

中国
癌症
研究
进展

③

中国癌症研究进展③

主编 郑 树



军事医学科学出版社

内 容 简 介

本卷为中国癌症研究基金会第三届学术大会报告论文,由中国癌症研究基金会学术委员会精选其中优秀论文编辑而成。选入本卷的论文基本体现了我国目前肿瘤基础研究和临床防治的现状和水平,对肿瘤防治工作者与其他医务人员有实用参考价值。

本卷主编为浙江医科大学校长郑树教授。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

中国癌症研究进展③/郑树主编. —北京:军事医学科学出版社,1998.3

ISBN 7-80121-079-4

I. 中… II. 郑… III. 癌—科学研究—进展—中国—文集 IV. R73-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 00533 号

* *

中国癌症研究进展③

主 编 郑 树

责任编辑 李俊卿 谭颖波

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店北京科技发行所发行

北京四环科技印刷厂印刷

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:20.125 字数:502 千字

1998 年 3 月第 1 版 1998 年 3 月第 1 次印刷

印数:1—2 000 册 定价:52.00 元

ISBN 7-80121-079-4/R·064

(凡买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

主 编 郑 树

副主编 王文亮 戴旭东

编 委(排名不分先后)

陆士新	董志伟	郑 树	张荫昌
张友会	戴旭东	李 昆	王文亮
张燮良	赵体平	高玉堂	顾美皎
胥 彬	童坦君	徐永华	闵华庆
吴秉铨	鲍云华	廖美琳	郝德治
姚开泰	韩 锐	汤钊猷	陈 汉

学术委员会秘书 毕 贺

前 言

中国癌症研究基金会第三届学术大会于1996年5月23日~26日在杭州市举行。本届大会收到论文536篇,其中336篇在大会上做了交流,包括了有关我国肿瘤防治研究的进展和经验。交流的论文充分反映了1994年第二届学术大会以来我国在肿瘤临床诊治和基础研究方面的可喜进步和发展,论文的数量和质量都达到了一个新的水平。肿瘤分子生物学是当前肿瘤基础研究的热点,本届大会上涉及癌基因、抑癌基因和癌相关基因的论文占了基础研究相当大的比例,显示出我国在分子生物学领域的研究进展,有些研究已与国际同步,对分子生物学手段在肿瘤病理研究和临床应用方面也作了探索。论文反映出近年来我国在肿瘤免疫学、生物治疗、化学治疗及抗癌新药研究方面也继续取得了进展,在肿瘤免疫治疗的某些方面已达到国际水平。临床研究的论文显示了我国在肿瘤手术、放疗、化疗及生物治疗方面的新经验和新成就,特别在肿瘤综合治疗的方法和方案选择上呈现出我国的特色。在本届大会上青年肿瘤工作者构成了学术交流的主体,显示了我国肿瘤研究生机勃勃,后继有人,前景十分乐观。希望论文的学术水平能逐层不断提高,在肿瘤临床研究中要引入临床流行病学手段,加强临床试验的设计、衡量和评价。预计两年后的大会将更为深入,将展示我国肿瘤学者们的相应成就,《中国癌症研究进展》将不失时机地给历史留下宝贵的记录,将会给将来带来新的思路与发展的基础。两年后的第四届大会将会有进一步的成就交流,代表广大抗癌战线上的发展。殷切希望《中国癌症研究进展》将继续反映不同阶段的进展,留下我们抗癌事业的成功与经验,谱写我们抗癌事业的丰硕成果。

中国癌症研究基金会
第三届学术大会主席

郑 树

一九九六年五月

目 录

癌症研究进展

原发性肝癌临床研究的下一个重要目标——复发与转移的防治·····	汤钊猷(3)
急性白血病的诊断和治疗进展·····	杨天楹(10)
骨髓移植研究的最新进展·····	曹履先(15)
肿瘤内科治疗的回顾、现状和进展·····	孙 燕(23)
我国结直肠癌研究现状·····	郑 树(28)
论立体定向放射外科临床指征的扩展·····	杨天恩(33)
卵巢恶性肿瘤的治疗进展·····	顾美皎(37)
乳腺癌的临床现状及策略·····	宋三泰(43)
鼻咽癌的防治研究·····	闵华庆(52)
中国胃癌发病及死亡的现状和展望·····	张荫昌(55)
肿瘤生长分化中的跨膜信号传导调节·····	方伟岗等(59)
外科手术在现代肺癌治疗中的地位·····	吴怀申(63)

基础研究

共刺激分子介导的肝癌主动性和被动性免疫治疗研究·····	郭亚军等(75)
增强子结合蛋白家族一个新基因的 3'-非编码区序列对肝癌细胞 7721	
生长的影响·····	徐砺新等(78)
增强子结合蛋白家族的一个新基因的 cDNA 克隆·····	徐砺新等(80)
人甲状腺髓样癌内凋亡细胞检测和 Bcl-2、p53、Ki-67 的表达及意义·····	王文亮等(86)
凋亡细胞、C-myc、N-myc、TGF- α 和 EGF-R 在甲状腺髓样癌内的检测	
及其意义·····	王文亮等(93)
免疫球蛋白轻链在上皮及上皮来源的恶性肿瘤中的表达·····	邓锡云等(98)
结直肠癌临床病理参数预后意义的多因素 Cox 回归分析·····	黄 建等(101)
氧代赖氨酸在体外对甲胎蛋白的影响·····	王兴旺等(107)
抗肿瘤药物筛选模型和方法研究的新结果·····	王兴旺等(110)
卵巢癌细胞膜流动性与其化疗增敏作用的相关研究·····	施 维等(115)
抑癌基因 p16 在人肝细胞肝癌组织中的表达及意义·····	顾广玉等(119)
胃癌组织 DCC、APC/MCC 基因杂合性缺失的研究·····	王东旭等(121)
肝癌免疫导向药物内在化及其意义·····	隋延仿等(127)
非吸烟女性肺腺癌病因因素的病例对照研究·····	戴旭东等(130)
鼻咽癌 Epstein-Barr 病毒受体基因的结构与表达·····	邵细芸等(134)
抑癌基因 p53 及新基因 HSU17714 在大肠癌中的表达研究·····	莫益群等(140)
APC、MCC 基因杂合型缺失与胃癌生物学行为的关系·····	刘宝瑞等(145)
MUC1 粘蛋白基因表达在大肠癌微小转移诊断中的应用·····	刘学仁等(149)

丙型肝炎病毒 C33c 抗原、核心抗原及 HBxAg 在人原发性肝内胆管

细胞癌中的分布及意义·····	王春杰等(153)
肺癌组织 p53 蛋白表达与肺癌发生、组织学类型和分级、临床分期和 预后、细胞增殖关系的研究·····	喻伦银等(156)
反义 c-erbB-2 重组载体对胃癌细胞系 BGC-823 恶性表型的影响·····	姜 琨等(164)
组织蛋白酶 D 与人低分化鼻咽癌单克隆株转移的关系·····	姚运红等(168)
1990~1994 年庄河部分地区胃癌死亡率调查·····	高 华等(171)
结直肠癌优化筛检方案在大肠癌高发区人群中的验证·····	周 伦等(174)
胃癌高发区庄河咸猪肉致突变及致胃粘膜损伤作用的研究·····	袁 媛等(176)
化学及物理因素对人胃癌裸鼠腹膜转移瘤作用的实验研究·····	张素敏等(179)
膳食中营养素水平与女性肺癌关系的研究·····	孙喜文等(184)
大肠癌多药耐药性细胞株 SW1116/DOX 的建立及茶多酚复合体的逆转 作用研究·····	潘宏铭等(191)
慢性病病因学研究中的新型研究设计·····	项永兵等(197)
人肿瘤细胞表达转化生长因子- β_1 mRNA 的研究·····	陈金栋等(203)
鼻咽癌单克隆细胞体内演进中自发性转移及生长因子和受体的表达·····	黄 剑等(207)
谷胱甘肽 S-转移酶在正常胰腺、慢性胰腺炎与胰腺癌中的表达 及临床意义·····	宋尔卫等(211)
癌症描述流行病学研究中的统计模型及其应用·····	项永兵等(215)
紫杉醇诱发人乳腺癌细胞凋亡的机制研究·····	陈丽荣等(222)
抗菌肽对一些癌细胞、动物癌实体瘤的作用及亚显微结构的影响·····	张双全等(228)
消化道肿瘤中 17p13 杂合性丢失及野生型 p53 基因失活方式的研究·····	李明发等(235)
两种鼻咽癌细胞株中 TPK、PKC 活性研究·····	康铁邦等(239)

临床研究

抗人肝癌单克隆抗体的人体放射免疫定位及治疗·····	施乐华等(245)
中晚期肝细胞癌的化学免疫疗法——115 例对照研究·····	陈成伟等(248)
强烈化疗结合外周血造血干细胞移植治疗小细胞肺癌·····	鲍云华等(252)
选择性插管灌注化疗治疗胰腺癌·····	史仲华(257)
食管癌淋巴结转移规律的临床研究(附 200 例分析)·····	林若柏等(259)
甲氨蝶呤磁性抗癌药的毒理及药效学观察·····	张皖清等(263)
大剂量甲地孕酮治疗晚期乳腺癌·····	王晓稼等(270)
改进鼻咽癌放射治疗技术的研究——I. 靶区剂量的分布·····	张恩黑等(273)
改进鼻咽癌放射治疗技术的研究——II. 临床近期疗效·····	罗 伟等(276)
铂剂在下肢骨肉瘤区域高温隔离灌注化疗中的应用·····	徐世伟等(280)
I _A 、I _B 期卵巢浸润性上皮癌术后辅加化疗的探讨·····	胡 洪等(283)
鼻咽癌放疗对脑干听觉诱发电位的影响·····	卢 冰等(287)
老年人肺癌 72 例全病程分析·····	原 媛等(289)
食管癌低氧放射治疗的临床研究·····	郝德治等(292)
支气管成形肺叶切除术治疗肺癌(附 44 例报告)·····	张熙曾等(296)

腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者淋巴结中微小转移的检测及其临床意义·····	吴进冬等(300)
支气管动脉灌注治疗肺癌的远期疗效(附 143 例分析)·····	张宇晴等(304)
复发性和转移性腹膜后脂肪肉瘤治疗方式的探讨(附 25 例报告)·····	毛伟敏等(306)
术前化疗——可手术的Ⅲ期乳腺癌综合治疗新模式·····	崔永旺等(309)

癌症研究进展

原发性肝癌临床研究的下一个重要目标

——复发与转移的防治

汤钊猷

原发性肝癌的临床研究,近50年已有长足的进步。其中对远期生存率产生重大影响的有:(1)50年代大肝癌的规则性切除,它使5%~10%的患者受益。(2)60年代肝移植的问世,其效益至最近才逐步得到承认。(3)70年代甲胎蛋白(AFP)检测用于普查,开辟了肝癌临床研究的一个新领域——小肝癌的研究,它不仅使第二个5%~10%的患者受益,且与大肝癌治疗相比,有事半功倍之效。(4)80年代医学影像学的进步,使1 cm小肝癌已可能被检出;局部治疗的兴起,使肝癌除外科治疗外,又增加了其他有价值的疗法;分子生物学的进步,又为肝癌的治疗提供了潜在有重要意义的前景。(5)90年代出现的新研究领域,如不能切除肝癌的缩小后切除,它将使第三个5%~10%的患者受益;导向治疗的深入;生物治疗(包括基因治疗)的问世;复发与转移研究的兴起等,概言之,肝癌的诊断已由较难变为较易,治疗已由单一的外科变为多种方法的综合应用,预后也由不治变为部分可治,肝癌的基础研究已成为推动肝癌临床研究的一个重要动力。美国最新统计表明,肝癌的相对5年生存率已由60年代的2%,70年代的3%~4%,提高到80年代的4%~7%^[1]。

近30年来肝癌外科治疗研究的重要成果

1. 手术切除在肝癌治疗中的地位 手术切除仍为获得肝癌长期生存者的最重要手段。上海医科大学肝癌研究所(以下简称我所)1960~1989年间治疗的1335例患者中,随访至1994年底,共有212例生存5年以上,其中57例生存10年以上。此212例患者的主要治疗方法依次为:小肝癌切除109例(51.4%),大肝癌切除74例(34.9%),不能切除肝癌的缩小后切除17例(8.0%),切除以外的外科治疗12例(5.7%)。为此,就过去的治疗而言,早期切除占最主要的地位,所有获得长期生存者均与外科治疗有关。预期不久的将来,小肝癌切除仍然重要,但不能切除肝癌的缩小后切除将会获得更多的肝癌长期生存者。

进一步分析我所各种治疗方法的5年生存率(1958~1994年),同样可以看到,根治性切除的疗效最好(52.2%, $n=1159$);其次为肝动脉结扎合并插管基础上的综合治疗,尤其是合并肝动脉内放射免疫治疗者(33.1%, $n=93$);值得一提的是切除以外的外科治疗(肝动脉结扎+插管化疗,18.1%, $n=192$),不差于姑息性切除的疗效(17.6%, $n=221$);各种局部治疗(9.9%~13.7%)也值得重视;单纯药物治疗最差(0.6%, $n=202$)。

2. 大肝癌的手术切除 近年随医学影像学的进步,大肝癌切除的中位直径已较前为小,切除后的疗效也进一步提高。我所831例大肝癌切除的5年和10年生存率分别为34.6%和

作者单位:200032 上海,上海医科大学肝癌研究所

26.0%。大肝癌切除早已定型,如近年一组 200 例肝癌切除的 5 年生存率为 26%^[2]。美国一组 106 例肝癌切除 5 年生存率为 41%,可能与合并肝硬化少(仅 33%)有关^[3]。

3. 小肝癌的手术切除 我所 549 例小肝癌手术切除的 5 年和 10 年生存率分别为 62.9% 和 45.7%。小肝癌研究的意义有:(1)是获得肝癌长期生存者的重要途径。(2)为提高肝癌 5 年生存率的重要途径:我所住院患者的 5 年生存率 1958~1970 年仅为 5.4%(157 例),1971~1982 年为 11.9%(545 例),1983~1994 年提高到 46.2%(1 552 例)。这与小肝癌在肝癌患者中比例的提高有关,三个时期的生存率分别为 2.6%(4 例),12.1%(66 例)和 33.4%(519 例);此外与小肝癌研究的延伸有关,因亚临床期复发的再切除也增加了,分别为 0,27,114 例;同时,不能切除肝癌的缩小后切除也增多了。(3)小肝癌治疗的效益较高。我所资料表明,与大肝癌相比,小肝癌治疗后 5 年生存率较高(全组为 60.0%比 22.2%,切除者为 62.9%比 34.6%)。(4)小肝癌研究促进了肿瘤标记和定位诊断的研究。(5)小肝癌研究更新了肝癌自然病程的概念,证明肝癌也有单中心发生。(6)小肝癌研究促进了诊断、治疗与预后等概念的更新。(7)小肝癌研究还促进了基础研究的开展。近 20 年来,我所通过综合努力,包括提高肝门区肝癌的切除率,对复发的再切除和局部治疗等,使小肝癌的 5 年生存率由 1971~1982 年的 47.0%(66 例)提高到 1983~1994 年的 63.5%(519 例)。

4. 手术证实不能切除肝癌的缩小后切除^[4~9] 小肝癌研究的一个延伸乃为通过综合疗法使不能切除的大肝癌缩小变为小肝癌。部分仍局限在一侧的不能切除大肝癌,经综合治疗后如能缩小,则可能由不能切除变为能切除。我所 663 例手术证实为不能切除肝癌中,有 72 例经综合治疗后肿瘤缩小而获得二期切除(10.9%),二期切除的手术死亡率仅 1.4%,5 年生存率达 62.1%,最长者已 17 年。我所在肝动脉结扎的基础上合并其他治疗,其中导向治疗在综合治疗中起重要作用。除抗体导向外,¹³¹I-碘油也可应用,超分割局部外放射为另一可用方法。国外缩小后切除报道较多者为肝母细胞瘤。此外,经肝动脉栓塞(TAE)或化疗栓塞(TACE)后,如肿瘤有效缩小,也可作序贯切除,根据我所资料,其疗效也好。不能切除肝癌的缩小后切除的意义有:(1)仅上海医科大学肝癌研究所即已有 17 例原先无根治希望的不能切除肝癌生存 5 年以上,说明不能切除肝癌中有一部分已由不可治变为部分可治。(2)不能切除肝癌的缩小后切除,其 5 年生存率可与小肝癌切除者相媲美,分别为 62.1%(72 例)和 62.9%(549 例),10 年生存率为 45.9%和 45.7%。说明肝癌切除后的生存率取决于切除当时的肿瘤大小。(3)我所住院患者总 5 年生存率的提高,除主要因小肝癌切除增多外,缩小后切除的增多也起了一定作用,其例数在三个时期分别为 0,5,67 例。

5. 肝移植术在肝癌治疗中的地位 自 1963 年 Starzl 开展肝移植以来,肝移植在治疗肝癌中的地位长期未得到证实。因患者多属中晚期患者,加上术后免疫抑制剂的应用,患者常早期死于复发。近年 Starzl 和 Bismuth 的报道均认为肝移植如用以治疗小肝癌,则疗效较好,与切除相比,<3cm 者,3 年生存率分别为 60%和 39%(Bismuth,1993)。Iwatsuki 与 Starzl 报道第Ⅱ期(T₂N₀M₀)肝癌各 19 例,复发率切除者达 52.6%,肝移植者仅 5.3%。因肝移植不仅切除了肝癌,且切除了多中心发生的土壤——肝硬化。通常肝移植后的 5 年生存率与肿瘤大小有关,有报道单个肿瘤<4cm 者为 57.1%,4~8cm 者为 44.4%,>8cm 者仅为 11.1%。但由于供肝来源以及经费问题,肝移植术近年仍然难以推广。

肝癌手术切除与肝移植后的主要问题——复发与转移

1. 肝癌切除后的复发率与危险因素^[10~12] 复发是肝癌根治性切除后的主要问题,根据我所过去的统计,其5年复发率为61.5%,小肝癌者为43.5%。近年统计308例根治性切除后5年复发率为54.1%。危险因素有高 γ -GT,有症状患者,伴大结节肝硬化,有门静脉癌栓。有报道205例切除后5年复发率为79.7%。1994年日本肝癌研究组报道用Cox多因素分析,影响切除预后的因素依次为:AFP浓度、肿瘤大小、肿瘤数目、合并肝硬化等;而用逐步回归分析则为:门静脉受侵、肿瘤数目、AFP浓度、肿瘤大小等。肝癌的生物学特性仍为影响肝癌预后的最主要因素:单个肿瘤优于多个肿瘤;包膜完整者优于无包膜者;无癌栓者优于有癌栓者;二倍体肝癌优于异倍体肝癌;分裂细胞核抗原(PCNA)阳性率低者预后好,阳性率高者预后差;分裂指数亦与预后有关(表1)。

表1 影响肝癌预后的一些因素

影响预后因素	例数	生存率(%)	
		3年	5年
肝癌大小	≤5cm	71.6	60.0
	>5cm	29.4	22.2
肝癌结节数	单个	57.8	46.0
	多个	30.1	24.4
肿瘤包膜	完整	67.4	54.5
	不完整	28.0	21.4

注:此表为上海医科大学肝癌研究所1958~1994年资料

2. 复发的早期发现 小肝癌诊断与治疗的原理同样适用于肝癌切除后亚临床期复发的处理。为此强调肝癌根治性切除后,每2~3个月随访AFP与超声5~10年。对AFP阳性的肝癌而言,根治性切除后1~2个月内AFP应降至正常,如在随访中AFP又逐步上升,而又无肝病活动证据者,应警惕复发;如定位诊断有占位性病变,则复发的诊断可以成立。最近有报道AFP mRNA的检测有助于转移的预测^[13]。

3. 复发与转移的治疗及其限度^[14~16] 早在1984年我们已报道,对AFP阳性肝癌根治性切除后,通过用AFP监测,可发现亚临床期复发,对复发小肝癌作手术切除可有效延长生存期;以后的总结一再证实这个结果。对亚临床期复发小肝癌作手术切除,其疗效与小肝癌切除的疗效一样好,5年生存率自第一次手术起算为49.5%(Wu, 72例)~51.2%(Tang, 97例);自第二次手术起算,则分别为36.1%和38.7%。国外的报道相仿,18例再切除,其5年生存率自第一次手术起算为68%,自再切除时算为37%。广西的报道亦然,82例小肝癌切除后5年复发率51.2%,18例再切除的5年生存率自第一次手术起算为75.6%。文献报道,复发以TAE治疗,其5年生存率为14.9%($n=32$),未治疗者为0%($n=23$)。而再切除的5年生存率

优于 TAE, Nakajima 等报道, 切除组为 92.0% ($n=14$), TAE 组为 22% ($n=22$), 未治疗者为 0% ($n=21$)。但近年通过 HBV-DNA 整合等方法研究肝癌复发的起源, 证实复发既有单中心发生, 也有多中心发生, 为此, 对复发的再切除仍有其限度。

4. 复发与转移的预防^[17,18] Arii 报道术后合并肝动脉插管化疗组 ($n=23$) 其 5 年生存率达 48.7%, 而对照组 ($n=30$) 仅为 19.5%。国内亦报道切除合并免疫化疗有助于降低复发率, 1 年复发率单切除为 56.7%, 切除加化疗为 40.7%, 切除加免疫治疗为 32.3%, 切除加化疗加免疫治疗为 27.3%。

肝癌复发与转移的实验研究

1. 裸鼠人肝癌转移模型的建立与研究 我所将 30 例肝癌手术切除标本移植于裸鼠肝脏, 获得 1 株裸鼠人肝癌转移模型。此模型的肝内转移率、肺转移率和淋巴结转移率均可达 100%, 其染色体 90% 为异倍体, 是研究肝癌转移的可取模型。

2. 与肝癌有关的癌基因和生长因子^[19~21] 关于肝癌的相关基因, 1984 年我国顾健人等发现人肝癌中 N-ras 基因具有转化活性和 N-ras 在肝癌中过量表达。其后发现人原发性肝癌中至少有 7 种原癌基因与生长因子和生长因子受体基因的异常表达, 如 N-ras、c-myc、集落生长因子 I 受体 (CSF-IR)、胰岛素样生长因子 II (IGF- II)、c-ets-2、p53 等, 但癌旁肝也有表达, 部分癌的表达高于癌旁肝。1994 年 Tabor 汇总乙型肝炎相关肝癌的抑癌基因、生长因子与癌基因的表达, 发现 p53 突变 (mp53) 的阳性率为 30%~50%, RB 的阳性率为 20%~25% (在 mp53 阳性的肝癌中, RB 的阳性率为 80%~86%); 此外, 转化生长因子 α (TGF α)、IGF- II、N-ras、c-myc、c-fos 等的表达均见增高, 这些变化有助于解释 HBV 参与的肝癌癌变过程。我所观察到一些癌基因和生长因子在肝癌的阳性率: mp53 为 53.8% (21/39), p16 突变为 41.7% (10/24), p21 为 29.4% (27/92), TGF α 为 45.7% (32/70), EGFR 为 47.1% (33/70), c-erbB-2 为 92.3% (60/65); 转移抑制基因 nm23 为 51.7% (46/87), TIMP-2 为 49.5% (43/87)。

3. 与肝癌侵袭性有关的癌基因与生长因子^[22~24] 关于肝癌的复发, 一乃多中心发生; 二乃肝癌易侵犯肝内门静脉与肝静脉, 从而导致肝内播散与远处转移, 尤其是肺与骨的转移颇为常见。小肝癌切除后多数远期效果较好, 但也有一部分极早期的小肝癌, 尽管进行了早期切除, 仍然出现早期复发或转移, 究其原因, 均与肝癌的生物学特性有关。我所已初步发现, 不少癌基因和生长因子与肝癌的侵袭性有关, 如 p16 (CDKN2) 突变, p53 突变, p21、TGF α 、EGFR、c-erbB-2 等。例如有肝内播散的肝癌, 其 p16 突变率达 64.3% (9/14), 而无肝内播散者则仅为 10% (1/10); 侵袭性肝癌 p21 的阳性率为 43.2%, 而非侵袭性肝癌的阳性率仅 16.7%; 有复发转移的肝癌 p21 的阳性率达 38.6%, 而无复发转移者则为 0%; 有肝内播散的肝癌突变型 p53 的阳性率达 73.7%, 而无肝内播散者则仅 33.5%; 此外还发现 nm23/TIMP-2 的表达与预后呈正相关, 即肝癌表达 nm23/TIMP-2 者, 其预后也好。但所有上述癌基因和生长因子在小肝癌和大肝癌中的表达, 其差异尚无统计学意义 (表 2)。文献也有报道, 转移抑制基因 nm23-H1 对抑制肝内转移有一定作用。Boix 等亦报道 17 例小肝癌切除后, 未复发者 8/10, 其 nm23-H1 的表达比癌周肝高 3~45 倍, 而复发者仅 1/7, 其表达高于癌周肝。说明肝癌的预后部分取决于肝癌的生物学特性。

表 2 癌基因和生长因子表达与肝癌结节大小的关系($P>0.05$)

癌基因	阳性率(%)	
	小肝癌($\leq 5\text{cm}$)	大肝癌($>5\text{cm}$)
p16(CDKN2)突变	20.0(1/5)	47.4(9/19)
p21	26.5(13/49)	32.5(14/43)
p53 突变	42.9(6/14)	60.0(15/25)
TGF α	43.2(16/37)	48.5(16/33)
EGFR	40.5(15/37)	54.5(18/33)
c-erbB-2	87.9(29/33)	96.9(31/32)
nm23	60.5(23/38)	46.9(23/49)
TIMP-2	57.9(22/38)	42.9(21/49)

注:()内为例数

4. 转移的实验性干预^[25~29] 我所的初步实验表明,反义 H-ras、抗 CD3/抗 HBx 的双特异抗体合并 LAK 治疗,在转移模型的实验性治疗中有抑制转移的作用。关于实验性干预治疗的文献报道有:用 C11 单抗阻断肿瘤与肝细胞的相互作用;用反义 TGF α 、肝动脉内注射 γ -血小板因子-4、用分化诱导剂维甲酸后可使 c-myc 上升,c-fms、IGF- II 下降。

问题与展望

尽管癌早期切除多可延长生存期,但就肝癌治疗而言,仍存在不少问题,如切除后的高复发率和复发的多中心发生问题,而肝癌侵犯肝内血管导致肝内播散,仍为复发的主要原因,当然治疗还存在合并失代偿肝硬化的问题。为此,未来的一个主要研究课题为肝癌的生物学特性。研究与肝癌细胞侵袭性相关的癌基因,并寻找阻断的办法以及临床预防复发的措施,如生物治疗、基因治疗等,可能是未来的重要研究目标。

参 考 文 献

- 1 Wingo P A *et al.* Cancer statistics, 1995. CA, 1995; 45: 8
- 2 Lai E C S, Wong J. Analysis of factors affecting long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma following hepatectomy. J Hepatic Bile Pancreas Surg, 1994; 2: 113
- 3 Vauthey J N *et al.* Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Am J Surg, 1995; 169: 28
- 4 Tang Z Y *et al.* Treatment of unresectable primary liver cancer: with reference to cytoreduction and sequential resection. World J Surg, 1995; 19: 47
- 5 Yu Y Q *et al.* Resection of huge hepatocellular carcinoma by two stage operation: report of 48 cases. Asian J Surg, 1994; 17: 17
- 6 Tang Z Y *et al.* The role of targeting therapy in cytoreduction and sequential resection of unresectable

- hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer Res*, 1994; 6: 24
- 7 刘康达 等. 75 例肝癌导向综合治疗的远期随访结果. *上海医科大学学报*, 1995; 22(增刊): 14
- 8 Lu J Z *et al*. Alternating chemotherapy and fractionated radiotherapy as a modality for the treatment of primary liver cancer. *Chin J Cancer Res*, 1994; 6: 69
- 9 Munro F D *et al*. Resectability of advanced liver tumors in children after combination chemotherapy. *Ann R Coll Surg Engl*, 1994; 76: 253
- 10 Zhang B H *et al*. Risk factors for recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after radical resection. *Chin J Cancer Res*, 1994; 6: 58
- 11 Chen M F *et al*. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma—two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years. *Arch Surg*, 1994; 129: 738
- 12 Tobe T *et al*. The liver cancer study group of Japan: predictive factors for long-term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*, 1994; 74: 2772
- 13 Matsumura M *et al*. Detection of alpha fetoprotein mRNA, an indicator of hematogenous spreading hepatocellular carcinoma, in the circulation: a possible predictor of metastatic HCC. *Hepatology*, 1994; 20: 1418
- 14 Zhou X D *et al*. Recurrence after resection of alpha fetoprotein positive hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994; 120: 369
- 15 Suenaga M *et al*. Repeated hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in eighteen cases. *Surgery*, 1994; 115: 452
- 16 黎乐群 等. 小肝癌切除术后复发的监测及复发病灶再治疗的价值. *实用肿瘤杂志*, 1994; 9: 28
- 17 Arii S *et al*. A retrospective study of the preventive effect of transarterial chemotherapy for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *J Hepatic Bile Pancreas Surg*, 1994; 1: 263
- 18 周伟平 等. 肝癌切除加免疫化疗对术后复发的影响. *中华外科杂志*, 1995; 33: 35
- 19 Tabor E. Tumor suppressor genes, growth factors, and oncogenes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*, 1994; 42: 357
- 20 Livni N *et al*. p53 expression in patients with cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1995; 75: 2420
- 21 Ng I O L *et al*. Overexpression of p53 in hepatocellular carcinoma: a clinicopathological and prognostic correlation. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995; 10: 250
- 22 Wang X M *et al*. Transforming growth factor α induces proliferation and expression of epidermal growth factor receptor in hepatocellular carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 1995; 14: 179
- 23 Yamaguchi A *et al*. Expression of human nm23-H1 and nm23-H2 proteins in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1994; 73: 2280
- 24 Boix L *et al*. nm23-H1 expression and disease recurrence after surgical resection of small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1994; 107: 486
- 25 Wang J *et al*. Inhibition of experimental hepatic metastasis by a monoclonal antibody that blocks tumor-hepatocyte interaction. *J Immunother*, 1994; 16: 294
- 26 Laird A D *et al*. Inhibition of tumor growth in liver epithelial cells transfected with a transforming growth factor alpha antisense gene. *Cancer Res*, 1994; 53: 4224
- 27 Yoshimitsu K *et al*. Hepatic arterial infusion of recombinant platelet factor-4 suppresses metastases to the lung from tumors implanted into the livers of rabbits. *Cancer*, 1995; 75: 2435
- 28 Chai X Y *et al*. Expression of oncogenes during induced differentiation of human hepatocarcinoma cell

line. Chin J Cancer Res, 1994; 6: 3

- 29 廖 勇 等. 抗 HBx/抗 CD3 双特异抗体介导的 LAK 细胞对人肝癌的治疗作用. 上海医科大学学报, 1995; 22(增刊): 55