



第三届中国肿瘤学术大会

The 3rd Chinese Conference on Oncology (CCO)

Educational Book 教育集

主办单位:

中国抗癌协会

中华医学会肿瘤学会

承办单位:

中山大学肿瘤防治中心

广东省抗癌协会

广东省医学会肿瘤学会



浙江康莱特药业有限公司 承印

荣获国际、国家专利、世界首家上市

力扑素®

(注射用紫杉醇脂质体)

批准文号: 国药准字H20030357

发明专利号: CN1291474A



革除

溶媒引发过敏风险

减弱

骨髓抑制与毒副反应

提高

机体对紫杉醇耐受性

突显

半衰期延长及靶向效应

将紫杉醇封装在作为药物载体的脂质体磷脂双分子层中, 解决了紫杉醇难溶于水的世界性难题, 革除了市售紫杉醇注射液所用的聚氧乙基蓖麻油与无水乙醇混合溶媒, 从根本上解除了由此引发的过敏风险, 增加了紫杉醇的水溶性, 在保持紫杉醇强大的抗癌活性的同时显示药物靶向性。



南京思科药业有限公司

地址: 中国·南京高新技术产业开发区

电话: (025) 58746981 58841147

邮编: 210061 传真: (025) 58843705

万地达®

注射用氢磷汀粉针剂

批准文号: 国药准字H20040343

发明专利号: ZL00119038.5



适用于预防和减轻因顺铂治疗所致的肿瘤病人肾脏毒性和听神经毒性。以及用于预防、减轻头颈部肿瘤患者放疗所致口腔干燥症。近年来广泛用于肿瘤放、化疗引起的血液、骨髓、神经、粘膜、心脏等毒性的防护。

厂 谱

可预防或减轻放疗和化疗对多组织多器官的毒副作用;

选择性

只选择性保护正常细胞而不保护肿瘤细胞;

低 毒

本身无明显毒性。



南京康海药业有限公司
(原南京振中生物工程有限公司)

地址: 南京市高新开发区MA009-1块

传真: 025-558649220 58841882

邮编: 210061 电话: 025-58840936 58840946

网址: <http://www.kanghaipharm.com>



上海赛达生物药业股份有限公司
Shanghai CELSTAR Bio-Pharmaceutical Co., Ltd.
地址：上海市浦东新区高科技园区康桥路1号
邮编：201203 电话：021-50803248 传真：021-50803128
http://www.celstar.com.cn

强力杀伤、抑制肿瘤

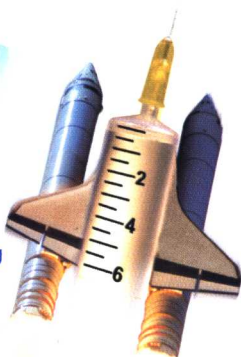
国家一类新药

rmh
Tnf 纳科思
注射用重组改构人肿瘤坏死因子
Recombinant Mutant Human Tumor Necrosis Factor For Injection

双重出击

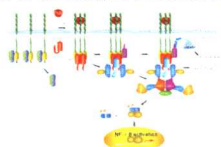
强力杀伤、抑制肿瘤

➔ 直接特异性杀伤肿瘤
➔ 提高机体抗肿瘤能力



直接特异性杀伤肿瘤

● 受体介导直接特异性杀伤肿瘤细胞^[2]



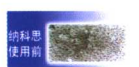
TNF与细胞膜受体结合，引发一系列级联反应，特异性引起肿瘤细胞凋亡。

● 特异性破坏肿瘤组织新生血管^[3]

纳科思通过抑制整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的活性，破坏新生血管的内皮细胞，摧毁肿瘤新生血管

肿瘤新生血管内皮改变

肿瘤新生血管数目改变



提高机体抗肿瘤能力

● 增强机体及肿瘤局部免疫反应^[4]

- 催熟树突状细胞
- 激活T细胞，增强其增殖和杀伤能力
- 增强单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的杀伤作用
- 诱导IL-2、IFN等细胞因子的产生，协同抗肿瘤

● 促进肿瘤抑制基因P53的表达^[5]

P53是最重要的肿瘤抑制基因。研究表明P53基因的启动子上有两个NFkB结合位点，被纳科思激活的NFkB可与P53结合，促进P53蛋白质的表达。

● 促进肿瘤转移抑制基因KAI-1的表达^[6]

肿瘤转移抑制基因KAI-1的表达对肿瘤患者生存率有积极影响

全球首家上市可全身应用的重组改构人肿瘤坏死因子

- 1999年4月，欧洲药物评审局（EMA）正式批准天然TNF局部应用于软组织肉瘤。
- 1999年5月，美国第35届ASCO年会上公布了欧洲6个国家8个癌症研究中心对天然TNF的大规模多中心临床研究，专家肯定：TNF对肿瘤治疗具有明显的疗效；作为极具潜力的抗肿瘤药物，TNF的基础研究和临床应用已进入一个崭新的阶段。^[1]
- 2003年8月，上海赛达生物药业股份有限公司率先上市重组改构人肿瘤坏死因子（rmhTNF）——纳科思，全身应用治疗非小细胞肺癌。纳科思较之天然TNF：疗效更高、毒性更低。

● 疗效更高

纳科思和天然TNF受体结合力比较

	受体数量	K _d 值
天然TNF	8.84×10^5	1.65×10^{-8}
纳科思	8.88×10^5	4.08×10^{-8}
受体结合力	提高近3倍	

● 毒性更低

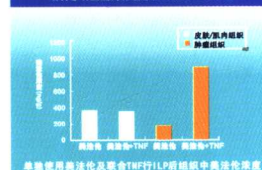
急性毒性试验

	LD ₅₀	
	IL1 β 组	IL1 α 组
小鼠iv天然TNF	8.84×10^5	1.78×10^5
小鼠iv纳科思	8.88×10^5	1.63×10^5
毒性降低倍数	90	89.88

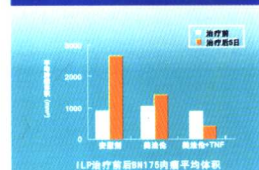
1. TNF registered in Europe. dose TNF get a second chance? J Immunotherapy, 2000; 23: 505-506.

● 与化疗药物协同作用，提高疗效，减轻副作用^[8]

纳科思明显提高肿瘤部位的化疗药物浓度

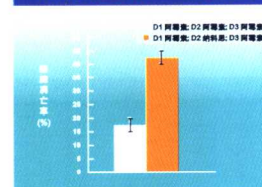


纳科思联合化疗药物，明显缩小肿瘤体积

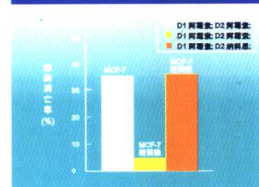


● 逆转肿瘤细胞对多种化疗药物的耐药^[9]

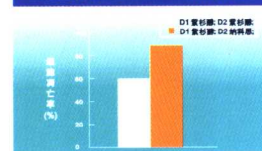
纳科思提高对阿霉素耐药的HCT116细胞的凋亡率



纳科思提高对阿霉素耐药的MCF-7细胞的凋亡率



纳科思提高对紫杉醇耐药的HCT116细胞的凋亡率



除阿霉素、紫杉醇外，纳科思亦可逆转肿瘤细胞对5-Fu、顺铂、环磷酰胺等多种化疗药物的耐药，充分发挥其抗肿瘤作用。

III期临床试验研究报告显示：

- 纳科思联合化疗药物治疗肺癌、头颈部癌、消化道癌、泌尿系统恶性肿瘤的疗效显著优于单纯化疗（肺癌CR+PR 42.11%/20.59% P=0.009 多种实体瘤 CR+PR 27.86%/11.00% P=0.000）
- 单用纳科思治疗浅表淋巴结转移癌、黑色素瘤、恶性肿瘤积液、以及放、化疗治疗失败，又无其它有效治疗方法的晚期实体瘤患者，亦有较好的临床疗效，有效率达14.81%
- 纳科思临床应用安全，有效。主要副作用为注射局部疼痛、红肿硬结，少数患者有发热，但其程度均较轻，患者一般均能耐受，不需要作特殊处理，治疗结束后均能自行缓解。

8. HJW de Wit, et al. Tumor necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. Br J Cancer. 2000 Mar; 82(5):1000-3.
9. 重组改构人肿瘤坏死因子（rmhTNF）增强乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。中华中医药杂志，2004，5（11）：961-964。

纳科思 注射用重组改构人肿瘤坏死因子

教育集

Educational book

Contents 目录

1. 肿瘤流行病学与肿瘤病因学

游伟程	1	中国胃癌高发区的发病因素及预防研究
程书钧	5	肿瘤防治的新挑战
Reginald Ho	7	Abstract-Tobacco Control and Lung Cancer
Xue Qin Yu	9	Robust and meaningful estimation of regional variation
Chung S. Yang	12	Cancer Prevention by Dietary and Other Approaches
詹启敏	20	基因组不稳定性与肿瘤
邓大君	21	CpG甲基化与癌变原理研究
朱亚青	26	原发性胃癌分子细胞遗传学变化的研究
张薇	30	肺腺癌基因及其转移相关基因表达谱的研究
季明芳	33	中山市鼻咽癌高发区14年前瞻性研究
周翊峰	33	中国人基质金属蛋白酶2基因启动子区单体型与食管癌风险及功能研究
马峻岭	34	幽门螺杆菌与胃癌发生过程的10年队列研究

2. 肿瘤病理学

贺慧颖	37	两种蛋白激酶磷酸酶在P2Y嘌呤受体介导的人前列腺癌细胞侵袭中的调控机制研究
孙保存	37	双向分化恶性肿瘤血管生成拟态分子机制初步研究
卞修武	45	癌症和慢性炎症血管生成的调控差异及其治疗学意义
李勇	46	胃癌患者骨髓微转移细胞的MACS富集及检测的临床价值
王清良	53	计算机辅助的人脑间变性星形细胞瘤微血管构筑三维重建
卞修武	55	G蛋白偶联甲酰化肽受体(FPR)在人恶性胶质瘤的快速生长中的作用: FPR促进胶质瘤细胞的成瘤性

Contents 目录

3. 标志物与转移

- 李雁 57 从基因组学到蛋白组学：肝癌转移分子机理的研究及临床应用
- Staffan Eriksson 66 Thymidine kinase 1, a DNA precursor enzyme only expressed in proliferating cells, is a useful tumour marker.
- 刘建 69 基于生物信息学的胶质瘤脑脊液蛋白质质谱分析及其在临床诊断中的应用
- 陆应麟 74 新鉴定的转移相关基因
- 陈克能 77 Hox基因家族在食管鳞癌及远癌食管粘膜中表达差异的研究

4. 介入治疗

- 任军 80 肝癌的生物治疗
- 王俊杰 84 放射性粒子介入治疗肿瘤进展
- 赵明 92 FDG-PET\CT在TACE联合RFA治疗原发性肝癌中的作用
- 杨仁杰 96 非血管内支架成形术
- 张宏志 106 放射源内支架对正常家兔食道组织影响的初步研究
- 王执民 109 中晚期肝癌介入治疗中应该注意的几个问题

5. 传统医学

- 张蓓 112 升板方治疗化疗后血小板减少疗效观察
- 唐炳华 114 承气生血方对小鼠Lewis肺癌抑制作用的实验研究
- 吴万垠 118 中药联合长春瑞滨对小鼠Lewis肺癌细胞周期及细胞增殖抗原的影响
- 刘朝阳 122 BRM释介素体外抑瘤作用与诱导癌细胞凋亡

6. 药理与化疗

- Alex A. Adjei 126 Novel Targets for Cancer Therapy
- 丁健 127 蛋白酪氨酸激酶——前景光明的抗肿瘤靶点
- 冯奉仪 141 抗癌新药临床试验
- 杨纯正 143 新的肿瘤耐药相关基因及逆转耐药新策略
- 李苏 145 基因工程腺病毒注射液兔体内药代动力学及分布的初步研究
- 苗庆芳 148 单抗3G11的重链可变区单域抗体与力达霉素构建的基因工程强化融合蛋白及其抗肿瘤活性研究
- 周圆 149 肿瘤耐药新基因sorcina及其机制研究
- 李荀 149 以IV型胶原酶MMP为靶点的抗癌药物研究
- 罗素霞 154 术前希罗达化疗对大肠癌组织TP/PD-ECGF表达和血管生成的影响

Contents 目录

7. 肿瘤临床化疗

- Shiao Y. Woo **155** The role of radiation oncology and multidisciplinary strategy for cancer: The M.D.Anderson Experience
- TETSUO TAGUCHI **156** Platinum Compound in Cancer Chemotherapy; In Japan
- 孙燕 **162** 肿瘤靶向治疗 (Targeted Therapy of Cancer)
- 管忠震 **167** 中国的肿瘤化学治疗
- 何友兼 **168** ASCO 2004 年会议精选
- 金懋林 **170** 进展期胃癌化学治疗 —— 从研究现状展望治疗趋势
- 管忠震 **181** 肿瘤药物治疗研究的热点EGFR分子靶向治疗
- 徐兵河 **183** 乳腺癌的化学治疗及进展
- 石远凯 **189** 生殖细胞肿瘤治疗的研究进展
- 何友兼 **193** 结肠癌全身辅助化疗的进展
- 张力 **196** 吉西他滨联合顺铂与吉西他滨联合诺维本治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究
- 冯继锋 **201** 肺癌化疗的进展
- 李进 **203** 2004年ASCO会议软组织肉瘤治疗进展
- 黄慧强 **206** 冻干人胎盘因子 (PF) 对肿瘤化学治疗疗效和不良反应的影响 —— 多中心、前瞻性随机对照临床研究
- 熊建萍 **212** 健择六小时延时和常规GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较
- 王德林 **214** 417例肿瘤患者化疗期间医院感染危险因素分析及对策
- 汪波 **215** 雌、孕激素及Her-2受体在乳腺癌原发灶及复发、转移灶之间的表达差异
- 李琦军 **218** 复方氟尿嘧啶多相脂质体术前腹腔灌注对胃癌的影响
- 王树森 **222** 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂ZD1839治疗鼻咽癌的实验研究

8. 康复与姑息

- 顾慰萍 **224** 麻醉药品管理与疼痛治疗
- 于世英 **228** 癌症疼痛选择性外周阿片受体靶向治疗研究进展
- 王建平 **231** 心理干预对癌症病人生活质量和免疫功能的影响

Contents 目录

9. 肿瘤生物治疗

- Alfred E. Chang **234** T Cell Therapy of Cancer
- Xiaodong Wang **239** A new strategy for cancer therapy based on apoptotic pathways
- Xin-yuan Liu **241** Targeting gene-virus therapy for cancer
- 曹雪涛 **242** 基于新型功能分子的肿瘤免疫治疗和基因治疗的研究
- 胡放 **244** 溶瘤病毒诱导的体内个体化肿瘤疫苗治疗恶性肿瘤的初步临床研究
- 李月敏 **252** 可携带肿瘤治疗基因的选择性增殖腺病毒CNHK500治疗乳腺癌的实验研究
- Xiao dong Zhang **255** Growth inhibition of various malignant cell lines by 2-Deoxy-D-glucose in vitro
- 易平勇 **256** 双重免疫分子膜表面修饰瘤苗的制备及抗肿瘤作用的研究
- 张晓志 **263** 重组人p53腺病毒制品基础和临床研究进展
- 李立 **266** 重组腺病毒介导内皮抑素基因治疗肝癌
- 孙文欣 **269** 肿瘤趋氏抗原DNA疫苗的抗肿瘤实验研究
- 胡敏 **270** 小鼠间充质干细胞介导的肿瘤抗血管治疗研究

10. 鼻咽癌

- 曾益新 **272** 鼻咽癌的遗传易感性研究与复杂性疾病遗传研究策略
- Jonathan Sham **277** Intensity modulated radiotherapy (IMRT) and combined chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma
- 赵充 **284** 调强适形放射治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究
- 曹新平 **290** 早中期鼻咽癌患者外照射加腔内放疗长期疗效的前瞻性研究
- 黄慧强 **292** 晚期鼻咽癌化疗的研究进展
- 陈立新 **297** 鼻咽癌后装腔内照射加屏蔽块的剂量优化 —— 蒙特卡罗模拟
- 王树森 **302** 鼻咽癌组织中EGFR信号传导通路相关分子的表达
- 刘立志 **308** 鼻咽癌MR动态增强参数与MVD、VEGF表达水平的相关性研究
- 向燕群 **313** IAP家族蛋白Survivin、Livin在鼻咽癌组织中表达的临床意义
- 邓洪 **322** 488683人鼻咽癌普查基本方案分析

11. 肺癌

- 吴一龙 **325** 非小细胞肺癌综合治疗的再认识
- 王华庆 **327** 小细胞肺癌的内科治疗及进展
- 周清华 **330** 肺癌靶向治疗研究进展
- 叶玉坤 **342** 肺癌早期诊断近展与思考
- 王思愚 **349** 不可切除IIIA-N2非小细胞肺癌术前化疗：II期临床结果

Contents 目录

- 林嘉颖 352 不同预后的肺腺癌患者酪氨酸激酶信号传导通路异常的初步探讨
封巍 357 三维适形放射治疗非小细胞肺癌所致食管损伤多因素分析
赵振军 363 肺部球形病灶CT、MRI和PET的综合性研究

12. 食管癌

- 戎铁华 366 食管癌的外科治疗的现状及趋势
张汝刚 370 食管癌及贲门癌切除术后上消化道功能研究
高宗人 372 河南省食管癌外科治疗的进展及评价
傅剑华 377 食管癌分期手段及其评价
林东昕 381 遗传多态与食管癌
张祥宏 383 食管癌高发区粮食中常见污染真菌毒素对机体免疫机能影响的初步探讨
刘俊峰 384 非甾体类抗炎药物对食管鳞癌的抗癌作用研究

13. 胃癌

- 郝希山 385 胃癌外科治疗的现状与策略
Daiming Fan 388 A bird's-eye view on gastric cancer research of the past 25 years
吕有勇 395 系统肿瘤生物学与肿瘤的早期防治
詹友庆 396 胃癌外科治疗40年的临床观察与思考
兰斌 402 胃癌细胞周期G1/S转换期基因表达谱的分析
沈琳 408 澳沙利铂联合表阿霉素、5Fu/CF治疗晚期胃癌
许晶虹 410 应用微切割技术对胃癌及浸润转移过程中TP53基因突变的研究
王舒宝 417 复发胃癌的生物学特点与外科治疗
张岂凡 419 胃癌D4手术的合理应用
林锋 421 胃癌手术的个性化探讨
张晓鹏 424 影像诊断在胃癌外科中的应用研究进展
季加孚 425 胃癌的新辅助化疗

14. 大肠癌

- 郑树 432 胃、结直肠癌预后与转移相关因素分析
冯继锋 436 晚期大肠癌的化疗进展
万德森 438 P53蛋白表达与胃窦癌根治术后远期疗效的分析
万德森 442 胃间质瘤的外科治疗
邵永孚 445 直肠癌前切除吻合器吻合652例疗效分析

Contents 目录

- 陈益定 **448** 血清蛋白质指纹图谱在大肠癌早期诊断中的应用
董新舒 **457** 论直肠癌根治手术四原则
陈功 **461** 结直肠癌淋巴结微转移分子检测的研究
李力人 **462** 结直肠癌端粒酶逆转录酶的临床病理学和预后关系的研究

15. 肝癌

- Baruch S. Blumberg **469** The Hbv Vaccination Program With Comments on Hbv and The Sex Ratio at Birth
W.Y. Lau **473** Multidisciplinary Therapeutic Strategy for Hepatocellular Carcinoma
叶胜龙 **474** 原发性肝癌研究进展
杨秉辉 **476** 肝癌综合治疗的选择
郑树森 **478** 肝癌肝移植的现状和展望
李锦清 **480** 小肝癌的临床治疗体会
严律南 **481** 肝移植治疗原发性肝癌
陈敏山 **484** 经皮射频微创治疗小肝癌 —— 与手术切除的对比研究
Lun-Xiu Qin **485** Recent progresses in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: a review of literatures
陈敏山 **496** 射频消融治疗不同类型肝癌的疗效分析
王艳红 **500** 维生素K₂对人肝癌细胞侵袭转移的抑制作用

16. 胰腺癌

- 王羽 **504** 靶向治疗联合吉西他滨和吉西他滨单药化疗治疗晚期胰腺癌比较的Meta分析

17. 乳腺癌

- 邵志敏 **510** 21世纪乳腺癌治疗的展望
江泽飞 **512** 乳腺癌内分泌治疗中若干问题的再认识
沈镇宙 **515** 乳腺癌手术治疗进展
于金明 **518** 乳腺癌放射治疗进展
Chenguang Wang **522** Cyclin D1 regulation of PPAR γ function
Shou-Ching Tang **523** Targeting Angiogenesis and Apoptosis in Breast Cancer
杨名添 **524** 可手术乳腺癌6263例临床分析
刘君 **525** 乳腺癌保乳手术安全范围的分子病理学及临床研究
李琦 **530** 上海市中老年妇女乳腺癌危险因素的出生队列分析
-

Contents 目录

- 孙宝存 **534** 乳腺癌转移机制的研究现状与进展
王林波 **536** 早期乳腺癌多原发灶检出方法的前瞻性比较
张清媛 **539** 紫杉醇联合表阿霉素与诺维本联合表阿霉素治疗晚期乳腺癌的临床对比研究

18. 血液

- Zhu Chen **543** Chemical genomics of leukemia
邱镜滢 **543** 亚急性髓性白血病研究
史艳侠 **544** 免疫抑制性调节细胞CD4+CD25+TR对DC、CIK、LAK细胞功能的影响
李洪滨 **545** 白血病患者WT1基因表达及其临床意义

19. 小儿肿瘤

- 王耀平 **546** 靶向治疗在血液恶性肿瘤治疗中应用
李志光 **550** 儿童造血干细胞移植后的长期随访结果
顾龙君 **552** 儿童白血病化疗个体化策略的进展
Thomas Klingebiel **556** 自体造血干细胞移植在儿童青少年实体肿瘤中的作用
孙晓非 **561** 儿童青少年恶性肿瘤治疗进展
江华 **567** ALL患儿门冬酰胺合成酶遗传多态性研究
孙晓非 **567** 儿童青少年非霍奇金淋巴瘤的治疗策略和方案探讨
汤燕静 **571** 神经母细胞瘤患者骨髓和外周血微量病灶检测研究

20. 妇科肿瘤

- 耿毅 **572** 子宫颈癌手术的百年发展历程
高永良 **574** 宫颈癌的手术与化疗进展
郑敏 **579** 卵巢癌致癌基因和抑癌基因的研究现状
蔡树模 **588** 早期宫颈癌伴高危患者手术后的处理
郑敏 **590** 应用cDNA微阵列和组织微阵列对卵巢上皮性肿瘤基因表达的分析
余捷凯 **591** 血清蛋白质质谱结合人工神经网络模型在卵巢癌诊断中的应用与研究
高燕 **591** IL-6上调NF-kB的表达促进卵巢癌细胞的增殖
李威 **592** 环氧合酶-2在子宫内膜癌中的表达及其与肿瘤血管形成的关系

Contents 目录

21. 头颈肿瘤

- 邱蔚六 593 2003口腔颌面肿瘤诊治与研究进展
韩德民 605 喉癌外科治疗进展
俞光岩 609 口腔颌面部肿瘤功能性外科
曾宗渊 611 舌鳞癌颈淋巴结治疗模式的探讨
唐平章 615 颈部淋巴结转移癌的外科治疗
张陈平 617 口腔颌面肿瘤缺损的显微外科修复重建
刘素香 617 甲状腺乳头状癌病理组织学亚型与颈淋巴结转移相关性探讨
陈杰 618 CDNA微阵列技术研究喉鳞癌基因表达谱
孙俊勇 618 头颈部腺样囊性癌肺转移相关蛋白质的筛选鉴定

22. 淋巴瘤

- 李甘地 619 霍奇金淋巴瘤病理诊断的新观点
姜文奇 629 恶性淋巴瘤的生物治疗
李晔雄 635 恶性淋巴瘤放射治疗进展
黄慧强 651 含THP联合方案治疗非霍奇金淋巴瘤392例长期临床随访结果分析
张红雨 656 抗CD20单抗联合化疗治疗侵袭性B细胞性非霍奇金氏淋巴瘤的临床研究

23. 神经肿瘤

- 黄强 661 胶质瘤生成细胞研究
陈忠平 664 胶质瘤诊断治疗现状和努力方向
张福林 667 神经系统肿瘤9994例免疫组化诊断经验
Peiyu Pu 671 The effects of antisense AKT2 RNA on the inhibition of malignant glioma cell growth in vitro and in vivo
朱剑虹 671 干细胞介导TRAIL基因治疗实验性脑干胶质瘤
康春生 674 反义及显性负调节AKT2抑制胶质瘤侵袭和迁移的实验研究
岳伟英 675 星形胶质细胞肿瘤中有肿瘤血管生成拟态现象吗?

24. 护理

- 丁月 676 肿瘤化疗护理进展
Joanne Chung 683 Integrative Pain Management
徐波 683 乳腺癌手术后上肢淋巴水肿的管理
覃惠英 685 造口治疗师的角色与职责

25. 放射分会

- 蒋国梁 **688** 恶性肿瘤的三维适形放疗
- 唐劲天 **694** 肿瘤质子治疗技术研究进展
- 王俊杰 **703** 放射性粒子近距离治疗前列腺癌进展
- 林原 **711** III_A期非小细胞肺癌术后三维适形放疗与二维放疗疗效的初步比较分析
- 陈立新 **713** 三维治疗计划系统在全身照射中的应用
- 杨巍 **713** PEgr-IFN γ -Endostatin基因-放射治疗对小鼠体内Lewis肺癌的抑瘤效应及其机制
- Peter M.L. Teo **714** The dosimetric and clinical advantage of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the primary radical treatment of nasopharyngeal carcinoma is chemo-IMRT the state-of-the-art in 2004?
- 李群 **728** 189例III_A期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗的结果分析
- 韩春 **729** 食管癌后程加速超分割照射剂量学研究

26. 肿瘤影像

- 张晓鹏 **732** 影像诊断在胃癌外科中的应用研究进展
- 宋秀宇 **733** 多层螺旋CT对正常胰腺和胰腺癌的灌注成像初步研究
- 尹珊珊 **738** 超声造影对肝脏转移癌的诊断应用价值
- 史海鸿 **738** 集束电极射频消融联合门静脉化疗治疗原发性肝癌的应用研究
- 王爽 **744** 肝癌肿瘤多层螺旋CT灌注研究
- 王爽 **745** 多层螺旋CT肝脏血管成像最佳扫描时间的研究
-

肿瘤流行病学与病因学分会

中国胃癌高发区的发病因素及预防研究

北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院

游伟程 李吉友 张联 金懋林 徐光伟

胃癌在全世界范围内占各类恶性肿瘤死因第2位,在中国为第1位且未见下降趋势。山东省临朐县是我国北方的胃癌高发区之一,癌组织学类型以肠型为主。1980年胃癌标化死亡率为38/10万,占全部恶性肿瘤死因的42%,其中男性标化死亡率为55/10万,女性为19/10万。主要危害中年或中年以上人群。自1983年起我们在山东省临朐县胃癌高发研究现场开展了一系列病例对照、癌前病变及影响因素、遗传及分子机制的流行病学研究,对胃癌发生的自然史及影响因素进行了深入探讨并开展了干预试验。本报告将重点讨论利用我国癌症高发现场资源开展癌症病因及预防工作的经验,同时介绍在二十年的研究工作中取得的主要成果。

一、胃癌及癌前病变发生规律的研究

1989年我们在临朐县的5个乡镇中随机选取14个村庄,对全部35-64岁的成人进行了包括家族胃癌病史、生活因素等流行病学调查、血清营养素分析和胃镜包括对胃内7个标准部位的活检检查的前瞻性综合研究。1994年,我们对这组人群进行了胃镜复查,研究胃癌高发人群中胃癌及癌前病变发生发展的自然史和影响因素。

在3400例受检者(占受检人群的87%)中,有3329人(98.0%)患有慢性萎缩性胃炎(CAG),1806人(53%)患胃蒙古膜肠上皮化生(IM),683人(20%)患有胃粘膜异型增生(DYS),仅有58人(1.7%)属正常或仅有浅表性胃炎(SG)。如以7个活检部位最严重病变为第一诊断计算,各种病变检出率分别为:正常或浅表性胃炎占(1.7%),CAG为44.8%,IM占33.0%及DYS占20%。检查同时发现13例胃癌,占3.8%。其中胃窦癌11例,胃体癌2例,男女比例3.3:1。在13例胃癌中有11例为早癌。IM和DYS检出率随着年龄而增加呈线性增长,男性DYS检出率明显高于女性。在研究各种胃粘膜癌前病变的分布时可以看出:CAG在胃内多部位均可检出,而IM和DYS的病变部位相对局限。CAG以胃窦小弯检出率最高,窦前后壁和胃角部居中,胃体大弯检出最低。表明CAG在胃窦小弯最早发生,逐步扩展到胃窦其它部位和胃角,进而至胃小弯并波及胃体部。IM是在CAG基础上发生的,发生部位的先后顺序和延伸方向与CAG相似。DYS在胃内各部位检出率显著低于IM,但多与IM同时检出,显示DYS与IM病变发生有密切关系。这一研究提示,胃癌高危人群中CAG、IM和DYS等癌前病变由轻至重有时间序列关系,CAG发生较早,在35岁检出率即达到95%以上,IM和DYS检出率随年龄增长而明显上升,年递增率分别为1.27%和0.8%。说明胃癌及癌前病变与环境致病因素暴露时间有直接关联,属累积型发病模式。

经过5年的随访,在2628例进行了胃镜重复检查人群中,有741例有胃粘膜病变进展,分别是:SG及轻度CAG340例(32.5%),重度CAG86例(41.7%),浅表型IM129例(50.4%),深度IM163例(25.7%),轻度DYS22例(4.2%),中、重度DYS3例(0.7%)。如以SG或轻度CAG为参照组,发展DYS的相对危险度(用OR值表示)分别为:重度CAG1.4(95%CI,0.8-2.4),浅表型IM2.2(95%CI,1.4-3.4),深度IM4.7(95%CI,3.4-6.4)。随访期间共发生34例胃癌,经年龄、性别调整后,胃癌的发病率随胃癌癌前病变程度呈明显上升趋势,其OR分别为:浅表型IM17.4,深度IM和轻度DYS29.3,中重度DYS104.2。尽管胃癌可以发生在胃内任何部位,34例新发胃癌中75%发生在胃小弯、窦小弯或胃角,此结果与日本胃癌病人胃内解剖部位的结果十分一致,通过对胃癌癌前病变发展自然史的研究支持胃癌(主要是肠型胃癌)是由CAG→IM→DYS等一系列癌前病变过程而最终形成的理论假说。

二、胃癌流行因素的研究

(一) 危险因素

研究发现胃癌的主要危险因素有:食用发酵的酸煎饼、高盐饮食、霉变食品、吸烟、A型血型及胃病史、胃

癌家族史等。1983-1985年,我们在当地开展了一项以人群为基础的病例对照研究,调查了564例胃癌病人及1132例对照人群。研究发现当地食用的主食发酵酸煎饼是发生胃癌的危险因素($OR = 13$, 95% CI, 1.0-1.6),多食咸鱼及腌菜可使危险度提高40%。食用霉变食品($OR = 1.5$, 95% CI, 1.2-2.0)和有慢性胃病史(慢性胃炎及溃疡)和父母胃癌史的胃癌危险性均明显升高。吸烟增加胃癌危险性,男性每天吸1包烟者可增加50%危险性。在研究上述因素与癌前病变发生关系时发现:每天吸烟1包以上,患DYS危险性增加1倍多($OR = 2.2$, 95% CI, 2.5-3.3),患IM危险性也增加($OR = 1.3$, 95% CI, 1.0-1.8),最新前瞻性研究结果表明吸烟是癌前病变进展到胃癌的危险因素,OR值为1.7(95% CI, 1.0-2.9)。研究证实吸烟是男性胃癌高于女性的主要危险因素。

(二) 幽门螺杆菌(Hp)感染与胃癌关系的研究现已明确Hp感染是胃癌发生的重要生物性致病因素。

临朐成年居民中Hp感染率为74%,其中女性(78%)略高于男性(71%)。不同癌前病变人群Hp感染率不同,以SG为对照,Hp感染率对发生各种癌前病变的影响(OR)分别为:轻度CAG1.3(95% CI, 0.7-2.4),重度AG5.9(95% CI, 2.8-12.3),IM3.5(95% CI, 1.8-6.7)和DYS3.6(95% CI, 1.9-6.9)。表明Hp感染是胃癌癌前病变的重要危险因素,尤其是作用在早期阶段。对胃癌癌前病变的前瞻性研究结果证明在相同病变条件下其Hp感染者进展到DYS和胃癌的危险性高40%(95% CI, 1.0-1.9)。

研究表明:不同Hp菌株可产生不同的生物学作用。带有空泡毒素、CagA+菌株能明显加重胃粘膜损伤,使其失去正常的上皮细胞结构,产生胃粘膜萎缩继而发生肠化生。一般认为肠型胃癌发生与CagA+的Hp感染有密切关系。我们检测胃癌高发区居民CagA+Hp菌株的感染率(50.9%),明显高于胃癌低发区居民感染率(34.0%),支持上述论点。此外,我们对临朐儿童Hp感染进行了研究,98名受检儿童中有68名为阳性(69.4%),其感染最小年龄的为3岁。在这些儿童中双亲至少有1人为感染阳性的达85%,双亲为阴性,而儿童阳性的仅占22%($OR = 30.4$, 95% CI, 4.0-232),说明胃癌高危人群中Hp感染可发生在幼儿阶段,而且是通过接触传播或由双亲直接传染给儿童,其中母亲传播的危险性高于父亲(OR值分别为30.1和10.1)。

(三) 保护性因素

胃癌病例对照研究结果显示,临朐居民食用新鲜蔬菜较少是当地胃癌高发的重要因素之一。研究发现新鲜蔬菜水果的摄入量与胃癌发生的危险度呈负剂量反应关系,按照摄入量由低至高,OR值分别为0.6(95% CI, 0.4-0.8),0.6(95% CI, 0.4-0.8)和0.4(95% CI, 0.3-0.6),食用葱蒜类蔬菜(大蒜、葱、韭菜等)具有相同保护性作用,呈明显的负相关(趋势检验 $P < 0.01$)。调整其他新鲜蔬菜摄入量因素后,摄入较高这类蔬菜的危险度(OR)为0.4(95% CI, 0.3-0.6),表明大蒜、葱和韭菜等蔬菜均有明显的预防胃癌的保护作用。用食物成分表方法进一步分析蔬菜中的营养含量也证明维生素C, β -胡萝卜素和钙离子具有明显降低胃癌的保护性作用。此外,膳食中豆制品亦有一定的保护作用¹¹。在胃癌癌前病变研究中我们检测了600余名成年居民血清维生素和微量元素的平均水平(VA0.54 μ g/ml,VE9.62 μ g/ml, β 胡萝卜素0.29 μ g/ml,VC3.14 μ g/ml,硒0.03 μ g/ml,锌0.923 μ g/ml,铜1.0151 μ g/ml)。分析结果表明VC, β -胡萝卜素、硒、锌/铜比值、铁蛋白等与胃粘膜癌前病变呈负相关,说明这几种血清营养素可降低发生胃癌癌前病变危险的保护性作用,其中以 β -胡萝卜素和VC的保护性作用最强。为了进一步分析 β -胡萝卜素和VC对胃粘膜癌前病变的保护作用,我们以低血清VC和低血清 β -胡萝卜素的人群为对照($OR = 1.0$),当血清VC或 β -胡萝卜素单独升高时均具有较好的保护作用,发生IM的OR值分别为0.25和0.27;而当两者的血清水平同时升高时,发生IM的OR值仅为0.16,具有相加的保护作用。

三、胃癌离低发区的比较研究

山东省临朐县与苍山县相距200km,但苍山县胃癌标化死亡率男性为5.0/10万,女性为3.0/10万,为临朐县胃癌死亡率的1/10。两地居民的文化和社会经济状况均相似,唯一明显不同的是苍山县为大蒜产地。我们将苍

山县做为胃癌低发区对照与高发区临朐县进行研究比较。

在苍山县随机选取一个村庄,用在临朐县进行的同样胃镜检查及胃粘膜病理诊断和流行病学调查方法对 214 人进行了研究。病理比较结果显示:临朐居民中 DYS、IM 检出率明显高于苍山,以 DYS 为第一诊断时,临朐县有 683 例 DYS 中 92.6% 伴有深度 IM,而苍山县的 12 例 DYS 中仅有 8 例 (66.7%) 伴有深度 IM。在 IM 中,临朐居民中有 77.3% 为重度 IM,而苍山居民只有 58.6%;在 CAG 中,临朐居民有 43.4% 为重度,而苍山居民仅有 13.1% 为重度。苍山居民中有 8.9% 属胃粘膜正常,临朐居民中仅有 0.3% 为正常。充分说明临朐县居民不仅在患胃粘膜癌前病变的检出率明显高于苍山居民,而且癌前病变的严重程度亦大大重于苍山居民。

在 214 名苍山成年居民中 Hp 感染阳性率为 60%,而 CasA + Hp 菌株感染率为 34.0%。明显低于胃癌高发区居民。此外,我们又分别检测了约 100 名两地儿童 Hp 感染率,对两地不同年龄组的儿童和成人 Hp 感染率进行比较分析。临朐县儿童 Hp 感染率为 69.4%;从 3-4 岁到 9-10 岁, Hp 感染率由 58.6% 增高至 85%,11-12 岁组感染率为 66.7%,接近成人水平。低发区苍山县儿童 Hp 感染率为 28.1%,没有明显的年龄变化趋势。两地成年人各年龄组 Hp 感染率有明显差别,但也没有明显的年龄变化趋势。

综上所述,胃癌高发区临朐县居民不仅胃癌死亡率高于苍山 7 倍,而且胃粘膜癌前病变的检出率和病变严重程度均大大高于低发区。Hp 感染及 CagA + 的毒性 Hp 菌株感染率与两地胃癌及癌前病变发生率呈明显的正相关,尤其作用在癌前病变早期阶段。从两地 Hp 感染年龄变化趋势可以看出: Hp 初始感染年龄早及感染率 (尤其是毒性菌株) 高,进而造成胃粘膜癌前病变进展加快是临朐胃癌高发的主要原因。研究表明,大蒜是两地居民生活中显示明显的保护因素 19,苍山县居民每年平均大蒜消费量为 6000 g,而临朐居民每年则少于 1500g。大蒜中含有巯基化合物,抑制一类代谢酶活性,可抑制杀灭 Hp,减少胃粘膜细胞炎性反应。自从我们首次在个体水平上报导葱蒜类蔬菜有预防胃癌的强保护作用以来,引起了许多学者的兴趣,意大利及波兰也相继报告大蒜与洋葱的食用量与胃癌发生呈负相关,并有许多动物实验及在分子水平研究均证实葱蒜中的化合物具有抑制肿瘤生长的作用。

四、胃癌预防的研究

自 1995 年起我们在临朐县开展阻断胃癌癌前病变的随机化多因素双盲化学干预研究。通过提高体内 VC、VE 和硒的水平达到阻断致癌性亚硝基化合物的内源性合成,并提高体内抗氧化及细胞抗损伤能力;服用大蒜素降低体内终致癌物形成;针对胃癌发生的生物学因素进行抗 Hp 感染的药物治疗。研究以 3411 名自愿居民为对象,分别补充体内 VC、VE 及硒等营养素、服用大蒜素制剂及抗 Hp 感染等三种干预方式。用析因分析的方法将全部受试者分为 8 个实验组,分别接受一种或多种干预药物,并设安慰剂对照组,在干预后第 4 年进行中期评价,全部试验完成预期为 8 年,分别观察某种干预药物能否阻止胃癌癌前病变的进展,达到预防胃癌的目的。

在干预实验开始时, Hp 抗体阳性者中在治疗组中人群接受两周的抗 Hp 感染治疗并设安慰剂组。在服抗 Hp 药物后 1-3 个月内为每个受试者做 ¹³C-尿素酶呼吸试验以判定 Hp 根治的状况。对于治疗组人群服药后未能根治 Hp 者于 6 个月后再次进行两周的抗 Hp 治疗,亦以相同方法判断 2 次治疗的疗效。首次抗 Hp 治疗的根除率为 63.9%,阳性对照组的自然转阴率为 13.2%;2 次治疗的根除率为 33.9%,两次治疗的联合疗效为 76.1%。

由于治疗中使用羟胺苄青霉素会产生少数人的过敏反应,服药工作人员每天密切注视受试者的健康状况,有 88 人发生过过敏反应,占 2.6%,其中仅有 6 人因严重副反应退出服药。

在干预试验第二阶段受试者中治疗组人群每日分两次服用 200 IU 维生素 E,500mg 维生素 C 和 70 周无机硒以及 800 mg 大蒜素 + 4mg 大蒜油的制剂。本试验中发药及质控系统十分重要,配备有经过训练的现场工作人员,每月 1 次发药并两次入户随访指导服药,逐月统计服药依从率,并每 3 个月随机抽取 60 名受试者 5ml 血样分析其血清 VC、VE、硒、及大蒜中含巯基化合物的水平,以客观评价服药依从性。

通过病例对照、横断面、前瞻性系统性研究,我们对临朐县胃癌及癌前病变发生规律和影响因素有了深入的了解,目前进行中的对胃癌癌前病变的干预试验是世界上首次用多因素手段阻断胃癌发生在癌前病变阶段,将为降低胃癌发病率提供主要依据。

参考文献

1. Wei-Cheng You, W. Blot, Yun-Sheng Chang, Abby Ershow, Zhu-Tian Yang, Qi An, Brian E. Hunderson, Joseph F. Fraumeni, Jr and Tian-Gen Wang: Diet and the high risk of stomach cancer in Shandong. Cancer Res. 48: 3518-3523, 1988.

2. Wei - Cheng You, W. Blot, Yun - Sheng Chang, Abby Ershow, Zhu - Tian Yang, Qi An, Brian E. Hunderson, Joseph F. Fraumeni, Jr and Tian - Gen Wang; Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer. *J Natl Cancer Inst* 8: 162 - 164, 1989.
3. Wei - Cheng You, Yun - Sheng Chang, Guang - Wei Xu, W. Blot, L. Keefer and R. Kneller:
Etiology research on stomach cancer and its precursor in Shandong, China. Relevance to human cancer of N - nitroso compounds, tobacco smoke and mycotoxins. Ed. I. K. O'Neill, J. S. Chen et al: Lyon Int Agency for Res on Cancer IARC 105; 33 - 37, 1991.
4. Wei - Cheng You, Lian Zhang, Yun - Sheng Chang, Ji - You Li, Mao - Lin Jin, Zu - Tian Yang, Wei - Dong Liu, Guang - Wei Xu, W. Blot, R. Kneller and J Fraumeni Jr; A quantitative analysis of intragastric nitrosation in a population at high risk area of stomach cancer in Shandong, China. In IK O'Neill & H Bartsch (ED): Nitroso compounds: Biological, mechanisms, exposures and cancer etiology. IARC Technical Report No. 11 pi, 1991
5. Robert W. Kneller, Wei - Cheng You, Yun - Sheng Chang, Wei - Dong Liu, Lian Zhang, Lei Zhao, Guang - Wei Xu, Joseph F. Fraumeni, Jr. and William J. Blot: Cigarette smoking and other risk factors for the progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst*. 84: 1261 - 1266, 1992.
6. Wei - Cheng You, William J. Blot, Ji - You Li, Yun - Sheng Chang, Mao - Lin Jin, Robert W. Kneller, Joseph F. Fraumeni, Jr. and Guang - Wei Xu; A comparison of the anatomic distribution of stomach cancer and its precancerous lesions. *Jpn J. Cancer Res*. 83: 1150 - 1153, 1992.
7. Wei - Cheng You, William J. Blot, Ji - You Li, Yun - Sheng Chang, Mao - Lin Jin, Robert W. Kneller, Lian Zhang, Zong - Xing Han, Xiang - Rui Zeng, Wei - Dong Liu, Lei Zhao, Pelayo Correa, Joseph F. Fraumeni, Jr. and Guang - Wei Xu; Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res*. 53: 1317 - 1321, 1993.
8. Wei - Cheng You, William J. Blot, Lian Zhang, Michael I. Samloff, Yun - Sheng Chang, Ji - You Li, Mao - Lin Jin, Robert W. Kneller, Joseph F. Fraumeni, Jr., Guang - Wei Xu and Michael I. Samloff; Serum pepsinogens in relation to gastric cancer and precancerous lesions at a high - risk population in China. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*. 2: 113 - 117, 1993.
9. Wei - Cheng You and Yun - Sheng Chang; Epidemiology of precancerous gastric lesions. *J Gastroenterol and Hepatol*. 8: 375 - 382, 1993.
10. Lei Zhao, William J Blot, Wei - dong Liu, Yun - sheng Chang, Jin - song Zhang, Wei - cheng You, Joseph F. Fraumeni Jr. and Guang - wei Xu; Familial predisposition to precancerous gastric lesions in a high - risk area of China. *Cancers Epidemiol Biomarkers Prev*. 3: 461 - 464, 1994
11. Lian Zhang, William J Blot, Wei - cheng You, Yun - sheng Chang, Robert Kneller, Xian - qui Liu, Ji - you li, Mao - ling Jin, Xiang - rui Zeng, Lei Zhao, Wei - dong Liu, Joseph F. Fraumeni Jr, Guang - wei Xu and Chung S Yang. Serum nutrients in relation to precancerous gastric lesions. *Int J Cancer*. 56: 650 - 654, 1994
12. Wei - cheng You, Lian Zhang, Chung S. Yang, Yun - sheng Chang, H. Issaq, Lei Zhao, L. Keffer, Wei - dong Liu, Wong - he Chow, Rober Kneller, Joseph F. Fraumeni Jr, Guang - wei Xu and William J Blot. Nitrite, N - Nitroso compounds and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarks Prev*. 5: 47 - 52, 1996.
13. Wei - cheng You, Lian Zhang, Chung S. Yang, Yun - sheng Chang, H. Issaq, Lei Zhao, L. Keffer, Wei - dong Liu, Wong - he Chow, Rober Kneller, Joseph F. Fraumeni Jr, Guang - wei Xu and William J Blot. Nitrite, N - Nitroso compounds and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarks Prev*. 5: 47 - 52, 1996.
14. Lian Zhang, William J Blot, Wei - cheng You, Yun - sheng Chang, Robert Kneller, Ji - you Li, Mao - lin Jin, Wei - dong Liu, Jin - ling Ma, Mitchell I. Samloff, Pelayo Correa, Martin J. Blaser, Guang - wei Xu and Joseph F. Fraumeni. Helicobacter pylori antibodies in relation to precancerous gastric lesions in a high - risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 5: 627 - 630, 1996.
15. Jun - lin Ma, Wei - cheng You, Mitchell H. Gail, William J. Blot, Yun - sheng Chang, Ji Jiang, Wei - dong liu, Lian Zhang, Yun - reng Hu, Linda Brown, Guang - wei Xu and Joseph F. Fraumeni, Jr. Helicobacter pylori infection and mode of transmission in a population at high risk of stomach cancer. *Int J Epidemiol*. 27: 570 - 573, 1998
16. Wei - cheng You, Lian Zhang, Mitchell H. Gail, Ji - you Li, Yun - sheng Chang, William J. Blot, Cai - lin Zhao, Wei - dong Liu, Hui - qing Li, Jun - ling Ma, Yuan - reng Hu, Pelayo Correa, Guang - wei Xu and Joseph F. Fraumeni, Jr. Precancerous lesions in two counties of China, with contrasting risk of gastric cancer. *Int J Epidemiol*. 27: 945 - 948, 1998
17. Wei - cheng You, Lian Zhang, Mitchell H. Gail, Ji - you Li, Yun - sheng Chang, William J. Blot, Cai - lin Zhao, Wei - dong Liu, Hui - qing Li, Jun - ling Ma, Yuan - reng Hu, Pelayo Correa, Guang - wei Xu and Joseph F. Fraumeni, Jr. Helicobacter pylori, garlic intake, and precancerous lesions in a Chinese populations at low - risk of gastric cancer risk. *Int J Epidemiol*. 27: 941 - 944, 1998
18. Wei - cheng You, Ji - you Li, Yunsheng Chang, William J Blot, Mitchell H. Gail, Lian Zhang, Mao - lin Jin, Wei - dong Liu, Steven Mark, Jun - ling Ma, Yuan - reng Hu, Pelayo Correa, Guang - wei Xu and Joseph F. Fraumeni, Jr. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high - risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 83: 615 - 619, 1999.
19. Wei - cheng You, William J. Blot, Mitchell H Gail, Yun - sheng Chang, Jun - ling Ma, Wei - dong Liu, Lian Zhang, Yun - reng Hu, Robert Kneller, Guang - wei Xu and Joseph F. Fraumeni, Jr. Blood type and family cancer history in relation to precancerous gastric lesions. *Int J Epidemiol*. 29: 405 - 7, 2000.
20. Wei - cheng You, Lian Zhang, Mitchell H. Gail, Ji - you Li, Yun - sheng Chang, William J. Blot, Mao - lin Jin, Wei - dong Liu, Jun - ling Ma, Yuan - reng Hu, Keifeng Pan, Pelayo Correa, Joseph F. Fraumeni, Jr. and Guang - wei Xu. Gastric dysplasia and gastric cancer: H. pylori, serum vitamin C and other risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 92: 1607 - 1612, 2000.
21. Wei - cheng You, Lian Zhang, Mitchell H. Gail, Yun - sheng Chang, Guillermo I. Perez - Perez, Wei - dong Liu, Jun - ling Ma, Keifeng Pan, Martin J. Blaser, Joseph F. Fraumeni, Jr. and Guang - wei Xu. The cagA + strain of H. pylori among children in two counties of China with high and low risks of gastric cancer. *Annals Epidemiology*, 11: 543 - 546, 2001.
22. Wei - cheng You, Lian Zhang, John Heinrich, Jun - ling Ma, Yun - sheng Chang, Wei - dong Liu, Linda Brown, Steven Mark, Chung - S Yang, Mitchell H. Gail, Joseph F. Fraumeni, Jr. and Guang - wei Xu. An intervention trial to inhibit the progression of gastric lesions: compliance, serum micronutrients and S - allyl cysteine

- levels, and toxicity. *European J of Cancer Prevention*, 10: 257-263, 2001
23. Wei-cheng You, Fan Jin, Gloria Gridley, Arthur Schatzkin, Gu Yang, Phillip Rosenberg, Yong-Bing Xiang, Yun-ren Hu and Qi Li. Rapid increase in colorectal cancer rates in urban Shanghai, 1972-1996, in relation to dietary changes. *J of Cancer Epidemiology and Prevention* 7: 143-146, 2002
24. Wei-cheng You, Jun-Yan Hong, Lian Zhang, Mitchell H. Gail, Ji-you Li, and Joseph F. Fraumeni, Jr. Genetic polymorphisms CYP2E1, CYP2A6, GSTT1, GSTP1, GSTM1, AGT and risk of precancerous gastric lesions in a Chinese population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* in Press 2004.

肿瘤防治的新挑战

中国医学科学院、中国协和医科大学肿瘤研究所

程书钧

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，期间在细胞的结构与功能上发生了一系列改变。这是一般称之为癌变的过程（Malignant transformation）。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。

一、癌变是多阶段的发展过程

癌前病变（Precancer 或 Premalignant）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。食管轻度、中度和重度不典型增生，在3.5年中分别有5%，25%，及65%发展成食管癌。据国外报道，15~70%宫颈原位癌在10年后会发展成侵袭癌；大约在3.5~4.5年中，16%的宫颈轻度不典型增生发展成重度不典型增生及原位癌。吸烟是引起人肺癌的主要因素，在长期吸烟人的支气管粘膜中，可发现一系列组织学改变，包括基底细胞增生，鳞状化生，不典型增生，及原位癌，这些病变发生的频率与吸烟量有明显相关关系。遗传学及分子生物学研究表明，不仅在肺癌组织，而且在其临近的单纯性增生，不典型增生的组织中，已经发现一系列改变，包括3p, 9p, 17p, 11q及5q部位基因的杂合性缺失。这些基因杂合性缺失在肺癌组织及临近的癌前病变中是很相似的，而且随着病变程度的加重，这些缺失的频率也升高。

大量的临床观察及基础研究资料，使人们有理由相信癌变是一个多阶段的发展过程。从正常细胞到癌之间有一个癌前病变阶段。从癌前病变发展成癌是一个缓慢的过程。大约需要5~20年，癌变过程的长短不仅取决于癌病部位，致癌因素的强弱，而且和个体的易患性密切相关。癌前病变的另一个特点是具有一定的可逆性。如宫颈原位癌的检出率要明显高于浸润癌，也就是说有相当一部分原位癌不会发展成浸润癌。据报道，宫颈原位癌有30%或更高的机率会自行消退。有人通过连续追踪观察，发现皮肤不典型增生病变有25%可自行消退。

表现出相同病理形态的癌前病变，为什么有的可以发生癌变，而有的可长期稳定甚至消退，这可能是由于相同的病理形态之中包含有不同的分子类型（Molecular type）。研究表明，癌前病变阶段的细胞，已经发生了一系列的基因异常表达，但人们还不清楚是什么样的基因异常表达的累积，使细胞不断具有生长优势，最终发展成不可逆转的癌细胞。而不具备这种生长优势的细胞可以存在一段时间，乃至最终消退。从生物学意义上来讲，前者才是具有癌变潜能的癌前病变阶段的细胞。这种与癌变密切相关的基因异常表达累积，在不同组织的癌前病变中可以有所不同，即使是相同组织中的癌前病变，在不同个体中，这种异常的累积也未必会完全一样。

二、癌前病变—肿瘤防治的关键阶段

长期以来，肿瘤医院治疗的病人，以中、晚期肿瘤居多，治愈率（5年生存率）很低，虽然早期癌病人疗效较好，但仍有相当一部分病人难以治愈。肿瘤治疗的关键在于早期发现、早期治疗，这已成为人们的共识。

1. 早期癌的概念需更新：目前医院诊断早期肿瘤，主要是靠影像学诊断技术，一般都是在具有明显的占位性