



# 中国临床肿瘤学教育专辑(2005)

ZhongGuo LinChuang ZhongLiuXue JiaoYu ZhuanJi

宋恕平 梁 军 苗志敏 主编

中国海洋大学出版社

# 中国临床肿瘤学教育专辑

(2005)

主编 宋恕平 梁 军 苗志敏

中国海洋大学出版社

· 青岛 ·

## 图书在版编目(CIP)数据

中国临床肿瘤学教育专辑. 2005/宋恕平,梁军,苗志敏主编. —青岛:中国海洋大学出版社,2005.8

ISBN 7-81067-748-9

I. 中… II. ①宋… ②梁… ③苗… III. ①肿瘤学—文集  
IV. P73-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 097269 号

中国海洋大学出版社出版发行  
(青岛市鱼山路 5 号 邮政编码:266003)

出版人:王曙光

淄博恒业印务有限公司印刷

新华书店经销

开本:889mm×1194mm 1/16 印张:41.5 字数:112 千字

2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月第 1 次印刷

印数:1~4500 定价:78.00 元

## 编委会

主编:宋恕平 梁 军 苗志敏

主审:储大同 秦叔逵

编委(按姓氏拼音排列)

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 白玉贤 | 蔡三军 | 陈公琰 | 陈书长 | 陈振东 | 程 颖 |
| 储大同 | 冯威健 | 傅小龙 | 韩宝惠 | 贺慧颖 | 胡夕春 |
| 惠周光 | 华海清 | 贾廷珍 | 江泽飞 | 蒋国樑 | 金懋林 |
| 李 槐 | 李 进 | 李 力 | 李扬秋 | 李晔雄 | 李玉升 |
| 梁后杰 | 梁 军 | 廖美琳 | 廖世兵 | 林洪生 | 林岩松 |
| 刘基巍 | 刘 健 | 刘鲁明 | 刘秀峰 | 刘亚利 | 陆 舜 |
| 罗荣城 | 马 军 | 马力文 | 马胜林 | 苗志敏 | 潘宏铭 |
| 朴炳奎 | 钱 军 | 秦叔逵 | 任 军 | 申文江 | 沈坤炜 |
| 盛立军 | 师英强 | 束永前 | 宋启斌 | 宋三泰 | 宋恕平 |
| 孙 燕 | 王华庆 | 王健民 | 王 洁 | 王金万 | 王莉萍 |
| 王绿化 | 王思愚 | 王晓萍 | 王 炎 | 吴令英 | 吴一龙 |
| 伍 钢 | 夏廷毅 | 徐兵河 | 徐 农 | 杨宇飞 | 叶胜龙 |
| 游伟程 | 于 丁 | 于金明 | 于世英 | 余子豪 | 曾昭冲 |
| 翟勇平 | 张凤春 | 张贺龙 | 张 华 | 张 力 | 张伟京 |
| 张 阳 | 周彩存 | 周清华 | 周晓军 | 朱 军 | 左文述 |

学术秘书:

刘 凌 宗慎平 于 壮 邱文生 杨柳青 赵宁莉

## 代 序

第八届全国临床肿瘤学大会暨 2005 年 CSCO 学术年会,由中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会(CSCO)和国家卫生部全国肿瘤防治研究办公室联合主办,青岛大学医学院附属医院、中国医学论坛报社和临床肿瘤学杂志社共同协办。定于 2005 年 9 月 14 日~18 日假座青岛国际会展中心隆重召开。

在党和政府有关部门的关心支持下,CSCO 成立以来,始终坚持“团结、协作、务实”的根本宗旨,确立“服务、协调和引导”的意识,积极开展临床肿瘤学的继续教育,宣传和推广 GCP 和循证医学,组织协调多中心、多学科的协作研究,有力地推动了国内临床肿瘤医师之间的交流,促进国内、外重要肿瘤学术组织和研究机构的往来合作,相继与美国临床肿瘤学会(ASCO)和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)建立了互认互惠的姊妹学会关系,成为亚洲临床肿瘤学会(ACOS)的重要成员,真正走上了世界肿瘤学的大舞台;同时,CSCO 积极倡导临床医学界与医药企业的精诚合作,共同为弘扬具有中华民族特色的临床肿瘤学事业作出了巨大贡献。每年的全国临床肿瘤学大会暨 CSCO 年会学术氛围非常浓厚,内容新颖,信息量大,影响广泛,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,为广大会员提供了一个切磋实践经验、分享知识见解和展现学术成就的良好平台。

本届大会的主题为“积极开展临床协作研究,推动肿瘤诊断和治疗的规范化进程”,希望通过促进多中心临床协作研究,提高我国广大肿瘤医师的临床水平,推动肿瘤诊治的规范化、标准化和专业化进程。国际抗癌联盟(UICC)候任主席 F. Cavalli 教授、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)主席 P. Kosmidis 教授分别率领的领袖代表团和亚洲临床肿瘤学会(ACOS)的高层领导将应邀光临。会议还特别邀请了一大批国内、外著名的临床肿瘤学专家学者作专题报告,同期召开 CSCO 委员会会议进行换届工作。大会专业特色鲜明,将连续举办 25 场学术报告会(包括 220 篇口头报告,288 篇论文壁报交流,800 多篇论文摘要汇编)以及 21 场卫星会,来自全国各地的 3000 多名临床肿瘤医师与近百家医药企事业单位代表欢聚一堂,交流最新信息,展望未来发展,同期还举办抗癌新药、仪器设备及书刊展览。因此,这必将是一场高质量、高水平的学术盛会。

谨此,请允许我们代表 CSCO 委员会向来自各地的参会代表和特邀嘉宾,向全国肿瘤防治研究办公室和有关部门领导、各团体会员和其他参展单位,向提供了大力支持和无私帮助的青岛大学医学院附属医院、中国医学论坛报社和临床肿瘤学杂志社,向青岛国际会展中心以及青岛亚泰会展公司,表示衷心的感谢,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肿瘤学者的积极响应与大力支持。组织委员会共收到稿件 1400 多篇,内容涉及临床肿瘤学的多方面以及与临床密切关联的基础研究,充分反映了我国临床肿瘤学的最新进展和宝贵经验。经过学术委员会认真审查讨论,精选了由全国知名专家学者撰写的 80 余篇高水平的学术报告和讲座稿,编辑成为本教育专辑正式出版发行,希望对参会代表和 CSCO 会员了解临床肿瘤学的现状和发展有所裨益。

在撰写、整理和编印过程中,除了本教育专辑的编者外,CSCO 办公室、南京八一医院全军肿瘤中心、青岛大学医学院附属医院肿瘤中心以及《临床肿瘤学杂志》编辑部工作人员加班加点,细致地审核和校对,付出诸多心血,在此一并表示感谢!由于时间紧张,编校仓促,难免错误和疏漏之处,敬请作者和读者谅解和指正。

吴孟超 孙 燕 储大同 马 军  
二〇〇五年九月

## 目 录

1. 常见肿瘤综合治疗的进展 ..... 孙燕(1)
2. 肿瘤分子靶向治疗的进展、问题及思考 ..... 储大同(12)
3. 小细胞肺癌治疗进展 ..... 程颖 柳影(18)
4. PET 指导下的非小细胞肺癌放疗的研究进展 ..... 傅小龙(25)
5. 肺癌内科治疗的新进展 ..... 韩宝惠(34)
6. 肺癌化学治疗的进展 ..... 廖美琳 李子明(41)
7. 中药干预晚期非小细胞肺癌治疗的临床研究 ..... 林洪生(49)
8. 肺癌分子靶向治疗进展 ..... 陆舜(57)
9. DNA 修复基因预测非小细胞肺癌放化疗敏感性研究进展 ..... 马胜林(62)
10. 肺癌的基因治疗现状 ..... 束永前(66)
11. 同期放化疗治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的研究进展 ..... 宋启斌 谭文勇(75)
12. 重组人血管内皮抑素联合 NP 治疗晚期非小细胞肺癌随机、双盲对照、多中心Ⅲ期临床研究 ..... 王金万 孙燕等(83)
13. 不可切除Ⅲ期 N2 非小细胞肺癌治疗 ..... 王思愚 区伟等(96)
14. 非小细胞肺癌多学科综合治疗的新模式 ..... 吴一龙(102)
15. 立体定向高分次剂量放射治疗早期非小细胞肺癌 ..... 夏廷毅(106)
16. 晚期非小细胞肺癌治疗新进展 ..... 张力(111)
17. 肺癌的侵袭转移的分子机理与逆转研究进展 ..... 周清华(116)
18. 遗传性大肠癌 ..... 蔡三军 徐烨(126)
19. 原发性肝癌的立体适形放疗 ..... 蒋国樑 梁世雄等(140)
20. 近年国内晚期胃癌全身化学治疗现状——从研究进步到规范治疗 ..... 金懋林(144)
21. 肝转移瘤经肝动脉介入治疗疗效评价及影响因素分析 ..... 李槐 闫东等(154)
22. 复发转移大肠癌的内科治疗进展 ..... 李进(176)
23. 大肠癌分子靶向治疗进展 ..... 梁后杰 邹岚(185)
24. 原发性肝癌的治疗进展 ..... 梁军(194)
25. 胰腺癌的中西医综合治疗进展 ..... 刘鲁明(204)
26. 胆系恶性肿瘤化疗进展 ..... 刘秀峰 秦叔逵等(209)
27. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治进展 ..... 潘宏铭 朱艳虹(218)
28. 原发性肝癌的系统性化疗 ..... 钱军 秦叔逵(224)
29. 胃肠间质瘤的治疗进展 ..... 秦叔逵 廖世兵(232)

30. 原发性肝癌免疫治疗的系列研究 ..... 任军(257)
31. 胃肠道间质瘤临床治疗进展 ..... 师英强(263)
32. 食管癌新辅助化疗的进展 ..... 王华庆 钱正子(267)
33. 胃癌治疗的临床研究热点 ..... 王晓萍(272)
34. 药物遗传学在结直肠癌化疗中的应用 ..... 徐农(281)
35. 大肠癌术后中西医结合治疗概况与评述 ..... 杨宇飞 雒林(288)
36. 原发性肝癌的规范化治疗 ..... 叶胜龙(296)
37. 肝细胞癌的放射治疗 ..... 曾昭冲(300)
38. 中药介入治疗肝癌进展暨十年工作概述 ..... 张华 张丽(310)
39. 大肠癌内科治疗进展 ..... 张阳 韩秀敏(318)
40. 骨髓增生异常综合征治疗进展 ..... 陈书长(327)
41. 血液肿瘤免疫治疗研究与应用 ..... 李扬秋(345)
42. 非霍奇金淋巴瘤的放射治疗进展 ..... 李晔雄(352)
43. 白血病的治疗进展 ..... 马军(367)
44. 造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤 ..... 王健民(379)
45. 侵袭性非霍奇金淋巴瘤治疗进展 ..... 翟勇平(382)
46. 霍奇金淋巴瘤的现代观念 ..... 张伟京 仲恺励等(387)
47. B细胞淋巴瘤病理进展 ..... 王炎 周晓军(399)
48. 恶性淋巴瘤诊治面临的挑战与机遇 ..... 朱军(406)
49. 2004年乳腺癌内科治疗的进展 ..... 胡夕春 李进等(409)
50. 乳腺癌治疗中的循证医学和临床实践 ..... 江泽飞 宋三泰等(414)
51. 复发上皮性卵巢癌的化学药物治疗 ..... 李力(418)
52. 口服双磷酸盐预防乳腺癌和多发性骨髓瘤骨相关事件新进展 ..... 李玉升(425)
53. 乳腺癌新辅助化疗的新趋势 ..... 刘健(429)
54. 蒽环类药物及其联合方案在乳腺癌辅助化疗中的应用现状 ..... 王莉萍 沈坤炜(442)
55. 乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗的进步与不足 ..... 宋三泰 江泽飞(450)
56. 宫颈癌治疗进展 ..... 吴令英 李宁等(453)
57. 乳腺癌的分子靶向治疗 ..... 徐兵河(464)
58. 乳腺癌术后辅助治疗的现状 ..... 于丁(468)
59. 我国乳腺癌改良根治术后放射治疗现状的调查分析 ..... 惠周光 李晔雄等(478)
60. 乳腺癌内分泌治疗的耐药机制及治疗策略 ..... 张凤春 徐迎春(486)
61. 可手术乳腺癌的治疗策略 ..... 左文述(495)
62. 癌症疼痛治疗指南的证据研究 ..... 于世英(508)
63. 中医扶正培本法在肿瘤防治中的意义 ..... 朴炳奎(513)
64. 热化疗在肿瘤综合治疗中的应用 ..... 白玉贤(518)
65. SELDI蛋白质芯片技术在肿瘤标志物研究中的应用 ..... 陈公琰 洪璇等(523)

66. 肿瘤分子新靶点治疗药物的应用与评价 ..... 陈振东 鲍健等(528)
67. 化学消融在肿瘤靶向治疗中的应用 ..... 冯威健(534)
68. 分子病理学在肿瘤分子靶向治疗中的应用 ..... 贺慧颖 吴秉铨(541)
69. 核医学在肿瘤诊断治疗中的应用 ..... 林岩松(546)
70. 抗血管生成治疗在肿瘤治疗中应用现状及进展 ..... 刘基巍 朱青山(551)
71. CYP2C9 基因型对非甾体类药物氯诺昔康药动学的影响 ..... 刘亚利(556)
72. 肿瘤树突状细胞疫苗治疗的临床研究进展 ..... 罗荣城 尤长宣(564)
73. 脐血在肿瘤临床应用前景——脐血系列研究结果汇总 ..... 贾廷珍 马力文等(569)
74. 脑肿瘤放射治疗进展 ..... 申文江(577)
75. 肾癌治疗现状和进展 ..... 盛立军 宋恕平(592)
76. 21 世纪癌症化学预防: 临床研究现状与挑战 ..... 王洁(598)
77. 肿瘤同时放化疗治疗进展 ..... 王绿化(606)
78. 恶性肿瘤骨转移的机制、诊断与治疗 ..... 伍钢(617)
79. 肿瘤临床试验的特点和试验模式的转变 ..... 游伟程(624)
80. 生物适形调强放射治疗研究进展 ..... 于金明 邢力刚(627)
81. 放射治疗进展 ..... 余子豪(632)
82. 癌症骨转移的诊断和治疗进展 ..... 张贺龙(638)
83. 肿瘤对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药机制 ..... 周彩存(643)
84. ESMO Minimum Clinical Recommendations: assuring common standards of care  
..... R. A. Stahel(649)

# 常见肿瘤综合治疗的进展

中国医学科学院肿瘤医院 孙 燕

**【内容提要】** 近半个世纪以来,肿瘤的治疗已进入多学科综合治疗(Multimodality Treatment, Multidisciplinary Cancer Management)的时代。美国临床学会(ASCO)正在大力在全球推广这一概念和方法,希望藉此能提高治疗效果。进入新世纪,国际医学界公认的发展趋向是循证医学、治疗规范化和个体化。我国几代临床肿瘤工作者均十分重视综合治疗,并已取得一些成果和经验。规范化的多学科综合治疗是我们正在形成的时尚。下面我们仅对近年来乳腺癌、骨肉瘤、大肠癌、胃癌、食管癌、胰腺癌、肺癌和淋巴瘤等常见肿瘤综合治疗的进展做一介绍。

**【关键词】** 综合治疗;循证医学;多学科治疗;辅助治疗;术前化疗(新辅助化疗);靶向治疗;生物治疗;生活质量;乳腺癌;睾丸肿瘤;大肠癌;食管癌;胃癌;淋巴瘤;胰腺癌;骨肉瘤

## 一、肿瘤综合治疗的发展

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。特别令人欣慰的是,近年美国临床肿瘤学会(ASCO)终于悟到为了提高肿瘤的治愈率需要在全球发展,多学科共同进步。所以把在发展中国家开展“培训培训者”的计划提到重要议事日程,而且已经于2005年4月在我国古都西安和中国临床肿瘤学会(CSCO)共同举办首次培训班。为了同样目的,CSCO除了每年年会以外将在各地多次举办这样的培训。

我们强调合理的、有计划地治疗,就是强调要事先多商量讨论,充分估计病人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,给病人带来裨益。我想这是我们体现“以人为本”最好的表现,也是广大病人最殷切的希望和要求。

表1列举了常见肿瘤1960年和2005年的常规治疗,从中可以看出,在肿瘤的治疗中综合治疗已经愈来愈占有重要的地位,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。

虽然临床肿瘤学的进步仍然令人不能满意,但无论如何大家多年的努力还是得到了一定回报。例如,美国国立癌症研究所(NCI)、美国癌症协会(ACS)和疾病控制中心(CDCP)三个权威单位预测到2015年癌症年龄调整发病率将下降25%,死亡率将下降50%。这无疑都是令人鼓舞的目标。

当前,如何尽快将实验研究成果转变为临床实践,称之为“转译性研究(translational research)”已经是人们最热衷的研究课题。但无疑这需要不懈的努力才能实现。例如从20世纪70年代J. Folkman就提出通过抑制肿瘤新生血管治疗肿瘤的设想,直到近两年才得以在临床实现。EGFR的研究也已经有20多年,实用价值直到近三年才在临床得到体现。靶向治疗要求我们必须找到可能抑制的靶,不然就成了无的放矢。近年来发现,EGFR酪氨酸激酶(TK酶)抑制剂吉非替尼(IRESSA)的疗效在很大程度上和EGFR的某些基因突变相关,并在一定程度上解释了为什么在西方病人疗效低于东方病人。我们正在研究基因突变可否成为选择吉非替尼治疗的指标?这样,靶向治疗的疗效将有可能进一步提高。

表 1 常见肿瘤治疗的进展

| 肿瘤       | 1960 年的常规治疗   | 2005 年的常规治疗                            | 2005 年的新趋向                                             |
|----------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 乳腺癌      | 根治术 (I, II 期) | 保乳手术+放疗+内科治疗<br>改良根治术+化疗+放疗<br>(III 期) | 手术+内科治疗 (I、II 期)<br>化疗+手术+放疗 (III 期)<br>化疗+靶向治疗 (IV 期) |
| 睾丸肿瘤     | 手术            | 手术+放疗或化疗<br>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<br>化疗+放疗                      | 手术+化疗 (I、II 期)<br>术前化疗 (III A 期)+手术化疗<br>+靶向治疗<br>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+放疗+BRM<br>化疗+美罗华                                    |
| 脑瘤       | 手术            | 手术+放疗                                  | 手术+放疗+化疗<br>基因治疗                                       |
| 头颈部肿瘤    | 手术            | 手术+放疗+化疗                               | 化疗+手术+放疗<br>化疗+靶向治疗<br>化疗或放疗+基因治疗                      |
| 绒癌       | 手术+化疗         | 化疗+BRM                                 |                                                        |
| 卵巢癌      | 手术            | 手术+化疗                                  | 化疗+手术+化疗                                               |
| 急性白血病    | 化疗            | 化疗+BRM                                 | 基因治疗                                                   |
|          |               | 化疗+诱导分化+诱导凋亡                           |                                                        |
| 慢性粒细胞白血病 | 化疗            | 化疗                                     | 化疗+靶向治疗<br>诱导分化+诱导凋亡                                   |
| 黑色素瘤     | 手术            | 手术+化疗                                  | 手术+BRM<br>基因治疗<br>靶向治疗                                 |
| 肾癌       | 手术            | 手术+化疗+BRM                              |                                                        |
| 膀胱癌      | 手术            | 手术+化疗+BRM                              | 化疗+手术+放疗<br>靶向、基因治疗                                    |
| 食管癌      | 手术            | 手术+放疗                                  | 化疗+手术+放疗                                               |
| 胃癌       | 手术            | 手术+化疗                                  | 手术+放疗+化疗                                               |
| 大肠癌      | 手术            | 手术+化疗                                  | 手术+化疗+靶向治疗                                             |
| 原发性肝癌    | 手术            | 介入化疗                                   | 介入化疗+手术                                                |
| 胰腺癌      | 手术            | 手术+辅助防化疗                               | 术前放化疗+手术<br>靶向治疗+化疗                                    |

针对肿瘤的基因表达、受体或激酶的靶向治疗是目前一个受到广泛重视的课题。1998年美国发表了针对乳腺癌细胞核内 her-2 基因过度表达而研制的单克隆抗体曲妥珠单抗(赫赛汀, Herceptin)对晚期乳腺癌单用和于常用抗肿瘤药合用的疗效。曲妥珠单抗和紫杉醇合用使有效率和生存时间提高一倍,已经 FDA 批准此上市。以后陆续上市的尚有针对 B 淋巴细胞表达 CD20 受体的利妥昔单抗(美罗华, MabThera),针对上皮生长因子受体(EGFR)的西妥昔单抗(Cetuximab, C225)和针对新生血管内皮生长因子受体(VEGF)的单克隆抗体贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)等,不但单用具有一定疗效,和化疗并用的结果更为突出。2004 年美国 FDA 批准西妥昔单抗和贝伐单抗与化疗联合作为大肠癌的二线治疗。此外,针对特殊酪氨酸激酶的伊马替尼(格列卫, Glevec),针对 EGFR 的吉非替尼和艾罗替尼(Erlotinib, Tarceva)均是小分子合成制剂,由于作用独特、疗效明显也受到广泛重视。但这些小分子化合物尚无资料说明能提高化疗疗效,一般只能单独应用。

表 2 分子靶向治疗和化疗提高疗效的范例

| 肿瘤       | 靶向治疗+化疗                       | 疗效提高          |
|----------|-------------------------------|---------------|
| B 细胞 NHL | 美罗华+CHOP                      | 有效率达到 97%     |
| 乳腺癌      | 赫赛汀+紫杉醇                       | 有效率 47%       |
|          | 贝伐单抗+紫杉醇                      | 无进展生存期延长      |
| 大肠癌      | 西妥昔单抗+草酸铂+CF+FU(一线治疗 ACROBAT) | 81%           |
|          | 西妥昔单抗+依立替康+CF+FU(一线治疗 AIO)    | 67%           |
|          | 贝伐单抗+CPT11+CF+FU              | 45% vs 35%    |
|          | 贝伐单抗+草酸铂+CF+FU(ECOG3200)      | 21.8% vs 9.2% |
| NSCLC    | 贝伐单抗+紫杉醇+卡铂(E4599)            | 27% vs 10%    |

## 二、常见肿瘤的综合治疗结果

### (一) 乳腺癌

许多综合治疗的概念都是通过乳腺癌的临床实践建立的。自 20 世纪 60 年代开始,很多国家的学者都在探索在乳腺根治术后加用放疗及/或化学治疗以期提高治愈率。同时也有很多学者尝试通过较小的手术加用放疗及/化疗以代替传统的乳腺根治术,从而保留病人上肢良好的功能。到 80 年代末,几批有代表性的临床试验证实上述两种想法都是现实可行的。

目前学术界已经公认,淋巴结阳性的乳腺癌术后化疗在一定程度上可以提高绝经前病人的治愈率。但采用的化疗的强度应根据淋巴结的数目决定。乳腺癌的辅助治疗经典报告是由意大利的 G. Bonadonna 和美国的 B. Fisher 等领导完成的。2005 年 Bonadonna 等对 CMF 辅助化疗 30 年的随访结果进行了总结:相对复发风险降低 34%,死亡下降 22%;12 周期的结果并不比 6 周期优越;CMF 诱导的闭经对预后只有微弱的益处;惟一能影响结果的因素是腋下淋巴结转移的数目,淋巴结阳性超过 3 个的病人复发风险和死亡率均较高。在另一临床试验中他们对腋窝淋巴结和 ER 受体均阴性的病人 CMF 辅助治疗的随访 20 年的结果进行了总结:复发风险和死亡率均下降 35%。对于绝经后雌激素受体阳性的病人,辅助应用抗雌激素三苯氧胺可以收到很好的效果,约可降低死亡率 30%。雌激素受体阴性的病人,辅助应用三苯氧胺 10 年生存率提高 11%;而受体阳性的为 21%。

在过去 10~20 年间另一个重大进展是,对于较早期(T1, T2, N0, M0)的乳癌病人,采用比较保守的手术加放疗其远期结果与根治术同样好;而且,最近报道对于这样的病人先作化疗,以后再作保留乳房的小手术,再加放疗及化疗,其结果也令人鼓舞。比较偏晚(如 IIIA 期)的乳腺癌病人先期化疗以后再手术也已经取得比较肯定的效果。Bonadonna 等的结果:在

536 例肿块最大径 $>2.5\text{cm}$ 的病人术前接受 CMF 或含蒽环类药物的方案 3 或 4 周期化疗后, 76% 有不同程度的缓解包括 16% 完全缓解。以后 85% 作了保守手术, 5 年治愈率为 40%。美国 Fisher 等开展了随机研究: 1523 位病人随机接受术前 AC 化疗(阿霉素+环磷酰胺)4 周期或术后同样治疗 4 周期, 术前化疗的病人 80% 肿瘤缩小, 包括 36% 完全缓解。能作区段切除的在术前组为 67%, 术后组为 60%; 但生存情况无明显差别。

近几年来乳腺癌辅助化疗几乎年年都有新的成果。2003 年报道包含紫杉类药物的 TAC(多西紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺)辅助化疗比 FAC(氟尿嘧啶+阿霉素+环磷酰胺)3 年生存率从 74% 提高到 82%。2004 年报道含健择加顺铂方案辅助化疗比传统的 AC 方案生存率有明显提高。2004 年还报道了术后应用芳香化酶抑制剂来曲唑不但提高了生存率而且能预防对侧乳腺癌的发生率。绝经后乳腺癌病人手术后服用 3 年三苯氧胺(他莫昔芬)2~3 年以后再服依西美坦 3~2 年比单服三苯氧胺 5 年复发风险下降。晚期乳腺癌续贯应用 AC(环磷酰胺+阿霉素)和赫赛汀+紫杉醇比只用一个方案疗效提高。最近, Howell 等报告了绝经后 ER 阳性的早期病人辅助内分泌治疗的结果: 在 9366 例病人中阿那曲唑组 6 年无病生存率、远处转移率和对侧乳腺癌的发生率均优于他莫昔芬组。这些结果都进一步坚实地奠定了辅助内科治疗的基础。

曲妥珠单抗(赫赛汀)在乳腺癌的作用是近年来一个重大突破。前已述及, 对于 Her-2 过度表达的乳腺癌病人曲妥珠单抗与紫杉类联合应用取得令人鼓舞的疗效。2004 和 2005 年的资料表明在早期病人术后辅助应用化疗和曲妥珠单抗能提高治愈率。一项试验是 NSABP B31, 共 2085 例病人先给 AC 化疗 4 周期, 以后每 3 周给予紫杉醇+曲妥珠单抗一次与单用紫杉醇对比; 另一项试验是 NCCTGN9831 试验, 在 AC 化疗后每周给予紫杉醇, 共 12 周, 同时或续贯应用曲妥珠单抗, 两组结果均显示曲妥珠单抗组较单化疗组复发风险下降 52%。HERA 试验是大规模国际多中心 III 期临床研究, 包括任何辅助化疗后的病人, 给予曲妥珠单抗  $6\text{mg/kg}$ (首次  $8\text{mg/kg}$ ) 一年或两年。中期分析 1 年复发率下降 46%。

2005 年的资料还显示: 晚期乳腺癌紫杉醇加贝伐单抗(Avastin)比单用紫杉醇可以提高无进展生存率(PFS)从 6.11 个月到 10.9 个月。成为大家关注的热点之一。

所以, 内科治疗已经参与了乳腺癌的预防、辅助治疗、术前治疗到晚期各个方位的治疗, 成为综合治疗不可或缺的重要组成部分。

## (二) 骨肉瘤

骨肉瘤的辅助化疗经过多年争论, 已经取得相当一致的意见。美国 Sloan-Kettering 癌中心的 T5、T10 方案已为各国广泛采用, 并为其他学者所证实。应用大剂量氨甲喋呤加长春新碱、环磷酰胺、阿霉素已经使早期病人的生存率提高到 70%~80%。在我国, 骨肉瘤的辅助治疗近 20 年来也积累了相当经验, 综合治疗已经取代单纯手术治疗。值得注意的是, 当前术前化疗(称为新辅助化疗, Neo-adjuvant chemotherapy)受到相当重视。上述骨肉瘤的 T5、T10 方案都是先化疗, 后手术, 手术后选择合适的化疗药物。不言而喻, 术前化疗可以使我们会了解到化疗的近期效果, 有助于以后用药的选择。

由于骨肉瘤血运丰富, 术前动脉内给药近年来也很风行。常用药物为阿霉素和顺铂, 最好连续动脉内滴注。药代动力学研究证明动脉内给药肿瘤局部药物浓度高于全身化疗, 但也可引起强烈的局部反应。辅助化疗主要目的是消灭潜在的远处转移灶, 故对动脉内给药存在争论。

## (三) 食管癌

由于在临床上比较局限的食管手术后和放射治疗后仍有相当多的病人复发或死于远处播散, 总的治愈率在 20% 左右。多年来很多学者探索通过综合治疗提高治愈率。术前照射已开展很久, 早年报告多认为远期生存区别不大。国内黄国俊、谷铎之等通过 360 例随机对比研

究,观察了食管中段癌术前照射的结果。两组切除率分别为93%和85%。治后5年生存率综合组为35%,单手术组为30%。认为术前照射可在一定程度上防止手术引起的医源性癌细胞扩散、种植和转移。

很多学者最近发表了术前化疗的结果,其目的是使局部病变及对周围组织的浸润及淋巴结转移缩小便于手术切除及减少播散的机会。对食管鳞癌常用的药物有顺铂、博来霉素、长春酰胺、氟尿嘧啶等,腺癌则多用鬼臼乙叉甙、阿霉素、顺铂及氟尿嘧啶等。

术前放疗加化疗也有人在进行研究,有些学者认为在能手术的病人术前放化疗优于术前放疗的结果,但仍存在争论。

#### (四) 大肠癌

从20世纪50年代末即开始有人术后应用塞替派、氟尿嘧啶等以期提高生存率,但结果另人失望。1993年美国连续报道了他们在术后辅助应用左旋咪唑加或不加氟尿嘧啶的结果。在401例病人中,5年无病生存率提高了32%。为以后在一组1296例的DukeB2和C期结肠癌病人随机对照研究中,也取得相同的结果。C期复发率降低41%,死亡率降低33%。具体方法是:左旋咪唑,口服,50mg,每日3次,每两周给药3天;氟尿嘧啶450mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1~5天,四周以后改为450mg/m<sup>2</sup>,每周1次,共给药一年。欧洲则采用氟尿嘧啶+亚叶酸(CF)作为标准治疗。近年来重要发展是草酸铂为主的(MOSAIC)方案取得令人鼓舞的成果。在1123例草酸铂+亚叶酸+氟尿嘧啶术后治疗6月的病人中3年无病生存率为78.2%;而1123例分入亚叶酸+氟尿嘧啶组的病人为72.9%。草酸铂组有3度感觉神经毒性的为12.4%,中性粒细胞低下导致的发热为1.8%。

表3 III期结肠癌的辅助化疗

| 辅助方案          | 5年无病生存率      | 5年总生存率           |
|---------------|--------------|------------------|
| 氟尿嘧啶+左旋咪唑     | 56%          | 63%              |
| 氟尿嘧啶+亚叶酸      | 60%          | 66%(高剂量)67%(低剂量) |
| 氟尿嘧啶+亚叶酸+左旋咪唑 | 60%          | 67%              |
| 亚叶酸+氟尿嘧啶      | 73%(3年无病生存率) |                  |
| 草酸铂+亚叶酸+氟尿嘧啶  | 78%(3年无病生存率) |                  |

前已介绍针对上皮生长因子(EGFR)受体的单克隆抗体西妥昔单抗(Cetuximab, Erbitux, C225)和针对新生血管受体(VEGF)的贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)不但单用具有一定疗效,和化疗并用的结果更为突出。2004年美国FDA批准西妥昔单抗和贝伐单抗与化疗联合作为大肠癌的二线治疗。

2004年New England J Medicine发表了抗新生血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体贝伐单抗(Avastin, bevacizumab)合并IFL(依立替康+FU+CF)作为一线治疗晚期大肠癌的结果:2813例加贝伐单抗5mg/kg每2周一例的病人与单用IFL的病人对比有效率分别是45%和35%;中位生存时间分别是20.3个月和15.6个月。由于这样的结果,美国FDA已经批准作为转移性大肠癌的一线治疗方案。2005年发表的ECOG3200研究也表明FOLFOX4方案加贝伐单抗可以提高有效率、中位生存率和无进展生存率。BOND II试验是对依立替康耐药的晚期大肠癌随机II期临床研究:A组给予依立替康+贝伐单抗+西妥昔单抗,而B组则给予只用两种单抗。结果显示部分缓解率A组为37%,B组为20%;TTP分别为7.9个月和5.6个月。

正在进行的还有草酸铂+卡培他滨(希罗达),草酸铂+卡培他滨+贝伐单抗等方案。

大肠癌术后通过门静脉滴注氟尿嘧啶、丝裂霉素加肝素,有的报告可以减低肝转移的发

生,或能提高远期结果。

最令人鼓舞的是目前已经有迹象表明大肠癌肝转移治疗后不但可以提高有效率和1、2年生存率,部分病人可以长期存活甚至治愈。

### (五) 肺癌

肺癌的综合治疗国内外已有很多单位进行了或正在进行探索性研究。

(1) 小细胞肺癌(SCLC)综合治疗优于单一治疗已为学术界公认。放射治疗和化学治疗近期疗效都较好,有效率在80%左右,20%~80%治后可达完全缓解,但远期结果较差,治愈率徘徊在20%左右。我院不同年代应用不同化疗方案综合治疗的结果如表4。我们参与的Karrer国际小细胞肺癌以手术为主的综合治疗的协作研究结果如表5。

表4 不同年代小细胞肺癌综合治疗的结果

| 年代        | 化疗方案   | 例数  | 5年生存率 |
|-----------|--------|-----|-------|
| 1975~1981 | COPP   | 157 | 7%    |
| 1983~1988 | COME   | 428 | 19%   |
| 1989~1992 | CE-CAP | 198 | 25%   |

表5 不同病期(pTNM)小细胞肺癌手术后化疗及预防性颅照射的远期结果

| 分期                                    | 例数 | 2年生存率(%) | 4年生存率(%) |
|---------------------------------------|----|----------|----------|
| I                                     | 74 | 69       | 55       |
| II                                    | 57 | 44       | 30       |
| III T <sub>3,4</sub> N <sub>0,1</sub> | 10 | 57       | 57       |
| TN <sub>2</sub>                       | 43 | 30       | 25       |
| TN <sub>0</sub>                       | 76 | 70       | 57       |
| TN <sub>1</sub>                       | 65 | 44       | 33       |

(2) 非小细胞肺癌(NSCLC)的综合治疗多年来也有很多报道,但在相当年代中成功的经验不多。由于近年来新药的涌现使辅助化疗和新辅助化疗均取得一些新的进展。英国医学杂志(BMJ)1995年的荟萃分析认为以铂类药物为主的辅助化疗约能是5年生存率较单手术提高13%。

2003年日本学者报告早期病人术后给予UFT两年,5年生存率手术为85.4%,UFT组为87.9%,但从第4年起两组有明显差别。2004年两组早期病人辅助化疗的结果如表6。另一重要试验是CALGB9633试验,将T2N0M0病人随机分入紫杉醇+卡铂组或观察组。4年生存率分别为71%和59%( $P=0.028$ ),死亡率降低12%。加拿大BR10试验给T2NO,T1~2,N1病人术后顺铂+NVB,5年生存率为69%,观察组为54%,均说明辅助化疗在NSCLC的治疗中具有重要地位。正在进行的尚有VP-16+顺铂,NVB+顺铂,NVB,紫杉醇+卡铂,以及术后吉非替尼治疗等。术前化疗已经有了很多报告但目前仍存在争论。

表6 早期NSCLC的辅助化疗

| 方案   | JBR.10 试验          | CALGB9633 试验       |
|------|--------------------|--------------------|
| 药物   | NVB+DDP            | 紫杉醇+卡铂             |
| 总生存率 |                    |                    |
| 改善情况 | 5年提高15%            | 4年提高12%            |
| 死亡率  | —30% ( $P=0.012$ ) | —38% ( $P=0.028$ ) |
| 耐受性  | 59%能接受3周期          | 85%能接受4周期          |
| 安全性  | 神经毒性               | 3/4度中性白细胞低下(38%)   |

近两年来,新生血管抑制剂对肺癌和大肠癌的疗效受到广泛注意。比较重要的是贝伐单抗+紫杉醇+卡铂的E4599试验。具体方法是非鳞癌ⅢB期和Ⅳ期NSCLC病人随机分入紫杉醇200mg/m<sup>2</sup>加卡铂(AUC6)加贝伐单抗15mg/kg,每3周一次。结果显示有效率为27%和10%,中数无进展生存期为6.4个月和4.5个月,中数总生存期为12.5个月和10.2个月。但在贝伐单抗治疗组15%~25%有不同程度的高血压,3%~5%出现蛋白尿。上皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼和埃罗替尼(Tarceva)虽然单用对NSCLC均有一定疗效,但迄今尚无资料说明与化疗或放疗联合能提高疗效。

我们最近的结果说明:我们研制的内皮抑素(rhEndostatin,YH-16)和NP化疗合用能明显提高有效率和生存时间,受到国内外的广泛关注。同时,对肿瘤细胞表面对内皮抑素的受体研究也取得一定成果。

表7 内皮抑素合并NP化疗治疗晚期NSCLC的结果

| 主要疗效终点指标  | NP+YH-16 | NP+安慰剂 | 统计量   | P值     |
|-----------|----------|--------|-------|--------|
| 总有效率(%)   | 35.4     | 19.5   | 15.89 | 0.0003 |
| 初治        | 40.0     | 23.9   | 16.15 | 0.003  |
| 复治        | 23.9     | 8.5    | 14.82 | 0.03   |
| 总临床受益率(%) | 73.3     | 64.0   | 9.27  | 0.035  |
| 初治        | 76.5     | 65.0   | 11.56 | 0.02   |
| 复治        | 65.2     | 61.7   | 3.52  | 0.68   |
| 总中位TTP(月) | 6.3      | 3.6    | 56.37 | 0.0000 |
| 初治        | 6.6      | 3.7    | 44.83 | 0.0000 |
| 复治        | 5.7      | 3.2    | 13.97 | 0.0002 |

注:NP=去甲长春花碱和顺铂;YH-16=重组人血管内皮抑素;TTP=肿瘤进展时间

#### (六) 睾丸肿瘤

睾丸精原细胞瘤对放射、化疗均很敏感。睾丸切除后进行放疗治愈率为59%。失败病人主要由于远处转移,只有1/3是由于局部未控。化学治疗对精原细胞瘤疗效也很突出,所以目前多数学者认为对于Ⅲ期病人术后单用或加用化疗是有益的。我们的经验是,精原细胞瘤术后给予适当化疗远期结果与术后放疗相近,对于有巨块的病人应争取加用放疗或手术切除。通过综合治疗,就是已有远处播散的精原细胞瘤大部仍可治愈。

非精原细胞瘤对化疗也相当敏感。以PVB为主的化疗方案加或不加阿霉素,可使80%的病人得以治愈。在常用的PEB方案中用VP-16取代长春花碱,即PEB方案对有播散的病人疗效可进一步提高。少数病人,化疗后如仍有残存病灶,可以手术切除,以后视情况进行放疗或放疗加化疗,仍可取得根治的效果。一般认为睾丸肿瘤是临床肿瘤学综合治疗的典范。

#### (七) 胰腺癌

由于胰腺癌早期诊断困难,临床切除率只有10%~15%,位于头部的肿瘤切除率15%左右,发生于体尾部的只有10%。切除病人5年生存率为11%~24%;总的5年生存率不足1%。因之寻求早期诊断和综合治疗成为目前具有现实意义的课题。

目前受到广泛重视的是健择+顺铂,健择+紫杉醇和健择+奥沙利铂的方案(简称为GEMOX)。近年来有关GEMOX的报告较多,例如Louvet等报道62例晚期和有转移的病人有效率为30.6%,中数TTP和生存时间分别为5.3个和9.2个月。靶向治疗是一类针对受体、基因和特殊的激酶的单克隆抗体或小分子化合物。已经进入临床并可能对胰腺癌有一定价值的如表8。

表 8 胰腺癌新疗法的初步结果

| 疗法                 | 剂量                                                                                                 | 结果                                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Tarceva(Erlotinib) | 50,100,150mg/d<br>健择 75mg/m <sup>2</sup> 每周一次×6<br>紫杉醇 40mg/m <sup>2</sup> 每周一次×6<br>放疗 50.4Gy(总量) |                                           |
| Tarceva            | 100,150mg/d<br>健择 1000mg/m <sup>2</sup> ×7                                                         | 有效率 57.5%<br>总生存期 6.4 个月<br>无进展生存期 3.8 个月 |
| 反应停                | 200mg/m <sup>2</sup> /d<br>健择 1000mg/m <sup>2</sup>                                                | 3/21PR                                    |
| 贝伐单抗<br>(Avastin)  | 10mg/kg d1,d15/28d<br>健择 1000mg/m <sup>2</sup>                                                     | 9/42PR                                    |

由于很多药物对胰腺癌的疗效有限,放疗的资料也不充分,所以胰腺癌的综合治疗尚不成熟。在 2004 年美国临床肿瘤会议上,有两组术前化疗的结果特别引起重视。Palmer 等对能切除的胰腺癌病人 50 例随机分为二组:A 组术前给予健择,B 组给予健择加顺铂,结果 2 例手术,1 年生存率 A 组 46%,B 组 61%。另一组 Gnant 等报告 61 例 T2~4NxM0 的病人术前应用健择+泰索帝 2~3 周期,结果切除率为 75%,1 年生存率 85%,3 年生存率 69%。2005 年德国学者报告手术后应用吉西他滨 6 周期,中数无病生存期达到 14.2 个月,而单手术组只有 7.5 个月。NSABP C07 试验比较草酸铂+CF+FU 与 CF+FU 辅助治疗的结果,3 年生存率前者为 76.6%,而后者为 71.6%。一般认为,这一结果类似大肠癌 MOSAIC 试验的结果,特别令人鼓舞。

晚期胰腺癌的放化疗结合引起重视。Moore 等同步应用健择 1000mg/m<sup>2</sup>第 1、8 天,放射每次 1.8Gy(总量 50.4Gy),4 周后如果肿瘤无进展继续给予健择 6 周期。85.7%病人完成了同步放化疗,PR 21%,SD57%,1 年生存率 31.1%。Pipas 等则先给 24 例病人(I~Ⅲ期)健择加泰索帝 2 周期;以后同步放化疗但健择降低为增敏剂量 50mg/m<sup>2</sup>,每周 2 次,共 12 次。结果有效率 57%(CR 1,PR11);14 例病人进行了手术,11 例完全切除(其中 8 例原来为不能手术的病人)。认为多数病人病期降低,而且比较安全,有一定可行性。

靶向治疗今年也有一些资料。例如 Porterfield 等报道健择加艾罗替尼治疗胰腺癌 14 例,PR7%,SD63%,不良反应可以耐受。Moore 等报道加拿大 NCIC-CTG 应用艾罗替尼+健择与单用健择治疗对比治疗 569 例晚期胰腺癌病人,前者 1 年生存率为 24%,后者为 17%。但同时不良反应包括皮疹和腹泻也一定增高。Kindler 等报道健择加贝伐单抗的多中心研究,42 例可评价的病人中 PR 21%,SD 45%。

此外,Marini 等报道应用健择加 Celecoxib 治疗晚期胰腺癌 32 例,临床受益率 46%,1 年生存率 36%。这些均值得而且需要进一步研究。

#### (八) 其他肿瘤

目前,已有资料说明喉癌、卵巢癌、膀胱癌及淋巴瘤,如先化疗,后手术或放疗,可以取得较好的疗效。很多常见恶性肿瘤的治疗观念正在改变。在有效的放、化疗之后,如能再作手术,将残余病灶切除,可以将对放、化疗抗拒的某些癌细胞消除,提高治愈率。不但如此,通过对切除标本的深入检查,对肿瘤生物学本质也可有进一步认识。例如已发现小细胞肺癌,治疗后有时残存部分鳞癌,说明原来就是混合癌。睾丸肿瘤也是如此,对化疗、放疗敏感的部分常常被