

癌症离我们有多远？

- 1、癌症是与衰老高度相关的疾病

2、大约50%的男人、33%的女人一生中会患上某种癌症

3、中国每年死亡人口中约有四分之一的人死于癌症

中国城乡居民死因构成^[1]

2017年中国居民主要疾病死亡率及构成 (1/10万)

死亡原因	城市		农村	
	死亡率	构成(%)	死亡率	构成(%)
总死亡人数	615.7	100	679.3	100
恶性肿瘤	160.7	26.1	156.7	23.1
心脏病	141.6	23.0	154.4	22.7
脑血管病	126.6	20.6	157.5	23.2
呼吸系统疾病	67.2	10.9	78.6	11.6
损伤和中毒外部原因	36.3	5.9	52.9	7.8

癌症对世界的负担和预测^[2]

	世界人口	新患者	癌症死亡	带癌生存
2012年	70亿	1400万	800万	3260万
2025年	83亿	2000万	1700万	7500万



中山大学附属肿瘤医院



中国医学科学院肿瘤医院



天津市肿瘤医院



复旦大学附属肿瘤医院

不同年龄层面的人癌症死亡率及相对比例^[1]

2017年中国居民不同年龄恶性肿瘤死亡率统计(1/10万)(合计)

年龄	总死亡人数	恶性肿瘤	相对比例
不满1岁	352.7	6.1	1.9
1-4岁	35.3	4.0	1.3
5-9岁	17.0	3.1	1.0
10-14岁	22.1	4.1	1.3
15-19岁	26.7	4.0	1.3
20-24岁	23.5	3.2	1.0
25-29岁	50.8	8.7	2.7
30-34岁	73.5	16.0	5.0
35-39岁	82.4	22.1	6.9
40-44岁	129.8	40.7	12.7
45-49岁	208.0	72.8	22.8
50-54岁	517.8	195.6	61.1
55-59岁	437.9	176.8	55.3
60-64岁	1044.2	417.6	130.5
65-69岁	1682.8	607.6	189.9
70-74岁	2456.7	734.5	229.5
75-79岁	3819.3	899.0	280.9
80-84岁	7484.6	1279.4	399.8
85岁以上	17957.9	1700.3	531.3

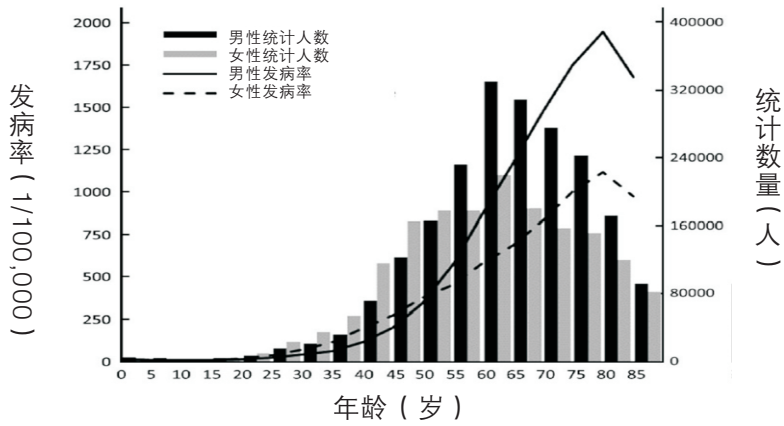
编者注：

各种年龄的人都有可能患上癌症。但50余岁的人群患癌比率是20岁左右人群的几十倍，80余岁的人群患癌比率是20岁左右人群的几百倍。

注：相对比例以20-24岁发病率为基准计算所得

不同年龄段癌症发病率^[3]

2014年中国居民不同年龄段癌症发病率（2018年统计）



参考资料

- [1] 国家卫生健康委员会. 2018中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 285-289, 299-303.
- [2] Bernard W. Stewart等. 世界癌症报告2014 [WHO国际癌症研究署]. 张振等译, 北京: 社会科学文献出版社, 2019: 2-3.
- [3] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014. Chin J Cancer Res 2018; 30(1): 1-12.

癌症发病率与死亡率

2015年中国癌症发病率统计

	癌种	发病人数 (千人)	发病率
1	肺癌	733.3	17.09%
2	胃癌	679.1	15.82%
3	食管癌	477.9	11.14%
4	肝癌	466.1	10.86%
5	结直肠癌	376.3	8.77%
6	乳腺癌	272.4	6.35%
以上1~6个癌种小计			70.04%
7	所有其它位置和未明确的	178.1	4.15%
8	脑、中枢神经系统	101.6	2.37%
9	宫颈癌	98.9	2.30%
10	胰腺癌	90.1	2.10%
11	甲状腺癌	90.0	2.10%
12	淋巴瘤	88.2	2.06%
13	膀胱癌	80.5	1.88%
14	白血病	75.3	1.75%
15	肾癌	66.8	1.56%
16	子宫体癌	63.4	1.48%
17	鼻咽癌	60.6	1.41%
18	前列腺癌	60.3	1.41%
19	胆囊癌	52.8	1.23%
20	卵巢癌	52.1	1.21%
21	唇、口腔、咽部	48.1	1.12%
22	骨肿瘤	28.0	0.65%
23	喉癌	26.4	0.62%
24	其它胸部器官	13.2	0.31%
25	皮肤黑色素瘤	8.0	0.19%
26	睾丸癌	4.0	0.09%
所有位置		4291.5	99.93%

2018年美国癌症发病率统计

	癌种	发病率 (%)
1	乳腺癌	15.482
2	肺和支气管癌	13.486
3	前列腺癌	9.490
4	结直肠癌	8.082
5	黑色素瘤	5.259
6	膀胱癌	4.679
7	恶性淋巴瘤	4.303
8	肾和肾盂肿瘤	3.765
9	白血病	3.475
10	胰腺癌	3.195
11	肝、胆管癌、胆囊和其它胆道	3.135
12	胃癌	1.512
13	卵巢癌	1.282
14	食管癌	0.996
15	宫颈癌	0.763
16	软组织肉瘤	0.751
17	骨肿瘤	0.199
所有位置		79.854%



2015年中国癌症死亡率统计

	癌种	死亡人数 (千人)	死亡率 (%)
1	肺癌	610.2	21.68%
2	胃癌	498.0	17.70%
3	食管癌	422.1	15.00%
4	肝癌	375.0	13.33%
5	结直肠癌	191.0	6.79%
6	乳腺癌	94.0	3.34%
以上1~6个癌种小计			77.84%
7	所有其它位置和未明确的	79.4	2.82%
8	脑、中枢神经系统	70.7	2.51%
9	宫颈癌	61.0	2.17%
10	胰腺癌	53.4	1.90%
11	甲状腺癌	52.1	1.85%
12	淋巴瘤	40.7	1.45%
13	膀胱癌	34.1	1.21%
14	白血病	32.9	1.17%
15	肾癌	30.5	1.08%
16	子宫体癌	26.6	0.95%
17	鼻咽癌	23.4	0.83%
18	前列腺癌	22.5	0.80%
19	胆囊癌	22.1	0.79%
20	卵巢癌	21.8	0.77%
21	唇、口腔、咽部	20.7	0.74%
22	骨肿瘤	14.5	0.52%
23	喉癌	6.8	0.24%
24	其它胸部器官	6.5	0.23%
25	皮肤黑色素瘤	3.2	0.11%
26	睾丸癌	1.0	0.04%
所有位置		2814.2	99.98%



参考资料

Chen W, Zheng R, Baade PD et.al.Cancer Statistics in China, 2015. 《2015年中国癌症统计》. Ca A Cancer Journal for Clinicians , 2016 , 66 (2) :115–132.

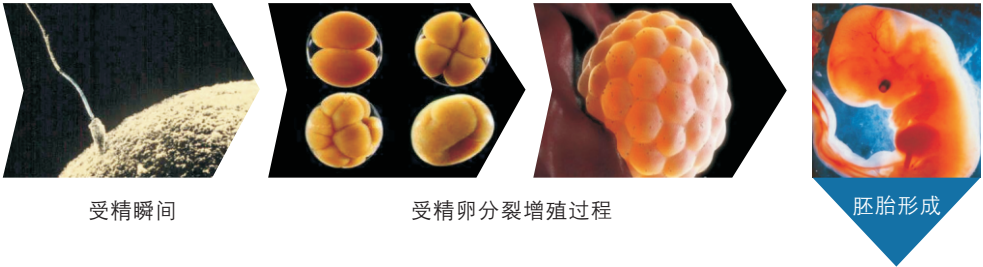
人与细胞

人体组织构成

人体由上皮、神经、结缔和肌肉四大组织组成；
在解剖结构上又分为九大器官系统，分别为消化系统、运动系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、泌尿系统、生殖系统、循环系统和免疫系统；
所有的组织及器官系统都是由细胞构成的。



受精卵，婴儿，成人



婴儿细胞数量约为10万亿个，
成人细胞数量约为100万亿个^[1]



组织由细胞构成

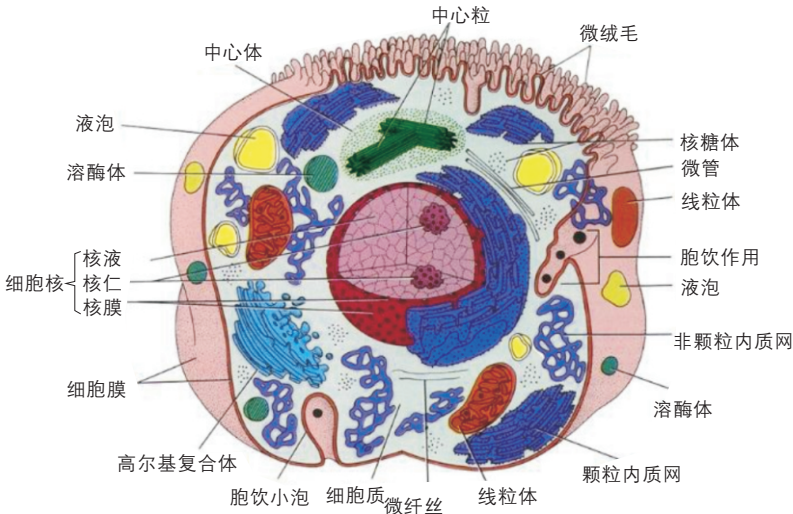


细胞是构成有机体的基本组成单位，有些生物仅由一个细胞构成，另一些生物则由数百乃至万亿计的细胞构成。人体由大约200多种细胞构成。^[1]

编者注：
细胞复杂的像地球一样！
目前人类对细胞内各种蛋白和基因的相互作用的认知，估计仅在2~10%之间，30年后进步仍有限。

细胞的构成

人体细胞内被膜区分为3类结构：
细胞质基质：主要成分为水和溶于其中的离子以及可溶性蛋白质为主的大分子，其体积占细胞总体积50%以上；
内膜系统：在结构、功能乃至发生上相互关联、由单层膜包被的细胞器或细胞结构，如内质网、高尔基体、溶酶体和分泌泡等；
由内膜所包被的细胞器：诸如细胞核、过氧化物酶体、线粒体等。^[1]



参考资料

[1] 翟中和,王喜忠,丁明孝等.细胞生物学[M].第四版.北京:高等教育出版社,2011:10,112-113,117.

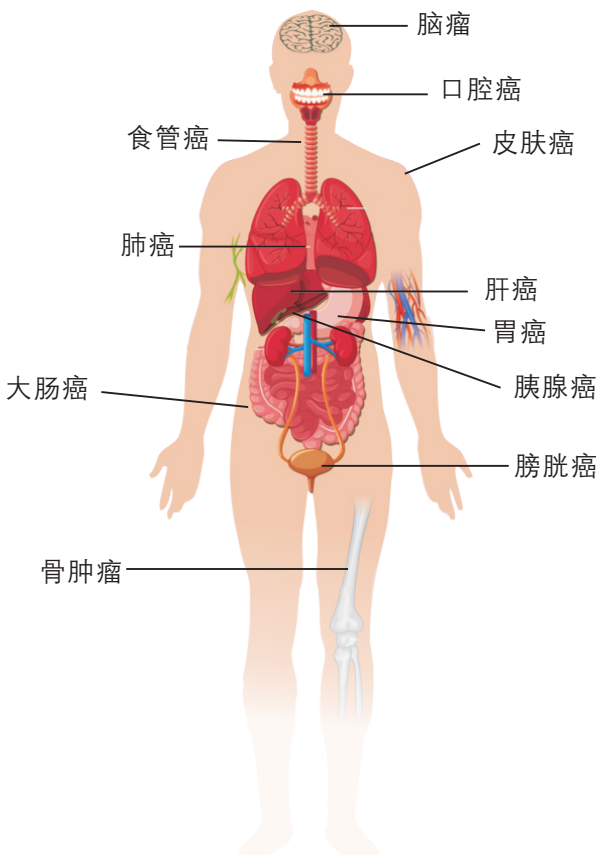
癌症的分类

癌症到底有多少种？

癌症的组织部位分类

按照人体组织部位分类癌症种类可以分为几十种

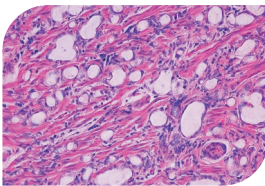
(如：肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、肝癌、直肠癌、结肠癌、宫颈癌、前列腺癌)



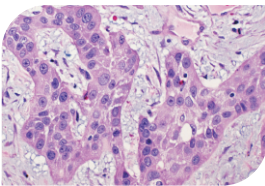
病理学分类

根据肿瘤的组织类型、细胞类型和生物学行为，包括各种肿瘤的临床病理特征及预后情况，可以初步分为近百种，常见肿瘤如下^[1]：

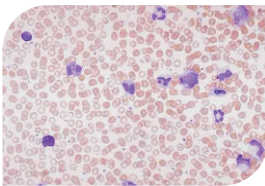
- 上皮组织肿瘤：鳞状细胞癌，腺癌，基底细胞癌，移行上皮癌等；
- 间叶组织肿瘤：纤维肉瘤，脂肪肉瘤，血管肉瘤，淋巴管肉瘤，骨肉瘤，恶性间皮瘤等；
- 淋巴造血组织肿瘤：白血病，淋巴瘤和多发骨髓瘤；
- 神经组织组肿瘤：弥漫性星型细胞瘤，神经母细胞瘤，恶性脑膜瘤，恶性神经鞘瘤等；
- 其他：恶性黑色素瘤，绒毛膜上皮癌，恶性葡萄胎，精原细胞瘤，不成熟畸胎瘤等。



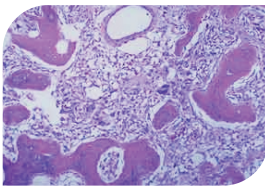
胃腺癌



肺鳞状细胞癌



白血病



纤维肉瘤

癌症的基因变异分类

癌症是由于基因突变造成的。

根据国际癌症基因组联合会对25000个患者手术中取出的癌肿块进行分析，依照其癌细胞基因变异数量、位置来分类，2014年癌症种类已达约上万种。

未来更多患者的癌细胞基因突变与正常细胞比对后，癌症根据基因分类种类可能达到百万种以上。

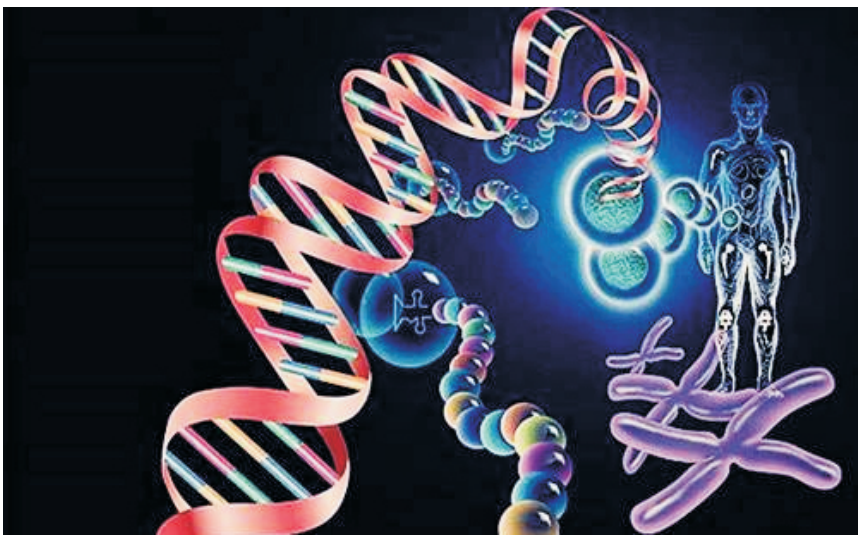
以肺癌为例，虽然癌症表面看起来相似，但吸烟者肺癌中基因突变的数目是不吸烟者的10倍还多！

不吸烟或者偶尔吸烟者的肺癌基因平均突变数约20个，而长期吸烟者的平均基因突变数约209个，个别吸烟患者的基因突变数高达1363个！^[2]

癌症的新简易分类^[3]

根据药物与癌细胞接触的难易程度与临床疗效的关系，可以把癌症分为三类。
(参见P45-46，癌症病灶的三分类法)

基因与人类



当细胞受到各种生物、理化等因素作用时，原癌基因可通过突变、重组等发生结构或表达水平的异常，成为能促进细胞转化的癌基因。
癌基因通过表达产物可引起正常细胞转化成为癌细胞，最终引起肿瘤的发生。

参考资料

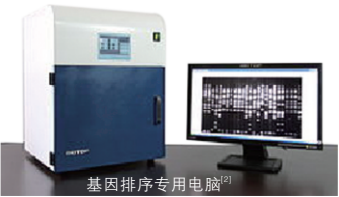
- [1] 李玉林等.病理学[M].第八版.北京:人民卫生出版社,2013:84-85.
- [2] 李治中(菠萝).癌症·真相[M].北京:清华大学出版社,2015:94.
- [3] 著作权登记号:国作登字-2020-L-00977707

[2] Bernard W.Stewart等.世界癌症报告2014 [WHO国际癌症研究署].张振等译,北京:社会科学文献出版社,2019:67-107,127-133.

癌症生物学

基因组学(Genomics),是研究生物基因组和如何利用基因的一门学问。该学科提供基因组信息以及相关数据系统利用,试图解决生物,医学,和工业领域的重大问题。

基因组学



基因排序专用电脑^[2]

全基因组关联研究

全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)是指在人类全基因组范围内找出存在的序列变异,即单核苷酸多态性(SNP),从中筛选出与疾病相关的SNPs。



加利福尼亚Walnut Creek联合基因组研究所中正在使用的下一代基因测序设备。大规模的癌基因组研究已经开始应用新一代测序技术,50种不同癌症类型的肿瘤将产生超过25000个癌基因组^[2]

表观遗传学

表观遗传学(epigenetics)在生物学和特定的遗传学领域,其研究的是在不改变DNA序列的前提下,通过某些机制引起可遗传的基因表达或细胞表现型的变化。表观遗传现象包括DNA、RNA干扰、组蛋白修饰等。与经典遗传学以研究基因序列影响生物学功能为核心相比,表观遗传学主要研究这些“表观遗传现象”建立和维持的机制。

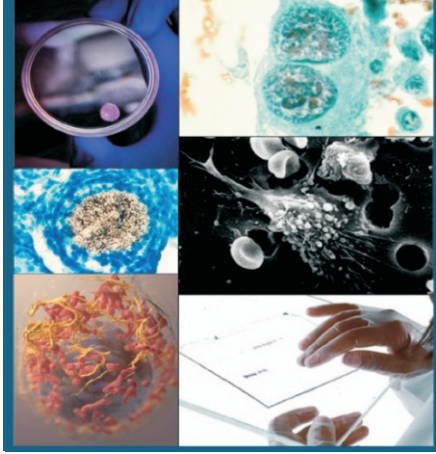
基因表达

基因表达(Gene expression)是用基因中的信息来合成基因产物的过程。产物通常是蛋白质,但对于非蛋白质编码基因,如转运RNA (tRNA)和小核RNA (snRNA),产物则是RNA。所有已知生物都通过基因表达来生成生命所需的高分子物质。

满载来自单个肿瘤RNA的基因芯片,以确定可能负责肿瘤生长和对治疗敏感的基因表达^[2]



癌症生物学是在从整个生物学领域研究癌细胞内外各种生命规律的一门科学^{*}



代谢变化和代谢物组学

代谢物组学(metabolomics)是在后基因组学时代兴起的一门跨领域学科,其主要目标是定量的研究生命体对外界刺激、病理生理变化、以及本身基因突变而产生的其体内代谢物水平的多元动态反应。代谢物组学诞生于上个世纪末,由英国伦敦帝国大学Jeremy Nicholson教授创立,之后得到迅速发展并渗透到多项领域,比如疾病诊断、医药研制开发、营养食品科学、毒理学、环境学,植物学等与人类健康护理密切相关的领域。

干细胞和癌症干细胞

干细胞(Stem cell)是原始且未特化的细胞,它是未充分分化、具有再生各种组织器官的潜在功能的一类细胞。干细胞存在所有多细胞组织里,能经由有丝分裂与分化来分裂成多种的特化细胞,而且可以利用自我更新来提供更多干细胞。对哺乳动物来说,干细胞分为两大类:胚胎干细胞与成体干细胞,胚胎干细胞取自囊胚里的内细胞团。

肿瘤微环境

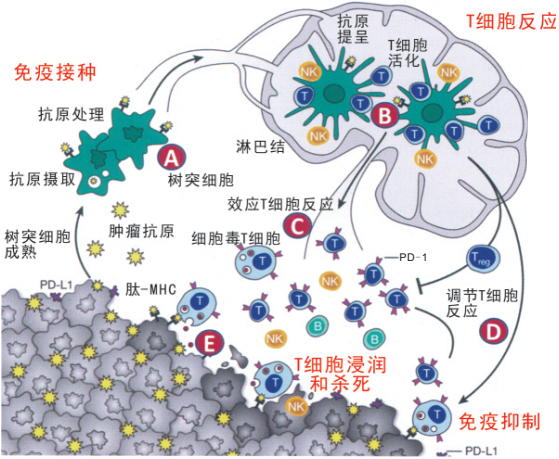
肿瘤微环境系指一种含有包含肿瘤的生物化学和细胞组织,一种形形色色的异质群体组合,包括癌细胞,各种非癌细胞,可溶蛋白,血管,癌周淋巴管,以及某种支撑性结构组织。

信号传导和靶向治疗

细胞信息传导(cell signaling)是一个主管细胞基本活动并协调细胞行为的复杂沟通系统。细胞对周边微环境进行感知与正确回应的能力是其发展、修复组织、免疫以及体内正常动态平衡的基础。癌症、自体免疫疾病与糖尿病等病症均可归咎于细胞在信息处理上的错误。了解细胞信息传递可帮助人们研究治疗疾病的途径,并使制造人工组织成为可能。靶向治疗或靶向分子治疗(Targeted therapy)是一种以干扰癌变或肿瘤增生所需的特定分子来阻止癌细胞增长的一种药物疗法,而非一般的干扰所有持续分裂细胞(不稳定细胞)的传统化疗法。

免疫学与免疫疗法

免疫学是生物医学的一个主要大分支。主要讨论在健康或生病时,免疫系统所扮演的生理功能角色。如一些免疫系统病变所产生的疾病时(例如自体免疫反应、过敏反应、免疫功能失调)。在体内或体外免疫系统构成分子的物理、化学、生理性质变化。免疫治疗(Immunotherapy),是指通过诱导、增强或抑制免疫反应的疾病治疗方法。其中旨在引起或增强免疫反应的免疫疗法,称为激活免疫疗法,而减少或抑制免疫反应则是抑制免疫疗法。



编者注:

人类对细胞内DNA、RNA、几万种蛋白及其相互作用的认知非常有限。对DNA中预计与细胞增殖有关的千余种涉癌基因目前仅认识百余种,对它们与RNA、多种蛋白之间如何互相作用导致细胞癌变及如何逆转,可能还需20~100年才能弄懂60%以上。简言之,目前人类对癌细胞内每种蛋白和基因的全部作用认知估计约在2~10%之间,对临床治疗效果影响很有限。相当于现在高考试卷拿到几百年前去,状元探花也只能考个几十分。癌症生物学的研究进展对目前直接提高癌症临床治疗效果甚微,但对人类逐步认知癌症意义重大,未来几十年其进展会使基因变异少的癌症临床治疗效果得到显著提升。

参考资料

Bernard W.Stewart等.世界癌症报告2014 [WHO国际癌症研究署].张振等译,北京:社会科学文献出版社,2019:157-227.

癌症预防

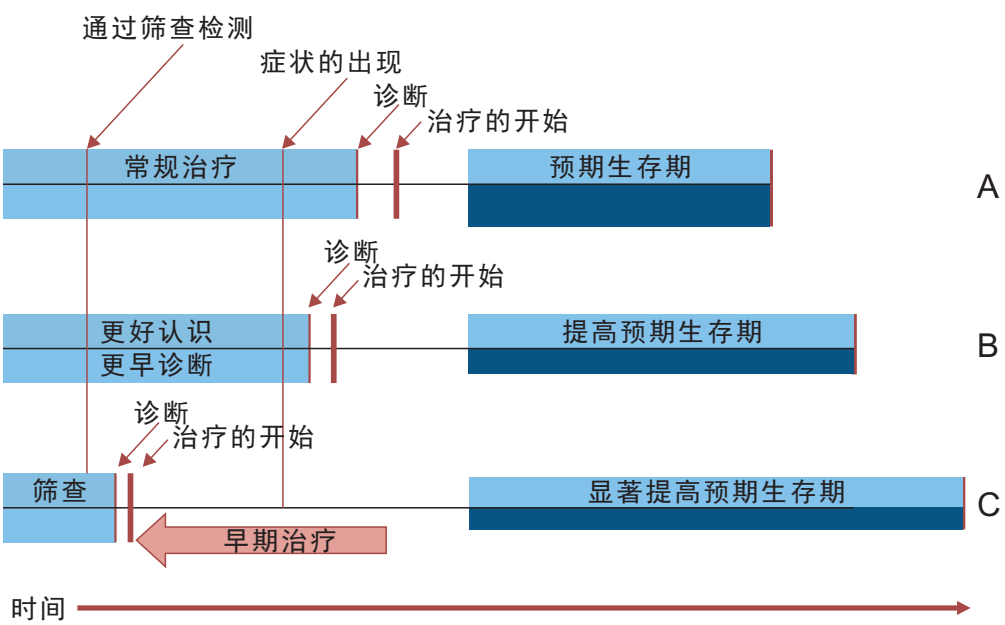
一级预防

- 1、疫苗——预防生物因素导致的肿瘤
人类所患的癌症中，约16%是感染引起的，其中很大一部分可以通过干预有效地预防。
与癌症有关的最重要的感染是乙型肝炎病毒(HBV)，丙型肝炎病毒，人乳头瘤病毒(HPV)和幽门螺旋杆菌^[1]。
应用乙型肝炎疫苗诱发生成保护性抗体的成功率可达97%以上。预防人乳头瘤病毒感染的新疫苗预防感染有效率可达90%^[2]。
- 2、减少工作场所环境污染造成的癌症
首先鉴别可能致肿瘤危险性增高的职业和特定的致癌物环境；其次是通过有关法律或规章的实施来控制这些有害因素^[2]。
- 3、化学预防
癌症的化学预防是指用化学药物预防肿瘤的发生，或者使得肿瘤分化逆转，从而达到预防肿瘤的目的^[2]。

二级预防

- 在肿瘤的临床前期做好早期发现、早期诊断、早期治疗的“三早”预防工作，以中止或者控制癌症的发展和恶化^[2]。
- 1、筛检癌前病变
 - 2、早期发现（根治性治疗）

通过症状或筛查对选择的癌种进行早期检测



生活中预防

- 1、控制烟草
- 2、避免伤害性饮酒(38℃以上的白酒)
- 3、合理饮食
- 4、适度的体力活动
- 5、空气净化

WHO估计通过控烟，全球每年可减少癌症发生大约156万例，其中肺癌约100万例，食管癌15.8万例，口腔和咽部癌症为15.5万例，喉癌11.6万例，膀胱癌9.6万例，胰腺癌3.1万例。^[2]

WHO以1996年的肿瘤发病率估计，通过膳食促使每年减少的癌症总数可达到300万~400万例，约为控烟预防癌症的2~2.7倍。^[2]

立法和监督

全面的立法措施和配套规章制度能对癌症发病率和死亡率影响最大的那些行为进行有效的监管。
例如：禁止公共场所吸烟。

编者注：不必紧张

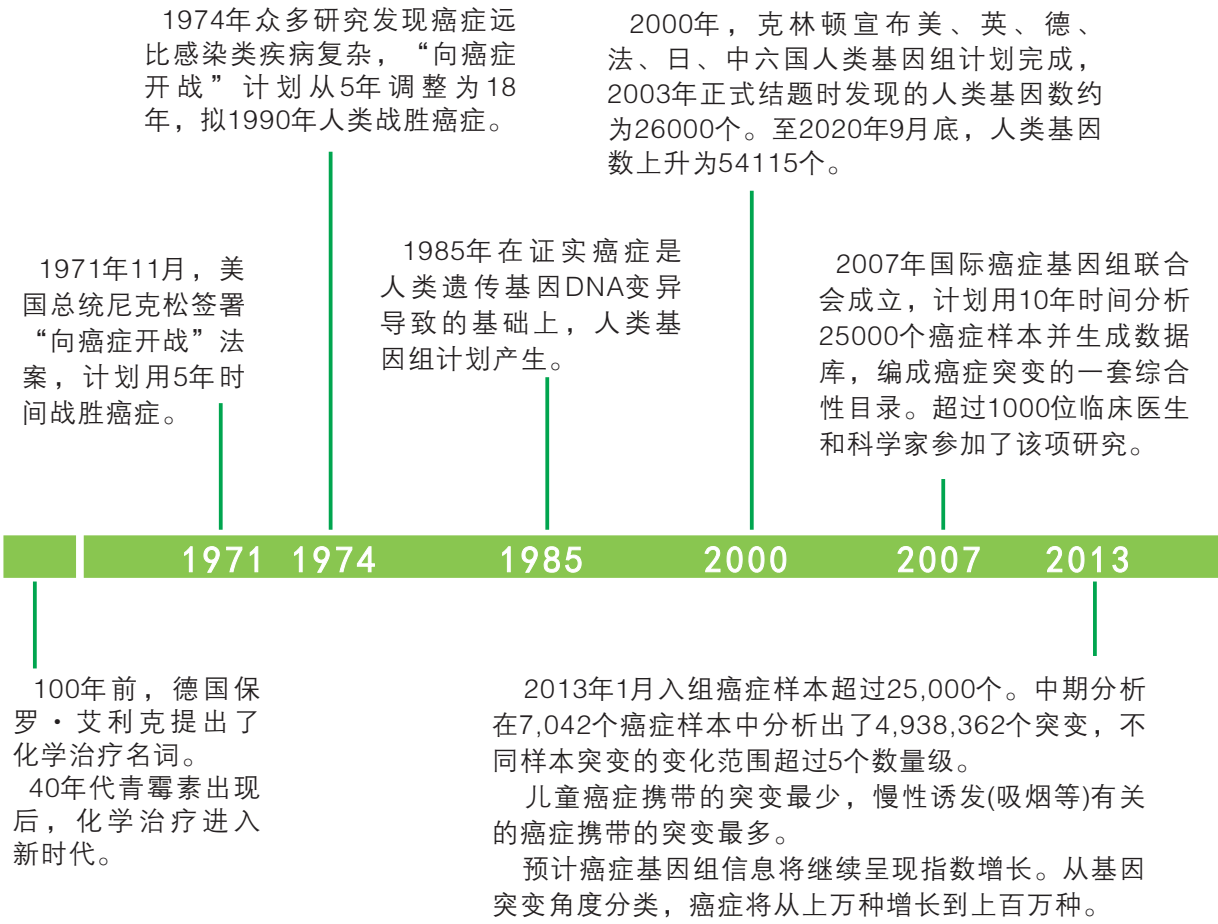
癌症的进化动力学是极其缓慢多变的，从第一个癌细胞产生起始到确认为原发病灶需要的时间间隔为1~50年；
致癌基因突变是非常普遍的癌前病变，可能无处不在，但仅有很小很小的一部分会在很久后发展成为癌症。



参考资料

[1] Bernard W.Stewart等.世界癌症报告2014 [WHO国际癌症研究署].张振等译,北京:社会科学文献出版社,2019:246-297.
[2] 汤钊猷等.现代肿瘤学[M].第三版.上海:复旦大学出版社,2011:303-310.

人癌大战简史



美国国家癌症研究院(NCI)

美国癌症研究院1937年成立，目前有27个癌症中心，关联的科学家5000多名，有大约超过1万名医生和20万名病人参加了NCI经费所支持的有关癌症治疗、预防、早期检查和临床检测等方面的试验。

NCI每年科研基金预算为50~60亿美元，大约有1,300项试验研究在全世界大约1,700个医院和癌症中心内进行。

NCI的目标是鼓励和支持癌症研究中的新发现并促进其应用，以及使癌症在不远的将来变为可控制的疾病。



美国主要癌种5年生存率变化^[1]

癌种	1975年	2018年
肺癌	12.2%	19.0%
胃癌	15.2%	31.8%
食管癌	5.0%	20.5%
肝癌	3.4%	17.9%
结直肠癌	49.8%	64.2%
乳腺癌	74.8%	89.7%
卵巢癌	35.9%	48.3%
胰腺癌	2.5%	9.4%
恶性淋巴瘤	46.5%	71.7%
白血病	34.1%	61.9%
前列腺癌	67.8%	97.7%
黑色素瘤	81.9%	91.8%
		

注：以上数据均为近似数

基因数量变化

2003年，美英德日法中6个国家共同宣布人类基因组序列图完成，人类基因组计划提前实现目标，共发现和定位基因总数为26000多个；

2016年，基因总数增加为32185个；

2017年底，基因总数增加为39893个；

2020年9月，基因总数增加为54115个。

人类染色体基因总数^[2]

染色体	基因	碱基总数
1	5087	248,956,422
2	3879	242,193,529
3	2989	198,295,559
4	2440	190,214,555
5	2600	181,538,259
6	3019	170,805,979
7	2780	159,345,973
8	2167	145,138,636
9	2271	138,394,717
10	2179	133,797,422
11	2919	135,086,622
12	2534	133,275,309
13	1379	114,364,328
14	2061	107,043,718
15	1825	101,991,189
16	1952	90,338,345
17	2455	83,257,441
18	985	80,373,285
19	2490	58,617,616
20	1359	64,444,167
21	775	46,709,983
22	1186	50,818,468
X 染色体	2201	156,040,895
Y 染色体	583	57,227,415
合 计	54,115	3,088,269,832

注：以上数据截止2020年9月

参考资料

[1] Previous Version: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. 5–year survival rates. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/sections.html

[2] 美国国立生物技术信息中心（NCBI）基因组数据库，<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

癌症的诊断

病理学诊断

组织病理学诊断

- 1、针芯穿刺活检
 - 2、咬取活检
 - 3、切开活检
 - 4、切除活检
- 优点：病理诊断是诊断癌必须有的金标准。
- 缺点：肿瘤病理诊断是一门依赖经验积累的诊断学科，对病理医师诊断水平有依赖性。此外还受到取样是否确切的影响，有时需多次取样。

细胞病理学诊断（准确率约90%）

- 1、脱落细胞学检查
 - 2、穿刺细胞学检查
- 优点：取材方便，操作、制片和检查过程快速，给患者造成痛苦小，易于推广和重复检查，是一种比较方便的肿瘤诊断方法。
- 缺点：细胞学检查有10%左右假阴性率，不能否定恶性肿瘤的存在。

编者注：临床诊断要点

- 1、病人主诉、问诊：如吞咽困难、疼痛、体重变化等
- 2、专一性检查：实验室和生化检查、影像学检查等
- 3、病理学检查
- 4、其他检查

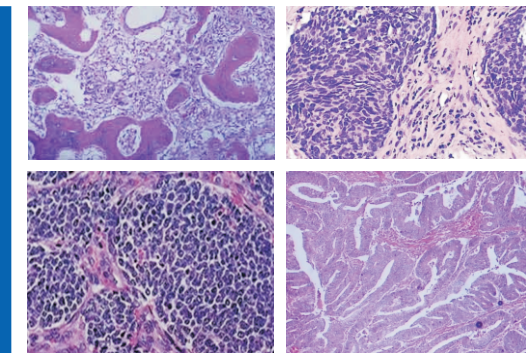
其他诊断，准确率50%~90%

主要标志物诊断

- 1、酶类，如酸性磷酸酶（PAP）与转移性前列腺癌等有关
- 2、激素类，如人绒毛膜促性腺激素（HCG）与绒毛膜上皮癌等有关
- 3、胚胎抗原类，如甲胎蛋白（AFP）与肝癌及卵巢癌等生殖系统癌症等有关
- 4、糖类，如糖类抗原（CA19-9）与胰腺癌及消化系统癌症有关
- 5、蛋白质类，如细胞角蛋白（CK）与肺癌及肠癌等有关
- 6、基因类，如ras基因蛋白与膀胱癌和乳腺癌等有关

主要检测技术

- 1、生物化学和组织学鉴定技术
- 2、分子生物学技术如 基因芯片、组织芯片和蛋白质芯片
- 3、组学技术



影像学诊断，准确率70~95%

1、X射线检查

- X射线检查方法包括透视、摄片和造影检查等。
- 透视特点：为最基本的常规检查，在呼吸系统和骨骼系统，病变达到一定的大小和密度改变。
- 摄片特点：成像清晰，对比度及清晰度较好，操作方便，诊断迅速。
- 造影检查：针对消化系统，泌尿系统通过造影方法来显示肿瘤的部位，大小和形态。

2、B超

- 优点：无放射性损伤，无创；可以对病灶进行定位和测量；可实时观察器官的功能状态和血流动力学情况，能反复多次重复观察，设备轻便易操作。
- 缺点：对骨骼、肺和胃肠道空腔脏器的显示较差。

3、CT 计算机断层扫描成像

- 密度分辨率高；横截面图，可连续扫描若干层，由电子计算机重建图像；增强CT能了解肾脏、肝脏等脏器病变的血液供应情况和灌注状态，肿瘤定性价值高。

4、MRI 磁共振成像

- 优点：图像对脑和软组织分辨率极佳，解剖结构和病变形态显示清楚；
- 缺点：有心脏起搏器或者体内有铁磁性物质的患者，不能进行检查；

5、PET/CT 正电子发射计算机断层显像

- 优点：无创，可反映肿瘤细胞的代谢程度，从而间接推测肿瘤的良恶，起到半定性作用。探测灵敏度高，图像清晰，可一次获得三维全身图像。对于术前分期，包括评估是否有手术指证起重要作用。对不少恶性肿瘤，可以帮助早期选择药物及预测放疗疗效。
- 缺点：正电子核素标记葡萄糖显像剂放射线剂量大，对患者有一定的放射性损伤。设备昂贵，检查费用较高。

癌症的专业分期

TNM分期^[1-3]

"T"表示的是原发肿瘤大小或病变的范围，有T1、T2、T3、T4这四个等级，后面的数字越大就表示肿瘤的体积或侵犯的范围就越大。

"N"表示的是区域淋巴结，说明的是与肿瘤有关的淋巴结转移的情况，有N0、N1、N2、N3四种，N0表示尚未发现淋巴结受到侵犯，数字越大则表示肿瘤局部淋巴结转移越大，如果淋巴结转移情况无法确定就用Nx表示。

"M"表示的是远处转移，M0表示没有发生远处癌转移；M1则表示有。

Tis表示肿瘤仅发生在上皮层(原位癌)。

T0表示所检查的部位没有发现肿瘤的病灶。

TNM分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统,目前已经成为临床医生和医学科学工作者对于恶性肿瘤进行分期的标准方法。

TNM分期最重要的是对某一癌症，将不同的TNM但预后相似的归为一期，从而决定治疗路线图及临床研究选择。

TNM分期首先由法国人Pierre Denoix于1943年至1952年期间提出，后来美国癌症联合委员会(AJCC，American Joint Committee on Cancer)和国际抗癌联盟(UICC，Union for International Cancer Control)逐步开始建立国际性的分期标准，并于1968年正式出版了第1版《恶性肿瘤 TNM分类法》手册。此后每6-8年修改一次，目前已改到第8版。

肝癌特殊分期^[1-3]

- 1、BCLC分期
BCLC肝癌临床分期系统是一种肝癌临床分期系统，由意大利Llovet在1999年提出，后经美国肝脏疾病研究协会在2005年修改采用。
这种分期有助于综合评估病人的肝脏功能，提供合理的治疗方案和预测患者预后。
中国临床医生在肝癌诊治过程中普遍采用BCLC分期。
- 2、TNM分期
美国肝癌协会推荐采用。

其他特殊分期^[4]

- 1、血液恶性疾病
如白血病分为:慢性期、加速期、急变期
- 2、淋巴瘤
 - (1) Ann Arbor分期
 - I期：病变仅累及单一的区域淋巴结；
 - IE期：病变仅侵及淋巴结以外的单一器官；
 - II期：病变累及横膈同侧2个以上的区域淋巴结；
 - II E期：病变局限侵犯淋巴结以外器官及横膈同侧1个以上的区域淋巴结；
 - III期：横膈两侧淋巴结受侵犯；
 - III E期：淋巴结以外某一器官受累，加上横膈两侧淋巴结受累；
 - IV期：病变已侵犯多处淋巴结及淋巴结以外的部位，如累及肺、肝及骨髓。



- (2) A/B分期
按症状分类：A：无症状；B 发热、盗汗半年内体重减轻超过10%。

编者注：

- 1、分期旨在评价肿瘤大小及其全身的累及程度，是患者疾病不同程度的简介
- 2、分期是临床医生对患者作出合理治疗方案的基础，在提高疗效的同时可兼顾安全
- 3、分期有助于了解癌症患者预后（例如生存期和生存质量），便于患者和家属根据自身条件选择合适的治疗方法和是否采用高价的特殊检查

参考资料

[1] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《肝胆管癌临床实践指南》，2019,V3版. Hepatocellular Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2019–August 1, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occult

[2] 美国癌症联合委员会（AJCC）,肺癌TNM分期, 2017 第8版. The American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, TNM Staging Classification for Gallbladder. 8th Edition, 2017. Berlin: Springer. <http://www.cancerstaging.org/>.

[3] [美]Leslie H.Sobin, Gospodarowicz M.,K. Wittekind C.恶性肿瘤TNM分期[M].周清华等译.第7版.天津:天津科技翻译出版公司,2012.

[4] world health organization classification of tumors.pathology and genetic of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue.2008.WHO 2008 造血和淋巴组织肿瘤诊断分期标准.

编者注：

循证医学关注癌症患者的个性化核心利益，如：

- 生存期最长、生存质量较高、患者承担合理的治疗费用
- 临床治疗以患者获益为根本，医生应依据循证医学制定治疗方案

循证医学^[1-3]

1、定义

循证医学的创始人Sackett将循证医学定义为“慎重，准确和明智地应用所能获得的最好研究证据，同时结合临床医生的个人专业技能和临床经验，并考虑病人的价值和愿望，将三者结合制定出病人的治疗措施”。

2、核心理念

循证医学的核心是高质量的临床研究证据。

高质量的证据指来自采用随机对照方法，在诊断、治疗、有效率和总生存期等方面，确保试验结果的真实性和科学性的临床研究。

3、现状

美国国立综合癌症网络(NCCN) 根据最新循证医学证据信息，公布各癌种临床实践指南，供全世界一线临床医生参考

循证医学是怎么回事？

对医生的要求

- 1、参考最新的专业指南
 - 2、根据个人的专业经验
 - 3、结合患者的具体情况
- 综合产生最适合患者的治疗方案

对医生的价值

- 1、减少不同医疗机构和不同临床医师间癌症诊断和治疗水平的差异；
- 2、提高医生和医院的水平，通过最新的研究证据，使患者得到科学合理的诊断和治疗；
- 3、合理使用医疗费用，减少误诊和过度治疗；
- 4、有利于减少医患纠纷。

通俗定义：九级证据

- 第一级：系统评价和META分析
全面收集全世界所有有关研究，对纳入的研究逐个进行严格评价，将所有研究结果进行综合分析或Meta分析，得出有效、无效、应进一步研究的结论，是最接近真实的科学证据。
- 第二级：随机对照研究
将研究对象随机分组，对不同组实施不同的干预，以对照效果不同的研究，一般按统一方案在多中心研究机构进行。
- 第三级：队列研究
一批病情差不多的病人按不同用药剂量分成不同的亚组，追踪其疗效和不良反应的研究方法。
- 第四级：病例对照研究
单个医院将一批病人分为新药试验组和常规治疗对照组进行的研究。
- 第五级：系列病例报告
对一批病人采用同样治疗方法的研究报告。
- 第六级：个别病例治疗有效的报告
- 第七级：权威杂志论文或行业领先专家认同
- 第八级：动物体内抑瘤率试验
- 第九级：体外细胞学抑瘤率试验



产生背景

在长期传统的临床医疗实践中，高级医生往往根据个人经验及所获信息来编写临床教材。一线临床医生对最新研究证据了解少，辨别证据质量的能力有限，一些新的好治疗方法不能及时应用，而部分无效甚至有害的治疗方法却在广泛使用，高额医疗费用换来了低效治疗。

1948年世界上第一篇随机对照研究（randomized controlled trial,RCT）在英国发表。之后的几十年RCT被临床流行病学界认为是评价临床疗效研究的最可靠的方法。1992年第一个循证医学中心——英国Cochrane中心成立。目前全球有14个循证医学中心（6个大洲64个国家）。中国循证医学中心是亚洲第一个中心，设在成都华西医院。

参考资料

[1] 李幼平等.循证医学[M].第三版.北京:高等教育出版社,2013:3-8.
[2] 张鸣明,李幼平. 循证医学简史[J]. 中华医史杂志.2002,32(14):230-233.
[3] 何俐,屈云,李幼平.循证医学的定义,发展,基础及实践[J]. 中国临床康复.2003.7(4):540-541.

美国NCCN临床实践指南

美国国立综合癌症网络（NCCN）

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)由27家癌症中心组成；致力于对癌症疾病的诊断、治疗、护理、教育研究和推广。通过其成员医院临床专家的专业知识和领导能力，提供极具价值的信息，目的是提高癌症治疗的有效性、质量和效率，为全世界提高肿瘤医疗水平，造福肿瘤患者。

NCCN每年制订的各癌种临床实践指南（例《NCCN乳腺癌临床实践指南2019.V1》）基本上代表了世界癌症临床治疗的最高水平，被美国和发达国家临床医生普遍使用。

从1972年美国总统尼克松宣布“向癌症开战”以来，美国国会批准用于癌症研究的经费每年约占全世界各国政府癌症研究总经费的70%以上。

NCCN临床实践指南主要内容

- 1、诊治流程
- 2、诊治原则
- 3、讨论
- 4、参考文献



美国国立卫生研究院



NCCN临床实践指南：乳腺癌（2019.V1）

NCCN肿瘤临床实践指南 共49种



特点：创新变化快，版本多，每年更新数个版本

编写人员组成

- † 肿瘤内科

‡ 外科/肿瘤外科

§ 肿瘤放射科

ç 耳鼻喉科

þ 内科

≠ 病理科

□ 胃肠科

‡ 血液科/血液肿瘤科
- ≡ 肺科

~ 介入放射科

Z 耳鼻喉科

⌘ 皮肤病科

€ 儿童肿瘤科

Ω 泌尿科

£ 支持治疗

¥ 患者支持

.....

其他国家指南

欧盟	ESMO指南，由欧洲肿瘤内科学会（ESMO）颁布，其特点是简明扼要，方便指导临床实践，更新周期略长，一般为1~2年。
英国	NICE指南，由英国国家卫生与临床优化研究所（NICE）颁布，对肿瘤疾病的各阶段提出建议，内容详尽，重视经费使用效率，更新周期长，一般3~5年更新一次。
加拿大	CTFPHC指南，由加拿大预防保健工作组（CTFPHC）颁布，特点是详细。
中国	1990年，卫生部医政司委托中国抗癌协会组织撰写《中国常见恶性肿瘤诊疗规范》1999年，中国抗癌协会组织撰写《新编常见恶性肿瘤诊疗规范》。

癌症的手术治疗

优点

手术是大多数实体肿瘤最有效的治疗方法，目前约60%的肿瘤采用以手术为主要的治疗手段。

手术治疗对部分尚未播散的肿瘤可以达到基本治愈，同时术后能了解肿瘤的准确部位、周边浸润扩散状况、淋巴结转移情况等，可以得到准确的癌症分期。^[1]

1、I/II期癌症患者首选，大部分可以基本根治或明显延长生存期

2、全身手术已无禁区

由于手术器械和材料的创新发展，过去风险极大的胸腔和颅内肿瘤手术，现在均能安全的进行。



手术腹腔镜设备



手术机器人设备

编者注：

机器人和腹腔镜手术是正在发展中的新治疗方法。用于一般外科手术能减少手术创伤，使患者恢复快。但用于癌症手术普遍缺少不同分期的大样本随机对照患者受益的5年生存率数据，美国NCCN指南尚未正式推荐。

中国因机器人和腹腔镜手术可使医院收费合理增加，弥补中国医师费定价过低的不足，医生及相关方利益大，目前发展很快。

癌症患者选择医生和手术方式时，应提前关注该手术组机器人和腹腔镜肿瘤手术患者的复发率状况，维护自身权利。

参考资料

[1] 曾益新等.肿瘤学[M].第四版.北京:人民卫生出版社,2014:361-363.

放射治疗

放射治疗的原理是大量的辐射所产生的能量可破坏细胞的染色体，使细胞停止生长，从而杀灭可快速分裂和生长的癌细胞。

放射治疗是直接或辅助治疗癌症的一种方法。

肿瘤放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法。放射线包括放射性同位素产生的α、β、γ射线和各类X射线治疗机或加速器产生的x射线、电子线、质子束及其他粒子束等。

放射疗法在CT影像技术和计算机技术发展帮助下，由二维放疗发展到三维放疗、四维放疗技术，放疗剂量分配也由点剂量发展到体积剂量分配，以及肿瘤体积剂量分配中的重点部位剂量调强。

奥沃SupeRay®立体定向头部伽玛刀



正常组织耐受剂量限制^[1]

组织部位	照射剂量V	照射面积
肺	40Gy	≤10%
	30Gy	≤15%
	20Gy	≤20%
	10Gy	≤40%
	5Gy	≤50%
	平均剂量< 20Gy 最高剂量≤45Gy	
脊髓	最高剂量≤45Gy	
心脏	30Gy	≤30%
	平均剂量< 30Gy	
单侧肾	18Gy	≤33%
	平均剂量< 18Gy	
肝	20Gy	≤30%
	30Gy	≤20%
胃	平均剂量< 25Gy	
	平均剂量< 30Gy	
	最高剂量< 54Gy	

敏感性^[2]

用低LET射线如直线加速器产生的高能X线，常规分割照射的方法，将肿瘤和正常组织的放射敏感性分为三种：

1、高度敏感

指照射50Gy以下的剂量既可以使得肿瘤消失，如：淋巴类肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤等。

2、放射中度敏感肿瘤

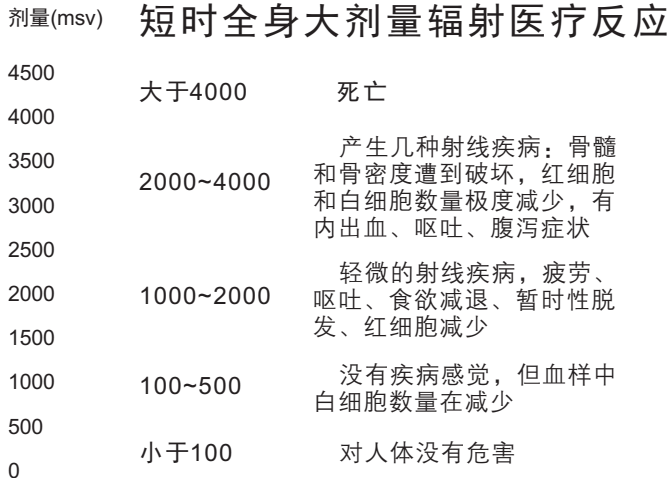
需照射60~70Gy的剂量才能消灭，如：大多数上皮性肿瘤如大多数鳞癌、脑瘤、乳腺癌等。

3、放射低度敏感肿瘤

指照射70Gy以上肿瘤才消失，如：大多数腺癌，中枢神经系统瘤，软组织 和骨恶性肿瘤，肿瘤的放射敏感性与细胞的分化程度有关，分化程度越高，放射敏感性越低。

4、放射不敏感（抗拒）的肿瘤

如：纤维肉瘤、骨肉瘤、黑色素瘤等。



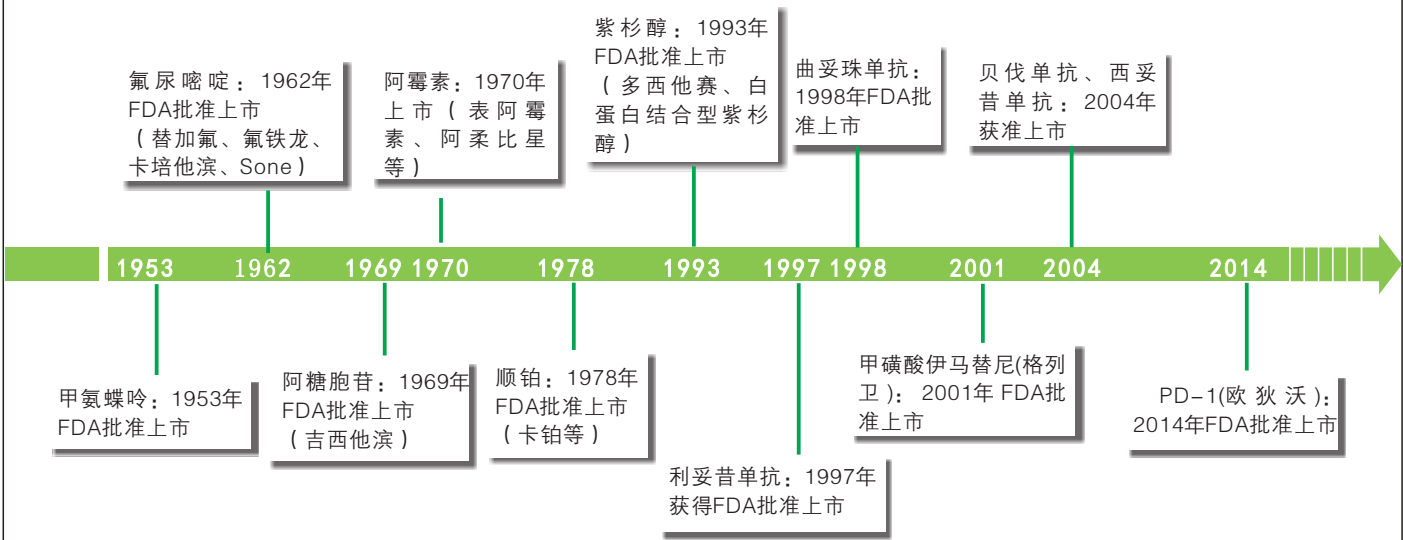
人体短时间接受辐射的安全剂量图（1000msv=1Gy），国际放射防护委员会（ICRP）规定放射性工作人员全身均匀照射的年剂量当量限制为50msv，公众居民为1msv。

参考资料

[1] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《食管与食管胃交界处癌临床实践指南》，2019.V2版. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2019 –May 29, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
[2] 徐向英,曲雅勤等. 肿瘤放射治疗学[M].第三版.北京:人民卫生出版社,2010.

肿瘤的药物治疗

药物治疗主要指细胞毒类、激素类、分子靶向类、免疫类等抗肿瘤药物的治疗



化疗

化疗通常指口服、静脉给药途径，以杀死癌细胞为主要目的的细胞毒类药物治疗。

简介^[1,2]

1.根治性化疗	以癌症治愈为目的的化疗。如对化疗药物敏感的白血病、淋巴瘤、绒毛膜上皮癌等
2.姑息性化疗	减缓癌症的扩散速度以延长患者生命、提高患者生存质量的化疗
3.术后辅助化疗	手术1~4周后开始，以减少癌症复发为目标的化疗
4.术前新辅助化疗	术前2~6个疗程，使病灶范围缩小至适合手术切除分期的化疗
5.术中化疗	手术中直接使用化疗药物抑制脱落或残留癌细胞的生长，降低复发率的化疗
6.腔内化疗	腹腔或胸腔内直接给药的化疗
7.区域性缓释化疗	组织间质中给入缓释药物，局部药物浓度高、维持时间长、没有全身性毒副作用的化疗
8.联合化疗	多种作用机理不同的化疗药物同时使用，有利于提高疗效或降低毒副作用的化疗

适应症^[1,2]

- 1、对化疗敏感的恶性肿瘤，化疗为首选治疗。对于这类肿瘤，部分患者可通过化疗治愈，如白血病、精原细胞瘤等；
- 2、化疗是综合治疗的重要组成部分，可以控制远处转移，提高局部缓解率，如恶性淋巴瘤、肾母细胞瘤等；
- 3、辅助化疗用于配合以手术为主要治疗方式的肿瘤，有利于降低术后复发率。而新辅助化疗可以达到降低肿瘤分期目的，增加患者手术机会；
- 4、无手术或无放疗指征的播散性晚期肿瘤，或术后、放疗后复发转移的患者，可提高生存质量，延长生存期。

化疗常见毒副作用^[1,2]

局部反应

- 1、注射部位栓塞性静脉炎；
- 2、局部药物渗漏后的组织反应。

全身主要反应

- 1、胃肠道反应，如恶心呕吐，食欲不振，腹泻等；
- 2、骨髓抑制，造血功能变差；
- 3、皮肤和毛发反应，如脱发，皮疹，手足综合症等；
- 4、肝肾功能损害。

长期毒性

不育和第二原发肿瘤。

参考资料

[1] 曾益新等.肿瘤学[M].第四版.北京:人民卫生出版社,2014:343-350.
[2] 汤钊猷等.现代肿瘤学[M].第三版.上海:复旦大学出版社,2011:598-603.

肿瘤的药物治疗 (2)

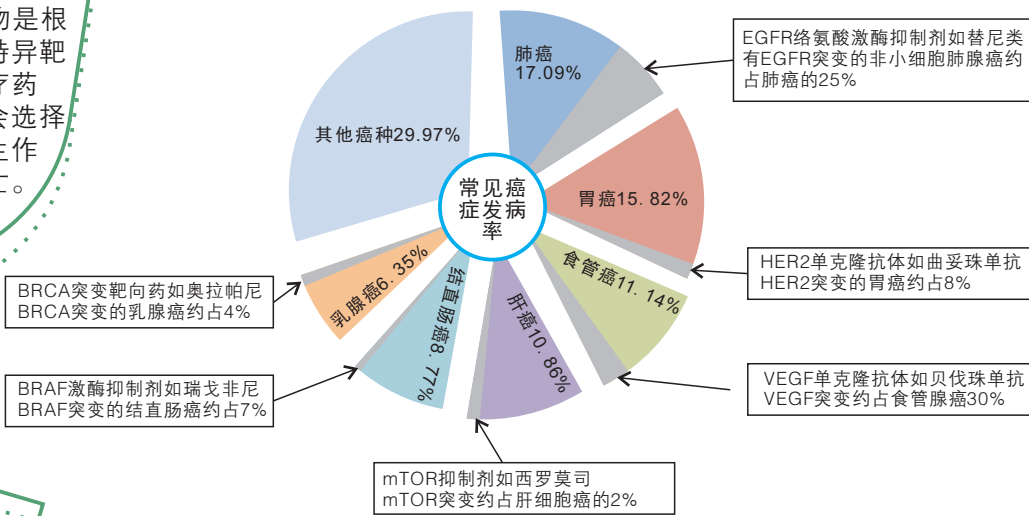
——分子靶向药物治疗

定义

分子靶向抗癌药物是根据恶性肿瘤具有的特异靶点来设计相应的治疗药物，药物进入体内会选择性地结合该靶点发生作用，致使癌细胞死亡。

常见癌症发病率

分子靶向药物参考适应症范围



靶点

- 1、特定抗原
- 2、特定受体
- 3、特定的酶或者蛋白质

分类

- 1、血管形成抑制剂
- 2、表皮细胞增殖抑制剂
- 3、单克隆抗体（蛋白质）
- 4、激酶抑制剂（小分子化合物）。

优点

高度的选择性，对部分癌症短期疗效显著，极少数癌症有长期疗效。

缺点

需要对癌症患者进行基因测序，根据其病变靶点进行个性化治疗。
目标单一，只能作用于有相应靶点的癌细胞，对大部分多基因突变的实体癌症效果较差。
价格较贵，也会产生耐药性

适应症

主要是淋巴瘤和白血病，以及部分癌症如非小细胞肺癌，乳腺癌和结直肠癌等的转移性病灶。

毒副作用

主要有腹泻，皮疹，发热，肝功能损伤，肾功能损伤等，也会损害机体的免疫功能，但相对于化疗药物毒副作用较轻。

FDA批准的部分常见药品

表1 单克隆靶向药物

名称	靶点	获批适应症/获批时间
利妥昔单抗（美罗华）	CD20	非霍奇金淋巴瘤/1997年
曲妥珠单抗(赫赛汀)	HER2(ERBB2/neu)	乳腺癌/1998年；胃癌/2010年
贝伐单抗(安维汀)	VEGF	结直肠癌/2004年；非小细胞肺癌/2006年 肾癌/2009年；脑癌/2009年
西妥昔单抗(爱必妥)	EGFR(HER1/ERBB1)	头颈部鳞状细胞癌/2006年 KRAS结直肠癌/2009年

表2 小分子靶向药物

名称	分子量	靶点	获批适应症/获批时间
伊马替尼(格列卫)	493.6	KIT,PDGFR,ABL	胃肠道间质肿瘤/2002年 多种恶性血液病/2001年
吉非替尼(易瑞沙)	446.9	EGFR	非小细胞肺癌/2003年
厄洛替尼(特罗凯)	429.0	EGFR(HER1/ERBB1)	非小细胞肺癌/2004年 胰腺癌/2005年
索拉非尼(多吉美)	464.83	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	肾癌/ 2005年 肝癌/2007年 甲状腺癌/2013年

编者注：

- 1、分子靶向药物近年来进展很快，针对某一靶点变异的癌种往往有明显疗效，不同癌种相应的靶向药物疗效不一，对有靶点的肺癌目前已列为首选治疗；
- 2、分子靶向药物针对大多数中国常见实体肿瘤(胃癌/肝癌等)有病变对应靶点的患者，通常仅延长患者是中位生存期1~2个月；
- 3、在大多数治疗方案中，分子靶向药物通常与化疗药物一并使用才能使患者受益；
- 4、价格较贵，一般治疗4~6个月费用为5~20万元不等，患者增加一个月生存期的成本约为2~10万元/月。但随着国产相应药物上市和政府集中采购的调控，情况正在得到较大改善。

参考资料

- [1] 曾益新等.肿瘤学[M].第四版.北京:人民卫生出版社,2014:351-353.
[2] 喻玮,裘云庆.分子靶向抗肿瘤药物作用机制的研究进展[J].中国药物评价,2013,30(5):271-277.

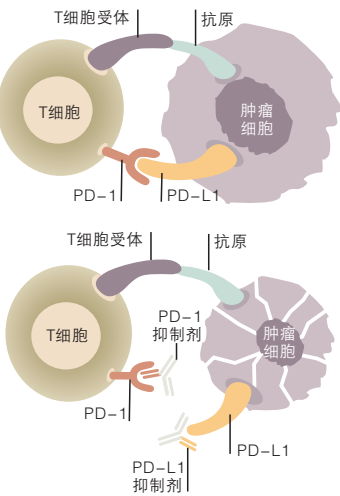
肿瘤的药物治(3)

——肿瘤的免疫治疗

定义和分类

肿瘤免疫治疗是通过重新启动人体自身免疫机制，恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应，从而控制与清除肿瘤的一种治疗方法。

主要分为肿瘤疫苗、免疫调节剂、免疫结合点阻断治疗和过继性细胞免疫治疗4种疗法。^[1]



PD-1/PD-L1抑制剂疗法

免疫结合点阻断治疗是通过解除癌症细胞对免疫系统的抑制，重新开启人体自身的免疫系统，让免疫细胞重新认识肿瘤细胞，对肿瘤产生攻击。

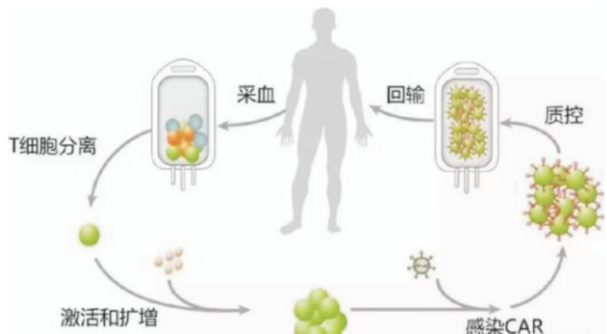
纳武利尤单抗（O药）	特定的非小细胞肺癌和黑色素瘤等	3.6万元/月
帕博丽珠单抗（K药）	特定的非小细胞肺癌和黑色素瘤等	3.0万元/月
特瑞普利单抗	特定的黑色素瘤	1.98万元/瓶
阿特珠单抗（T药）	特定的非小细胞肺癌和尿路上皮癌	国内未上市
Durvalumab（I药）	特定的非小细胞肺癌和黑色素瘤等	国内未上市

CAR-T疗法

过继性细胞免疫治疗是将患者免疫效应细胞附上特异性标记，把肿瘤的特征告诉免疫细胞，让它们去定位并造成杀伤

FDA批准上市的两种过继性细胞免疫疗法（CAR-T）

Kymriah（诺华制药）	特定的白血病	47.5万美元/疗程
Yescarta（风筝制药）	特定的淋巴瘤	37.3万美元/疗程



优缺点

优点

通过激活自身免疫系统或通过免疫细胞来杀灭肿瘤细胞，对所有能够识别的肿瘤细胞都能有效杀灭，对个别癌症可以彻底清除癌细胞。

缺点

- （1）在体内会产生免疫细胞攻击自身正常细胞而产生全身性的自身免疫病，以及细胞因子风暴导致的严重炎症。
- （2）不同肿瘤的基因变异多样导致逃避免疫监控的方式多样，对于发病率较高的多种实体肿瘤治疗效果目前很差。

应用

免疫检查点抑制剂对于淋巴瘤、白血病、皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌等的特定分型有明显的疗效；对中国发病率占49%，死亡率点60%以上的胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌疗效明显低于现有的化疗药物。

细胞免疫疗法(CAR-T)目前仅批准应用于25岁以下特定的少数淋巴瘤和白血病二线治疗，其适应症在中国发病率都很低。

现状

截止2019年10月，FDA已批准11种癌症免疫疗法（药物），这些获批的疗法中仅2种在国内上市。2018年，两款国产PD-1单抗——特瑞普利单抗和信迪利单抗被有条件批准上市，适应症分别为特定的黑色素瘤和霍奇金淋巴瘤。

中国网上流传的虚假宣传



编者注：

美欧日及中国尚未批准任何实体肿瘤中的CAR-T疗法上市，目前临床试验法规上应该全部为免费治疗。

在国内流行的CIK或CIK-DC免疫疗法早已被欧美放弃，因基本没有治疗效果，已没有医院使用。

参考资料

[1] 曾益新等.肿瘤学[M].第四版.北京:人民卫生出版社,2014:406-410.

如何寻找目前人类最好的治疗方法

最好的标准

- 1、治愈率增加或生存期最长
关键性指标
- 2、生存质量较高
提高生活质量，减少痛苦
- 3、符合患者及家属的个性化需求
根治欲望、风险、经济负担三个方面综合优化

癌症 ≠ 死亡
未来癌症患者长期带癌
生活和工作将成为常态

人类抗癌的最终目标

2012年9月《新英格兰医学杂志》刊载了《癌症研究200年》一文，指出：“癌症之战才刚刚开始，要想取得最终胜利还有很长的路要走”。

该文回顾了创刊200年以来人类与癌症抗争的历史进程，认为“癌症研究初露萌芽”，“癌症的研究已经从过去的‘黑匣子’状态过渡到了今天的‘蓝图’规划阶段”。

在系统回顾（手术、放疗、化疗、免疫、靶向等）几大疗法得失的同时，该刊特别强调：“无论癌症治疗是否变得容易，预防仍然是最重要的。”而“预防癌症的重中之重是改变人们的生活习惯”。

20世纪60年代末，美国所有癌症的5年相对生存率为38%，而现在是68%。该文总结说：“总而言之，把癌症转变成可治愈或慢性疾病的前途是光明的，当然道路也是曲折的”。

英国帝国医学院的肿瘤学教授卡罗尔·西克拉在名为《癌症2025：癌症医护的未来》的报告中写道：“到了2025年，癌症将会和糖尿病、心血管疾病以及哮喘一样成为慢性病，虽然会影响患者日常生活，却不会导致必然死亡”。

注：2018年美国癌症发病率排名第一的乳腺癌（发病率15.48%），排名第三的前列腺癌（发病率9.49%），长期生存率已高达90%–99%。排名第四的结直肠癌（发病率8.08%），早中期患者长期生存率也达71–90%。实际上已成为慢性病。

中国多发的胃癌、食管癌、肝癌美欧研究投入很少，目前手术治愈率及5年生存率均远远低于美欧多发的常见癌症。

目前人类循证证据等级最高，
相对最好的治疗方案

美国国立综合癌症网络（NCCN） 各癌种临床实践指南

- 1、第一步先按指南做
- 2、疗效不满意时再寻找新治疗方法，届时鼓励患者加入国家批准的临床试验



编者注：如何得到最好的治疗

- 1 努力寻找医德较好的专业医生
- 2 以患者的利益最大化原则与医生沟通
- 3 主动承担可能发生的风险，鼓励医生按照循证医学原则治疗



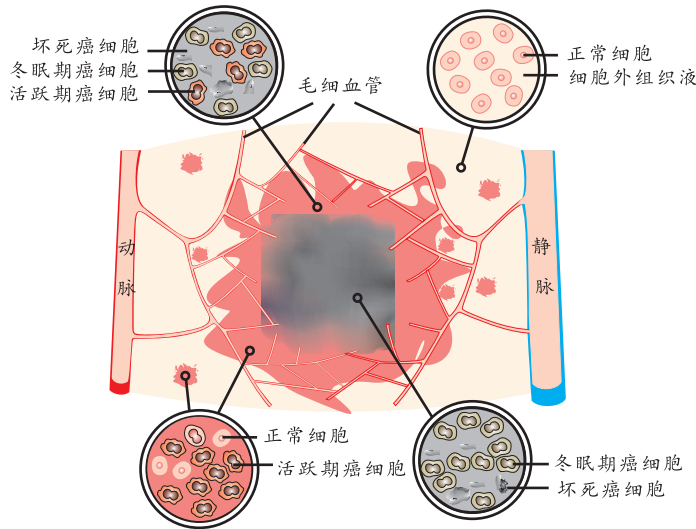
为什么抗癌新药对实体肿瘤疗效上升有限

不同生长阶段的肿瘤变化

初始生长阶段：癌细胞数量少，组织结构未发生明显变化，微环境与正常组织类似；

启动进展，无序增殖阶段：癌细胞数量增加，密度增大，肿瘤组织核心部位产生一定压力，药物仍然可以顺利传输到肿瘤组织主要区域；

肿瘤组织块形成，开始浸润扩散阶段：癌细胞大量增殖，组织间质成分增加，内外形成明显的压力梯度，血管和淋巴管破裂缺失，核心区癌细胞部分开始进入休眠期（G0期），药物传输开始受阻。



肿瘤组织块长大，向全身扩散阶段：原发病灶为明显的占位性组织，其内部血管和淋巴管严重破裂缺失，癌细胞60~90%进入休眠期（G0期），药物传输严重受阻，临床表现耐药性极强。

肿瘤内部组织间质的变化及对药物传输的影响

	特征 变化	影响
血管	曲折 分布数量下降 密度减少	降低分子传输系数， 延长分子分布时间， 增大组织间质压力， 使药物分子在组织周边滞留难以进入肿瘤组织内部
淋巴管	缺失	
细胞密度	变大	
间质空间	变大：1~5倍	
胶原蛋白含量	增高：0~10倍	
多糖含量	增高：0~10倍	
组织形状	不规则	

为什么分子靶向药物只对少数患者有效

癌症是DNA遗传基因变异导致的疾病。突变基因越多的癌细胞，分子靶向药物的疗效越差。针对某些特定靶点的抗癌新药通常只对少数突变基因少的患者有效。

以肺癌为例：肺癌患者平均每人基因序列位点变化数目接近5000个。从基因序列位点的变化来分类，中国每年新增的70多万肺癌患者，可以分为几万种疾病；也可以简单分为以下三类：

长期大量吸烟的肺癌患者，多数为小细胞肺癌，平均基因突变为数百个至上千个，分子靶向和免疫治疗药物基本无效。

喜欢吸烟的肺癌患者多数为非小细胞鳞癌，基因突变数为几十到几百个，分子靶向药物基本无效，免疫治疗药物有一些疗效。

不吸烟的肺癌患者通常为非小细胞腺癌，基因突变数仅18~22个，分子靶向和免疫治疗药物通常有效。针对其中一些有特定基因突变的肺癌患者，某些靶向治疗药物，可以显著延长患者的无进展生存期和中位生存期。

小幽默：

如果您的基因特别好，您可以放心的抽烟喝酒。基因的突变也会有限，基本不会患上癌症。
简单的判断方式是您的父母抽烟喝酒也很高寿，如果是，恭喜您！
但重度吸烟也会使您患心血管疾病和肺衰的概率较大幅度上升，有利于锻炼自己的意志和减轻社会养老金负担。

为什么晚期肿瘤难以控制^[1, 2]

肿瘤的耐药机制

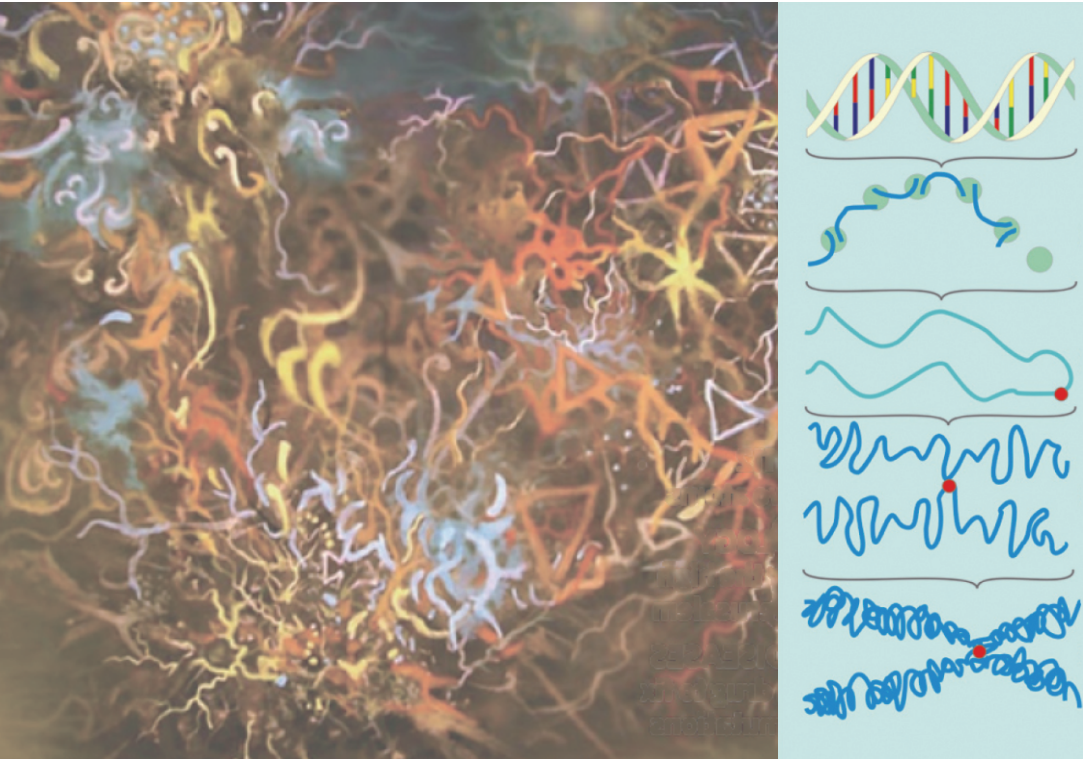
肿瘤细胞群体内具有内在的、高度有序发展的抗药能力，无论是细胞毒类药物还是分子靶向药物，均未能克服耐药问题。

肿瘤的耐药通常指在常规药物治疗若干疗程后，肿瘤体积持续增大。这并不意味着药物未能杀伤肿瘤细胞，而是被杀伤的细胞低于增殖的数量，导致肿瘤细胞数量的净增加。

耐药可分为天然性耐药和获得性耐药，以及永久性耐药和暂时性耐药。天然性耐药是指肿瘤一开始就对某种药物缺乏反应，获得性耐药是指在有效治疗一段时间后出现的耐药。

肿瘤的耐药性是影响化疗疗效和肿瘤根治的重要原因。如果没有耐药，肿瘤的药物化疗很可能就如同抗结核治疗一样有效。目前人类抗癌药物在战胜耐药方面进展甚小。

注：晚期肿瘤患者，通常各脏器及基本系统的细胞已经衰老，或经多次治疗后损伤，易发生严重不良反应，导致医生难以用药。



1、突变产生的耐药

实验表明每次有丝分裂耐药性突变的发生率为 10^{-3} – 10^{-7} ，而目前常规检测手段能够发现的最小肿瘤约为1g，细胞数是 10^9 个，这意味着在诊断前很可能已经存在耐药细胞。

(1) 肿瘤细胞具有遗传不稳定性，在增殖过程中可以自发突变而获得耐药性；

(2) 凋亡途径受阻，例如抗凋亡基因表达增加，凋亡基因表达减少。凋亡通路的异常，不仅是细胞发生恶性转化的原因之一，也是肿瘤耐药的重要机制。

2、细胞增殖动力学与耐药

处于增殖周期中不同时期相的肿瘤细胞对化疗药物的敏感性存在差异，通常静止期(G0期)的细胞对药物最不敏感。许多实体肿瘤处于生长曲线平台期，生长比例较小，随着肿瘤体积增加，G0期细胞比例越来越大，故其对治疗药物反应性较差，是肿瘤耐药的重要原因之一。

3、肿瘤耐药的生物化学机制

生物化学因素引起耐药性，包括：

- (1) 药物摄取减少，药物排出增加；
- (2) 肿瘤细胞内靶水平和结构的改变，药物在胞内激活减少，失活增多；
- (3) 肿瘤细胞DNA损伤的修复增强。

4、产生耐药的药理学原因

- (1) 细胞内不能达到有效药物浓度，因而不能产生原有的杀伤效应；
- (2) 药物不能有效的转运到身体的某些组织。如：血脑屏障、腹膜屏障等导致药物不能到达肿瘤部位。

参考资料

[1] RolandT. Skeel, SamirN.Khleif. 癌症化疗手册[M]. 科学出版社,2012:15–19.
[2] 孙燕.临床肿瘤学高级教程[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2017:211–215.

中国外科肿瘤 治疗水平现状



外科手术切除是大多数实体肿瘤最有效的治疗方法。大部分原发和局部扩散(早、中期)的肿瘤可以通过手术切除达到较高的治愈率。

随着手术器械的创新和技术进步，过去风险极大的颅脑和胸腔肿瘤切除手术，现在均能安全的进行。

一流医生

能在循证医学原则指导下，制订出最适合患者的详细手术治疗方案，并在手术操作时遵循“无瘤化”原则，尽量做到R0切缘，并按规范要求清除易扩散转移的淋巴结和单发转移病灶。

二流医生

能根据个人的专业经验结合患者的具体情况制订出较安全的手术治疗方案，在手术操作时尽量做到R0切缘，并适当清除周边易扩散转移的淋巴结。

三流医生

根据个人的专业经验并结合患者的具体情况（病情、基础疾病、经济能力）等，在围手术期安全的前提下，根据医院和个人的获益大小、手术方便程度等因素来给患者进行手术。

超一流医生

以循证医学理念为基础，患者治愈率最高化为原则，在手术环节尽可能做到R0切缘并处理残留的癌病灶和脱落的癌细胞，对周边淋巴结进行认真规范的清扫。

实际操作时顶着手术并发症增加，医疗风险加大的压力，对术中发现的微小癌病灶、高度怀疑隐匿的癌病灶事先制订预案，及时用温热化疗、术中放疗、化疗或区域性缓释化疗等新治疗方法处理残留癌细胞，降低患者复发率。

以胃癌切除手术为例简介

一流水平的医生

手术中基本遵循“无瘤化”原则，实施二站淋巴结清扫(D2)术。在手术环节尽可能减少癌细胞脱落，努力做到肿瘤切缘阴性、干净。在关腹前用蒸馏水多次冲洗，并对冲洗排出的液体离心沉淀，作细胞学检查（或使用化疗药物溶液冲洗）腹腔，以减少癌细胞种植转移。对腹膜转移和隐匿的三、四站淋巴结，通常不进行处理。

二流水平的医生

实施一站淋巴结清扫(D1)术。在手术安全的前提下切除肿瘤，切缘大致符合规范。不处理腹膜转移及脱落的癌细胞（在关腹前仅用生理盐水冲洗一下手术野），尽量缩短手术时间，使患者早日出院。

三流水平的医生（通常在二甲及科室承包医院）

仅以切除肿瘤+手术安全为目标。

操作过程中缺乏肿瘤手术“无瘤化”意识，切缘简单化，对淋巴结基本不清扫。手术时间短、并发症少且住院期间辅助用药也少，总住院费用低，病人出院也快。不足之处是胃癌复发快，患者生存期短。

超一流水平的医生

在严格遵循手术“无瘤化”原则，对胃癌进行规范的D2手术同时，对术中发现的腹膜转移病灶、可能产生切缘阳性的残癌部位，及时进行术中干预（如IP腹腔温热化疗、区域性缓释化疗）。

美日温热化疗术中干预可以使术中发现腹膜广泛转移微小病灶的胃肠肿瘤患者，平均中位生存期从现行常规手术的4~6个月，延长到几十个月，近一半的患者达到5年生存率(治愈)。缺点是手术复杂、时间大幅度延长、术后并发症很严重及住院费用大幅度上升。



参考资料
著作权登记号:国作登字-2020-A-00977710

中国内科肿瘤治疗水平现状

对药物通过血液传递可接触到全部癌细胞的癌症(如绒癌、恶性淋巴瘤、白血病等),可以达到基本治愈或长期带癌生存。

对药物通过血液传递可达到大部分癌细胞的癌症,可以有效抑制、控制癌细胞的生长,达到短期明显有效,延长生存期,提高生存质量的目标。

对外科、放射科治疗后复发、广泛转移的晚期癌症患者,可以通过化疗、分子靶向药物“精准”治疗和免疫治疗,达到控制或延缓肿瘤生长速度,延长生存期,提高生存质量的目标。



一流医生

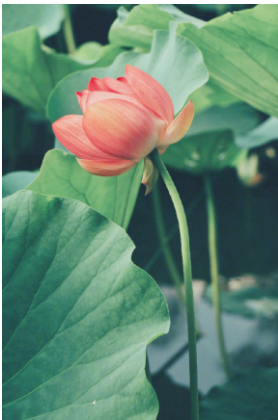
按循证医学原则,在参考最新的专业指南(NCCN临床实践指南)+个人的专业经验+患者的具体情况(病情、基础疾病、抗癌治疗获益和负担等)的基础上,将三者综合制订出最适合患者的治疗方案。

二流医生

根据个人的专业经验结合患者的具体情况(病情、基础疾病、抗癌治疗获益和负担等)二者综合产生较适合患者的治疗方案。

三流医生

根据个人的专业经验,患者的具体情况(病情、基础疾病、经济能力),以医院和个人的获益大小、医疗安全为主来制定患者的治疗方案。



超一流医生

临床科研意识强。能针对目前缺乏有效治疗手段的不同分期癌症患者,以循证医学理念为基础,设计新的治疗方案或积极主持制订、参加新药或新治疗方法的临床试验。探索取得患者获益的高等级循证医学证据,逐步改写各国临床诊断、治疗规范或指南。

中国放射科肿瘤治疗水平现状

对放射线高度敏感的肿瘤(如淋巴类肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤等),可以使肿瘤消失;

对放射线中度敏感的肿瘤(如大部分鳞癌、头颈部肿瘤等)可以使肿瘤得到较好的抑制和杀灭,通常疗效高于化学药物治疗;

对放射线低度敏感的肿瘤(如大多数腺癌、中枢神经系统瘤、软组织 and 骨恶性肿瘤等)疗效通常低于化学药物治疗。癌细胞的放射敏感性与分化程度相关,细胞分化程度越高,放射敏感性越低;

对放射线不敏感的肿瘤为纤维肉瘤、骨肉瘤、黑色素瘤等。

一流医生

按循证医学原则,在参考最新的专业指南(NCCN临床实践指南)+个人的专业经验+患者的具体情况(肿瘤形状、大小、基础疾病、预期获益和负担等)的基础上,将三者综合制订出最适合患者的三维或四维调强放疗方案。

三流医生

根据个人的专业经验,患者的具体情况(病情、基础疾病、经济能力),以医院及个人获益大小、医疗安全为主来制定患者的放疗方案。

超一流医生

以循证医学理念为基础,患者潜在利益最大化为核心,针对目前缺乏有效治疗手段的癌症患者,积极探索采用放化疗结合、内外放疗结合、放疗与区域性缓释化疗相结合等创新的,有望患者获益的新治疗方法。逐步取得患者获益的循证医学证据,改写各国临床放疗规范和指南。



参考资料

著作权登记号:国作登字-2020-A-00977710

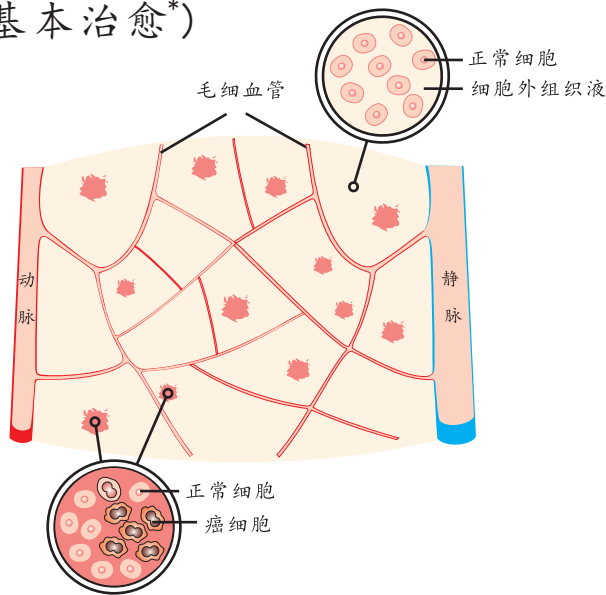
癌症病灶的三分类法

——根据药物与癌细胞接触程度难易分类

(预计2030~2040年被临床认同)

第一类：药物可接触到全部癌细胞的癌病灶 (全身给药可基本治愈*)

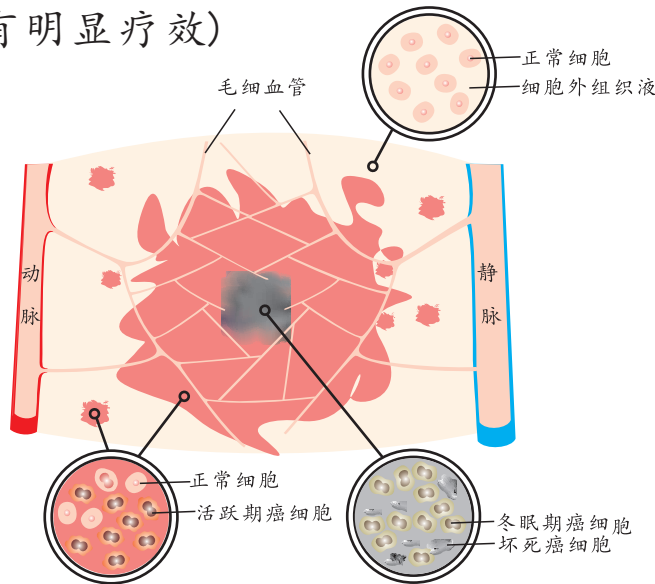
癌病灶内外供血系统正常；
药物通过毛细血管、组织液
可以接触到全部或绝大部分癌
细胞，进入细胞内产生疗效。
如：绒癌、血液病、部分恶
性淋巴瘤等



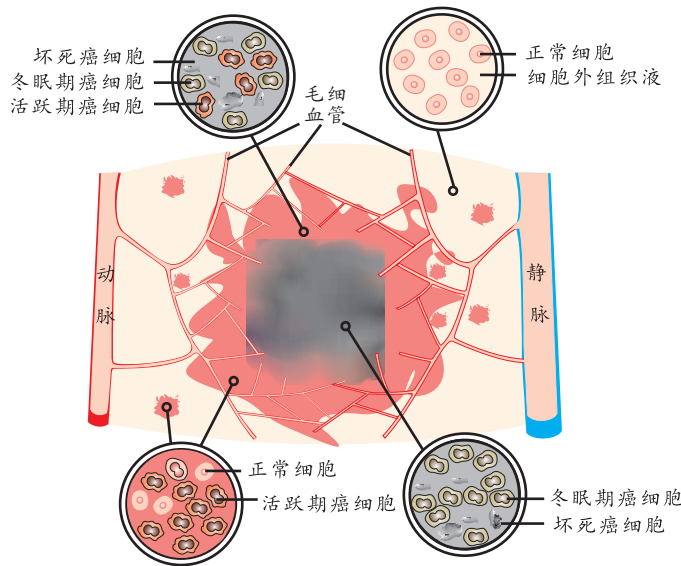
*：有原发性耐药的癌症细分病种除外

第二类：药物能接触到大部分癌细胞的癌病灶 (全身给药有明显疗效)

癌病灶周边供血系统丰富，但
内部供血较差；
药物能接触到原发病灶/或转
移病灶大部分的癌细胞。
如：小细胞肺癌、黑色素瘤、
乳腺癌等原发病灶/或非小细胞
肺癌、食管癌、胃癌、结直肠
癌的转移病灶等



第三类：药物只能接触较少部分癌细胞的癌病灶 (全身给药治疗效果差)



原发病灶体积较大(长径
3~8cm);
内部60~90%为供血很
差，处于冬眠期或坏死的
癌细胞；
药物只能接触到周边少
量供血丰富区域的癌细胞
如：原发性食管癌、胃
癌、肝癌、结直肠癌、非
小细胞肺癌、胰腺癌等

编者注：

研究发现癌症化疗的疗效，跟药物与癌细
胞接触的难易程度密切相关。
根据药物与癌细胞接触的难易程度，将癌
症病灶简易划分为三类，是一种简单实用的
新分类方法。
作为现有复杂癌症分类方法的补充，有利
于人类清晰的理解各种抗肿瘤药物在治疗不
同癌病灶时，疗效差异很大的原因。
在新药研发、临床治疗方案选择时，有利
于临床医生和研究人员作出如何使患者受益
更大的决策。



参考资料

著作权登记号:国作登字-2020-L-00977707

癌症的通俗分期及癌细胞行为简介

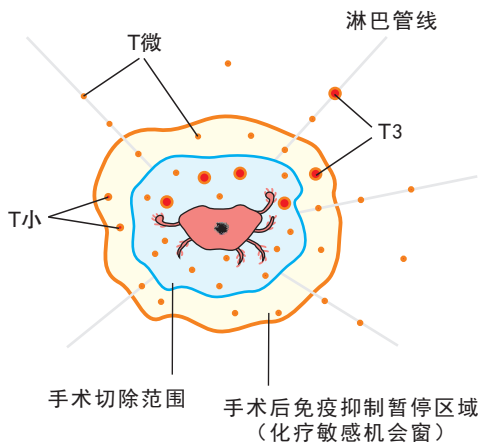
早期癌症/原发病灶

通常体检或因普通疾病做专项检查时发现。

原发肿瘤病灶因癌种不同，总体积约黄豆至鸡蛋黄大小，癌细胞数量为几亿至几百亿。

此时癌病灶每天约有成千上万的癌细胞脱落进入周边组织液中、经淋巴系统或直接进入血液，其中99.99%的癌细胞均能被血液的机械作用力及人体免疫系统所杀灭。万分之一的癌细胞通过毛细血管的间隙转移到人体其他部位后，仅能缓慢增长形成几千至几百万个癌细胞组成的团块，难以被影像学检查时发现。

临床表现为身体基本正常，影像学检查无淋巴结转移。



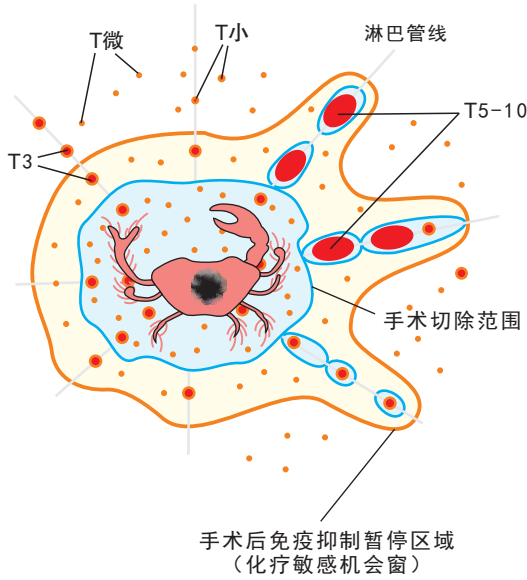
中期癌症/局部扩散

一般在有癌症引起的临床症状或体检专项检查时发现。

原发病灶总体积因癌种不同通常为大花生米至鸡蛋般大小，癌细胞数量为近百亿至上千亿个。已发生多处淋巴结肿大的转移病灶。

原发病灶每天约有成千万到几亿的癌细胞向组织液、淋巴系统及血液中扩散，形成若干个淋巴结增大的肿块。进入血液的癌细胞绝大部分能被血液的机械作用力及人体免疫系统所杀灭，虽然有少量癌细胞不断通过毛细血管的间隙向人体其他部位转移，但仍然可被人体的免疫系统有效抑制，仅能形成几千至几百万个癌细胞组成的微小病灶。影像学检查显示无远处转移。

临床表现为原发病灶较大及淋巴结肿大，挤压周边神经及正常组织可引起疼痛、吞咽困难、咳嗽等疾病症状。影像学检查显示肿瘤占位和淋巴结转移，尚无明显远端器官转移发生。



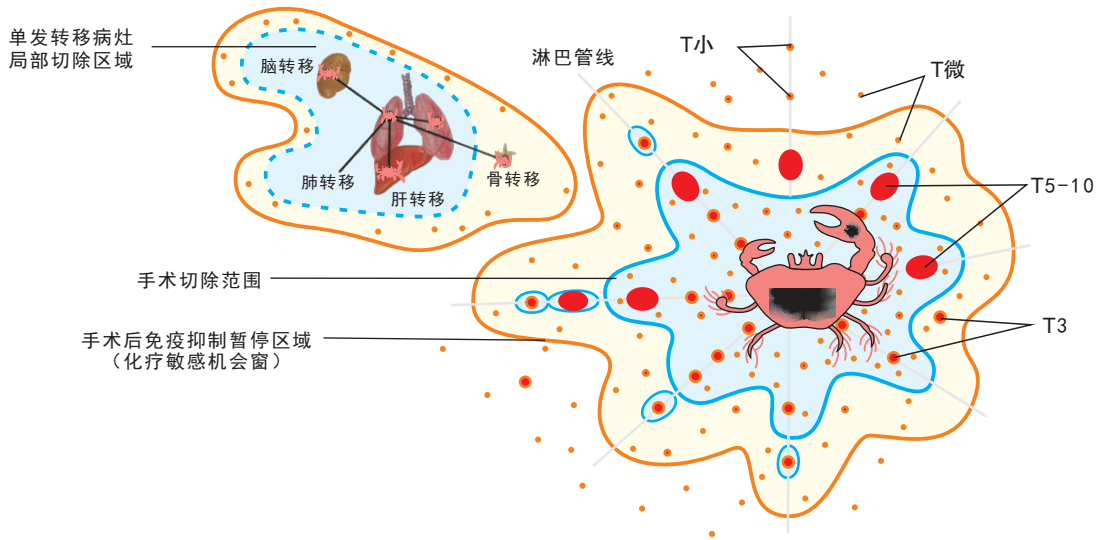
晚期癌症/有远处转移

一般在有癌症引起的严重临床症状或去医院治疗其他普通疾病时发现。

癌症原发病灶体积因癌种不同通常为肿瘤长径3~10cm大小，癌细胞数量为千亿至万亿个。影像学检查发现除多处淋巴结肿大外，全身已有一处或多处组织器官有癌转移病灶。

此时原发病灶和转移病灶每天约有几亿到几十亿的癌细胞向全身增殖扩散；虽然很多癌细胞能被血液的机械作用力及人体免疫系统所杀灭，但原发病灶、肿大的淋巴结、转移病灶的癌细胞总数均在不同程度的扩大或增加。人体免疫系统杀灭或抑制癌细胞的功能明显减弱。

临床表现为原发病灶增大及淋巴结肿大，挤压周边神经及正常组织引起强烈疼痛、吞咽困难、咳嗽带血等较严重疾病症状。影像学检查显示肿瘤占位较大和淋巴结转移较多，已有明显的一处或多处远端癌转移病灶产生。



临床前期

身体某一部位已产生原位癌病灶，其癌细胞数量从100至100万个不等。癌病灶体积从肉眼看不见至虾籽般大小。偶尔有若干个癌细胞脱落进入细胞外组织液，再通过淋巴回流至血液中，基本上能被人体免疫系统全部消灭。

临床前期时癌原发病灶从虾籽生长到花生米般大小，因癌种及患者免疫系统强弱不同而异，可短至数月。但大多数通常需要5~30年时间。

临床特征：人体无任何临床症状，影像学检查指标全部正常。肿瘤标志物检查偶尔会出现“假阳性”。

临床前期“患者”就是一个健康的人，退休老人多数都属于临床前期。

隐匿的癌细胞团块

- T微：0.5毫米大小
几千至50万个癌细胞组成的团块，可以被人体免疫系统有效抑制，基本不增长。
- T小：1.5毫米大小
100万~500万个癌细胞组成的团块，可以被原发肿瘤、人体免疫系统有效的抑制，倍增时间按年计。
- T3：3毫米大小
1000万~3000万个癌细胞组成的团块。受原发肿瘤及人体免疫系统的抑制，倍增时间按月计。

植入剂与区域性缓释化疗

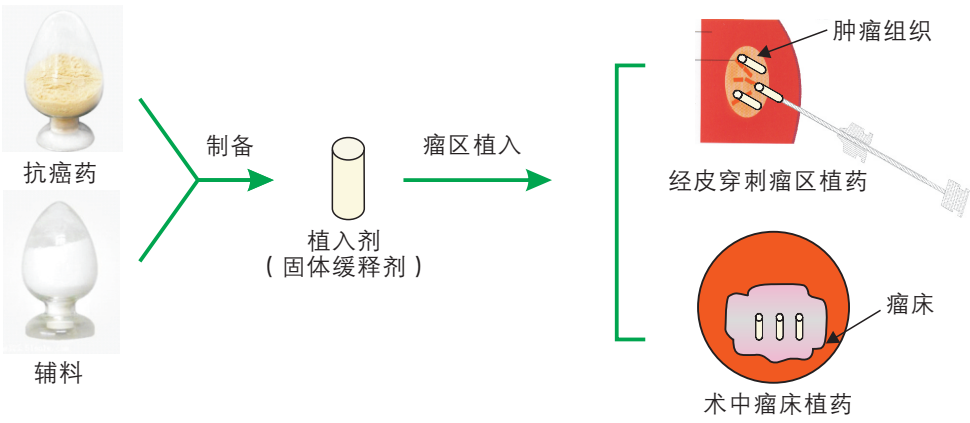
植入剂定义

药物植入于人体组织间质或皮下，直接在细胞外组织液中缓慢释放、长期发挥作用的制剂。

区域性缓释化疗定义

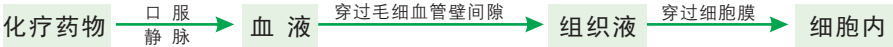
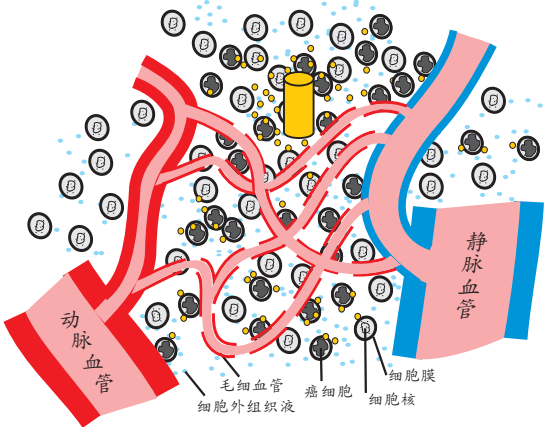
- 1、药物不经过血液，直接释放于人体特定部位的细胞外组织液中；
- 2、维持较高药物浓度和较长作用时间；
- 3、基本没有全身性不良反应。

植入剂治疗癌症总思路



植入剂药物直接缓慢释放在癌细胞外组织液中，部分进入细胞内，部分通过淋巴、毛细血管向全身扩散

静脉化疗时药物先回流到心脏，再通过动静脉之间的毛细血管壁间隙进入细胞外组织液，再进入癌细胞后发生作用。

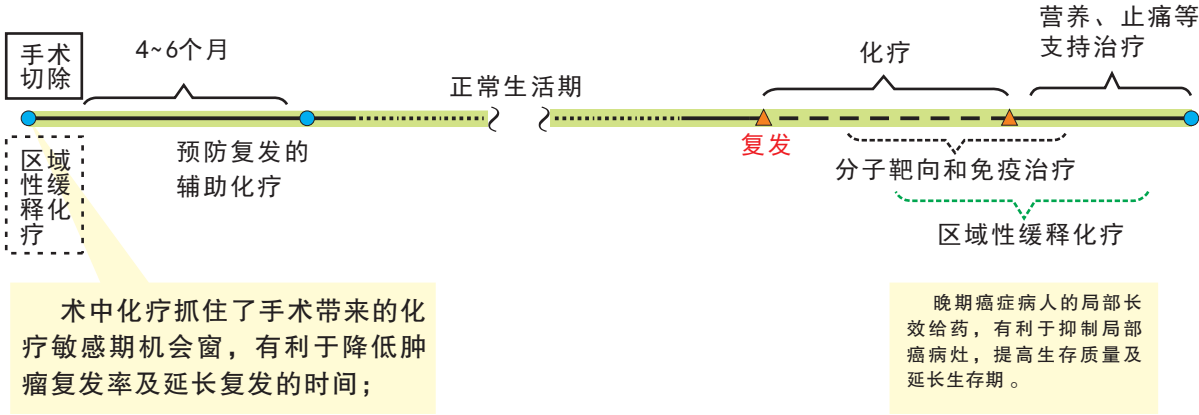


人体水分及化疗药物分布：

层次	位置 (水分)	状态	药物利用
第一层	血液 (5%)	全身循环快速运动	全身利用、随各脏器血流量大小分配
第二层	细胞外组织液 (15%)	组织互相分离，组织液在组织内部缓慢运动	各脏器分别吸收及代谢
第三层	细胞内 (40%)	分子运动	药物在癌细胞内产生疗效 正常细胞内产生不良反应

姚泰，《生理学》全国高等医药院校七年制临床医学专业教材，人民教育出版社.2003；ISBN 7-117-04070-X/R · 4071

癌症患者治疗过程简图



编者注：

手术中区域性缓释化疗将是人类未来30年提高早、中期恶性肿瘤治愈率方面，患者受益最大的研究方向。可在国内外形成新的高新技术产业增长点，潜在市场需求几百亿美元/年。

编者注：

植入剂晚期肿瘤部位局部给药，没有全身性毒副作用，在其它抗肿瘤药物不能使用的某些情况下抗肿瘤植入剂仍可使用。国内外新增市场需求可达几十亿元/年。

参考资料

著作权登记号:国作登字-2020-L-00977708

植入剂与普通抗癌新药的差异

植入剂抗癌新药特点

- 1、国内外独特的局部缓释化疗抗癌新药
- 2、人类从全身用药走向局部合理用药的创新探索
- 3、植入剂不是口服、血液给药的缓释剂

与分子靶向、免疫类抗癌新药的巨大差异

植入剂：早、中期癌症患者手术中区域性缓释化疗，主要目标是提高治愈率/降低复发率
分子靶向、免疫类抗癌新药：晚期癌症患者全身用药，主要目标是延长患者生存期

价值

外科术中植入剂区域性缓释化疗是人类未来30年控制癌症过程中，患者提高治愈率/受益最大的研发方向。患者平均每延长1个月生存期成本仅为一般抗癌新药的2~10%
可新增国内市场需求约200亿元/年、国际约150亿美元/年

植入剂与分子靶向、免疫类新药研发目标及适应症差异

分子靶向、免疫类新药	植入剂新药
适应症： 晚期及不能手术的患者	适应症： 原发病灶、局部转移可以手术的患者
研发目标： 1、总生存期（OS）增加1~12个月 2、患者治愈率增加 0.1~1%	研发目标： 1、总生存期（OS）增加6个月~∞ 2、患者治愈率增加 5~15% 3、使Ⅰb~Ⅲ期胃肠癌症患者取消术后预防复发的辅助化疗（住院次数从现在国内外标准的5~7次减少到1次）

植入剂抗癌新药

抗肿瘤植入剂不经过血液、直接在细胞外组织液中缓慢释放药物，形成区域性缓释化疗，是人类治疗实体癌种的新方法，是不同于化学细胞毒类、分子靶向类、免疫治疗类新药的新的药物研发方向，产生新的临床价值如下：

主要市场：

与各种手术治疗相配合提高Ⅰb~Ⅳa期实体肿瘤临床疗效，增强或未来探索替代术后预防复发的辅助化疗；

未来市场：

- (1) 扩大手术和微创治疗的适应症范围；
- (2) 与放疗配合增加癌细胞敏感性，提高疗效，降低不良反应；
- (3) 与化疗、分子靶向、免疫类药物一起联合治疗，改善患者局部症状，提高疗效和生存质量，延长生存期。

创新的使用价值和新增市场需求可在国内形成上百亿人民币，全世界上百亿美元的新市场。

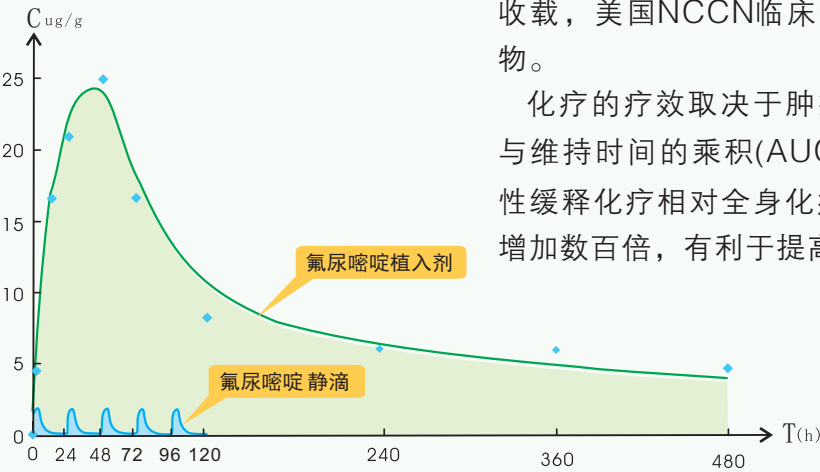
关联阅读

癌症病灶的三分类法 45页

有效性(基本原理)

植入剂属改变给药途经的Ⅱ类新药，其有效成分顺铂、氟尿嘧啶、阿霉素等均为中国药典收载，美国NCCN临床指南推荐的一线化疗药物。

化疗的疗效取决于肿瘤部位的有效药物浓度与维持时间的乘积(AUC=C×T)，植入剂区域性缓释化疗相对全身化疗，肿瘤部位的AUC可增加数百倍，有利于提高疗效。



参考资料

著作权登记号:国作登字-2020-A-00977711

术中区域性缓释化疗理论基础

1、肿瘤细胞的生物学特性^[1, 2]

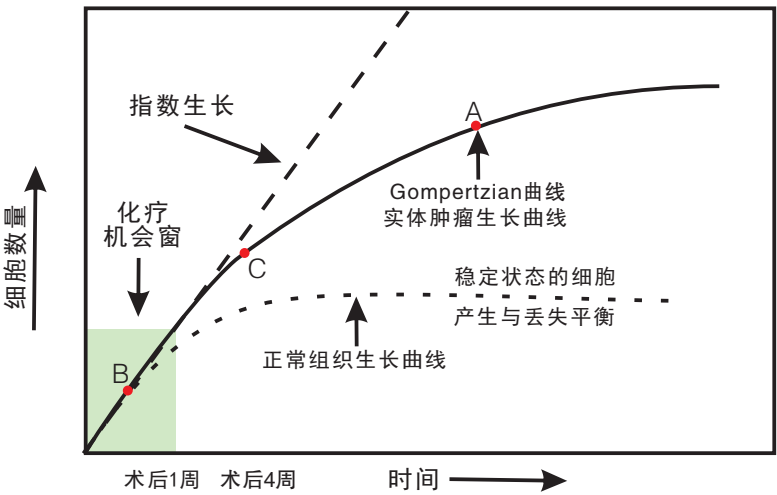
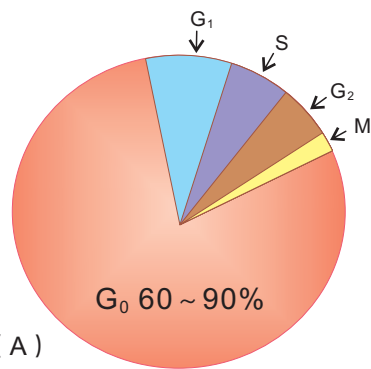


图1. 肿瘤细胞生长Gompertzian曲线
A、B、C点细胞生物学特点



肿瘤的生长符合Gompertzian^[2]曲线，图(A)表示术前肿瘤细胞的生物学特性，其特点为此时肿瘤负荷较大，细胞生长分数减小，倍增时间变长，G0期细胞占60~90%，即大多数细胞处于非增殖状态，肿瘤对化疗药物不敏感。

Goldie和Coldman^[2]提出耐药发生率与肿瘤大小呈一定的函数关系，实验表明每次有丝分裂耐药性突变的发生率约为 10^{-6} 。常规检测手段能够发现的最小肿瘤细胞数约 10^9 个，说明在诊断前已经存在耐药细胞。所以该时期的细胞对化疗药物敏感度很低，化疗效果较差。

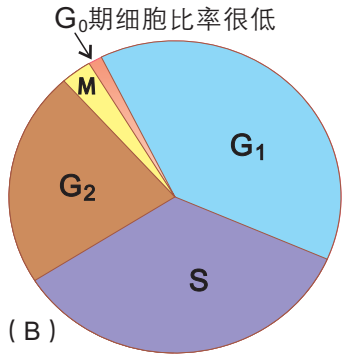


图(B)表示早期或根治性手术后，肿瘤细胞的生物学特性。其特点为，术后肿瘤负荷大幅度降低，残留癌细胞几乎全部进入增殖阶段，近于指数增长，G0期细胞占比非常小，对化疗药物极为敏感。

根据Norton-Simon模型^[2]，化疗杀伤肿瘤细胞的比例是随时间变化的，与此时Gompertzian生长曲线上的生长速率成正比，因此化疗对肿瘤负荷大的杀伤比例低于负荷小的肿瘤，小肿瘤的缓解率较高。手术是减小肿瘤负荷的有效手段，肿瘤负荷减小后，可以增加对化疗药物的敏感度。

另外，Fisher的著名动物实验（University of Pittsburgh）也表明，原发灶切除后24小时内残留癌细胞就会发生动力学的改变，细胞负荷降低增殖比率升高，大量的G0期细胞进入增殖期（如图B所示），并呈现加速增殖的态势，一周后即可增长为肉眼可见瘤灶^[3]。

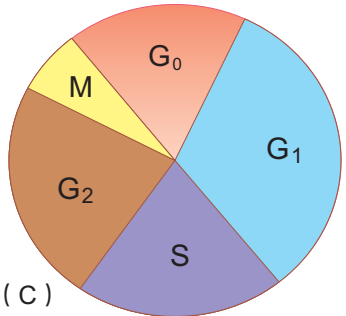
所以当根治性手术切除后，肿瘤负荷减小，肿瘤细胞呈指数生长，这时如果及时给予药物化疗，其药物敏感度很高，化疗效果较好。



B点：术后残留的亚临床病灶中
各时相细胞比例

图(C)表示根治性手术后3-4周（临床现状），肿瘤细胞的生物学特性。其特点为，相比于指数生长期的肿瘤，肿瘤负荷增加，G0期细胞数增加，约占细胞周期的10%-30%，细胞增殖速度减缓、耐药性增加。

临床上，通常采用术后休息3-4周，再进行常规的术后辅助化疗方案。从细胞生物学特性来看（Gompertzian曲线），该时期错过化疗的最佳时期。



C点：手术四周后癌病灶内
各时相细胞比例

2、术中及时用药的优势

综上所述：手术后残留癌病灶发生了质变，G0期细胞数量比例大幅度降低，癌细胞进入了对化疗药物敏感的快速增殖期，形成了化疗敏感机会窗。但这种机会窗术后一周逐渐消失。

在术中第一时间对残留的癌细胞使用药物，抓住化疗敏感机会窗，较长时间维持较高的药物浓度，使处于增殖期的癌细胞尽可能长时间的接触药物，有利于有效的控制残留癌细胞的增殖和降低患者术后复发率。

参考资料

- [1] Roland T. Skeel, Samir N. Khleif. 癌症化疗手册[M]. 科学出版社, 2012: 5-19.
- [2] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017: 211-215.
- [3] Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. Cancer Research 43, 1488-92, 1983.

著作权登记号: 国作登字-2020-L-00977708

国内外术中化疗简介

动物术前、术中、术后不同时间化疗的疗效对比研究
肝癌原位移植瘤，5-Fu辅助化疗，剂量为20mg/kg·次

序号	分组	给药时间	治疗方式
1	手术前化疗组	建模后术前d1-d5	d7手术切除
2	术中化疗组	术中d1-d5	手术切除
3	术后常规化疗组	术后d3-d7	手术切除
4	单纯手术切除组	-----	d3手术切除
5	单独5-Fu腹腔化疗组	d3-d7	非手术
6	对照组	(NS) d1-d5	仅注射生理盐水 (NS)

结果：术中化疗效果显著优于其它组
1、术中化疗组的宿主生存期（中位数127天）明显长于对照组（中位数53天）和其他治疗组；
2、术中化疗组淋巴结转移率为20%，其余各组达63-100%；
3、术中化疗组腹腔内癌症复发率明显降低，50%(5/10)的裸鼠在150天观察期无肿瘤复发。

参考文献：
Rashidi B, An ZL, Sun FX, et al. Efficacy of intra-hepatectomy 5-FU on recurrence and metastasis of human hepatocellular carcinoma in nude mice[J].International Journal of Cancer , 2001, 91(2):231-235.

胃癌患者腹腔温热化疗八个临床研究

时间	研究者	样本数	五年生存率%	P值
1988	Koga et al.	26 / 21	63 / 43	0.04
1994	Hamazoe et al.	42 / 40	61.3 / 52.5	0.02
1995	Yonemura et al.	79 / 81	55 / 38(三年)	0.052
1995	Ikeguchi et al.	78 / 96	51 / 46	NS
1999	Yu et al.	125 / 123	54.1 / 38.1	0.0278
1999	Fujimoto et al.	71 / 70	69 / 55	0.0362
1999	Hirose et al.	15 / 40	39 / 17	0.0142
2001	Yonemura et al.	48 / 47	61 / 42	0.019
五年生存率：实验组56.7% 对照组41.5%				

参考文献：
Kaiumarz S. Sethna, Paul H. Sugarbaker. New prospects for the control of peritoneal surface dissemination of gastric cancer using perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. Cancer Therapy,2004,2:79-84 .

美国华盛顿癌症中心Sugarbaker教授等对有腹膜转移的胃肠晚期肿瘤患者坚持术中腹腔温热化疗，术中腹腔给入顺铂和丝裂霉素治疗90分钟，术后在d2-d6日连续5天腹腔插管给入氟尿嘧啶1000mg。

结果显示患者中位生存期达31个月以上（中国平均6个月）。

2009年，因疗效显著，目前该方法进入13个国家约60家研究型医院进行扩大研究。2011年，Sugarbaker教授在ASCO大会高峰论坛发言，术中局部化疗疗效逐步被主流认同，但26%的病人发生肠穿孔，23.5 %的病人有Ⅲ~Ⅳ度不良反应。不良反应巨大。



参考文献：
Paul H. Sugarbaker, M.D., F.A.C.S., F.R.C.S. Strategies for the Prevention and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Gastrointestinal Cancer[J]. Cancer Investigation, 2005,23:155-172.

国内外术中局部化疗有效性(临床综合文献)

基于肿瘤切除后残留癌细胞进入增殖期，术后病人体质差不能立刻进行全身化疗，且传统化疗给药效率很低。所以手术中进行局部化疗（术中给药）在中外临床实践中获得试用。结果显示：术中给药对患者总生存期有提高作用。

参考文献：
James J. Biagi MD, Michael J. Raphael. Association Between Time To Initiation of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal Cancer[J]. The Journal of the American Medical Association, 2011,305(22):2335-2342.
Shouji Shimoyama, M.D., Nobuyuki Shimizu, M.D., Michio Kaminishi, M.D. Type-oriented Intraoperative and Adjuvant Chemotherapy and Survival after Curative Resection of Advanced Gastric Cancer[J]. world Journal of surgery, 1999,23(3):284-291.
Kitamura, M., Arai, K., Iwasaki, Y. Evaluation of clinical trials on adjuvant chemotherapy for curatively resected gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Oyho 24:1221-1997.
朱正纲等.胃肠道肿瘤外科综合治疗新技术[M].北京:人民军医出版社,2002:189-191.

梁寒等将124名胃癌病人分为两组进行临床试验，一组在术中给予活性炭吸附丝裂霉素化疗，另一组不进行任何术中干预。实验结果显示如下：

	实验组	对照组
中位生存期（月）	45.91 ± 3.40	28.88 ± 3.67
3年生存率	70.16%	44.51%
5年生存率	27.09%	14.45%。

参考文献：
梁寒,王仆,王晓娜等.活性碳吸附丝裂霉素C腹腔化疗预防进展期胃癌术后复发[J].中华外科杂志,2003,41:274-277.

氟尿嘧啶植入剂疗效及安全性系统评价简介

氟尿嘧啶植入剂十五年来已进入19个省市医保，但仅在全国约几百家医院应用。约90万患者获益，术后复发率约下降10%

胃癌术中给药有效性

参考文献：曾林淼,郭小靖等.术中植入缓释氟尿嘧啶治疗胃癌有效性及安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(8):1001-1007.

Meta分析：分析7个研究，共742例患者。

结果显示：

术后植入组并发症发生率与对照组无明显差异 [P=0.79] ；

术后随访1~3年植入组复发率明显低于对照组：

术后1年：试验组11/245=4.5% 对照组30/236=12.7% P=0.002

术后2年：试验组9/133=6.8% 对照组34/130=26.2% P<0.001

术后3年：试验组67/169=39.6% 对照组94/164=57.3% P=0.004

术后随访1~3年植入组生存率明显高于对照组：

1年生存率无明显差异，试验组204/215=94.9% 对照组186/206=90.3% P=0.08

2年生存率有明显差异，试验组93/103=90.3% 对照组78/100=78.0% P=0.02

3年生存率有明显差异，试验组107/169=63.3% 对照组71/164=43.3% P=0.002

原发性肝癌术中给药有效性

参考文献：王洪良,吴飞翔,等.术中植入缓释氟尿嘧啶治疗原发性肝癌疗效及安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(8):1008-1012.

Meta 分析：分析6个研究，共951例患者。

结果显示：

术中植入缓释氟尿嘧啶组的1年和3年总复发率明显低于单纯手术治疗组

1年复发率： 试验组51/445=11.5% 对照组105/441=23.8% P<0.00001

3年复发率： 试验组115/301=38.2% 对照组157/302=52.0% P=0.03

结直肠癌术中给药有效性

参考文献：黄艳,聂燕丽等.氟尿嘧啶缓释剂治疗结直肠癌的系统评价[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(4):377-381.

Meta分析：分析16个研究，共1223例患者。

结果显示：

5-Fu缓释剂组术后2年死亡率、2年转移率和2年复发率均低于对照组；

2年死亡率试验组14/247=5.7% 对照组37/223=16.6% P=0.0002

2年转移率试验组11/209=5.3% 对照组30/186=16.1% P=0.001

2年复发率试验组53/378=14.0% 对照组96/343=28.0% P<0.00001

两组治疗后并发症和不良反应发生率的差异无统计学意义P>0.05

对文献报道的其他疗效指标进行Meta分析，结果显示，5-Fu缓释剂能减少3年死亡率、6个月复发率、1年复发率和3年复发率。

结论：5-Fu缓释剂可有效改善结直肠癌患者的预后，而不会加重不良反应。

安全性

氟尿嘧啶植入剂(中人氟安)术中给药安全性好，基本上不增加术后并发症

5-Fu腹腔冲洗化疗峰浓度：2000ug/ml；

5-Fu区域性缓释化疗浓度：1~20ug/ml；

5-Fu静脉化疗浓度：0.1~3ug/ml；

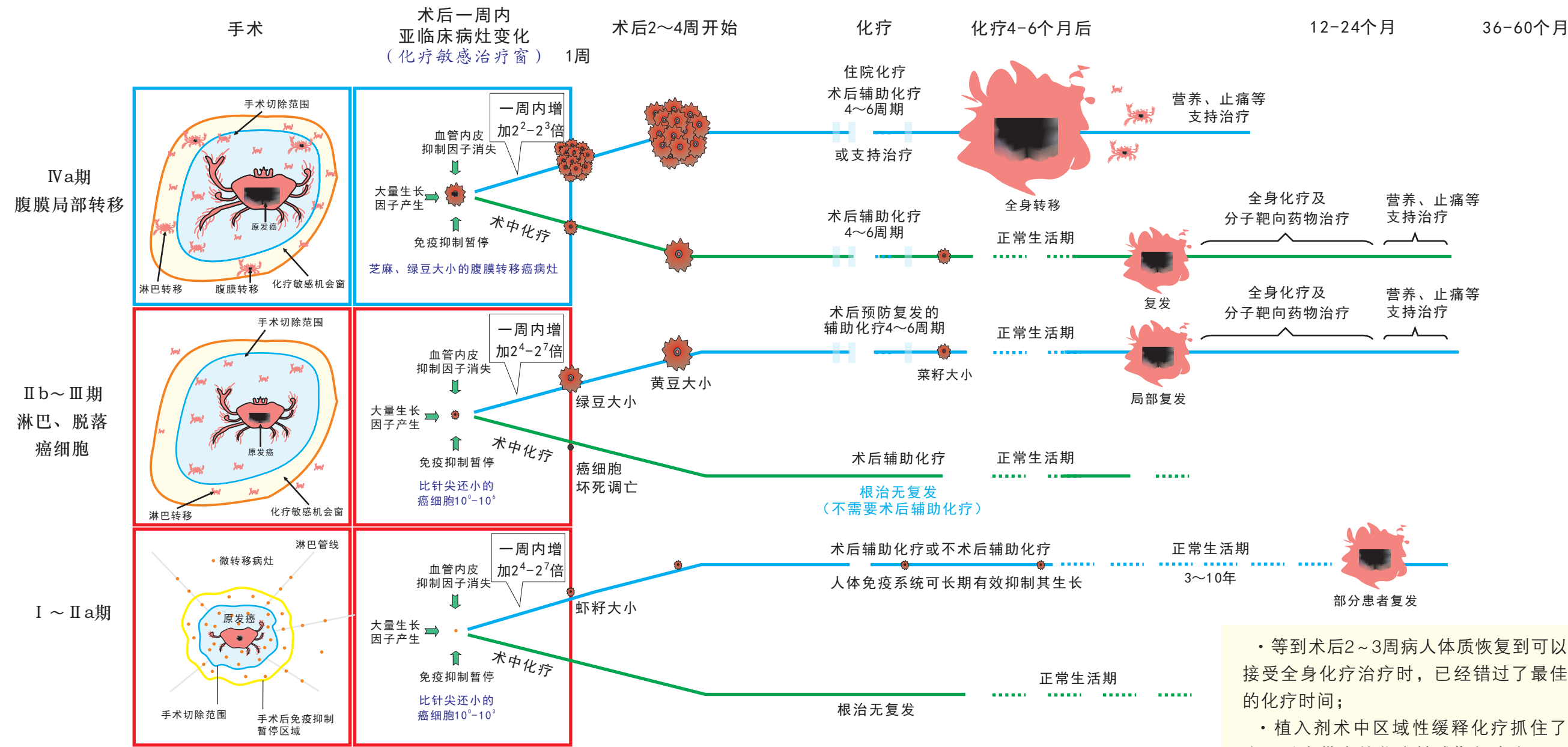
5-Fu文献起效浓度：0.1ug/ml；

中外术中化疗不良反应对比

术中化疗不良反应差异	
中国植入剂 区域性缓释化疗	美国腹腔温热化疗 +术后5天腹腔给药
I ~ II 度不良反应发生率≤10%； III ~ IV 度不良反应发生率≤0.1%；	26%的病人发生肠穿孔； 23.5 %的病人有 III ~ IV 度不良反应

参考文献：Paul H. Sugarbaker, M.D., F.A.C.S., F.R.C.S. Strategies for the Prevention and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Gastrointestinal Cancer[J]. Cancer Investigation, 2005,23:155-172.

植入剂术中区域性缓释化疗价值示意图（胃癌、结直肠癌）



参考资料

著作权登记号:国作登字-2020-J-00977712

• 等到术后2~3周病人体质恢复到可以接受全身化疗治疗时，已经错过了最佳的化疗时间；
• 植入剂术中区域性缓释化疗抓住了这一手术带来的化疗敏感期机会窗，属新增市场需求。

人类癌症临床治疗 水平现状和2050年展望



2018年美国癌症发病率统计^[1]

	癌种	发病率(%)
1	乳腺癌	15.482
2	肺和支气管癌	13.486
3	前列腺癌	9.490
4	结直肠癌	8.082
5	黑色素瘤	5.259
6	膀胱癌	4.679
7	恶性淋巴瘤	4.303
8	肾和肾盂肿瘤	3.765
9	白血病	3.475
10	胰腺癌	3.195
11	肝、胆管癌、胆囊和其它胆道	3.135
12	胃癌	1.512
13	卵巢癌	1.282
14	食管癌	0.996
15	宫颈癌	0.763
16	软组织肉瘤	0.751
17	骨肿瘤	0.199
所有位置		

各种肿瘤治疗新药、新治疗方法综合技

中国发病率排序	病种	发病人数(千人)	2015年中国发病率(%)
1	肺癌	733.3	17.09
2	胃癌	679.1	15.82
3	食管癌	477.9	11.14
4	肝癌	466.1	10.86
5	结直肠癌	376.3	8.77
6	乳腺癌	272.4	6.35
9	胰腺癌	90.1	2.10
11	恶性淋巴瘤	88.2	2.06
13	白血病	75.3	1.75
17	前列腺癌	60.3	1.41
19	卵巢癌	52.1	1.21
22	黑色素瘤	8	0.19

术进步的预计进展^[2,3]

原发病灶5年生存率(%)		局部扩散五年生存率(%)		远端转移五年生存率(%)		2018年总体五年生存率*(%)	2050年总体五年生存率(%)
2018年美国*	2050年美中	2018年美国*	2050年美中	2018年美国*	2050年美中		
56	70	30	40	5	10	19	28
68	75	31	40	5	10	32	35
45	60	24	40	5	10	21	30
31	45	11	18	2	6	18	25
90	95	71	80	14	20	64	75
99	99.5	85	95	27	50	90	95
27	40	11	20	2	8	9	15
83	98	75	90	64	80	72	85
						62	80
100	99.9	100	99.5	30	60	98	99
92	98	75	85	29	40	48	55
98	99	64	85	23	35	92	95

* 美国癌症患者五年生存率 2018年统计 美国癌症协会
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/caac.21442>

1、红色背景表示新分子化合物、小分子靶向类、免疫治疗类血液传递抗癌新药起主要作用取得的进步

2、黄色背景表示术中植入剂新药区域性缓释化疗等新治疗方法起主要作用取得的进步

3、蓝色背景表示各种抗肿瘤新药、放新治疗方法、综合治疗技术进步取得的进步

中国年发病人数(428.9千人)×80%(晚期)=30.02万人/年
中国年发病人数(2874.9千人)×60%(原发+局部)=172.49万人/年

参考资料

[1] Cancer Statistics, 2018. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH. CA CANCER J CLIN 2018, 68:7-30.
[2] Chen W, Zheng R, Baade PD et.al.Cancer Statistics in China, 2015.《2015年中国癌症统计》. Ca A Cancer Journal for Clinicians , 2016 , 66 (2) :115
[3] Previous Version: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. 5-year survival rates.
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/sections.html
著作权登记号:国作登字-2020-L-00977706