

[2007年]



临床肿瘤学

Clinical Oncology

孙 燕 主编

中国协和医科大学出版社
中华医学电子音像出版社



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

临床肿瘤学

Clinical Oncology

[2007年]

主 编

孙 燕

副主编

储大同 吴一龙 沈镇宙

编 委

(按姓氏笔画排序)

于世英	王子平	王金万	石远凯	乔友林	刘丽影
刘叙仪	刘复生	刘淑俊	朱 军	江泽飞	余子豪
吴 宁	吴令英	宋三泰	张 力	李 进	李 凯
李 凌	李 槐	李连弟	李晔雄	周纯武	周清华
林桐榆	欧阳汉	罗荣城	金懋林	侯 梅	姜 军
姜文奇	徐兵河	殷蔚伯	焦顺昌	程书钧	蒋国良
廖美琳	管忠震				

中国协和医科大学出版社

中华医学电子音像出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤学 / 孙燕著. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2007. 6

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978-7-81072-932-1

I. 临… II. 孙… III. 肿瘤学—终身教育: 医学教育—教材 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 079991 号

国家级继续医学教育项目教材 临床肿瘤学

主 编: 孙 燕
责任编辑: 马兆毅 吴 超 李春风

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京科信印刷厂

开 本: 889×1194 毫米 1/16 开
印 张: 13.2
字 数: 380 千字
版 次: 2007 年 6 月第一版 2007 年 6 月第一次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 60.00 元

ISBN 978-7-81072-932-1/R·925

序

随着医学科技的飞速发展，相关领域的新理论、新知识、新技术、新方法不断涌现。如何将临床工作中发现的问题，用科学的方法研究和总结，如何将基础研究的新成果尽快应用于临床，使广大终日忙于临床工作的医务人员尤其是偏远地区的医务工作者及时共享医学科学进步的成果，已成为必须面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一问题的有效对策。

近年来，全国继续医学教育委员会和各省市相关部门，卓有成效地开展了一系列继续医学教育工作，每年组织和审批一大批国家和地方的继续医学教育项目，一些相应的配套政策、管理细则和实施办法也正在逐步健全和完善。国家级继续医学教育项目代表和体现了我国现代医学发展的最高学术水平，得到了广大医务工作者的认可和好评。然而，相对于我国600多万医务人员的庞大数量，现有的国家级继续医学教育项目无论如何也难以满足广大医务人员的需求。因此，如何使国家级继续医学教育项目充分发挥作用，让更多的医师有机会和条件接受国家级继续医学教育项目的培训已成为我们迫切需要解决的问题。

为此，卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会，共同组织全国医学界各个学科的知名专家、学者，以多媒体光盘配文字资料的形式编辑、出版了《国家级继续医学教育项目教材》，这是一种很好的继续教育模式的探索。希望这套新教材以其应有的权威性、先进性、指导性和实用性得到我国广大医务工作人员的认可和欢迎。



前 言

医学科技的发展日新月异，今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性和科学性极为重要，而临床诊疗措施是否得当和患者的生命健康密切相关。

《国家级继续医学教育项目教材》及时反映了年度医学各学科最新学术成果和研究进展，以文字资料和形象生动的多媒体光盘进行展示，是我国医学领域专家学者的智慧结晶。《国家级继续医学教育项目教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，代表了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性，有很强的指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是强调全面性，文章以综述为主，代表了学术界在某一学科方面的共识，而并非某个专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在今后的出版工作中加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

国家级继续医学教育项目教材编委会

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日



抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

编委会

顾问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗玲 解江林 杨民 张辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 冯秋阳

专家委员会委员 (按姓氏笔画排序)

于富华 王辰 王宁利 王拥军 丛玉隆 刘玉清

刘国仗 刘国华 孙燕 朱新安 江观玉 何晓琥

李大魁 李春盛 李树人 杨庆铭 陆道培 陈秋立

陈洪铎 林三仁 郎景和 周东丰 胡大一 赵玉沛

赵继宗 项坤三 栾文民 贾继东 郭应禄 钱家鸣

高兴华 高润霖 曹谊林 梁万年 谌贻璞 彭名炜

曾正陪 董德刚 韩德民 魏世成

组织策划

全国继续医学教育委员会

中华医学会

主编简介

孙燕,主任医师、教授、博士生导师,中国工程院院士。1956年毕业于北京协和医学院医学系,获博士学位,1979~1980年曾以客座教授身份在美国休斯顿 M.D.Anderson 肿瘤中心进修,从事研究。从1959年开始在肿瘤医院(现中国医学科学院、中国协和医科大学肿瘤医院)工作,曾于1984~1992年间任内科主任。现任中国医学科学院、中国协和医科大学肿瘤医院教授、博士生导师、国家新药(抗肿瘤)临床研究中心主任。1993年被授予中国医学科学院协和医科大学名医。1994年经国家人事部批准为全国卫生系统先进工作者。1999年当选为中国工程院院士。2005年被中央保健局评为有杰出贡献的专家。孙燕教授是世界卫生组织(WHO)癌症咨询委员会委员、亚洲临床肿瘤学会主席和中国癌症研究基金会副主席。

孙燕教授是我国第一代内科肿瘤学专家、学科带头人,40多年来一直从事肿瘤内科治疗的临床及实验研究工作,参加及主持了抗肿瘤新药 N-甲酰溶肉瘤素和甘磷酰芥的临床试用;曾荣获全国科学大会奖及卫生部甲级科研成果奖;因主持扶正中药促免疫作用,小细胞肺癌的综合治疗,抗肿瘤新药紫杉醇、卡铂、扶正女贞素等荣获卫生部、科技部、天津市和医学科学院科技进步奖。

临床肿瘤学 目 录

第一篇 肿瘤综合

- 1.世界卫生组织(WHO)将肿瘤确定为慢性病 孙 燕(1)
- 2.肿瘤综合治疗原则 孙 燕(5)
- 3.肿瘤病理学进展 苏 勤 李 凌(12)
- 4.抗体药物与肿瘤分子靶向治疗 甄永苏(25)
- 5.抗血管生成与肿瘤治疗 姜北海 寿成超(31)
- 6.肿瘤放射治疗进展 余子豪(41)
- 7.高强度聚焦超声治疗进展 王智彪 张莉丽(50)
- 8.肿瘤的分子分型和个体化治疗 冯 林 程书钧(54)
- 9.肿瘤的内科治疗原则 孙 燕(61)

第二篇 呼吸系统肿瘤

- 10.鼻咽癌的放射治疗进展 胡超苏(69)
- 11.肺癌多学科综合治疗 吴一龙(76)
- 12.肺癌分子靶向治疗新进展 陆 舜(82)

第三篇 消化系统肿瘤

- 13.胃癌的内科治疗进展 金懋林(94)
- 14.超声引导肝癌介入治疗 陈敏华 杨 薇(100)
- 15.胰腺癌的内科治疗和综合治疗 孙 燕 李玉升(109)
- 16.结直肠癌诊治新进展 郑 树 郑民华 李中信(115)

第四篇 妇科肿瘤

- 17.乳腺癌内科治疗基本原则和新动向 江泽飞 王 涛(129)
- 18.乳腺癌分子靶向治疗与生物治疗 徐兵河(135)
- 19.子宫内膜癌的诊治新观念 李晓光 吴令英(140)
- 20.子宫颈癌放射治疗进展 李爱玲(151)

第五篇 泌尿系统肿瘤

- 21.前列腺癌的放射治疗进展 李晔雄(160)
- 22.肾癌的分子靶向治疗进展 周爱萍 马建辉 孙 燕(173)

第六篇 血液肿瘤

- 23.慢性粒细胞白血病药物治疗进展 邱 林 马 军(178)

世界卫生组织(WHO)将肿瘤确定为慢性病

WHO Confirmed Cancer is a Kind of Chronic Disease

孙 燕 中国医学科学院 中国协和医科大学肿瘤医院

早在 20 世纪 80 年代, WHO 就开始讨论这一问题:“我们对肿瘤能够拿出一些什么样的共识?” 2006 年在一篇名为“与慢性病面对面: 肿瘤”的报告中说: 世界卫生组织估计在 2005 年有 760 万人死于肿瘤, 占全球死亡人数的 13%。如果不采取紧急行动, 2005~2015 年期间将有 8400 多万人死于肿瘤。肿瘤不仅是富裕国家的一个问题, 也严重威胁着中低收入国家人民的健康。肿瘤死亡的 70% 以上发生在低、中等收入国家。2006 年 WHO 正式公布把肿瘤归入慢性病范畴。对此, 本文将介绍一些观念上的共识。

肿瘤发生是一个漫长的过程

从人类有文化开始, 世界各地就有肿瘤的记载, 但一直是比较罕见的疾病。到了 19 世纪末和整个 20 世纪, 全球有一个共同的情况, 就是肿瘤迅速增多。为什么会这样呢? 主要是由于人类破坏了环境, 破坏了人与环境之间的和谐; 另外一个因素就是我们自身不良的生活习惯。在整个 20 世纪, 人类还导入了很多化学药品、放射物质, 使得我们的环境进一步恶化。引用西方记者的话来说:“我们是生活在一个非常危险的环境里面了”。于是, 肿瘤的发病率迅速上升。发达国家从 20 世纪初就认识到肿瘤这类疾病的重要性, 它的发病率越来越高; 发展中国家也逐渐意识到肿瘤的发病率和死亡率越来越高, 直到今天成为一个非常常见且严重威胁人们健康和生命的一类疾病。

在发达国家, 肿瘤早就高居人类死亡原因的第 1 位。我国是发展中国家中经济发展排名比较靠前的, 肿瘤在城市居民死亡原因中已经占在前列, 是城市居民死亡原因的第 1 位, 是农村居民死亡原因的第 2 位。其中, 我国还有很多高发区, 如河南林州市, 食管癌占了居民死亡原因的第 1 位; 云南的宣威、个旧都是肺癌高发区; 江苏启东和广西扶绥是肝癌高发区; 广东、广西、福建、海南和香港特区是鼻咽癌高发区等等。总体来说, 随着农村城市化进程的加快, 我们如果再不重视自己的生活习惯, 那么肿瘤在全国也会像西方发达国家一样占居民死亡原因第 1 位。

世界卫生组织(WHO)警告, 普通民众和政府都应该警惕起来, 否则到了 2020 年, 肿瘤的发病人数将达到

1500 万, 对我们的健康形成更大的威胁。无论如何肿瘤应该引起各国的重视, 因为这关系到我们的安全和健康等切身利益。

肿瘤的发生、发展其实是一个漫长的过程。很多人对这点不理解, 总觉得肿瘤是忽然发生的, 其实不然。WHO 和全球专家都有一个共识: 肿瘤的发生是一个很漫长的过程。我们常常说肿瘤的发生需要内因和外因, 外因也是通过内因起作用的, 我们机体的一些细胞长期在某些内因和外因作用下发生了质变, 于是形成了肿瘤。目前, 我们要非常重视这个漫长的过程, 这对预防很重要。

从肿瘤的发生和发展过程中我们可以看出, 人从幼年到老年都可能患肿瘤, 但总的来说, 肿瘤的发病率是随着年龄的增长而增加的, 有估计, 在 85 岁的人群中, 肿瘤的发病率可达到 2500/10 万。此外, 有些肿瘤的发病率因某些致癌因素如吸烟、接触化学致癌物或放射线而增高。还应看到一些环境因素和饮食习惯也与肿瘤的发病有一定的关系。有些类型的肿瘤在不同国家和地区的发病率相差很大, 如西方国家大肠癌高发, 日本胃癌高发, 中国华南鼻咽癌高发, 印度口腔癌高发。

建国 50 多年以来, 很多常见肿瘤的发生情况有了很大变化。林县和广东南澳岛的食管癌发生率下降了。宫颈癌的发病率得到很好的控制, 但现在让我们特别忧虑的是, 子宫颈癌与人类乳头瘤病毒(HPV)有关, 性行为混乱会导致这种病毒传播。我们现在正在通过注射疫苗积极预防鼻咽癌, 使其发病率也有所下降。目前, 阴茎癌发病率很低, 但建国前协和医院的外

科病理检查中曾经占到第1位,现在已很少见。正是因为我们生活水平的提高,很多肿瘤的发病率下降了,但另一些肿瘤的发病率却明显升高了。肺癌发病率越来越高,全球都是如此。在发达国家肺癌死亡无论男女都占常见肿瘤的第1位。但是,欧美国家由于采取了预防措施,从1995年以来,肺癌的发病率已经在下降了。随着我们生活的提高,大肠癌越来越多,乳腺癌和前列腺癌发病率在一定程度上也有所增高。

如果说肿瘤与年龄、环境暴露及遗传学都有密切的关系,那么我们应该会得出两个概念:①肿瘤必定有一个很长的潜伏期;②肿瘤的发生必定是一个多阶段演变的过程。肿瘤的生长,可以分为临床前阶段和临床阶段两个时期。临床前阶段是一个隐匿的过程,其中包含肿瘤的诱导时间。在此时期内,现今已认识到有一系列分子和细胞事件相继发生。由这些事件最终形成一个可以产生症状的、临床上可以觉察的肿瘤。这个临床前时期,从启动算起,短则数月,例如 Burkitt 淋巴瘤;也可长达多年,例如结肠癌、肺癌、乳腺癌或膀胱癌。有人估计,多数人体肿瘤的临床前期为8~20年,但也可长达30~40年。我们通过几千例患者的资料统计,云锡矿工从下矿到发生肺癌的时间大概需要31~32年,在这过程中无疑是可防、可治的,而通过预防措施,那里的肺癌发病率和死亡率已经下降。子宫颈癌从原位癌发展到浸润癌要很多年,也是一个很漫长的过程,所以只需每3年做1次子宫颈细胞学检查就能保证早期诊断。

对于有些肿瘤,如结肠癌、乳腺癌、宫颈癌的发生发展过程的认识已经相当清楚,先有细胞增生,然后发生化生和不典型增生的癌前病变阶段,后才发展到原位癌,再进一步演变成为早期的浸润癌,最终发展到转移癌。认识这个发展过程对于肿瘤的发现非常重要,正是在这种认识基础上,如今我们才能开展各种肿瘤的普查。肿瘤多阶段发生的学说,意味着肿瘤的形成必然要经历一个顺序的演变过程,先是可能从遗传学的变化开始,而以环境因素的影响告终。有些环境因素是可以控制的,已经成为肿瘤预防关注的重点。总之,认识肿瘤的生物学的,无论对于临床实践还是对于肿瘤的流行病学,都非常重要。

可以用三个主要的阶段来描述癌变中依次发生的时序性的事件:启动、促进(发生于隐匿期)及演进(癌的临床期由此开始)。近20年来,关于肿瘤自然病史以及肿瘤进展各阶段特点,从生物学、细胞与分子水平上的研究都使人们的认识大为加深。启动阶段一般是不可逆的,促使人们去努力限制与这些因素接触,如在放射诊断工作中尽量减少放射暴露,减少阳光紫外线照射;在工作场所、制药生产与食品来源中减少与化学致

癌物的接触等。此外,为了减少与促进物的接触,应当禁止吸烟、减少饮酒、少用某些药物或化学产品。为了设法影响促进阶段,正在开展不同肿瘤的化学预防研究,利用维生素A类似物13-顺维甲酸抑制上呼吸道癌的持续发展,利用维生素D类似物预防前列腺癌。认识到演进阶段的核型不稳定性,以及在某些情况下肿瘤发生与致癌性病毒作用之间的关系,发展了免疫方法,例如乙型肝炎疫苗接种与肝癌预防。通过干预凝血过程的改变或建立抗血管生成治疗,尝试阻止转移形成。针对早期癌患者发生转移必定经历的各个步骤,设计了辅助治疗方法。对癌的自然病史和肿瘤生物学的认识日益加深,并得到应用,必将为治疗肿瘤疾病找到更多新的途径。

肿瘤的早期发现

肿瘤是我们自己的机体细胞,它在某些因素作用之下,发生了恶性变化。细胞在很多内因和外因作用之下,发生了质变以后就形成我们所说的原位癌了,这时肿瘤细胞还在发生的原来部位。然后在局部发展,成了局部浸润癌;如果未经处理,就变成局部晚期癌了,同时对周边组织也会产生一定破坏。不但对局部会造成一些破坏,同时还可以通过淋巴系统转移,转移到淋巴结;通过血液转移到全身。一旦播散到全身或附近器官,就是不能手术的晚期癌了。在潜伏期和癌前期完全可以预防。肿瘤形成后可分为4个阶段:①原位癌:细胞在刚刚发生恶变,这时如果通过一些方法把它除掉,特别是手术,完全可以治愈,原位癌的治愈率可以达到95%;②临床早期癌:临床上可以确定的早期癌,仍然有半数以上是可以治愈的;③中期癌:对局部周边组织有了一定破坏,有1~2个淋巴结转移,这时仍然可以手术;④晚期癌:播散更广泛,又称为中晚期癌,也意味已经不能手术了。但是,随着内科治疗的发展目前仍然有部分常见肿瘤即使到了晚期仍然可以治愈,并不意味着不能治愈。

原位癌,治疗效果非常好,但需要早期发现。肿瘤是我们机体内的正常细胞经过了恶变而成,实际上是变成了一堆叛逆细胞。由于不是外来的,早期发现就非常困难。我们的免疫系统很难辨认出早期癌,就像警察很难辨认出自己内部哪个是好人、哪个是坏人一样。正是由于早期癌变常常可以超越了机体的免疫监视,也就难以检测出来。主要的原因还是我们机体的反应不像对外来的病毒感染、细菌感染那样强烈。机体的免疫功能常常在这个时候处于瘫痪状态,不能及时消灭它们。如果免疫功能正常肿瘤就不能发生了。形象地讲,这是一些叛逆的细胞,必须提高警惕大力寻

找才能发现。但是,在肿瘤早期还是能找到的,有些患者会有些轻微症状,如果这时能够及早地重视就可能发现,治愈率会大幅度提高。

怎样做到肿瘤的早期发现呢?这就需要通过定期检查身体(表1)。

表1 各种肿瘤的早期发现方法

肿瘤类别	早期发现方法
头颈部癌	定期体检 鼻咽镜检查
肺癌	定期胸部X线检查 痰细胞学检查
乳腺癌	每月乳腺自查(BSE) 定期临床乳腺检查(CBE) 定期乳腺X线片检查
胃癌	定期胃肠造影 可疑时胃镜检查
肝癌	甲胎蛋白(AFP)检查 超声波检查
大肠癌	大便潜血试验(FOBT) 乙状结肠镜检查 直肠镜检查
前列腺癌	直肠指检(DRE) 前列腺特异抗原(PSA)检测 经直肠超声检查(TRUS)
宫颈癌	宫颈巴氏涂片

肿瘤的预防

2006年有一项报道和一项研究特别受到重视。北美和北欧肺癌发病率通过戒烟和改善环境,从20世纪90年代以后已经开始下降。今年,美国加州卫生局Oliva在UICC大会上报告:从1988年通过大力开展戒烟运动,提高烟草税25%,每包烟加价5分,严禁在公共场所吸烟,限制卖烟给青年人以及帮助人戒烟等措施,加州成年吸烟率已经从1984年的26%下降到2005年14%;中小学生吸烟率全国平均为22.3%,而该州为13.2%;1984年每人平均吸烟15.2支,而2005年为10.6支;吸烟人群每年消耗烟草数量已经下降60%(2005年平均每年44包)。因此,该州肺癌发病率下降率是全国平均下降率的4倍。为了进一步禁烟,2006年11月将向政府提出进一步提高烟草税从每包0.87美元提高到3.47美元。

另一项是WHO在全球开展了应用人乳头瘤病毒(HPV)疫苗预防子宫颈癌的研究。这是真正通过病因开展的防治措施。FUTURE II试验的荟萃分析结果:

18 150位妇女在6个月中接受3次HPV VLP疫苗接种,观察2年,无1例发生与HPV 16和18相关的外阴和阴道癌前病变。

肿瘤的靶向治疗

靶向治疗实际属于病理生理治疗,也就是封闭肿瘤发展过程中的关键受体和纠正其病理过程。由于这类药物具有靶向性和非细胞毒性的特点,主要对肿瘤细胞起调节作用和稳定作用,因此,与细胞毒性药物有很大区别,如:药物毒性的作用范围和临床表现不同,无法达到剂量限制性毒性和最大耐受剂量,与常规治疗(化疗、放疗)联合用或续贯应用有更好的效果等。近年来,针对生长因子及其受体,血管生长因子及其受体和信号转导激酶等,人们正在研发近10种新型药物,并且已取得了重要成果。肿瘤靶向治疗在短短几年内得到迅速发展,并且已经进入临床实践,是当前最活跃的研究领域之一。

肿瘤的姑息治疗

另外的启示是,多年来我们致力于将所有肿瘤细胞完全消灭,“根治”肿瘤,有时远远超越了肿瘤细胞侵犯的范围和患者可能承受的限度。我们就将患者列为不能手术甚至“不治”,导致无所作为,让患者白白受罪等候死亡的来临。今天,我们理解很多慢性病虽然不能根治,但患者能长期正常工作保持良好生活质量。而且已经有相当多的肿瘤如慢性白血病、低度恶性淋巴瘤、浆细胞肿瘤,甚至少数老年的乳腺癌、前列腺癌患者,都可以长期带瘤生存。我们或许有可能像其他慢性病一样,通过最大限度地提高机体的抗病能力,尽可能地减少疾病负荷,控制和减少肿瘤对机体的危害,长期保持患者的良好生活质量与肿瘤“和平共处”。在靶向治疗问世以后,这种观点已经为更多的临床医师所接受。

重视姑息治疗是当前临床肿瘤学一个重要趋向。1987年姑息医学在英国被确认为是临床医学的一个分支。当时的定义是:“姑息医学的对象是活跃进展性和预后不佳的晚期患者,处理目标主要是提高患者的生活质量”。以后,由于本项工作并不是单单有医生进行的“治疗”,而是需要包括医生、护士、社会工作者、自愿工作者和牧师等等组成的一个组,所以最好称为“处理”或“照顾”(care)更为合适。

WHO在1990年将姑息处理定义为:“对于不能治愈患者的活跃整体照顾,包括疼痛和其他症状的控制,并着重解决患者心理学、社会学方面的问题。姑息处

理的目标是使患者和家属得到最好的生活质量。在疾病的早期姑息处理的很多内容可以和抗癌治疗同时进行。”多数学者认为姑息治疗是一种整体治疗(total care),或多学科的综合处理。

世界卫生组织(WHO)在 20 世纪 80 年代经过讨论将肿瘤姑息处理定为 4 项肿瘤基本处理之一,当时选择的切入点是解决肿瘤疼痛。表 2 中是当时的观点,20 多年来对于常见肿瘤的工作重点已经有了很多改变。此表只供参考。

表 2 WHO 4 项工作重点和几种常见肿瘤

肿瘤	预防	早期诊断	根治治疗	姑息处理
肺癌	++	-	-	++
胃癌	+	-	-	++
乳腺癌	-	++	++	++
大肠癌	+	+	+	++
子宫颈癌	+	++	++	++
口腔/咽癌	++	++	++	++
食管癌	+	-	-	++
肝癌	++	-	-	++

如何正确处理各类疼痛?近 20 年来已经成为大家十分关注的课题,并取得一定研究成果,给患者带来裨益。WHO 和我国政府于 1990 年在广州召开专门会议,开展肿瘤三阶梯镇痛项目,这是一个重要的开端。此后,我国卫生部和国家药品监督管理局发布了很多文件,也出台了一系列的政策,采取措施解决麻醉品的供应和管理问题,受到各级领导和临床医生的欢迎。结合当今对疼痛的认识和处理的基本原则,结合各国具体情况,能被各方面接受并给患者带来实际裨益的疼痛规范化处理(GPM)就是大家共同努力的目标。

以人为本的姑息治疗还有很多其他方面,我们正在开展必要的讨论和研究,如重视患者的生活质量和

各种常见症状的处理等。最近,我们制定了恶性肿瘤患者骨转移和相关骨事件的处理原则和规范;对如何处理肠梗阻进行了讨论,达成了共识。

展 望

肿瘤属于慢性病的概念对我国学者还具有特殊意义,在这一领域内我国学者有可能做出特殊的贡献,这就是中西医结合。几十年来全球学术界的共识是中医在慢性病的调控上具有独特的作用,而靶向治疗本身就是调控,我国学者应当更容易理解。不同于古代调控寒热、虚实和阴阳,目前调控的是基因、受体、免疫和激酶而已。我们多年来致力于应用扶正中药调控细胞免疫功能,沈自尹院士用中药调控肾上腺皮质功能,吴咸中院士在处理急腹症方面取得了重要成果。祖国医学的辨证论治、同病异治和异病同治和我们目前的治疗个体化应当是相通的。希望我们最大限度地应用现代医学方法阐明祖国医学的很多观点和方法,并从而对世界医学做出我们民族的贡献。

参考文献

- 1 与慢性病面对面:肿瘤. 世界卫生组织简报, 2007, 4:10-11.
- 2 孙燕, 汤钊猷, 主译. 国际抗癌联盟:临床肿瘤学手册. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006:15-33.
- 3 孙燕, 赵平, 主编. 临床肿瘤学进展. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 84-165.
- 4 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principles & Practice of Oncology. 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 73-164.
- 5 罗荣城, 韩焕兴. 肿瘤生物治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 13-39.
- 6 孙燕, 周爱萍, 王燕, 马建辉. 临床肿瘤学进展——回眸 2006 年. 癌症进展, 2007, 5(1):3-8.
- 7 孙燕. 肿瘤靶向治疗的进展. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(2):4-12.

肿瘤综合治疗原则

Principle of Compined Treatment of Cancer

孙 燕 中国医学科学院 中国协和医科大学肿瘤医院

迄今为止,国际肿瘤学界已达成共识:多数肿瘤综合治疗的效果优于单一治疗。我们强调合理、有计划地治疗,就是强调要事先多商量讨论,充分估计患者最大的危险是局部复发还是远处播散,辨证论治,最大限度地做到合理安排,给患者带来裨益。本文将对肿瘤综合治疗的现状、原则和模式等方面进行综合阐述。

定 义

48年前,中国医学科学院肿瘤医院成立时,吴桓兴院长、金显宅顾问和李冰院长在讨论医院的组织和前景时,制定了以综合治疗为模式的方向。今天,综合应用现有的可能方法诊断、防治肿瘤已经深入人心,为广大国际国内学术界所接受,但在当时还是难能可贵和具有远见的。吴桓兴是一位放射肿瘤学家,金显宅和李冰则是外科肿瘤学家,但他们共同支持和创建了一个正在发展中的幼稚学科——内科肿瘤学。当时,他们已经清楚地认识到药物治疗将成为肿瘤治疗中不可缺少的重要手段之一。

我十分有幸于1976年主编《实用肿瘤学》,当时与吴桓兴、金显宅两位前辈讨论综合治疗的书写,根据他们的想法写下了以下肿瘤综合治疗的定义:“根据患者的机体状况,肿瘤的病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋向,有计划地、合理地应用现有的治疗手段,以期较大幅度地提高治愈率。”

这是一个重视患者机体和疾病两个方面、不排斥任何有效方法、而且目的明确(即“较大幅度提高治愈率”)的全面定义,对我们的临床实践有重要指导意义。当然,随着时代的发展,此定义还需要不断补充,我相信:如果他们两位仍然在世,一定会同意在综合治疗的目的中加入“不但提高治愈率,而且应当改善患者的生活质量”。

迄今为止,国际肿瘤学界已达成共识:多数肿瘤综合治疗的结果优于单一治疗。如Abeloff等的专著《临床肿瘤学》中已有综合治疗一章,在日本将综合治疗称为多学科治疗或集学治疗,都是指多个学科相互学习、补充,共同配合争取把患者治疗得更好的意思。很多

研究单位和医院在学科以外还有综合治疗组或研究组。可以不夸张地说,在临床肿瘤学中多数重大进展都和综合治疗分不开。但在很多标准参考书如De Vita等的《Cancer》、《Principles & Practice of Oncology》和日本的《临床肿瘤学》尚未有专门的章节。总之充分发挥中医辨证论治、扶正祛邪的指导思想和我国在这一方面的传统,提高综合治疗的水平从而对世界医学做出贡献是大有可为的。

现 状

我们强调合理、有计划地治疗,就是强调要事先多商量讨论,充分估计患者最大的危险是局部复发还是远处播散,辨证论治,最大限度地做到合理安排,给患者带来裨益,因为医生的职责是向广大患者提供最新最好的治疗。

表1列举了常见肿瘤在1960年和2007年的常规治疗,从中可以看出,在肿瘤的治疗中综合治疗占有愈来愈重要的地位,由于肿瘤学者普遍重视开展综合治疗,使很多肿瘤的治愈率有了相当提高,而且还有很多新的研究课题正在开展。

近年来由于新药的不断涌现,集落刺激因子、淋巴因子、隔离环境、成分输血和其他支持治疗的发展,使得临床医生可以将以往的“常规剂量”提高数倍,从而使治愈率有相当幅度的提高。对以往制定的最适剂量也应重新加以评估。更重要的是临床医生正在将实验研究的重大成果迅速地用于临床,特别是基因、受体和激酶的研究,不但使常见肿瘤治愈率得到提高,而且在某些罕见肿瘤的治疗上也积累了丰富的经验。

表 1 肿瘤治疗的进展

肿 瘤	1960 年的常规治疗	2007 年的常规治疗	2007 年的新趋向
乳腺癌	根治术(I、II期)	小手术+放疗+抗雌激素(I期) 根治术+化疗+放疗(II)	手术+赫赛汀+化疗(高危人群) 手术+化疗或内分泌(II) 化疗+手术+放疗(III) 化疗+靶向治疗
睾丸肿瘤	手术	手术+放疗或化疗 化疗+手术+化疗	
小细胞肺癌	手术或放疗	化疗+放疗+手术	
非小细胞肺癌	手术	手术+放疗+化疗	手术+化疗(I B、II B) 化疗+手术+化疗(III A 期) 靶向治疗
骨肉瘤	手术	化疗+手术+化疗+BRM	
软组织肉瘤	手术	手术+放疗+化疗	
尤文瘤	手术或放疗	放疗+化疗	
肾母细胞瘤	手术+放疗	手术+放疗+化疗	
恶性淋巴瘤	放疗或化疗	化疗+放疗 化疗+靶向治疗(B细胞)	化疗+放疗+BRM 化疗+靶向治疗
脑瘤	手术	手术+放疗	手术+放疗+化疗
头颈部肿瘤	手术	手术+放疗+化疗	化疗+手术+放疗
甲状腺癌	手术	手术+放疗	手术+化疗+靶向治疗
绒癌	手术+化疗	化疗+BRM	
卵巢癌	手术	手术+化疗	化疗+手术+化疗
急性淋巴细胞白血病	化疗	化疗+BRM	
黑色素瘤	手术	手术+化疗	手术+BRM+靶向治疗
肾癌	手术	手术+BRM	手术+靶向治疗
膀胱癌	手术	手术+化疗+BRM	化疗+手术+放疗
食管癌	手术	手术+放疗	化疗+手术+放疗
胃癌	手术	手术+化疗	化疗+手术+化疗+BRM
大肠癌	手术	手术+化疗	手术+化疗 化疗+靶向治疗
胰腺癌	手术	手术+化疗	手术+化疗 术前放疗+手术

近来,美国医学会发表了儿童肿瘤 1960~1996 年间治疗效果的进展(表 2),从中可以看出常见儿童肿瘤的治愈率在 36 年间已经有了很大的提高。这无疑会给肿瘤学界带来极大的鼓舞,并促使我们不断积累经验提高治疗效果,使更多肿瘤得到治愈。

综合治疗的原则和计划

从历史上来看,手术是第一种根治肿瘤的方法。对于某些局限性肿瘤,单用手术方法有时即可治愈。但很多患者单靠手术治疗不能防止肿瘤复发和远处转移;有些患者即使用了“超根治术”,也不能取得根治性疗效。手术联合放射或化学治疗使很多肿瘤,即使是

姑息性手术也能取得较好的效果。放射治疗目前虽已

表 2 美国儿童肿瘤 36 年间 5 年生存率(%)

	1960 年	1996 年
所有部位肿瘤	28	70
骨关节肿瘤	20	64
神经母细胞瘤	25	61
脑和其他神经系统肿瘤	35	60
肾母细胞瘤	33	92
霍奇金淋巴瘤	52	92
急性淋巴细胞白血病	4	78
急性粒细胞白血病	3	28
非霍奇金淋巴瘤	18	69

能根治多种肿瘤,但还有一定的局限性,配合其他治疗方法疗效可有相当提高。化学治疗的发展历史较短,目前单独应用在多数肿瘤处于姑息性治疗的水平,但对于某些肿瘤已取得相当高的治愈率。因此,多数学者认为,化疗正在从姑息治疗向根治水平过渡。但是化疗也有很大的缺点,它对肿瘤细胞的选择性抑制作用不强,全身用药毒性较大。祖国医学在调动机体的抗病能力、减轻其他治疗的副作用方面有着独特的长处,但对肿瘤的局部控制作用一般较差。根据对肿瘤免疫学的认识,新一代的生物反应调节剂(BRM)正在临床试用,其作用属于0级动力学,即一定的免疫活性细胞或抗体可以消灭一定数量的细胞。与常用化疗药作用不同,后者多属于一级动力学,即仅能杀灭一定比例的瘤细胞。人们寄希望于通过调节免疫功能消灭残存数量不多的、也正是手术、放射或化学治疗难以解决的那些肿瘤细胞,从而在一定程度上提高治愈率。随着基因工程的发展,目前已有可能提供大量高纯度的各种细胞因子,特别是干扰素、白细胞介素和集落刺激因子,为肿瘤治疗开拓了新途径。针对肿瘤细胞表面的受体和调控肿瘤生长的基因和激酶研制的单克隆抗体与新药,已经取得令人鼓舞的结果。目前有很多新制剂正在进行临床试验,而且在非小细胞肺癌、乳腺癌和头颈部癌取得一定疗效,这无疑是一个值得重视的领域。此外,化学预防甚至基因预防也已进入临床。这些发展,促使人们认识到作为全身性治疗的内科治疗在肿瘤治疗中的重要地位,也是当前临床肿瘤研究中最活跃的一个领域。

合理、有计划的综合治疗已在相当多的肿瘤中取得较好的疗效。近40年来综合治疗已经取代传统的单一治疗,而且在相当多的肿瘤中提高了治愈率。由于改善了对于肿瘤的全身性控制,使得某些患者即使已有播散仍可能治愈。在另一方面,也促进了肿瘤生物学的发展,促使我们对肿瘤的基因调控、生长和播散规律、异质性或不均一性(heterogeneity)、增殖动力学、耐药性(特别是多药耐药)、代谢分布等有了比较深入的认识。

综合治疗的主要原则有以下两点。

一、目的要明确

安排的顺序要符合肿瘤细胞生物学规律。肿瘤治疗失败的主要原因可有三方面:一是局部治疗不彻底,或在不成功的治疗后局部复发;二是远处播散;三是机体免疫功能降低给肿瘤复发播散创造了有利条件。

为此,处理患者时我们应首先明确以下4点:

1. 患者的机体状况 患者的机体状况,特别是免疫和骨髓功能状况与肿瘤负荷之间的对比,即中医所说的正邪之间的对比。免疫功能低下有利于肿瘤发展,而肿瘤发展又会进一步抑制机体的免疫功能。所以,肿瘤患者尤其是晚期患者免疫功能的缺损通常是明显的。但在这种情况下,单靠扶正通常不易很好地控制肿瘤。中西医都认为正虚邪实的情况下,必须采取一定祛除肿瘤的措施。

在少数情况下,我们可以看到正邪之间处于很脆弱的平衡状态。如低度恶性淋巴瘤患者,机体的免疫功能还未受到严重的损伤,有时淋巴结增大,有时又可“自发”缩小。所以,很多学者主张可以小心观察,等待肿瘤发展时再治疗(所谓 watch & wait)。这时,有的患者单靠扶正也可使病情稳定相当长的阶段。另外还有些患者经过治疗后虽然肿瘤并未完全消失,但通过扶正治疗可以长期带瘤生存,说明正邪之间也是处于相对平衡的状态。

所以,我们可以将治疗过程归纳为:第一阶段,尽可能除去肿瘤;此后进入第二阶段,使患者体力各方面得到恢复,特别是着重重建患者的免疫和骨髓功能;以后视情况再进行强化治疗。治疗后同样还是需要不断提高患者的机体免疫状况。而在治疗肿瘤即在祛邪的同时,注意保护病患者的机体功能特别是免疫和骨髓功能,肝肾功能也是十分重要的。

2. 局限与播散,哪一个为主要威胁或首先需要解决哪个问题? 很多肿瘤相对说来比较局限,播散趋向很小,如前边我们说的皮肤癌,但也有很多肿瘤播散趋向明显,如小细胞肺癌、骨肉瘤和睾丸肿瘤等。

因此,确定患者治疗时一般应根据患者的病期即侵犯范围决定首先采取哪一种治疗手段。但是,对于同一病种或同一病期的患者也应具体分析局限与播散的问题,有些患者虽然表面上局限,但潜在播散可能很大,如年轻或妊娠哺乳期乳腺癌,即应考虑首先给予全身和局部控制如术前化疗或照射,然后再手术,术后再采取相应的辅助化疗和预防性照射比较容易成功。

3. 肿瘤的病理类型、分化程度、受体情况和基因的表达情况 近年来临床上重要的进展是对肿瘤影响预后因素的研究,其中包括表皮生长因子受体(EGFR)和调控细胞增殖生长的基因等。已经研制一些针对表皮生长因子及其受体的药物如赫赛汀和吉非替尼,以及针对其他表面抗原的单克隆抗体如利妥昔单抗等。早已明确这些基因和受体情况影响预后,所以治疗上应当特别考虑。例如乳腺癌患者月经和ER/PR情况、HER-2是否过度表达等是制定治疗方案不可或缺的资料。肿瘤治疗的个体化已经越来越被重视,在很大程