



中 国 临 床 肿 瘤 学 进 展 2 0 1 5

THE 18TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL
BOOK

名誉主编	吴孟超	孙 燕
主 编	吴一龙	秦叔逵 马 军
副主编	李 进	梁 军
主 审	徐瑞华	程 颖

中国临床
肿瘤学进展
2015



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



中国临床 肿瘤学进展 2015

THE 18TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL BOOK

名誉主编	吴孟超 孙 燕
主 编	吴一龙 秦叔逵 马 军
副主编	李 进 梁 军
主 审	徐瑞华 程 颖



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

中国临床肿瘤学进展. 2015 / 吴一龙, 秦叔逵, 马军
主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21214-4

I. ①中… II. ①吴… ②秦… ③马… III. ①肿瘤
学-研究进展-中国 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 183510 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

中国临床肿瘤学进展 2015

主 编: 吴一龙 秦叔逵 马 军

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 36

字 数: 1528 千字

版 次: 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21214-4/R·21215

定 价: 100.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编 委 会

名誉主编 吴孟超 孙 燕

主 编 吴一龙 秦叔逵 马 军

副主编 李 进 梁 军

主 审 徐瑞华 程 颖

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

巴 一	白 鸥	毕 锋	陈 功	陈佳艺	陈立波	陈敏山	程 颖	丛明华	丁克峰
樊 嘉	范 云	冯继锋	冯勤付	傅德良	傅小龙	郭 军	郭 晔	国 风	韩宝惠
胡超苏	胡 洁	胡夕春	胡 毅	华海清	黄 华	黄慧强	黄 镜	黄曼妮	季加孚
金 晶	李 慧	李 健	李 凯	李黎波	李 力	李小梅	李醒亚	李 勇	梁 寒
梁 军	廖 宁	林桐榆	林岩松	凌志强	刘宝瑞	刘继红	刘 健	刘 强	刘秀峰
娄 阁	楼文晖	陆劲松	陆 舜	罗荣城	马胜林	牛晓辉	潘宏铭	秦叔逵	邱 萌
沈 琳	盛锡楠	石汉平	宋传贵	宋 鑫	宋 勇	唐 磊	唐平章	王碧芸	王 俭
王 洁	王 静	王理伟	王绿化	王 涛	王 翔	王晓怀	王晓稼	王永胜	王长利
吴令英	吴 穷	吴一龙	夏廷毅	谢 彦	徐国良	徐建明	徐 萌	徐瑞华	许剑民
杨 燕	杨 勇	姚 阳	殷咏梅	于 丁	于世英	袁 瑛	张 波(川)	张 波(京)	
张 力	张明辉	张 频	张清媛	张少华	张苏展	张伟京	张小田	张晓东	张晓实
张 阳	章 真	赵 林	郑 杰	周爱萍	周彩存	周道斌	周 琦	周志伟	朱 军
朱 旭	朱 耀								

学术秘书 范 媛 刘 莹

前言

第十八届全国临床肿瘤学大会暨 2015 年 CSCO 学术年会,定于 2015 年 9 月 16 日至 9 月 20 日假座厦门市国际会议展览中心隆重举行。本届大会是由中国临床肿瘤学会(CSCO)和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合主办,临床肿瘤学杂志社、中国医学论坛报社、医师报社、丁香园网、24 小时医学频道、CCMTV 临床频道和医脉通网等媒体将全程支持并协助报道。

本届大会的主题为“推动多学科协作,倡导科学化管理”,将秉承 CSCO 的根本宗旨,进一步促进国际国内临床肿瘤学领域的学术交流和科技合作,支持鼓励临床研究和创新,推动多学科规范化综合治疗。广大 CSCO 会员和临床肿瘤学工作者响应号召积极投稿,以切磋实践经验和分享研究成果。大会将突出原创性研究进行口头报告和壁报交流,邀请著名专家进行点评讨论;将举办一系列的专题论坛,特别邀请国内、外著名的专家学者做精彩的研究进展报告或讲座,力求全面而准确地反映临床肿瘤学领域的新观念、新知识和新技术。年会同期将与 ASCO、ESMO、JSMO、IASLC、SSO、淋巴瘤联盟等国际知名学会联合共同举办国际专场(International Session),邀请国际著名专家学者前来研讨报告,共商抗癌大计,推动亚太地区广泛而深入的学术交流合作与临床研究。努力为全球的临床肿瘤学事业做出积极贡献。

组织委员会根据大会主题专门向国内、外专家约稿 300 多篇,经大会学术委员会的认真审稿和讨论,精选出 130 篇高水平的学术报告或讲座稿编辑成《中国临床肿瘤学进展 2015》一书,由人民卫生出版社出版发行,其他论文摘要也汇编成册,力求全面、准确地反映临床肿瘤学领域的新进展、新知识和新技术,希望对广大与会代表了解临床肿瘤学的现状和发展动态、积极推动多学科规范化诊治和开展临床研究有所裨益。

各位编委专家不辞辛劳认真撰写和编审,为了本书的顺利出版付出了诸多心血;CSCO 办公室的工作人员克服困难,加班加点,仔细审核和修改校对,谨此一并表示衷心的感谢!由于编印时间紧,书中可能会有错误和疏漏之处,敬请作者和读者不吝指正,并予谅解。

吴一龙 秦叔逵 马 军

2015 年 9 月

目 录

头颈部肿瘤

碘-131 难治性分化型甲状腺癌的再分化治疗——路在何方?	陈立波 (1)
术中放疗在头颈部放疗后复发肿瘤治疗中的应用	冯勤付等 (6)
晚期唾液腺癌的内科治疗	郭晔 (8)
PET/CT 在鼻咽癌中的应用	胡超苏等 (11)
喉癌的外科治疗及综合治疗	唐平章 (15)
有关《复发、转移性分化型甲状腺癌诊治共识》	林岩松 (16)
《复发、转移性分化型甲状腺癌诊治共识》超声部分解读	张波 (17)

呼吸系统肿瘤

2015 年肺癌诊疗指南:共识和争议	陆舜等 (18)
生物标志物与非小细胞肺癌临床诊疗	陆舜等 (23)
小细胞肺癌内科治疗热点与启示	程颖等 (29)
小细胞肺癌中循环肿瘤细胞的临床应用研究	程颖等 (34)
实体瘤疗效评价:能仅看实体吗?——伴特殊影像征肺癌疗效评价标准的选择	李凯等 (39)
肺癌化疗相关贫血治疗的文献解读	冯继锋等 (43)
现实世界的肺癌研究——“液体活检”在晚期肺癌精确诊断、精准治疗中的现状与挑战	韩宝惠等 (46)
明确突变的晚期非鳞非小细胞肺癌患者全程管理	胡洁 (51)
NSCLC 相关分子靶点的检测技术历史及发展	胡毅 (58)
小细胞肺癌分子机制研究进展	李慧等 (61)
肺鳞癌是一个独立的疾病	李醒亚 (66)
非小细胞肺癌脑转移基础研究进展	马胜林等 (69)
非小细胞肺癌术后辅助治疗进展	王长利 (74)
肺癌基于外周血的“液态活检”研究现状及进展	王洁等 (76)
肺癌免疫治疗的思考	吴一龙 (81)
抗血管生成在晚期非小细胞肺癌治疗中的进展	张力等 (83)
复发性小细胞肺癌治疗:崎岖之路	张明辉等 (87)
EGFR-TKI 耐药处理共识	周彩存 (92)
肺癌多学科综合治疗的现状及挑战	周彩存等 (95)

乳腺肿瘤

分子分型指导下的个体化放疗——已知和未知	陈佳艺 (97)
激素受体阳性晚期乳腺癌的内分泌治疗进展	胡夕春等 (101)
mTOR 抑制剂在晚期乳腺癌中的临床应用进展	廖宁 (105)

HER2 阳性乳腺癌新辅助双靶治疗的得与失	廖宁 (108)
年轻乳腺癌治疗最新进展	刘健 (111)
乳腺癌的辅助治疗进展和热点讨论——现状与未来	陆劲松 (113)
乳腺前哨淋巴结活检——临床研究与临床实践	宋传贵等 (116)
三阴乳腺癌的辅助和新辅助治疗:现状与未来	王碧芸等 (122)
优化管理 mTOR 抑制剂使用造福晚期乳腺癌患者	王涛等 (129)
转移性乳腺癌的局部治疗	王翔等 (132)
晚期乳腺癌抗 HER2 最佳治疗策略	王晓稼等 (133)
HER2 阳性乳腺癌辅助治疗——现状与未来	王永胜 (138)
乳腺癌新辅助化疗的进展和热点讨论——标准与挑战	王永胜 (143)
PI3K/AKT/ mTOR 信号通路在治疗进展期乳腺癌的应用	殷咏梅等 (147)
HER2 阳性乳腺癌脑转移治疗新进展	张频等 (149)
HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗和新辅助治疗	张少华 (152)

食管肿瘤

中国食管鳞癌的发病及诊治特色	范云等 (155)
局部晚期食管鳞癌术后辅助治疗进展	傅小龙 (159)
晚期食管鳞癌二线药物治疗的进展与思考	黄镜 (163)
可手术食管癌综合治疗的研究进展	王绿化 (166)
晚期食管癌需重新定义——个体化治疗新思考	张晓东 (170)

胃肠肿瘤

晚期胃癌的化疗选择	巴一等 (175)
后 TOGA 时代:胃癌 HER2 通路治疗困惑与未来	毕锋等 (178)
精准医疗时代的个体化结直肠癌辅助化疗	陈功 (183)
雾里看花? ——外科医生眼中的局部进展期胃癌术前分期	黄华 (187)
IV 期胃癌的外科治疗——突破禁区	季加孚等 (191)
局部进展期胃癌围术期放疗的考量要点	金晶等 (197)
中国遗传性大肠癌的特征及诊治进展	李晓芬等 (202)
GIST 手术治疗:开腹手术与腹腔镜手术的优劣	李勇 (208)
通过患者临床数据研究指导胃癌诊治的经验分享	梁寒等 (213)
进展期胃癌的二线治疗进展	梁军等 (218)
《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识》更新解读——外科部分	楼文晖 (223)
胃癌抗血管生成药物的研究进展	潘宏铭等 (226)
PS 评分差或伴有相对禁忌证的晚期胃癌姑息化疗策略	邱萌 (229)
胃癌循环肿瘤细胞研究——机遇? 或挑战?	沈琳等 (233)
胃癌转化性治疗是与非	沈琳 (238)
胃肠间质瘤影像学临床研究进展	唐磊 (241)
神经内分泌肿瘤面临的机遇和挑战	徐建明 (244)
结直肠癌肝转移的多学科诊治经验分享	许剑民等 (246)
中国结直肠癌 MDT 规范的制定与推广	袁瑛等 (250)
大肠癌多学科综合治疗 (MDT) 现状与展望	张苏展等 (253)
新辅助化疗疗效欠佳胃癌患者的治疗策略	张小田 (255)
结直肠癌辅助治疗的今天和明天——中低位直肠癌围术期的规范化治疗	章真 (257)
中国胃肠间质瘤病理诊断共识 (2013 年版) 解读	郑杰等 (260)
GIST 药物治疗:从生物学特征看治疗疗程合理性	张波等 (262)
胃癌免疫治疗进展	徐瑞华等 (266)
伊马替尼辅助治疗中度复发风险胃肠间质瘤——一项多中心回顾性对照研究	李健等 (272)
规范的个体化治疗——II/III 期结直肠癌的辅助治疗决策	丁克峰等 (276)

胃癌新辅助治疗疗效评价的现状与出路·····	赵林等(281)
------------------------	----------

肝胆胰肿瘤

肝癌 MDT 团队的建设与多学科联合治疗策略——广东专家共识·····	陈敏山(287)
肝细胞肝癌合并门静脉癌栓多学科综合治疗的广东专家共识·····	陈敏山(291)
肝癌循环肿瘤细胞研究进展·····	樊嘉等(298)
胰腺癌手术治疗的进展和争议·····	傅德良(302)
含奥沙利铂系统化疗方案治疗晚期原发性肝癌有效性和安全性的前瞻性研究的荟萃分析·····	刘琳等(309)
胆系肿瘤的系统治疗:从化疗走向靶向·····	刘秀峰等(321)
Progression of Systemic chemotherapy with oxaliplatin-containing regimens on advanced hepatocellular carcinoma·····	秦叔逵(325)
胰腺肿瘤读片技巧·····	王俭等(334)
胰腺癌的精准治疗:路在何方?·····	王理伟等(339)
局限性胰腺癌放疗作用新认知·····	夏廷毅等(341)
肝细胞癌分子靶向治疗的困境——从基础到临床·····	杨燕等(344)
胰腺癌综合治疗新进展·····	张阳等(350)
神经内分泌肿瘤肝转移的血管造影表现及介入治疗分析·····	朱旭等(353)

血液淋巴系统肿瘤

套细胞淋巴瘤诊断治疗进展·····	白鸥(356)
TPO 治疗淋巴瘤 CIT 的研究进展·····	冯继锋(361)
DLBCL 治疗现状及挑战·····	郭晔(366)
滤泡淋巴瘤标准治疗与探索·····	黄慧强等(370)
高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤的诊治瓶颈和挑战·····	林桐榆(373)
其他 ALK 阳性实体瘤研究进展·····	宋勇等(377)
成人淋巴瘤母细胞淋巴瘤诊疗进展及北京大学肿瘤医院治疗经验分享·····	谢彦等(381)
原发乳腺淋巴瘤·····	张清媛(386)
早期经典型霍奇金淋巴瘤的龙象之争:是化放疗综合治疗还是单纯化疗?·····	张伟京(388)
慢性淋巴细胞白血血病治疗——我们将走向何方·····	周道斌等(393)
原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗探讨·····	周道斌等(397)
淋巴瘤免疫治疗的现状及前景·····	朱军等(400)
结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤预后模型和基于风险分层的治疗决策·····	杨勇等(404)

妇科肿瘤

宫颈癌的放射治疗进展·····	黄曼妮(410)
DNA 甲基化与卵巢上皮癌多药耐药及临床恶性行为的关系·····	李力等(414)
妇科恶性肿瘤相关性血栓的研究进展·····	李力等(420)
宫颈癌腹膜后淋巴结转移诊治现状·····	李力等(424)
卵巢癌的靶向治疗——茫茫大海中寻找点点灯火·····	刘继红等(428)
宫颈癌新辅助化疗的新进展·····	娄阁等(433)
卵巢癌临床研究的新进展和展望·····	王静(436)
卵巢上皮癌治疗进展·····	吴令英等(440)
复发性卵巢上皮癌靶向治疗进展·····	周琦等(442)

黑色素瘤

2015 年 ASCO 黑色素瘤新进展——The end of the beginning·····	郭军(447)
抗血管生成药物在恶性黑色素瘤中的临床应用和研究进展·····	郭军(449)
外科治疗在黑色素瘤中的地位·····	牛晓辉等(453)

恶性黑色素瘤免疫治疗新时代..... 宋鑫 (456)

黑色素瘤靶向免疫治疗的副作用处理原则..... 张晓实等 (461)

泌尿生殖系统肿瘤

循环肿瘤细胞在前列腺癌中的临床应用和展望..... 国风 (463)

晚期肾癌的分子靶向治疗..... 盛锡楠 (469)

前列腺癌的内分泌治疗新理念 叶定伟等 (476)

骨与软组织肉瘤

2015 年骨肿瘤 NCCN 指南更新解读与新进展 牛晓辉等 (480)

在骨巨细胞瘤中基于 RANKL 的原理循证研究 吴穷等 (482)

姑息治疗与营养治疗

标准流程指引下的肿瘤营养治疗..... 丛明华 (485)

美沙酮在癌症镇痛中的临床应用..... 李小梅 (488)

肿瘤相关恶病质的诊断与处理..... 潘宏铭等 (491)

肿瘤患者营养不良的五阶梯治疗..... 石汉平等 (495)

营养不良的三级诊断..... 石汉平等 (499)

癌症患者生命末期姑息治疗计划..... 于世英 (504)

放疗与营养治疗..... 章真 (506)

转化性研究与其他

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在实体瘤研究进展..... 胡夕春等 (508)

光动力疗法在癌症患者中的应用..... 李黎波等 (513)

IDH₁/IDH₂ 基因突变在肿瘤发生发展中的作用研究进展 凌志强等 (517)

重要转化性研究对临床的启示..... 刘强等 (523)

肿瘤微环境与肿瘤免疫治疗的研究进展..... 罗荣城等 (526)

声动力治疗的现状与前景..... 王晓怀 (530)

酞菁光敏剂的临床应用——福大赛因注射液 I 期临床试验 徐国良等 (535)

靶向肿瘤 FGF/FGFRs 信号通路药物研究进展 徐萌等 (541)

肿瘤化疗所致血小板减少症二级预防的思考与对策..... 姚阳等 (546)

癌症过继细胞治疗的历史、现状与未来 于丁等 (551)

依维莫司临床安全管理..... 周爱萍 (557)

浅谈大数据时代肿瘤临床数据库的建设和管理..... 周志伟等 (559)

碘-131 难治性分化型甲状腺癌的再分化治疗——路在何方?

陈立波

上海交通大学附属第六人民医院

分化型甲状腺癌(DTC)主要包括甲状腺乳头状癌(PTC)和甲状腺滤泡状癌(FTC)两种病理类型,它们占有甲状腺癌的80%~90%。DTC的总体预后较好,10年生存率可达85%^[1]。多数DTC对碘-131治疗敏感,手术切除、碘-131治疗及甲状腺激素抑制的联合疗法可使此类病人获得长期生存。然而,约2%~5%的DTC在其自然病程或治疗过程中,肿瘤细胞形态和功能出现退行性变化,失去分化表型^[2],如促甲状腺激素受体(TSHR)和钠碘同向转运体(NIS)表达降低及功能异常,使甲状腺素抑制疗法和碘-131治疗治疗难以奏效。

目前,碘-131难治性DTC(RR-DTC)的常用定义为:碘-131显像至少有1个不摄碘病灶或碘-131治疗后1年内出现病情进展;或是碘-131累积剂量超过600mCi而仍有病灶存在^[3]。尽管RR-DTC较为少见,但是它具有高侵袭性。对碘-131治疗的敏感转移性DTC患者的10年生存率可达60%;而对转移性RR-DTC患者的10年生存率仅为10%^[3]。此外,RR-DTC常常伴有多发转移灶,不适于手术和外照射治疗^[4];同时,包括细胞毒性药物(例如,阿霉素的反应率在0~22%之间,且副作用较大)在内的全身疗法效果欠佳^[5],这使得RR-DTC的治疗工作面临很大挑战。

目前认为,以下因素可能和DTC细胞失分化有关:①经碘-131治疗后,未被杀死的DTC细胞的代谢过程都可能因辐射作用的影响发生改变,特别是甲状腺球蛋白的合成和碘代谢易受影响,从而失去摄碘能力。②在碘-131治疗前就可能存在具有不同摄碘能力的肿瘤细胞克隆,碘-131治疗选择性地杀死摄碘能力强的细胞,而摄碘能力差的转移灶DTC细胞的形态和功能均发生明显的改变,细胞摄取碘-131的功能明显减低。③未经甲状腺全切手术或未经碘-131去除残留甲状腺组织的DTC患者,常会出现局部或远处转移灶肿瘤细胞失分化程度高于原发灶的现象。④随着年龄的增加,失分化转移灶的发生率也逐渐增加,65岁以上高达40%。

再分化治疗,即利用各类靶向药物的再分化作用提高碘-131难治性病灶的摄碘能力,从而实现与碘-131联合治疗。近年来,靶向治疗等新的疗法也被尝试用于治疗RR-DTC,取得了一定成效。这些再分化治疗策略使碘-131这一DTC特异性的经典治疗药物再度被用于治疗RR-DTC成为可能,并可避免长期使用各类靶向药物带来的毒副作用,且在部分临

床前及临床试验中显示出了较好的疗效。现按照不同的再分化机制将该领域的研究进展作如下综述。

一、作用于核受体诱导再分化的药物

核受体是一种脂溶性配体依赖转录因子,通过调控靶基因的转录过程,在个体发育中参与多种生理功能的调节,如形态发育、细胞增殖分化、机体稳态维持及高级神经功能控制等。其配体包括激素、胆汁酸、脂质、药物(包括抗癌药)和其他外源性化学物质。核受体的活化开始于胞浆,在胞浆中,大多数未结合配体的核受体与转录辅抑制子及去乙酰基组蛋白结合,阻止靶基因的转录。核受体与一些药物结合后,其构象发生改变,与辅抑制子及去乙酰基组蛋白脱离,并转位入胞核,与辅活化子结合成复合物,与自身结合形成同源二聚体,在大多数情况下与视黄醇类X受体(RXR)形成异二聚体。这些异二聚体结合于靶基因的调控区(启动子和增强子),启动靶基因转录^[6-8]。此类药物包括维A酸类药物和过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR)激动剂。

1. 维A酸类药物

维A酸类药物是甲状腺癌再分化研究中最早用到的药物之一。他们通过作用于维A酸受体、视黄酸受体(RXR)等核受体提高甲状腺特异蛋白的表达水平从而提高甲状腺癌细胞的摄碘率;同时降低正常细胞的摄碘率^[9]。发展至今,已经有三代维A酸类药物。第一代药物包括视黄醇、视黄醛、视黄酸(全反式维A酸、9-顺视黄酸、13-顺视黄酸)。第二代药物有阿维A酯、阿维A酸。第三代有阿扎罗汀、贝沙罗汀。

以往对甲状腺癌再分化的研究主要集中于13-顺视黄酸,全反式维A酸等第一代药物上,其临床效果是有限的。在Simon等人的研究中,异维A酸(13-顺视黄酸)可以使40%的RR-DTC病人摄碘率提高,而其他研究中仅少数病人摄碘率得以提高^[10,11]。有关全反式维A酸的各临床试验结果也很不一致^[12,13]。在最近的全反式维A酸再分化试验的报道中,55%研究对象有摄碘率的提高,但此次研究规模很小^[13]。值得注意的是,在Simon等人的研究中,一些病人的摄碘率提高与否与碘-131治疗是否有效并不一致。在Gruning等人的试验中,25例患者中,5例出现碘的再摄取,但却出现了8例患

者肿瘤负荷减小。所以,改疗效能否部分归因于维 A 酸介导再分化后碘-131 的治疗作用尚不明确,今后的临床研究还需要增加对照组。另外两种第一代药物(9-顺视黄酸及视黄醇)的研究目前还仅局限于体外,后者被证实可以提高细胞系的摄碘率^[14]。

2. 过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR)激动剂

PPAR 是一类由配体激活的核转录因子,属于维 A 酸-类固醇-甲状腺素核因子受体超家族。PPAR 家族包括三类受体:PPAR- α 、PPAR- δ 、PPAR- γ ,其中 PPAR- γ 分布广泛,对维持甲状腺细胞正常生长、增殖及分化具有较为重要的作用。PPAR- γ 在与配体结合后,再和 RXR 形成异源二聚体,继而结合靶基因启动子区过氧化物酶体增殖物反应元件(PPAR- γ response elements,PPREs),激活目的基因转录而对体内多种生理及病理过程发挥调控作用^[15]。

PAX8-PPAR- γ 染色体重排发生于 36%~45% 的 FTC 和 37.5% 的滤泡型乳头状癌(FVPTC)^[16,17],它是由于 t(2;3)(q13;p25) 染色体平衡易位,导致编码转录因子 PAX8 的基因与 PPAR- γ 基因 A 到 F 区域的融合。PAX8-PPAR- γ 重排导致 PAX8-PPAR- γ 融合蛋白(PAX8-PPAR- γ fusion protein,PPFP)表达增高。PPFP 能强有力地抑制 PPAR- γ 与 PPREs 结合,从而扰乱甲状腺细胞的正常生长与分化,促使细胞快速增殖与异常分化^[18]。PPAR 激动剂(如罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮等)与 PPAR- γ 结合,后者与 RXR 形成异质二聚体,继而结合靶基因启动子区 PPREs,激活目的基因转录,进一步促进靶基因 PTEN 的表达,而使甲状腺癌细胞中异常激活的 PI3K 通路受到抑制^[19]。

罗格列酮诱导甲状腺癌再摄碘的报道始于 10 年前^[20],Elola 和 Elias 分别报道过罗格列酮使不摄碘甲状腺癌转移灶重新摄碘的病例^[21,22]。在另外两次临床试验中^[23,24],经罗格列酮治疗 6 周以上后,分别有 40% 和 26% 的病人摄碘率有所提高。但在以上所有研究中,并没有发现肿瘤负荷的减小。其他 PPAR 激动剂(如曲格列酮)只在体外试验中被证实可以提高甲状腺癌细胞的摄碘率^[25],且曲格列酮的效果优于吡格列酮和环格列酮^[26]。值得一提的是,Tepmongkol 等的免疫组化分析显示,甲状腺癌细胞中 PPAR- γ 受体高表达的病例会在罗格列酮预处理后出现重摄碘现象,而低表达或不表达 PPAR- γ 受体的病例极少会重新摄碘^[24]。

二、针对表观遗传学改变的药物治疗

表观遗传学改变,即诸如 DNA 甲基化或组蛋白去乙酰化之类的遗传物质修饰,肿瘤细胞中这些改变会导致细胞分化相关基因的沉默。所以,DNA 甲基化酶抑制剂(DMI)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACI)可以使甲状腺癌细胞中这些基因再表达,从而诱导细胞再分化并提高细胞摄碘率。

1. DNA 甲基化酶抑制剂

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,将甲基转移到胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸的胞嘧啶的第 5 位碳原子上的过程。CpG 岛为富含胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸的区域,位于基因的 5' 端区域,大多数 CpG 岛是低甲基化的。而肿瘤细胞中普遍存在甲基化失衡的状况。

转录起点附近基因启动子的甲基化时,常会造成基因沉默,使得一些重要的基因丧失功能。甲状腺癌细胞中,启动子区域的高度甲基化使 hNIS 表达减少,细胞摄碘率因此降低;此外,甲状腺转录因子-1(TTF-1)是 Tg、TPO、TSH-R、PDS 和 NIS 等甲状腺特异基因的重要转录因子,TTF-1 基因的甲基化使其表达减少,TTF-1 与启动子的结合减少,最终导致上述多个基因的沉默^[27]。

Venkatarama 等的研究发现,DMI 药物 5-azacytidine 虽然能使 KAT-1、KAT-5、KAT-10 及 NPA-87 这 4 个甲状腺乳头状癌细胞株的 hNIS 的 mRNA 再表达,但在 MRO87 和 WRO82 (FTC) 及 KAT-7(27) 中却未得到相同结果。在 5-azacytidine 等药物对细胞株 Nthy-ori 3-1 及 B-CPAP(PTC)的 Tg、TPO、TSH-R、NIS 的 mRNA 表达及摄碘率影响的研究中,正常甲状腺细胞和甲状腺肿瘤细胞的 NIS 基因的表达在药物处理后均未见提高,肿瘤细胞的表达水平甚至出现降低,而摄碘率提高仅见于正常细胞^[28]。上述试验中的阴性结果可能是因为存在转录后修饰的一系列复杂机制。另一种 DMI(5-Aza-20-deoxycytidine)也已在体外被证实可以提高 PTC、FTC 和未分化型甲状腺癌细胞中 TTF-1 的表达水平^[29]。

2. 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂

组蛋白是染色质中核小体(真核细胞中染色质的基本结构)的主要结构元件。组蛋白被修饰所引起的染色质结构改变在真核生物基因表达调控中发挥着重要作用,这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等。其中,组蛋白乙酰化尤为重要。核小体中组蛋白氨基末端富含赖氨酸,通过与乙酰基结合或解构来改变 DNA 的构象^[30]。组蛋白的乙酰化状态由两种酶的作用决定:即组蛋白乙酰化转移酶(HAT)和 HDAC。其中,HDAC 则使得 DNA 与核心组蛋白紧密结合,阻碍基本转录单位蛋白质复合物进入启动子结合位点,抑制转录功能。研究发现,HDAC 功能紊乱可导致组蛋白乙酰化的不平衡,染色质结构改变以及细胞生长、分化、凋亡相关基因表达受抑制^[31,32]。而 HDAC 抑制剂的抗肿瘤机制就表现在重新平衡癌细胞中紊乱的组蛋白乙酰化状态,阻滞癌细胞生长、诱导凋亡和促进分化。

非特异性 HDACI 有伏立诺他(SAHA)、丙戊酸、帕比司他、曲古抑菌素 A;特异性 HDACI 包括罗咪酯肽、apicidin、恩替诺特、APHA。这些药物在体外试验中多可提高 NIS 的表达水平或提高细胞摄碘率^[14],但在临床试验中并未见较好疗效。对 SAHA 诱导甲状腺癌再分化的临床研究开展较早,2005 年的 I 期临床试验中,5 位受试者中 1 位摄碘率有所提高^[33]。2013 年,罗咪酯肽诱导再分化的 2 期临床试验中,20 名患者中仅有 2 名摄碘率提高,但这 2 名患者在后续碘-131 治疗中未见客观治疗反应^[34]。帕比司他是一种新型 HDACI,在 2015 年 2 月被 FDA 批准用于多发性骨髓瘤的治疗^[35]。2013 年的体外研究中,帕比司他被证实可以提高 NIS 的表达水平并提高碘-131 的细胞毒性作用^[36],相应的 II 期临床试验(NCT01013597)正在进行^[37]。

三、分子靶向药物

RET-RAS-RAF-MEK-MAPK/ERK 与 PI3K-AKT mTOR 这

两条信号通路传递甲状腺细胞生长,增殖,分化信号,它们的异常在甲状腺癌的发生发展中有着重要地位。DTC 中一些常见遗传学改变,例如 *BRAF* 和 *RAS* 突变,*RET/PTC* 重排,导致信号转导通路的组成性激活,最终造成钠碘同向转运体的低表达及质膜定位量的减少^[38,39]。这些异常激活通路与 NIS 功能减低的关系预示着抑制这些通路或许是重获 NIS 功能的有效方法,直接作用于信号传导通路诱导再分化的策略应运而生。

临床前和临床研究结果都已显示出分子靶向药物提高甲状腺癌细胞摄碘率的作用。体外研究^[40,41]表明,作用于 MAPK 和 PI3K-AKT 通路上的 *BRAF*、MEK、AKT 等靶点可以提高甲状腺基因的表达式和细胞的摄碘率,且这种效应在 TSH 的介导下可以得到增强。随后的一项体内试验证实了这种作用。这项动物实验中,转基因小鼠在药物诱导下出现 *BRAF*^{V600E} 突变并发生甲状腺癌,在给分别与 MEK 抑制剂 PD0325901 和选择性 *BRAF*^{V600E}/*RAF* 抑制剂 PLX4720 后,肿瘤重获对放射碘治疗的敏感性^[42]。与之类似,在我们的体外研究^[43]中,分别用索拉非尼和卡博替尼处理带有 *RET/PTC* 重排的 BHP-27 细胞系后,碘代谢相关基因表达增加而 1 型和 3 型葡萄糖转运体的表达受到抑制,同时发现细胞的碘摄取提高而糖代谢水平降低,相应的体内试验正在进行。

近期一项用司美替尼和碘-131 联合治疗甲状腺癌的临床实验^[44]获得了喜人的结果。20 位可评估 RR-DTC 病人中有 12 位病人的碘摄取有所提高,其中 8 例病人 ¹²⁴I PET/CT 扫描结果示摄碘大于 20Gy,他们接受了碘-131 治疗且都有治疗反应的生化证据。这 20 位病人中,携带 *NRAS* 突变的所有个体(5 例)肿瘤摄碘率都有所提高且其中 4 例达到部分缓解而在携带 *BRAF* 突变的个体中却效果欠佳,这引发了对信号通路调节及个体化治疗的进一步思考。正在进行的司美替尼联合碘-131 治疗甲状腺癌术后高危患者的三期临床试验(NCT01843062)将会提供更多信息。达拉非尼(*BRAF* 抑制剂)可使 60% 有远处转移并带有 *BRAF* 突变的 PTC 病人重新摄碘,其中 20% 的病人获得部分反应,40% 病人病情稳定^[45]。

鉴于碘-131 是一种相对安全的治疗手段,在碘难治的病例中,将分子靶向药物与碘-131 联合应用可以避免长期使用分子靶向药物带来的较大毒副作用,发挥碘-131 这一 DTC 经典治疗方法安全、快捷的优势。另外,可喜的是,在骨、淋巴结转移灶等对靶向治疗反应欠佳的部位也可以出现摄碘率的提高^[44]。综上,尽管有关分子靶向药物诱导 RR-DTC 再分化并提高碘-131 治疗的反应率的证据有限,分子靶向药物和碘-131 联合目前看来是一种有前途的治疗策略;随着越来越多针对不同靶点的新药不断进入临床试验验证,其疗效值得期待。

四、展望

为获知这些药物诱导再摄碘的程度,需要开展更大规模的临床研究;就目前两项碘难治病例再分化的研究而言,入组的标准是有所区别的,在今后的研究中统一入组标准可使研究结果有更明确的意义。在一些前期研究中,摄碘率的测量采用传统碘-131 扫描^[45],而能够精确定量的 ¹²⁴I-PET/CT 或

许可以在以后的研究中更多应用以更好评估疗效,并有助于为后续的碘-131 用药制定剂量。对于分化型甲状腺癌这种生长相对缓慢的肿瘤,这种再分化治疗能否延长生存期也需要更长时间的随访时间。此外,疗效归因于单纯分子靶向药物的抗肿瘤作用还是也有它们介导再分化后碘-131 的作用也还有待探讨。值得注意的是,上述再分化治疗的临床试验中分子靶向药物治疗时间均较短,疗效也是在撤药后出现,高度提示疾病控制得益于碘-131 的作用。

针对特定突变的个体化疗法也值得探索。临床研究中只有部分 *BRAF* 突变的病例能够被诱导重摄碘,此中机制尚待深入研究。已知 *BRAF* 突变介导的摄碘率降低只是部分依赖于 ERK 水平的改变,用 *BRAF* 或 MEK 抑制剂来抑制异常激活的 MAPK 通路并不能完全使细胞恢复失分化前的摄碘水平,而且 *RAF* 和 MEK 抑制剂在通路下游的抑制作用会因为反馈机制而减弱^[42,46,47]。在今后,MAPK 通路抑制剂和反馈通路抑制剂的联合应用有待进一步研究。

五、小结

多类靶向药物可以诱导 RR-DTC 的再分化。维 A 酸类药物、过氧化物酶增殖物激活受体激动剂、DNA 甲基化酶抑制剂及组蛋白脱乙酰化酶抑制剂等药物在体外试验中可以使 RR-DTC 细胞再分化,不同程度地提高 NIS 和 TSHR 的表达水平并提高摄碘率,但它们的临床试验结果总体不乐观。分子靶向药物诱导 RR-DTC 再分化并提高碘-131 治疗反应率的临床研究尚不充分,但近期的试验结果已让 RR-DTC 的治疗见到新的曙光。本领域的研究虽已历时多年,也取得了一些成就,但和实际临床期望之间还存在不小的差距,亟须更新的进展。

参考文献

1. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 313-319.
2. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*, 2008, 113: 48-56.
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2892-2899.
4. Sampson E, Briedey JD, Le LW, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*, 2007, 110(7): 1451-1456.
5. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22: 464-468.
6. Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med*, 2001, 7(5): 584-590.
7. Jones SA, Moore LB, Shenk JL, et al. The pregnane X receptor: a promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(1): 27-39.

8. Takeshita A, Taguchi M, Koibuchi N, et al. Putative role of the orphan nuclear receptor SXR (steroid and xenobiotic receptor) in the mechanism of CYP3A4 inhibition by xenobiotics. *J Biol Chem*, 2002, 277 (36): 32453-32458.
9. Jeong H, Kim YR, Kim KN, et al. Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Biol*, 2006, 33: 875-882.
10. Kim WG, Kim EY, Kim TY, et al. Redifferentiation therapy with 13-cis retinoic acids in radioiodine-resistant thyroid cancer. *Endocr J*, 2009, 56: 105-112.
11. Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Hasse-Lazar K, et al. 13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-Functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patient phase 2 study. *Thyroid Res*, 2009, 2 (1): 8.
12. Zhang Y, Jia S, Liu Y, et al. A clinical study of all-trans-retinoid-induced differentiation therapy of advanced thyroid cancer. *Nucl Med Commun*, 2007, 28: 251-255.
13. Damle N, Patnecha M, Kumar P, et al. Retinoic acid therapy in patients with radioiodine negative differentiated thyroid cancer and clinical or biochemical evidence of disease: An initial experience. *Indian J Nucl Med*, 2011, 26: 144-148.
14. Fröhlich E, Brossart P, Wahl R. Induction of iodide uptake in transformed thyrocytes: a compound screening in cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36: 780-790.
15. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (8): 1016-1023.
16. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 213-220.
17. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 2318-2326.
18. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al. PAX8-PPARgamma fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science*, 2000, 289: 1357-1360.
19. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, et al. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2012, 23: 10-18.
20. Philips JC, Petite C, Willi JP, et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, on dedifferentiated thyroid cancers. *Nucl Med Commun*, 2004, 25: 1183-1186.
21. Elola M, Yoldi A, Emparanza JJ, et al. Redifferentiation therapy with rosiglitazone in a case of differentiated thyroid cancer with pulmonary metastases and absence of radioiodine uptake. *Rev Esp Med Nucl*, 2011, 30: 241-243.
22. Elias AN, Lizotte P. Enhanced radioiodine uptake in a patient with poorly differentiated papillary thyroid cancer after treatment with rosiglitazone. *Clin Nucl Med*, 2006, 31: 517-519.
23. Kebebew E, Peng M, Reiff E, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery*, 2006, 140: 960-966, discussion 966-967.
24. Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, et al. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid*, 2008, 18: 697-704.
25. Fröhlich E, Macchicao F, Wahl R. Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12: 1-13.
26. Martelli M, Iuliano R, Le Pera I, et al. Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4728-4735.
27. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, et al. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na+/I-symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (7): 2449-2457.
28. Tuncel M, Aydin D, Yaman E, et al. The comparative effects of gene modulators on thyroid-specific genes and radioiodine uptake. *Cancer Biother Radiopharm* 2007, 22: 443-449.
29. Kondo T, Nakazawa T, Ma D, et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Lab Invest*, 2009, 89: 791-799.
30. Luger K. Structure and dynamic behavior of nucleosomes. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13: 127-135.
31. Duncan EM, Muratore-Schroeder TL, Cook RG, et al. Cathepsin L proteolytically processes histone H3 during mouse embryonic stem cell differentiation. *Cell*, 2008, 135: 284-294.
32. Glaser KB. HDAC inhibitors: clinical update and mechanism-based potential. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74: 659-671.
33. Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3923-3931.
34. Sherman EJ, Su YB, Lyall A, et al. Evaluation of romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2013, 23: 593-599.
35. Panobinostat approved for multiple myeloma. *Cancer Discov*, 2015, 5 (5): OF4.
36. Pugliese M, Fortunati N, Germano A, et al. Histone deacetylase inhibition affects sodium iodide symporter expression and induces (131)I cytotoxicity in anaplastic thyroid cancer cells. *Thyroid* 2013, 23: 838-846.
37. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, et al. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid*, 2013, 23 (4): 392-407.
38. Liu M, Ruan M, Chen L. Update on the molecular diagnosis and targeted therapy of thyroid cancer. *Med Oncol*, 2014, 31 (6): 973.
39. Dohan O, Baloch Z, Banreji Z, et al. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na(+)I(-) symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 2697-2700.
40. Liu D, Hu S, Hou P, et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 1341-1349.

41. Hou P, Bojdani E, Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (2): 820-828.
42. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4700-4711.
43. Ruan M, Liu M, Dong Q, et al. Iodide- and Glucose-handling Gene Expression Regulated by Sorafenib or Cabozantinib in Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, jc20143023.
44. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2013, 368: 623-632.
45. Rothenberg S, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 1028-1035.
46. Riesco-Eizaguirre G, Rodriguez I, De la Vieja A, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res*, 2009, 69: 8317-8325.
47. Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM, et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF-mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov*, 2013, 3: 520-533.

术中放疗在头颈部放疗后复发肿瘤治疗中的应用

冯勤付 李德志 郑苗丽 吴跃煌 李明辉
中国医学科学院肿瘤医院

放疗在头颈部肿瘤治疗中起非常大的作用,一些早期肿瘤,如喉癌、舌癌、扁桃体癌等放疗可以得到手术相似的根治,而鼻咽癌以放疗为主。其它中晚期肿瘤也是放疗参与的综合治疗,不仅增加疗效,还会导致生活质量的改善。然而,对于放疗后复发的肿瘤,如何挽救治疗比较有难度。多数不能手术,即使能手术,局部再次复发也是最大的失败风险之一。然而,为了减少再次局部复发,如果给予再次外照射的放疗副作用大,甚至不能承受。因而,寻找能减少局部复发,进行并发症不大的术后放疗是我们的目标。

术中放射治疗(intra-operative irradiation, IORT)在肿瘤的治疗中有其优势,是指在手术中,在充分暴露瘤床、未能完全切除或未切除肿瘤及周围转移淋巴结,并把放射敏感的正常组织牵拉到照射野外,在直视下对以上区域行一次大剂量照射,以期最大限度杀灭肿瘤细胞。由于目前术中放疗治疗源主要是电子线或 50kV 的 X 线,能够达到手术表面或手术切缘达到最大剂量,而剂量深度可控,使照射范围相对小。由于是在手术中进行放疗,只是针对手术面进行放疗,就能在控制肿瘤的情况下,防止或减少正常组织损伤。因此,我们利用术中放疗的优势,对放疗后复发的肿瘤在手术中对瘤床区进行放疗,希望在不明显增加并发症的情况下,增加局部控制,从而提高疗效。

一、材料与方法

从 2009 年~2014 年,我们利用可移动式术中放疗专用加速器,对 25 例放疗后局部复发且能手术的病人,在中国医学科学院肿瘤医院头颈部行肿瘤切除后,进行术中放疗的研究。

男性 20 例,女性 5 例,中位年龄 56 岁(范围 40~75)。25 例原发肿瘤部位和放疗后复发或残留部位分布见表 1,3 例为原发灶肿瘤复发,19 例颈部淋巴结转移复发,3 例是放疗后随

诊中肿瘤残留。3 原发肿瘤复发的病种分别是喉癌 1 例、下咽癌 1 例、梨状窝癌 1 例。其中喉癌和下咽癌的患者是确诊后放疗后原发肿瘤复发。梨状窝癌为手术后放疗后原发灶复发。

治疗方式:对于根治性放疗后复发病人,首先给予头颈外科和放疗科联合查房,如果能进行手术补救治疗,再给予术中放疗会诊。向家属和患者交代术中放疗优缺点,并签术中放疗知情同意书。

外科医生根据手术常规行手术切除复发病变,完成后通知术中放疗医生入手术室。由于是放疗后复发者,为了减少再次放疗并发症,术中放疗与手术者会商肿瘤位置、不易切除部位,外科医生认为需要放疗部位等,制定术中放疗方案。在完全切除者,治疗深度为 90% 剂量深度在 1cm 左右,DT1500cGy,相当于常规外照射的 4500cGy 左右,达到亚临床照射的目的。利用能量、填充片(bolus)和限光筒角度等,调节治疗深度。对于有可疑残留者,对残留位置换一个小的限光筒局部补充剂量达总量 2000cGy。术中放疗一般临床特征和治疗参数见表 2。

术中放疗后继续完成手术,而后常规观察术后伤口愈合、术后感染、术后皮肤反应、肿瘤复发情况、野内复发还是野外复发和吻合口愈合情况等。每 3~6 个月复查一次,常规 CT 和 B 超,以及评价纤维化等。评价局部复发情况,生存情况。

25 例患者中,16 例得到近期随访,9 例为半年前随访结果。

二、结果

1. 首次放疗后到复发的中位时间为 17 个月,术中放疗后复发失败的中位时间是 6 个月(6~34 月)。在 16 例中,3 人

表 1 25 例术中放疗的原发肿瘤和复发肿瘤的分布

病种	鼻咽癌	喉癌	下咽癌	扁桃体癌	梨状窝癌	舌癌	上颌窦癌	口腔癌
n(25)	3	5	6	1	1	5	1	3
复发部位	LN	4LN 1 原发	1 原发 5LN	LN	原发	LN	LN	LN

表 2 25 例术中放疗的临床特征和治疗参数

患者一般情况		范围	中位数
年龄		40~75	56
KPS 评分		70~90	80
确诊后首次复发时间(月)		1~60	17
本院手术联合术中放疗时间(分钟)		45~360	180
肿瘤大小(cm)	长径	2~10	5
	短径	1~6	2
术中照射剂量(Gy)		10~19	15
电子线能量(MeV)		6~12	6
限光筒直径(cm)		3~8	6
限光筒角度(度)		0~30	15

生存,13 人死亡。1 人无肿瘤进展,3 人发生远处转移,12 人出现局部复发。2 年和 3 年生存率分别为 62.5% 和 31.2%。

2. 3 例原发灶复发的患者,平均生存时间 19.25 个月,2 例均在 2 年以上出现颈部淋巴结转移,1 例不详。

3. 19 例颈部淋巴结转移的患者,平均生存时间 31.40 个月。2 例出现术中放疗区域淋巴结复发;4 例出现非术中放疗区域的淋巴结复发;3 例出现远处转移(肝、骨);11 人不详。

4. 毒副反应及并发症 原发灶复发者的住院日 22~61 天,平均 35 天。伤口愈合分级:1 例为Ⅱ/丙,术后出现反复出血,多次探查出血后因感染,颈总动脉劈裂。其余 2 例无明显毒副反应,伤口愈合分级为Ⅰ/甲。

淋巴结复发的:住院日 3~39 天,平均 16 天。伤口愈合分级:3 例Ⅱ/乙,1 例Ⅱ/丙,1 例Ⅱ/甲,其余 14 例Ⅰ/甲,均无明显毒副反应。

三、结论

放疗后复发头颈部肿瘤部分可以手术挽救治疗,术后给予瘤床区术中放疗可以减少局部复发,不明显增加并发症。

晚期唾液腺癌的内科治疗

郭晔

复旦大学附属肿瘤医院

唾液腺癌是一种相对少见的恶性肿瘤,约占所有头颈部恶性肿瘤的3%~5%。多数唾液腺癌发生于大唾液腺,腮腺是最常见的好发部位,其后是颌下腺和舌下腺。小唾液腺也可能发生恶性肿瘤,上颌是最常见的发病部位。唾液腺肿瘤的良恶性与部位密切相关,大约20%~25%的腮腺肿瘤、35%~40%的颌下腺肿瘤、50%的上颌肿瘤以及90%的舌下腺肿瘤为恶性。

病理类型

唾液腺癌具有多种病理类型,2005年的WHO分类包含23种恶性肿瘤类型,其中最常见6种类型分别是黏液表皮样癌、腺癌、恶性混合肿瘤、腺样囊性癌、腺泡细胞癌和鳞癌。黏液表皮样癌是最常见的唾液腺癌,约占1/3的发生率。其通常发生于腮腺部位。根据组织学分级,黏液表皮样癌可以分为低、中、高3种级别,其与治疗预后密切相关。腺癌通常发生于小唾液腺,特别是鼻腔和鼻窦部位,其组织学分级同样与预后有关。恶性混合肿瘤的诊断比较困难,与良性的多形性腺瘤容易混淆,而其中一部分类型确实是从后者演变而来。这一类型相对比较容易发生淋巴结和远处转移,10年生存率仅为23%~30%。腺样囊性癌通常发生于小唾液腺,约占1/4的发生率。这类肿瘤的生物行为相对惰性,即便发生远处转移,患者仍有可能长期存活。腺样囊性癌在发病时容易有神经累及,淋巴结转移罕见,肺部是最常见的远处转移器官。腺泡细胞癌是一种低度恶性的唾液腺癌,通常不累及面神经,淋巴结转移的发生为5%~10%,远处转移不常见。唾液腺鳞癌是相对少见的组织学类型,通常发生于腮腺,但需要与其他部位的原发性鳞癌转移到腮腺组织相鉴别。

治疗原则

手术切除是早期唾液腺癌的主要治疗模式,除非肿瘤直接累及面神经、下颌骨及其他重要解剖部位的保留对于生活质量至关重要。对于局部晚期或者组织学分级为高度恶性的患者,术后放疗能够降低局部复发的概率,而切缘不足、肿瘤侵犯神经、淋巴结转移均是重要的术后放疗与否的参考因素。

由于唾液腺癌对于化疗的敏感性有限,术后化疗一般不被采用,而只用于复发或转移性、丧失局部治疗根治可能的患者。

化疗

虽然总体上大部分的唾液腺癌能够被手术治疗所根治,但仍有部分患者发生局部复发和远处转移,姑息性化疗是这些患者的主要治疗模式。近年来,一些内分泌或分子靶向药物也对某些类型的唾液腺癌具有一定的疗效,因此内科治疗在晚期唾液腺癌的治疗仍然值得进一步研究。但由于晚期唾液腺癌的发生相对罕见,迄今为止这一领域的临床研究缺乏前瞻性Ⅲ期随机对照临床试验,目前主要的研究多为单中心、回顾性、小样本的Ⅱ期研究,循证学级别有限。此外,由于唾液腺癌的病理学分类多样,也限制了对某些方案的客观评价。

铂类特别是顺铂是最常用的治疗晚期唾液腺癌的细胞毒药物,其与多种药物联合使用具有协同作用。在一项Ⅱ期研究中,25例晚期唾液腺癌接受了顺铂单药的治疗,肿瘤缓解率为18%,缓解率为5~9个月,中位总生存为14个月。随后的一项Ⅱ期随机研究显示了顺铂的重要性。该研究入组了36例晚期唾液腺癌患者,随机接受长春瑞滨单药或长春瑞滨联合顺铂方案的治疗,结果显示,联合治疗组的总体缓解率(40% vs. 20%)和完全缓解率(19% vs. 0)显著高于单药治疗组。此外,中位疾病进展时间(7个月 vs. 5个月, $P=0.06$)和总生存(11个月 vs. 8.5个月, $P=0.058$)也倾向于联合治疗组。

近年来,紫杉类药物显示出广谱的抗肿瘤活性。在一项ECOG组织的前瞻性Ⅱ期研究中,45例未经化疗的晚期唾液腺癌(黏液表皮样癌、腺癌和腺样囊性癌)接受了紫杉醇单药($200\text{mg}/\text{m}^2$,每3周重复,至少4个周期)的治疗。结果显示,26%的患者获得了肿瘤缓解,中位总生存为13.8个月。值得注意的是,没有1例腺样囊性癌患者获得肿瘤缓解,提示这一类型对紫杉醇可能存在先天耐药。

为了改善抗肿瘤活性,多项联合化疗的临床试验得以开展。CAP方案(环磷酰胺、多柔比星、顺铂)是最常用的组合。在一项Ⅱ期临床试验中,22例晚期唾液腺癌患者接受了CAP方案的化疗,27%的患者获得了肿瘤缓解。结合以往所有采用CAP方案的研究进行汇总分析,肿瘤缓解率可高达46%,