

实用肿瘤基础与临床

朱艳琴 王白燕 主编



郑州大学出版社





LIST OF AUTHORS

主 编 朱艳琴 王白燕

副主编 韩倩倩 王俊涛 李 忠
王 峰 陈四清

图书在版编目(CIP)数据

实用肿瘤基础与临床/朱艳琴,王白燕主编. —郑州:
郑州大学出版社,2016.6

ISBN 978-7-5645-3099-0

I. ①实… II. ①朱…②王… III. ①肿瘤-诊疗
IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 129234 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:张功员

全国新华书店经销

河南新华印刷集团有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:15.5

字数:360 千字

版次:2016 年 6 月第 1 版

邮政编码:450052

发行电话:0371-66966070

印次:2016 年 6 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-3099-0

定价:42.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换



国内外对肿瘤的研究投入了大量的人力、物力和财力,包括基础和临床研究两方面。由于吸烟、感染、环境污染、人口老龄化以及生活方式的改变等因素的影响,危害人类健康和生命的恶性肿瘤的发病率在不断上升。另一方面,随着大量科学技术新成果的应用,特别是分子诊断、靶向治疗药物、精确放疗、内窥镜及微创治疗广泛应用于临床实践,使得临床医学取得了很大的进步,尤其在各系统常见肿瘤学领域令人瞩目。因此,归纳总结近年来常见肿瘤的研究与临床应用非常必要。本书分六章分别介绍了头颈部肿瘤、胸部肿瘤、腹部肿瘤、生殖系统肿瘤、其他部位肿瘤和肿瘤治疗相关技术,涉及肿瘤的病因学、遗传基因、分子流行病学,以及临床方面对传统手术、放射治疗、化学治疗方法的改进,特别是多学科综合治疗概念的提出和应用,新的治疗手段和途径的发明和成功的临床实践,等等,虽然资料不够全面,但至少是这一阶段的总结,供同行专家、学者参考。

本书在诊断方面强调了早期诊断的重要性,介绍了不同肿瘤的早期诊断方法,且着重阐述内镜技术、分子生物学和免疫学等方法在肿瘤诊断特别早期诊断和鉴别诊断中的应用。在治疗方面,既介绍了传统的手术、化疗和放射治疗及其临床疗效,更突出了近年来在这三大领域中的新进展。在外科治疗方面,对内窥镜手术技术、微创技术、保留器官的手术和器官功能重建等方面的新进展,以及一些经典手术的改良方法和疗效做了介绍,如乳腺癌的保乳手术、保留肾脏的肾癌手术、保留性功能的前列腺癌根治术和保留射精功能的腹膜后淋巴清扫术等,使病人能够长期高质量生存。在全身治疗方面,介绍了不少新的化疗药物和化疗方案,以及对一些经典方案的改良和临床效果的重新评价,时间化疗(或时辰化疗)的概念和临床应用方法、近距离放射治疗。在放疗方面,主要介绍了近年来的新技术和临床应用效果,和与全身化疗联合应用的经验。如介入和

微创技术的应用,使不少早期肿瘤病人免受传统的开放外科手术之苦,又获得良好的治疗效果,如经皮射频消融治疗小肝癌等。对一些中晚期肿瘤病人,联合应用介入微创技术,可以达到保留器官、控制症状和改善生存质量的目的,如肺癌的动脉灌注化疗和膀胱癌动脉介入治疗。

本书由河南中医药大学朱艳琴、王白燕担任主编,河南中医药大学韩倩倩、王俊涛、陈四清,南阳理工学院李忠和郑州大学第一附属医院王峰担任副主编,由于编者水平有限,书中难免有错误和疏漏之处,我们特此恳请使用本书的同仁,提出您的宝贵意见。

编 者

2016年3月



第一章 头颈部肿瘤

第一节 胶质瘤的病理学特征与综合治疗	1
一、临床治疗胶质瘤的分子病理学基础	1
二、脑恶性胶质瘤的局部免疫治疗的理论基础	3
三、胶质瘤病人的个体化综合治疗决策	5
第二节 鼻咽癌的诊治与治疗	6
一、鼻咽癌诊治的几个问题	6
二、鼻咽癌的手术治疗	8
三、鼻咽癌化疗进展	12
四、鼻咽癌放射治疗靶区的确定与设野的新进展	15
第三节 甲状腺癌的病理分类与外科治疗	18
一、甲状腺癌的病理分类	18
二、甲状腺癌的外科治疗	19
第四节 脑肿瘤局部治疗进展	25
一、局部化疗	25
二、间质内放疗	26
三、局部免疫治疗	26
四、微包囊技术在神经肿瘤治疗中的应用	28
五、神经干细胞技术	28
六、对流增强的药物释放技术	29

第二章 胸部肿瘤

第一节 食管癌的分期与治疗	32
一、食管癌的分期系统及其说明	32
二、食管癌分期的意义及注意事项	33
三、支架在食管良性狭窄中的应用	34
四、目前食管癌治疗的进展	35
第二节 乳腺癌的治疗进展	38
一、乳腺癌的内分泌治疗	38
二、乳腺癌的保乳综合治疗	41
三、乳腺癌术后区域淋巴结辅助放射治疗	46
第三节 非小细胞肺癌的治疗进展	49
一、系统性纵隔淋巴结清扫术在非小细胞肺癌外科治疗中的地位	49
二、非小细胞肺癌化疗新进展	55
三、局部晚期非小细胞肺癌的放化综合治疗	60
四、非小细胞肺癌三维适形放疗靶区研究进展	64
第四节 局限期小细胞肺癌的放射治疗	68
第五节 肺癌动脉灌注化疗	72
一、肺癌动脉灌注化疗血管应用解剖	72
二、肺癌血供	73
三、肺癌动脉灌注化疗技术	74
第六节 纵隔肿瘤的诊断与治疗	78
一、纵隔的范围	78
二、纵隔肿瘤类型及常分布部位	78
三、纵隔肿瘤的诊断	80
四、纵隔肿瘤的鉴别诊断	81
五、纵隔肿瘤的治疗	81
六、几个值得注意的问题	81
七、预后	83

第三章 腹部肿瘤

第一节 胃癌早期诊断的基础与临床	86
一、早期分子生物学指标——基因诊断	87
二、肿瘤标志物检测	88
三、胃癌的影像学检查	89

四、残胃癌的早期诊断	90
第二节 小肝癌的经皮射频消融微创治疗	90
一、射频的原理和器械	90
二、射频治疗方法	91
三、射频消融治疗小肝癌的适应证、禁忌证、副反应和并发症	93
四、临床应用及疗效观察	93
第三节 肝癌切除术后辅助肝动脉栓塞化疗的价值	95
一、术后辅助肝动脉栓塞化疗的理由	95
二、复发高危病例的预测和防治	96
第四节 原发性肝癌的体外放射治疗	97
一、肝癌综合治疗的原则	97
二、放射治疗的适应证	98
三、放射治疗	98
四、放射治疗的副反应	102
第五节 结直肠癌治疗进展	102
一、外科治疗	102
二、辅助治疗	106
第六节 直肠癌全直肠系膜切除术	111
一、直肠癌全直肠系膜切除术的概念	111
二、外科解剖	111
三、直肠癌全直肠系膜切除术的病理学基础	112
四、直肠癌全直肠系膜切除术手术	112
第七节 结直肠癌肝转移的治疗	115
一、发生率和自然生存期	115
二、分期	116
三、手术治疗	117
四、非手术治疗	120
第八节 保留肾脏的肾癌手术	122
一、适应证	122
二、术式	123
三、手术操作要点	123
四、术后并发症和处理	124
五、保留肾脏的肾癌手术疗效	124
六、保留肾脏的肾癌手术中注意事项	125
七、保留肾脏的肾癌手术后局部复发、转移和随访	126
八、保留肾脏的肾癌手术存在的问题和争议	126
第九节 肾母细胞瘤的手术治疗	126

一、手术前需要了解的问题	127
二、手术中需要注意的问题	127
三、术后的处理	129
四、关于术前化疗的问题	129
五、组织活检术的地位	129
第十节 肾癌介入综合治疗	129
一、病理与分期	130
二、介入治疗	130
第十一节 肾癌的生物治疗	133
一、肿瘤免疫学基本概念	133
二、肾癌的免疫学特性	134
三、转移性肾癌的免疫治疗	135
四、肾细胞癌的辅助性免疫治疗	138
第十二节 膀胱癌动脉介入治疗	138
一、膀胱的动脉血供	139
二、动脉插管方法	139
三、选择性与超选择性髂内动脉插管方法	139
四、膀胱癌动脉介入治疗的适应证、禁忌证和术前准备	140
五、介入治疗方法	141
六、副作用、并发症及处理原则	142
七、膀胱癌动脉灌注化疗用药及联合用药方案	143
八、动脉介入化疗浸润性膀胱癌	143
九、联合手术预防浅表性膀胱癌术后复发	145
十、栓塞化疗和栓塞止血	145

第四章 生殖系统肿瘤

第一节 保存性功能的前列腺癌根治术	149
一、手术适应证	149
二、术前准备	150
三、手术步骤与操作	150
四、手术后处理	151
第二节 腹腔镜前列腺癌根治术	151
一、前列腺解剖特点	151
二、手术步骤	152
第三节 激素非依赖性前列腺癌的化疗	156
一、激素非依赖性前列腺癌形成的肿瘤生物学机制	156

二、激素非依赖性前列腺癌化疗的疗效评价标准	156
三、激素非依赖性前列腺癌化疗进展	158
四、激素非依赖性前列腺癌化疗的意义	159
第四节 保留射精功能的腹膜后淋巴结清扫术治疗睾丸肿瘤	159
一、睾丸的淋巴引流解剖学	159
二、有关射精功能的神经解剖学	159
三、睾丸生殖细胞肿瘤的分期	160
四、手术适应证	161
五、手术方法	162
六、腹腔镜下保留神经腹膜后淋巴结清扫术	164
第五节 子宫颈上皮内瘤变的诊治进展	164
一、子宫颈上皮内瘤变的诊断	164
二、子宫颈上皮内瘤变的处理	168
第六节 晚期及复发子宫颈癌的处理	169
一、晚期子宫颈癌的处理	169
二、复发子宫颈癌的处理	172
第七节 宫颈癌手术治疗中保留卵巢的研究进展	174
一、宫颈癌卵巢转移的影响因素、转移途径及预后	174
二、宫颈癌患者保留卵巢的安全性	175
三、宫颈癌患者保留卵巢的方法	176
四、移位后卵巢功能、受照剂量与卵巢位置的关系	176
第八节 宫颈癌根治性放疗中新设野方法	177
一、病理类型	177
二、扩散途径	178
三、传统设野方法及缺点	178
四、改进后的照射野	179

第五章 其他部位肿瘤

第一节 血液系统恶性肿瘤基因治疗	181
一、基因治疗的历史发展	181
二、基因治疗技术	182
三、基因治疗的目的基因及其作用	182
四、基因导入的方法	183
五、基因治疗的靶细胞	186
六、基因治疗的策略	187
七、信息药物	187

八、信息药物与肿瘤	189
九、信息药物与病毒感染性疾病	189
十、信息药物与其他疾病	190
十一、血液肿瘤的基因治疗	190
十二、基因治疗的问题与展望	193
第二节 非霍奇金淋巴瘤的临床研究进展	194
一、恶性淋巴瘤的病理分类	194
二、非霍奇金淋巴瘤的诊断和治疗	198
第三节 非清髓性异基因造血干细胞移植治疗晚期实体肿瘤	212
一、转移性肾癌	213
二、转移性黑色素瘤	214
三、恶性淋巴瘤	215
四、其他实体肿瘤	215
第四节 骨与软组织肉瘤的治疗进展	215
一、化学疗法	215
二、手术治疗	218
三、放射治疗	220
四、免疫治疗及基因治疗	221
五、全身及局部热疗	221

第六章 肿瘤治疗相关技术

第一节 恶性肿瘤时间治疗的基本原理与临床应用	224
一、时间治疗的生物学基础	224
二、时间治疗实验模型的建立	225
三、时间治疗给药方法的建立	225
四、时辰化疗的临床实施	226
五、恶性肿瘤时间化疗	226
第二节 近距离放射治疗	230
一、近距离治疗的历史和概况	230
二、现代近距离放疗的临床应用及新技术	232
三、近距离治疗的质量保证、质量控制	234
四、近距离放疗的放射生物特点	234
五、近距离治疗在临床和综合治疗中的应用	235
六、近距离治疗的展望	235



第一节 胶质瘤的病理学特征与综合治疗

一、临床治疗胶质瘤的分子病理学基础

由于胶质瘤细胞成分和形态的多样性及复杂性,以往的分类缺乏完全统一意见。1993 年 WHO 脑肿瘤分类中,细化了胶质瘤的细胞来源,并提出了相应的分级参考,这是临床病理诊断的重要依据。病理学上依据胶质瘤的特征可分为低级别胶质瘤(WHO I ~ II)和高级别胶质瘤(WHO III ~ IV级),一般认为,前者为偏良性的肿瘤,而后者为恶性肿瘤。由国际神经病理协会与癌症基金会 1999 年 7 月通过的 WHO 新分类,是以遗传学(或称基因学)为依据(或为基础)的分子病理学分类,它是包括了大量临床和生物学表现的统计数据所做的分类,因此这个分类可称为神经系统肿瘤的综合性分类。读者可参阅 2000 年出版的“Pathology and Genetics of tumors of the Nervous Sys-tem”。

(一)胶质瘤的癌基因研究概况

近年胶质瘤的分子生物学研究表明,胶质瘤是一种基因疾病,是体细胞中基因突变不断积累的结果。胶质瘤的发生、发展和预后与一些原癌基因和抑癌基因以及细胞周期调节相关基因表达异常密切相关。如血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和 *p53*,它们作为转录因子,对细胞周期、DNA 修复、遗传稳定性和细胞凋亡起重要调节作用;与细胞周期调节有关的基因有 *p21* 和 *p16* 等;*PTEN/MMAC*、*DMBT1*、*MDM2*、*DCC*、*CDKN2*、*RB1* 等基因与多形胶质母细胞瘤的发生密切相关。与胶质瘤侵袭和恶性变相关的基因更多,主要有:*FGF2/FGF2R*、*IGF1/IGF1R*、*C-erbB-2*、*PCNA*、肝细胞生长因子,等等。众多癌相关基因的相互作用,使细胞生长调节异常、细胞之间缺乏接触抑制和细胞的遗传特性不稳定,最终影响细胞周期控制、凋亡、血管生成、细胞黏附、跨膜信号转导和 DNA 修复,导致了肿瘤的发生和发展。由于原癌基因和抑癌基因改变的遗传积累



直接与胶质瘤的发生相关,而这些肿瘤基因的表达模式并不完全清楚,因此,要充分利用这些基因作为诊断和治疗靶向还受到限制。直到近年,胶质瘤的研究主要集中在对单基因变化的考察,这些基因可能参与了胶质细胞的恶性转化。显然,胶质瘤的发生不是单基因改变的结果,而是由于众多原癌基因和抑癌基因复杂相互作用的结果。因此,全面、系统认识这些原癌基因和抑癌基因,大规模地比较它们的表达模式和下游基因产物的差异,将有希望提供治疗胶质瘤的新靶向和新策略。基因芯片技术可对众多基因表达进行比较,分析与胶质瘤发生、发展、侵袭和复发相关的分子标记,为增进认识胶质瘤发生的分子机制提供了新工具。对胶质瘤基因表达特点的分析结果可为胶质瘤的靶向治疗提供依据,并对诊断分级,选择治疗和判断预后都将具有重要参考价值。

(二)胶质瘤的预后相关分子特征

研究发现,胶质母细胞瘤可分为原发性和继发性两类。原发胶质母细胞瘤多有 *EGFR* 过表达、肿瘤抑制基因 *PTEN* (*MMAC1*) 突变、*p16* (*CDKN2A*) 丢失,还可见 *MDM2* (mouse double minute 2) 基因扩增;而继发性胶质母细胞瘤常见 *p53* 突变,端粒酶活性阳性者占 90%。因此,如果这些继发性胶质母细胞瘤在早期,能被从低度恶性的胶质瘤中区分出来,进行积极的治疗,其治疗效果会更好。胶质母细胞瘤组织病理学不同,预后也不同。巨细胞胶质母细胞瘤较一般的胶质母细胞瘤预后好,肿瘤中有单核细胞浸润者预后较好,肿瘤含有少突胶质成分者预后较好,而 *VEGF* 表达阳性的胶质母细胞瘤患者生存期明显缩短。*EGFR* 基因的扩增和纯合子 *CDKN2A* 的缺失提示预后较差。部分低级别星形细胞瘤具有恶性胶质瘤的遗传学异常改变(如 9P21 和 10Q23-25 的杂合性丢失);在少枝胶质细胞瘤,增殖标记物 Ki-S1 的标记指数 (Labeling index, LI) >10%, *P27* LI < 20% 提示可能恶性变。而室管膜瘤的 Ki-S1 LI >5%, Tenascin, *VEGF* 和 *EGFR* 阳性是恶性的表现。*VEGF* 及其受体 (*VEGFR*) 表达与胶质瘤预后密切相关,胶质瘤的增殖细胞核抗原 (*PCNA*) 阳性, *p53* 突变和端粒酶活性升高也多提示肿瘤有恶性变的倾向。所以,基因表达的异常可以早于肿瘤细胞形态学的改变,提示胶质瘤具有恶变的倾向。

(三)放射抗拒和化疗耐药相关的分子特征

肿瘤分子生物学研究对胶质瘤治疗具有指导意义,除与预后有关外,肿瘤中某些基因的表达与其对治疗的反应密切相关。比较重要的有与放射和化疗敏感性相关的基因。

1. 放疗抗拒/敏感相关基因 手术后放疗是治疗胶质瘤的重要手段,可是相当一部分胶质瘤对放疗并不敏感,这是因为胶质瘤对放射有抗拒性。由于胶质瘤的异质性,同一肿瘤组织中存在不同病理级别和不同细胞周期的胶质瘤细胞,这些肿瘤细胞具有不同的放射敏感性。此外,相同病理类型和级别的胶质瘤,由于其基因表达的差异,对放射的敏感性也不一致。近来研究发现 DNA 磷酸激酶 (*DNA-PK*) 基因突变的胶质瘤对放疗高度敏感,而 *DNA-PK* 高表达的肿瘤则对放疗有抗拒性。故抑制 *DNA-PK* 活性有可能增加胶质瘤对放疗的敏感性,如采用反义 Ku70 RNA 减少肿瘤细胞内源性 Ku70 水平,能显著增加肿瘤细胞对放疗的敏感性。原癌基因 *Ras* 与胶质瘤细胞放射敏感性密切相关,用活化的 *Ras* 基因转染肿瘤细胞,细胞的放疗敏感性显著增加。*EGFR* 介导的放射抗拒可通过 *Ras* 的作用来实现,抑制 *EGFR* 的功能可以降低胶质瘤的放射抗拒性,同时还可增加对化疗的敏感性。将外源性 *p53* 基因转入胶质瘤细胞中,使肿瘤细胞的凋亡率增高,从



而能提高对放射的敏感性。Bcl-2 家族蛋白与胶质瘤放射敏感性和抗拒性也有关,其中 Bax 可增加放射敏感性,而 Bcl-2 能增加放射抗拒性,抑制 Bcl-2 的功能可增加肿瘤对放射的敏感性。另外,胸腺嘧啶激酶也与胶质瘤放疗敏感性有关。

2. 化疗敏感/耐药相关基因 胶质瘤对化疗药物不敏感,过去只是强调血脑屏障限制了药物进入神经系统;目前则认为肿瘤细胞本身对化疗药物耐药是化疗效果不理想的重要原因。研究发现 GST- μ 基因表达与胶质瘤对 BCNU 耐药显著相关,其机制是在 GST 催化下,谷胱甘肽(GSH)可与许多有害物质结合,使其毒性降低,溶解度增加,易被机体排出,因而对体内有害物质解毒,保持内环境稳定。BCNU 能在 GST 的催化下与 GSH 结合,进而脱去硝基而失去抗癌活性。所以,抑制 GST 活性可增加胶质瘤细胞对 BCNU 的敏感性。六氧甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase, MGMT)是一种酶蛋白,体内外研究表明 MGMT 阳性表达的肿瘤细胞和 MGMT 阴性的肿瘤细胞相比明显对烷化剂抗癌药耐药。将 MGMT 基因转入 MGMT 阴性细胞能显著增加细胞对烷化剂的耐受性;抑制 MGMT 表达则显著增加细胞对烷化剂抗癌药的敏感性;MGMT 活性抑制剂 O6-BG 可阻断 MGMT 的作用,逆转肿瘤细胞对 BCNU 的耐药。另外,多药耐药基因(MDR)和核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)基因也与肿瘤耐药密切相关。近来发现少突胶质瘤细胞染色体 1p 和 19q 丢失与其对 PCV 化疗敏感;而 CDKN2A 杂合丢失,PTEN 突变,EGFR 扩增是化疗效果差,生存期短的标志。

二、脑恶性胶质瘤的局部免疫治疗的理论基础

(一)如何防止胶质瘤局部复发是需要解决的主要问题

就肿瘤的生物行为而言,脑胶质瘤与身体其他部位肿瘤有一个显著的不同——只在局部复发而极少远处转移(胶质瘤复发通常在原发及临近部位,在 CT 或 MRI 强化边缘 2 cm 以内)。因此,控制局部复发是提高疗效的关键。

(二)脑为部分免疫豁免器官,局部免疫治疗有效

一般认为,正常脑组织既不表达 MHC 分子,又借血-脑屏障与血循环相隔,是免疫豁免区,加上脑胶质瘤细胞表达免疫抑制因子,如 TGF- β 、PGE2、IL-10、IL-6、IL-8、VEGF 等,免疫治疗难以奏效。但近年来逐步有证据提示中枢神经系统并非免疫豁免区,先是发现在中枢神经系统内存在 T 淋巴细胞,随后观察到脑脊液和淋巴系统有交通,最近还发现小胶质细胞能递呈抗原,这些发现为脑肿瘤的免疫治疗提供了理论基础。免疫治疗被称为是继手术、放疗、化疗之后的第 4 种治疗模式,它通过激发和补充机体的抗肿瘤免疫能力来杀灭肿瘤细胞,具有特异性强、毒副作用轻和长期记忆等特点,是一种较理想的治疗策略,已在黑色素瘤、肾癌和大肠癌取得肯定的疗效。目前应用于脑胶质瘤的免疫治疗研究大体分为:①非特异免疫治疗,如各种生长因子等;②过继性特异性免疫治疗,如淋巴细胞因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润的淋巴细胞、细胞毒抗体等;③主动特异性免疫治疗,如自体肿瘤细胞疫苗、树突状细胞疫苗等,都取得了一定疗效,这些治疗研究多通过提高全身的免疫力来对抗脑胶质瘤。

(三)采用局部免疫治疗而不用全身免疫治疗的理由

龚德生等总结了采用局部免疫治疗而不采用全身免疫治疗胶质瘤的理由:①多数未被切除的肿瘤细胞位于瘤腔边缘;②抗肿瘤需要的效应细胞和(或)细胞因子供应不足;



③肿瘤部位可获得高浓度的效应细胞和(或)细胞因子;④肿瘤内及其周围,注入激活的淋巴细胞可增强肿瘤部位宿主效应细胞的募集和浸润;⑤效应细胞及细胞因子可直接到达肿瘤组织内;⑥不损伤正常脑组织,全身毒副反应低。

(四)常用的免疫效应细胞常用的免疫效应细胞有

淋巴细胞因子激活的杀伤细胞(LAK细胞)、肿瘤浸润的淋巴细胞(TIL细胞)、细胞因子激活的杀伤细胞(CIK细胞)等。LAK细胞:比自然杀伤细胞(NK细胞)具有更强的杀伤活性,但同时需注射大量IL-2,毒副作用较大[如毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)]且LAK细胞的扩增比较困难。肿瘤浸润的淋巴细胞(TIL细胞)比LAK细胞具有更强的杀伤活性,但取材比较困难,而且扩增后性状发生较大的改变——缺乏临床可操作性。CIK细胞(cytokine-induced killer cells):细胞因子诱导的杀伤细胞,1991年斯坦福大学的Schmidt Wolf等首先报告,能大量地扩增,比LAK细胞具有更强的肿瘤杀伤活性,在骨髓净化和肿瘤过继治疗中的作用已在动物模型中得到证实,CIK细胞的临床实验也已开始进行,在血液肿瘤和实体瘤取得不同程度的疗效(中山大学附属肿瘤医院部分科室应用CIK细胞治疗,疗效满意。我们的实验研究用病人外周血扩增的CIK细胞在体外有比LAK细胞更强的抗胶质瘤作用)。

(五)实验研究

Ottow等研究提示:瘤腔内注入免疫活性细胞及rIL-2可能是最佳治疗途径。Takai等在大鼠Ta胶质瘤模型瘤内应用LAK细胞治疗,存活时间显著延长。Merchant等认为,瘤内注射LAK细胞或加用rIL-2对黑色素瘤、膀胱癌、乳腺癌及胶质瘤是安全的,可避免毒副作用并减少LAK细胞用量。

(六)临床研究

在大量动物实验的基础上,国外有学者开始了对复发胶质瘤患者局部免疫治疗的临床研究。Ingram等报告51例复发的胶质瘤(Ⅲ或Ⅳ级)患者,术中将rIL-2及LAK细胞悬液植入肿瘤周围,术后几天内少数病例有低热及恶心等反应,其中15例对该治疗无反应或早期复发,该组病例平均生存60周。Kruse等用腔内注射同种反应的细胞毒性T细胞和IL-2对5例复发性胶质瘤患者进行免疫治疗,结果发现2例胶质母细胞瘤患者死于复发,1例间变性少枝胶质瘤患者在免疫治疗开始后30个月无复发迹象,另一例间变性星形细胞瘤患者在免疫治疗开始后28个月处于稳定状态。

有些学者借助以往用于化疗的Ommaya储液囊进行过继细胞局部免疫治疗,取得了一定疗效。Yoshida等报告一组23例复发胶质瘤病例,经Ommaya囊注入LAK细胞及rIL-2,CT扫描显示半数以上的病例肿瘤未继续增大,6例肿瘤缩小,除8例低热及3例寒战外,没有发现有严重的副作用。Y. Huang等报告1例难治性复发性恶性胶质瘤患者,在接受了自身LAK细胞加小剂量IL-2治疗后11个月,MRI和PET检查显示完全缓解,26个月后,该病人仍持续缓解并且身体功能状态改善。Hayes等报告28例高级别复发性胶质瘤患者,再手术后用IL-2和自身LAK细胞通过Ommaya囊注入瘤腔治疗,有6例生存超过2年,2例生存超过8年。病人常见的反应为发热、头痛、短暂的神经刺激症状,临床都可以控制。他们认为,病人完全能够耐受局部的过继细胞免疫治疗,对标准的治疗手段无效的高级别胶质瘤患者可以选择这一措施。



三、胶质瘤病人的个体化综合治疗决策

手术是治疗胶质瘤的最主要方法,也是其他综合治疗的基础;而手术后根据病理学分类分级以及分子病理学特征进行个体化的综合治疗同样十分重要。目前,放/化疗仍然是胶质瘤手术后的常规辅助治疗,而生物治疗等新疗法还在研究阶段,只能在有条件的医疗机构尝试。对胶质瘤科学而有效的治疗应综合以下因素考虑:①手术切除的程度;②肿瘤病理学分类分级;③肿瘤基因表达特征,包括恶性进展/预后良好的分子标记以及放/化疗敏感性标记等。如何选择最佳的有效治疗,避免盲目无效的过度的,甚至是有害的治疗,将是手术后进一步提高治疗效果的关键。手术后依据胶质瘤病理学特征结合临床实际,对胶质瘤的治疗具体包括:①低级别胶质瘤(WHO I ~ II级),手术切除彻底,分子病理学提示无恶变倾向,术后可严密随访;②低级别胶质瘤,手术切除彻底,分子病理学提示有恶变倾向,术后推荐放疗并严密随访;③低级别胶质瘤,手术有残留,应推荐术后放疗/化疗;④高级别胶质瘤(WHO III ~ IV级),手术有/无残留,术后均应辅以放疗/化疗,另外还应结合免疫治疗和其他辅助治疗。

(一)胶质瘤的个体化放射治疗

放疗对肿瘤的控制,在相对较低剂量范围内,随剂量的增加肿瘤的控制率将有明显增加,但剂量增加到一定范围,若要继续增加剂量以增加肿瘤的治愈率,将有增加放射性脑损伤发生的风险。

不同的胶质瘤个体对放射的敏感性相差很大,部分胶质瘤细胞对放疗有抗拒。所以,对胶质瘤放射敏感性相关基因表达的检测,或体外胶质瘤放射敏感性检测,可为临床放射治疗计划(剂量)提供参考。此外,采用增敏剂设法通过改变肿瘤细胞对放射的反应性,增加肿瘤细胞的放射敏感性,放疗增敏剂可不影响正常组织,而有选择性增加对肿瘤细胞的杀灭效果,但目前对胶质瘤有确切效果的放疗增敏剂尚少。对放疗不敏感的肿瘤病灶,可选择立体定向放射外科(SRS)治疗,提高肿瘤局部放射剂量,最大限度地减少对周围脑组织的放射性损伤,达到提高临床疗效的目的。

(二)胶质瘤的个体化化疗

目前胶质瘤化疗的临床效果并不理想,最近英国的 Stewart 收集了全世界 12 个随机对照研究,包括了 3 004 例病人,对恶性胶质瘤化疗效果采用 Meta 分析,结果显示,接受化疗的恶性胶质瘤病人一年生存率增加了 6%,两年生存率在胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤分别增加了 4% 和 6%,病人的平均生存时间延长了 2 个月。由于肿瘤耐药是临床化疗效果不佳的重要原因,显而易见,如果采用不敏感的药物化疗,病人不但没有得益,反而有害。对手术切除的肿瘤标本进行体外培养,药物敏感性试验,选择对肿瘤细胞敏感的化疗药,可避免盲目/无效化疗。检测病人肿瘤标本中耐药基因的表达,可以为临床化疗方案制定时提供参考。如 MGMT 阳性的肿瘤,多对亚硝脲类耐药,所以化疗时就不宜采用。此外,对耐药基因表达阳性的胶质瘤,可通过抑制肿瘤细胞中相应耐药基因表达和/或活性以逆转耐药,可作为化疗增敏的措施之一。



第二节 鼻咽癌的诊断与治疗

一、鼻咽癌诊治的几个问题

(一) 预防

鼻咽癌的发生可能是遗传、EB 病毒、环境等多种内外因素相互作用的结果,但其致病机制迄今未完全阐明,所以目前难以做到一级预防。肿瘤疫苗、EB 病毒疫苗等尚处于实验研究阶段,其预防鼻咽癌的发生的效果有待流行病学的评价。鼻咽癌的病例应积极争取早期诊断、早期治疗、正确治疗以及必要的综合治疗。

(二) 早期诊断

由于鼻咽癌病因仍未完全清楚,无法进行一级预防,只寄希望于二级预防,即早期发现、早期诊断与早期治疗。鼻咽癌的预后与分期密切相关,而目前国内Ⅲ、Ⅳ期的病人占了 2/3。因此,提高早诊率是提高生存率的关键因素之一,假设现有设备、技术不变,每个鼻咽癌病人的临床分期能够降低一期,则总的 5 年生存率可以提高 20 个百分点。另外,早期治疗相对简单、费用便宜,生存质量也高。但遗憾的是,鼻咽癌早诊尚无理想的方法。大规模人群筛查面临的主要问题,一是目前使用的方法敏感性、特异性不理想,在发病率相对低的肿瘤中,造成阳性预测值很低,即阳性者中真正是癌的人少;二是依从性差,除了群众认为“意义”不大外,多数青壮年外出务工;三是成本高难以经常开展。有些实验室不错的检测方法,用到现场就未必理想,以血清 EB 病毒的抗体检测作为筛查手段,提高了验后概率,但其敏感性与特异性还不理想,当发病率很低时,阳性预测值也更低,另外,需抽取血样,依从性受影响。以唾液作为检测样本,用酶联免疫(ELISA)方法进行检测,但敏感性和特异性仍不理想,依从性也有问题。应用荧光定量 PCR 技术检测血浆中游离细胞的 EB-DNA,可望成为早诊方法之一,但也存在成本高、依从性低,难以持续进行等问题。目前使用的筛查方案根据现场的初步评价其成本-效果不尽人意,开展大规模的筛查应慎重。健康教育非常重要,不少晚期患者是自己不注意或不重视而延误了,但健康宣传的实施也不容易。即使是在高发现场,尽管群众对鼻咽癌等有相当的认识,发现不少早期病例,但是由于农民面临的生存压力很大,许多人不得不外出务工,对于他们来说,解决生计问题比肿瘤预防更重要,治疗常见病比筛查小概率的肿瘤更迫切。所以,不论是筛查还是健康教育,都可能受到群众的冷落。在农村单独强调肿瘤早诊的重要性是不够的,看来它不仅仅是一个医学问题。基层医生特别是乡村医生在肿瘤的防治中起重要作用,但他们也面临许多的任务与问题。尽管如此,在现阶段,我们还是期望在高发区通过健康教育提高人群对几种常见肿瘤的警觉性,乡村医生能早期发现并送上一级医院明确诊断,必要时结合实验室检查,然后根据结果进行个体化的处理。提高鼻咽癌的早诊率还不容乐观!

(三) 放射治疗

1. 关于照射靶区的勾画 肿瘤区(GTV)的确立依靠现代影像学检查似乎问题不大,比较容易取得共识,医生间和医生内的一致性较好。临床靶区(CTV)包括肿瘤区及其周围可能被肿瘤侵犯但又未能被目前的检查手段发现的区域(即亚临床病灶区域),换句话