于常规分割的基础上,调强放疗时敏感器官每日受照剂量和受照时间均不同于常规分割,理论上,两种放射生物学原理大不相同,需进行相关实验和临床研究,制定适合 IMRT 的正常组织耐受量标准。

2 化学治疗

化学药物治疗鼻咽癌已有三十余年,以往,化疗主要是作为放疗后未控的挽救治疗或复发及转移后的姑息治疗手段,直至 80 年代初,对鼻咽癌放疗联合化疗的综合治疗报道才日益受到关注。

对鼻咽癌计划性的化、放疗有诱导化疗、同期化疗、辅助化疗以及三者相互组合的多种综合方式。目前为止,关于鼻咽癌诱导化疗的 III 期临床试验,结果均未能提高总的生存率,国际鼻咽癌研究小组的研究得出诱导化疗能降低 3 年无进展生存率^[16],中山大学肿瘤防治中心的结果显示诱导化疗能提高局控

及无瘤生存率^[17],而亚太临床肿瘤学会^[18]和日本^[19]的随机试验均结果为阴性。以往关于鼻咽癌单纯放疗后辅助化疗的临床试验也未见提高生存率^[20-21]。

自从美国西南协作组 (Intergroup 0099 试验) 1998 年首次报道对局部区域晚期鼻咽癌施行同期放化疗联合辅助化疗能提高总生存率以来^[22],来自世界各地的多项研究先后报道^[23-27],同期放化疗或同期放化疗联合辅助化疗可提高局控率、总生存或无远处转移生存率。最近的几项 Meta 分析结果均发现,同期放化疗较单纯放疗可提高局控降低远处转移,并可提高 5 年总生存 20%左右,同期放化疗成为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案^[28]。

由于辅助化疗的疗效不确切,且化疗的顺应性仅为 50%左右,故而,有研究者尝试将同期放化疗联合辅助化疗改为诱导化疗联合同期放化疗,以避免辅助化疗耐受性差的缺点。现已有多项 II 期临床试验和 1 项回顾性研究探讨了诱导化疗联合同期放化疗在鼻咽癌中的可行性,相对于辅助化疗,诱导化疗的顺应性接近 100%,同期化疗的完成情况也明显好于以往研究^[29-33]。目前香港正在进行诱导化疗联合同期放化疗对比同期放化疗联合辅助化疗的多中心 III 期临床研究。

另一方面,既往关于化疗的临床研究多基于常规放疗技术,采用 IMRT 后,无论是早期还是晚期鼻咽癌,局控率均可达 90%~95%以上,化疗如何与 IMRT 结合尚不明确。但可以肯定的是,IMRT 与化疗结合的重点应在于降低转移率。最近一篇回顾性研究显示,对 IIB 期患者采用单纯调强放疗即可获得很好的疗效,诱导化疗似乎不增加 IIB 期患者的疗效,我们期待更多相关研究结果^[34]。

新的化疗药物也是鼻咽癌化疗研究的方向之一,虽然 DDP 联合 5-FU 是经典的一线化疗方案,但与新药如吉西他滨、多西紫杉醇、紫杉醇、草酸铂等相关的临床试验逐渐增多,这些新药具有使用方便,

副反应相对小的优点,但目前还未见到新药化疗方案与经典方案比较的 III 期临床研究。

3 分子靶向治疗

靶向药物具有肿瘤特异性,因而毒副作用较小。近两年,越来越多的靶向药物开始作为鼻咽癌的综合治疗手段。其中针对 EGFR 的药物在鼻咽癌中表现最为突出。

表皮生长因子受体(EGFR)属于人表皮生长因子受体(HER)家族,EGFR 信号通路的异常与肿瘤的恶性表型、正常细胞凋亡的抑制、血管生成以及肿瘤的转移密切相关^[35]。

鼻咽癌组织中 EGFR 表达率为 83%~100%,Chua DT 等研究发现 EGFR 表达强度与疾病相关生存、无复发生存相关^[36],Ma 等^[37]也报道 EGFR 过表达是鼻咽癌总生存的独立预后因素,提示针对 EGFR 的靶向药物可能使鼻咽癌 EGFR 表达者获益。

西妥昔单抗(Cetuximab)是 EGFR 的人鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体,Bonner 等报道的多中心 III 期临床试验中,424 例 III/IV 期头颈部鳞癌(不包括鼻咽癌)随机分为西妥昔单抗联合放疗组及单纯放疗组,西妥昔单抗延长了无局部进展和总生存时间,除痤疮样皮疹及输液反应外,两组患者包括黏膜炎在内的 3 级以上毒性反应发生率无显著差异^[38]。西妥昔单抗在头颈部鳞癌中的巨大获益提示其在鼻咽癌中获益的可能,但鼻咽癌的生物学行为和对放化疗的敏感性有别于其他头颈部鳞癌,西妥昔单抗对鼻咽癌的疗效,还需要来自鼻咽癌的临床试验证据。

Chan AT 等采用西妥昔单抗联合卡铂治疗对铂类耐药的复发或转移鼻咽癌,疾病控制率达 60%,中位生存期 8 个月,该方案显示出良好的安全性,研究者认为西妥昔单抗可逆转鼻咽癌铂类耐药情况^[39]。最近由国内 8 家单位共同参与的一项多中心临床试验,探讨了采用西妥昔单抗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效,试验对于首诊的局部晚期鼻



咽癌采用西妥昔单抗联合 IMRT 及同期单药 DDP 化疗,初步结果已在 2010 年 ASCO 年会上公布,该试验方案中 3 级以上黏膜炎发生率 51%,与其他研究中同步放化疗引起的黏膜炎发生率相似^[25-26],治疗结束后肿瘤控制率 100%。

尼妥珠单抗(Nimotuzumab)是国产的 EGFR 人源化单克隆抗体,国内一项多中心 II 期临床研究显示尼妥珠单抗与放疗联合较单纯放疗可提高局部晚期鼻咽癌的近期有效率^[40],但目前同期放化疗仍是局部晚期鼻咽癌的标准治疗,还需要相关研究探讨该药与同期放化疗联合使用时的安全性和疗效。针对 EGFR 的靶向药物还包括小分子酪氨酸激酶抑制剂如 gefitinib、erlotinib、lapatinib 等。其中已有 II 期临床试验的结果报道了 gefitinib 和 erlotinib 在头颈部鳞癌中的安全性^[41-43],但在鼻咽癌中的研究很少。香港 Chua 曾对二线化疗失败的复发或转移鼻咽癌,采用吉非替尼治疗,患者的耐受性较好,但有效率低^[44],能否用于鼻咽癌还值得探讨。

此外,重组人 p53 腺病毒是我国研制开发的一种基因治疗产品。国内进行的一项多中心小样本随机分组研究报道,单纯放疗联合重组人 p53 腺病毒瘤体内注射较单纯放疗可提高 5 年局部区域控制率^[45],结果令人鼓舞,但由于该制品仅能作用于局部,故而无法减低远转移率,我们期待通过改进靶向基因导入肿瘤内的技术和方法,达到全身治疗的目的。

4 结语

放射治疗仍是目前鼻咽癌的主要治疗方法。IMRT 技术已在国内多个中心开展,各单位间实施的差距正逐渐缩小,但仍存在诸多细节问题有待解决,其远期疗效和副反应还需要更长的时间来观察

另一方面,化疗如何与调强放疗相结合、新的化疗药物相比传统一线化疗方案的优缺点,均是是需要探讨的问题。近年来,靶向药物在鼻咽癌中应用日渐广泛,其对远期生存的影响还需要临床研究的数据。

国内鼻咽癌病例资源丰富,临床治疗效果也处于国际先进水平,但在开展鼻咽癌前瞻性随机临床试验的数量、鼻咽癌成果方面,与欧美国家及香港地区有还有一定差距。今后,我们希望通过多种学术交流、加强专业学术委员会的领导作用,充分利用国内资源进行多项研究,以减少地区间鼻咽癌诊治水平的不平衡,并最终促进鼻咽癌治疗学的发展。

参考文献

- [1] Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 2005, 365:2041-2054.
- [2] 全国肿瘤防治研究办公室, 主编. 中国肿瘤死亡报告. 北京:人民卫生出版社, 2010, 170-187.
- [3] 魏宝清. 从鼻咽癌放疗后颅神经放射损伤探讨当前放疗技术上的问题. *中华放射肿瘤学杂志*, 1994, 03:164-168.
- [4] 高黎, 易俊林, 黄晓东, 等. 鼻咽癌根治性放疗 10 年经验总结. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15:249-256.
- [5] Lin S, Pan J, Lu H, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: Report on the 3-year outcome of a prospective series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75:1071-1078.
- [6] Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 53:12-22.
- [7] Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 60:1440-1450.
- [8] Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer*, 2004, 101: 1584-1593
- [9] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol*, 2009, 27:3684-3690
- [10] King AD, Ma BB, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Br J Radiol*, 2008, 81(964):291-298.
- [11] Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36:12-22.
- [12] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: updated of the memorial sloan-kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1): 57-62.
- [13] Chau RM, Teo PM, Choi PH, et al. Three-dimensional dosimetric evaluation of a conventional radiotherapy technique for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncol*, 2001, 58:

143-153.

[14] Chau RM, Teo PM, Kam MK, et al. Dosimetric comparison between 2-dimensional radiation therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: to treat less or more in the planning organ-at-risk volume of the brainstem and spinal cord. *Med Dosim*, 2007, 32: 263-270.

[15] Gao Y, Zhu G, Lu J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77:1397-1402.

[16] International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35:463-469.

[17] Ma J, Mai H, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001, 19:1350-1357.

[18] Chua DTT, Sham JST, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitaswan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 1998, 83:2270-2283.

[19] Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A Prospective, Randomized Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy with Radiotherapy Alone in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer*, 2002, 94:2217-2223.

[20] Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4 year multi-center randomized study. *J Clin Oncol*, 1988, 6:1401-1410.

[21] Kwan Hwa Chi, Y-C Chang, W-Y Guo et, al, A Phase III Study Of Adjuvant Chemotherapy In Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2002,52: 1238-1244.

[22] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol*, 1998, 16:1310-1317.

[23] Chan ATC, Teo PML, Ngan RKC, et al. Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Progression-Free Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 2038-2044.

[24] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol*, 2003, 21:631-637.

[25] Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 6730-6738.

[26] Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 6966-6975.

[27] Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary Results of a Prospective Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy Plus Adjuvant Chemotherapy with Radiotherapy Alone in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma in Endemic Regions of China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71: 1356-1364.

[28] Afqir S, Ismaili N, Errihani H. Concurrent Chemoradiotherapy in the Management of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Current Status. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5:3-7.

[29] Mostafa E, Nasar MN, Rabie NA, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2006, 18:348-356.

[30] Chan AT, Ma BB, Lo YM, et al. Phase II Study of Neoadjuvant Carboplatin and Paclitaxel Followed by Radiotherapy and Concurrent Cisplatin in Patients With Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Therapeutic Monitoring With Plasma Epstein-Barr Virus DNA. *J Clin Oncol*. 2004, 22(15):3053-3060.

[31] Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Treatment of Stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma by induction-concurrent chemoradiotherapy and accelerated fractionation: impact of chemotherapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66:1004-10010.

[32] Rischin D, Corry J, Smith J, et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. *J Clin Oncol*, 2002, 20:1845-1852.

[33] Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by accelerated radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 2006, 28:880-887.

[34] Tham IW, Lin S, Pan J, et al. Intensity-modulated radiation therapy without concurrent chemotherapy for stage IIb nasopharyngeal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010, 33:294-299.

[35] Prenzel N, Fischer OM, Streit S, et al. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification [J]. *Endocr Relate Cancer*, 2001, 8: 11-31.

[36] Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59:11-20.

[37] Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Prognostic significance of



tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma—a prospective study. *Head Neck*, 2003, 25:864–872.

[38] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006, 354: 567–578.

[39] Chan ATC, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23:3568–3576.

[40] 黄晓东, 易俊林, 高黎, 等. 抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29:197–201.

[41] Saarialhti K, Bono P, Kajanti M, et al. Phase II prospective trial of gefitinib given concurrently with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol*

Head Neck Surg, 2010, 39:269–276.

[42] Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2004, 22:77–85.

[43] Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2003, 21:1980–1987.

[44] Chua DT, Wei WI, Wong MP, et al. Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 2008, 30:863–867

[45] Pan JJ, Zhang SW, Chen CB, et al. Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27:799–804.

重庆市肿瘤防治现状的探讨

邱 惠,张 艳,冯长艳

(重庆市肿瘤医院 / 重庆市肿瘤防治办公室,重庆市 400000)

摘要:本文阐述了重庆市发病死亡情况,探讨分析了我市肿瘤防治工作遇到的问题与难题,从重庆市肿瘤防治工作的今后发展,提出了肿瘤防治工作的重要性及对人群进行肿瘤筛查的可行性,加强癌症防治队伍建设及肿瘤防治宣传,健全三级肿瘤防治网,规范癌症的临床诊治,发挥专科医院和专业机构的优势,作好重点癌症的危险因素监测,制定主要癌症干预措施和防治策略,从而做好肿瘤防治工作。

关键词:肿瘤;防治

EPIDEMIOLOGICAL STATUS OF CANCER IN CHONGQING AND STRATEGIES FOR PREVENTION

ZHANG Lianhai, WANG Xiaohong, JI Jiafu

(Beijing Cancer Hospital, Beijing Institute for Cancer Research, Peking University School of Oncology,
Beijing 100142, China)

Abstract: In this review, Epidemiological status of cancer incidence and mortality in Chongqing were described, problems in the work of cancer prevention and control were discussed. To offer the prospect for cancer prevention strategies, we proposed that we should continue to implement cancer screening programs, strengthen construction of cancer prevention team. The knowledge of cancer prevention had to be publicized more widely, level 3 network solutions had to be set up, diagnosis and treatment of cancer must be standardized, hospitals and agencies with the area of work under prevention and control of cancer should work together to monitor risk factors of major cancer, and to make interventions and control strategies for cancer prevention.

Keywords: cancer; prevention



癌症是以细胞异常增殖及转移为特点的一大类疾病,其发病与有害环境因素、不良生活方式及遗传易感性密切相关。2000年全球报告新发癌症病例约1 000万,死亡620万,现患病例2 200万。预计2020年癌症新发病例将达到1 500万,死亡1 000万,现患病例3 000万。癌症正在成为新世纪人类的第一杀手^[1]。

廿世纪70年代以来,我国癌症发病及死亡率一直呈上升趋势,至90年代的20年间,癌症死亡率上升29.42%。到2000年城市居民死亡率达到146.61/10万,近10年上升了18.31%,农村居民死亡率达112.57/10万,每年新发肿瘤人数约180~200万,死亡140~150万,在城镇居民中,癌症已占死因的首位,即每5人死亡中有1人死于癌症。

随着社会经济的发展,癌症的主要危险因素并未得以相应控制。特别值得重视的是,我国农村癌症死亡率的上升速度明显高于城市,癌症高发地区亦多在农村和西部地区,危害尤为严重,是当地农民因病致贫及因病返贫的重要原因。党的十六大将提高全民族健康素质作为全面建设小康社会宏伟目标的重要内容,为癌症防治提供了前所未有的机遇。

恶性肿瘤的防治工作已引起国家的高度重视,根据《中国癌症预防与控制规划纲要(2004-2010)》精神,卫生部疾控局委托癌症基金会相继开发了8种常见恶性肿瘤的早诊早治项目,完善技术方案,把有限的卫生资源投入到预防和早诊早治工作中,从而降低恶性肿瘤的发生率,提高治愈率。

1 我市的肿瘤发病死亡情况

1.1 新发肿瘤登记情况

重庆市是我国西南地区的工业重镇,是恶性肿瘤的高发地区,至今没有一个全面而详细的肿瘤发病死亡基础数据。市CDC按照“九五”计划的精神,从1998年开始了主城4区(渝中区、江北区、沙坪坝区、九龙坡区)的肿瘤登记工作,到2009年已经扩大到9个监测点,覆盖人口约600.98万,收集所属43

家二甲以上医院的新发肿瘤病例资料,1999年~2009年间,我市的恶性肿瘤新发病例登记报告工作逐步完善,但由于种种原因报告的结果不尽人意,近10年的平均发病率为165.47/10万,2009年达203.29/10万^[2]。报告发病率居前六位的肿瘤依次为肺癌、肝癌、食道癌、胃癌、直肠癌、乳腺癌。恶性肿瘤发病前三位职业分别为:工人、农民、干部及离退、家务及待业人员。从35~85岁为肿瘤发病的高峰期,其中,45~85岁为发病的高峰年龄段。

1.2 死亡资料

重庆市死因监测工作起步较晚,最初由规财处负责,仅有渝中区、九龙坡区部分地区的死亡资料,而无全市的死因资料。据2003年重庆市卫生统计资料汇编,重庆市居民恶性肿瘤死亡率为114.51/10万,其中城市为144.67/10万,农村为108.60/10万。重庆市二十大死因中,恶性肿瘤居第二位,而城区二十大死因中,恶性肿瘤居第一位。近年来从增加的农村监测点资料看,农村地区恶性肿瘤的死亡率有上升趋势,只是癌种不同。2006年全国第三次死因调查显示:我市三个监测点恶性肿瘤死亡占全死因的26.8%(近1/3左右),数据不容乐观。

2 肿瘤防治现状

2.1 重庆市癌症防治的总体水平落后于全国。肿瘤防治网络建设滞后,尚无健全的肿瘤信息登记随访制度及网络系统。我市的肿瘤登记(死因监测及新发登记)工作起步晚,从98年开始4个城市点新发肿瘤登记,增至现在9个点(农村和城市),登记面较窄,目前还没有一个全面而详细的肿瘤发病死亡基础数据资料和随访资料,肿瘤流行病学资料和相关数据的收集比较困难,远不能适应肿瘤防治工作的需求。近十年总结的新发病例各点的发病率数据差异较大,数据的利用率不高,不能客观反应我市恶性肿瘤的实际发病和死亡情况。虽然近2年增加了死亡补发病的资料,但不能涵盖所有的登记点,目前

肿瘤登记工作是利用 CDC 的慢病网络,而全市三级肿瘤防治网尚未能建立。

2.2 我市处于大城市带大农村的格局,城乡二元结构,经济与卫生发展极不平衡,城市和农村的经济条件、贫富差异明显,两级分化比较严重,导致在医疗卫生方面的投入具有显著的差异,农村的癌症防治工作异常薄弱,癌症防治经费投入严重不足,百姓防治意识差,缺乏相关防治知识和有效的对策,导致不就医或诊断后放弃治疗人群多。按照近几年肿瘤发病登记报告,每年主城区新发恶性肿瘤病例大约 3 000 人,我市有 3 200 万人口,估计我市每年新发病人超过 5 万人,每年约有 70%~80% 的肿瘤患者未得以及时诊断和就治。恶性肿瘤成为居民因病致贫及因病返贫的重要原因,严重威胁居民身心健康。

2.3 我市癌症防治的总体水平较全国大城市滞后。目前国家已投入大量资金用于癌症早诊早治项目的开展,是一项惠民措施,但是农村地区老百姓的意识和观念还不能很快的转变,宣传动员工作难度较大,加上资金短缺,实行单位的积极性不高,影响项目的进度和完成。地方政府应给与有力的支持和配套资金扶持,保证早诊早治项目的顺利实施和完成。

2.4 肿瘤医疗市场混乱,恶性肿瘤的诊治极不规范,盲目投放肿瘤诊疗设备,造成医疗资源的浪费。如何正确指导和引导肿瘤专科医师进行规范合理诊治,合理使用医保及农村合作医疗资源。为癌症患者提供一个合理、规范的治疗平台,为健康人群提供一个无病防病、有病早治的服务平台(最终实现“三早”)刻不容缓。

基于上述情况,结合我市恶性肿瘤发病死亡现状,制定出切实可行、经济有效的防治策略,积极推进癌症防治的“三早”,从而降低癌症的发病率和死亡率,相信癌症对市民健康的危害是完全可以预防和控制的。

3 肿瘤防治工作的几点意见

肿瘤防治工作是需要高度关注和投入的一项公共卫生工作,任务艰巨,需要领导和全社会参与。随着急性传染病的控制、疾病谱的改变、慢病控制,特别是肿瘤的预防控制已经成为影响人们健康的重要问题。人们迫切希望能够做到无病早防,有病早治,科学保健、享有健康人生。我们将着手开展肿瘤的一级预防(宣传教育)、二级预防(肿瘤筛查,早期诊断)和三级预防(治疗)。全市肿瘤流行病学资料数据的收集,肿瘤危险因素监测和预防知识的宣传教育,将为政府提供肿瘤防治依据、防治策略和干预措施。肿瘤的预防是一项公益性的工作,应把肿瘤防治研究机构纳入公共卫生的范畴。利用专家资源科学地正确指导市民进行健康保健,在努力开展重点癌症的早诊早治的同时,引导人们正确认识肿瘤及规范诊治,从而降低我市癌症的发病率,提高患者生存率和生存质量。

3.1 加大对公共卫生的重视和投入是作好肿瘤防治工作的基础,卫生行政主管部门领导高度重视肿瘤防治工作,加大对专业防治机构和经费的投入,加强各专业学术团体的合作和交流,制定出符合我市肿瘤发病死亡特征的防治策略,从而降低恶性肿瘤对人民健康的伤害。

3.2 肿瘤防治工作应纳入公共卫生体系,加大经费的投入和人员配备,整合和利用多方资源,把肿瘤登记和防治研究工作落到实处,减轻百姓负担,将一些成熟的、可筛查的肿瘤病种纳入医保报销范围,使更多老百姓能定期进行肿瘤筛查(一生享有一次机会),尤其是高危人群的筛查。

3.3 加强癌症防治队伍建设,健全三级肿瘤防治网。从而加强癌症信息的收集,扩大死因监测和新发肿瘤登记面,增加农村新发肿瘤及死因监测点,完善癌症信息登记系统,构建统一的癌症信息数据库。进一步完善各级网络建设,作好技术平台的协作和资源的共享,逐步扩大新发肿瘤和死因监测点。



3.4 加强癌症防治知识宣传和普及,利用肿瘤专家的资源,组织全市专家到社区和农村开展多种形式癌症防治宣传活动,多种途径普及防治知识,提高全民防癌意识,切实作好肿瘤“三早”工作。

3.5 积极推行主要癌症的临床诊治规范。逐步实行肿瘤专科设置及肿瘤专科医师的准入制和肿瘤专业医师持证上岗制。推广姑息治疗和三阶梯止痛方案,为中晚期癌症患者提供一个良好治疗环境。建立市癌症康复咨询指导中心,积极进行科学的康复指导和心理辅导。

3.6 整合资源,发挥专科医院和专业机构的优

势,根据我市恶性肿瘤发病特点,作好重点癌症的危险因素监测,开展流行病学调查,信息收集、规范诊治,制定主要癌症干预措施和防治策略。

希望全社会都来关心和支持肿瘤防治事业。在各级政府领导和支持下,共同努力,积极做好我市的肿瘤防治工作,向“少发易治”的目标靠拢,为全面建设“健康重庆”和构建和谐社会作贡献。

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] 重庆市2009年恶性肿瘤新发病例报告年度工作总结

不同分割方式放疗配合帕米膦酸二钠 治疗骨转移瘤的临床观察

谭程, 杨燕光, 朱琪伟

(南通市肿瘤医院, 江苏省南通市 226361)

摘要:目的: 观察采用不同分割方式放疗配合使用帕米膦酸二钠对骨转移性肿瘤疼痛的治疗效果。方法: 回顾性分析 60 例骨转移性肿瘤患者的临床资料, 全部病例均采用 6MV X 射线照射, 分成两个剂量分割组: 1) 常规剂量分割组 30 例, 每次照射 DT2 Gy, 每周 5 次照射, 照射总剂量 DT 40~50 Gy; 2) 大剂量分割组 30 例, 每次照射 DT 4~5 Gy, 每周 2~3 次照射, 照射总剂量 DT 30~40 Gy; 部分 2~3 级疼痛患者, 于放疗期间按三阶梯止痛方法口服止痛药, 并逐渐减量直至能够停药为止。疗效评价于停药止痛药 48 h 后进行。两组患者均于放疗开始后 1~4 d 连续使用帕米膦酸二钠 30 mg 静脉滴注。结果: 大部分患者经以上治疗后疼痛能够缓解, 比较两种分割方式放疗后疼痛缓解率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 骨转移肿瘤进行局部止痛放疗联合帕米膦酸二钠药物治疗是一种非常有效的治疗手段, 两种分割方式疗效比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

关键词: 骨转移肿瘤; 不同分割方式; 放射治疗; 疼痛; 帕米膦酸二钠

THE EFFECT OF RELIEVING PAIN OF PHOSPHONIC ACID SODIUM WITH DIFFERENT DIVIDE LOCAL RADIO THERAPY ON THE PAIN OF METASTATIC CARCINOMA OF BONE



TAN Cheng, YANG Yanguang, ZHU Qiwei
(Department of Nuclear Medicine, Nantong 226361, China)

Abstract: To observe the effect of relieving pain of phosphonic acid sodium with different divide local radio therapy on the pain of metastatic carcinoma of bone. **Methods:** A total of 60 cancer patients with bone metastases received different divide local radio therapy, were randomly divided into two groups: DT30–40GY/2–3d in 1 week, phosphonic acid sodium 30 mg to be used when the radio therapy begin, d1–4. Remission rate of pain 48h after radio therapy was taken as evaluation maker. **Results:** The greater part of the patient can be alleviated, the different divide of radio therapy has a little differences between the two groups. **Conclusion:** Phosphonic acid sodium with radiotherapy is effective to relieve pain from metastatic bone tumours, it's better than single radiotherapy. The different divide of radiotherapy has a little differences between the two groups ($P < 0.05$).

Keywords: bone metastases pain; radio therapy; pain; phosphonic acid sodium

恶性肿瘤骨转移是指原发于骨外器官或组织的恶性肿瘤，通过全身血液循环或淋巴系统转移到骨髓并继续生长，形成转移性病灶。骨转移的发生提示患者预后不佳。近年来，由于肿瘤患者的增加及原发灶治疗疗效的提高和患者生存期的延长，骨转移的发生率亦在增加。治疗骨转移性肿瘤，缓解疼痛是提高患者生存质量的关键。我院放疗科于2008年7月至2010年9月收治骨转移性肿瘤患者60例，采用直线加速器6MVX射线不同分割方式进行放射治疗，放疗同时使用帕米膦酸二钠30mg静脉滴注1~4d。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

60例骨转移性肿瘤患者，男性40例，女性20例；年龄24~75岁，中位年龄43岁。均经X线拍片，CT、ECT检查证实骨转移性肿瘤的存在。原发肿瘤：肺癌20例，乳腺癌12例，鼻咽癌11例，前列腺癌5例，食管癌3例，直肠癌4例，恶性黑色素瘤3例，肝癌2例；骨转移病灶分布：多发性病灶46例，单发性病灶14例，共72处病灶；其中脊柱椎体转移38.0%，

骨盆转移30.0%，肋骨转移17.5%，颅骨转移1.8%，余为其他部位骨转移。全部病例均表现为顽固性疼痛，止痛药物难以缓解疼痛或者止痛药物不良反应较大无法耐受单一药物治疗。

1.2 方法

全部病例均采用6MV X射线照射，分成2个剂量分割治疗组：1)常规剂量分割组30例，每次照射剂量为DT2 Gy，每周5次照射，照射累积剂量DT40~50 Gy；2)大剂量分割组30例，每次照射剂量DT4~5 Gy，每周2~3次照射，照射累积剂量DT30~40 Gy。其中部分2~3级疼痛患者于放疗期间按三阶梯止痛方法口服止痛药，并逐渐减量直至能够停药为止。疗效评价于停药止痛药48h后进行。两组患者均于放疗开始后1~4d连续使用帕米膦酸二钠30mg静脉滴注。

1.3 疼痛评价标准和疗效评定标准

参照疼痛评价标准(VRS法)分为4级：0级：无疼痛；1级：疼痛可忍受，能正常生活，睡眠不受干扰；2级：疼痛明显，不能忍受，要求服用镇痛药，睡眠受干扰；3级：疼痛剧烈，不能忍受，需要镇痛药，睡眠严

重受到干扰。疗效评定按文献标准^[1],完全缓解:治疗后疼痛完全缓解;部分缓解:疼痛较治疗前明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活;未缓解:与治疗前比较疼痛无减轻。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 13.0 软件进行分析,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疼痛缓解情况

全部病例治疗期间无一例死亡,生存期为 4 个月~2 年。患者骨转移性病灶疼痛完全缓解率在 70% 左右,部分缓解率为 20% 左右,不同分割照射方法的止痛疗效比较,见表 1。

表 1 常规剂量分割与大剂量分割放疗疗效比较

治放疗方法	病灶数	完全缓解率	部分缓解率	未缓解率
常规剂量分割	81	54(66.7)	20(24.7)	7(8.6)
大剂量分割	71	50(70.4)	14(19.7)	7(9.9)

2.2 活动能力改善情况

60 例中有 44 例活动受限,44 例受限患者中,34 例有明显改善,10 例轻微改善。

2.3 不良反应

血常规变化:白细胞下降 14 例,血红蛋白下降 5 例,血小板下降 6 例,均为 1~2 度,经 G-CSF 处理后好转或治愈。胃肠道反应:32 例因照射野包括部分消化器官而出现恶心、呕吐、腹泻及食欲减退等症状,均为 1~2 度,经对症处理后好转。不良反应较轻,经对症处理后缓解,均未影响放疗计划。

3 讨论

骨转移性肿瘤是恶性肿瘤最常见的转移部位,约占远处转移的 50%。原发性肿瘤中,乳腺癌、肺癌、前列腺癌最易出现骨转移。骨转移性病灶通常为多发,单发仅为 10%,骨转移性肿瘤多发生在中轴骨,

如脊椎骨和骨盆,约占骨转移性肿瘤的 80%,原因是此处的红骨髓血供丰富,但血流速度较缓慢,肿瘤细胞易停留在这些部位,形成转移性病灶,约 80% 的骨转移性患者有疼痛症状,伴发病理性骨折的约占 8%~30%,伴脊髓压迫综合征的约 5%^[2]。本组患者的发病特点、部位与国内陈晓钟^[3]报道相似。大多数骨转移性肿瘤造成疼痛特点是顽固性疼痛,难以忍受,普通止痛药物治疗效果不明显。放射治疗的目的是减轻患者疼痛,缓解甚至消除症状,减少其对麻醉药品的依赖和需要量,从而提高患者的生活质量。放射治疗骨转移性肿瘤所致疼痛,其缓解率在 85% 以上,约 50% 为完全缓解^[2]。在骨转移性肿瘤的治疗中,帕米膦酸二钠为双膦酸类药物,强效破骨细胞性骨吸收抑制剂,对癌症的溶骨性骨转移所致疼痛有止痛作用,放疗的同时配合使用。在放疗的过程中,对于放疗剂量、时间及分割方法,目前尚存在争议。王一曼等^[4]报道:30 Gy/10 次与 40 Gy/20 次不同分割显示 53 例骨转移疼痛缓解率在 85% 以上,50% 的疼痛完全缓解。Kaasa 等^[5]的研究结果显示:8 Gy 单次照射、多分次 30 Gy/10 次或 20 Gy/5 次照射,75% 以上患者疼痛改善,其中 50% 可达完全止痛,疼痛完全缓解的中位维持时间为 12 周,不同分割方法疗效相似。Pant 等^[6]进行的前瞻性研究:8 Gy 单次照射及多分次 30 Gy/10 次照射两种分次放疗表明,止痛效果无明显差异,但 8 Gy 单次照射更适于无合并症的骨转移疼痛的治疗。Salazar 等^[7]报道不同分割半身照射多发性骨转移结果显示:15 Gy/5 次、6 Gy/2 次和 8 Gy/2 次三组疼痛缓解率为 90%,而 15 Gy/5 次缓解持续时间明显长于另两组,提示了随放疗剂量提高疼痛缓解率增加的趋势。Sze 等^[8]对单分次与多分次放疗在生存质量、急性毒性方面进行了研究,发现在这两方面无显著性差异,但在放疗后复发再治疗率上,单分次高于多分次(21.15% vs 7.14%, $P<0.001$),并且单分次放疗后的病理性骨折发生率可能更高。本组研究对



采用常规分割 40~50 Gy/20~25 次和大分割 30~40 Gy/8~10 次的疗效进行分析,结果显示:疼痛缓解率 90%以上,完全缓解率在 70%左右,部分缓解率为 20%,两组止痛效果无明显差异,疗效不低于国内外的报道。目前国内少有采用 8 Gy 单次照射,常规采用常规分割和大分割,经研究,两组疗效相似,但大剂量分割止痛起效时间较快,疗程短,而常规分割起效时间较长,疗程长。

在选择分割方法方面,一般由患者病情及预期生存时间决定。对于有预后不佳因素(原发灶肿瘤分化差、从首次治疗到出现骨转移的时间间隔短、重要脏器转移、全身状况不佳、预期生存时间短、年老体弱、行走不便)者宜行大剂量分割放疗,这样可缩短总治疗时间,避免因每天照射给患者带来的不便,缩短起效时间及疗程。

预期生存时间长及原发肿瘤进展较缓慢,病期早,原发肿瘤分化较高的肿瘤患者,经积极控制骨转移后,仍能获等长期生存的,可采用常规分割方法治疗。对于如乳腺癌、前列腺癌等控制骨转移灶后能有

很好控制的患者,尤其是单发转移者,可给予更高剂量的放疗,部分患者可能实现长期生存。

参考文献

- [1] 孙 燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2007:258-260.
- [2] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇.肿瘤放射治疗学[M].第 4 版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:1191-1197.
- [3] 陈晓钟,张鸿未.骨转移瘤的临床研究进展[J].中国肿瘤,2006,15(3):183-186.
- [4] 王一曼,高 雷,张 曼,等.骨转移瘤 53 例放射治疗疗效临床观察[J].临床医药实践,2010,19(2):191-192.
- [5] Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases [J]. Radiother Oncol, 2006, 79(3): 278-284.
- [6] Pant MC, Singh B, Srivastava M, et al. Palliation of painful bone metastases: the effect of 8 Gy in single fraction compared to multifractionated radiotherapy. Int J Cancer, 2003, 13(2): 476.
- [7] Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(3): 765-775.
- [8] Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy -- a systematic review of randomised trials [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2003, 15(6): 345-352.

大鼠急性放射性直肠炎 保留灌肠模型的制作

张兰凤¹, 张曦霞¹, 邱云芳¹, 金建华¹, 朱顺新², 吴建亭¹, 叶 贇², 刘 春², 张建兵¹
(1.江苏省南通市肿瘤医院, 江苏省南通市 226361; 2.南通大学医学院, 江苏省南通市 226000)

摘要:根据放射性直肠损伤应用保留灌肠护理研究的需要,探讨并建立适合放射性直肠损伤研究的动物模型。
方法:选择 SD 大鼠为实验动物,根据预实验结果,选择 21Gy、22Gy、25Gy、30Gy 作直线加速器单次直肠局部照射,比较大鼠摄食饮水量、体重、排便、精神及自主活动情况,光镜下观察直肠组织病理学改变。
结果:应用剂量 22Gy 源皮距 90cm,单次盆腔局部照射所致的大鼠直肠炎症状与临床患者的接近。
结论:本模型适合放射性直肠损伤保留灌肠药物治疗、护理研究等的需要。

关键词:放射性直肠炎;大鼠;动物模型;放射治疗;直线加速器

ESTABLISHMENT OF THE RAT RETENTION ENEMA TREATMENTS MODEL ABOUT ACUTE RADIATION PROCTITIS

ZHANG Lanfeng¹, ZHANG Xixia¹, QIU Yunfang¹, JIN Jianhua¹,
ZHU Shunxin², WU Jianting¹, YE Yun², LIU Chun², ZHANG Jianbing¹,
(1.Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China;
2. Medical college of Nantong University, Nantong 226000, China)

Abstract: Objective: Due to the needs of using retention enema about radioactive rectum damage in nursing research, we discuss and establish the proper rat model of acute radiation-induced proctitis. **Methods:** SD rats were used as laboratory animals. According to the pre experimental results, a single fraction of 21Gy, 22Gy, 25Gy, 30Gy were respectively delivered. The quantity of ingestion, the changes of body-weight, defecation, spirit, autonomic activities and the pathology changes of rectal tissue under light-microscope after radiation were observed and compared. **Results:** A single fraction of 22Gy and source skin distance (SSD) of 90cm delivered through linear accelerator induced acute radiation-induced proctitis. And the symptoms were close to those in clinical patients. **Conclusion:** This model is suitable for treatment and nursing research of radioactive rectum damage retention enema.

Keywords: acute radiation-induced proctitis; rat; animal model; radiotherapy; linear accelerator



放射性直肠损伤在临床上常表现为出血、腹痛、腹泻、里急后重、黏液血便等,是盆腔肿瘤放疗后最常见的并发症^[1],一旦发生放射性直肠损伤不仅会给患者带来痛苦,而且可造成放疗疗程延长或中断,从而加重患者的病情,影响预后。国内外学者对放射性直肠损伤的防治研究一直比较关注,但到目前为止仍未获得突破性进展^[2],目前治疗放射性直肠炎局部多采用灌肠治疗,但总体效果常不理想,这与没有一个公认的临床模拟程度高,能比较灌肠效果的动物模型有很大关系。因此,制作合格稳定的放射性直肠损伤动物模型且能承载保留灌肠的后续治疗、护理观察具有重要意义。

1 材料和方法

1.1 预实验

取 12 只雌性 SD 大鼠(南通大学实验动物中心提供),体重为 200~220g,实验室室温控制于 20~22℃,并实行 12h 光照和 12h 黑暗交替。腹腔内注射戊巴比妥钠(40mg/kg)麻醉。待大鼠肌肉完全松弛后,取仰卧位,用“3M 消毒指示胶带”固定四肢于有机玻璃板上。采用 Siemens ONOCR 加速器 6MV X 线单次盆腔局部照射,源皮距 80cm,照射野范围为肛门口向上 3cm,照射野面积 3cm×4cm。根据文献中介绍的照射剂量^[3-5]为 17.5、20、21.0Gy 并对模型进行初步评价,观察 10d。结果:剂量为 17.5 Gy 时几乎无临床改变,剂量为 20Gy 中仅 1 只大鼠出现黏液便的现象,剂量为 21.0Gy,1 只出现稀薄便,未出现脱水、死亡现象,体重量无明显变化,预实验模型虽有病理改变,但无法客观观察药物灌肠效果,重新选择照射方法与剂量。

1.2 选择照射方法

取雌性 SD 大鼠 5 只,体重 200~220g,照射准备同上。将源皮距增加至 90cm,在大鼠腹部加 1cm 的硅胶进行补偿,照射野大小同上。通过计划系统(Pinnacle 9.0)模拟计算出单次剂量 23.4Gy 进行照

射,观察照射后大鼠一般情况,第 3d 开始均陆续出现进食少;第 6d 便后有黏液,便血,尿道口红肿;第 7d 弓背,活动少,毛发不洁;第 15d 照射部位的毛发开始脱落,基本符合灌肠模型,该结果虽能造成了急性放射性直肠炎,但大鼠膀胱、尿道有不同程度的损伤,光镜下直肠病理改变显著,不便短期灌肠疗效的观察。因此,为进一步探索 SD 大鼠直肠对放射线的反应,有必要在此基础上再一次进行照射剂量的筛选。

1.3 筛选照射剂量

1.3.1 动物分组

选择雌性 SD 大鼠 30 只,体重 200~220g。准备工作、腹部加 1cm 的硅胶进行补偿等同上,照射剂量分别为 21、22.0、23、25、30Gy,剂量率 300cGy/min,源皮距 90cm。各组及空白对照组均为 5 只。照射完毕,待动物全部苏醒后,送回实验动物中心继续饲养。空白组大鼠置相似环境中,但不予照射。大鼠分别置笼内可自由活动,并喂以标准鼠食。

1.3.2 观察方法

每日观察记录大鼠摄食饮水量、体重、排便、精神及自主活动情况。18d 取大鼠腹腔内注射戊巴比妥钠(40mg/kg)麻醉。沿纵轴剪开,取肛门以上 2cm 处直肠组织两块,大小 0.5cm×0.5cm,放入 10%福尔马林固定液中,固定后石蜡包埋,HE 染色,光镜观察,将观察结果与空白对照组比较。

2 筛选结果

2.1 一般状况观察

与空白对照组比较,照射组于照射清醒后,无明显症状,进食正常。照射大鼠第 3d 均出现不同程度的状态呆滞,腹部凹陷,进食量下降,出现不同程度的黏液便;第 18d 解剖腹部,肉眼观察可见:模型组肠管较正常组明显扩张或狭窄,腹腔脂肪组织减少,部分大鼠膀胱充盈,子宫颈管硬化且有不同程度的粘连。

2.2 体重变化

各模型组均在照射后第 2~3d 开始体重下降,与

同期对照组比较,平均体重下降。

2.3 病理观察

解剖肉眼所见,照射剂量大于 23Gy 时均有不同程度的膀胱充盈,尿道口潮湿、红肿。光镜下所见,见表 1。

以上结果显示大鼠接受盆腔局部 22.0Gy 照射后,一般临床状况及直肠组织病理学变化符合急性放射性直肠损伤的特点,且膀胱、尿道受损轻微,其符合临床灌肠疗效观察的要求,故选择为进一步研究的照射剂量。

3 讨论

放射性直肠炎的发病机理目前尚不清楚,一般认为^[6]是放射线导致肠上皮细胞增生受抑制、肠黏膜下小动脉受损,引起闭塞性动脉内膜炎和静脉内膜炎,而产生肠壁缺血和黏膜糜烂、溃疡,肠道内的细菌侵入使肠壁组织病损进展,最后导致纤维化、肠管狭窄和黏膜面扭曲等。是放疗常见的并发症之一,而盆腔的放射治疗时急性放射性肠炎发生率更高,若

不积极预防和早期治疗则会形成肠出血、肠梗阻、穿孔、坏死等晚期放射性直肠损伤,不仅严重影响患者的预后,甚至危及患者生命。由于其发病机制的复杂性,目前尚未有统一治疗的规范或指南。一般认为放射性直肠炎的治疗以局部治疗为主,以缓解症状为目的^[7],药物保留灌肠仍然是治疗的重要手段之一。

为制作放射性肠损伤后稳定的灌肠模型,我们选择了 SD 大鼠为实验对象,因为大鼠是目前认为研究放射损伤较合适的实验动物之一,也便于保留灌肠的效果观察及符合护理研究的需要。选择合格的动物模型,是后续实验的基础和关键。由于受麻醉次数的限制,本实验采用直线加速器给予大鼠盆腔局部单次大剂量照射的方法。照射剂量的选择主要依据实验的目的与要求,既要能基本反映疾病临床特征和病理特征,同时又需要最大程度保证动物生存率。SeungheeKang 等^[8]的研究认为盆腔照射 17.5Gy 可引起大鼠直肠轻中度损伤,Cagatay Korkut 等^[9]、李宜放等^[5]在实验研究中均采用照射 20Gy 建立动物模

表 1 照射不同剂量大鼠一般状态、体重及直肠病理表现比较

照射剂量	一般状态	体重	病理(18d)
21Gy	活跃,第 3 天进食量稍有下降	多数第 3d 稍有下降后上升	黏膜下局部见大量炎细胞浸润,肠管扩张充血
22GY	活跃,第 3 天进食量稍有下降,大便费力,2 只肛门红;便后肛门口充血、少量黏液便,1 只 7d 死亡	第 3d 下降,第 5d 最低,后体重波动	大量炎症细胞、嗜酸性粒细胞浸润糜烂出血、多灶溃疡形成
23Gy	少量稀便、黏液便、脓血便,尿道口潮湿;2 只少食、消瘦	变化同上	黏膜下层广泛糜烂,膜下层腺体萎缩糜烂、水肿、血管扩张充血
25Gy	黏液便、脓血便,便后肛门尿道口潮湿、突出 18d 后背	第 2d 开始下降,持续 2d 后开始上升,2 只体重波动	黏膜下层大量淋巴细胞浸润,嗜酸性粒细胞浸润,淋巴滤泡形成
30Gy	便前黏液、便后肛周发红或有白色粘液、尿道口发红、肛门周围潮红不洁,2 只大鼠血便、血尿,于照射后 6、8d 死亡,15-16d 大鼠尾巴周围 3cm×4cm 脱毛		
未照射组	活跃	体重上升 20~30g	无改变



型。我们在预实验中,对文献介绍的剂量进行了验证,照射剂量在 20Gy 以下,虽有病理的改变,但临床症状仍极其轻微,笔者认为可能与大鼠的种类、损伤后自愈太快有关,不足以反映放射性直肠炎的疾病特征,而超过 23Gy 后绝大多数大鼠虽出现急性直肠症状,但相邻器官的放射性损伤同样显著。在人体放射照射剂量中,膀胱及直肠的受照射损伤的剂量接近^[8],急性放射性膀胱炎、尿道炎、直肠炎并存,不利于后续放射性直肠炎保留灌肠的治疗和护理效果,为确保进一步的基础实验顺利进行,故我们选择 22.0Gy 作为研究剂量,既制作了有效的急性放射直肠炎模型又不会因其他组织与脏器的损伤影响后续实验观察。

本研究中,照射剂量为 22.0Gy 的大鼠,3d 后均出现不同程度的体重下降、食欲减退,大便费力,便后肛门口充血、黏液便等典型直肠反应的表现。与空白对照组比较,照射组大鼠的直肠组织存在明显的病理组织学改变,以急性炎症反应为主,光镜下观察大量炎症细胞、嗜酸性粒细胞浸润、糜烂、出血、多灶溃疡形成。该模型能较准确地反映放射性直肠炎的临床特征和病理特征,故可用以实验研究。本实验中有 1 只大鼠 7d 后,因严重腹泻脱水死亡,解剖后发现大鼠盲肠的位置与其他大鼠不同,盲肠受损严重,考虑大鼠个体解剖差异。

大鼠麻醉固定于有机玻璃后,盆腔前后径大约为 3cm,直肠受量易偏低。因此,笔者综合国内外有关放疗文献,确定照射野后,在腹部放 1cm 硅胶作为填充物,以提高直肠的照射剂量,并尽可能降低大鼠

直肠前方膀胱及尿道的剂量。通过计划系统(Pinnacle 9.0)模拟可知单次 22Gy 照射生物等效剂量 BED=69.6Gy($\alpha/\beta=10$ Gy),这与 Jeff 等^[9]通过对以往文献回顾分析得出的结论基本一致。本组实验中大鼠体重的变化与剂量的变化不成正比,可能是因为当大鼠直肠炎损伤后期,引起肠管狭窄和黏膜面扭曲,大便排出不畅有关。

本实验通过单次照射,选择合适的照射剂量及照射野,建立的大鼠放射性直肠炎动物模型,在临床表现、组织病理学的变化等方面符合现代医学对放射性直肠炎的认识,且易于操作,成功率高,为进一步研究放射性直肠炎后续治疗和护理提供了实验基础。

参考文献

- [1] 窦保凤,李双标,等. 中药对大鼠放射性直肠损伤的作用机制研究[J]. 中国现代医生,2009,47(15):70-71
- [2] 李大鹏,余辉,闫微,等. 后装治疗机的现状及其在宫颈癌中的应用[J]. 医疗设备信息,2007,22(3):65-67
- [3] Seunghee Kang, Mison Chun, Yoon - Mi Jin, et al. A rat model for radiation-induced proctitis [J]. J Korean Med Sci. 2000, 15:682-689.
- [4] Gagatay Korkut, Oktar Asoglu, Murat Aksoy, et al. Histopathological comparison of topical therapy modalities for acute radiation proctitis in an experimental rat model [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(30):4879-4883.
- [5] 李宜放,刘丽坤,王晞星,等. 直线加速器诱发大鼠急性放射性直肠炎模型的建立与评价 [J]. 现代肿瘤医学,2009,17(4):602-604
- [6] 黄河,陆金根,曹永清. 放射性直肠炎的治疗进展[J]. 中西医结合学报.2008.6(9):975-978)
- [7] 夏耀雄,杨梅,李文辉等放射性直肠炎一般概况及防治[J]. 中国辐射卫生,2009,18(4):509-510.
- [8] 隋军,黄云超,李文辉,等. 临床肿瘤放射治疗学[M]. 云南科技出版社,2007,14-29
- [9] Jeff M. Michalski, Hiram Gay, Andrew Jackson, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, 76(3):123-129.

恶性肿瘤合并颈内静脉血栓 超声诊疗的临床探讨

季秀珍¹, 何英¹, 张晴¹, 姜倩¹, 杨春林¹, 桂佳佳¹, 万志龙²

(1.南通市肿瘤医院超声科, 南通市 226361; 2.南通市肿瘤医院超声科, 南通市 226361)

摘要:目的: 分析恶性肿瘤并发颈内静脉血栓的超声表现并探讨其形成原因。方法: 回顾性分析 36 例恶性肿瘤并发颈内静脉血栓患者的临床和超声资料。结果: 颈内静脉血栓的二维声像图表现为静脉管径改变, 腔内实质回声, 加压探头管腔不能变形或不能完全压闭; 彩色多普勒超声表现为腔内无血流信号或信号充盈缺损。结论: 静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态是造成静脉血栓形成的三大因素, 彩色多普勒超声对颈内静脉血栓的诊断和抗凝治疗的疗效评价具有重要价值。

关键词: 颈内静脉; 血栓形成; 超声检查; 恶性肿瘤; 病因

CLINICAL APPLICATION OF ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSING INTERNAL JUGULAR VEIN THROMBOSIS ASSOCIATED WITH MALIGNANCY

Ji Xiuzhen¹, He Ying¹, Zhang Qing¹, Jiang Qian¹, Yang Chunlin¹, Gui Jiajia¹, Wan Zhilong²

(1 Department of Ultrasound; 2 Department of Radiotherapy, Tumor Hospital of Nantong, Nantong 226361, China)

Abstract: Objective: To analyze the ultrasonic appearances of internal jugular vein (IJV) thrombosis associated with malignancy and to investigate its causes. **Methods:** Retrospective analysis of ultrasonography (US) was performed on 36 cases with IJV thrombosis caused by malignancy. **Results:** The ultrasonic findings of IJV thrombosis included changes in venous diameter, parenchymatous echoes in the cavity, and no deformities or shutting of vessels under pressure probe in the two-dimensional sonography. The color doppler US images of IJV thrombosis displayed filling defects or disappearance of intracavitary bloodstream signal. **Conclusion:** The injuries of venous wall, slow blood flow and hypercoagulability were the three main causes of venous thrombosis. The color Doppler US had important value in diagnosing IJV thrombosis and evaluating curative effect of anticoagulant therapy.

Keywords: internal jugular vein(IJV); thrombosis; ultrasonography (US); malignancy; causes

1 引言

血栓形成是恶性肿瘤的并发症之一,据文献报道 60%的恶性肿瘤患者呈高凝状态,易并发静脉血栓(VTE)^[1]。随着超声技术的发展,彩色多普勒超声检查成为检测 VTE 形成的一种安全有效无创性的技术,其简便易行,诊断水平已达到相当准确的程度。本研究收集自 2006 年 1 月至 2010 年 6 月收治的恶性肿瘤(肺癌、食管癌、乳腺癌)患者共 8731 例,经彩超检查发现恶性肿瘤患者并发颈内静脉血栓 36 例(0.4123%)。其产生原因分析报告如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006 年 1 月至 2010 年 6 月住院的 36 例均为手术或超声引导下粗针切割活检病理诊断的恶性肿瘤患者,其中男 24 例,女 12 例,年龄 37~85 岁,中位年龄 61 岁。

其中肺癌 18 例(10 例锁骨上及颈部多发淋巴结转移,5 例腹膜后淋巴结转移,4 例纵隔淋巴结转移,4 例心包积液,1 例肝脏转移,1 例腋窝淋巴结转移),食管癌 12 例(9 例颈部及锁骨上多发淋巴结转移,4 例纵隔淋巴结转移,1 例胸腰椎骨转移、双腋窝淋巴结转移),乳腺癌 6 例(3 例肝脏、脑、胸腰椎及髌骨、纵隔淋巴结、腋窝淋巴结多处转移,3 例锁骨上淋巴结及颈椎骨转移,其中 1 例伴大网膜及双侧卵巢转移)。36 例恶性肿瘤以颈部肿胀或颈部包块检查发现颈内静脉血栓 19 例,同时检查出原发肿瘤和多发转移病灶;余 17 例为恶性肿瘤手术、放化疗后 3 个月至 10 年不等彩超复查时发现(其中 6 例食管癌术后,6 例乳腺癌术后,另 4 例肺癌放化疗后)。11 例行静脉置管术史。临床表现上腔静脉压迫综合征 4 例,9 例血小板计数增高,超过 30 万/mm³,7 例纤维蛋白原增高,凝血酶原时间延长 5 例。

1.2 仪器与方法

仪器:使用 Philips iu 22 超声诊断仪,探头频率

5~12 MHz,均为浅表线阵探头,灰阶及彩色多普勒超声检查预设条件为浅表器官血管检查条件。

方法:常规超声模式取平卧位,头低颈部垫高,头偏向一侧,检查病变颈静脉的二维图像及彩色多普勒血流图像,观察安静时及加压试验时静脉管周、管壁、管腔及瓣膜状况,并调节探头声束血流夹角(<60°),适当调节增益观察是否存在血管内实质性血栓回声,脉冲多普勒技术检测血流状态、方向,受累静脉扩张或不扩张,静脉管腔压之不能变形,侧支循环形成或对侧颈静脉失代偿增宽,血栓节段中血流信号异常。内径、管壁情况及管腔内异常回声的位置范围及血流状态,并辅以 Valsalva 试验和挤压试验。全部图像存入机器硬盘和光盘。

2 结果

常规超声表现:在 36 例患者中除 1 例初次误判为淋巴结外,余常规超声正确诊断颈内静脉血栓 35 例占 97.2%(35/36)。二维声像图静脉管径大于伴行的动脉,管壁弥漫性增厚,表现多为完全或节段性阻塞,腔内可探及实质性均匀或混合回声、类似无回声区,加压探头管腔不变形或不易变形,乏氏试验静脉管径无改变或改变不明显。彩色多普勒显示完全阻塞病例腔内无血流信号,不完全阻塞病例出现血流充盈缺损(图 1~6),PW 为低速血流,频谱随呼吸波动度小或无波动。

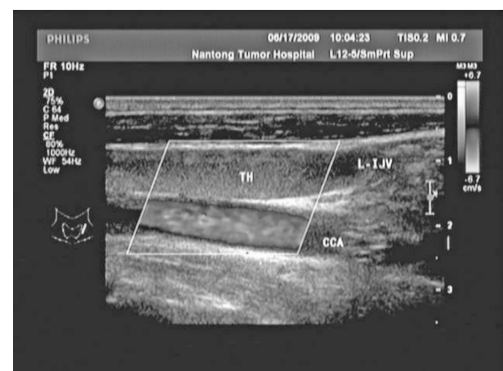


图 1 左颈内静脉血栓纵断面彩色多普勒声像图 (L-IJV:左颈内静脉 TH:血栓 CCA:颈总动脉)



图 2 左颈内静脉血栓横断面二维声像图 (CCA:颈总动脉 TH:血栓)

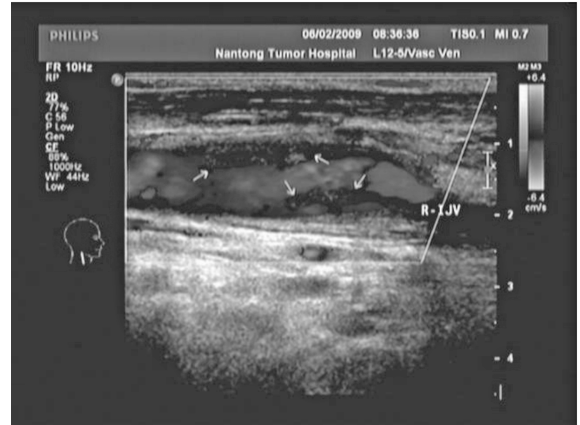


图 5 右颈内静脉血栓纵断面二维声像图 (R-IJV:右颈内静脉 TH:血栓)

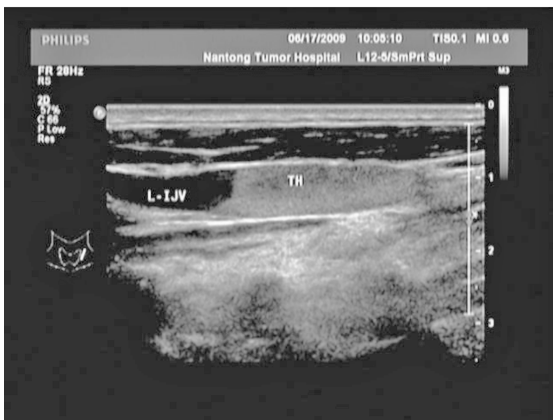


图 3 左颈内静脉血栓纵断面二维声像图 (L-IJV:左颈内静脉 TH:血栓)

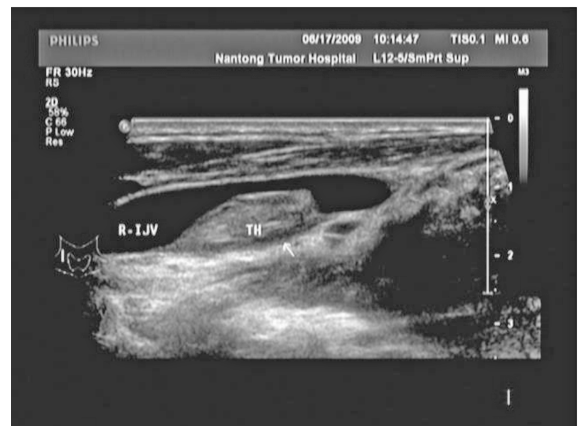


图 6 左颈内静脉血栓纵断面血流声像图 (R-IJV:右颈内静脉 ↑:附壁血栓)

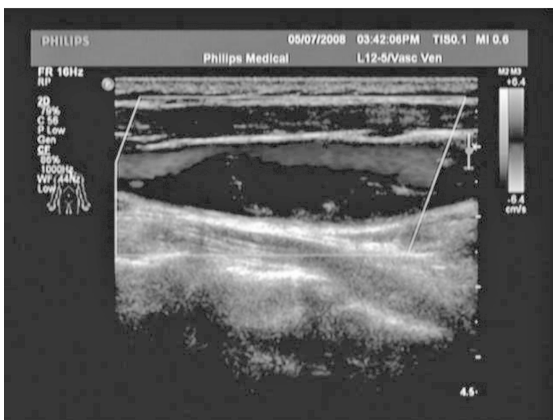


图 4 左颈内静脉血栓纵断面血流声像图

本组病例发生左侧颈内静脉血栓 15 例 (41.7%), 右侧颈内静脉血栓 21 例 (58.3%), 并发锁骨下静脉血栓 5 例。本组与刘氏^[2]报道不同。另外在抗凝治疗中超声随访观察: 20 例 (54.8%) 血栓收缩和溶解而逐渐缩小, 血流再通; 12 例 (33.3%) 抗凝治疗后血栓变化不明显; 4 例 (11.1%) 血栓增大, 遂转外院介入滤网治疗。

颈内 VTE 患者二维超声及彩色多普勒超声确诊后未进行增强 CT 或 MRI 检查 30 例, 余 6 例患者



超声诊断 5 提示血栓形成, 超声误诊 1 例, 诊断率为 97.2%。其中 1 例进行 MRI 检查示颈内血管受压, 并见低信号充盈缺损; 5 例行增强 CT 检查表现为结节状低密度充盈缺损, 均提示血栓形成。

3 讨论

正常颈静脉的超声表现为管壁显示清晰、光滑、连续性好, 腔内为无回声, 探头加压管腔可被完全压闭, 彩色超声管腔内血流信号充盈好, 频谱随呼吸波动, 乏氏试验管腔内无血流信号。本组病例超声检查血栓表现为: 受累管径增宽或粗细不均; 管腔内探及实质回声或无回声或混合回声; 探头加压试验管腔不变形或不能完全压闭; 抗凝治疗后可见血栓再通声像, 为细小彩色血流束从管腔实质回声中间或旁边通过的再通声像。

颈静脉血栓的原因分析: 本组有 11 例为深静脉置管化疗, 造成静脉壁损伤, 内皮下胶原暴露, 血小板便迅速粘附于胶原上并被迅速激活。同时内膜释放出组织因子(TF)和凝血因子XIIa, 从而启动凝血系统。由此可见反复静脉注射是引起 VTE 的原因之一。因此, 对于多次静脉化疗的患者应常规采取针对 VTE 形成的预防措施, 密切观察病情, 定期应用彩超检查颈静脉, 明确诊断、指导治疗; 在早期溶栓或抗凝治疗后应超声随访, 评价预后, 力争减少肺栓塞(PE)等严重并发症形成。

肿瘤患者因手术、广泛转移、衰竭、恶病质等原因长期卧床引起血流缓慢, 还有肿瘤转移性淋巴结或转移病灶对血管的压迫都可造成血液淤滞, 使激活的凝血因子不能被正常的血流稀释和清除, 而且血流淤滞将导致内皮细胞的缺氧损害, 内皮抗凝功能出现异常, 可造成血栓前状态。本组占 61%(22/36) 例, 且与锁骨上窝及纵隔多发淋巴结肿大压迫有关。

实体肿瘤患者常伴有中度的血小板增高, 晚期肺癌、结肠癌、胃癌、卵巢癌和乳腺癌等患者反复发生的血小板增多症, 本组有 9 例血小板记数增高, 超

过 30 万/mm³, 7 例纤维蛋白原增高, 凝血酶原时间延长 5 例。因此, 癌症和血小板增多症患者的血小板活性增加是由于主动性的血小板增殖、凝血酶原成分和二磷酸腺苷的增加所至^[9]。

手术、放疗、化疗的影响 本组 11 例(30.6%)为手术后, 4 例(11.1%)为放化疗治疗后引起的: 如化疗可加重高凝状态, 诱发血栓形成。手术时促凝物质的释放及手术、放疗引起的疤痕所至的血流不畅。因此, 肿瘤患者临床上并发 VTE 可达 3%~18%, 本文就肺癌、食管癌、乳腺癌合并颈内静脉血栓占 0.4123%。Trousseau 综合征的临床特点: 颈内静脉很少发生血栓, 耳鼻喉等头颈部的感染, 是引发颈内静脉血栓形成的首要因素。Cohen 报道高达 52% 的颈内静脉血栓病例是由静脉注射毒品导致的^[4]。有文献报道, 恶性肿瘤高凝状态可能取决于循环 TF 阳性微粒(MP)有关, 认为来自不同组织 MP 涉及肿瘤性血栓发病机制^[9]。肿瘤细胞诱发机体产生炎性反应及肿瘤细胞释放 TF 阳性微粒可能为恶性肿瘤患者呈高凝状态的主要原因。^[6,7]

本文右侧颈内静脉血栓发生多于左侧颈内静脉血栓与刘氏报道不同, 可能与如下原因有关: ① 与病种不同; ② 肿大淋巴结压迫静脉管腔变形狭窄; ③ 右淋巴导管为一短干, 由右颈干、右锁骨下干及右支气管纵隔干汇合而成注入右静脉角, 是否与淋巴组织构成有关; ④ 由于病例数少有待积累更多资料再探讨。

总之, 二维超声联合彩色多普勒超声作为无创诊断颈内静脉血栓的手段之一, 它可以显示血栓的形态、管腔阻塞情况, 并可以随访复查。而有创伤的数字减影血管造影被认为是血管栓塞检查的金标准^[8], 增强 CT 扫描或 MRI 检查对本病亦有重要的诊断价值, 然而这叁种检查价格昂贵, 对人体有辐射等, 且由于对病情危重患者不宜多次使用。因此彩超对颈静脉血栓的诊断和抗凝治疗后疗效评价具有重

要价值。

参考文献

[1] Khorana AA, Francis CW, Culava E, et al Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3):484-490.

[2] 刘喆隆, 严江涛, 熊盛道, 等. Trousseau 综合征恶性肿瘤并颈内静脉血栓形成三例并文献复习. 临床内科杂志. 2008, 25(10):693-695.

[3] 顾毅综述, 时德, 赵俞审校. 肿瘤与静脉血栓形成的关系研究进展. 中国癌症杂志, 2002, 12(1):85-88.

[4] Cohen JP, Persky MS, Reede DL. Internal jugular vein

thrombosis Laryngo scope, 1985, 95:1478-148.

[5] Davila M, Aminkhosravi A, Coll E, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells in pact on coagulation activation [J]. Thromb Haemost, 2008, 6(9):1517-1524.

[6] 张泽文, 陈江声综述, 尹俊审校. 组织因子与肿瘤性血栓研究进展. 河北医学, 2009, 15(4):494-496.

[7] 杜莉, 何英, 朱莉. 表现为颈内静脉血栓的肺癌副癌综合征 1 例. 中国医学影像技术, 2008, 24(4):576.

[8] Rigatelli G, Ronconi L, Rinuncini M, et al. Angiographic characteristics of renal arterial disease over the spectrum of coronary artery disease. Am J Nephrol, 2005, 25:116-120.



小肝癌的治疗模式选择

高强,周俭,樊嘉

(复旦大学附属中山医院,上海市 200032)

摘要:肝癌是我国第2位癌症杀手,小肝癌的研究促使了肝癌由不治之症到部分可治之症的转变。当前,手术切除仍是小肝癌治疗的首选,是获得长期生存的重要途径。随着射频和微波消融等技术的进步,小肝癌治疗由单一手术治疗过渡到手术与非手术治疗并存。消融治疗和手术切除者的生存率无显著差异,但手术切除无瘤生存及复发率则更具优势。肝移植不仅去除肿瘤,同时也解决了小肝癌多中心起源的问题,与肝切除相比,小肝癌肝移植后生存率稍高,复发率稍低。尽管如此,小肝癌的转移复发率仍居高不下,癌细胞本身、肿瘤微环境和背景肝病均发挥着不容忽视的作用。因此,肝癌的早期发现和早期诊断、循证医学的规范化综合治疗、以及肿瘤生物学基础研究的临床转化,是实现提高小肝癌疗效的保证。

关键词:外科学;肝细胞肝癌;手术治疗;肝移植;消融治疗;转化医学

TREATMENT STRATEGY IN SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA

GAO Qiang, ZHOU Jian, FAN Jia

(Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most common cause of cancer-related death in China. The achievements in treatment and basic research of small HCC have facilitated to making HCC from an incurable malignancy to a partially curable one. Currently, surgical resection remains the prior treatment choice for small HCC, and long term survival is well-recognized in those who received hepatectomy. The advent and technical progression in radiofrequency and microwave ablation provide alternative choices for small HCC. Although local ablative therapies have yielded similar overall survival rates to those of surgical resection, surgical resection is superior to local ablative therapies in terms of recurrence rate and tumor-free survival. Liver transplantation simultaneously eradicates HCC and the underlying diseased liver, and thus eliminates the possibility of multicentric tumor occurrence. Consequently, liver transplantation for small HCC has got a slightly higher survival rate and a relatively low recurrence rate, as compared with surgical resection. Nonetheless, the high post-treatment recurrence/metastasis rate of small HCC remains unchanged, in which the characteristics of HCC cells, tumor microenvironment and the underlying diseased liver collectively contribute. In future

clinical practice, early diagnosis, evidence based treatment modalities and translation from bench to bedside can achieve additional breakthroughs in small HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma; surgical resection; liver transplantation; ablative therapies; translational research

1 引言

原发性肝癌(下称肝癌)全球发病率逐年增长,已超过 62.6 万/年,我国发病人数约占全球的 55%;肝癌是我国第 2 位癌症杀手,也是全球第 3 位癌症死因^[1]。20 世纪 70 年代 AFP 普查、80 年代 AFP 和 B 超在高危人群中筛查,使小肝癌比例显著增加,由 60~70 年代的 8.1% 增至 90 年代的 36.3%,住院肝癌患者的 5 年生存率由过去 <5% 提高至近 40%。肝癌由不治之症到部分可治之症的转变主要是缘于小肝癌的不断研究。随着 90 年代中后期经皮瘤内无水酒精注射、射频消融、微波消融等非手术治疗技术的进步,小肝癌治疗亦由过去的单一手术治疗过渡到目前的手术与非手术治疗并存。肝移植可同时去除肿瘤和病变的肝脏,其对小肝癌的疗效已得到公认。尽管如此,小肝癌的转移复发率居高不下,如何正确地选择和应用治疗手段,仍是小肝癌临床研究的重要课题。

2 手术切除

临床的实践证明手术切除仍是小肝癌的最好疗法之一,是获得长期生存的重要途径。Child-Pugh A 级,不伴有严重的门静脉高压(血小板 >10 万/mm³,肝静脉压力梯度 <10 mmHg),肝储备功能(如 ICG-R15)正常是最佳的肝切除适应证,手术相关死亡率为 1%~3%。Child-Pugh B 级的小肝癌,肝切除治疗可供选择。Child-Pugh C 级是肝切除的禁忌证。复旦大学肝癌研究所(下称我所)1068 例小肝癌手术切除率为 93.6%,5 年生存率 62.7%,10 年生存率为 46.3%,癌细胞分化较好、肿瘤单结节、包膜完整及无

门脉癌栓是有利的预后因素^[2]。以往认为规则肝叶切除是标准的手术方式,由于我国肝癌患者 95% 伴有肝硬化,小肝癌的局部切除代替肝叶切除是重大的变革,既提高了切除率,降低了手术死亡率,而生存率并无明显差异^[2,3]。与传统开腹手术相比,腹腔镜手术治疗小肝癌具有手术创伤小、恢复快、患者免疫系统受损小,术后腹水、肝功能衰竭发生率明显降低等优点;更好的平衡了消灭肿瘤和保存机体这两个方面。但远期疗效尚存争议,需大宗病例的长期观察。

小肝癌的手术切除还延伸为“肝癌根治性切除后亚临床期复发的早期发现与治疗”及“不能切除肝癌的缩小后切除”。以往认为肝癌术后复发即无再手术的价值,我所研究发现术后密切随访,就可能发现亚临床复发或转移,复发灶或单结节肺转移灶再切除后可进一步提高生存率,我所 81 例复发癌切除后 5 年生存率为 36.6%,自第一次切除后算起则为 57.1%,提高了约 20%,且有多名单结节肺转移再切除后长期生存患者^[2]。对于部分仍局限但不能切除的大肝癌,通过肝动脉结扎插管、冷冻、导向及几种疗法的联合,将肝癌由大变小、变不可切为可切。我所 108 例大肝癌经联合治疗缩小后再切除 5 年生存率为 64.7%^[4],另 65 例大肝癌经肝动脉栓塞化疗(TACE)缩小后再切除 5 年生存率为 56.0%^[5],疗效与小肝癌根治切除后相类似。因此,不论从何种途径获得的小肝癌,如能获得手术切除,预后均较好。

3 肝移植

目前,我国每年大约开展 4000 例肝移植手术,其中肝癌患者比例高达 40%。肝癌多中心起源的特



性制约了手术切除在治疗小肝癌的地位。与之相比,肝移植不仅去除肿瘤,同时也切除了硬化的肝脏,从而消灭了肿瘤生长的土壤,解决了肝癌多中心起源的问题。但早年开展的肝移植受体入选不严格,导致移植后转移、复发率高,疗效不尽人意^[9]。近年来回顾性预后分析认为肿瘤直径 $>5\text{cm}$ 、血管侵犯、淋巴结转移及组织学分化差等是影响肝癌肝移植预后的不利因素^[7]。1996年,Mazzaferro研究伴肝硬化的肝癌肝移植后提出,肝癌单个肿瘤直径 $\leq 5\text{cm}$ 或肿瘤不超过3个,最大肿瘤直径 $\leq 3\text{cm}$,移植后4年生存率及无复发生存率分别为85%和92%,疗效显著^[8]。目前在大多移植中心,肝癌肝移植适应证都倾向于伴有严重肝硬化、无血管侵犯、无肝外转移的小肝癌。至今,尚没有前瞻性的随机对照研究来比较肝切除和肝移植对伴肝硬化的小肝癌的治疗价值。回顾性分析认为肝癌肝移植后生存率较肝切除后稍高,复发率较低^[9];对小肝癌的决策分析也提示只要器官等待时间不超过6~10个月,肝移植能明显提高生存率^[10]。但由于供肝的短缺及昂贵的费用,目前肝移植仅对部分不适合手术切除的小肝癌较为合适;或者在肝功能代偿期,小肝癌先行肝切除,当肝功能失代偿或复发时行“挽救”移植,也是较好的策略^[11]。活体肝移植的出现缓解了供肝短缺,使部分肝癌患者能及时获得供肝,尤其对小肝癌的肝移植具有特殊意义。新一代免疫抑制剂雷帕霉素的问世,为肝癌肝移植提供了更多的免疫抑制剂选择。雷帕霉素作为mTOR通路的抑制剂本身具有抗增殖作用,以雷帕霉素为基础的免疫抑制治疗可以减少肝癌的复发或控制复发的进展。

4 消融治疗

小肝癌的消融治疗中以经皮无水酒精注射(PEI)、射频消融(RFA)和微波消融(MWA)应用最广泛。目前,对于小肝癌是首选外科治疗还是经皮消融治疗,学术界存在争议。

已有数项临床前瞻性随机对照和回顾性比较研

究结果显示,局部消融(主要是RFA和MWA)治疗小肝癌可获得与手术切除相近的远期生存疗效^[12]。两者相比,外科手术切除的优势是经验丰富、普及率高和复发率低,而经皮局部消融并发症发生率低、恢复快、住院时间短。就疗效而言,随机对照研究显示消融治疗和手术切除者的生存率无显著差异,但在无瘤生存及复发率方面,手术切除更具优势^[13]。

在临床上,应该根据患者的肝功能和一般情况,肿瘤的大小、数目、位置,本单位技术力量以及患者的意愿等进行全面考虑,选择合适的初始治疗手段。一般认为,如果患者能耐解剖性肝切除,应首选外科切除,因其可清除相应肝段或肝叶的微小转移灶,有效防止术后复发,外科治疗仍是小肝癌治疗的首选。对于同时满足局部手术治疗和消融治疗指征的 $\leq 5\text{cm}$ 的小肝癌,在有条件时还是进行手术治疗,局部消融可作为手术切除之外的另一种治疗选择。对于肝脏深部或中央型 $\leq 3\text{cm}$ 的肝癌,可优先选择局部消融,以达到手术切除疗效,获得微创下的根治;对于3~5cm的肝癌,通过选择适宜的消融器械、掌握合理的消融技术、积累一定的治疗经验等,可提高疗效^[14]。

RFA和MWA两者都是通过热效应使得肿瘤组织细胞坏死。MWA导入的能量可能较大,消融的范围相对更广,不过两者之间无论是在局部疗效和并发症,还是生存率方面都无显著差异。消融范围应力求包括0.5cm的癌旁肝组织,以获得“安全边缘”,彻底杀灭肿瘤。消融后一个月左右,采用增强CT/MRI或超声造影判定肿瘤是否被完全消融(Complete response, CR)。获得CR的病灶表现为完全无血供(即表现为无增强)。若消融不完全,可即刻补充治疗。若经3次消融仍不能获得CR,应放弃消融疗法,改用其他治疗。

临床上有10%~25%的病灶部位贴近肝门、胆囊、胃肠道等组织脏器,RFA和MWA等热消融治疗

可能造成损伤,因此对这些部位的肿瘤可采用 PEI 或与热消融并用,以防止并发症的发生。

5 化疗、放疗及生物治疗

全身化疗对小肝癌的疗效有限,局部栓塞化疗也多用于治疗进展期肝癌,尤其对肝功能处于代偿期的多灶性肿瘤。TACE 治疗伴肝硬化的小肝癌的随机对照研究未能证明 TACE 能延长生存率,可能是因为 TACE 对肿瘤的控制及对非肿瘤肝组织的损害之间的失恒。因此传统介入方法改进为超选择插管、节段栓塞,因其对肝功能影响小,并发症较少,有可能获得更好的治疗反应。有报道选择性 TACE 治疗小肝癌 5 年生存率平均为 44%,而传统 TACE 治疗 5 年生存率平均只有 14%^[15]。由于大部分肝癌在肝硬化的基础上发生,16%~30%病例为多发病灶(同时性和异时性多中心发生)。部分小病灶可能在术中未被发现。对于怀疑为非根治性切除的患者,建议术后 40 天左右做预防性灌注化疗栓塞。

国内外已广泛开展的肝癌生物治疗,涉及免疫治疗(细胞因子、过继性细胞免疫、单克隆抗体、肿瘤疫苗)、基因治疗、内分泌治疗、干细胞治疗、分子靶向药物治疗等多个方面。目前,大多数生物治疗方法或技术尚处于研发和临床试验阶段,真正应用于临床还有很长的距离。

6 转移复发的基础和临床研究

肝癌的转移复发是多环节、多阶段、多基因参与的动态变化过程,癌细胞遗传特性的改变是重要背景。我所肝癌分子水平研究提示小肝癌的生物学特征略好于大肝癌,但差别并不很大,说明小肝癌仍面临癌的生物特征的问题。而且肝癌是否容易转移的潜能,是原发癌在较早阶段(小肝癌阶段)即已获得。所以小肝癌术后转移复发也是影响进一步提高远期疗效的关键。肝癌侵袭转移特性不仅是癌细胞本身的特性,而在全身都有反映,它可表达在肿瘤血管内皮、炎症细胞、纤维母细胞等肿瘤微环境成分甚

至癌周的正常肝组织,是“机体-微环境-癌细胞”三者互动的结果^[16]。同时,由于癌旁肝组织决定着肝功能的转归及癌的多中心发生,对于小肝癌,癌旁肝组织的遗传分子特征对患者生存的影响与肝癌本身旗鼓相当^[17]。

肝癌根治切除术后全身化疗、肝动脉化疗或栓塞化疗、免疫治疗、放疗等辅助治疗或新辅助治疗对复发转移的预防价值不一。综合多项临床随机对照研究提示术前术后预防性全身化疗、肝动脉化疗或栓塞化疗并未能提高肝癌根治切除术后总生存和无瘤生存^[18]。术后应用干扰素 α 辅助治疗,可有效延缓复发和降低复发率,并具抗病毒疗效^[19];过继性细胞免疫治疗,如细胞因子诱导的杀伤细胞和特异杀伤性细胞毒性 T 淋巴细胞,对清除残癌、减少抗肿瘤毒副作用、改善生活质量亦有较好疗效。树突状细胞(DC)疫苗及 SFDA 已批准用于肝癌治疗的碘(¹³¹I)-美妥昔单抗注射液,循证医学证据还不充分,不推荐作为常规治疗。但值得进一步探索,最终仍需大样本的随机临床试验及足够的随访时间来获得肯定的答案,从而指导临床的治疗。

7 小结

肝癌是我国的高发肿瘤,小肝癌不完全等同于早期肝癌的概念。有些小肝癌早期就可出现微小转移灶,其手术切除疗效不一定很好;另外,早期肝癌也并不完全代表肝功能处于代偿状态,也不代表都是可切除的。因此,必须重视肝癌的早期发现和早期诊断,强调实施规范化综合治疗^[20]。在小肝癌的临床实践中,必须遵循循证医学的基本原则,广泛深入地开展多学科交流,实施最佳的个体化治疗方案,避免不恰当或过度治疗;并争取早日应把肿瘤生物学基础研究与临床实践经验相结合,最终实现肝癌疗效的再次飞跃。

参考文献

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics,



2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.

[2] Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91(8):1479–86.

[3] Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, et al. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery*. 2010;147(5):676–85.

[4] Tang ZY. Hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15 (suppl):C1–8.

[5] Fan J, Tang ZY, Yu YQ, et al. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Surg*. 1998; 15:674–678.

[6] O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, et al. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg*. 1988; 207:373–379.

[7] Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the international tumor registry. *Liver transpl*. 2002; 8:736–748.

[8] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693–699.

[9] Wong LL. Current status of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Am J Surg*. 2002; 183:309–316.

[10] Sarasin FP, Giostr E, Mentha G, et al. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplant for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology*. 1998; 28:436–442.

[11]. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver re-

section and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology*. 2002; 31:899–906.

[12] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;52(2):762–73.

[13] Kudo M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. *Oncology*. 2010;78 Suppl 1:113–24.

[14] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009;249(1):20–5.

[15] Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002; 122:1609–1619.

[16] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):674–87.

[17] Villanueva A, Hoshida Y, Toffanin S, et al. New strategies in hepatocellular carcinoma: genomic prognostic markers. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4688–94.

[18] Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet oncol*. 2002;3:593–603

[19] Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1437–47.

[20] Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(3):159–69.

原发性肝癌的根治性微创治疗新模式

——TACE 序贯联合消融治疗和生物治疗

吴沛宏

(中山大学肿瘤医院影像与微创介入中心,广州 510060)

在治疗肿瘤的历史上已有了根治性化疗,根治性外科切除术,根治性放射治疗等令人鼓舞、令人振奋的方法,反映了人们战胜癌症的乐观和自信的精神。微创治疗是 21 世纪医学发展重要方向和趋势之一,根治性微创治疗是基于现代医学的基础上,结合医学影像及迅速发展的微创治疗技术而产生的,并经过临床实践在循证医学的基础上提出和形成的。

原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)的根治性微创治疗模式是根据 HCC 生物学行为和临床、影像和实验室检查而提出的,在我国 HCC 主要是在乙型肝炎合并肝硬变的基础上产生;日本主要是在丙型肝炎肝硬变的基础上发生的;欧美主要是在酒精性肝硬变的背景下发生的。在发生学上其共同点是都具有不同程度的肝硬变,因此 HCC 具有多中心性和多发等特点;另外,多数 HCC (含早期肝癌)确诊时已发生临床和显微镜下转移。HCC 常规外科切除大多根据 CT 增强检查结果作出术前评价,难免遗漏较小和可能存在的微小转移灶和其它部位病变,局部切除显然范围不足;无限扩大切除范围,肝脏在合并肝硬变时,储备功能和机体免疫力又会受到影响;即使手术能完全切除局部病变,术后的复发、再发,肝脏储备功能不足是影响 HCC 患者生存期的主要因素。

HCC 的生物学特征向传统或经典的肝癌治疗方式提出了挑战。在尽可能发现可能存在肿瘤病变数目的情况下,进行彻底清除肝内病变,同时最大程度保护正常肝组织和改善机体的免疫力,将有可能降低复发率和提高肝癌患者的远期生存率,以达到根治的效果。治疗模式为 TACE 序贯联合 Ablation 及生物治疗。

TACE 为器官水平的整体治疗。通过对肝内病变进行栓塞化疗,不仅可使肿瘤坏死,减少肿瘤血供,且对于肝内微小 HCC 子灶、肝内较小的病变同时进行治疗,通过碘油标记肝内病变(包括子灶及微小病变),为下一步治疗奠定了基础。

在对肿瘤进行栓塞的治疗基础上,同时对肝内病变进行消融治疗如射频消融(Radiofrequency ablation RFA)。消融治疗为病变局部的强化治疗。如 RFA 可一次使肿瘤直径范围在 5cm 以内的肿瘤彻底发生凝固性坏死,治疗的同时对周围正常肝肝组织损伤小;它治疗重复性好,对发现有新病灶和残留病灶,可及时补充治疗;如在 CT 引导下将进一步提高消融治疗的准确度。

单纯消融治疗其不足之处在于对肝内较小的病变和微小转移性病变难以观察,可能导致病变的治疗遗漏;如肿瘤血管丰富时,消融治疗(如 RFA)对局



部肿瘤的灭活能力下降；将 TACE 和消融治疗这两种方法联合使用,可使病变区肿瘤(包括子灶和多发病灶)完全坏死,进一步提高了 HCC 的治疗效果。

PET/CT(positron emission tomography, CT)的临床运用使 HCC 介入微创治疗(TACE 序贯联合消融治疗)又发生了根本性变化。PET/CT 对于判断肝内残留肿瘤以及转移性肿瘤,其阳性率高达 90%–100%,较常规 CT 增强扫描有着明显的优势;PET/CT 同时具有功能显像和高空间分辨率,在治疗 CT 导向下的 RFA 治疗均有确切的指导作用,特别对于经介入微创治疗后肿瘤残留、合并或继发出现的肝内多发新的病变起到明确的导向治疗作用,起到较好的治疗效果,同时,为 HCC 能否行根治性治疗在循证

学上可得到更好的支持和评判。

在介入微创的基础上,继以结合全身整体水平免疫治疗。CIK(cytokine-induced-killer cells)它间具有 T 淋巴细胞的强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞的非限制性杀灭肿瘤的优点,它具有杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤细胞同样具有敏感性、对正常骨髓前体细胞毒性很小等特点。其破坏肿瘤的机制是①渗透性细胞溶解。②细胞凋亡。③通过分泌 TNF 进一步破坏靶细胞。通过经肝动脉 CIK 肝动脉灌注,其主要目的是通过提高肝内 CIK 细胞浓度,在于最大程度上消灭可能存在的微小病变。在微创治疗的前提下,它降低了原发性肝癌的复发率和进一步提高患者的生存率。