

肿瘤综合诊疗 新进展

〔主编〕 罗荣城 韩焕兴



ZHONGLIU
ZONGHE
ZHENLIAO
XINJINZHAN



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

ZHONGLIU ZONGHE ZHENLIAO XINJINZHAN

肿瘤综合诊疗新进展

ZHONGLIU ZONGHE ZHENLIAO XINJINZHAN

主 编 罗荣城 韩焕兴

副主编 张军一 郑大勇 宋海珠



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤综合诊疗新进展/罗荣城等编著. —北京:人民军医出版社,2003.8

ISBN 7-80157-795-7

I. 肿… II. 罗… III. 肿瘤—诊疗—进展— IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 009007 号

主 编:罗荣城 韩焕兴

出 版 人:齐学进

策划编辑:丁金玉

加工编辑:罗子铭

责任审读:李 晨

版式设计:赫英华

封面设计:龙 岩

出 版 者:人民军医出版社

(地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586,51927252,

传真:68222916,网址:www.pmmp.com.cn)

印 刷 者:北京天宇星印刷厂

装 订 者:桃园装订厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所发行

版 次:2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

开 本:787×1092mm 1/16

印 张:22.625

字 数:546 千字

印 数:0001~4000

定 价:48.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289,51927290)

编 著 者 名 单

名誉主编 孙 燕 姚开泰 李金瀚
 主 编 罗荣城 韩焕兴
 副主编 张军一 郑大勇 宋海珠
 编 者 (以姓氏笔画为序)

Paul L Hermonat	丁彦青	万德森	马 军	马树东
王远东	王健民	方永鑫	艾辉胜	左 强
石 敏	朱延光	刘 勇	刘来昱	刘国龙
麦国丰	苏逢锡	李金瀚	李彦豪	李鸣芳
李爱民	李爱荣	李德锐	杨 栋	杨 洋
吴一龙	吴桂臣	何新斌	汪森明	沈坤炜
宋海珠	张军一	张罗生	张鸣江	陈运贤
陈晓明	罗荣城	季晨阳	周永健	郑 航
郑大勇	郑积华	闻炳基	姚开泰	秦叔逵
钱新宇	徐 萌	徐国良	郭坤元	黄霄丽
曹雪涛	龚新雷	康世均	韩焕兴	谢剑明
蔡红兵	裴雪涛	廖旺军	樊卫文	潘春华
魏 涛				

内 容 提 要

本书比较系统地介绍了近年来肿瘤综合诊疗新技术、新进展。内容涉及分子诊断与生物芯片、肿瘤标志物的临床应用;肿瘤生物治疗与分子靶向治疗;肿瘤放射治疗、内分泌治疗、化学治疗、手术治疗、热疗与微创治疗;血液肿瘤及干细胞技术;肿瘤中西医结合和光动力疗法等。重点介绍了这些技术在肿瘤诊疗中的综合应用。本书内容丰富新颖,思路清晰敏锐,临床实用性较强,是从事肿瘤学及相关学科科研、教学和临床工作的广大科技工作者的重要参考书,也可作为广大在读的医科学生了解肿瘤诊疗技术发展动态的参考读物。

责任编辑 丁金玉 罗子铭

作者简介

罗荣城, 1958 年出生, 广东普宁人。1983 年毕业于第二军医大学医疗系(本科), 1989 年在第一军医大学获医学硕士学位。现任第一军医大学附属南方医院肿瘤科主任、教授、主任医师、博士生导师, 国家自然科学基金评审专家, 广东省自然科学基金评审专家, 广东省中西医结合学会肿瘤专业委员会主任委员, 广州抗癌协会生物治疗专业委员会主任委员, 广州市医学会肿瘤学会副主任委员, 国家中西医结合学会肿瘤学会常委, 全军肿瘤学会常委, 广东省医学会常委。主要从事肿瘤内科学临床、教学和研究工作, 在肿瘤化疗、放疗、生物治疗、中西医结合治疗和微创治疗等方面有很深的造诣, 是我国肿瘤生物治疗的创始人之一, 在肿瘤生物治疗的临床应用和基础研究等方面做了大量的工作, 具有较大的影响, 同时也是国内肿瘤综合诊疗和循证医学的积极倡导者, 国内肿瘤综合诊治方面颇有建树的中青年专家。目前承担国家“973”基金课题、国家“863”基金课题、国家自然科学基金课题、广东省自然科学基金课题和中美合作课题等多种科研课题 10 余项, 总金额在 200 万元以上, 先后获得国家级教学二等奖 1 项, 军队科技进步二等奖 2 项、三等奖 3 项、医疗成果奖 2 项, 在国内外杂志上发表学术论文 80 余篇, 出版专著 3 部。培养博士 6 人, 硕士 26 人。

序

肿瘤是严重危害人类生命和健康的常见病、多发病,最新的统计结果表明,恶性肿瘤已超过心脑血管疾病而位居致死原因的第一位,因此,如何更好地利用现有的治疗手段,提高肿瘤早期检出率和治疗效果成为全世界关注的课题。

近年来,肿瘤学基础研究发展很快,分子生物学、免疫学、分子病理学、遗传学、影像学等的发展和多种新技术、新药物的出现,使肿瘤的诊断方法和治疗措施取得长足的进步,如分子生物学的发展使分子诊断和分子靶向治疗获得了巨大的突破,医学工程技术的发展导致更多的新型肿瘤诊断和治疗仪器出现等。目前生物治疗已成为继手术治疗、放射治疗、化学治疗后的第四大肿瘤治疗模式,基因治疗已进入临床试验,肿瘤综合治疗、微创治疗和中西医结合治疗研究发展迅猛,循证医学也已成为肿瘤治疗的新理念。

随着肿瘤学及其相关学科的发展和新技术、新药物的不断出现,肿瘤学知识的信息量越来越大,单靠某一个肿瘤临床工作者很难通过个人的力量迅速掌握肿瘤诊疗的最新进展情况,本书出版的目的是为了把目前肿瘤防治领域中的一些最新的进展情况介绍给从事肿瘤临床和基础研究的工作者及其他相关学科的工作人员,以便在短时间之内让大家对现代肿瘤学发展动态有更全面、更深入的了解。

南方医院肿瘤科是目前国内设备最先进、开展诊疗项目最齐全的肿瘤诊疗单位之一,学科带头人罗荣城教授是国内肿瘤生物治疗和综合治疗方面颇有建树的中青年专家,这次他们在总结目前国内外肿瘤诊疗研究的最新进展的基础上,编写了《肿瘤综合诊疗新进展》一书。根据肿瘤综合治疗的原则,对肿瘤生物治疗、化学治疗、放射治疗、分子诊断、分子治疗、微创治疗以及中医中药治疗等方面进展情况进行了比较详细的介绍,既总结了以往临床治疗的特点,又介绍了新近研究的成果和发展方向。该书内容丰富,具有很好的临床实用性。希望各级肿瘤研究人员,能从此书中获得有益的知识,了解肿瘤诊治方面的最新进展,在肿瘤诊治工作中做出成绩。

孙 燕

2003.6

前 言

肿瘤学是一门快速、持续进展的学科。

肿瘤学是一门人类亟待深入研究、驾驭的学科。

近年来,随着肿瘤学相关研究的迅速发展,人们对肿瘤的病因学、发病机制等问题都有了本质性的认识,新的诊断技术、方法,新的治疗措施、仪器、方案,新的抗肿瘤药物不断出现,提高了肿瘤早期诊断水平和治疗效果,为广大肿瘤患者带来了切实的利益。

南方医院肿瘤中心在肿瘤相关研究和诊疗工作中,注意跟踪国内外研究热点,积极探索、采用肿瘤诊疗新技术和新方法,如肿瘤相关基因的芯片诊断,综合血清肿瘤标志物诊断,肿瘤标志物蛋白芯片诊断等,获得了一些粗浅的经验。同时,该中心是国内较早开展肿瘤生物治疗的单位之一,近年在综合治疗的原则下积极探索包括生物治疗在内的多种新技术、新疗法的应用,对人源抗体制备、抗体导向治疗、放射免疫治疗、细胞因子治疗、过继性细胞免疫治疗、肿瘤疫苗和基因治疗、肿瘤热疗、射频治疗、光动力治疗等多种新技术作了初步尝试,有了一些初步体会。

该中心主办了四届全国肿瘤生物治疗新进展研讨会和两届全国肿瘤学术研讨会,有许多肿瘤界的著名学者和专家与会介绍了有关肿瘤研究和诊疗领域的新进展、新动向,对新技术、新疗法的推广应用起到了积极的推动作用。

为让大家了解、借鉴、指正我们的肿瘤研究和诊疗工作,为与全国肿瘤工作者加强交流与合作,在这几届会议收集的学术论文的基础上,编辑完成此书。

全书共分为 18 章,包括肿瘤学研究的现状和展望(第一章)、诊疗技术(第二~十一章)及治疗新技术新进展(第十二~十八章)三大部分。在第一章中对肿瘤研究领域的现状和未来发展方向进行了概括,着重介绍了肿瘤治疗中的循证医学观点和综合治疗的观点;在诊疗技术部分中,重点介绍了生物治疗、化疗以及微创治疗和热疗领域的进展,特别强调了肿瘤分子诊断和肿瘤标记物;在第三部分介绍了常见肿瘤如乳腺癌、肺癌、肝癌以及食管癌的临床进展。由于作者的水平有限,在编写的过程中难免有错误和遗漏之处,请读者予以批评和指正。

罗荣城

韩焕兴

2003.5

致 谢

在本书的有关章节中,包括孙燕、姚开泰院士在内的国内诸多知名专家和全部作者无私地贡献了他们的丰厚知识和经验,成就了这本书的新颖性与实用性,为此,我们深表诚挚的感谢;所有参编人员不惜时间和精力,努力工作,在短时间内完成编审与核校,同样值得称谢;我们还感谢出版社工作人员,他们的辛勤劳动使全部作者、编者的奉献变成精美的知识成果。

目 录

第一章 肿瘤学研究现状和展望	(1)
第一节 肿瘤学研究的现状和未来	(1)
第二节 循证医学与肿瘤综合治疗	(4)
第三节 恶性肿瘤治疗的原则和方法评价	(9)
第四节 肿瘤治疗主要技术方法简介	(18)
第二章 肿瘤分子诊断与肿瘤标志物	(24)
第一节 肿瘤分子病理学进展	(24)
第二节 肿瘤标志物的临床应用	(28)
第三节 肿瘤早期诊断检测系统 C-12 蛋白芯片临床应用	(32)
第四节 肿瘤转移相关基因芯片的制作及大肠癌基因表达谱的研究	(34)
第五节 肿瘤的基因诊断	(39)
第六节 组织多肽特异性抗原检测与肿瘤	(42)
第三章 肿瘤生物治疗	(46)
第一节 肿瘤生物治疗新进展	(46)
第二节 我国基因治疗的研究前景与战略重点	(50)
第三节 肿瘤生物治疗与基因治疗的分子生物学基础	(54)
第四节 肿瘤基因治疗的研究进展和展望	(61)
第五节 herceptin 治疗转移性乳腺癌的研究进展	(66)
第六节 glivec 治疗 CML 和实体肿瘤的新策略	(69)
第七节 树突状细胞疫苗与肿瘤主动免疫治疗	(75)
第八节 恶性胸腹水生物治疗	(87)
第九节 干细胞疗法在肿瘤生物治疗中的应用	(90)
第十节 肿瘤生物治疗的护理	(96)
第四章 肿瘤化疗	(100)
第一节 恶性肿瘤化疗进展	(100)
第二节 三氧化二砷治疗血液系统恶性肿瘤	(113)
第三节 三氧化二砷治疗实体肿瘤	(116)
第四节 吉西他滨治疗胰腺癌、非小细胞肺癌的临床进展	(121)
第五节 肿瘤生物化疗新进展	(126)

第六节 卡培他滨治疗胃肠道恶性肿瘤的进展·····	(129)
第五章 肿瘤放疗·····	(135)
第一节 非霍奇金 B 细胞淋巴瘤的放射免疫治疗进展·····	(135)
第二节 肿瘤放射免疫治疗面临的问题及其对策·····	(140)
第三节 单克隆抗体放射免疫导向治疗药物的标记方法·····	(145)
第四节 恶性实体瘤的立体定向适形放疗·····	(152)
第六章 肿瘤的内分泌治疗·····	(155)
第七章 肿瘤光动力疗法·····	(160)
第一节 肿瘤光动力疗法的研究进展和应用前景·····	(160)
第二节 PHOTOFRIN/DIOMED 630 PDT 治疗系统介绍及初步临床应用·····	(165)
第八章 肿瘤热疗和微创治疗·····	(171)
第一节 肿瘤热疗进展·····	(171)
第二节 肺及肝脏肿瘤的聚能刀射频消融治疗·····	(178)
第三节 常见实体肿瘤的高强度超声聚焦刀应用·····	(181)
第四节 高强度超声聚焦刀治疗肿瘤·····	(187)
第五节 氩氦刀治疗肿瘤·····	(194)
第九章 血液肿瘤及干细胞技术·····	(198)
第一节 血液肿瘤治疗新进展·····	(198)
第二节 异基因造血免疫细胞移植新进展·····	(201)
第三节 干细胞分化的可塑性研究及其在再生医学中的应用·····	(205)
第四节 非骨髓异基因造血干细胞移植·····	(211)
第五节 造血干细胞移植治疗血液肿瘤研究进展·····	(216)
第六节 恶性淋巴瘤诊治进展·····	(223)
第十章 肿瘤中西医结合治疗·····	(231)
第一节 未来中西医结合肿瘤防治发展方向·····	(231)
第二节 恶性肿瘤的治疗方法和疗效评价·····	(238)
第三节 生存质量在中医肿瘤学综合疗效评价中的作用·····	(246)
第十一章 PET 与临床·····	(251)
第一节 PET 在肿瘤临床中的应用·····	(251)
第二节 PET 在乳腺癌诊断和治疗监测中的应用·····	(253)
第十二章 癌痛治疗和肿瘤的姑息治疗·····	(259)



第一节	癌症患者的临终关怀与止痛治疗·····	(259)
第二节	恶性肿瘤患者的康复治疗·····	(265)
第十三章	骨转移瘤的治疗·····	(269)
第一节	骨转移瘤的综合治疗·····	(269)
第二节	放射性核素 ⁸⁹ Sr 治疗骨转移瘤的进展·····	(273)
第十四章	乳腺癌综合治疗进展·····	(277)
第一节	乳腺癌内科治疗进展·····	(277)
第二节	基因标志物与乳腺癌的预后·····	(280)
第十五章	肺癌治疗进展·····	(287)
第一节	肺癌多学科治疗的进展·····	(287)
第二节	非小细胞肺癌的化学治疗、生物治疗和中医药治疗·····	(292)
第三节	晚期非小细胞肺癌的中西医结合治疗·····	(295)
第四节	中医治疗在肺癌多学科综合治疗中的作用·····	(301)
第十六章	肝癌的基础与临床·····	(309)
第一节	HBsAg 与原发性肝癌的关系·····	(309)
第二节	组织多肽特异性抗原在肝癌诊断、疗效评价和预后评估中的应用·····	(312)
第三节	¹³¹ I 标记人源抗 HBs Fab 瘤内注射治疗荷人肝癌裸鼠的实验研究·····	(315)
第四节	原发性肝癌的介入治疗·····	(316)
第五节	肝癌的综合治疗·····	(319)
第十七章	结直肠癌治疗进展·····	(325)
第一节	结直肠癌外科治疗进展·····	(325)
第二节	大肠癌诊疗进展·····	(328)
第十八章	其他肿瘤·····	(333)
第一节	食管癌的诊疗进展·····	(333)
第二节	胰腺癌的诊断与治疗进展·····	(336)

第一章 肿瘤学研究现状和展望

第一节 肿瘤学研究的现状和未来

从世界范围内来看,恶性肿瘤已经成为人类死亡的第一或第二位原因,据世界卫生组织(WTO)的资料,全世界每年大约有 700 万人死于恶性肿瘤。尽管发生在欧美等发达国家中恶性肿瘤死亡率及占总死亡的比例相对较高,但从整体来看,全世界的癌症患者有一半是在发展中国家。我国每年约有 100 万人死于癌症,180 万人被确诊,130 万人在治疗过程中,现已经成为城市中首要致死病因。近年来,恶性肿瘤的发病率不仅逐渐上升,且发病年龄也趋于年轻化。据世界卫生组织预测,癌症将是 21 世纪人类的“头号杀手”。肿瘤研究近年来取得了长足的进步。除基础研究领域取得了较大的进展外,面对临床的应用型研究包括新的诊断治疗方法、新作用机制的抗癌药物设计、抗癌新药临床试验、人类基因组计划与肿瘤研究等均已经有了崭新的内容。本文仅对部分研究进展进行简单论述,重点介绍有关新药临床研究、后基因组时代肿瘤学研究和癌症预防。

一、新药临床试验

20 世纪 90 年代,以紫杉类(紫杉醇/紫杉特尔)、gemcitabine、长春瑞滨和拓扑异构酶 I 抑制剂(topotecan/irinotecan)为代表的化疗新药相继问世,使化疗效果有了显著提高。而对于癌症患者来讲,最好的治疗就是不断有机会参加抗癌新药的临床试验。目前有 400 多种抗癌新药正在进行临床试验。在美国,一个抗癌新药从开始研制到批准上市往往需要 10 年左右的时间,要完成 1 000~3 000 例患者的临床试验,总共耗资 2 亿~5 亿美元。第 37 届美国肿瘤年会讨论了新药临床试验的问题,内容包括是否可以以及如何缩短和简化临床试验。比如,是否所有的新药临床试验均需要用目前作为“金标准”的患者生存期来作为疗效观察终点(end-point),其他指标,如治疗至病情进展的时间(TTP)、血清学或尿液指标、酶活性抑制程度和基因表达的改变等,是否也可以作为观察终点来评价某些新药的疗效。

二、后基因组时代的肿瘤研究

2001 年 2 月, *Science* 和 *Nature* 同时发表了人类基因组草图,预示着肿瘤研究进入了后基因时代,可以在分子水平揭示肿瘤发生发展的原因,探讨抗肿瘤药物作用的分子机制,根据患者的基因学特征决定个体化治疗、预测治疗效果和不良反应。

癌相关基因的研究仍然是热点问题。癌相关基因按功能可以分为癌基因、抑癌基因以及



DNA 损伤和修复相关基因三大类。DNA 损伤和修复相关基因,本身并不控制细胞的生死,但如果细胞内的 DNA 受到射线、化学物质和其他基因毒性因素的损伤后,修复相关的基因会被激活,发生一系列的细胞反应,使细胞周期滞留以便修复基因完成纠错,不能修复时则引发细胞凋亡。正常细胞在受到外界损伤时,如果修复机制不全,细胞突变不断积累,最终会发生癌变。但对于癌细胞来讲,在受到放疗、化疗和生物治疗后,癌细胞如果修复能力过强,就意味对治疗耐受。所以,DNA 修复基因的研究成为日前肿瘤研究的一个热点。

后基因时代分子肿瘤学研究可以分为:

(一)分子表达(molecular profiling)

DNA 芯片技术可以同时检测 5 000 个基因的表达,将肿瘤分类从传统的按器官分类带入按分子靶点的分类。

(二)分子监测

分子水平的检测,可使肿瘤分期更为精确。分子生物学技术不但可以检测骨髓和区域淋巴结的肿瘤微小病灶,还可以检测到外周血中肿瘤细胞所释放的 DNA 和 RNA,更好地监测疗效、评估预后。

(三)分子靶向治疗

随着对肿瘤分子生物学行为的不断深入了解,癌症分子水平治疗的研究也取得很大进展。癌症基因治疗的靶点有:癌基因和抑癌基因、细胞受体、信号转导、抗血管生成、自杀基因,以及 T 淋巴细胞、树突状细胞、自杀基因和造血干细胞针对的靶点等等。

腺病毒转染 p53 基因治疗:p53 作为靶点的肿瘤基因治疗一直是研究的热点。临床前研究表明,腺病毒转染 p53 基因,能抑制小鼠肿瘤生长,诱导肿瘤细胞凋亡,与化疗药顺铂合用能增效,而且不影响成纤维细胞的生长。目前进行的 I、II 期临床试验结果显示,腺病毒转染 p53 基因对肺癌和头颈癌有抗癌活性。

1. 美罗华(rituximab) 一种针对恶性 B 细胞淋巴瘤的 CD₂₀ 的单克隆抗体,用于治疗低度恶性、CD₂₀ 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。多中心临床研究结果显示,客观缓解率可达 48%,中位缓解期 11.6 个月,而且毒性很低。目前全美有超过 38 000 名患者接受此药治疗。

2. 赫赛汀(herceptin) 是轰动一时的新闻主角。Her-2/neu 高表达的肿瘤细胞对化疗耐受,患者预后差,而 herceptin 针对癌细胞的 Her-2/neu 选择性抑制肿瘤细胞生长。对化疗耐受的复发转移乳腺癌一线治疗缓解率为 38%,且明显延长患者生存期,与多柔比星(阿霉素)、紫杉醇等化疗药合用可以明显提高疗效。目前正在进行有关 herceptin 用于乳腺癌术后辅助治疗、herceptin 治疗其他 Her-2/neu 高表达的恶性肿瘤(如前列腺癌、卵巢癌和肺癌等)、herceptin 与其他化疗药物协同作用的临床研究。

3. 信号转导抑制剂 571(STI-571) 2001 年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会的重要新闻,是针对肿瘤信号传导的分子靶向治疗的成功范例。BCR-ABL 引起的酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)是慢性粒细胞性白血病(CML)发病机制中的关键环节,而 Novartis 公司研制的 STI-571 能特异地与 BCR-ABL 基因的 ATP 位点结合,抑制该酶的活性,阻断肿瘤细胞的信号转导,选择性抑制肿瘤细胞生长,而不影响正常细胞的功能。在临床 I 期研究中,每日 1 次口服用药,剂量从 25mg 逐渐增加到 1 000mg,没有发现剂量限制毒性。更令人鼓舞的结果是,在 300~1 000mg 的剂量组,54 例既往干扰素治疗无效的 CML 慢性期患者均获血液学缓解,有效率 100%,98%(53 例)达完全缓解,其中 53%(29 例)还是细胞遗传学缓解。随后的 II



期临床研究显示,在 CML 的细胞危象期也有 59% 的有效率,对 Ph 阳性的急性淋巴细胞性白血病(ALL)缓解率也高达 70%,其中完全缓解率(CR)55%。目前有 5 000 例患者正在接受该药的 II/III 期临床试验,但鉴于该药的高效低毒,美国食品和药物管理署(FDA)受理申报材料后仅用 9 周的时间就批准了 STI-571 上市。

4. 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂 EGFR(ErbB)家族有 4 类受体,分别为:EGFR(ErbB-1 或 Her-1)、ErbB-2(Her-2/neu)、ErbB-3(Her-3)、ErbB-4(Her-4)。EGFR 高表达的肿瘤细胞侵袭性强、易转移、疗效差、患者预后不佳。EGFR 的表达与肿瘤细胞的酪氨酸激酶活性有关,EGFR 过表达的肿瘤细胞接受细胞生长信号,激活细胞内的某些基因表达,加速细胞分化,释放更多的血管生成因子和促转移因子。抑制 EGFR 的过度表达可以抑制肿瘤细胞的生长。目前以 EGFR 为靶点的治疗药物有:小分子的 TK 抑制剂(ZD 1839)、单克隆抗体(IMC-225)和反义寡核苷酸。有关 ZD 1839 和 IMC-225 的临床试验结果显示,单用治疗恶性肿瘤有效,和放、化疗合用有协同作用,目前渐正在进行进一步的临床研究。

5. 血管生成因子抑制剂 目前临床研究较多的有内皮抑素(endostatin)、血管抑素(angiotatin)、基底膜金属蛋白酶(MMP)抑制剂和其他抗血管内皮生长因子(VEGF)的药物。

此类药物临床前研究显示,能有效抑制血管生成,而且毒性低、给药方便、有放化疗增效作用。但随后进行的临床试验结果并不理想,普遍存在的问题是,此类药物与细胞毒药物相比起效较慢,往往需要几个月时间;而且很难看到明显的肿瘤缩小,所以用评价细胞毒抗癌药的标准很难看到疗效。临床上定量检测肿瘤血管生长因子水平又很困难。第 37 届 ASCO 会议有专题讨论有关目前该领域研究存在的问题,有采用彩色超声、核磁共振、CT 和 PET 来评价治疗前后血管生成的改变,以及基因表达改变来作为评价指标的报告。与会专家认为,尽管目前临床研究遇到困难,但血管生成因子抑制剂治疗肿瘤还是一个值得研究的领域。

三、癌症预防

尽管抗癌新药不断问世,但癌症依然是威胁人类健康的主要疾病。2000 年美国人死亡原因中癌症占 23.3%,列第 2 位。最新统计结果显示,美国男性癌症发病率前 3 位依次为:前列腺癌、肺癌、结肠癌;死亡率依次为:肺癌、前列腺癌、结肠癌。女性癌症发病率前 3 位依次为:乳腺癌、肺癌、结肠癌;死亡率依次为:肺癌、乳腺癌、结肠癌。所幸的是,除了女性肺癌死亡率至今仍在上升外,大多数癌症的死亡率已经开始下降。

癌症死亡率下降,一方面是因为新的药物和治疗手段广泛应用。另一方面则是癌症预防工作卓有成效,包括限制吸烟使得吸烟人口明显减少,提倡健康饮食(减少脂肪摄入和增加食物纤维),以及癌症的早期普查和早期诊断。在控制癌症方面,过去的 50 年中有代表性的成绩有:①癌症普查,包括乳房摄影、宫颈涂片、结肠镜;②乙肝疫苗减少肝癌;③三苯氧胺预防乳腺癌;④Cox-2 抑制剂预防结肠癌。

但由于不少癌症的发病率还在上升,且长期生存患者越来越多,使得癌症不仅仅是一个很大的健康问题,而且还是很大的社会问题。目前美国共有 800 多万癌症患者,2000 年度癌症造成的经济损失高达 1 800 亿美元,同年联邦政府投入癌症研究的经费也高达 37 亿美元。预计 2001 年会有 120 万美国人罹患癌症,56 万死于癌症,而 1/3 的美国人一生中可能会患癌症。

那么,在新的世纪,如何有效控制癌症呢?



1. 社会大众和政府的重视与投入。要有更广泛的限制吸烟措施,更广泛的癌症控制计划,癌症普查投入及更多的医疗保险,全民重视癌症预防计划。

2. 人口老龄化给控制癌症带来新的课题。预计到 2080 年,美国男性人均寿命会由 1996 年的 72.6 岁增至 79.2 岁;女性人均寿命则由 79.3 增至 84.5 岁。届时英国 65 岁以上老人将由现在的 3 400 万增到 8 700 万。专家预测,2005 年美国的癌症将超过心脏病,成为首位的死亡原因。

3. 电脑和信息产业的发展给控制癌症提供有利的支持。电脑科技飞速发展,将来可以用来处理所有的临床资料,而且微处理器、微型机、无线通讯、电脑网络使多媒体通讯得以普及,远程医学可以用于医疗诊治,还可以用于癌症等疾病的预测和预防。

4. 遗传学和人类基因组计划的研究,使得分子肿瘤学迅速发展。人们可以利用分子技术开发新的诊断手段。

(江泽飞 罗荣城)

参 考 文 献

- 1 李连弟,鲁凤珠,张思维,等.中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析.中华肿瘤杂志,1997;19:3
- 2 Baum. M. The changing face of breast cancer-past, present and future perspectives. Breast Cancer Res Treat,2002 Oct;75 Suppl 1:S1—5; discussion S33—35
- 3 Maissey, N. Current therapy and future prospects in lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther,2001 Jun;1(1):29—41. Review
- 4 Wu, Q. Cancer gene therapy by adenovirus-mediated gene transfer. Curr Gene Ther,2001 May;1(1):101—122. Review
- 5 Boulukos, KE[Molecular (de)regulation and cancer: new therapeutic strategies] Bull Cancer,2001 Apr;88(4):363—368. Review

第二节 循证医学与肿瘤综合治疗

近 20 年来国际临床医学领域中迅速兴起一种新的医学模式——循证医学,对传统的经验医学带来挑战,为临床实践带来了生机与活力,受到了人们的重视。本文就循证医学及其对肿瘤临床决策的可能影响作一探讨。

一、循证医学(evidence-based medicine, EBM)

(一)循证医学简史

1979 年,英国医生 Archie Cochrane 提出将各专业领域的所有 RCT 研究收集起来,进行等级评价,为临床实践提供可靠依据,立即得到强烈响应。1980 年,开始对某些常见重要疾病的某些疗法进行系统评价,被认为是临床医学发展史具有里程碑意义的重大事件。1984 年,加拿大 McMaster 大学和北美一些学者制定了 User's Guides(使用者指南),正式命名为 evidence-based medicine(循证医学,EBM)。1992 年在牛津大学成立 Cochrane 中心;1993 年成立世界 Cochrane 协作网。1999 年我国确定在华西医科大学建立中国 Cochrane 中心,是亚洲



目前惟一的中心。现在共有 15 个中心,分布在 13 个国家(英、美、加、澳、法、意、荷兰、巴西、南非、挪威、西班牙、中国)。

(二)循证医学的几个主要概念

2000 年著名临床流行病学家 David Sackett 教授将 EBM 定义为:“谨慎、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究证据,结合临床医生的个人专业技能和多年临床经验,考虑患者的经济承受能力和意愿,将这三者完美结合,做出治疗决策”。其核心思想是任何医疗决策的确定都应基于客观的临床科学研究证据,即临床医师开处方、做手术,专家们制定治疗指南,政府制定医疗卫生决策都应依靠证据,就是在提出问题的基础上寻找证据,对这些证据进行评价说明,最后用这些证据指导临床实践。

循证医学上认为的“金指标”一般是指国际公认的大样本前瞻性随机对照临床试验(randomized control trial, RCT)和 RCT 的系统评估(systemic review, SR)所得出的结果,是证明某种疗法有效性和安全性的最可靠的证据,即所谓的金指标,也就是可应用于临床的最好证据。在没有金指标的情况下,其他非随机对照实验的临床研究及其系统评估也可作为参考依据,但可靠性较低。

循证医学的系统评估指的是全面收集所有相关 RCT 并进行科学的定量合成,从而得出综合可靠结论的过程。系统评估的科学性,体现在可用一些系统的方法来尽可能地减少单个研究所可能存在的偏倚和随机误差。其最常用的方法是 Meta 分析法。

临床指引:是使用系统方法建立起来的对某一特定临床问题处理过程的描述,其作用是帮助医患双方正确选择诊断和治疗决策,以便让患者得到最适当的医疗照顾。临床指引的制定有 3 种方法,即基于专家意见、基于一致性方法和基于证据方法 3 种。

循证医学与传统的临床医学的区别:循证医学是一种理性的医学,而传统临床医学则是一种经验的医学。经验医学的特点是,临床实践中医生多根据个人及高年资医师的经验、基础理论或动物实验的结果来处理患者。这种实践的结果是:一些真正有效的疗法因不为公众所了解而长期未被临床采用,一些实际无效甚至有害的疗法因从理论上推断可能有效而长期、广泛使用。循证医学的实践既重视个人临床经验又强调采用现有的、最好的研究依据。这种现有的最好科研依据主要是指临床研究依据、基础理论或动物实验等依据。

(三)循证医学对临床的指导

在肿瘤治疗领域,各种药物和疗法层出不穷,从发病机制和病理生理学的角度推论它们都“应该”有某种疗效,但是由于肿瘤临床过程的复杂性和多样性,不经过严格的随机对照临床试验很难确定一种药物和疗法的临床疗效,而盲目乱用昂贵的新药及疗法也会造成医疗资源的浪费。循证医学可以使临床决策科学、有效,同时能更新临床医生的知识,改革阅读习惯和提高计算机应用能力,使低年资医生参与临床决策成为可能,改善医患之间的交流,将对肿瘤的诊断、治疗及研究带来深远的影响。

另外,循证医学对临床工作者提出了更高的标准:①临床医生应通过多年的临床实践熟练掌握临床业务技能,提高对疾病的判断能力和积累治疗经验;②现代临床医生应具备文献检索能力,从更广范围的临床研究结论中获得最新的、可靠的信息以指导自己的治疗决策;③临床医生应从患者的实际需求出发,考虑患者的利益,采取利大于害的治疗措施,而不是仅从理论或医生自己的角度出发来处理患者。