

中国临床肿瘤学教育专辑(2004)

ZhongGuo LinChuang ZhongLiuXue JiaoYu ZhuanJi

主编：张灿珍 陈明清 秦叔逵

云南科技出版社



Chinese Society of Clinical Oncology

主编：张灿珍 陈明清 秦叔逵

编委（按姓氏拼音排列）：

蔡三军	陈明清	陈振东	陈智伟	程中伟	储大同
达万明	邓洪新	傅小龙	高素君	管忠震	郭应禄
韩宝惠	胡夕春	黄 镜	季加孚	江志伟	金懋林
李春海	李攻戍	李 槐	黎介寿	李 进	李 敬
李杨秋	李晔雄	梁后杰	廖美琳	林洪生	刘端祺
刘福坤	刘淑俊	陆 舜	罗荣城	马 军	马力文
马胜林	穆兰花	潘敏求	裴 毅	彭亦良	朴炳奎
秦叔逵	任 军	芮静安	沈 锋	沈坤炜	沈镇宙
申文江	盛立军	宋恕平	孙 燕	谭颖波	唐劲天
唐平章	田口铁男	王冠军	王健民	王绿化	王思愚
王远东	魏于全	吴孟超	吴令英	吴一龙	谢广茹
邢力刚	胥 彬	徐兵河	徐惠绵	徐迎春	杨 静
杨力建	杨学宁	杨宇飞	姚开泰	叶定伟	叶胜龙
游伟程	于 丁	于金明	岳振松	曾普华	曾昭冲
张灿珍	张凤春	张国桢	张 力（广州）		
张 力（北京）		张伟京	张燕军	周清华	周晓军
邹 珩	祝秀丹				

学术秘书：

刘 凌 宗慎平 杨柳青 赵宁莉

前 言

第七届全国临床肿瘤学大会暨 2004 年 CSCO 学术年会,由中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(CSCO)和国家卫生部全国肿瘤防治研究办公室联合举办,云南省肿瘤医院、中国医学论坛报社和临床肿瘤学杂志社通力协办,定于 2004 年 4 月 1 日—5 日在云南省昆明市国际贸易中心隆重召开。大会的主题是“展望 21 世纪抗癌新曙光——分子靶向治疗”,将高度重视和突出宣传教育新一代生物治疗模式——分子靶向治疗及其研究进展。会议特别邀请了一大批来自欧美、日本和包括港澳台在内的国内著名的临床肿瘤学专家出席,并进行重要的前沿报告;与会代表超过 3000 名、医药企业 70 多家,系列大会和专题会 20 场,卫星会议 18 场,同期举办最新抗癌药品、仪器设备及新技术展览,来自多国各地的潮流汇聚在此,塑造着一个全新、独特的学术世界,因此,组成了迄今国内一场规模最大的高层次、高水平的临床肿瘤学盛会。

谨此,请允许我代表 CSCO 向来自各地的参会代表和特邀嘉宾、向有关部门领导,向对本次会议提供大力支持和帮助的云南省肿瘤医院、各团体会员和其它参展单位,表示最衷心的感谢,并致以崇高的敬意!

本次大会得到了全国各地包括港澳台地区广大临床肿瘤学者的一如既往的积极响应与大力支持。共收到自由投稿和特约稿件 1300 余篇,内容涉及临床肿瘤学的各个领域以及与临床密切相关的基础研究,从不同的角度充分反映了我国临床肿瘤学的最新进展和宝贵经验。经过学术委员会组织的认真审阅讨论,遴选出 150 篇论文在大会或专题会上演讲报告,从其中又精选荟萃了一批来自全国各地的知名专家、学者的 70 篇高水平学术报告和讲座稿,编辑成为这本教育专辑正式出版发行;同时,还选择 262 篇论文以壁报形式现场交流,以及其它 800 多篇论文以摘要形式汇编成大会论文汇编(《临床肿瘤学杂志》CSCO 年会专刊)进行书面交流;还有些论文则因缺乏电子文本或摘要,只能曲就列题。

回首往昔,我们倍感欣慰。在党和政府的热情关怀和支持下,广大 CSCO 会员始终坚持“团结、协作、务实”的根本宗旨,朝气蓬勃,风雨兼程,同舟共济,励精图治,稳步、健康和迅速发展壮大,学术地位日益提高,社会影响空前广泛,去年与美国临床肿瘤学会(ASCO)建立互认互惠会员待遇的姊妹学会关系就是一个重要标志,真正地实现了与国际学术界接轨。历届全国临床肿瘤学大会暨 CSCO 学术年会内容新颖,信息量大,参会人数众多,学术氛围浓厚,既是国内外肿瘤临床医师切磋诊疗经验、分享知识见解和展现学术成就的极好平台,也是获取最新资讯和接受继续教育的大课堂,极大地促进了国内外临床肿瘤学工作者的学术交流和友好合作。作为全国性的学术大会,其影响日益广大而深远,业已

成为集中反映我国临床肿瘤学界最高水准和重要进展的学术论坛。可以说, 今天中国临床肿瘤学事业能够稳步、快速和健康地发展, 凝聚了全体 CSCO 会员心血和汗水, 也真实地反映了大家万众一心、锐意进取, 团结、协作、务实, 不断创新的良好精神风貌和卓有成效的工作业绩。因此, 我们完全有理由为此而感到无比光荣和自豪。

展望未来, 我们更信心百倍。CSCO 要以崭新的面貌姿态去迎接新的战略机遇和挑战, 继续积极推广 GCP 和循证医学, 促进多中心和多学科协作研究; 推动肿瘤诊断治疗的标准化、规范化、专业化和个体化; 宣传学习分子靶向治疗的同时高度重视祖国中医药学; 加强与 ASCO、ACOS、ECOG、MSKCC 和 MD Anderson 癌症中心等国际权威学术组织或医疗机构的战略合作关系, 加速学习和借鉴国外同行的先进经验, 谋求接轨交流共同发展。我们将更加积极、主动地适应国家改革开放和社会主义市场经济发展的新形势, 开拓进取, 推动思维观念、体制管理和学术服务的全面创新, 不断改进工作方法和提高工作效率, 形成管理制度化、信息网络化、质量标准化和服务规范化, 始终保持蓬勃生机, 真诚地服务于会员, 服务于社会; 还要明确导向、把握临床肿瘤学的发展方向 and 趋势; 注重引导和全面提高广大会员的素质觉悟和研究思维, 因为做人、做事、做学问, 总是一脉相承, 相辅相成。

CSCO 是大家的 CSCO, CSCO 的发展也符合大家的利益, 热烈期望广大会员继续支持和积极参与, 经常提出宝贵的意见与建议, 群策群力、开拓进取。让我们满怀信心, 携手并肩, 拼搏创新图进取, 抢抓机遇求发展, 向着更高更远的目标奋发, 去续写新的篇章、描绘新的灿烂; 一定要使 CSCO 成为国际、国内都具有重要地位和高度声望的著名的专业学术团体, 为建立和弘扬有中华民族特色的临床肿瘤学事业而努力奋斗, 为人类的健康事业贡献力量。

由于时间紧张, 编印仓促, 在本教育专辑的收集、整理、分类和编印, 尽管主编们、CSCO 办公室以及《临床肿瘤学杂志》编辑部的工作人员加班加点完成, 做了大量艰苦细致的工作, 付出了诸多心血, 仍难免错误和疏漏之处, 敬请作者和读者们多多谅解和不吝指正。

储大同

二〇〇四年三月一日

目 录

1. 临床肿瘤学的现状和发展趋向	孙燕 (1)
2. 2003 年临床肿瘤学进展回顾与展望	储大同 (7)
3. HER1/EGFR 靶向治疗对 NSCLC 的疗效	管忠震 (12)
4. 癌的靶向基因治疗基础	姚开泰 (13)
5. 肿瘤生物治疗研究进展	魏于全 邓洪新等 (20)
6. Conceptual changes in cancer chemotherapy: from an oral fluoropyrimidine prodrug S-1	田口铁男 (25)
7. WHO 标准和 RECIST 标准评价肺癌化疗疗效的比较	陈智伟 廖美琳等 (30)
8. 非小细胞肺癌化疗—循证医学指导下的决策	韩宝惠 (33)
9. 非小细胞肺癌的生物靶点治疗的动向	廖美琳 (44)
10. 非小细胞肺癌综合治疗新进展	陆舜 (51)
11. 非小细胞肺癌的放射治疗	王绿化 (54)
12. III 期 N2 非小细胞肺癌治疗共识与争议	王思惠 (61)
13. 非小细胞肺癌的 Gefitinib 分子靶向治疗	吴一龙 杨学宁等 (69)
14. 表皮生长因子受体抑制剂在非小细胞肺癌中的应用	张灿珍 (75)
15. CT 在肺癌临床分期中的应用和评价	张国桢 (79)
16. 非小细胞肺癌的靶向治疗	张力 (85)
17. 局部晚期肺癌扩大性手术的应用指征及进展	周清华 (91)
18. 直肠癌的外科治疗进展	蔡三军 (102)
19. 晚期食管癌化疗进展	黄镜 (109)
20. 大肠癌肝转移的治疗策略	季加孚 (112)
21. 胃肠道间质肿瘤与分子靶向药物研究进展	金懋林 (116)
22. 胃癌外科治疗进展	刘福坤 (123)
23. 中医药治疗中晚期原发性肝癌的规律探索	潘敏求 曾普华等 (128)
24. 胰腺癌内科治疗进展	秦叔逵 (132)
25. 肝癌肝外科的现状和展望	芮静安 (142)
26. 肝癌外科治疗中的一些体会	沈锋 吴孟超等 (147)
27. 食管癌的诊疗进展	王远东 (150)
28. 胃癌亚临床转移诊治的基础与临床研究	徐惠绵 (153)
29. 中医药治疗大肠癌的现状和系统评价方法	杨宇飞 (160)
30. 肝癌非手术治疗的现状	叶胜龙 (164)
31. 胃癌高危人群的筛查及早诊早治研究进展	游伟程 (169)
32. 大肠癌内科治疗的评价	于丁 (175)
33. 肝癌的放射治疗	曾昭冲 (181)
34. 淋巴芯片技术及其应用研究进展	陈喜林 张伟京 (193)
35. 急性髓性白血病诊治的某些进展	达万明 (198)
36. T 细胞受体研究及其在肿瘤诊治中的应用	李扬秋 杨力建等 (204)
37. 恶性淋巴瘤的病理和临床进展	李晔雄 (210)
38. 肿瘤淋巴管生成与肿瘤淋巴道转移的研究进展	梁后杰 彭亦良 (230)
39. 白血病的诊疗进展	马军 (234)
40. 自体外周血造血干细胞移植支持下大剂量化疗治疗晚期实体瘤	任军 张燕军等 (238)
41. 慢性粒细胞白血病治疗进展	王冠军 高素君等 (244)

42. 异基因造血干细胞移植的临床应用进展	王健民 (251)
43. 恶性淋巴瘤的靶向治疗	张伟京 邹珩 (255)
44. 乳腺癌内科治疗进展	胡夕春 李敬 (259)
45. 乳腺肿瘤术后即刻修复与再造	穆兰花 (266)
46. 可手术乳腺癌的系统性辅助治疗	沈坤伟 沈镇宙 (270)
47. 卵巢上皮癌研究进展	吴令英 (277)
48. 乳腺癌内科治疗进展	徐兵河 (281)
49. 雌激素受体基因 SNPs 与乳腺癌关系的研究	张凤春 徐迎春等 (287)
50. “三阶梯”止痛在临床实践中的丰富和发展	刘端祺 (293)
51. 我国癌症康复、姑息治疗的发展与展望	刘淑俊 (297)
52. 肿瘤疗效评价标准的重新认识	陈振东 (306)
53. 沙利度胺 (反应停) 在麻风病以外临床应用的研究进展	程中伟 张力等 (310)
54. 影像引导下的肿瘤放射治疗	傅小龙 (316)
55. 肿瘤营养学的兴起及临床应用——恶性肿瘤病人的营养支持问题	江志伟 黎介寿 (325)
56. 肿瘤标志临床应用意义与评价	李春海 (328)
57. 原发性肝癌经肝动脉介入治疗方法回顾	李槐 (343)
58. 肿瘤血管靶向治疗进展	李进 (348)
59. 建立中医肿瘤规范化治疗方案的思路与设想	林洪生 (353)
60. 肿瘤生物治疗与生物化疗新进展	罗荣城 (357)
61. 肿瘤热化疗的研究进展	马胜林 (364)
62. 围化疗期营养治疗——亚临床 PEM 的诊断、治疗	裴毅 (369)
63. 肿瘤中药新药临床试验相关的一些问题	朴炳奎 李攻成 (375)
64. 放射性粒子植入治疗肿瘤的临床应用	申文江 (381)
65. 膀胱癌的辅助治疗	申文江 郭应禄 (385)
66. 癌症脑转移诊治中的若干问题	宋恕平 盛立军 (396)
67. 肿瘤学论文写作的基本要求与格式	谭颖波 (400)
68. 肿瘤质子治疗技术与研究进展	唐劲天 (404)
69. 头颈肿瘤的诊治进展	唐平章 (415)
70. 抗血管生成治疗肿瘤临床研究进展	谢广茹 岳振松 (419)
71. 近几年抗肿瘤药物的研究和应用进展	胥彬 (425)
72. ZD1839 (IressaTM) 的基础研究	杨静 马力文 (429)
73. 肾癌保留肾单位外科治疗进展	叶定伟 (433)
74. 生物适形调强放射治疗研究进展	于金明 邢力刚 (441)
75. 肿瘤病理诊断进展	周晓军 (445)
76. 儿童肿瘤治疗现状	祝秀丹 (451)

临床肿瘤学的现状和发展趋向

中国医学科学院肿瘤医院 孙燕

目录:

- 1、全球肿瘤发生的情况
- 2、人类对肿瘤的认识
- 3、从饮食习惯和环境的改善看肿瘤的预防
- 4、治疗方面的提高和新途径
- 5、内科肿瘤学的新进展
- 6、重视康复和生活质量
- 7、我们可以做好的几件事

【内容提要】进入新世纪以来,人们在不断思考一些问题:肿瘤发生的趋向如何?如何在分子生物学的水平认识恶性肿瘤的本质?应当怎样吸取上世纪和人类这一大敌周旋的经验和教训?能否在本世纪使肿瘤低头?千里之行始于足下,我们目前能做什么?路在那里?2003年WHO提出全球抗癌的口号;美国三个权威机构提出20年时间让发病率下降25%、死亡率下降50%的宏伟指标;我国政府也将解决肿瘤问题做为重点任务之一。本文试图就此提出一些认识和对当前可以做好的一些课题进行讨论,藉此抛砖引玉,希望引起大家共同的进一步思考。

1 全球肿瘤发生的情况

恶性肿瘤是一类严重威胁人类健康的多发病和常见病。根据世界卫生组织2003年公布的数据,2000年全球共有恶性肿瘤患者1000万,其中男性530万,女性470万;因恶性肿瘤死亡者高达620万,占总死亡人数的12%,在多数发达国家这一数字可达25%。在发展中国家,由于城市化进程的加快,饮食习惯及与之密切相关的肿瘤的发生均将逐渐转变成经济发达国家的类型。如果这一趋向得不到改善,预期到2020年,全球每年新发病例将达1500万;肿瘤病人总数,在发展中国家将增长73%,而发达国家增长29%。这很大程度上是老年人口增加的结果。我国2002年公布的发病情况(全国12市县1993~1997年登记资料统计),发病率男性为143.9/10万~213.1/10万;女性为112.9/10万~157.2/10万。面对这一严峻的局面,全球应当联合行动抗击癌症,救治千百万癌症患者的生命,各国应当采取必要的防治措施^[1,2]。

从各国常见肿瘤的动态变化,我们清楚地看到:不同国家由于人口流动、饮食习惯改变已导致癌症类型的改变。生活习惯和肿瘤的发生有明显关系,在工业国家膳食因素估计占导致癌症发生因素的30%左右,从预防的角度来讲理论上仅次于吸烟;在发展中国家估计可占20%,但这一比例可能会随着饮食习惯的改变而提高,特别是如果其他病因例如感染得到控制的话。体重增加和体力活动减少估计与最常见的癌症如乳腺癌(绝经后)、结肠癌、子宫内膜癌、肾癌和食管癌(腺癌)约1/5到1/3的发生相关^[3]。令人信服的证据表明:饮食因素和癌症的高发有关,例如超重和肥胖、酒精、黄曲霉素等;而一些感染和癌症的关系也是当前受到广泛重视的研究课题。

2 人类对肿瘤的认识

肿瘤是一类古老的疾病。回顾历史,在相当长的一段时期,中外医学都强调肿瘤是一种全身性疾病。把它只当成局部恶变或过度增殖的年代只有一百多年。近20~30年来,随着生物化学、免疫学、分子生物学和

现代物理学等生命科学的发展,人们对肿瘤的认识越来越深入。目前,很多研究都说明原癌基因控制正常细胞的生长和发展,癌变是一个很长和复杂的过程,其中包括癌基因和抑癌基因的参与;癌变的同时需要或引起免疫学和生物化学方面的改变。单纯形态学的描述已经远远不能满足临床判断有无微量残存肿瘤细胞、制订治疗方案、预测可能的治疗结果及监测复发的需要。

从细胞水平,肿瘤的定义可以概括为:生物机体内的正常细胞在众多内因(包括遗传、内分泌失调和营养不良、过度紧张等)和外因(包括物理性、化学性、生物性等因素)长期作用下发生了质的改变,从而具有过度增殖能力而形成的。这种异常增殖既不符合正常细胞的生长规律,也不符合生理需要。现有对肿瘤的认识:□绝大多数临床肿瘤是由机体细胞而来的,不是外来的;□70%~80%癌症主要由环境因素引起。动物实验早已证明,许多物质可以诱发癌变,这些物质可以是物理的(如X射线)、化学的(如苯丙花)、生物的(如致癌病毒),统称为致癌物。这些致癌物引起细胞遗传物质的改变,使细胞出现正常细胞所没有的许多生物学特征。这些特征又通过遗传,传给子代细胞;□在肿瘤的形成过程中,内因也很重要。2001年北欧研究人员发表了对44788对双胞胎和他们的医学档案进行了调研分析。由于双胞胎的遗传基因相同,如果一个患癌,另一个未患癌,则可认为癌症不是由遗传因素引起。调研结果提示,由于遗传因素导致的病例占30%;而环境因素占70%。这说明了“外因通过内因起作用”的事实。目前已证实与肿瘤发生有关的内因包括:遗传、营养和内分泌失调、细胞免疫缺损和长期过度应激反应如精神紧张和其他不良刺激等;□通过长期内外因的作用,细胞发生一定变化,表现为难以治愈的炎性反应、增生或过度增生。这些癌前病变在一定程度上是可逆的。但病灶已经恶变,其发展上虽然有一定阶段性,但一般是不可逆的。分子生物学研究正在阐明这种失控的原因。原癌基因大多数是正常细胞生长所必需的生长因子及其受体,由于发生基因突变、扩增、重排,以致细胞的过度生长;此外,还有另一些基因,当缺少、丢失、失活或变异时会导致病人发生肿瘤或促进肿瘤的发展,因之命名为“抑癌基因”或“抗癌基因”。在临床上,我们还可以看到各种免疫细胞如巨噬细胞、T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)功能的失调和抑癌基因(如P53、p16)的丢失。这些,都可理解为祖国医学中“正虚”的范畴^[4];□正常细胞的生长受到体内许多因素的严格控制和约束,包括神经、内分泌、遗传和免疫方面的调控。例如组织受到损伤后,细胞生长加快直到损伤完全修复,伤口愈合,细胞生长停止或恢复常态。由于有严格的控制,组织的修复总是恰到好处。肿瘤细胞的过度生长是生长失控的后果,分子生物学研究证实,肿瘤细胞生长失控的原因正是这些原癌基因的活化。所以,肿瘤的临床特点是,虽然具有一定阶段性,但病理和临床上是不断进展的。

目前,临床肿瘤学正处于一个重大变革时期。进入21世纪,循证医学、诊疗规范化和个体化已经成为学术界公认的趋势。因此,肿瘤的预防、诊断和治疗将会发生巨大变革。当前一个重要的问题是,上述一些潜在的内因,包括营养不良、免疫低下、抑癌基因的变异、遗传缺陷和内分泌失调等等,是不是就是人们所讨论的“易感性”?另外,我们还迫切希望弄清楚究竟哪些因素会损伤病人的抑癌基因,这些基因又是如何相互作用的。

肿瘤是一类非常不均一的疾病,临床表现各异,对治疗的反应也很复杂,且不一致。从现有对肿瘤的认识来看,不可能通过一个简单的治疗方法或药物治愈所有肿瘤,而且从长远来看,希望也不大。所以,我们常常见到某些广告或传单称偏方或“秘方”宣称能治愈所有肿瘤,这种情况,如果不是出于无知,就是别有用心

3 从饮食习惯和环境的改善看肿瘤的预防

对肿瘤来说,预防胜于治疗。现代医学的重点不完全是从临床的现状“就病论病”,从某种意义上讲,应更加重视肿瘤发生、发展的全过程。

我们常说,我们所看到的肿瘤病人的情况实际上是一场戏的后两幕或尾声,应当从一拉幕就开始看,才能看到全过程。如果定期开展适当、必要的检查,就可以早期发现其它相关疾病或肿瘤发生的趋向。这就是

祖国医学“上工治未病”的思路。定期进行有效的健康检查，我们不但可以发现早期肿瘤，而且可以发现癌前病变。

引起癌症的因素有些已经确定，有些则未确定。在已确定的因素中最重要的是吸烟。在全球诸多引起居民死亡的疾病中，癌症的相对地位越来越重要，最主要的原因是人群中老年人的比例增高和其他疾病如新生儿死亡、营养不良、传染性疾病和寄生虫病导致的死亡减少。一般说来，肺癌、大肠癌、乳腺癌和前列腺癌的增多与经济的发展平行；而胃癌的发病率则随经济的发展而下降。目前世界各国均十分重视治理环境和改善饮食习惯。几年前 WHO 提出通过合理的生活习惯预防癌症的 5 条建议是：□避免动物脂肪；□增加粗纤维；□减少肉食；□增加新鲜水果和蔬菜；□避免肥胖。加拿大报告，在不吸烟的肺癌病人中可能影响肺癌的饮食习惯因素中保护因素是多吃胡萝卜和饮茶；加重因素是多吃油炸主食和熏肉。

新英格兰医学杂志 2003 年刊登的一篇关于美国成人超重、肥胖与癌症病死率关系的前瞻性研究结果，引起人们的广泛重视。该研究从 1982 年开始在 90 多万未患癌症的正常成人进行了 16 年随访，结果该人群中有 57 145 例病人死于癌症。分析表明：与体质指数正常的人群相比，体质指数在 40 以上的人死亡率分别高出 52%（男性）和 62%（女性）。体质指数在 40 以上的相对死亡危险男性为 1.52，女性为 1.62；除了肺癌以外，几乎所有常见癌症均和肥胖相关，包括食管癌、大肠癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤；男性中还有胃癌和前列腺癌；女性中还有乳腺癌、子宫内膜癌、子宫颈癌和卵巢癌。他们估计，美国当前超重和肥胖引起的死亡在男性癌症总死亡中约占 14%，女性中占 20%^[5]。WHO 在 2003 年的报告又提出了一些具体建议：□成人应当保持体质指数在 18.5~24.9 之间，避免体重增加超过 5 公斤；□保持正常体力活动，久坐工作的人每日均应有中等强度的体力活动，例如每日步行 60 分钟，以保持健康体重。强度较大的活动如空腹步行可能对癌症预防有益；□最好不要饮酒，如果需要应当不超过每日 2 杯（相当于白酒 50ml，葡萄酒 150ml，啤酒 350ml）；□咸鱼不宜多吃，特别是儿童，腌制食物和盐的摄入量应当适度；□尽量减少食物被黄曲霉毒素污染；□每日应当进食至少 400 克水果和蔬菜；□不是素食的人最好限制食用腌制的肉食品（如香肠、腌肉、火腿等）；□不要进食或饮用高温的食品和饮料^[3]。

癌前病变的定义是：它本身不是癌，但在它的基础上容易发生癌。目前被列为癌前病变的有：乳腺的囊性增生；慢性萎缩性胃炎、胃溃疡；家族性多发性大肠息肉；口腔白斑；慢性迁延性肝炎；宫颈糜烂；长期不愈合的破溃和瘢痕等。WHO 的专家组 1999 年通过讨论确定了一些感染和癌症的关系：乙肝病毒（HBV）与原发性肝癌；疱疹病毒（HPV）与子宫颈癌、肛门癌；幽门螺旋杆菌与胃癌及淋巴瘤；EB 病毒（EBV）与淋巴瘤及鼻咽癌；艾滋病毒（HIV）与 Kaposi 肉瘤及淋巴瘤；血吸虫和膀胱癌；肝吸虫混合胆管癌等。这对预防癌症提供了重要参考。如果能够及时有效地治疗以上所说的癌前病变，就可能较大幅度降低某些肿瘤的发生率。目前发达国家很多常见癌症如子宫颈癌、胃癌、食管癌、甚至肺癌的发生率已经或正在开始下降。

在我国，癌前病变的处理已通过高发区的现场研究积累了较多经验。例如在河南林县食管癌高发区开展的普查中，不但查出一些早期患者，也发现不少食管重度增生的癌前病人。在那里，我们和美国国立癌症研究所开展了相应的化学预防试点工作，应用的是 β 胡萝卜素、维生素 E 和微量元素硒，通过双盲临床试验对 29 500 例癌前病变的人 5 年观察总死亡率下降 9%，胃癌死亡率下降 21%，食管癌下降 13%。这一结果在 1993 年发表以后收到广泛重视。当时对这一结果就十分慎重，特别说明这是在比较贫困的、微量元素和维生素缺乏的地区所得的结果^[7]。近十年来，研究人员发现，应用中草药制剂“增生平”也能降低这些癌前期病人发生食管癌和胃癌的几率；六味地黄汤对食管重度增生也有良好的疗效^[6]。在甘肃地区，医师们观察到，通过给慢性萎缩性胃炎（胃癌的癌前病变）服用“贞芪扶正冲剂”2 个月，半数以上病人病理检查结果有好转^[7]。前已述及，有些扶正中药具有抗氧化作用，而过分氧化也是肿瘤形成和衰老的机制之一，因此，中药的防癌和抗衰老作用应该受到重视。

4 治疗方面的提高和新途径

当前,世界上各个地区,包括我国在内,肿瘤临床诊断和治疗水平很不平衡。如何规范常见肿瘤诊治过程是一个值得高度重视的课题。

现有治疗肿瘤的手段大致分为以下六类:□应用物理性、化学性或生物性方法将局部肿瘤祛除,例如通过手术、放射治疗、激光治疗、热疗冷冻切除或杀灭肿瘤细胞;应用抗肿瘤药物、无水酒精或某些病毒局部涂抹或注射杀灭肿瘤细胞。这是目前首要的治疗方法,可以杀灭局部或一个区域的肿瘤细胞。对于良性肿瘤和一些局限的恶性肿瘤均有根治性效果;□针对肿瘤播散的化学治疗,主要是各类抗肿瘤药物的应用;□针对机体抗病能力的生物治疗;□封闭肿瘤表面特异受体(目前主要是生长受体)的单克隆抗体,一般称为靶向治疗^[4,8,9];□旨在阻断肿瘤新生血管的治疗^[10];□旨在改变肿瘤调控的基因治疗^[8];□器官移植。器官移植在肝癌治疗中已经取得一定成功,预期将来在其他常见肿瘤也必然会成为一种可行的途径。

在北美和欧洲等发达地区,儿童肿瘤的临床治愈率已经超过70%;成人肿瘤一般也在50%以上。就是说,临床上确诊的肿瘤病人有1/2到2/3是可以治愈的。中国医学科学院肿瘤医院收治的病人总体5年生存率在上世纪90年代就已经超过50%。无论如何,“不治之症”的概念早已成为历史。治疗的关键之一是早期发现、早期诊断和早期治疗,也就是我们所说的“三早”。所以,如何提高全民族对肿瘤防治的认识十分重要。而只要重视普及肿瘤知识和规范肿瘤诊治规范,在一定程度上就能提高治愈率。

值得注意的是,出于对过去正反两方面经验的思考,人们正在对过去的常规治疗方法进行总结,某些肿瘤根治治疗的概念正在发生变化。2003年在美国San Antonio召开的第26届乳腺癌会议上,意大利著名肿瘤外科专家U. Veronesi在W.L. McGuire纪念演讲时指出:乳腺癌的治疗策略已经从“实施最大可以耐受的治疗”转变为“最小有效的治疗(Minimum Effective Therapy, MET)”。他风趣地提出“一位恐惧的病人不是好病人”,过去由于乳腺手术范围很大,多数病人惧怕手术,因此即使病人知道乳腺有病也不敢轻易找医师,以致到了晚期实在忍不下去才去就医。而随着放化疗的进展,目前已经可以通过小手术达到根治的目的。所以病人也愿意早期就医。在发达国家的专科医院,目前只有5%~15%乳腺癌病人需要做乳腺癌切除术,多数通过较小的保乳手术和术后放化疗即可达到根治。长期随访结果充分说明MET和过去的根治术的结果相同或有提高,而病人的生活质量大大改善。保乳手术的病人即使有局部复发并不影响其远期生存。

过去乳腺癌术后辅助治疗主要根据病期,只要淋巴结阳性一律进行放化疗。而现在则根据受体情况和Her-2基因的过度表达进一步将“高危人群”找出,并进行相应的治疗,使得治疗更为合理、有效。San Antonio会议报道NSABP-14研究已经观察到评分低的“低危人群”10年复发率为6.8%,而中间病人则为14.3%,高危人群为30.5%,认为基因检测的准确率高于一般指标如年龄、肿瘤大小和病理分级。目前正在进行对淋巴结阴性而ER阳性病人开展NSABP-20多基因检测(包括5个参考基因和21个相关基因)预测复发的研究。许多临床研究例如TAX306已经说明AT(泰索帝加阿霉素)优于AC(环磷酰胺加阿霉素);TAX307说明TAC优于FAC;并且开展早期辅助化疗进一步证明TAC优于FAC,紫杉类药物进入会在一定程度给各期乳腺癌病人带来裨益^[11]。

MET从概念上解决了合理有效“量体裁衣”的个体化治疗原则而不是过去通过所谓的“根治术”尽量将可能播散的淋巴转移途径切除,或大量放化疗“全体杀灭”的方法。我国学者向来认为“过犹不及”,常见肿瘤的治疗在得到一定成功以后如何做到适当、合理就成了首要问题。乳腺癌的例子说明这是可能的,为肿瘤治疗开辟了新途径。

5 内科肿瘤学的进展

20世纪后半生物学发生了革命性进展。现代遗传学和生物化学的结合产生了一个新的学科——分子生物学。它的成就使得科学家和医生能够从分子水平重新对生命现象进行了解。和20世纪前半叶物理学方面的进展导致了影像学、同位素、核能和激光的应用等领域的进展一样,必然将会导致临床医学包括肿瘤学发生重大的变革。

我们需要把生命科学的新成就积极融入临床医学。目前最大的热点无疑是基因研究。一个新的医学分支“分子流行病学”，就是这方面的代表。人类基因组的排序已经全部完成，推动临床医学的变革将是必然的结果。人们希望在将来能够预先知道自己或某个人群具有哪些基因缺陷，对哪些疾病因素“易感”。甚至设想有朝一日我们能够像计算机“纠错”一样能够通过生活和饮食习惯的改善来“纠正”这些缺陷，从而达到提前预防疾病的发生。虽然这看来还比较遥远，很多科学家认为在不久的将来，认识并“修正”致癌物的致癌基因片断是可能的。这样实际上会起到“减毒”和预防某些癌症的效应。那时，疾病的诊治届时将更“个体化”。在2015年以后，也许每人在看病时会带一张自己的芯片，上面记录个人可能存在的遗传缺陷和一生的病情，甚至全部的医学影像资料。那时，不但可以同时诊断很多疾病，而且可以预测在不同年代后会发生的疾病，以早期采取预防措施，包括基因方面的预防。

前面我们提到的靶向治疗实际上在一定程度上实现了我们对不同病人“辨证论治”的理念，其所针对的是不同基因表达和受体情况。靶向治疗包括具有靶向性的表皮生长因子受体(EGFR)阻断剂、针对某些特定细胞标志物的单克隆抗体、针对某些癌基因和癌细胞的遗传学标志的药物、抗肿瘤血管生成的药物、抗肿瘤疫苗和基因治疗等等。它们的共同特点是：具有非细胞毒性和靶向性；具调节作用和细胞稳定(cytostatic)性作用；临床研究中不一定能达到剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)；毒性的作用范围和临床表现与细胞毒性(cytotoxic)药物有很大区别；与常规治疗(化疗、放疗)合用有更好的效果等等^[8]。

2003年除了乳腺癌的综合治疗取得很多成果以外，其他比较突出成果的还有：□大肠癌：MOSAIC临床研究是将草酸铂加CF+5FU与标准的治疗CF+5FU对比，前者3年无病生存率为77.9%，而对照组为72.8%。特别是III期病人分别为71.8%和65.5%，复发率减低24%。从而使大肠癌的辅助化疗的效果有了进一步提高。晚期大肠癌的资料也令人鼓舞，特别是有的肝转移的病人治疗后可以长期存活，在睾丸肿瘤、绒癌、淋巴瘤和小细胞肺癌之后，为晚期肿瘤病人长期存活提供了新的范例。□淋巴瘤：恶性淋巴瘤的研究在传统工作分类和1997年WHO分类的基础上，NHL对REAL分类进行了补充，按恶性程度进行了排队，这对治疗具有很好的参考意义。他们并对8种新认出的类型进行了表述，使淋巴瘤的诊断和治疗有了新的规范。低度恶性淋巴瘤大多属B细胞淋巴瘤，美罗华+CHOP化疗结果已经使有效率达到70%~90%，生存期也有相应的提高；中度恶性淋巴瘤是CHOP治疗最好的适应症，疗效也比较令人满意，当前提出的是解救方案IMVP-16、DHAP、ESHAP和DICE等。美罗华+解救方案也比较成功；高度恶性淋巴瘤的治疗需要个体化，尚无标准方案，但一般需要高剂量化疗如含阿糖胞苷、门冬酰胺酶加造血干细胞解救才能取得较好疗效。□新生血管抑制剂的研：2003年的美国ASCO大会上，有40余篇关于血管生成抑制类药物的文章，其中包括美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)的一些研究进展。其中Bevacizumab(BEV, Avastin)是同类药物中临床研究进展比较快的一个，它是一个嵌合的单克隆抗体，与VEGF结合后抑制血管生成。BEV治疗肠癌的II期临床试验得到一定结果并进入III期临床研究。代号为E3200的III期临床研究是一个分组的试验，病人为复治的晚期结肠癌，病人曾经用过5FU类药和/或CPT-11，分为三组：BEV单药、BEV与FOLFOX4联合用药并与FOLFOX4单纯化疗作为对照。223例可评价毒性，其中2人死亡，均发生在BEV与FOLFOX4联合用药组，1例死于CNS出血，1例死于肺衰竭。资料表明BEV可能与出血和高血压有关。另一项有800名结肠癌患者参加的临床研究是BEV+化疗+安慰剂+化疗对照。结果显示试验组平均生存期20.3个月，对照组15.6个月。联合化疗组有45%达到部分缓解(PR)，对照组为35%。

6 重视康复和生活质量

重视病人的生活质量是新世纪临床医学的一个重要特点，即不但要求把疾病治好，而且要使病人生活得好。进入20世纪90年代以来，WHO已经把姑息治疗作为四项重点工作之一。生物治疗在很大程度上是通过改善机体的抗病能力提高治愈率。日前，造成毁容的头颈部癌手术、乳腺癌根治术、骨和软组织肉瘤截肢术临床应用已经越来越少。即使是较晚期的肿瘤病人，亦可通过术前化疗或放疗后进行根治手术。治疗的模

式将十分重视首次治疗后免疫和骨髓功能的恢复,这不仅有助于疗效的巩固,也有助于预防第二原发癌的发生。最近的一些资料提示,乳腺癌病人服用三苯氧胺能够大大降低对侧乳腺癌的发生率^[11,12]。

因此,需要重视病人和家属的诉求和参与,共同努力使病人的免疫功能和生活质量保持正常或改善。新世纪的肿瘤学专家将更重视调动病人自己的积极性,共同努力,制服肿瘤。

7 我们可以做好的几件事

站在世纪之交的高处远望,我们对医学未来的发展是乐观的,但也清楚地认识到,摆在面前的任务十分艰巨^[13]。我认为,通过做好以下四方面工作,可以对广大患者和临床肿瘤学做出中华民族应有的贡献:□规范化治疗。前面我已经提到,规范化治疗是在现有条件下通过加强教育就可达到的。而且,相对而言,并不需要投入很多资金;□个体化治疗。这是当前一个全球性的趋向,通过加强研究和总结经验可以逐步达到;□中西医结合治疗。中医辨证论治也是个个体化诊治的一种形式。所以对中医的治则研究应当从辨证开始。阐明中医的“证”是什么,是不能逾越的课题。我认为中医的“证”多数是疾病发生的病理基础和疾病发展导致的病理生理异常。例如气虚、阴虚的人容易发生肿瘤,同时肿瘤到了一定时期也会导致气虚和阴虚^[14]。而阴虚比阳虚、气虚更为难治,西医治疗如放疗、化疗又均可导致或加重阴虚。如果我们从内分泌、免疫学、细胞因子和抑癌基因入手,对中医的“证”的认识就有可能更深入一步。而通过对气虚、阴虚和气阴两虚的中药治疗,可以认识到这些中药对内分、细胞免疫功能、细胞因子及肿瘤相关基因的调控^[15]。这就是为什么我一直主张在高于目前临床水平的基础上积极主动地从事中西医结合研究、探索的原因。对传统医学产品开展严谨的临床试验,以期能对传统和新开发的中药制剂的作用加以阐明、确定已经成为我们当前首要任务之一;□我们当前重点工作无疑是有计划性的综合治疗,积极开展这方面的协作临床研究,进一步把我们的经验通过循证医学的原则用数据证实,这将对我国的临床肿瘤事业起到重要的推动作用。

参考文献:

- [1] Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000[J]. *Lancet Oncology*, 2001, 2:533-543.
- [2] WHO. War against Cancer[M]. WHO, Geneva, 2003.
- [3] Report of a Joint WHO/FAO EXPERT Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases[M]. WHO, Geneva, 2003, 96-104.
- [4] 孙燕.从肿瘤的本质谈预防策略[M].中国工程院医药卫生工程学部:院士笔下的现代医药.福建科学技术出版社,福州, 2002.145-152.
- [5] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. *New Engl J Med*, 2003, 248:1625-1638.
- [6] 乔友林,程书钧.肿瘤的预防策略及实施[M].临床肿瘤学, 2002.107-118.
- [7] 苏继忠,郭俊东,杨丽清,等.贞芪扶正冲剂治疗慢性萎缩性胃炎 108 例初步临床观察[J].中西医结合防治肿瘤, 1995, 188-191.
- [8] 储大同.生物和基因治疗[M].临床肿瘤内科手册第四版, 2003.74-90.
- [9] 孙燕,李丽庆,宋三泰,等.注射用曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌临床验证报告[J].中华肿瘤杂志, 2003, 25:581-583.
- [10] 李树婷,孙燕.肿瘤血管抑制剂的研历史、现状和发展前景[J].癌症进展, 2003, 1:80-87.
- [11] Marrow M, Gradishar W. Recent development breast cancer[J]. *BMJ*, 2002, 324: 410-414.
- [12] Ryden LV, Jonsson PE, Chebil G, et al. Adjuvant tamoxifen to premenopausal women. Results from a prospective randomized multicenter study[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2002, 76(Suppl 1):635a.
- [13] 孙燕.新世纪肺癌会不会低头[J].中国肺癌杂志, 2001, 4:4-7.
- [14] 孙燕.中西医结合防治肿瘤的体会和展望[J].中国肿瘤, 2003, 12(8):436-438.
- [15] 申维强,孙燕,张叔人.IL-8、IL-10 与阴虚证相关的实验研究[J].医学研究通讯, 2003, 3(25):62-64.

2003 年临床肿瘤学进展回顾与展望

中国医学科学院肿瘤医院 储大同

2003 年 12 月 3 日至 6 日在美国圣安东尼奥召开的 26 届国际乳腺癌会议上,意大利米兰欧洲肿瘤研究所的资深教授 Umberto Veronesi 做了精彩的 William L. McGuire 纪念报告,题为“乳腺癌未来的展望”^[1]。在这篇报告中,他简要回顾了乳腺癌各个领域的重要进展,并提出由于这些进展而带来的一些观念上的彻底变化,如从过去的“最大耐受性的治疗”转化为“最小有效性的治疗”。这就要求手术要做小做少而不是做大做多;放疗要有目标性而不是传统的包括区域淋巴结的大野照射;化疗要用最适剂量和程序而不是一味地追求大剂量。所有这些变化都使我们认识到在医学科学的不断发展中,人类越来越有能力从对肿瘤的盲目治疗过度到科学有序的治疗,以人为本的宗旨即致力于提高生存期和生存质量业已成为当今肿瘤学家奋斗的目标。高科技时代肿瘤学的发展是丰富而全面的,本文仅从有限的几个方面简要回顾一些值得注意的进展和可能带来的重要临床意义,与大家共同探讨。

1 微阵列分析的临床应用

微阵列分析技术 (Microarray Analysis) 可以使大量的信使 RNA 的表达水平在单一的实验中就得得以研究。经过逆转录,微阵列是使大量已知或未知 DNA 样品附着在固态支持物上形成有序排列,一个阵列就可含千万万个点并通过多种方法去阐明。所用的探针可以是小分子寡核苷酸、互补的 DNA 片段或基因序列。杂交到探针上的靶目标序列可以通过放射或荧光标记的方法显示。该技术的优点是通过对大量基因表达水平的分析来识别细胞的特性,这一特点就被冠以操作性定义“表达印记 (expression signature)”。借此可以识别细胞类型,如“T 细胞印记”;也可以了解具有功能的基因组所支配的生物过程,如“增殖性印记”。研究人员发现,通过微阵列分析乳腺癌标本,间质细胞、浸润性炎性细胞和增殖性肿瘤细胞的特征均可得知。BRCA1 和 BRCA2 突变的乳腺癌在表达上也完全不一样。Perou 等对 65 个外科标本作了微阵列分析肖像。除了内皮细胞、间质细胞、富含脂肪的正常乳腺细胞、B 细胞、T 细胞和巨噬细胞使基因表达类型有很大差别外,作者又对 496 个内源性 (intrinsic) 基因进行了分析,惊讶地发现 ER 阳性和 ER 阴性乳腺癌基因表达谱是完全不同的。前者与管腔细胞来源基因有关,后者一部分与基底细胞 (myoepithelial) 基因,一部分与 HER-2 癌基因有关。

Van de Vijver 等^[2]进一步对一系列的乳腺癌微阵列进行分析,发现大部分 BRCA1 肿瘤都落入 ER 阴性的范畴。用监督分类法找出 70 个基因来判断好预后和坏预后印记的肿瘤患者,发现符合率为 83% (65/78)。涉及细胞周期、浸润、转移、血管生成和信号转导等的基因,如 cyclin E2、MCM6、MMP9、MP1、RAB6B、PK428、ESM1 和 VEGF 受体 FLT1 等,均在坏预后印记组中明显失调。随后,又用这一套预后分类指标分析了 295 名乳腺癌患者。其中,180 名为坏预后印记,115 名为好预后印记。10 年生存率分别为 54.6% 和 94.5%。10 年的无远处转移概率分别为 50.6% 和 85.2%。二组远处转移的风险比为 5.1 ($P < 0.001$),这一差别在淋巴结阳性和阴性的亚组分析中也仍是如此^[3]。因此,作者认为这是用以判断乳腺癌预后最强的一套指标,可参与绝经前乳腺癌辅助治疗最适方案的决策。

NIH 2000 年共识中,肿瘤大小是用于判断是否需辅助治疗的主要指标。然而,微阵列分析的资料表明转移的能力在许多肿瘤是一个早期的固有的遗传特征而不完全与肿瘤大小有关。因此对广泛接受的传统观念即肿瘤转移是多步致癌发展过程中较晚的事件提出了挑战^[4]。认为转移能力在癌发生的早期就已是程序化

(Programmed) 了的,与淋巴转移是完全无关的独立预后因素,不管在淋巴结阳性还是阴性的病人中都是很强的血行转移的标志。对策化和剪裁个体化治疗方案具有重要指导意义。显然,如果说几年前微阵列对我们来说还是个迷宫的话,现在它越来越进入我们对各类肿瘤处理的临床实践中了。

2 放射免疫治疗的进展

1997年美国FDA批准上市的美罗华(Rituximab)首次在靶向治疗上给中国临床肿瘤学界留下了深刻印象。在复发性抗拒性低度恶性滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL)中诱导出48%有效率,包括6%CR率,TTP为13个月。和CHOP方案合用对中高度恶性NHL有效率达98%。对外周血和骨髓中Bcl-2基因检测后首次使用分子学缓解的概念。为肿瘤的靶向治疗树立了一个很好的榜样。这一领域是否还有更纵深的发展是人们所关心的问题。

2002年3月FDA又首次批准了放射免疫治疗产品 ^{90}Y Ibritumomab tiuxetan (Zevalin; IDEC Pharmaceuticals, San Diego, CA)用于NHL。这是一个由小鼠免疫球蛋白IgG1 K单克隆抗体和同位素 ^{90}Y 经Tiuxetan整合而成的放射标记的分子。单抗部分与美罗华是一样的,对CD20抗原有极高的亲和性和特异性。在一个与美罗华常规疗程做随机对照的III期研究中,对143名复发抗拒的低度、滤泡型或转化了的NHL研究结果表明有效率为80%比50%($P=0.002$);CR率为30%比16%($P=0.04$);缓解时间为14.2个月比12.1个月^[5]。在另外57名化疗复发抗拒并对美罗华也抗拒的NHL病人中,使用 ^{90}Y Ibritumomab tiuxetan后有效率达74%并有15%的CR率^[6],缓解时间为6.4个月。对于骨髓有侵犯、血小板偏低的一组30名病人经减低剂量(0.3mCi/Kg)使用后,有效率达83%,CR率为37%,缓解时间11.7个月^[7]。总结几项研究的211名病人,放免治疗是安全的可以耐受的。主要毒副作用是血液学的,短暂而可逆。严重者大都发生在基线血小板就低或有明显骨髓侵犯者。非血液学毒性大都为1、2度并与药物输注有关。它有效地利用了放射治疗固有的对淋巴瘤的高度敏感性和很陡的剂量效应曲线与生物免疫靶向性相结合,克服了放疗不能全身给量的缺点,表现出比单纯免疫治疗具有交叉火力(cross-fire)杀伤邻近肿瘤的更强的能力。由于FDA的批准,目前多次剂量给药的疗效和毒副作用,骨髓去势性剂量加干细胞支持与与化疗配合使用等都在研究中。

3 Bcl-2 反意基因与肿瘤细胞凋亡

正常组织的细胞自稳性依赖于精确的细胞增殖和细胞死亡之间的平衡。与增殖一样,细胞凋亡也是一个高度可调节性的生物化学过程。其中Caspases(半胱氨酸-天冬氨酸特异性蛋白酶类)的激活在凋亡的过程中是最重要的通路。平时,Caspases家族是以非激活的酶原形式存在于细胞内的,一旦被激活将有序地引入各种Caspases参与下游的一系列蛋白水解的链锁反应,导致细胞凋亡。Caspases 3、6、7、8和9在细胞凋亡中都进行过详细研究^[8]。

Bcl-2基因最初是在NHL染色体14、18异位时发现的。现已知是一个很大的蛋白家族并分享相当的同源性,包括了死亡对抗基因如Bcl-2、bcl-XL、Bcl-W、Bfl-1、A1、Mcl-1和死亡促进基因如Bax、Bak、Box、Bad、Bcl-Xs、Bid、Bmf、Bik、BNIP3、Noxa、Puma。Bcl-2抑制凋亡是通过竞争性地与促进凋亡基因Bax或Bid形成异源性二聚体而使它们自己不能形成同源性二聚体作用在线粒体上。因此,线粒体膜的完整性不受破坏而不释放各种介质不引起其后Caspases家族的连锁反应。无疑,Bcl-2是发展靶向性药物攻击的重要环节。现已知,Bcl-2在很多肿瘤都有过度表达(表1)。了解这点对临床医师具有重要的意义。

Oblimersen 钠(Genasense, G3139)是一个18基体硫代磷酸反义脱氧核苷酸,直接针对Bcl-2 mRNA开放阅读框的前6位密码子。大量各种细胞系的临床前研究表明,它能诱导Bcl-2 mRNA核苷酸序列特异性降解从而抑制Bcl-2蛋白的表达。在与氮烯咪胺一齐用于恶性黑色素瘤这一高度化疗抗拒性肿瘤的III期研究中发现,用药5天后Bcl-2表达的中位值就下降40%。核凋亡率从疗前的0.85%到用药5天后的3.17%到氮烯咪胺加用后的19.4%。虽然III期的终目标不是看疗效,但在14例中看到1例CR,2例PR,2例MR,这是单纯化疗所达不到的结果^[9]。在一些研究特别是急性粒细胞白血病和黑色素瘤中还发现Bcl-2的表达可能和固有性或获得性化疗耐药有关,使用Oblimersen可以逆转耐药^[10、11]。在慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和恶性黑色素瘤这2个高表达Bcl-2的肿瘤的随机III期临床研究结果将于2003年~2004年问世。

表 1 Bcl-2 在各类肿瘤表达频率

肿瘤类型	表达率 (%)
慢粒	57
慢淋	100
骨髓瘤	71
黑色素瘤	100
激素抗拒性前列腺癌	33-100
结肠癌	22-60
非小细胞肺癌	46-59
乳腺癌	26-85
非霍奇金淋巴瘤	89
星形细胞瘤	92
神经母细胞瘤	100

4 PET-CT 融合影像的临床应用

有机地结合 CT 的解剖学定位能力和 FDG PET 功能性分子影响显示技术的 PET-CT 融合影像使当今的肿瘤诊断水平又上了一个新台阶。由于能够更好地鉴别生理性和病理性 FDG 高摄取的病灶，更好地了解高摄取恶性病灶的定位，使 CT 和 FDG PET 的检测能力均得到提高。由此，诊断的精确性改进了约 50%，10%~20% 的病人需要调整原定的处理方式^[12]。在一项 167 名病人参加的 PET-CT 融合影像诊断中，有 45% (75/167) 改变了原来单纯做 CT 或 PET 时的诊断。其中 60 名得到正确的定位；15 名认为是生理性 FDG 摄取。17% (29/167) 的病人改变了计划的处理方式：6 名取消手术；7 名需要手术；另外需增加化疗或放疗手段的有 15 名病人。在另外 2 项 100 名和 134 名 PET-CT 研究中，也发现用融合技术后对 PET 诊断的精确性提高了 50%^[13-14]。前者有 50% 模棱两可的 PET 诊断可以明确归入恶性或良性肿瘤的诊断。后者使良性的鉴别诊断更加清晰并回顾性发现 CT 上的病灶而使 12% 的病人改变了治疗计划。所有这些都使临床的处理决定更加符合病人的个体情况，有效地提高了病人的治愈率。

5 CALGB9741 号研究给我们的启示

2003 年内科肿瘤学界谈得较多的另一个课题是所谓的“剂量密度疗法” (Dose-dense schedule)。长期以来，肿瘤的化疗在乳腺癌辅助治疗中的作用是明确的但发展也是艰难的，疗效能否进一步提高似乎已到了一个平顶期。2002 年 12 月在 San Antonio 国际乳腺癌会上发表了随访 5 年的 CALGB 9741 号研究^[15]结果，即 21 天周期的标准方案 (AC+T) (CALGB 9344 号研究) 一旦变成 14 天周期再用 G-CSF 支持后又大大提高了疗效且不增加毒副作用。从而肿瘤复发的风险性减少了 26% ($P=0.01$)；3 年死亡率减少了 31% ($P=0.013$)。这一结果使人们深刻地认识到只探讨给药的强度是不行的，如 CTX 1 200mg/m² 和 2 400mg/m² 再加 G-CSF 支持；ADM 75mg/m² 和 90mg/m²；甚至采用骨髓移植和干细胞技术都未能进一步提高疗效。但采用 Norton-Simon 理论 (即根据肿瘤生长动力学的数学模型每 2 周给药能最大程度地打击肿瘤，最少地引起耐药菌株重新进入细胞周期) 后，就使原本化疗的疗效平顶状态又有所突破。

无独有偶，近年来在晚期转移性结肠癌治疗中取得突破性进展的 FOLFOX 和 FOLFIRI 方案以及他们的联合使用已使中位生存期可达 27 个月 (它们也正好是二周间隔的方案)，在这一化疗不敏感性的肿瘤，经历多年来止步不前之后能取得这样的进步不能不引起我们的深思。难道这不是对肿瘤细胞的生物学行为和药物之

间的作用机理深化研究的结果吗?对客观规律性的不解和掌握使化疗不断地进步,而化疗的不断进步又促使肿瘤内科学的发展更加丰富。这些启示对从事肿瘤内科的人们很有补益。

6 FDA 审批新药的倾向性及其启迪

2003年, FDA对13年来审批的新药作了概括性的总结^[16]。通过上市的抗肿瘤药共71个,包括常规程序的57个(见表2)和快速程序(AA)的14个。但不管哪种方式,总生存期的改善都是金标准的目标(Endpoint)。常规程序要求所确定的终目标能够证明提供较长的生存期,较好生活质量或所选的替代指标也具有这一特点。快速程序只用替代指标,特点为较少公认但也能充分预见上述要求。生存期的重要性在于可以100%的说明事件精确性和近乎100%的事件时限精确性。

生存期虽然如此重要,但由于观察的时间冗长和相应的工作量和耗费,致使68%(39/57)的常规程序审批和全部快速程序都用的是非生存期的终目标。其中,对有效率(RR)和到肿瘤的进展时间(TTP)进行了详尽的讨论。作者认为RR虽是历史性最常用的替代指标,占FDA批准量的46%(26/57),但很少能代表真实的临床全部利益。如有些带瘤病人经治疗后肿瘤可长期不进展。因此,虽RR很低但生存期可能较长^[17]。这点特别适合于细胞稳定性(Cytostatic)药物和植物性药物的评价。TTP不像生存期,在改变下一个治疗方案之前就已经记录在案了。它不需要肿瘤缩小,在所有病人都可测定,是比RR更好的总受益预测指标。因此,与TTP相关的无进展生存期(PFS)也具有相同的意义。除了常规化疗药外,也是评价细胞稳定性生物治疗性药物和中药的重要指标。为我们今后的临床实践提供了有益的帮助。

表2 FDA 常规程序通过的肿瘤药物总结(1990.1.1-2002.11.1)

总数量	57
生存期	18
RR	26
单纯RR	10
RR+减症	9
RR+TTP	7
肿瘤特异性减症	4
DFS	2
TTP	1
恶性胸水复发	2
乳腺癌复发	2
肌酐清除率损伤减少	1
口腔干燥减少	1

7 小结

回顾2003年临床肿瘤学领域的进展,靶向治疗仍是主题方向。针对Bcr-Abl和c-kit基因靶目标的Gleevec在慢性粒细胞性白血病和胃肠间质肉瘤(GISTs)中;针对EGFR的ZD1839(Iressa)在非小细胞肺癌中;针对HER-2基因的Herceptin在乳腺癌中的治疗又取得了长足的进步。综合本文在微阵列分析, Ibritumomab放射免疫治疗, Bcl-2反义基因治疗和PET-CT融合影像技术应用等,无一不是建立在基因、分子靶向为基础的理论,并在实践中不断发展。加之常规手段的化疗、放疗、手术又在不断调整和探索更趋合理的剂量、程序和组合,使当代临床肿瘤学家有能力和条件提出更响亮的口号:以提高病人的生存期和生活质量为最高宗旨,与患者共同战胜肿瘤。

参考文献:

- [1] Veronesi U. Breast cancer-a look to the future [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003,82:s1.
- [2] Van't Veer LJ, He YD, Van de Vijver MJ, et al. gene expression signature profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. *Nature*, 2002,415:530-536.
- [3] Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer[J]. *Engl J Med*, 2002, 347(25):1999-2009
- [4] Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle[J]. *Nature*, 2002,22;418(6900):823.
- [5] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 15;20(10):2453-2463.
- [6] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(15):3262-3269.
- [7] Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial[J]. *Blood*, 2002, 15;99(12):4336-4342.
- [8] thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within[J]. *Science*, 1998,281:1312-1316.
- [9] Tolcher AW. Antisense attack on Bcl-2. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Progress in Oncology 2003*. Boston: Jone and Bartlett Publishers, 2003:1-22.
- [10] Jansen B, Wachek V, Heere-Ress E, et al. Chemosensitisation of malignant melanoma by BCL2 antisense therapy[J]. *Lancet*, 2000,18,356(9243):1728-1733.
- [11] Marcucci G, Byrd JC, Dai G, et al. Phase I and pharmacodynamic studies of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with chemotherapy in refractory or relapsed acute leukemia[J]. *Blood*, 2003,101(2):425-32. Epub 2002 Aug 22.
- [12] Delbeke D, Patton JA. Correlation of PET and CT in clinical cancer management. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds[J]. *Progress in Oncology 2003*. Boston: Jone and Bartlett Publishers, 2003:231-249.
- [13] Yeung HW, Schoder H, Larson SM, et al. Utility of PET/CT for assessing equivocal PET lesions in oncology: initial experience[J]. *J Nucl Med*, 2002,43:32P.
- [14] Bar-Shalom R, Keidar Z, Guralnik L, et al. Added value of fused PET/CT imaging with FDG in diagnostic imaging and management of cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2002,43:33P.
- [15] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741[J]. *J Clin Oncol*, 2003 Apr 15,21(8):1431-9. Epub 2003 Feb 13.
- [16] Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs[J]. *Clin Oncol*, 2003,21:1404-1411.
- [17] Ruysse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumor response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer. A meta-analysis[J]. *Lancet*, 2000,356:373-378.