

癌分期工作的连续性,大力促进我国鼻咽癌放疗事业的发展。

2 鼻咽癌的放射治疗技术

放射治疗是鼻咽癌主要的治疗方法。我国鼻咽癌放疗始于 20 世纪 40 年代,经过数十年的发展,放疗设备、放疗技术的更新,临床经验的累积,鼻咽癌常规放疗后 5 年生存率由 30% 提高到如今的 70% 左右^[29-30]。

然而,鼻咽癌常规放疗仍存在一系列的问题:①放疗后复发:常规放疗后仍有 10%~18% 鼻咽局部残留,20%~30% 鼻咽和颈部复发^[31-32];②放疗后副反应:由于鼻咽部毗邻大脑、垂体、脑干、脊髓、唾液腺等重要器官,鼻咽癌患者放疗后上述器官损伤严重,可出现口干、张口困难、颅神经损伤、脑、脊髓放射损伤、皮肤纤维化、放射性骨坏死、内分泌紊乱等。文献报道,84.5% 鼻咽癌放疗后长期生存的患者存在不同程度的晚期副反应^[33],严重影响患者生存质量。传统放疗技术难以解决上述问题,因此,需要寻找一种疗效高,损伤小的鼻咽癌放疗新技术。

调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)出现于 20 世纪末,它是放射技术、放射物理、医学影像和计算机技术紧密结合的产物,具有从三维方向上使高剂量曲线的分布与肿瘤靶体形状一致,并明显地减少周围敏感器官的照射剂量和体积的能力,可较安全地提高肿瘤照射剂量,从放疗技术上使提高肿瘤的局控率,改善患者生存质量成为可能。

Sultanem 等^[34]于 2000 年首先报道了美国旧金山加州大学(UCSF)肿瘤中心应用 IMRT 技术治疗初诊鼻咽癌的临床研究结果,2002 年 Lee 等^[35]进行了更新报道。该报道中共 67 例病理类型为 WHO II 或 III 型的各期鼻咽癌接受了 IMRT (其中 70% 为 III~IV 期患者),50 例(75%)完成了同期联合放化疗(INT 0099 研究中的化疗方案),并均完成了 6 周期的化

疗。GTV 受到总量 65~70Gy 的放射,原发肿瘤和颈部淋巴结的分割剂量分别为 2.12~2.25Gy 和 1.8Gy; CTV 的总剂量为 60Gy(1.8Gy/次);阴性淋巴结区域受到 50~60Gy 的放射。结果显示,4 年局部无进展率、淋巴结无进展率和总生存率分别为 97%、98% 和 88%,无远处转移率为 66%。该项研究结果提示 IMRT 可提供鼻咽癌局部控制率,并提高辅助化疗的依从性,降低了正常组织毒副反应的发生率和严重程度。此后,香港、台湾、新加坡等肿瘤中心也相继报道,采用调强放疗后,鼻咽癌患者的局部控制率与区域控制率大多超过 90%,总生存率也获得了提高^[36-38]。

随着国内大陆经济的快速增长和医疗条件的改善,2001 年开始,国内多家单位也相继开展鼻咽癌调强放疗,并在靶区勾画、剂量限制、处方剂量等方面累积了一定的经验,根据近 5 年各放疗中心的研究报道,采用 IMRT 技术,鼻咽癌 2~5 年局控率均可达到 90% 以上(见下表),其中来自中山大学的研究发现,5 年生存率已达 83.3%^[39]。

已发表的鼻咽癌 IMRT 疗效部分文献报告

单位	发表时间	病例数	中位随访(月)	局控率(%)	无远处转移生存(%)	总生存率(%)
广州 ^[39]	2010	419	-	92.7(5y)	85.5(5y)	83.3(5y)
福建 ^[40]	2010	380	31	94.9(3y)	86.2(3y)	89(3y)
广西 ^[41]	2010	128	12	93.8(2y)	88.3(2y)	96.9(2y)
北京 ^[42]	2008	147	15	93.2(3y)	74.4(3y)	93.5(3y)

第六届全国鼻咽癌学术大会 IMRT 结果(2010.12,福州)

中心	作者	样本量	OS(&)
中山大学肿瘤防治中心	赖淑珍	512	75.9(5y 无瘤生存)
中国医学科学院北京肿瘤医院	华贻军	120	90.3(4y)
福建省肿瘤医院	易俊林	376	87.2(5y)
	林少俊	413	82(5y)



3 鼻咽癌诊疗策略的演变

在过去的十年中,鼻咽癌的诊断及治疗技术取得了重大进展,MRI 取代 CT 成为鼻咽癌诊断、分期的基础,IMRT 逐渐取代常规放疗成为标准的放射治疗技术。新技术甚至诊断技术本身(如 MRI)均带来了鼻咽癌总生存的提高。

尽管多项临床结果均表明应用 IMRT 技术治疗鼻咽癌可提高肿瘤的局部区域性控制率与患者的生存率,并可降低毒副反应。但精确的放疗技术,不仅需要先进的设备,还需要临床肿瘤放射治疗学专家、放射物理师、放射技术员组成优秀的团队进行良好的合作,尤其是临床医师对于鼻咽癌生物学行为的理解、准确的勾画靶区、计划评估等方面的作用尤为关键。

当前,国内鼻咽癌调强适形放射治疗发展非常迅速,除省级单位外,地市级肿瘤医院和部分综合性医院正在开展或准备近期开展适形和调强放疗技术。显然,国内将有越来越多的患者可以接受这种技术的治疗。然而,如何减少这种技术在各单位实施之初因经验不足而导致的误区和错误,是很多专家担心的问题之一。

2010 年 12 月,在鼻咽癌分期工作委员会的领导下,全国的鼻咽癌诊疗专家对鼻咽癌调强放疗临床实践规范进行探讨,达成了共识,第一版《鼻咽癌 IMRT 靶区及剂量设计指引专家共识(草案)》,发表在《中华放射肿瘤学杂志》2011 年第 4 期,该共识统一和细化靶区命名和勾画的原则,规定统一的处方剂量范围、危及器官限定剂量、治疗计划评估和 IM-RT 质量控制的基本原则和要求,以保证该调强治疗技术得到准确、有效地实施,提高我国鼻咽癌 IMRT 的整体水平。同时,规范的制定还需要不断地修订以符合鼻咽癌临床和科研发展的需要。

另一方面,放疗技术的提高,使鼻咽癌局控率甚至总生存率得到了提高,但远处转移的控制提高不

明显,成为鼻咽癌生存提高的瓶颈。当前全身化疗仍是预防和控制鼻咽癌远处转移可行途径。自美国 0099 试验后^[2],同期放化疗联合辅助化疗已成为 NCCN 指南中局部区域晚期鼻咽癌的标准治疗方案,Meta 分析认为^[43-45],只有同期放化疗才能提高总生存率,但以上研究结果都是基于常规放疗的基础上。但即使采用同步放化疗,IMRT 后,远处转移仍是治疗失败的主要原因。因此,还需要设计多中心前瞻性 III 期临床试验探讨更有效的方案和新疗法。

4 结语

当前,鼻咽癌诊疗技术发展迅速,为保证广大鼻咽癌患者的利益,新技术的应用和推广,应予严格的质量控制和质量保证,最终才能提高疗效。国内鼻咽癌病例数居世界之首,但放疗单位众多,临床诊疗水平参差不齐,在专业学术委员会的组织下,制定的各种规范和指引有利于鼻咽癌治疗学的健康发展。同时,鼻咽癌学术科研的发展,也离不开各级学会的组织,以便充分利用病例资源,进行多项研究和协作,促进共同进步和发展。

参考文献

- [1] Chua DT, Sham JS, Kwong DL, et al. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I - II nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2003; 98(1): 74-80.
- [2] 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]. J Clin Oncol 1998, 16(4):1310-1317.
- [3] 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]. J Clin Oncol 2003, 21(4):631-637.
- [4] 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]. J Clin Oncol 2001, 19(5):1350-1357.
- [5] 宗井凤, 马骏, 唐玲珑, 等. 鼻咽癌综合治疗策略研究—749 例疗效分析[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(8): 538-542.
- [6] Au JSK, Law DK, Foo FR, et al. In-depth evaluation of the AJCC/UICC 1997 staging system of nasopharyngeal carcinoma: prognostic homogeneity and proposed refinements [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(2): 413-426.

- [7] Heng DMK, Wee J, Fong KW, et al. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 1999, 86(10): 1912-1920.
- [8] 洪明晃. 鼻咽癌的筛查问题. *实用肿瘤杂志* 2004, 19(4): 275-276.
- [9] King AD, Teo P, Lam WW, et al. Paranasopharyngeal space involvement in nasopharyngeal cancer: detection by CT and MRI [J]. *Clin Oncol*, 2000, 12(6):397-402.
- [10] 谢传森, 梁碧玲, 林浩泉, 等. MRI 对鼻咽癌 T、N 分期的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24:181-184.
- [11] Ng SH, Wan YL, Ko SF et al. MRI of nasopharyngeal carcinoma with emphasis on relationship to radiotherapy [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1998, 8:327-336.
- [12] Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI [J].*Clin Radiol*, 1996, 51:625-31.
- [13] Casselman JW. The value of MRI in the diagnosis and staging of nasopharynx tumors [J]. *J Belge Radiol*, 1994, 77:67-71.
- [14] 孙颖, 马骏, 黄莹, 等. 鼻咽癌的 CT 与 MRI 对比研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(14):788-791.
- [15] 韩晶, 沈文荣, 何侠等. 鼻咽癌的 CT 与 MRI 对比分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2006, 12:279-281.
- [16] 苏勇, 赵充, 谢传森, 等. CT MRI 和 PET-CT 对鼻咽癌局部肿瘤检测差异的初步研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34:245-250.
- [17] 胡伟汉, 张国义, 刘立志, 等. PET-CT 与 MRI 诊断鼻咽癌淋巴结转移的对比研究[J]. *癌症*, 2005, 24 :855-860.
- [18] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*[J]. 2005, 61(4):1107-16.
- [19] Chang JT, Chan SC, Yen TC, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005, 62 (2): 501-507.
- [20] 王国慧, Eddie W. F. Lau, Ramdave Shakher, 等. 18F-FDG PET/CT 显像在鼻咽癌分期与疗效监测中的临床应用价值 [J]. *癌症*, 2007, 26(6): 638-642.
- [21] Lo YM, Chan LY, Le KW, et al. Quantitative analysis of cell free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma[J].*Cancer Res*, 1999, 59(6):1188-1191.
- [22] LoYM, Chan LY, Chan ATC, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5452-5455.
- [23] Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J].*N Engl J Med*, 2004, 350(24):2461-2470.
- [24] Twu CW, Wang WY, Liang WM, et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1):130-137.
- [25] Makitie AA, Reis PP, Irish J, et al. Correlation of Epstein-Barr virus DNA in cell free plasma, functional imaging and clinical course in locally advanced nasopharyngeal cancer: a pilot study[J]. *Head Neck*, 2004, 26(9):815-822.
- [26] 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].*J Clin Oncol*, 2004, 22(15):3053-3060.
- [27] Leung SF, Tam JS, Chan AT, et al. Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody[J]. *Clin Chem*. 2004 Feb; 50(2):339-45.
- [28] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 鼻咽癌 '92 分期修订工作报告[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 2009;18:2-6.
- [29] 高黎, 易俊林, 黄晓东, 等. 鼻咽癌根治性放疗 10 年经验总结[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(4):249-256.
- [30] 潘建基, 张瑜, 林少俊, 杨凌, 徐鹭英, 陈传本, 潘才住. 1706 例鼻咽癌放疗远期疗效分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(4):247-251.
- [31] Chua DT, Sham JS, Wei WI, et al. The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 92: 2845-2855
- [32] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61: 1107-1116
- [33] 孔琳, 张有望, 吴永如, 等. 鼻咽癌放疗后长期生存者晚期副反应研究[J]. 2006, 15(3):153-156.
- [34] Sultanem K, Shu HK, Xia P, et al. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48: 711-722.
- [35] Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53: 12-22.
- [36] 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 [J]. *Cancer*, 2004, 101: 1584-1593
- [37] Liu MT, Hsieh CY, Chang TH, et al. Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33: 501-508.
- [38] Tham IW, Hee SW, Yeo RMC, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy The National Cancer Center Singapore Experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75: 1481-1486.
- [39] 赵充, 肖巍魏, 韩非, 等. 419 例鼻咽癌患者调强放疗疗效和影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 2010, 19(3) :191-196.
- [40] 潘建基, 韩露, 张瑜, 等. 鼻咽癌缩小临床靶体积调强放疗疗效探讨[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(4): 283-287.
- [41] 王仁生, 韦波, 黄素宁, 等. 128 例初治鼻咽癌调强适形放



疗临床分析[J]. 肿瘤防治研究. 2010,37(5):250-254

[42] 易俊林,高黎,徐国镇,等. 初治鼻咽癌调强放疗的初步结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志. 2008 17(5):329-333.

[43] Thephamongkhon K, Browman G, Wong R, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 78 randomized controlled trials (RCTs) from English and non-English databases [abstract 5522]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004, 23:491.

[44] Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(22):4604-4612.

[45] Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1):47-56.

打开癌症难题之门的钥匙藏身何处？

纪小龙

(武警部队总医院,北京 100039)

生老病死何时了,癌症知多少?

作为一个病理医生,每天“新发现”的癌症病例从几个到几十个之间,近年来发病例数明显增多。现在,每当我看着一例新的癌症病人的病理切片时,就不是仅仅为了诊断而看切片了,也不仅仅只是诊断完了就了事,而是,即要诊断又要带着寻找治疗新办法的目的去看病理切片,面对着每一例的癌组织中细胞的千变万化,而是想要了解癌细胞活的怎么样?它们在干什么?它们会发生什么事(即在与癌细胞“对话”)?刚开始这些癌细胞似乎不理睬我,即不懂得它们在想什么、它们在干什么以及它们会怎么样,但是随着这种思考问题模式的建立和继续,慢慢的觉得每一个病人的癌症的组织切片上的癌细胞都有各自不同的想法和行为,不仅如此,在众多的癌细胞中,存在着“物竞天择,适者生存”的现象,即有的癌细胞长得很健壮很活跃,有的则很弱小并且萎靡不振、焉焉一息,有的则干脆死亡了。这就是说癌症在病人身体里的生长的过程中,就已经有一些癌细胞不能继续活下去。那么,这些死亡的癌细胞是什么原因,是怎么死的?这一现象的发现给我带来的是兴奋和激动,这就意味着如果能够沿着这条路往下走就有可能找到让所有的癌细胞都在病人体内走上死亡之路的方法。

通过再继续深入观察中发现,癌细胞周围一般来说都有许多人体内可以游走的细胞(可以随着循

环从一个部位到另一部位的细胞),这些细胞到了癌组织中,并没有发生明显的“战斗”,却像是走门串户一样,溜了一圈又离开了。这是为什么?它们当中有的是战斗力很强的攻击型细胞(比如自然杀伤细胞),这些细胞到了癌细胞周围为什么就离开了,这一点成了不解之迷。

肿瘤分良性和恶性,良性肿瘤和恶性肿瘤的区别就在于:良性肿瘤在身体的哪个部位生长,就永远呆在那个部位,而恶性肿瘤从一个部位生长以后可以跑到身体的其它部位,医学上叫转移或者叫扩散。比如子宫的平滑肌瘤,它是良性肿瘤,它一辈子都会在子宫里,不会跑到其它的器官,而恶性肿瘤它可以转移,比如说,肺癌,它可以转移到肝脏、骨、皮肤、脑,任何部位都可以,这是第一个不同点。第二个不同点:良性肿瘤它长到一定大小就再也不长了,反而会越来越萎缩,如同庄稼,成熟后它会枯萎。而恶性肿瘤,只要病人还活着,有血液循环,有供应营养,它会一直长下去,一直长到人体死亡为止。这两点就决定了肿瘤是良性还是恶性。恶性肿瘤=癌症。任何人去医院看病,发现肿瘤,一定要先搞清楚是良性还是恶性。

癌症是以自身的细胞出现异常增殖及转移为特点的一大类疾病。在城镇居民中,癌症已占死因的首位。我国当前肝癌、胃癌及食管癌死亡居高不下的同时,肺癌、结肠癌及乳腺癌等又呈明显上升趋势。



在我们的周围几乎每年都有认识的人死于癌症，每个家庭的几代人中总会有死于癌症的亲属或成员。因而，人们对癌症的恐惧心理与日俱增。一旦一个人被诊断为癌症，随之而来的不仅是患者本人心理和肉体上的极度痛苦（有时心理创痛大于肉体），其周围的亲朋好友也同样是在眼睁睁地看着一个亲人、好友一天天走向死亡而束手无策，这种残酷的现实足以击倒人们的意志和信念。于是，不顾一切，宁愿倾家荡产也要寻求一线生机的求医之路开始了。

善良的人们都在重复着同一个希望：奇迹突然降临——攻克癌症的灵丹妙药突然问世，亲人所患的癌症手到病除，一度绝望的人生重新开始生机……。然而，美好的愿望会不会降临人间呢？

世界各国科学家多年来从不同的科学领域用最新的科学知识和成果向癌症发起过多次冲击，提出了包括物理、化学、生物、激素、营养、免疫、中草药、气功等各种方法。然而，至今还在研究阶段。尤其是在1971年，当美国国会通过了“向癌症全面开战”的提案后，人们就被一种假象所迷惑，人们普遍认为只要花掉几十亿美元就能找到抗癌良药。事实是人们完全低估了抗癌的复杂性。近年来的基因治疗、诱导分化和凋亡疗法、抗肿瘤血管形成疗法、肿瘤生物疗法等一个个都独树一帜，在动物实验中都取得了理想的效果，然而，一旦用于人体，犹如泥牛入海一般销声匿迹了。因此，不得不面对现实，头脑清醒地提出：眼下癌症的出路在哪里？

1/3 的癌症诊断有误。

人类的历史是一部自始至终贯穿着与疾病作斗争的由浅入深、由低到高的认识史。医学就在这漫长的认识和斗争过程中发展成现在的较完整体系。人们现在往往被现代医学发展的一些过度宣传而弄得眼花缭乱，如X光机、B超、CT、核磁(MRI)、派特(PET)等，横切面、冠、矢状切面，可以将人体内部组

织、结构分层显像而可以发现人体各部位微小的肿瘤；光学显微镜、暗视野显微镜、电子显微镜、原子力显微镜等可以观察到细胞、分子结构；各种生理、生化、免疫的实验室检查，可以随时监控人体水电解质情况，血液、细胞内外液、体液、免疫系统等瞬间的变化；染色体、基因工程，又将人体研究推上一个新的制高点；心电、血压、脉搏、血气的实时、瞬时监控，避免了医生凭经验下药的盲目性；呼吸机、起搏器、冠脉搭桥、安放支架、脏器移植等先进的治疗手段，挽救了无数垂危的生命；产前诊断、基因探针，能够科学地预测人体内潜在的某些疾病，为早期防治铺设了道路……。但是，这一切，并没有根本改变医学的根本面貌。目前常用的检查肿瘤的印象学手段，如CT、磁共振、同位素、B超等，都只能发现5毫米以上的肿瘤，对小于5毫米的肿瘤，还发现不了。诊断学正力图在更小的时候、更准确、更快的发现肿瘤，但现阶段对于肿瘤的检查手段还很难做到早期发现，远远达不到早期诊断的需要。

目前对肿瘤诊断当中，最可靠的方法还是病理诊断，一般是通过取脱落细胞或采用穿刺、活检、解剖等办法取细胞在显微镜下观察，如果发现了肿瘤细胞，就可以比较早的诊断出癌症。就癌症的诊断而言，目前中国研究的结果，其误诊率在30%左右（英美等国在40%），其中鼻咽癌、白血病、恶性淋巴瘤、胰腺癌、结肠癌等恶性肿瘤的平均误诊率在40%以上。也就是说，一家医院诊断你有癌了，但有1/3是错的，是不准确的。怎么办？目前唯一的办法就是，对于癌症的诊断，一定要到第二家医院，或者第二个医生那去验证，你到底是不是癌症，就是说，一定要到第二家医院再验证，以减少误诊率。

2/3 的癌症治疗是无效的。

关于治疗的问题，良性肿瘤不管在哪个部位，长大了，有不舒服了，有感觉了，影响你的生活了，那就手术把它切除便什么事都没了，切除了就消失了。可

是,癌症在治疗上就困难了,需要综合考虑,怎么治疗才是最佳方案。

癌症的治疗到目前为止,在国内外大大小小的医院里所采用的方法主要是手术切除、放射治疗、化学药物治疗、中医药治疗和近年来比较新意一点的生物治疗。我们从大量的死亡病例的解剖中可以看到,这些已经有的治疗方案虽然都有一定的效果,但都没有根本解决问题,而且都有相应的副作用(对病人的正常组织的损伤)。

外科手术切除肿块,短期疗效可见,早期癌症手术切除后,可以获得临床治愈。但手术无法切除肉眼不可见的微小病灶和转移扩散的癌细胞,已经转移扩散的中晚期癌症,手术弊大于利。

化疗药均为毒药,它具有全身作用,对多种肿瘤都有一定的疗效,有的能够明显缩小肿瘤、防治转移和复发,但副作用较大,尤其是对骨髓的抑制,而且多数病人耐受不了继续治疗而失败。

放疗具有杀死局部肿瘤细胞的作用,对于一些对放射敏感的肿瘤如鼻咽癌等是首选的治疗方法。近年来兴起的伽玛刀、X线刀、光子刀等,其实也是一些类似的射线,也属于放射治疗的范畴。但其结局犹如不开刀的局部治疗而已,对于癌症已经转移者则无能为力了。

中医药可以调理人体状况以减轻放、化疗的副作用,但对癌症细胞的杀伤力较弱,近期疗效不如其他疗法,仅作为辅助治疗。

介入疗法是应用经皮动脉插管、植入药盒系统等技术,将能识别和杀灭癌症细胞的药物注入癌症局部,局部栓塞癌症供血血管,使癌症“饿死”、坏死、缩小直至消失。适合大多数的实体癌症,特别是失去手术机会的中、晚期癌症,是一种“缓兵之计”而已。

生物治疗,如干扰素、白介素-II等,对部分癌症如肾癌、黑色素瘤等有一定的疗效,但价格较昂贵,许多肿瘤疗效不确切,不宜用作一线治疗。基因疗

法目前尚处于实验阶段,临床疗效不确切,价格也较昂贵。

总之,对于晚期癌症,从长期的医学历史上大量癌症病人治疗实践,可以看出晚期癌症病人,不要再去“折腾”了,不要再采取一些不必要的所谓的治疗,这些治疗并没有收到应有的效果,反而是增加病人的痛苦,这样于病人,于家庭,于整个的社会都没有任何好处,所以晚期癌症病人我们遵循的原则就是怎样让病人最长时间的存活,以致最小的减少病人的痛苦,以这个为原则,再也不要相信一些宣传,吃个“灵丹妙药”,喝个“仙水”,练个什么“气功”,就可以消失了,这些是不切实际。

3/3 的中期癌症病人治疗需要个体化。

由此可见,癌症早期靠手术,晚期靠调理,对医学而言,重点是中期癌症的合理治疗。

中期的病人治疗并不是一概而论,也不是所有的癌治疗都有效果,而是要根据病人的什么部位,如肺癌,胃癌,肠癌,肝癌,食管癌等,这些不同的部位要采取不同的方法。同样还要看癌是什么类型,癌里面有分化好的、中的、差的,以及细胞有大细胞的,小细胞的等等,这时候要综合判断一下,在一个特定的癌症病人身上哪一种方法可以得到最佳的效果,要避免那些无效的治疗。好比说手术,不应该做手术的病人你如果做了手术,给病人带来了不仅是肉体的痛苦,反而可以促进癌症的扩散和转移,这样对病人愈后更不好。好比说化疗,有的癌细胞对化疗是有效果的,有的癌细胞对化疗没有效果的,而没有效果的病人,给他用化疗,只会增加病人的痛苦而没有任何效果。好比放射治疗,就相当于一个局部的手术治疗一样,射线对准的部位才会有效果,如果射线照不到的部位它也没有效果,所以要适合做放疗的病人才可以做,不适合做的,局部做放疗与全身没有任何效果,等于白做。还有介入治疗,就是将导管插到癌症的那个血管,给里面直接注射化疗药物和血管阻塞,



这样达到血液供应中断,使癌细胞死亡。可是我们在工作当中发现,供应癌肿的血管堵上以后,病灶中心的癌细胞都可以死亡,但是周边的癌细胞它不是靠血管供应,而是靠他周边的正常的相邻近的组织供应的,所以那些细胞在做介入的过程中不但不死反而会活跃,所以说介入治疗也不是都能解决问题的。这就是目前在癌症治疗上应该遵循的原则叫个体化治疗,就是根据病人的身体情况、癌肿情况,以及癌肿的生物学行为,综合起来决定采取哪种方法最适合这个病人,我们就采取哪种方法。那几种方法配合起来效果好,才用那几种方法,决不是千篇一律的,千人一面采取一种方法,这就是个体化治疗。

我国著名医学家张孝骞有一句名言:疾病就像人的脸,没有哪两张是完全相同的。病人的性别、年龄、出生地、成长阅历、文化层次、个人修养、社会环境、心理素质等,均不相同,疾病展示、自我表达、个

体耐受、对治疗方法的接纳、药物的敏感性等……也均不相同。用“千差万别,瞬息万变”来形容疾病的发生、发展和转归是不过分的。癌症的个体化治疗也正是这个道理。

总之,历史到了现在,医学到了今天,人类在癌症面前,还处在迷茫的阶段,还是那么的软弱无力。能做的只有动员全社会力量,积极开展卫生健康知识宣传,加强癌症预防力度,降低癌症发病率;改变医学教育模式,普及医务人员的再教育,树立整体的观念,抓住影响机体健康的主要矛盾,重视癌症的合并症与并发症,权衡利弊,为患者制订切实可行的个体化治疗策略,尽可能以最小的痛苦和最少的费用,换取患者最长的生存时间和最佳的生活质量,打破目前癌症治疗低水平重复的落后局面,使癌症治疗的临床科研和综合治疗早日步入健康发展的轨道。

中国前列腺癌防治对策

那彦群

(北京大学吴阶平泌尿外科医学中心, 北京 100144)

中国前列腺癌防治对策

北京大学吴阶平泌尿外科医学中心

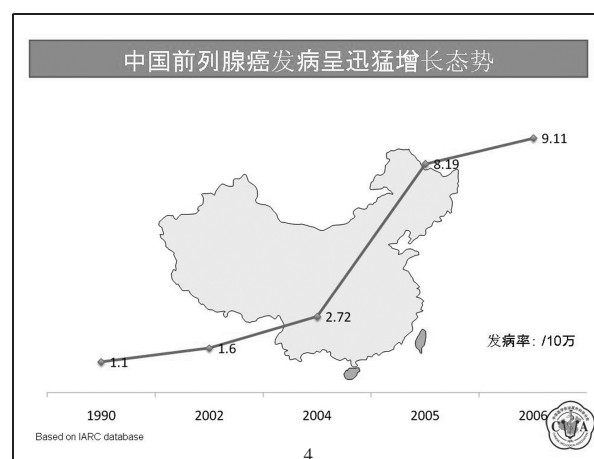
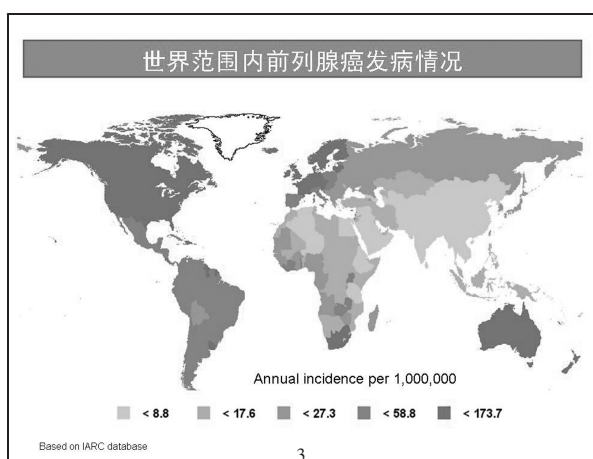
那彦群

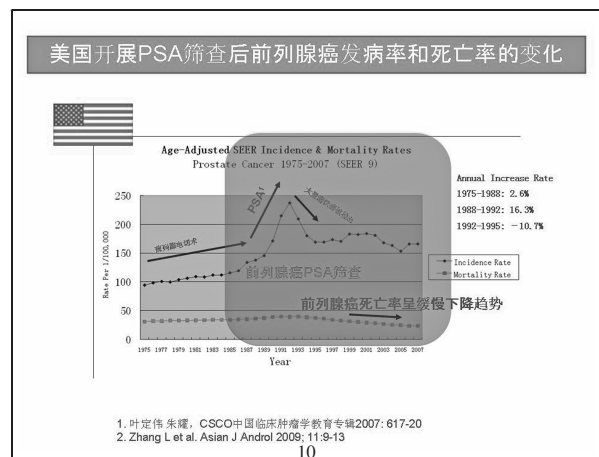
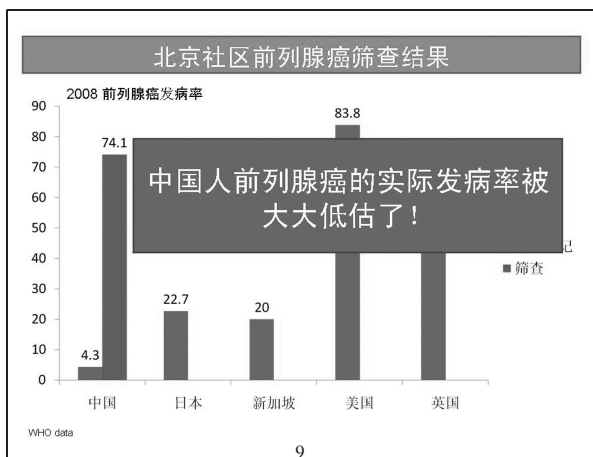
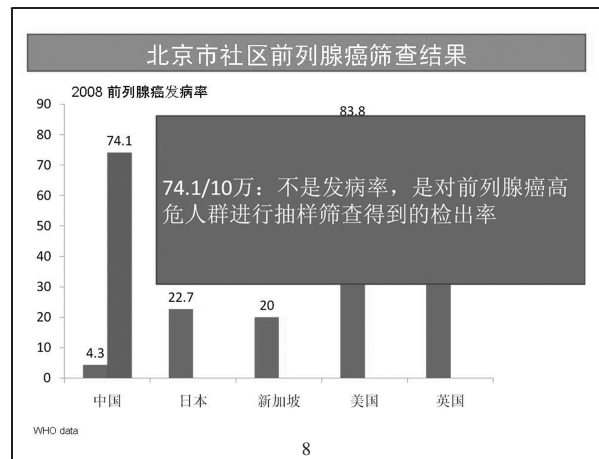
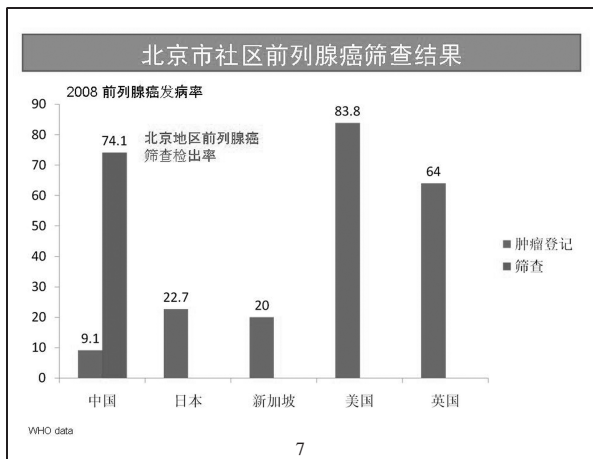
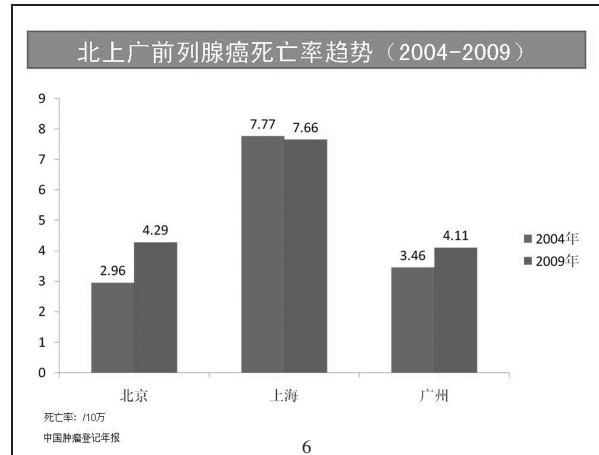
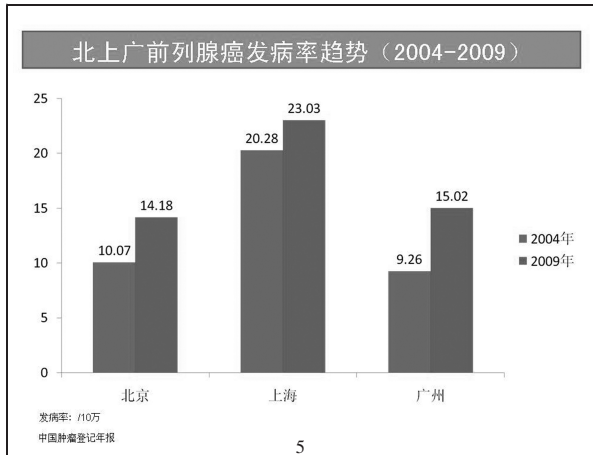
1

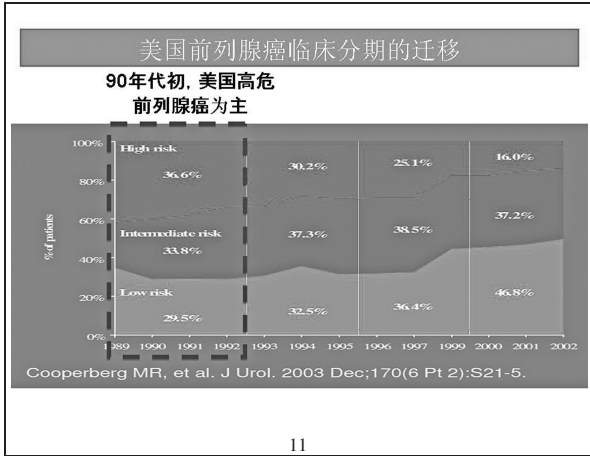
Keypoint

- 中国前列腺癌发病现状
- 美国开展PSA筛查后发病率的改变
- 中国的对策

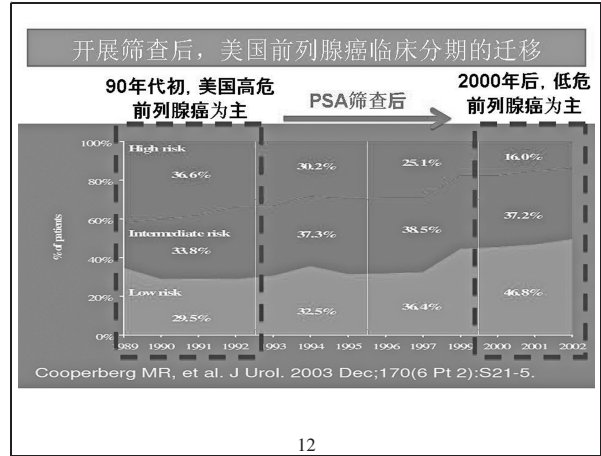
2







11



12

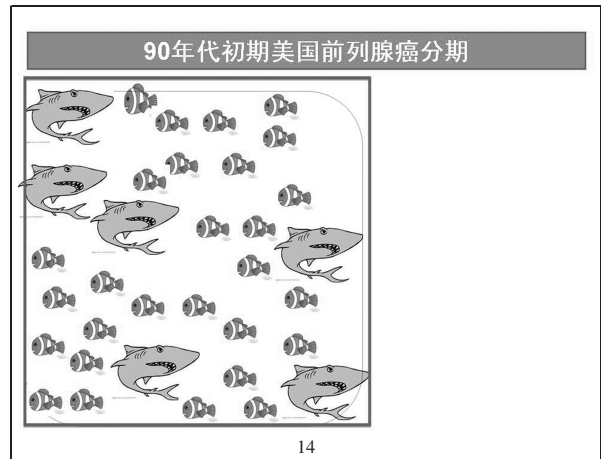
中美前列腺癌就诊患者存在巨大不同

- 6.2% 前列腺癌筛查
- 68% 晚期患者

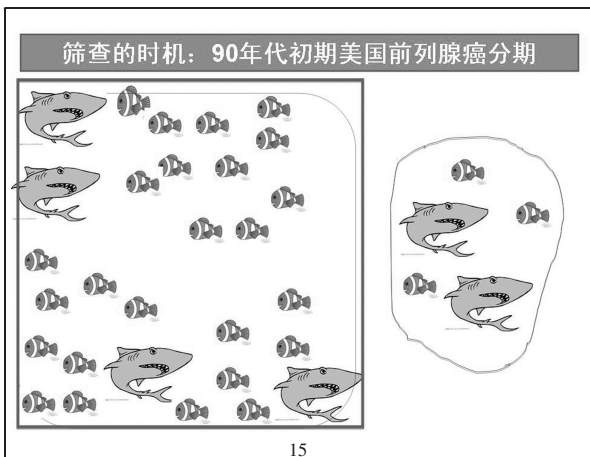
- 60% 前列腺癌筛查
- 95% 局限早期

1. 马春光等, 中华外科杂志 2008, 46(12): 921-5
2. Murphy AM et al. J Urol 2004, 25: 95-9

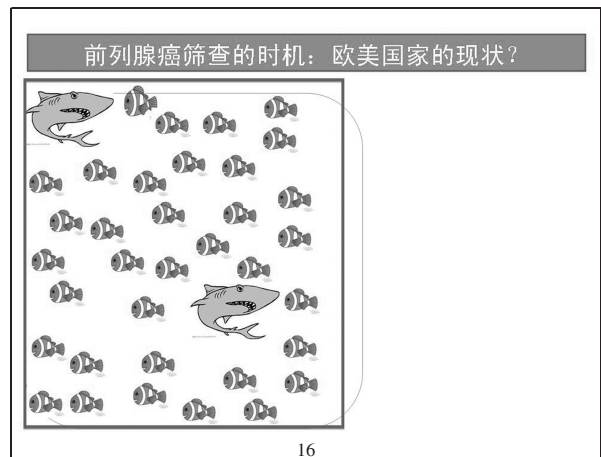
13



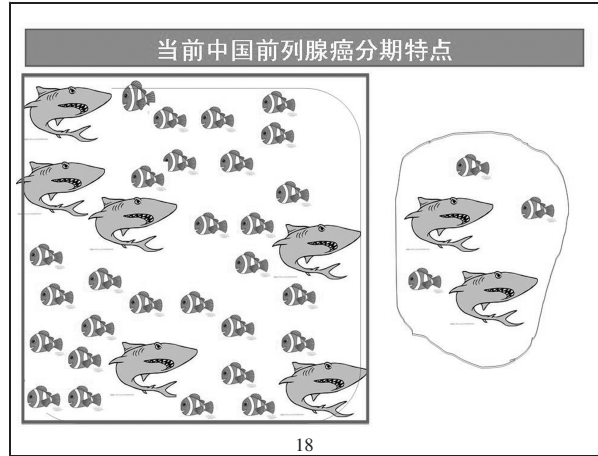
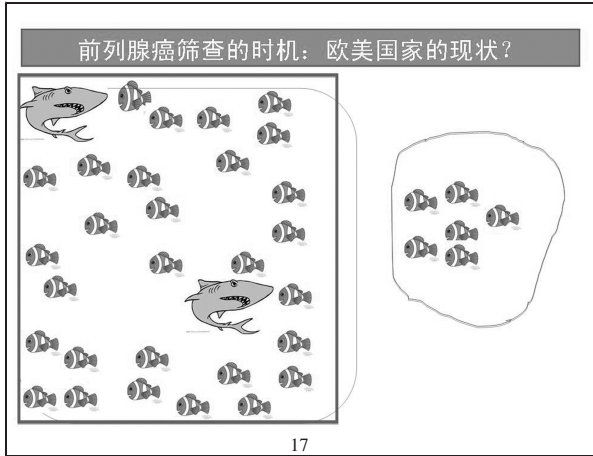
14



15



16



目前阶段，我们需要前列腺癌筛查

We should start now!

19

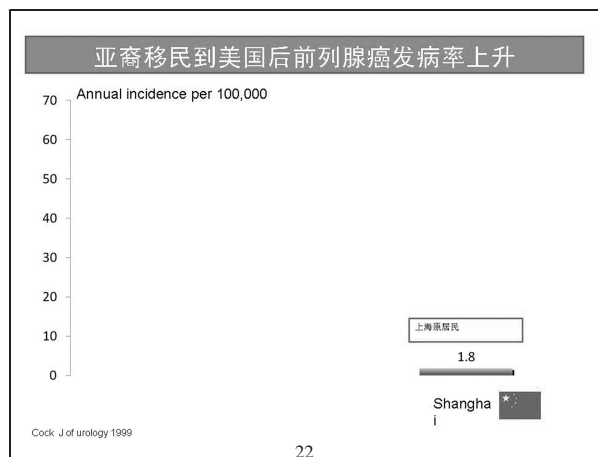
何时应重新评估前列腺癌筛查政策？

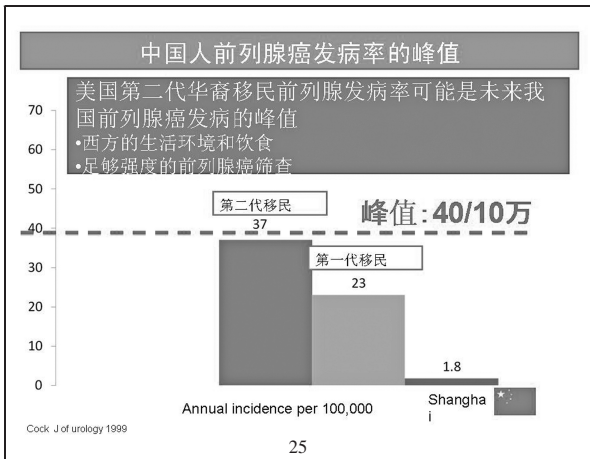
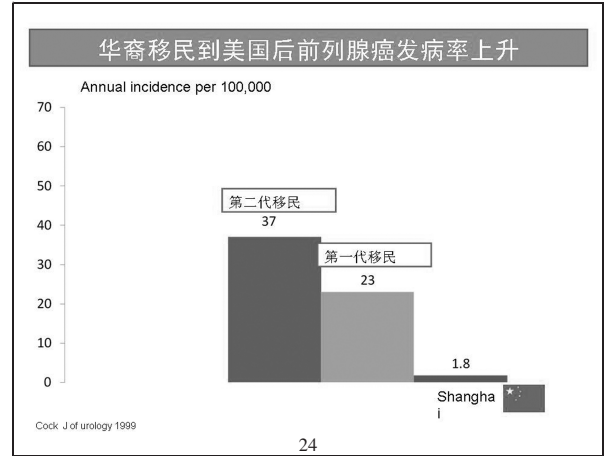
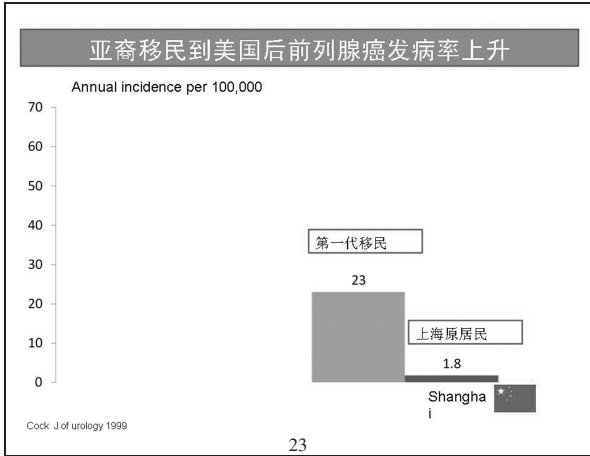
20

何时应重新评估前列腺癌筛查政策？

- 中国前列腺癌发病率的峰值是？
- 何时到达峰值？

21





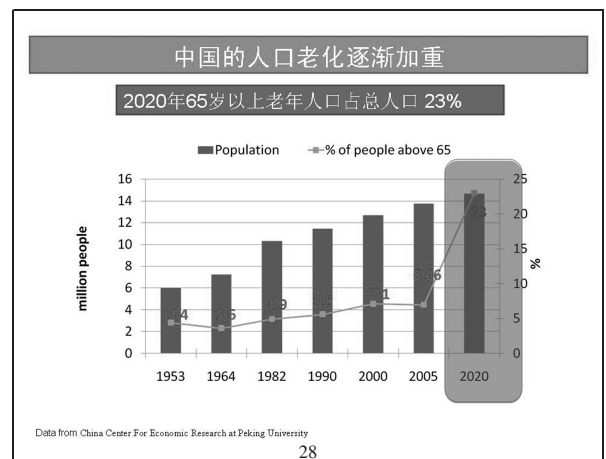
何时会到达峰值?

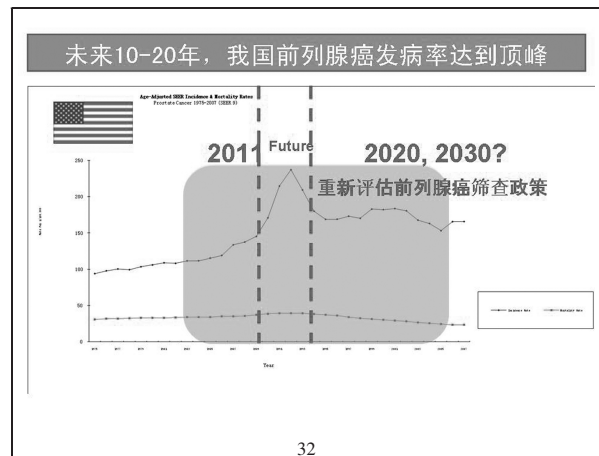
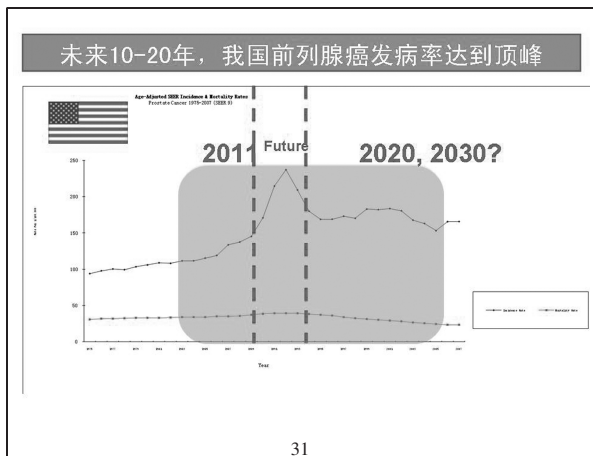
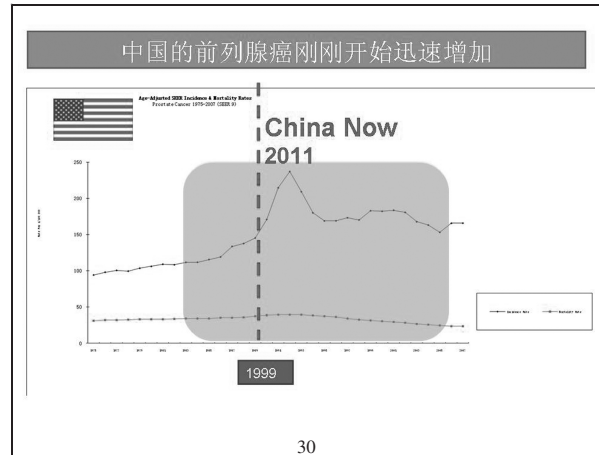
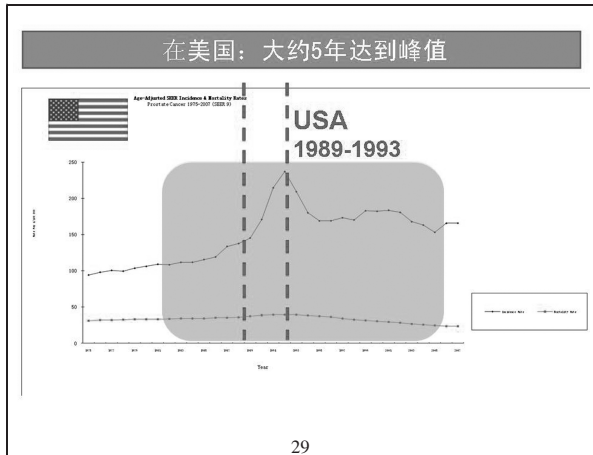
26

何时会到达峰值?

- 老年男性所占人口比重
- PSA筛查的强度
- 肿瘤登记制度的完善

27





总结

- 我国前列腺癌的实际发病率被低估了
- 美国开展PSA筛查后，临床前列腺癌由晚期为主变为早期为主，死亡率呈下降趋势
- 目前我国前列腺癌以晚期为主，现阶段应提倡基于PSA的筛查
- 未来 10-20年，我国前列腺癌发病可能达到顶峰

33

乳腺癌的诊断和治疗进展

任国胜

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

一、乳腺癌最新发病和死亡统计

1. 2008 年全球肿瘤调查发现, 乳腺癌的发病率占女性恶性肿瘤的第一位, 年发病为 1.38 百万, 占女性恶性肿瘤的 23%, 占恶性肿瘤死亡的 14%, 年死亡数为 458.400 人

2. 所有乳腺癌的新发病例经济欠发达地区占 50%, 但是死亡数却占 60%

3. 乳腺癌的高发生率在西欧, 北欧, 澳大利亚、新西兰, 北美; 中度发生率在南非, 加勒比海, 北非; 低发生率在下撒哈拉非洲地区和亚洲。

二、乳腺癌在不同国家的发病特点

1. 西方国家在 80 年代后期和 90 年代乳腺癌发病增加的主要原因是激素替代治疗, 避孕药的长期使用, 未育, 高龄产, 饮酒。同样, 普查密度提高也是因素之一

2. 2000 年后, 美国, 英国, 法国, 澳大利亚乳腺癌发病明显下降是因为激素替代治疗减少

3. 过去 25 年在北美和部分欧洲国家乳腺癌死亡下降的主要原因是乳腺癌靶机的使用, 发现了更多的早期乳腺癌; 以及治疗的改进

4. 在非洲和亚洲国家, 乳腺癌的发病和死亡增加, 原因是激素替代治疗,

避孕药的长期使用, 未育, 高龄产, 缺乏锻炼和肥胖

三、乳腺癌的早期诊断

1. 普查: >40-45 岁, 每 1-2 年体检和乳腺钼靶线摄影推动了早期乳腺癌的发现率

2. 影象诊断技术的提高

• 乳腺钼靶线摄影

• 超声

• MRI

• 影像引导下的穿刺活检

• 乳腺钼靶线摄影

60 年代由开始经历了钼靶软组织 X 线机, 干板摄影技术, 钼(铑)靶乳腺摄片机(普通), 钼(铑)靶乳腺摄片机(CR), 全数字平板乳腺机, 使乳腺 X 线图片更加清晰, 乳腺癌检出率更高。国际癌症研究所和世界卫生组织证实: X 线钼靶检查是唯一可以有效降低 30% 以上乳腺癌死亡率的影像学检查方法, 广泛用于妇女乳腺癌的普查, 其敏感性为 80%-90%, 特异性为 85-95%。超声对囊性病变有检出优势, 适用于致密型乳腺病变的评价, 是钼靶摄影的有效补充。MRI 是钼靶和超声的重要补充, 对评价病变范围有优势。核心穿刺活检(stereotactic core needle biopsy, SCNB, 1982): 诊断乳腺癌的敏感性为 90-97%, 特异性为 100%; 真空活检系统(Mammotome, 1994): 病理诊断准确率可达 100%

定位手术活检, 诊断正确率达 96.6-100%

四、乳腺癌治疗的进步

• 以外科解剖学为主导的阶段(Halsted 为代表)



·以生物学概念为主导的阶段(20世纪70年代,以Fisher为代表提出了乳腺癌一开始就是一个全身性疾病的概念,是乳腺癌治疗史上的一个里程碑,由单一的手术治疗向手术、化疗、放疗、内分泌、分子靶向治疗等综合治疗理念的转变)

(一)外科技术的进步

- 1、乳腺癌根治术手术的进展
- 2、乳房重建术的应用
- 3、前哨淋巴结活检

21世纪的乳腺癌手术治疗的趋势:达到根治的目的同时功能的恢复(形体,心理)。保乳,乳腺癌根治术(MRM,NSM,SM)+乳房重建

- 4、化疗和分子靶向治疗

·20世纪70年代,Fisher提出了乳腺癌一开始就

是一个全身性疾病,是乳腺癌治疗史上的一个里程碑,奠定了辅助化疗的理论基础,使乳腺癌的治疗模式由单一的局部治疗发展为局部与全身相结合的方式。分子靶向治疗可能是乳腺癌治疗新的发展方向

5、辅助内分泌治疗的进步

雌激素受体拮抗剂-三苯氧胺

从20世纪70年代开始使用,经过NATO,E-BCTCG,NSABP-14试验证明无论是淋巴结阳性还是阴性患者,TAM可以降低DFS,OS。2001年后,TAM作为乳腺治疗的金标准被打破,一系列有关第三代芳香化酶抑制剂(AI)的研究如ATAC,BIG1-98,TEAM,IES031,ABCSG8,MA17,等的公布,AI已作为绝经后乳腺癌患者的首选。

肝癌转移复发的分子机制与预测： 从组学研究到临床应用

钦伦秀, 叶青海, 汤钊猷

(复旦大学肝癌研究所, 上海 200032)

肿瘤转移是一个涉及癌细胞本身、癌细胞与癌周微环境及宿主免疫状态的相互作用等多因素的复杂过程, 许多因素参与调节。既往的单因素研究难以反映转移过程的本质, 难以准确预测临床过程。人类基因组计划 (HGP) 的顺利实施, 比较基因组杂交 (comparative genomic hybridization, CGH)、genotyping、cDNA 微阵列 (microarrays) 等高通量新技术的发展, 彻底改变了传统的单个基因研究模式, 使我们能从全基因组水平分析相关基因表达水平及其结构的改变, 以及其相互作用网络、途径及调控机制等。这些技术已成为功能基因组研究的最重要手段, 也使研究肿瘤转移过程中多基因改变的模式及其调控机制成为可能。

为探索肝癌转移过程中到底发生了什么样的“故事”, 项目组转变思路, 将基因组学与转录组学技术引入肝癌转移研究, 从全基因组水平研究肝癌转移的分子生物基础, 取得了一系列原创性的成果, 为肝癌转移复发的预测与干预提供了新的理论基础和手段。

一、通过全基因组分子遗传学分析, 多个染色体异常与肝癌转移有关, 8p 缺失是重点

我们应用 CGH 技术比较研究 10 对原发性肝细胞癌及其转移灶的染色体改变, 发现转移灶中各染

色体异常的比例略高于原发癌, 但最有意义的发现是转移灶中 8p 缺失率 (80%) 明显高于原发癌 (30%, $P=0.03$)。采用更加敏感的基于 PCR 技术的杂合性缺失 (LOH) 分析技术, 进一步证实这一发现。提示染色体 8p 的缺失可能与肝癌的转移特性有关, 可能存在抑制肝癌转移的基因^[1]。采用基于 MegaBase 1000 毛细管电泳仪的等位基因失衡的半定量分析系统进行全基因组微卫星分析。与肝癌转移相关的染色体 8p 缺失进一步定位在 8p11.2 和 8p23.3 位点上。提示该区域内可能存在与肝癌转移相关基因的功能丧失, 这一结果进一步精细定位了肝癌转移相关的染色体 8p 等位基因缺失位点。17p11.2-13.3, 4q21-22, 4q32-pter, 9p11 以及 19p13.1 等也值得关注^[2]。

为进一步识别肝癌转移相关候选基因, 我们选择了染色体 8p 上所有的 EST, 制备成小的芯片, 比较研究遗传背景相同、不同转移潜能的细胞克隆 (MHCC97-H、MHCC97-L) 以及不同临床特征的肝癌临床组织标本的差异。成功克隆了候选转移抑制基因 HTPAP 和 MSRA。并发现 HTPAP 在高转移潜能肝癌细胞株及伴转移的肝癌组织中的表达水平明显下调; 经体外研究证实 HTPAP 和 MSRA 均可显著抑制 MHCC97-H 细胞的侵袭能力; 体内研究 HTPAP 可明显抑制 HCC 的肺转移。可望成为抗肝癌转移的



新靶点^[3,4]。新近我们证实 8p 上的肿瘤抑制基因 HTPAP 的特殊基因型与肝癌的转移和临床预后密切相关^[5,6]。黄健和韩泽广等利用表观遗传学和基因芯片技术在染色体 8p 上鉴定出新型肝癌转移抑制基因 SCARA5^[7]。

证实了肝癌组织和病人外周血 DNA 中染色体 8p 缺失可预测肝癌转移复发和病人预后：对长期随访的肝癌病人研究发现肝癌组织中染色体 8p 的 LOH 与肝内转移、TNM 分期、病人根治术后 5 年总体生存(OS)和无瘤生存(DFS)率等密切相关。更有意义的是：即使在 TNM I 期病人中,LOH 者的 5 年 OS、DFS 也明显低于无 LOH 者。多因素分析显示染色体 8p 的 LOH 是 HCC 病人根治术后预后较差的独立危险因素，特别是在 TNM I 期病人中,D8S298 位点的 LOH 其预后明显不同^[8]。病人外周血 DNA 中染色体 8p 缺失的检测也可用于病人生存的预测：应用定量 PCR 检测 79 例 HCC 病人外周血及 HCC 组织中染色体 8p 三个位点的杂合性缺失 (LOH),发现:60 例(76.0%)存在一个或以上位点的 LOH,有明确转移灶中 85.71%病人外周血存在 LOH;染色体 8p 缺失者的术后 OS 和 DFS 明显低于无缺失^[9]。

二、通过肝癌转移相关基因表达谱研究,发现肝癌转移相关基因改变主要发生在原发瘤阶段

过去经典的肿瘤转移理论认为转移是肿瘤细胞高度克隆选择的过程,在原发肿瘤中仅少数肿瘤细胞具有转移潜能,而且转移发生在肿瘤进展的晚期。但临床上常见肿瘤很小、很早即已出现远处转移,甚至原发瘤隐匿不现而全身转移,而许多病理诊断相同、临床特征相似的肿瘤病人却具有完全不同的疾病过程和预后。

应用 cDNA arrays 技术在全基因组范围比较研究肝癌基因表达谱,发现伴转移肝癌与不伴转移肝癌之间基因表达差异明显(153 个基因),而肝癌原发瘤与其转移灶间基因表达谱差异并不非常显著 ($p >$

0.05);且这种差异与肿瘤大小等临床病理特征并无明显关系。这些研究结果高度提示促使肝癌转移的基因改变可能大部分在原发肿瘤阶段就已经发生,高转移倾向肝癌与低转移倾向肝癌具有完全不同的基因谱。这可能就是临床上为何肝癌的临床病例特征相似、而治疗效果和生存期差异明显的原因之一。此为对经典肿瘤转移理论作了有益的补充,也为肝癌转移复发的早期预测、诊断和防治奠定了理论基础^[10]。

根据上述研究发现的伴转移肝癌与不伴转移肝癌之间 153 个显著差异基因,项目组在国际上首次建立了能正确预测病人有无肝内转移的多分子预测模型,除可将 20 例(100%)模型建立标本进行准确分类外,还准确预测了另外 20 例待测标本中的至少 18 例,预测准确率达 90%^[10]。最近,应用两组独立临床大样本进一步验证和优化 153 基因肝癌转移分子预测模型,证实其可准确预测肝癌病人的预后,尤其更适于早期肝癌病人预后^[11]。并进一步优化出五个基因 (CXCL10、ASPH、SPP2、FKBP10 和 ENO2) 分子预测模型,并经大样本临床前瞻性研究证实其正确率超过 70%(未发表)。证实其具有重要的临床应用价值。

经对基因表达谱的进一步分析,筛选出 36 个可能在肝癌转移进程中发挥重要作用的候选基因,并对其中最重要基因骨桥蛋白(OPN)进行功能研究。经细胞及组织表达水平检测发现 OPN 表达水平升高与肝癌转移密切相关,体外、动物体内干预实验等证实阻断其表达可抑制肝癌细胞的侵袭转移。提示 OPN 可作为肝癌转移的潜在治疗靶点。发现肝癌病人外周血 OPN 水平与术后肝癌复发和病人生存呈明显负相关,与血管侵犯和 TNM 分期一样,是影响病人预后的独立因素。提示其可预测术后转移复发和病人生存^[12-14]。

我们采用慢病毒介导的 microRNA 干扰,抑制 OPN 表达发现:(1) 当较完全阻断 OPN 表达时除可