



中国肿瘤学大会

CHINESE CONFERENCE ON ONCOLOGY

肿瘤防治 赢在整合

每日新闻

2019年8月18日

中国·重庆



医悦汇 出品
DOCTOR TALK



徐瑞华

樊代明

吴永忠

导读

山城收官，羊城接力——
2019 中国肿瘤学大会圆满
落幕！

——P2-3

2019 全国青年医师肿瘤科
普能力大赛冠军揭晓！

——P4

学术亮点报告

——P5-12



编委会

名誉主编：郝希山

主 编：樊代明 吴永忠

副 主 编：詹启敏 于金明

张岂凡 季加孚

王红阳 赫 捷

李 强 郭小毛

徐瑞华

执行主编：王 瑛 张 维

执行副主编：赵文华 赵 勇

程风敏 熊志翔

王 鹏

编 辑：董雪娟 李梦璐

张 冬 景黎明

于 超 钟 迪

董小岭 刘平华

美术编辑：东 篱

2019 中国肿瘤学大会圆满落幕！

历时3天，涵盖1个主会场，11个主题会场，77个专题分会场，12个工作会，总会议场次达101场的2019中国肿瘤学大会圆满落下帷幕！本次中国肿瘤学大会汇聚了多项肿瘤学创新成果，促进了肿瘤医学学术交流，拉近了中国和世界的距离。

2019 CCO 落幕之际，2020 CCO 悄然进入倒计时。2020年中国肿瘤学大会将由中山大学肿瘤防治中心、广东省抗癌协会承办，“广州时间”正式来临！肿瘤防治，赢在整合！2020 CCO，820，我们一起到广州！



关注
医悦汇
扫一扫

汇医界·悦医生
医悦汇：打造中国肿瘤医学智库
邮箱：yiyuehuioncology@163.com
地址：北京市朝阳区新港大厦6层

山城收官，羊城接力 ——2019 CCO 圆满落幕！

经过三天的紧张交流和研讨，由中国抗癌协会主办，重庆大学附属肿瘤医院、重庆抗癌协会承办的2019中国肿瘤学大会顺利完成各项议程，圆满落幕！本次大会聚焦“肿瘤防治 赢在整合”的主题，展开多领域、多层次、多形式的交流和对话，取得了丰硕成果。

回首 2019 CCO

大会执行主席吴永忠院长表示，承载着肿瘤防治事业智慧和梦想的2019中国肿瘤学大会即将落下帷幕！回首难忘的2019中国肿瘤学大会之路，这段旅程弥足珍贵！一年多的筹备时间里，有困难、有艰辛，有感动、有喜悦，相信这对医院2000余名职工和我而言都是一段毕生难忘的记忆！感谢中国抗癌协会领导的悉心指导、感谢重庆市委市政府的鼎力支持、感谢我们可爱的团队和合作伙伴！

回顾2019 CCO，会议通过主旨报告、中外院士论坛、国

际高峰论坛、名家手术示范、学科发展报告、科普能力比赛、学术分会场等多种形式，围绕整合医学、精准医学、转化医学等前沿，就肿瘤预防、诊断、治疗及康复等临床与研究热点领域的新观点、新技术、新方法，开展了广泛交流与研讨，推广了世界最新肿瘤防控研究成果，搭建了国际国内交流合作平台。

2019 CCO汇聚了肿瘤学创新成果，促进了肿瘤学术交流，拉近了中国和世界的距离。一个更加健康、智慧的中国将与世界各国一道共同迎接无限美好的未来。

优秀论文表彰

本次大会共收到征文13479篇，其中优秀论文投稿6114篇，入选壁报交流4011篇，入选论文集7929篇，数量均创历史之最。经过层层选拔，大会遴选了5篇论文为一等奖，10篇论文荣获二等奖，35篇论文荣获三等奖！

会中，中国抗癌协会理事长樊代明院士，重庆市卫健委副主任周林先生，副理事长张岂凡教授、徐瑞华教授、朴浩哲教授，大会执行主席吴永忠教授，大会秘书长张维教授为一等奖、二等奖获奖者颁奖！



山城收官，羊城接力

当历史翻开崭新的一页，注定写下浓墨重彩的一笔！伴随着2019 CCO圆满落幕，下一届CCO的神秘面纱即将揭开！

中国抗癌协会秘书长王瑛宣布，2020中国肿瘤学大会将由中山大学肿瘤防治中心、广东省抗癌协会承办！中国抗癌协会理事长樊代明院士、重庆大学附属肿瘤医院吴永忠院长、中山大学肿瘤防治中心徐瑞华院长共同进行交旗仪式，中国肿瘤学

大会正式进入广州时间！中山大学肿瘤防治中心徐瑞华院长带领其团队成员进行了热情洋溢的致辞，对中国抗癌协会的信任表示衷心感谢，相信在总会的指导下，大家有信心、有决心、有能力、凝心聚力办好2020 CCO！中山肿瘤防治中心将向着有帮助、有创意、有情怀、有品位、有收获的目标全力以赴，不辱使命！肿瘤防治，赢在整合！2020 CCO，广州欢迎您！

2020 CCO, 820, 到广州!

促进肿瘤医学事业的繁荣和发展，促进抗癌知识新技术的普及和推广，促进肿瘤科技人才的成长和提高，是中国抗癌协会的初心和使命！中国抗癌协会理事长樊代明院士在会中表示，这三天，世界因我们而震撼！曾经热血沸腾，曾经荡气回肠，现在依然依依不舍，仍然余音绕梁。我们创造了中国肿瘤学史上的里程碑！

樊代明院士说，感谢的最

高境界就是不知道怎么说感谢！希望大家能够记住重庆，记住重庆大学附属肿瘤医院，记住重庆大学附属肿瘤医院的所有同道为此做出的贡献。2020 CCO将在广州举办，我深信这将是一个响亮的大会，一个高水平的大会！我们将继续秉承“肿瘤防治赢在整合”的主题，汲取经验，不断向前，再创新高！

2020 CCO, 820, 我们一起去广州!

学术影响力

- 101 场 总会议场次 (1个主会场, 11个主题会场, 77个专题分会场, 12个工作会)
- 32441 名 注册人数
- 22 万人次 现场安检累计
- 36 位 院士
- 2205 名 国内外知名专家、学者
- 13479 篇 征文 (青年优秀论文投稿 6114 篇, 壁报交流 4011 篇, 入选论文集 7929 篇)

科普影响力

- 6 个 省市 (重庆、四川、贵州、陕西、湖北、云南)
- 93 个 会议场次 (1个主会场和 92 个分会场)
- 3.6 万 现场参与科普活动人数
- 210 万 主会场直播观看人数
- 1500 万 网络参与人数



媒体参与度

- 200 余家 中央和省市新闻单位
- 17 家 媒体和单位进行现场直播
- 2139 篇 2019CCO 报道
- 600 万+ 重庆电视台、爱奇艺健康、美迪康等网络观看
- 1.1 万张 主会场、主题会场拍摄照片
- 13.3 万次 主会场、主题会场照片点击和下载量

世界在这里聚焦，东方与西方交流，医学与人文融合，历史与未来呼应。重庆，“肿瘤防治，赢在整合”，2019 CCO，再见！广州，“肿瘤防治，赢在整合”，2020 CCO，你好！

六位一体中医肿瘤 全程管理整合模式

重庆大学附属肿瘤医院 王维



王维

一、六位一体的诞生

随着恶性肿瘤的逐年增多，围绕肿瘤的研究日新月异。但目前的研究仍有很大的局限性。国内外无论中医还是西医，对肿瘤的研究多局限在治疗阶段，而对于肿瘤的预防及康复阶段如何管理鲜有人研究。而恶性肿瘤的干预必须要有一种整合模式全程管理才能达到最佳疗效。

二、什么是六位一体

该模式打破中医治疗等同中药治疗的传统观念，将传统中医辨证施治与中医辨证施膳、中医经络养生、中医五行音乐、中医心理疏导及中医运动指导等非药物治疗整合运用，在合理应用现有治疗手段的基础上，最大限度发挥中医整体防癌、抗癌及康复的优势，使肿瘤患者舒适无痛地接受全程的治疗及护理工作，最大限度地恢复患者的身体和心理，提高生存质量，延长生存期；为亚健康人群提供精准的、综合的防癌诊疗方案，降低患癌风险。

(一) 指导原则：“整体观念、以人为本、扶正固本”

(二) 主要内容

(1) 中医辨证施药：在充分继承学术带头人李配富主任医师“五诊五辨治肿瘤”经验的基础上，“六位一体”研发团队小组还自主创新性研制了攻癌利水方、攻癌逐瘀散、攻癌镇痛散、攻癌止吐散、攻癌散结方、攻癌足疗方等十余种外治法，实现中药内服、外治相结合。

(2) 中医心理疏导：针对肿瘤患者的心理治疗，主要是利用中医情志心理学基本原理，结合患者身体状况和病理状态，采取情感宣泄、运动解压等方式方法，正面影响患者精神状态，达到提高机体状态指标的目的。

(3) 中医运动指导：肿瘤患者进行科学适量的运动锻炼，可增强正气、疏通气血、改善体质，达到“正气存内、邪不可干”的目的。目前本学科已开展的肿

瘤功法多达10余种，如五禽戏、六字诀、养身运动、八段锦、太极拳等。

(4) 中医辨证施膳：《黄帝内经》《千金要方》等著作都提到辨证施膳的重要性。饮食营养与肿瘤的发生、发展及预后有着密切的关系。临床上对肿瘤患者进行中医辨证施膳，根据中医“虚者补之”、“实者泻之”、“热者寒之”、“寒者热之”的治疗原则，应用食物和药物的“四气”“五味”调节人体的脏腑功能，纠正人体的疾病状态。

(5) 中医经络养生：根据“春夏养阳，秋冬养阴”及“经络养生”的理论，本学科独创肿瘤中医养生系统方法，专设经络养生康复治疗组，对肿瘤患者及防癌人群进行中医养生指导。

(6) 中医五行音乐：中医五行音乐治疗强调阴阳平衡、五脏相因、情志相胜、三因制宜，所谓“乐与人和、天人合一”就是中医五行音乐治疗的最高理想境界。对于肿瘤患者有镇静情绪·改善睡眠·增进食欲·缓解疼痛等作用。

(三) 全程管理的理念

1、未病先防；2、既病防变；3、瘥后防复

(四) 自主研发协定方剂与中医特色技术

(1) 自主研发膏药

A. 膏方：润燥止渴膏、益气通便膏、扶正膏、开胃健脾膏补血膏、升白膏、

B. 外敷中药：攻癌利水散、攻癌逐瘀散、攻癌镇痛散

(2) 中医特色技术

三伏灸：依据传统中医学“冬病夏治”理论，衍生出的“内病外治”，且符合现代医学透皮给药系统理论的一种传统中医治疗方法。它是在三伏天，通过贴敷的方式对人体某经穴给予特定的刺激，祛除体内一定的阴寒之气，使人体各部的功能得以保持协调和相对的平衡，以达到防止疾病在冬季复发，或缓解病发时的严重程度目的。

B. 天灸罐

作用：健脾胃、扶正、调节免疫、止咳、止痛等；

适应症：消化道疾病、免疫力低下、咳嗽、颈腰椎病等。

C. 驱蚊包

适用人群：尤其适用于老人、婴幼儿；对驱蚊产品过敏者。

早期营养干预对头颈部肿瘤放疗患者口腔黏膜炎和基本状况的影响

吉林大学第一医院 魏金龙



魏金龙

口腔黏膜炎是一种特别严重和常见的由放疗引起的急性副作用。黏膜炎是一种使人衰弱的疾病，由于对正常组织的损伤而引起深层黏膜溃疡。

营养在癌症患者的护理中起着关键作用。众所周知，喂养困难和体重减轻由于病程和/或其治疗显著地负面影响肿瘤。在癌症患者中，营养不良会造成较长的住院时间、治疗的效果减少和并发症增加、成本增加、生活质量下降和生存率降低。国际指南建议强化营养咨询和口服营养补充剂作为头颈部癌症患者放疗的营养干预。早期营养干预对于纠正已经存在的营养不良至关重要，在患者的整个治疗过程中要定期复查，以便优化营养状况，并在治疗的每个阶段纠正与营养有关的问题。本研究旨在观察早期营养干预对头颈部癌症患者放射性口腔黏膜炎及营养状况的影响。为临床早期营养干预提供初步依据和参考。

通过回顾性分析2016-2018年54例头颈部肿瘤患者的临床资料。入组患者需要满足以下条件：(1) 组织病理学诊断II-IV初始治疗头颈部肿瘤的病人。(2) 年龄介于18至70岁。(3) 无明显的肝肾、心肺功能障碍，无严重的内分泌代谢疾病。(4) KPS得分70分以上。(5) 放疗中断不超过1周。所有患者通过随机法分为营养早期干预组（在放疗开始时即给予肠内营养干预）和营养晚期干预组（因口腔黏膜炎或严重胃肠反应引起进食受限时开始给予肠内营养治疗）

全部患者均接受放疗，放射源为直线加速器6MV光子线。放疗技术采用固定野调强放疗（IMRT）或容积弧形调强放疗（VMAT）放疗治疗剂量介于60~74Gy。放疗治疗计划每日一次，每周五次，持续6-7周。另外，早期组及晚期组有部分患者接受了同步的化疗。在

同步化疗中，患者接受30 mg/m²/周顺铂或80-100 mg/m²/q^{3w}顺铂方案。

全部患者在放疗前请口腔科医师检查，处理各种异常情况。放疗期间每天使用淡盐水漱口。出现2级以下口腔黏膜反应时用康复新液含漱。出现3级以上口腔黏膜反应时短期使用激素。根据咽拭子培养药敏结果加用抗生素或控制真菌感染

根据患者营养状况、饮食习惯及个体差异，初步设计出以每日可消化、优质蛋白饮食为主的合理饮食方案。总能量按非卧床恶性肿瘤患者能量需求公式计算：基本代谢能量消耗(BEE)(25-30kcal)*1.2(应激系数)*1.3(活动系数)。计算日常饮食摄入量，不足部分以口服肠内营养补充剂（能全力、能全素等）补充；重度黏膜炎伴吞咽疼痛导致经口摄入不足者，短期给予静脉营养支持（氨基酸、脂肪乳、转化糖电解质等）。

全部患者完成了全部的治疗过程。早期组与晚期组在年龄、体重、BMI、白蛋白、前白蛋白、肿瘤类型、治疗等方面无显著差异(P>0.05)。但就性别比例而言，早期组的男性比例高于晚期组(男性/女性24/4 vs 19/7, P=0.023)。

放疗后早期组5例出现重度口腔黏膜炎(III/IV)，晚期组13例出现重度口腔黏膜炎。早期组口腔黏膜炎高发生率明显低于晚期组(P<0.05)。

放疗后第4周及第7周，晚期组体重减轻、体重指数降低程度比早期组更明显(P<0.01)。放疗后第7周晚期组白蛋白降低程度比早期组更明显(P<0.05)，但在放疗后第4周，两组比较无统计学差异(p>0.05)；放疗后第4周及第7周，早期组与晚期组的前白蛋白、血红蛋白及总淋巴细胞计数等指标均显著下降，但两组比较均无统计学差异(P>0.05)。

在治疗过程中，根据PG-SGA全球评分，相较于晚期组，早期组评估为营养良好的患者较多，评估为营养不良的患者较少。这在4周(P=0.022)和7周(P=0.015)时均有统计学意义，其中晚期营养不良患者的比例仍高于治疗前的水平。

分会场
学术
亮点

纳米碳酸钙肠作为肠道驱铅药物的研究

中南大学湘雅医院 巫放明



巫放明

流行病学研究表明，全球大量人口因无意识和无保护地接触铅元素导致铅中毒。目前，国内外临床治疗铅中毒的药物为螯合剂，其原理是通过与血液中铅离子螯合，形成复合物经尿液排出，长期使用会对肝肾造成一定的损伤，同时，螯合剂非特异性螯合也造成血液中微量元素的流失。因此，有必要探索研发高效低毒的除铅药物。铅的动力学过程显示，铅摄入后通过肝脏分泌进入胆管，形成含高铅浓度的胆汁，因肝胆循环作用，95%以上的铅经小肠被重吸收回到肝脏，肠道排铅量很少。因此，本研究提出了以肠道驱铅的新机制：以阻断胆汁经肝胆循环的重吸收，增加肠道排铅量，达到降低血铅水平和减小铅在体内的积累。并且，开发了制备软团聚纳米级碳酸钙粉体(calcium carbonate nanoparticle, CCN)的创新技术，作为肠道除铅药物。

笔者团队建立了CCN制备、表征、分级和体外筛选的工艺流程，用硝酸钙和碳酸钠为原料，通过化学共沉淀反应得到微米级碳酸钙，用湿球磨法得到不同级别的CCN粉体，通过采用透射电镜、扫描电镜、X射线衍射分析和FT-IR等技术，对CCN表征。构建大鼠重度铅中毒模型，评估40nmCCN和两种临床治疗铅中毒的螯合剂（二巯基二乙酸(DMSA)口服剂和乙二胺四乙酸二钠钙(CDE)注射剂)的驱铅药效和机制。用亚甲基蓝荧光标志

40nmCCN，示踪体内分布。通过检测生化指标、HE病理切片分析、TUNEL检测细胞凋亡等方法检测和比较40nmCCN和螯合剂对肝、肾、肠的损伤。

研究结果显示，成功制备和表征了高纯度，平均粒径为40nm并形成软团聚CCN。A、扫描电镜图显示其晶体结构，C、X射线能谱(EDAX)分析其成分为Ca(21.45%)、C(20.78%)和O(57.77%)，比例约为1:1:3，符合碳酸钙CaCO₃的成分。

铅中毒大鼠分别以40nmCCN、螯合剂DMSA和CDE治疗3周后，40nmCCN组的血铅浓度从945±129降至114±3 μg/L，接近药控防治中心1991年修订的儿童铅中毒的临界点(血铅100 μg/L以下属正常)，而且，显著低于DMSA、CDE治疗组和未治疗组的血铅水平(分别为193±7、193±17 μg/L和297±33 μg/L)。

通过测量粪铅和尿铅浓度以探讨铅排泄的机制：与未治疗组和螯合剂组相比，40nmCCN处理组的粪便铅含量显著提高，而没有提高尿铅浓度；与之相反，螯合剂处理组的尿铅浓度比CCN组和未治疗组显著提高，但粪铅含量没有改变。说明了40nmCCN与螯合剂的排铅机制截然不同，前者通过肠道排铅，后者通过肾排铅。

摄入亚甲基蓝荧光标志的40nmCCN后解剖大鼠，显示40nmCCN主要分布在肠道，集结在回肠，而没有在其他器官显示。5、40nmCCN治疗均没有非特异性螯合血液蛋白和金属离子。

对40nmCCN处理组的多个组织器官HE切片病理分析、TUNEL法检测肠、肝、肾的凋亡细胞和电镜扫描肠内膜等，均未发现问题。

总结：CCN以肠道驱铅的新机制，呈良好驱铅效果，且没有类似螯合剂的不良作用，极具驱铅药物的开发前景。

分会场
学术
亮点

肿瘤细胞减灭+腹腔热灌注化疗技术治疗腹膜转移

航天中心医院 许洪斌



许洪斌

一、腹膜转移相关概念

1 腹膜转移(Peritoneal Metastasis, PM)是指来源于胃、结直肠、阑尾、卵巢等器官的恶性肿瘤在腹膜及腹腔内播散种植。NCCN指南中提示结直肠癌一旦

出现腹膜转移如果没有出现梗阻时，建议全身化疗。

2 肿瘤细胞减灭术(Cytoreductive Surgery, CRS)：切除已有种植的腹膜及可切除的已有种植器官来达到让肿瘤细胞的总体负荷减少的手术。

3 肿瘤细胞减灭程度可用CC评分：CCR-0(肉眼无肿瘤)、CCR-1(残留肿瘤<2.5mm)、CCR-2(残留肿瘤2.5mm-25mm)、CCR-3(残留肿瘤>25mm)。

CRS可分完全和姑息之分：完全CRS在不同原发癌有不同的标准：PMP和卵巢癌CC 0-1，结直肠等其它均为CC-0。

4 腹膜转移指数(Peritoneal cancer index, PCI)：评判腹膜转移评价程度。术前CT-PCI评分有助于选择合适的病人进行CRS+HIPEC。

CRS之后的微小肿瘤细胞(种子)用腹腔热灌注化疗进一步杀灭。

5 腹腔热灌注化疗(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC)：源自腹腔内灌注化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)，腹腔内灌注化疗药物可增加药物与腹膜的接触面，提高局部药物浓度，减少或降低药物的毒副作用再加上热的协同作用，对腹腔种植的肿瘤具有较好的姑息治疗作用，但其穿透力差，适合2.5mm以内微小肿瘤的杀灭。

二、腹膜转移的规范治疗

为了改善腹膜转移的预后，1989年Sugarbaker首次提倡行腹膜切除术。1995年他将此手术方法，发表在Annals of Surgery杂志。

三、腹腔热灌注化疗(HIPEC)

HIPEC属于IPC的升级版。Sugarbaker总结了数十年的数据得出在尽量去掉腹腔肿瘤后结合术中术后的腹腔热灌注化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)的经验显示5年存活率阑尾肿瘤为85%、结肠癌50%、肉瘤40%、间皮瘤35%。预后与

理及手术去瘤是否彻底有关。

所以，有临床证据证实，CRS+HIPEC技术在治疗和预防胃癌、结直肠癌、腹膜假黏液瘤、腹膜恶性间皮瘤、卵巢癌等肿瘤的腹膜种植方面具有良好的效果。

尤其适用于腹膜假黏液瘤和恶性腹腔积液的控制。中国胃肠外科专家已在2016年制定和公布了《腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)》。

HIPEC包括有循环热灌注化疗和非循环热灌注化疗两大类。

如何实施腹膜假黏液瘤(PMP)的腹腔热灌注化疗

1、术中腹腔热灌注化疗(循环式，可移动到手术间)

术中腹腔热灌注化疗：在减瘤术基本完成，实施肠吻合之前进行，灌注时间60-120分钟，循环速度为700-900ml/分钟。灌注结束后再打开腹膜进行肠吻合术。黏液性肿瘤可用2.5-5.0%糖水做灌注液，量约3000-6000ml。术中注意监测并控制血糖。将两根28#多侧孔引流管分别置左右上腹或双膈下。另外两根同样型号多侧孔引流管放置于左右髂窝或者骶前。术中腹腔热灌注化疗：四根引流管均从切口引出，然后关闭腹膜及白线。

2、术后早期连续腹腔热灌注化疗(循环式床边)

术后早期连续腹腔热灌注化疗：术后24-48小时确定腹腔无出血的情况下即可开始床边HIPEC，盐水灌注液+化疗药2000-4000ml。循环速度约300-600ml/分钟。灌注时间60-90分钟。每天一次，共5次。

3、术后一月或者术后后期穿刺灌注(循环式床边或加热式内生场)

时间：手术后1月即可。

类型：1、有明显腹水的病人可在超声引导下穿刺腹腔置管循环腹腔热，每日一次，共4-6次或加热式内生场热疗。每隔2天一次，共6次。

2、穿刺置管入腹水射频频深部热疗(内生场热疗)，每隔2天一次，共6次。

四、结论：

2014年阿姆斯特丹第9届腹膜表面恶性肿瘤国际大会上(PSOGI)，提出了专家共识，CRS+HIPEC是腹膜假黏液瘤、伴有腹膜转移的阑尾肿瘤及恶性腹膜间皮瘤的标准治疗方案也是伴有腹膜转移的其它恶性肿瘤的推荐治疗方案。2017年，我国有胃癌、结直肠癌、卵巢癌、腹膜假黏液瘤的腹膜转移等相关共识，确定减瘤手术+腹腔热灌注化疗(CRS+HIPEC)技术作为推荐方案。还有很多的工作要做。



家族性乳腺癌

厦门大学附属翔安医院 张国君



张国君

20世纪70年代犹他大学 Lynch 将家族性乳腺癌定义为：一个家族中一级亲属里有2例以上具有乳腺癌病史，呈常染色体显性遗传，常伴年轻发病，或有双侧乳腺癌或有其他脏器重复癌。1988年 Phipps 将其定义为：一个家族中，包括先证者有2例以上一级亲属患乳腺癌。90年代中期，日本国立癌症中心的福富隆志做了更为严格的定义：(1)一个家族中除先证者外，在一级亲属中有3例以上的乳腺癌病人；(2)一个家族中除先证者外，在一级亲属中有2例以上的乳腺癌病人，且至少1例满足下列条件之一：①发病时年龄<40岁；②同时或异时的双侧乳腺癌；③同时或异时的非乳腺重复癌。

家族性乳腺癌具有发病年龄早、双侧乳腺癌、男性乳腺癌比重高、组织学分级较差等特点。既往研究证明，如果一个家族有1名乳腺癌患者，该家族健康女性亲属患乳腺癌的风险升高为1.6倍；当该家族中乳腺癌患者为2例或以上时，其他健康女性亲属患乳腺癌的风险升高为2.45倍。由此可见，家族史是乳腺癌患病的一个重要危险因素。

相比于欧美国家，我国家族性乳腺癌研究起步较晚，但成果显著。2008年上海复旦大学邵志敏团队对489例中国汉族遗传性乳腺癌患者进行BRCA1和BRCA2全外显子以及外显子内含子检测，研究发现8.7%的早发性乳腺癌患者和12.9%的家族性乳腺癌患者携带BRCA1/2突变；BRCA1突变与高级别的组织学分级、HERB2阳性状态和三阴性乳腺癌相关。并于2009年建立并验证了一个预测中国家族性乳腺癌中BRCA1/2突变状态的模型： $P = eL(1 + eL)$ 。2012年北京大学解云涛团队对409例中国北方家族性乳腺癌患者进行BRCA1/2胚系突变的基因检测，发现该地区患者BRCA1/2

突变率分别是3.9% (16/409)和6.6% (27/409)；BRCA1和BRCA2携带者患乳腺癌的平均年龄分别是42.8岁和45.1岁，明显低于非携带者(51.0岁)；BRCA1/2突变携带者均更倾向为三阴性乳腺癌。2016年该课题组又对5931例无选择中国乳腺癌患者进行BRCA1/2胚系突变检测，发现232例携带BRCA1/2突变(3.9%，232/5931)；其中家族性乳腺癌BRCA1/2突变率为16.9% (92/543)以上研究对我国家族性乳腺癌的认识提供了宝贵材料。

本课题组于2010年开始进行广东潮汕地区家族性乳腺癌研究，并于2014年开展第一项对潮汕地区家族性乳腺癌进行BRCA1/BRCA2基因突变检测研究，发现潮汕地区家族性乳腺癌BRCA1及BRCA2突变率为10.26%，明显低于国内甚至低于国内其他地区。通过开展潮汕地区散发性乳腺癌和家族性乳腺癌的临床病理特征对比分析，发现潮汕地区家族性乳腺癌具有相对独特的临床病理特征：包括男性及未生育女性患者所占比例较高，易出现双侧发病，初诊肿瘤较小，原位癌比例高以及组织学分级较差等特点。

进一步基于全基因组测序技术筛选和鉴定潜在的乳腺癌易感基因。我们收集了75例潮汕地区家族性乳腺癌患者及其家属的外周静脉血液样本，提取外周血DNA并进行全基因组测序，运用生物信息学和遗传学对所有突变位点进行筛选和分析，并对筛选出的候选基因进行Sanger测序验证以及基础功能试验验证。结果发现范可尼贫血症信号通路在潮汕地区家族性乳腺癌的突变谱系中具有显著意义。FANCI、FANCD2和FAN1可能为潮汕地区家族性乳腺癌相关易感基因，其突变可能通过减弱DNA修复能力而导致乳腺癌的发生。

综上所述，与散发性乳腺癌相比，家族性乳腺癌具有相对独特的临床病理特征和基因组特点，其预防、筛查与治疗措施均与散发性乳腺癌存在明显差别。我国家族性乳腺癌研究起步较晚，临床转化成果尚少，目前仍缺乏针对中国人群家族性乳腺癌预防、筛查与治疗指南。因此开展更加深入的家族性乳腺癌临床及基础研究，将有助于提高对临床医师对家族性乳腺癌的认识，推动中国家族性乳腺癌的研究成果向临床运用的转化。

肿瘤恶液质治疗的现状与进展

吉林大学第一医院 崔久嵬



崔久嵬

一、肿瘤恶液质发病机制

肿瘤恶液质(cancer cachexia, CC)是一组复杂的代谢综合征，对于其发病机制的研究仍然不清楚，通常认为CC与以下因素相关：①骨骼肌萎缩；②能量代谢异常；③脂代谢异常。

二、肿瘤恶液质分期

目前比较公认的分期为：①恶液质前期：表现厌食和代谢改变，6个月内无意识体重丢失≤5%。②恶液质期：6个月内无意识体重丢失>5% (排除单纯饥饿)；或身体质量指数(BMI)<20kg/m² (我国BMI<18.5kg/m²)，6个月内体重丢失>2%；或四肢骨骼肌指数符合肌肉减少症诊断标准(男性<7.26kg/m²；女性<5.45kg/m²)，同时体重丢失大于2%；常有摄食减少或系统性炎症。③恶液质难治期/顽固性恶液质期：肿瘤持续进展，对治疗无反应；分解代谢活跃，体重持续丢失无法纠正。

三、肿瘤恶液质治疗

1. 营养干预是治疗恶液质的基础措施

目前，针对CC患者的营养干预措施包括营养咨询及营养教育、口服营养补充(ONS)、肠内营养(EN)和肠外营养(PN)等方法。目前的一般观点是，营养治疗无法完全逆转已经发生的恶液质，对于肿瘤患者进行营养治疗能够获得的最肯定效果是防止机体营养状况的进一步恶化；对于机体消耗严重、肿瘤已累及多个器官的患者，营养治疗只是起到减缓自身消耗的作用。恶液质营养治疗的最终目标是逆转体重丢失和肌肉丢失；对难治性恶液质主要是减轻患者恶液质相关症状、提高其QoL。

2. 药物治疗是治疗恶液质的重要措施

目前药物治疗主要有以下三方面作用：(1)刺激食欲；(2)减少肿瘤相关炎症反应；(3)利用机体合成代谢潜能对抗消瘦和高分解代谢状态。尽管临床对于CC单一药物的研究显示有潜在的作用，但近年来，多模式、多途径联合药物干预治疗逐渐成为CC治疗趋势，更多的联合治疗的临床试验正在或已经完成，甲地孕酮(MA)联合布洛芬，MA联合沙利度胺，MA、EPA、左旋肉碱、沙利度胺四药联合治疗等临床试验均显示疗效显著优于单一药物治疗，安全性良好，但尚需更多的研究来证实。抵消高分解代谢、抑制饮食摄入减少的治疗策略已被证明对肿瘤患者生存率和QoL的提高很重要，应在未来的干预研究中进一步探讨，其他基于恶液质肌肉降解和合成信号复杂调控途径的抑制药物也正处于临床前研究。

3. 其他治疗手段

运动可增加胰岛素敏感性，提高蛋白合成效率，促使炎症反应下降，提高免疫反应。因此运动干预联合营养治疗的模式可能成为治疗恶液质的有效手段。此外，先前研究显示，10%~79%的CC患者伴随心理负担或调解障碍，具有恐惧、焦虑等精神症状，适当的心理疏导、社会支持可改善患者的心理状态。

四、总结

早期诊断和营养及代谢支持治疗可能逆转CC，阻止体重下降和肌肉分解消耗，进而改善患者的临床结局。对CC患者，除了积极的抗肿瘤治疗，多学科、多模式联合方式(包括肿瘤内外科、营养治疗、心理干预等)和早期干预是预防、逆转恶液质状态、延缓肿瘤疾病进展的关键举措。针对恶液质前期或恶液质期的高危人群，早期识别、积极预防和及时干预是逆转恶液质可能带来严重不良后果的重要手段；而对于难治性恶液质期患者，即使进行积极有效的治疗，其体重丢失及代谢异常可能无法完全逆转，应尽力稳定恶液质，减轻其相关症状，防止或延缓进一步发展，提高整体QoL。未来，应制定治疗CC的有效、标准化诊治指南，在循证医学基础上，多学科诊疗小组领导下综合治疗是CC的最佳治疗模式。



中国消化道肿瘤营养治疗现状调查及EMR治疗模式介绍

杭州师范大学附属医院 王凯峰



王凯峰

一、前言

本调研拟在新入院的恶性消化道肿瘤患者中进行临床营养状况评估。包括入院时营养风险筛查和营养状态评估，了解营养不良和营养风险的发生率、记录采取肠外营养的时机和不同的肠外营养干预方法(输注的内容物，输注方式是单管营养素，单瓶输注还是全合一方式)及使用周期。还有患者在出院之后的营养状态如何监测和保持等内容。截止目前，共纳入病人1506例，通过这些前期调查，我们发现了一些有意义的信息，对临床有一定的指导意义。

二、国内消化道肿瘤营养现状调研初步结果

入院时病人NRS大于等于3分的为62.01%，在出院当天为46.75%。进一步的PG-SGA评分发现，中度或可疑营养不良的占58.85%。在临床的消化道肿瘤病人中，采用肠外营养的占62.57%。

三、具体结果的临床解读

经本研究分析，发现：

1. 在有肠外、肠内+肠外营养支持的条件下，年龄、癌症分期、饮食状况、化疗、放疗与卡氏评分相关。其中年龄、癌症分期、饮食状况与卡氏评分呈负相关，化疗和放疗与卡氏评分呈正相关。因此，肠外、肠内+肠外营养支持下的消化道肿瘤化疗，对于改善病人生活质量评分有正相关作用；但是，同样在营养支持情况下，年龄越大、肿瘤分期越晚、饮食状况越差，病人生活质量评分越差；

2. 年龄、癌症分期、饮食状况对卡氏评分有负面的影响。未放化疗的病人，单纯PN似乎略优于EN+PN。接受放化疗的病人EN+PN优于单纯PN。

3. 同样在营养支持的前提下，BMI受试验阶段和饮食状况的影响，均为负相关；基于营养支持的化疗病人BMI比其他病人增加0.7974；基于营养支持的放疗，BMI

指数与未放疗无显著差异；病人第二阶段的BMI平均下降0.1487；同一阶段的病人，饮食状况每下降一个水平，BMI下降0.5756。因此可以得到以下结论：消化道肿瘤病人住院期间BMI指数呈下降趋势，不论是否接受抗肿瘤治疗；基于营养支持的化疗，可以提高BMI指数；放疗病人接受营养支持，可以保持BMI指数的稳定；饮食状况对BMI指数影响较大，而不是抗肿瘤治疗。

四、EMR肿瘤营养治疗模式的背景及提出

目前国内推出了肿瘤营养治疗的多种模式，如“五阶梯模式”、“按需营养的个体化模式”等等。进行肿瘤患者营养干预过程中，要强调进行一个合理的筛查，要多种手段，包括经口、肠内、肠外营养选择最合适病人状况的一种或多种方式进行营养补充。这一点在加速康复外科中得到了很好的普及。结合国内外近年来循证医学依据以及上述国内消化道肿瘤营养调查现状，我们提出肿瘤营养治疗的EMR模式。

EMR模式参考了加速康复外科的管理理念，即在病人预计进行抗肿瘤治疗时即予以肿瘤营养治疗，使病人能够耐受治疗，称之为“强化期”。在该阶段中，建议以肠外营养为主。尽管病人可以口服，但消化道肿瘤绝大多数存在营养风险，早期的营养干预为今后病人接受进一步的抗肿瘤治疗创造了良好的条件。在抗肿瘤治疗期间，即进入维持期，根据病人实际情况，可以肠内、肠外联合，辅助以膳食，使患者能够顺利完成抗肿瘤治疗。在抗肿瘤治疗结束后，病人即进入恢复期(或康复期)，在此期中，病人以肠内营养为主。病人主要在家中或社区医院进行随访，对病人定期进行营养状况评估，如果需要肠外营养加强，则可以至上级医院主管医师完成肠外营养治疗。

EMR模式的优点是简单、快速，营养治疗贯穿抗肿瘤治疗始终。同时体现了营养治疗“个体化”的理念。在EMR模式中，淡化了肿瘤营养支持治疗的阶梯原则。这是因为，肿瘤营养的肠内、肠外或者混合治疗均根据病人实际情况制定。此外，EMR模式还强调了住院期间肠外营养治疗的重要性。至于对生存期的影响，还需要更多的循证医学依据证实。

食管胃结合部癌微创外科治疗新进展

福建省肿瘤医院胃肠外科 叶再生



叶再生

一、食管胃结合部癌手术入路新进展

可选择的AEG的手术路径包括经左胸单切口、上腹右胸两切口、上腹左胸两切口、颈胸腹三切口、左胸腹联合切口及经腹膈肌食管裂孔径路。

1. 右胸路径，适宜于SIEWERT I型AEG。研究显示，Siewert I、II型AEG具有较高的纵膈淋巴结转移率，经胸径路在纵膈淋巴结清扫方面具有一定的优势。对于Siewert I型AEG患者推荐右胸径路，包括Ivor-Lewis或McKeown术式。

2. 经腹膈肌食管裂孔径路，适宜于Siewert III型AEG。经胸腹联合路径为扩大手术，应在预期可根治性切除的AEG病例中审慎地选择性实施。对于全身体力状况不佳、脏器功能不全、高龄等高风险AEG病例，不推荐实施经胸腹联合路径切除。另外，对于预期仅能行姑息性切除的AEG病例，不推荐实施经胸腹联合路径切除。

3. Siewert II型AEG的手术径路目前尚有争议，建议食管受累距离<3cm者首选经腹膈肌食管裂孔径路，≥3cm者经上腹右胸径路。经胸腹联合路径为扩大手术，应在预期可根治性切除的AEG病例中审慎地选择性实施。一般认为，经胸或经腹膈肌食管裂孔径路手术均可在Siewert II型AEG病例中应用。

二、食管胃结合部癌切除范围新进展

1. 全胃切除是Siewert II(长径>4cm)、III型的AEG建议选择的切除方尤其是局部进展期AEG。2. 经腹近端胃大部切除在Siewert II、III型中长径≤4cm的AEG中可以选择性应用。3. 经胸食管切除加近端胃大部切除是Siewert I型的首选外科治疗方式，也适用于部分Siewert II型。4. 食管切缘与AEG肿瘤上缘的距离，目前没有确定性的界定，术中冰冻

切缘阴性最具判断价值。Siewert I型和食管受累≥3cm的Siewert II型AEG，食管切缘距离建议≥5cm；Siewert III型和食管受累<3cm的Siewert II型AEG，对于食管切缘距离推荐≥2cm，并建议术中快速冰冻切片证实切缘阴性。

三、食管胃结合部癌淋巴结清扫新进展

1. Siewert I型的淋巴结分期按照食管癌；Siewert III型的淋巴结分期目前尚存争议，建议开展相关的多中心临床研究。2. AEG胸部淋巴结清扫规范：Siewert I型的胸部淋巴结清扫应参照中下段食管癌，行彻底的纵膈淋巴结清扫(包括上纵膈及下纵膈)；Siewert II型应清扫下纵膈淋巴结；Siewert III型应参照胃癌，因累及食管，应行下段食管旁和膈上淋巴结(第110和111组)清扫。3. AEG腹部淋巴结清扫规范：Siewert I型胸部淋巴结清扫参照下段食管癌，并进行彻底的腹部淋巴结清扫(第16~20组)；Siewert II型行近端胃大部切除需行D1/D1+淋巴结清扫；Siewert II、III型行全胃切除需行D2淋巴结清扫，若cT1N0且肿瘤长度<4cm，可考虑选择行D1/D1+淋巴结清扫。

四、食管胃结合部癌消化道重建新进展

合理的消化道重建不仅要恢复患者生理功能，还应提高患者的生命质量。腹腔镜管状胃-食管消化道重建因基本保留了胃的解剖结构，因此具有一定的食物储存与抗反流功能，可在一定程度上提高患者的生命质量。在此基础上，肌瓣成形术(Kamikawa法)、下纵膈内管状胃模拟His角等各种改良腹腔镜食管胃吻合方法近年亦层出不穷。此外，保留胃窦的双通道吻合可使更多的食物顺利通过十二指肠，与直接连接食管、残胃相比，前者术后患者营养状况更好。间置空肠也是近年应用较多的方式，在控制中、重度反流性食管炎方面具有独特优势。然而上述方法操作复杂，费时费力。因此，目前关于近端胃切除术后腹腔镜消化道重建，尚无优势明显的手术方式。



中国常见肿瘤营养状况与临床结局相关性研究

郑州大学 宋春花



宋春花

中国常见肿瘤营养状况与临床结局相关性研究 (The Investigation on Nutrition Status and Clinical Outcome of Common Cancers, INSCOC) 项目由中国抗癌协会肿瘤营养治疗专业委员会主任委员石汉平教授于 2013 年牵头实施, 目前逐步形成 100 余家三甲医院参与的调查分析中国常见 18 种肿瘤患者营养状况与临床结局的观察性、多中心肿瘤住院患者的前瞻性研究, 这 18 种中国常见肿瘤为肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、食管癌、子宫癌、前列腺癌、鼻咽癌、结/直肠癌、子宫内膜癌、恶性淋巴瘤、脑恶性肿瘤、胃间质瘤及胆道恶性肿瘤; 主要研究目的是获得中国常见肿瘤住院患者营养不良发生率及其影响因素和中国肿瘤住院患者营养治疗状况, 同时探讨营养状况对肿瘤患者近期及 1-5 年生存的影响; 截止 2019 年 7 月 30 号, 一共调查 44243 例, 随访 2 万余人次; 第一阶段数据分析表明: 纳入肿瘤住院患者男性比例 47.0%, 女性比例为 53.0%, 平均年龄为 56.3, ± 13.4 岁, 以 PG-SGA(the Patient-Generated-Subjective Global Assessment) 量表评估中国肿瘤住院患者营养状况发现, 4-8 分为 31.3%, ≥ 9 分为 26.6%, 中重度营养不良率为 57.9%; 全部肿瘤住院患者中肠内肠外营养支持治疗率仅为 22.7%; PG-SGA 评分高到底分别为胰腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、卵巢癌、白血病、脑恶性肿瘤、子宫癌、恶性淋巴瘤、子宫内膜癌、鼻咽癌及乳腺癌; 少数民族中维吾尔族肿瘤住院患者 PG-SGA 评分较高, 且与汉族相比评分差异有显著性, 在胃癌、食管癌及结直肠癌中农民的 PG-SGA 评分

较高; 住院前一个月内体重下降率 ≥ 5% 的患者比例为 42.1%, 住院前六个月内体重下降率 ≥ 10% 的患者比例为 32.5%;

进一步对本次研究纳入未接受任何治疗的肿瘤住院患者 5498 例分析其营养状况, PG-SGA 评分 4-8 分为 31.7%, ≥ 9 分为 24.2%, 合计中重度营养不良率为 55.9%; 不同肿瘤患者的 PG-SGA 评分结果表明消化道肿瘤, 包括胃癌、肝癌、食管癌、胰腺癌和结直肠癌 PG-SGA 评分 4-8 分和 ≥ 9 分所占比例较高, 其中胰腺癌患者 PG-SGA 评分 ≥ 9 分的患者比率高达 61.4%。不同肿瘤患者的人体测量指标结果显示 BMI < 18.5 占比例较多的患者主要表现在肺癌 (11.3%)、胃癌 (11.8%)、食管癌 (13.5%)、胰腺癌 (11.4%) 和结直肠癌 (11.2%); 不同肿瘤患者的血液学指标结果表明低蛋白血症发生率较高的肿瘤为肺癌 (23.5%), 胃癌 (21.9%), 肝癌 (29.3%), 结直肠癌 (19.4%) 和恶性淋巴瘤 (23.4%); 结直肠癌的 1 月体重丢失率 ≥ 5% 的比例最高 (32.4%), 其次为胃癌 (27.7%) 及食管癌 (15.0%); 胃癌 6 月体重丢失率 ≥ 10% 的比例最高 (31.5%), 其次为结直肠癌 (25.3%); 肿瘤患者 30 天内死亡或生存患者的 PG-SGA ≥ 9 的比率分别为 48.6% 和 24.0%, 同时入院 30 天内死亡患者的 PG-SGA 评分远远高于未死亡患者的评分, 说明营养不良肿瘤患者入院 30 天死亡率较高。

对 8237 例上消化道系统肿瘤患者 30 天死亡风险影响因素进行 cox 回归多因素分析发现: 年龄、是否有营养支持治疗, 肿瘤是否转移, 病人功能状况, PG-SGA 评分, 总肌肉消耗评分和总脂肪缺乏程度都进入了 cox 回归模型。住院期间接受营养支持治疗会降低 24.6% 的 30 天死亡风险; 年龄越大、病人功能状态越差、PG-SGA 评分越高和总肌肉评分越低均可增加 30 天死亡风险; 发生肿瘤转移, 30 天的死亡风险可增加 77.2%; 随着 PG-SGA 评分增加, 30 天死亡风险增加, PG-SGA ≥ 9 分肿瘤患者比 PGSGA 0-1 分患者增加 21.5% 30 天死亡风险; 总肌肉消耗评分为中和重度时, 其 30 天死亡风险依次可增加 24.1% 和 39.5%; 因此, 是否接受营养支持治疗及肿瘤患者的营养状况可以影响肿瘤患者的近期临床结局。

低碳饮食与肿瘤营养治疗

首都医科大学附属北京世纪坛医院 贾小平



贾小平

低碳饮食法, 又称阿特金斯饮食法, 是美国医生罗伯特·阿特金斯在 1972 年首次提出。该饮食法严格要求限制碳水化合物的摄入, 即不吃任何淀粉类、高糖分的食品, 其核心是控制碳水化合物的摄入量, 从而将机体从消耗碳水化合物的代谢转化成以消耗脂肪为主的代谢模式。大量碳水化合物摄入, 会升高血糖, 促进胰岛素分泌, 胰岛素促进能量在脂肪组织的储存, 减少了代谢活跃组织的氧化利用。将饮食中的碳水化合物减少到 150g/d 或 26% 以下, 由于胰岛素分泌减少, 可以改变机体的能量利用方式, 促进脂肪燃烧, 从而降低脂肪量。研究表明, 低碳饮食对代谢综合征表现出良好的治疗效果, 而随慢性代谢性疾病的研究, 其对于代谢性疾病的治疗效果逐渐凸显。代谢失调是肿瘤基本生物学特征之一, 其中“Warburg 效应”是肿瘤细胞代谢重编程的核心, 因此, 对糖代谢具有调节作用的低碳饮食日益受到关注。由于低碳饮食能够改变肿瘤细胞代谢, 所以在很多肿瘤如神经系统恶性肿瘤、前列腺癌、

胃癌、肺癌及头颈部肿瘤中均证实了其抗肿瘤作用, 低碳饮食能够使肿瘤体积减小、生存时间延长。其可能的抗肿瘤机制包括: 减少肿瘤细胞能量供给、肿瘤细胞线粒体缺陷、降低胰岛素和胰岛素样生长因子水平, 抑制胰岛素 / IGF-1-P13K-Akt-mTOR 信号通路、增加肿瘤细胞氧化应激、抑制炎症反应和改善免疫应答等。

减少肿瘤细胞能量供给: 糖酵解是肿瘤细胞的主要供能方式, 这一过程也会加速肿瘤的增殖。给予低碳饮食后, 血液中葡萄糖水平下降, 从而引起糖酵解减少。

肿瘤细胞线粒体缺陷: 线粒体是细胞内氧化磷酸化和形成 ATP 的主要场所。缺陷的线粒体内膜使肿瘤细胞无法进行完整的三羧酸循环, 只能通过糖酵解这种低效产能方式生成 ATP。正常细胞可以利用酮体提供能量, 而大部分肿瘤细胞线粒体不能利用酮体供能, 只能以葡萄糖作为能量来源。

抑制胰岛素 / IGF-1-P13K-Akt-mTOR 信号通路, 降低胰岛素和胰岛素样生长因子水平: 胰岛素是调节体内葡萄糖水平的主要激素, 在机体摄取含有较高碳水化合物的食物时, 血液中的胰岛素会相应地升高, 将含有碳水化合物的食物进行分解, 血液中的葡萄糖增多。低碳饮食利用脂肪来源的能量, 减少碳水化合物的摄入, 从而可以有效地降低胰岛素的水平, 限制肿瘤细胞的生长。

增加肿瘤细胞的氧化应激: 肿瘤细胞因其线粒体自身存在 DNA 突变以及核编码蛋白的改变, 低碳饮食会导致线粒体氧化呼吸过程中 ROS 增加, 引起肿瘤细胞自身的氧化损伤, 促进肿瘤细胞死亡。

抑制炎症反应: 炎症是诱发肿瘤及促进肿瘤恶化的原因之一。核因子 κB (NF-κB) 是一种可以加重组织炎症反应的转录因子, 其活化或磷酸化可以反式激活在炎症或恶性肿瘤中表达的环氧酶-2 (COX-2) 或同种异体移植炎症因子-1 (AIF-1), NF-κB 被激活后可以活化多种炎症因子, 如肿瘤坏死因子 (TNF-α), 白介素-6 (IL-6), 白介素-8 (IL-8) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)。低碳饮食可以抑制肿瘤组织缺氧标志物碳酸酐酶 (CA IX) 和低氧诱导因子-1α (HIF-1α) 的表达, 从而降低 NF-κB 以及 COX-2 的活性, 发挥抗炎、抗肿瘤作用。

增强免疫: 低碳饮食在调节细胞免疫功能方面发挥了重要作用, 一方面通过增强 T 细胞免疫功能, 另一方面抑制肿瘤细胞表达免疫抑制受体及配体, 从而增强抗肿瘤免疫反应。



肝癌分子靶向及免疫治疗新进展

东部战区总医院全军肿瘤中心 华海清



华海清

近几年来, 肝细胞癌 (HCC) 的分子靶向及免疫治疗取得了突破性的进展, 令人瞩目。

SHARP 研究和 Oriental 研究结果奠定了索拉非尼在肝癌治疗中的地位, 成为晚期 HCC 的标准治疗药物。2017 年一项仑伐替尼与索拉非尼头对头比较的 III 期临床研究 (REFLECT 研究) 横空出世, 其结果表明, 仑伐替尼与索拉非尼的中位生存期 (OS) 无统计学差异 (P > 0.05), 而客观缓解率 (ORR) 和无进展生存期 (PFS), 仑伐替尼明显优于索拉非尼。基于这一结果, 仑伐替尼成为索拉非尼以外的另一种 HCC 的有效药物。在二线治疗上, RESORCE 研究结果表明, 对于一线索拉非尼治疗进展的患者, 使用瑞戈非尼中位 OS 可以达到 10.6 个月, 探索性分析发现, 索拉非尼序贯瑞戈非尼, 中位 OS 可达 26 个月, 瑞戈非尼成为了 HCC 二线治疗的标准药物。在 2018 年的 ASCO 年会上, 针对雷莫单抗、卡博替尼等多项研究结果出炉, 为肝癌靶向治疗再添新证。此外, 具有我国自主知识产权的阿帕替尼 III 期临床研究已完成, 等待结果公布。相信不久的将来, 肝癌的靶向药物必定是精彩纷呈, 为肝癌患者带来更多的选择。

近年来, 免疫治疗取得了突破性进展。在 2017 年 ASCO 年会上, CheckMate 040 研究者报告的结果表明, 无论患者是否使用过索拉非尼, 纳武单抗均可产生较好的作用, 在未使用索拉非尼的患者 (n = 80) 中, 缓解率为 23%。在经用索拉非尼的患者 (n=182) 中, ORR 为 16% ~ 19%。1 年生存率在未使用索拉非尼的患者中 73%, 在使用索拉非尼的患者中超过 58%。基于这个结果, 美国 FDA 于 2017 年 9 月 23 日快速批准了该药可用于索拉非尼治疗失败的 HCC 患者, 开启了肝癌免疫治疗的新纪元。2018 年的 ASCO 年会上, AX Zhu 博士报告了帕博利珠单抗二线治疗 HCC 的 II

期临床研究 (KEYNOTE-224) 结果, 104 例索拉非尼治疗进展和不耐受的晚期 HCC, 应用帕博利珠单抗治疗后, ORR 为 16.3%, 66% 的应答持续时间 ≥ 12 个月, 中位 OS 为 12.9 个月, 中位 PFS 为 4.9 个月。安全性与在其他适应症中的情况一致。然而好景不长, 帕博利珠单抗与安慰剂对照的二线研究及纳武单抗与索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的头对头研究宣告失败。两个大型 III 期临床研究的折戟沉沙, 未免给免疫治疗前景蒙上阴影。而后一项国内的 II 期研究结果又鼓起了我们的信心。这是一项卡瑞利珠单抗在全身治疗失败或不耐受的中国晚期 HCC 患者中的随机、多中心、II 期研究, 入组了一线标准治疗失败的 HCC 患者 220 例, 结果显示, 患者的 ORR 为 13.8%, 6 个月的 OS 率为 74.7%, Kaplan-Meier 法估计, mOS 为 14.4 个月, 疗效与纳武单抗和帕博利珠单抗相似, 而安全性较好。这就说明, 免疫治疗的路还很长, 需要我们有更多的耐心来做更多的探索。

免疫治疗已进入了 2.0 时代, 精确、联合、多样化是今后发展的主要方向, 通过不同机制药物的联合, 达到 1+1 > 2 的效果。目前的联合包括免疫与抗血管生成药物的联合, 帕博利珠单抗联合仑伐替尼的 Ib 期研究显示, 30 例患者中, 有效率达到了 50%, DCR 93.3%, 2 个月 OS 59.8%, 因其突出的疗效, 2019 年 7 月 25 日美国 FDA 授予两者联合为“突破性疗法”, 其他多种联合方案均在研究之中。PD-1/PD-L1 单抗联合化疗也在探索之中, 一项小样本的资料显示, FOLFOX 方案联合 PD-1 单抗, 有效率可达 26.5%, 目前一项卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX 方案的 III 期临床研究正在开展。此外, PD-1/PD-L1 单抗与 CTL-4 单抗的联合也是一个热点, 并取得了令人鼓舞的效果, 如纳武单抗与伊匹木单抗 (Ipilimumab) 联合二线治疗晚期 HCC 患者, 无论是 2 周用药还是 3 周用药或是不同的剂量组合, 有效率均可达到 30% 以上; 再如 Durvalumab (PD-L1 单抗) ± Tremelimumab (CTL-4 单抗) 一线治疗不可切除的 HCC 患者随机、开放标签、全球、多中心 III 期研究 (HIMALAYA 研究) 也在开展之中。

总之, 多样化的联合治疗研究正在展示令人鼓舞的前景, 可能会给免疫治疗带来新的突破。

Using Quality-improving Methods to Improve Patients' Recognition for Radiotherapy

大林慈济医院 洪世凯



洪世凯

In oncological daily practice, patients who have a higher level of disease knowledge and a more positive attitude toward the disease will gain better self-care behaviors. Traditionally, the patient-education and supportive methods based on paperwork have some limitations. In the literature, using visual- and audio-assisted teaching materials has been showed benefits on improving patients' recognition and decreasing their anxiety. Therefore, in the present study, we established a Web-based interactive online patient-education platform to improve our RT practice, to enhance patient-physician interaction, and then to improve patient's understanding and satisfaction.

Before improvement, we observed a patient-cognitive error rate for radiotherapy was 38.1% (122/320 questions, 32 patients). This low cognitive rate showed a lack of adequate knowledge in RT patients for conducting effective during-RT self-care practice. Thus, we conducted a quality control cycle (QCC) and used plan-

do-check-action (PDCA) methods to improve the patients' treatment-related knowledge. We established the online radiotherapy interactive platform for RT patients. In this system, patients can receive the treatment-related information at any time, and they can ask about the care-related questions. Staff feedback will be done for all questions. And, we also made a formal instruction manual for patients about “how to use the radiotherapy interactive platform system”.

After improvement, the cognitive-error rate of radiotherapy was decreased from 38.1% (2017/10; 122/320 questions) to 13% (2018/01; 48/370 questions; P = 0.006). Notably, the benefiting effect was further observed during the maintaining period (2018/02-2019/03; 7.5%). The average satisfaction rate of patients for using the interactive platform system was 89%.

Using the web-based interactive patient-education platform improves patients' satisfaction and their recognition for treatment-related knowledge. Further prospective studies should be warranted to demarcate its effective size of clinical benefits.



分会场学术亮点

液体活检在生物标志物的探索 并应用于早期乳腺癌的侦测

台湾大学医学院附设医院 郭文宏



郭文宏

乳腺癌是威胁女性身心健康的常见肿瘤。乳腺癌不仅是全球女性发生率最高的癌症，也是造成女性癌症死亡的头号杀手。2018年全球乳腺癌新诊断个案2088849例，占全球女性癌症发生率的25.4%。2018年估计有627000名女性因为罹患乳腺癌而死亡，占癌症死亡人数的15%。虽然过去乳腺癌是发达国家最常见，但现今几乎所有地区的发生率都急速增加，因此乳腺癌已成为当前社会的重大公共卫生问题。乳腺癌分四期，I期，肿块完全限于乳腺组织内，直径不超过2cm，与皮肤无粘连，腋窝淋巴结无转移；II期，肿瘤直径为3~5cm，与皮肤有粘连或无粘连，有一定活动度，腋窝有肿大淋巴结，但无融合趋势；III期，肿瘤直径超过5cm，与皮肤有粘连，或与胸肌有粘连，或穿破皮肤，同侧腋窝淋巴结肿大，有融合；IV期，肿瘤广泛侵犯乳腺皮肤，或形成卫星结节，或与胸壁固定，或广泛淋巴结转移，或远处转移。五年生存率在各期不同，其中I期为>95%，II期为≈90%，III期为≈70%，IV期为≈25%。

因此临床上经常面临的困境，第一是如何早期发现乳腺癌，以提高治愈率；第二是如何精准将乳腺癌分类，以便提供合适的个体化治疗？精准医学目前虽然尚处于初级阶段，但已显示出在临床诊疗决策方面的优越性。精准医学是以个体化医疗为基础，应用基因组学、蛋白质组学等相关技术，对大样本人群和特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定，最终实现对疾病和特定患者进行个体化精确治疗。在精准医学时代，生物标志物的发现对于早期检测、治疗效果监测和预后评价是不可或缺的。液体切片(liquid biopsy)具有低侵入性、低费用、低风险的优势，且相较于

于传统切片，液体切片可提供动态追踪的资讯。富含于患者血清中外泌体(exosome)内的微核糖核酸(MicroRNA)具重要的临床功能且易于在液体活检中检测定量，可广泛应用于包括癌症在内的多种疾病。微核糖核酸是真核生物中广泛存在的一种长约17-25个核苷酸的核糖核酸(RNA)分子。微核糖核酸来自一些从DNA转录而来，但无法进一步转译成蛋白质的核糖核酸(属于非编码核糖核酸)。微核糖核酸通过与靶信使核糖核酸特异结合，在转录后水平调控基因表达。微核糖核酸在细胞内核糖核酸的合成具有全方位关键性的地位。一旦微核糖核酸的调控发生异常可导致癌症的生成，抗药性产生和远处转移。微核糖核酸多重检测平台，可涵盖多种微核糖核酸标靶，方便大规模研究的检测，可以从各种乳腺癌亚型的筛查中发现早期检测或推动癌症进展的因素。

在本研究中，我们收集了五种主要不同期别乳腺癌亚型患者的血清样本，包括管腔A型，管腔B1及B2型，HER2阳性型，三阴性乳腺癌，并以良性肿瘤和原位乳腺癌作为对照。利用微核糖核酸表现的微数组分析，透过正规化回归(elastic net)的差异表达分析和共同特征选择，找出乳腺癌患者特有的微核糖核酸标的，并将所筛选出具鉴别性的微核糖核酸标的，以三种不同方法将其组合建立预测模块，包括广义线性模型(generalized linear model; GLM)，线性区别分析(linear discriminant analysis; LDA)和支持向量网络(support vector machine; SVM)。

为了使分析结果更具推广性，我们将原始数据运用各种不同的方法加以标准化，进而筛选出具鉴别性的微核糖核酸标的也会有所不同。分别筛选出的标的，会个别用于拟合预测模型。在基于10倍交叉验证的准确度评价过滤筛选后，选出在不同预测下仍具一致性的微核糖核酸标的，并将这些标的结合用于进一步建模。结果证实，只需使用少数微核糖核酸标的组合就能够以高精度实现早期乳腺癌的侦测。

通过探究乳腺癌细胞中特异性的微核糖核酸表现，不仅可以透过液体活检早期侦测乳腺癌，还可藉由转译研究了解其致病的分子机制，未来可开发崭新有效的治疗。

(编辑整理)

胸腔外科微创手术 ——台大医院经验分享

台湾大学医学院附设医院 林孟暉



林孟暉

肺癌又称原发性支气管肺癌，是起源于支气管粘膜上皮的恶性肿瘤。肺癌是目前最常见、发展最快的恶性肿瘤。近年来，肺癌的发病率在许多国家及地区均不断上升。根据最新统计数据显示，肺癌在台湾男性与女性癌症死亡数与死亡率都排名第一。同时，在台湾健保癌症费用的年度支出排行中，肺癌排名亦为第一位。上述最新的数据显示，肺癌的治疗在台湾的癌症治疗之中，已成为一个最重要的课题之一。关于早期肺癌，手术切除仍是最主要的治疗方式，是可提供患者治疗后长期存活的最好方法。关于早期肺癌的手术方式演进，从过去的传统开胸手术，进展到三孔胸腔镜手术，近期已进展到更微创的手术方式。

传统胸腔镜手术麻醉方式是气管内插管全身麻醉，主要有双腔支气管导管和支气管堵塞实施肺隔离术。因此，以往接受胸外科手术患者，往往需要气管插管进行全身麻醉，并在术后留置胸腔闭式引流管、尿管。1975年，Brun等报道了在肺叶切除术中不应用气管插管行胸外科手术的早期研究。2004年，Pompeo等报道了经胸腔镜肺楔形切除术治疗肺部良性单发结节病人的早期临床探索。近年来开展的不插管胸外科微创胸腔镜手术(non-intubated thoroscopic surgery)，整个手术不需要气管插管，不留置胸腔闭式引流管及尿管。台湾地区有很多

老年女性，体形瘦小，气管很窄，即使使用单腔管插管，也会发生很多插管相关并发症，于是考虑是否可以不插管，用术侧开放气胸来使术侧肺自然萎陷的方法来实施手术。针对麻醉方式的微创，2009年，台大胸腔外科报道了30例应用不插管胸腔镜(VATS)肺叶切除术的临床实践。台大胸腔外科自2009年起开始发展不插管胸腔镜手术，至今已完成超过千例手术，其中包含三百例以上的不插管胸腔镜肺叶切除手术。近年来，学者发现几乎所有的手术，甚至包括气管切除术，均可通过不插管VATS得以实施。如应用不插管切除术和重建治疗气管上段肿块，或应用不插管胸腔镜肺部切除术治疗大泡型肺气肿，都有见诸学术期刊。在实施VATS的非气管内插管麻醉时，首先要进行风险评估，内容包括镇痛不完善或失败的时候，如何进行补救；如何处理患者在术中发生的肢体躁动；如何处理术中咳嗽、心率失常、困难气道插管等；除此之外，必须重视麻醉手术中存在的诸多呼吸抑制因素，包括单侧肺呼吸、手术体位、高位硬膜外麻醉、药物的呼吸抑制等情况。不插管VATS麻醉不足，会出现麻醉效果不满意，如持续性低氧，硬膜外麻醉不满意；影响外科手术的进程，如纵膈摆动，呼吸急促；出现外科情况，如严重胸腔粘连，出血。因此，非插管VATS麻醉对麻醉医师提出了更高要求，必备条件包括，在操作技能上，应熟练掌握肺隔离技术，以及侧卧位状态下的气管内插管技能；在检测设备上，应具备床旁血气分析监测、有创监测、呼吸力学等；在团队合作上，应有麻醉医师与外科医师的共同协作努力；在管理技能上，具备相关的病理生理调控能力，如高碳酸血症的处理等。

针对伤口的微创，目前手术已进展到单孔胸腔镜手术，可利用单一小伤口进行肺叶切除手术。部分经选择的次肺叶切除手术(sublobar resection)患者，可采用无引流管胸腔镜手术(drainless thoroscopic surgery)，手术后隔天即可顺利出院。另外，针对近年常见的小型毛玻璃状肺部结节，亦发展出术前肿瘤图像导引定位的方式，可精准确认肿瘤部位并进行切除。这些微创手术的新发展，对于早期肺癌的病患，提供了复原更快，伤口更小更美观的更好选择。(编辑整理)