

中国「广东瘤」研究走向世界

肿瘤防治中心
刘需 黄金娟

马骏教授领衔的中山大学肿瘤防治中心鼻咽癌诊疗团队致力于该病研究三十年,系列研究使得鼻咽癌的5年生存率由73%提高到84%,后遗症由66%降低到42%。研究成果不仅通过指南推广到全国,更有4项研究被全世界最权威的美国NCCN指南引用。他们的“鼻咽癌诊疗关键策略研究与应用”项目荣获2015年度国家科学技术进步二等奖。这也是他们继2009年获此殊荣以后,再次斩获该奖项。



马骏,中山大学肿瘤防治中心常务副院长,教授,博士生导师。人社部百千万人才国家级人选、全国优秀科技工作者、卫生部“有突出贡献中青年专家”、国务院政府特殊津贴专家、美国中华医学基金会(CMB)杰出教授、广东省“南粤百杰”、广东省“珠江学者”特聘教授、第十届丁颖科技奖获得者、教育部创新团队发展计划和科技部重点领域创新团队带头人。主要学术贡献:发现鼻咽癌分期标准中遗漏的咽后淋巴结转移对预后重要影响,将其定义为淋巴结分期中的N1亚期,被国际抗癌联盟/美国癌症联合会(UICC/AJCC)采纳;发现鼻咽癌辅助化疗不能进一步提高疗效,却增大了毒副反应,避免过度治疗,被世界最权威的美国和欧洲治疗指南采纳。代表性研究成果发表于Lancet Oncol(2篇)和J Clin Oncol(2篇),入选2012年“国内医学十大新闻”和“中国高等学校十大科技进展”。以第一完成人获得省部级一等奖5项和国家科技进步二等奖2项(2009年和2015年)。

调强放疗照射范围和剂量标准。对高中低不同危险度的区域分别给予70、60和50Gy的照射剂量,以精准杀灭肿瘤。为减少放疗后遗症,我们还逐一建立了颞叶、视神经和中耳等33个正常器官的保护图谱,并界定了这些器官的安全剂量。从而在国际上首次提出了鼻咽癌正常器官的保护标准,在不增加肿瘤复发率的同时,最大限度地保护正常器官。临床应用的结果表明,鼻咽癌局部复发率降低了12%,而颞叶坏死等严重后遗症减少24%。

研究结果发表在放射治疗学顶级期刊Radiother Oncol上。论文发表后被国际同行广泛采用,为该期刊3个月内下载最多的文献之一。欧洲头颈肿瘤放疗委员会主席评论认为,图谱的建立推动了正常器官保护的研究,减少了放疗后遗症。

中晚期患者单纯放疗的生存率只有60%,能否通过联合化疗以提高疗效是研究的焦点。放疗联合化疗的主要模式包括诱导化疗、同期化疗和辅助化疗,分别在放疗前、放疗中和放疗后应用化疗。1998年,美国提出了“同期化疗联合辅助化疗”的治疗方式,称其能将中晚期鼻咽癌的3年总生存率提高31%,这被写入了美国国立综合癌症网络(NCCN)指南——该指南长期被奉为国际通用的鼻咽癌治疗标准。然而,我们发现,这种治疗模式会带来严重的毒副作用,仅仅只有一半的病人能够完成辅助化疗。由于美国的研究是将同期化疗联合辅助化疗和单纯放疗进行对比,因此,这一治疗模式的获益是来自于同期化疗还是辅助化疗?如果去掉副作用大的辅助化疗,能不能取得同样的疗效?这一问题一直悬而未决。

我们团队先后通过两个前瞻性临床研究,分别发现仅仅采用同期化疗,同样能够明显提高中期和晚期鼻咽癌的疗效,从而明确了这一治疗方法在中期和晚期鼻咽癌中的价值,被欧洲和加拿大指南采纳。既然同期化疗有效,那么再加用辅助化疗能不能进一步提高疗效呢?为此,我们进行了一项508例患者的前瞻性临床研究,最终在国际上首次发现,在同期化疗基础上加用辅助化疗,不仅没有进一步提高疗效,反而明显增加了严重呕吐和白细胞减少等毒副反应,并延长治疗时间3个月,增加治疗费用2万元。研究结果在Lancet Oncology发表后,国际抗癌联盟委员Joseph教授同期发表特约评论,认为该研究首次直接回答了困扰临床医生多年的重大临床问题,可避免过度治疗。研究结果一经发表,即被新版美国和欧洲指南采纳,从而改变了全世界沿用14年的治疗方案,使得占新发病例90%的中晚期患者避免了辅助化疗带来的痛苦。这一研究也入选了2012年“中国医学十大新闻事件”——中国学者推翻晚期鼻咽癌治疗标准方案。

本项目聚焦于鼻咽癌这一具有中国特色的高发病,多项研究成果得到全世界认可。根据《中华医学论坛报》报道,在所有肿瘤的NCCN指南中,只有7个癌种采纳了我国的研究,包括急性髓细胞白血病、食管癌、肝胆癌、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌和小细胞肺癌。其中,鼻咽癌、肝胆癌和小细胞肺癌占据前三甲,分别有4篇、3篇和2篇研究被采纳。特别值得一提的是,鼻咽癌中的4项研究均为本项目取得的成果,为中国肿瘤医学走向世界做出了应有的贡献。

何晓顺教授团队:移植“简化式”仁爱进行时

记者 李延欣 邹知贤

何晓顺教授研究团队的“腹部多器官移植及器官联合移植的技术创新与临床应用”技术获得2015年度国家科学技术进步二等奖。该项目取得如下创新性成果:1.攻克多器官移植技术难关,创立“简化式”多器官移植技术体系,取得了例数全球最多,疗效最佳的成绩;2.创新胰肾联合移植关键技术;3.建立肝肾联合移植技术体系。

近日,记者前往附属一院专访了何晓顺教授,为大家揭晓腹部多器官移植的创新突破以及科研背后不为人知的心路历程与故事。



何晓顺,中山大学附属第一医院副院长、东院院长,器官移植科学科带头人,教授、主任医师、博士生导师,中央保健专家。中国人体器官捐献与移植委员会委员,中国OPO联盟副主席、华南区主席,中华医学会外科学分会器官移植学组副组长,卫生部移植技术工程中心学术委员会副主任委员,广东省器官捐献与移植免疫重点实验室主任。



从无到有,从单到多

国内首例肝脏移植 技术从初探到成熟

中国的肝脏移植起步较晚。1977到1983年,中国开始进行肝脏移植的初期探索,共实施57例手术。然而,由于受到免疫抑制药物、器官保存液和相关技术等因素的制约,90%的患者在术中或者术后3个月死亡,最长的患者只存活了264天。由于前期探索者失败的打击以及供体缺乏、费用昂贵和预后不佳等多种原因,1983年之后的10年间,国内肝移植进入低潮期,经历了长时间的彷徨与停滞。国内肝移植技术的落后与肝病患者的生命需求形成鲜明的反差,推进肝移植技术的发展成为中国医学界的巨大挑战,也是义不容辞的重任。年轻的何晓顺在1988年来到原中山医科大学(现中山大学中山医学院)攻读博士学位,师从黄洁夫教授。黄洁夫教授作为国内器官移植的领军人物,率领中山一院器官移植团队进行肝移植研究。一切几乎从零开始。团队进行了大量的动物实验,在5年间周复一周的实验累积下,他们于1993年完成了国内首例体外静脉转流下的肝脏移植。这台手术的技术水平实现重大突破,无论是手术方式还是术后处理方式,均与国际接轨。手术的成功,极大地鼓舞了业内同行的信心。此后,国内肝移植手术进入到快速发展的阶段,2003年中国肝移植技术基本成熟。

再破技术困境:亚洲首例多器官移植

在2004年,中山一院肝移植团队迎来了一例特殊的病例。患者是一位28岁的年轻女士,患有胰腺癌合并多发性肝转移。常规的手段无法对其进行有效的治疗,挽救生命的唯一可能是进行腹部多器官移植。然而此项技术在当时还相当不成熟。1983年,世界肝脏移植之父Starzl教授完成了世界首例临床腹部多器官移植,但该手术以失败告终。而在亚洲,尚无一例多器官移植成功案例。此前,我国也只有两例失败的临床案例。何晓顺的团队在该领域内只有动物实验的积累,尚未开展临床实践。面对陨落尚在年华的可能,这位年轻女士及其家属决定死一搏,强烈希望为其实施该手术。凭借着当初对肝移植研究的勇气与坚持,何晓顺所在的中山一院器官移植团队再一次迎难而上。令团队欣喜的是,在多年动物实验积累的基础上,该手术进展十分顺利。术后四十多小时,病患即从ICU转到普通病房。多器官移植手术是医学界难度最大的手术之一,该手术是亚洲首例成功实施的上腹部多器官移植,在中国医学发展史上具有里程碑意义,被卫生部、科技部评为“2004年中国医药科技十大新闻”之一。

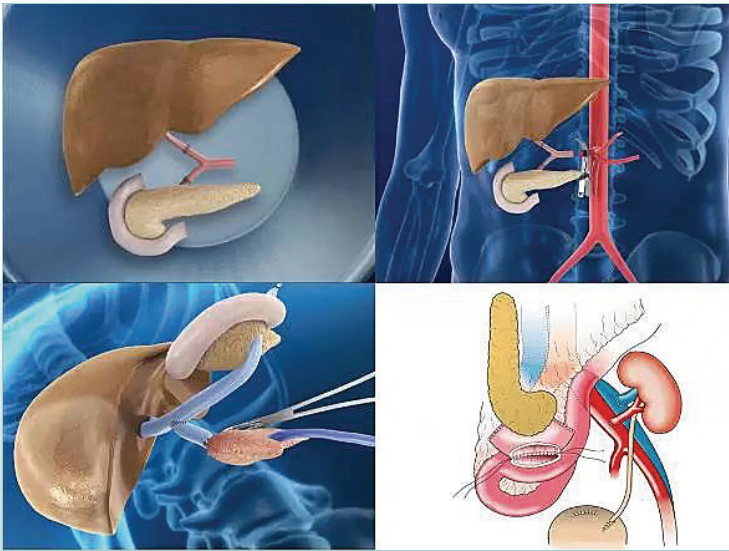


化繁为简,“幸运”变“常规”

技术难度仍是瓶颈

2004年多器官移植手术的成功在国内外引起了巨大的轰动。遗憾的是,之后的几例多器官移植手术并未达到同样理想的效果。事实上,多器官移植技术在国际上也尚未成熟,全球手术量总共仅有57例,术后存活期最长也不过几年,而在技术最为先进的美国,术后一年存活率也仅仅为50%左右。

在当时,腹部多器官移植手术采用的是传统方法,一次性切掉病人的肝、胆、脾、胰、胃、十二指肠、大小网膜及部分小肠等上腹部全部器官,再换上健康的肝、胰及十二指肠,手术规模大、创伤大、



多器官移植及器官联合移植技术

难度高。其次,手术中胃肠道重建吻合口多,手术风险高。同时,高强度免疫抑制方案导致了术后致死感染发生率颇高及吻合口愈合延迟等问题。因此早期多器官移植手术虽然成功,但患者大多因术后肿瘤复发、感染、肠瘘等原因死亡。一方面是多器官移植手术发展遭遇瓶颈,另一方面是患者需求的不断增长,何晓顺所在团队毅然投入大量时间精力,决心克服技术难关。

解答“天问”——创“简化式”技术体系

在大量动物实验和临床研究的基础上,团队改良了传统术式,命名为“简化式”多器官移植,在四项核心技术上进行了创新。一是缩小手术规模。改良术式保留了患者原来的胰腺和十二指肠,但同时移植上了新的整块肝-胰腺-十二指肠多器官,而新的十二指肠与患者原来的小肠行侧侧吻合,成为患者本身消化道的一环,发挥接纳胃液、胰液、胆汁注入,促进营养吸收的作用。手术规模仅相当于单一肝移植。

二是动脉重建,其创新具有决定性的意义。传统手术需要阻断人体最重要的大动脉——腹主动脉,这意味着患者在手术中至少有1个小时是处于低血压、缺血状态,对患者的生命是一次严峻的考验。经过多次临床实践,何晓顺发现了一个“窍门”——平时被废弃的供体髂总动脉到髂内外动脉的“Y”形分支,可以作为“血管桥”连接移植物及受体动脉,并且在血管口径上有着神奇的匹配,可谓“天作之和”。

“这种血管搭桥技术好比将不匹配的插头与插座通过‘接口转换器’连在一起,避免了术中阻断腹主动脉带来的器官缺血性损害。”何晓顺说,这意味着手术中最困难、最复杂的部分可在体外解决,进一步缩短了手术时间,也减少了手术带给患者的创伤,“过去做一台手术得十几二十个小时,如今只需要5到7小时。”

三是消化道重建,提高手术质量。团队创立“单一吻合口”的消化道重建方式,大大减少吻合口数目;在肠道的冲洗上创新了方法,改善了冲洗效果,减轻了肠道水肿,维护了良好的肠道功能。

四是抗排斥治疗。当时国际上的标准方案是采用四联免疫抑制剂,何晓顺教授团队大胆决定只使用两种,同时大大降低其中最关键的免疫抑制剂的浓度水平。结果恢复效果超出预期,既让机体温和接受移植的器官,同时有效降低了术后严重感染的发生率。

如今在中山一院器官移植中心,多器官移植已成为常规手术。到目前为止,一院已成功实施“简化式”多器官移植29例,居全球首位,患者围手术期生存率为100%,术后一年生存率和五年生存率分别为94.7%和76%,明显优于欧美等国。何晓顺自信而又自豪地说:“我国的腹部多器官移植技术水平已居国际领先地位。”

去年,中山一院器官移植中心对72岁肝病合并糖尿病患者进行多器官移植手术并取得成功,刷新世界多器官移植受者年龄的最高纪录。同年,腹部多器官移植技术创新获得国家科学技术进步二等奖,展现了中国在尖端医疗技术上不俗的实力水平与强劲的发展势头。



习惯了的挑战“逼”出来的创新

绝处逢生——挑战中孕育新机

“技术创新的这个过程讲起来好像很轻松,但实际上遇到的困难和挑战比我们想象中的要多。”何晓顺在腹部多器官移植的探索之路上,遇到了重重难关。他依然清楚地记得手术台上的惊心动魄。

那是何晓顺做的第二例多器官移植手术。原定的手术计划是先阻断病人的腹主动脉,然后在

腹主动脉上打孔,再与新器官的动脉吻合。但就在打下第一个孔的时候,意外发生了:病人的主动脉硬化非常严重,一打孔血管壁便撕裂,而且动脉质地非常脆,连缝上都是个难题。“当时感觉要完了,这场手术病人肯定下不了台。”

何晓顺在绝望之中顶着巨大的精神压力,将动脉壁破孔小心翼翼地缝闭,集中精力寻找新的吻合位置。他找遍了整个腹腔都没有找到合适的地方,最终他用髂动脉来作吻合。“后来我把这个手术告诉别人,没有人相信,因为从肝动脉到髂动脉的距离实在太长了。”然而正是这个“没人相信”

的大胆决定,挽救了病人的生命。

类似的经历不胜枚举。作为一名外科医生,何晓顺早已习惯了这种挑战,他认为挑战往往会带来新发现:“如果一遇到困难就绕着走,那一切都无从谈起。敢于挑战、习惯挑战是我们医院器官移植中心的传统精神,没有这种精神就没有创新,也就没有今天的成果。”

何晓顺将人才培养看作重中之重,注重团队建设,坚持创造机会让青年人才“早独立、多做事”,在实践中长本领,将这种精神传承下去。

性命相托——创新的原动力

挑战成功能为医生带来成就感,更重要的是它可以给病人生的希望,何晓顺说,这才是创新的原动力。来附属第一医院看病的疑难病人很多,常有已经辗转多地、做过多次手术的病人因求助无门而来到这里。即便再困难,医生也要逼着自己想办法,为病人寻求生机。

“其他领域的创新都有其自身的动力,但我们临床医学的动力跟它们都不太一样,创新的紧迫性是摆在我们面前的。当病人带着眼泪哀求进一步的治疗,当病人的家属乃至整个家族都在绝望里苦苦挣扎,作为医生的我们不可能无动于衷。”

健康所系,性命相托。“逼”出来的创新,包蕴着医者对患者的责任和承诺,也饱藏着医者对生命的尊重和珍惜。



器官捐献要“多”更要“好”

何晓顺是国内第一例公民器官捐献肝移植手术的完成医生,也是国内第一批填写器官捐献志愿书的志愿者之一。多年的临床经验使他对国内器官短缺有深刻的体会。他曾感受过民众的传统观念以及落后的管理体制对手术造成的巨大阻力,也曾眼睁睁地看着病人因缺少器官供给而死去。这令他难受,也促使他志愿在身后捐献自己的器官。

“人们将自己不需要的衣服捐给别人,没有争议;但人们宁可死后把器官烧掉,都不愿捐出来救人一命。这反差太大了。作为从事移植专业的医务工作者,我们理应带头参与志愿捐献,以身作则。”器官是无价之宝,不能再生产。我国是世界上器官捐献率最低的国家之一。只有全社会形成共同的捐献理念,才能让有需要的人得到救治。何晓顺将其看作一种不可失却的人文精神:“生命在捐献过程中得到升华,也在某种形式上得以延续”。

何晓顺从2008年开始努力推动器官捐献工作。中山一院器官移植中心目前仍保持着全国开展器官捐献例数最多,实施器官捐献的器官移植例数最多的记录。随着政策的调整和人们捐献意识的提高,国内器官捐献数量也呈现上升趋势。他指出,在停用死囚器官之后,器官捐献量更是达到历史新高。今年1月份就有300多例志愿捐献,他预测今年的器官捐献量仍将出现大幅增长。

器官捐献数量是上升了,但捐献器官的质量却令人担忧。西方绝大部分器官捐献是在脑死亡模式下完成的,所以器官质量比较有保障;中国目前对脑死亡概念接受的程度还不高,器官维护得不好,所以在捐献器官时就已经出现了质量问题。此外,何晓顺还提到器官质量与潜在捐献者所在医院的医疗水平相关。现在国内捐献手术主要由基层小医院来做,医生对器官捐献的理解程度、医院的技术水平和设备条件等都会影响器官的质量。

基于这种捐献模式下器官质量的不稳定性,何晓顺也道出了器官捐献工作正面临的挑战和困难,“如何评估捐献器官的质量,器官差到什么程度不能使用,如何修复已损坏的捐献器官等等,都是我们要去解决的问题。”目前,何晓顺的研究注意力都放在器官的评估和修复方面。据他介绍,他们正在探索应用体外特殊装置在常温下对损坏的肝脏进行修复,并取得了初步成效。相信何晓顺教授团队在日后的器官捐献工作上,还可以有更大的作为。