



第7届中国肿瘤学术大会
The 7th Chinese Conference on Oncology

临床肿瘤学 理论与实践

2012

主 审 郝希山 程书钧

主 编 封国生 周保利

副主编 李文斌 丁 磊



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

临床肿瘤学 理论与实践

2012

主 编 廖二元 廖卫平
副主编 廖卫平 廖二元
廖卫平 廖二元 T. 廖

人民卫生出版社



临床肿瘤学 理论与实践

2012

主 审 郝希山 天津医科大学附属肿瘤医院
程书钧 中国医学科学院肿瘤医院
主 编 封国生 首都医科大学附属北京朝阳医院
周保利 首都医科大学附属北京世纪坛医院
副主编 李文斌 首都医科大学附属北京世纪坛医院
丁 磊 首都医科大学附属北京世纪坛医院

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤学理论与实践. 2012/封国生等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 9

ISBN 978-7-117-16345-3

I. ①临… II. ①封… III. ①肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 195098 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

临床肿瘤学理论与实践 2012

主 编: 封国生 周保利

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: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16

字 数: 389 千字

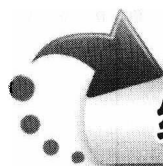
版 次: 2012 年 9 月第 1 版 2012 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16345-3/R · 16346

定 价: 35.00 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销售中心联系退换)



编委名单

(按姓氏笔画排列)

- | | |
|-----|-------------------|
| 丁 卫 | 首都医科大学基础医学院 |
| 丁 磊 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 王 静 | 湖南省肿瘤医院 |
| 于金明 | 山东省肿瘤医院 |
| 于会明 | 山东大学附属山东省立医院 |
| 王子彤 | 首都医科大学附属北京胸科医院 |
| 王海波 | 青岛大学附属青岛医学院 |
| 支修益 | 首都医科大学宣武医院 |
| 石远凯 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 卢 敏 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 冯威健 | 首都医科大学附属北京复兴医院 |
| 任 军 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 刘康栋 | 郑州大学基础医学院 |
| 刘景诗 | 湖南省肿瘤医院 |
| 江 涛 | 首都医科大学附属三博医院 |
| 李 杰 | 山东大学附属千佛山医院 |
| 李子禹 | 北京大学肿瘤医院 |
| 李文斌 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 李红霞 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 李艳萍 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 李素云 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 |
| 宋 伟 | 山东大学附属山东省立医院 |
| 张 俊 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 张志伟 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 张丽萍 | 新疆医科大学基础医学院 |

张修礼	解放军总医院
罗成华	首都医科大学附属北京世纪坛医院
郑胡镛	首都医科大学附属北京儿童医院
封国生	首都医科大学附属北京朝阳医院
赵 平	中国医学科学院肿瘤医院
郝希山	天津医科大学附属肿瘤医院
胡道予	华中科技大学同济医学院附属同济医院
姜 敏	首都医科大学附属北京世纪坛医院
贺 文	首都医科大学附属北京友谊医院
徐 涛	北京大学人民医院
徐立宁	解放军总医院
曹邦伟	首都医科大学附属北京友谊医院
蒋国梁	复旦大学附属肿瘤医院
程书钧	中国医学科学院肿瘤医院
曾建平	解放军总医院
赫 捷	中国医学科学院肿瘤医院

前 言

《临床肿瘤学理论与实践》于 2011 年 9 月由人民卫生出版社出版,作为“首都癌症论坛”的会议学术资料,受到了业内的关注和喜爱。

由中国抗癌协会、中华医学会肿瘤学分会共同主办,国际抗癌联盟(UICC)协办,首都医科大学、首都医科大学附属北京世纪坛医院、首都医科大学肿瘤医学院、首都医科大学肿瘤学系承办的“第七届中国肿瘤学术大会暨第十一届海峡两岸肿瘤学术会议(CCO)”,于 2012 年 9 月 6~9 日在北京国家会议中心隆重召开。

本届大会邀请到 100 位国外知名肿瘤学专家,包括国际抗癌联盟主席 Eduardo Cazap 等出席会议。中国肿瘤学术大会是中国抗癌协会的品牌学术大会,每两年举办一次,是我国肿瘤学界最高水平的学术论坛,代表着中国肿瘤学最新发展前沿和最新进展。2000 年以来,已先后在北京、杭州、广州、天津、石家庄、上海等地成功举办,均取得了丰硕成果。

我们组织部分肿瘤学专家和学者,对本届大会的部分重点内容进行整理、提炼,并追踪国内外肿瘤研究进展,编写了这本《临床肿瘤学理论与实践 2012》。本书采用单篇综述形式,介绍国内外肿瘤基础研究和临床实践的新进展和有争论的问题。内容新颖,时效性强。本书可作为参加第七届 CCO 的代表参考资料,对广大肿瘤学研究人员、临床医生和研究生也有较高的阅读价值。

今后本书将继续与首都国际癌症论坛同步出版。欢迎更多的肿瘤专家和参与论坛的代表加入我们的编写队伍。

本书的编写过程中,得到了中国抗癌协会和首都医科大学肿瘤医学院领导的关心和支持。我们尊敬的黄志强院士、郝希山院士、程书钧院士、于金明院士指导或参与本书的编写。在此深表谢意!

由于编著水平,书中难免存在疏漏和欠妥之处,欢迎广大读者提出宝贵意见和建议。

封国生 周保利

2012 年 7 月

目 录

肿瘤防治面临新挑战	冯林 徐宁志 程书钧/1
中国癌症防控战略的研究	赵平 陈万青 张思维/7
中国胃癌外科治疗的现况	郝希山/9
TAP/LMP 基因与恶性肿瘤相关性的研究进展	车娟娟 曹邦伟/10
肿瘤干细胞起源的研究进展	周洪浩 张志伟/15
紧密连接蛋白 Claudin 与结直肠癌关系的研究进展	朱煜冰 丁磊/20
膳食黄酮与肿瘤多药耐药相互作用研究进展	李素云 刘晓倩 贺源 李文斌/26
MicroRNA 与消化系统肿瘤的研究进展	张丽萍/31
MicroRNA 在急性白血病中的研究进展	鲁晓静 郑胡镛/36
脂肪发生调控因子 SPARC 在肿瘤发展中的作用	丁卫/43
纳米紫杉醇的研究进展	佟玲霞 李红霞/51
胶质母细胞瘤放射治疗靶区设计现状与思考	于金明/60
原发性肝癌的放射治疗	蒋国梁/66
影像学检查手段对肿瘤的筛查	贺文/72
原发性肝癌 MR 成像特点	胡道予 李震/76
小细胞肺癌放射治疗的研究进展	于会明 于金明/83
不同类别抗肿瘤药物临床试验探讨	刘景诗 王静 杨农 李坤艳/88
肿瘤化学预防-问题与展望	刘康栋 董子明/103
老年肿瘤患者术前重要脏器功能评估和处理策略	徐立宁 黄志强/108
肿瘤免疫治疗的现状与展望	任军/116
恶性肿瘤姑息治疗的研究进展	宋伟/121
肝癌靶向治疗现状	李先亮 封国生/129
肝移植治疗肝门部胆管癌的现状与展望	曾建平 董家鸿/137
胃癌外科治疗进展概述	李子禹 季鑫 季加孚/141
我国食管癌外科治疗的现状与未来对策	毛友生 赫捷 程贵余/147
胰头部肿块型胰腺炎与胰腺癌的鉴别诊断	李杰 徐宗珍/153
内镜黏膜切除术和黏膜下剥离术治疗消化道早癌	张修礼 杨云生 卢忠生/159
结直肠癌分子靶向治疗的若干热点问题	张俊/163
腹膜后脂肪肉瘤的诊治现状及进展	罗成华/172

早期肺癌诊疗新进展	支修益/178
晚期非小细胞肺癌治疗的新趋势	石远凯 郑博/184
肺癌动物模型的研究进展	秦林 岳文涛 王子彤/192
早期周围型肺癌的经皮消融治疗	冯威健/198
2012 年晚期乳腺癌靶向治疗进展	卢敏 穆颖/206
乳腺癌骨转移诊断的新进展	黄静 李艳萍 康德妮 薛冰/212
隐匿性乳腺癌的诊治进展	王海波 刘勇/217
肿瘤相关癫痫的发病机制及其对临床治疗的启示	游赣 江涛/222
脑胶质瘤的靶向治疗	陈静 李珊 李文斌/230
有关去势抵抗性前列腺癌的展望:发生机制,新靶点及治疗选择	徐涛/234
中医肿瘤观及疗效评定新进展	姜敏/240

肿瘤防治面临新挑战

冯 林 徐宁志 程书钧

自 20 世纪 70 年代以来,我国的恶性肿瘤发病及死亡率一直呈上升趋势,2002 年恶性肿瘤患者数约 220 万,死亡约 160 万,在未来 20 年,我国恶性肿瘤死亡率会继续上升。预计在 2020 年,我国癌症发病例将达到 300 万,死亡 220 万;全球新发病例将达 1500 万,死亡 1000 万。人类将面临着防治恶性肿瘤的新的挑战。

虽然对细胞癌变机制的认识在不断深入,取得了重大的进展,然而人们在控制癌症的征途中步履维艰,进展缓慢。目前我国多数医院收治的肿瘤患者,以中、晚期居多,治愈率(5 年生存率)较低,早期肿瘤(未转移的)的治愈率有所提高,而晚期肿瘤的治愈率提高很慢。因此,在肿瘤防治研究中,诸多问题值得我们进一步思考。

一、恶性肿瘤的异质性

罹患同一类型肿瘤的不同个体之间,其基因突变谱差异很大,这是造成相同病理类型的肿瘤具有不同临床表型的生物学基础。也是同种肿瘤不同的个体之间,对相同治疗反应很不一样的重要原因之一。更具挑战的是,在同一个体不同部位(原发与转移,原发与继发)之间,甚至同一个体同一肿瘤内不同细胞之间,基因突变差异巨大。最近中外科学家分别利用外显子测序和单细胞测序技术的研究结果,验证了这一挑战的严峻性和艰巨性。例如,一项有关人肾癌及其转移灶的外显子测序研究显示,取同一肿瘤不同部位的组织,发现其基因突变谱差异很大,约 63%~69% 的基因突变不能在该肿瘤的每一部位都同样测出来,同一肿瘤不同部位的组织还可以呈现出预后良好和不好的基因表达特征。而一项人肾癌单细胞测序的结果表明,在同一肿瘤组织的不同细胞中,基因突变谱差异很大,未发现具有明显优势倾向的突变谱。

恶性肿瘤的发生是一个多因素作用、多基因参与,经过多阶段变化累积起来的极其复杂的生物现象。恶性肿瘤细胞一个重要特点就是由于其基因组的不稳定性,造成肿瘤细胞分裂延续过程中不断产生新的变异细胞,形成在肿瘤组织中,出现具有不同生物特性的变异细胞群体(异质性, heterogeneity),这些不同的变异细胞群体可能对相同的治疗具有不同的反应。近年来,随着 DNA 测序技术迅猛发展,癌症基因组研究硕果累累。2006、2007 年,美国约翰霍普金斯大学 Vogelstein 教授研究小组率先报道,将人乳腺癌、大肠癌组织全基因组外显子(18191 个基因)的 DNA 测序后,可分别发现 1137 个基因突变(1243 种突变)和 848 个基因突变(942 种突变)。2007 年,英国 Sanger 研究所将人肺癌、大肠癌、乳腺癌、胃癌、

卵巢癌、黑色素瘤等多种癌症组织全基因组中所有激酶基因外显子(518 个基因)进行 DNA 测序,共发现 798 种突变,并提出著名的突变“驱动基因”(Driver gene)和突变“乘客基因”(Passenger gene)理论。2008 年,Vogelstein 教授研究小组继续报道,在人胰腺癌、神经胶质瘤组织全基因组外显子(扩大至 20661 个基因)DNA 测序后,可分别发现 1007 个基因突变(1163 种突变)和 685 个基因突变(748 种突变)。2008 年 11 月,美国 Washington 大学基因组中心发表第一次真正应用第二代深度测序技术,进行特定癌症组织的全基因组 DNA 全部测序的研究论文,对一例急性粒性白血病患者原发癌、复发癌和正常皮肤组织 DNA 进行全基因组测序,发现 10 个基因发生突变,但是,在另外 187 个急性粒白血病患者中进行验证时,其中 8 个基因未能检测到突变,剩余 2 个基因突变仅在部分患者中发现。2009 年 10 月,加拿大一研究小组首次完成了第一例实体瘤全基因组 DNA 全测序。他们对一例乳腺癌转移瘤组织和 9 年前原发瘤组织进行了全基因组 DNA,以及转录组(全部表达的 mRNA)的深度测序和比较分析。结果显示在转移瘤组织中发现的 32 个基因突变,有 5 个在原发瘤中常见,有 6 个表现低频率出现,而 19 个未发现突变。2010 年 10 月,Sanger 研究所对 13 例胰腺原发癌和转移癌组织进行全基因组外显子 DNA 测序后,发现基因组水平的一种突变新模式,即“fold-back inversions”。他们还认为,这种突变很可能是胰腺癌发生乃至转移的驱动因素(Driver)。而 Vogelstein 教授研究小组在 2008 年胰腺癌组织全基因组外显子 DNA 测序的基础上,深入分析 7 例胰腺原发癌和不同部位转移癌组织(肝、肺、腹膜等)全基因组外显子突变频率,发现在胰腺癌组织中平均约有 64%(48%~83%)为“始发”突变(Founder),仅出现在原发癌组织;而平均 36%(17%~52%)为“演进”突变(Progressor),出现于一个或多个转移癌组织。令人瞩目的是,根据这些信息并建立数学模型,他们推算出胰腺癌发生发展的演进时间表:从细胞恶变发生至形成原发肿瘤克隆平均约为 11.7 ± 3.1 年,从原发肿瘤克隆至开始转移平均约为 6.8 ± 3.4 年,从转移开始至患者死亡约 2.7 ± 1.2 年。

肿瘤异质性是造成相同病理类型的肿瘤具有不同临床表型的生物学基础。癌症基因组大规模测序研究表明,即便患相同类型肿瘤的不同个体之间,其肿瘤组织的基因突变谱差异很大。按照突变频率,肿瘤中的突变基因可清晰的分为两大类。一类基因的突变在肿瘤样本中有很高的频率,Vogelstein 等以地貌图作比喻,形象地将它们称为高山(mountain)。这类基因数量相对较少,很多著名的癌基因和抑癌基因,如 RAS,AKT 和 TP53 家族等,均属于此类。另一类基因的突变则被喻为小丘(hill),包括绝大多数新发现的突变基因,它们的突变频率较低,通常小于 5%。然而,正是这类低频突变基因的存在是肿瘤突变谱千差万别的直接原因。

肿瘤中的突变基因不仅数目繁多、功能复杂,而且处在动态的细胞基因网络之中。在细胞中,彼此相互联系的基因/蛋白构成了复杂的细胞基因网络,包括信号通路,基因调控网络和代谢网络等。生物系统中,任何一个基因都不是独立执行功能,它们必须与其他基因相互协调,作为细胞网络中的一环协同完成一定的生物过程,从而决定细胞的行为和表型。突变基因在细胞网络中所处地位不同,对一网络的影响可能会不同,而且不同的网络结构,对于基因突变的耐受能力也不同。从这个意义上讲,恶性肿瘤实际上是一种分子网络疾病。脱离整体而孤立、片面地强调单个基因的作用无疑是偏颇的。

基于肿瘤细胞这一复杂的特性,我们要问,人们能用单一的基因治疗去对付晚期肿瘤

吗?同样的道理,单一的药物治疗所有的肿瘤吗?对付恶性肿瘤这样一个多基因改变、处在不断变异过程中特殊生物现象,人们也许需要改变现有的治疗策略,甚至挑战某些固有的治疗理念。

二、肿瘤的分子分型和个体化治疗

肿瘤的分子分型是从系统生物学角度,以高通量分子分析技术为基础,按照肿瘤的特征,而非传统的形态学特点对其进行分类的方法。这一概念最早由美国国立癌症研究所(NCI)于1999年提出。目前在DNA、RNA和蛋白质水平上均有肿瘤分子分型的研究。其中,基因在转录水平的表达谱(以下简称表达谱)的研究居于核心地位。

在DNA水平,基于单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP)分析,和比较基因组杂交(genomic hybridization, CGH)技术筛查DNA拷贝数改变(copy number variation, CNV),以及进行全基因组甲基化,乙酰化和选择性剪接模式的分析,均能从不同角度对肿瘤进行分子分型。

RNA水平研究得益于基因芯片技术和生物信息学的发展,对基因表达谱海量数据的分析已经成为可能。根据肿瘤组织基因表达谱的差异实施分型,是目前分子分型研究的主体。

Bernards等对295例年龄小于53岁,肿瘤直径小于5cm的乳腺癌患者肿瘤组织进行表达谱分析,找到70个基因,按其表达谱将肿瘤分为高危(180例)和低危(115例)两种亚型。据此预测年轻乳腺癌患者的预后情况,准确率胜过所有现有临床和组织学指标。随后欧洲五家医疗中心联合对上述结果进行了大规模验证。他们的研究结果也充分肯定了上述70个基因对早期乳腺癌患者预后预测的准确性。鉴于这70个基因表达谱的可靠性和巨大临床价值,美国食品和药品管理局(FDA)已经正式批准一项基于该表达谱检测的Mamma-Print®测试上市,这是第一个被FDA批准用于临床的基因表达谱检测。近几年随着功能基因组学和蛋白质组学的发展,高通量检测技术的进步,分子生物学已经越来越多的渗透到肿瘤学的基础和临床研究中,为肿瘤的分子分型、预后评估,以及个体化治疗等作出了贡献。

目前恶性肿瘤的治疗模式,正朝着规范化、个体化的循证医学方向发展。所谓个体化治疗,指的是临床需根据具体患者的预期寿命、治疗耐受性、期望的生活质量、患者的身心状况、个人愿望和肿瘤在生物学上的异质性来设计具体的多学科综合治疗方案。制订个体化治疗策略,必须依赖患者的整体情况、临床因素,更必须依赖基因组学和功能蛋白质组学。

其中一个较为成功的例子是Glivec治疗慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)。几乎所有的CML均有异常的融合蛋白Bcr-abl的表达,因此针对此融合蛋白的靶向药物Glivec,抗肿瘤特异性非常高。不过绝大多数的实体肿瘤不像CML这样表达肿瘤特异性蛋白质,而且在形态学相似的肿瘤中,可能仅有一小部分表达某靶分子,并且某一通路的活化,也可能是多种分子改变的结果,因此针对某一分子的靶向治疗不可能对所有患者均有效。例如目前研究认为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂Gefitinib对亚洲青年女性中的胰腺癌患者有效率较高,就是因为上述人群中EGFR突变激活率相对较高。所以治疗开始前进行准确的分子分型,制订个体化治疗方案,才能最大程度的提高疗效,减轻患者负担和痛苦。由于患同一种肿瘤的不同个体之间,突变的基因及频率有很大不同,甚至同一肿瘤不同部位的组织其基因突变谱差异也很大,尽管靶向个体化治疗取得很大进展,但单靶点的靶向药物已面临耐药的挑战,肿瘤个体化治疗未来

会更重视复合靶点综合治疗,同时会发展靶向药物疗效的多基因评价技术,而外周血中的游离肿瘤细胞多基因检测及评估技术将发挥重要作用,因此要高度重视个体化治疗过程中患者血液资源库及随访资料库的建设,这将对未来肿瘤的分子分型和个体化治疗发挥重要作用。

肿瘤是环境与宿主因素相互作用、多基因参与的复杂疾病,肿瘤是分子网络病的观念将在未来肿瘤治疗中发挥重要的作用。带瘤生存是一个重要的研究方向,要重视肿瘤患者宿主因素(免疫功能)的研究和评价,加强宿主抑制肿瘤的能力而不是仅仅只考虑直接杀灭肿瘤,从治疗患者的肿瘤到治疗带肿瘤的患者可能代表了未来肿瘤治疗的一种新策略。

三、癌前病变

从正常细胞发展到恶性肿瘤常常需要经过数年到数十年的时间,在这漫长的癌变过程中,是否存在不同的发展阶段,也就是说在癌变之前是否有癌前病变阶段,如果存在癌前病变,它与癌变有什么联系与区别,控制癌前病变的发生与发展,能否最终达到控制肿瘤的目的,这是当前肿瘤研究的热点课题之一。癌前病变是病理学家用于描述病变的形态学的名称,是指一类具有细胞不典型性(Cellular atypia)和分化异常(Disturbed differentiation)的增生性病变,这种病变在不同程度上以后可能会发展成癌。根据我国河南林县食管癌高发区的临床研究,食管上皮的不典型增生和食管癌的发生有密切关系。尽管我们目前还不完全清楚癌前病变是如何发展成侵袭癌的分子机制,但是人们已经清楚意识到,当前这种治疗占位性病变的晚期肿瘤的办法,可能不会成为最终控制肿瘤的有效途径。科学发展将会使人们认识到,治疗肿瘤必须尽量向早期阶段推移。防治癌前病变将会是人类控制恶性肿瘤一个重要战略措施。从1950年以来,由于采用巴氏涂片可以准确地检测出宫颈癌前病变,再加上合理的外科治疗,已使宫颈癌发生率和死亡率分别下降78%和79%。而未实施这项措施的国家,宫颈癌仍然是妇女肿瘤的主要死亡原因。三苯氧胺(他莫昔芬)预防乳腺癌的发生也取得了良好的效果。这些研究结果已清楚表明,控制癌前病变是降低恶性肿瘤发生率的有效途径。对乳癌患者临床对比研究表明,乳房肿瘤切除加放射治疗,其效果与乳房切除手术一样。食管和胃癌前病变黏膜切除已在我国逐步开展并日趋成熟,从已往肿瘤外科的大切除到当今癌前病变黏膜切除代表了肿瘤外科治疗的发展方向,是肿瘤防治战略前移的鲜活体现。

四、肿瘤预防

北欧一项关于44 788对双胞胎的研究表明,对大多肿瘤来说,遗传因素起的作用是相对较小的,只是对前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌,遗传因素对其发生的影响度分别为42%,35%和27%,具有统计学意义;而对其他肿瘤,遗传因素影响无统计学意义。因而,环境因素对人类肿瘤的发生具有更大的影响。这一研究以及其他大量的肿瘤流行病学研究告诉我们,人类肿瘤的发生是环境致癌因素与人体基因相互作用的结果。那么,通过改变外环境因素及不良的生活方式,以及使用有关的病毒疫苗,则可达到有效预防大多数肿瘤的目的。寻找和确定防治癌前病变的科学的饮食搭配和生活方式,将成为21世纪人们关注的热点,对于有效地降低肿瘤发生率具有重要的战略意义。例如,在我国食管癌高发地区河南林州,一项随机对照研究表明,日服硒蛋氨酸200毫克,服用10个月后,受试人群中食管黏膜不典型

增生病变进程明显减缓,轻度不典型增生病变可显著逆转,恢复正常。最近,另外一项临床合作研究报告,每天口服 60 克冷冻干燥草莓粉,六个月后受试人群中食管黏膜不典型增生病变显著减少。

五、转化、集成研究将起主导作用

恶性肿瘤是当前威胁人类健康最严重的疾病之一。人们期盼着早日控制肿瘤,尽管在肿瘤研究中有许多重要进展,但是目前对肿瘤的防治还没有取得重大突破。人们已清楚地意识到,未来肿瘤防治与研究的重心,将会逐渐由具有明显占位性病变的中、晚期肿瘤向早期癌及癌前病变推移。要大力加强肿瘤临床发生、发展规律的宏观研究,高度重视肿瘤资源库的建设和合理利用。大量的有关肿瘤诊治的难题,必定需要通过系统地研究和解析肿瘤组织复杂的内在规律,才可能找到有助于指导肿瘤诊治的新思路。同时,要发展高通量、快速分析的新技术平台,用集成式的方式分析 DNA-RNA-蛋白质-染色体-细胞-宿主的综合变化,从单基因分析走向基因群网络系统功能异常的研究。肿瘤基础和临床相结合的研究必将在人类战胜肿瘤的斗争中起到主导作用。在人类防治肿瘤的研究中,生物信息学将会得到广泛的应用,并发挥重要影响。

探寻并建立从单一层次向多层次集成、从分子-细胞向个体整合的新的研究模式,将成为 21 世纪肿瘤基础和临床相结合研究的主导方向。细胞癌变和肿瘤防治研究仍将是 21 世纪生命科学和医学研究中的热点和难题。当前人们对癌细胞本质的认识仍然处于初级阶段,关于细胞增殖、分化、老化、死亡,关于组织、器官、胚胎的发育,关于微观、宏观调控机制和网络,还有太多太多的谜团等待人们继续深入挖掘、诠释、认知。人们彻底解码癌细胞本质之时,必定是人们完全了解自身生命现象之日。历史赋予肿瘤研究的科学家们的使命是:始终不断地、艰难而稳步地揭示肿瘤发生、发展过程中的奥秘。

肿瘤防治,任重道远。

参 考 文 献

1. Babu MM, Luscombe NM, Aravind L, et al. Structure and evolution of transcriptional regulatory networks. *Current opinion in structural biology*. 2004, 14:283-291.
2. Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature reviews Genetics*. 2004, 5:101-113.
3. Chen T, Yan F, Qian J, et al. Strawberries in Patients with Dysplastic Precancerous Lesions of the Esophagus. *Cancer Prev Res*. 2012, 5:41-550.
4. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007, 316:1039-1043.
5. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med*. 2012, 366:883-892.
6. Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007, 446:153-158.
7. Hittinger CT, Carroll SB. Gene duplication and the adaptive evolution of a classic genetic switch. *Nature*. 2007, 449:677-681.
8. Hou Y, Song L, Zhu P, et al. Single-Cell Exome Sequencing and Monoclonal Evolution of a *JAK2*-Nega-

- tive Myeloproliferative Neoplasm. *Cell*. 2012,148;873-885.
9. Lee W, Jiang Z, Liu J, et al. The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient. *Nature*. 2010,465;473-477.
 10. Limburg PJ, Wei W, Ahnen DJ, et al. Randomized, placebo-controlled, esophageal squamous cell cancer chemoprevention trial of selenomethionine and celecoxib. *Gastroenterology*. 2005,129;863-873.
 11. Luebeck EG. Cancer: Genomic evolution of metastasis. *Nature*. 2010,467;1053-1055.
 12. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med*. 2009,361;1058-1066.
 13. Sjoblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006,314;268-274.
 14. Stephens PJ, McBride DJ, Lin ML, et al. Complex landscapes of somatic rearrangement in human breast cancer genomes. *Nature*. 2009,462;1005-1010.
 15. Wang Z, Shen D, Parsons DW, et al. Mutational analysis of the tyrosine phosphatome in colorectal cancers. *Science*. 2004,304;1164-1166.
 16. Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007,318;1108-1113.
 17. Wuchty S, Oltvai ZN, Barabasi AL. Evolutionary conservation of motif constituents in the yeast protein interaction network. *Nature genetics*. 2003,35;176-179.
 18. Xu X, Hou Y, Yin X, et al. Single-Cell Exome Sequencing Reveals Single-Nucleotide Mutation Characteristics of a Kidney Tumor. *Cell*. 2012,148;886-895.

中国癌症防控战略的研究

赵 平 陈万青 张思维

改革开放为中国注入活力,经济的高速发展使中国大步跨进世界经济巨人的俱乐部。正当人们在享受经济发展带来的生活水平的不断提高之际,一个幽灵在徘徊。人们发现癌症已经成为日益威胁人们的生命与健康的头号杀手。

20 世纪 70 年代,卫生部肿瘤防治研究办公室组织了全国 29 个省市自治区,共计 85 000 万人口的死亡调查,编辑出版了享誉世界的《中华人民共和国恶性肿瘤地图集》。1990-1992 年卫生部组织了第 2 次全国以恶性肿瘤为主的死因抽样调查。这次调查包括除青海,西藏和新疆以外的 27 个省市自治区。2006 年,卫生部和科技部决定进行全国 31 个省市自治区第 3 次居民死亡原因回顾抽样调查,调查年份为 2004 年和 2005 年。三次死因调查的结果显示,中国 1973-1975 年男女合计恶性肿瘤死亡率为 74.20/10 万;到 1990-1992 年上升至 108.26/10 万,增长 45.90%。2004-2005 年又比 1990-1992 年上升了 25.51%,恶性肿瘤死亡率达到 135.88/10 万(表 1. 中国恶性肿瘤死亡率变化)。2008 年中国恶性肿瘤死亡率为 184.67/10 万(中标率为 84.36/10 万)。从 20 世纪 70 年代到 90 年代是中国恶性肿瘤的绝对期,无论死亡率还是中标率均明显上升。非人口年龄因素对于恶性肿瘤发病率的影响也十分显著。从 1990-1992 年的调查至 2004-2005 年的调查,虽然恶性肿瘤的死亡率持续上升,但中标率下降,这种变化表明我国恶性肿瘤死亡率上升主要受人口年龄结构的影响。值得关注的是,中国目前癌症的死亡已经成为全部死亡原因的第 1 位。进入 21 世纪以来,中国癌症发病率也在持续上升,主要原因可以归结于人口的老龄化。

2008 年全国肿瘤登记地区恶性肿瘤发病率为 299.12/10 万。30 岁群体发病率为 48/10 万;40 岁为 160/10 万;50 岁群体发病率为 395/10 万;60 岁群体发病率为 695/10 万;70 岁群体达到 1266/10 万;80 岁高达 1603/10 万。中国 60 岁以上人群已经超过了 11% 的国际老龄化社会标准。2010 年中国人口预期寿命达到 73 岁。因此,中国癌症受人口因素影响在未来十多年内还会继续攀升。

另外,中国癌症谱显示了中国城乡发病率的不同。由此可以提示中国癌症的发病进入发达国家和发展中国家癌症谱的双峰期。根据 2011 年中国肿瘤登记年报报告,2008 年中国前 10 位恶性肿瘤依次为:肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、食管癌、胰腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、脑和神经系统恶性肿瘤。这 10 种恶性肿瘤占全部恶性肿瘤的 75.94%。在农村,癌症谱则依次为胃癌、食管癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、脑和神经系统恶性肿瘤以及白血病。而城市中肺癌、结直肠癌已经跃居前列;乳腺癌和胰腺癌的发病率也明

显上升。城市的癌谱与发达国家相似;而发展中国家胃癌、肝癌、食管癌的高发状态在中国农村依然没有根本改变。农村肺癌发病率是 42.80/10 万,城市高达 57.96/10 万。城市的环境污染不能不对此负有责任。

中国在进入 21 世纪之际,乳腺癌、肺癌和结直肠癌的上升趋势显著;食管癌和胃癌有下降趋势。由此推断,中国随着经济的发展,癌谱的演变趋向于靠拢发达国家的癌谱。与发病率相比,中国癌症的死亡率则有望逐渐降低。

控制癌症死亡率的重要标准是 5 年无瘤生存率。中国开始重视癌症的早诊早治,两癌筛查的人群越来越大。早诊早治是当前提高癌症 5 年生存率的重要途径。除此之外,最近 20 年癌症治疗的水平发生飞跃式进步。放射治疗技术和设备的不断更新换代;肿瘤的内分泌治疗和靶向治疗掀起了肿瘤内科治疗的革命。肿瘤治疗的进步大大延长了肿瘤患者的生存时间。中国新医改为更多的患者提供了治疗的机会。也是肿瘤生存率不断提高的因素之一。发达国家在肿瘤患者生存时间的延长方面已经为我们开创了先河。

中国癌症的控制应该有明显的战略转移,重心应该放在癌症预防。癌症预防喊了 30 年,但至今仍未能落实到行动中。对于癌症可以预防仍有怀疑者,包括肿瘤学工作者。2006 年,世界卫生组织癌症研究署将可以预防的癌症由 1/3 提高到 40%,把癌症的防控放到应有的位置,付出应有的努力是重要的。简而言之,让国民远离致癌因素的侵害是政府的责任。推行科学化的早诊早治方案,用有限的资金为更多的高危人群进行有效的筛查以期提高癌症的早诊率,实现在癌症早期用较低的费用治愈更多的患者。这是切实可行的癌症防控战略,而实现战略目标则需要在科学的引领下走过艰难的路程。