

1999 CTCY

中国癌症研究基金会
(中国肿瘤临床年鉴)编辑委员会 编



中国铁道出版社

中国肿瘤临床年鉴

1999 CTCY

中国癌症研究基金会
《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会 编

中国
肿瘤
临床
年鉴

中国铁道出版社

(京)新登字 063 号

图书在版编目(CIP)数据

中国肿瘤临床年鉴 1999/《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会编
北京:中国铁道出版社,1999.8
ISBN 7-113-03438-1

I. 中… I. 中… II. 肿瘤学:临床医学—中国—年鉴—1999
R73—54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 32178 号

中国肿瘤临床年鉴

(1999)

中国癌症研究基金会《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会编

中国铁道出版社出版

(100054,北京市宣武区右安门西街 8 号)

江苏教育学院印刷厂

1999 年 9 月第 1 版 第 1 次印刷

开本:787×1092¹/₁₆ 印张:30.5 字数:960 千字

印数:1—1200 定价:80.00 元

版权所有 盗印必究

凡购买铁道版的图书,如有缺页、倒页、脱页者,请与本社发行部调换。

《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会名单

名誉主编：吴孟超 李保荣

主 编：孙载阳

副主编：郑 树 朱广杰 邓连勇 浦跃朴 秦叔逵

委 员：（以姓氏笔划为序）

王文亮	第四军医大学
邓连勇	中国肿瘤临床与康复杂志编辑部
冯一正	浙江医科大学
孙 燕	中国医学科学院
孙载阳	南京铁道医学院
朱广杰	上海铁道大学医学院
宋三泰	军事医学科学院附属医院
余心如	浙江医科大学
沈镇宙	上海医科大学肿瘤医院
邵永孚	中国医学科学院肿瘤医院
杜伟生	北京铁道部总医院
杨广顺	第二军医大学长海医院
陈伯源	南京铁道医学院附院
陈峻青	中国医科大学肿瘤研究所
郑 树	浙江医科大学
郑守瑾	南京铁道医学院
周际昌	中国医学科学院肿瘤医院
张苏展	浙江医科大学
徐文怀	北京医科大学
浦跃朴	南京铁道医学院
秦叔逵	解放军第 81 医院全军肿瘤中心
夏志平	中国实用外科杂志编辑部
屠规益	中国医学科学院肿瘤医院
黄继臣	南京铁道医学院（常务）
樊代明	第四军医大学西京医院

前言

癌症已被世界人们所重视。据卫生部统计信息中心提供信息显示,我国居民死亡率已逐年下降,但癌症死亡率却逐年上升,城市居民恶性肿瘤死亡已居十大死因之首,其次为脑血管病、心脏病、……。曾被认为不治之症的癌症,在城市居民人口中已成为首位严重危害人民健康的疾病,全国近20年来癌症发病人数由每年的70万人而上升为130万人,其中肺癌病人急剧上升,胃癌、肝癌居高不下,结肠癌、乳癌亦呈上升势头。北京市城区癌症发病率,1982年~1984年男性平均为154.40/10万上升至1993年~1994年的177.91/10万,递增了15%;女性由141.30/10万上升至147.78/10万,递增3%。男性主要癌谱依次为肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结肠癌,这前五位癌占全部恶性肿瘤的74.62%;女性为肺癌、结肠癌、胃癌、乳癌、肝癌,前五位癌占恶性肿瘤的62.80%。由死亡年龄分析,广东省人口中35岁~54岁段,不论男女,其主要死因均为恶性肿瘤,男占死因的42.20%,女占33.52%。该省因恶性肿瘤死亡在近20年增加了一倍多,90年代死亡,经世界标化死亡率为124.96/10万,而70年代为60.95/10万,如对患者治疗费用计算每年将损失国民产值相当之巨,这对经济建设发展影响极大,以上资料说明,要求对癌症医疗、康复工作应日益加强,尤其在科技、经济发展的同时,人们对健康的要求将更高。目前肿瘤学的研究成果日新月异,研究范围由环境、社会、遗传等,发展到分子、基因等方面;由单一的手术、化疗、放疗已发展到生物、基因治疗及介入方法,并加以各类方法进行综合的治疗,但仍距控制肿瘤的发展、根治的要求甚远。随着治疗肿瘤疗效的提高,肿瘤病人生存期的延长,他们的生活质量(quality of life)的研究也愈来愈引起人们重视与关注,因此癌症工作者真是任重而道远。中国癌症研究基金会成立了《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会,自1993年以来,每年收集国内公开出版的期刊刊载的肿瘤防治研究有关的、具有代表性的文献资料,为年鉴主要内容。并分系统或疾病予以评述,邀请国内著名肿瘤专家撰写具有指导性文章,每年出版一册,今年已为第七册,奉献给国内外肿瘤研究工作者们参考并加强交流,期望对肿瘤临床、基础等各方面的研究有所帮助,为达到人们攻克癌症,提高癌症病人生活质量,使人们走向健康长寿而努力奉献。

1999年版《中国肿瘤临床年鉴》收集200余种国内公开发行的期刊、学报,共650余篇文章,全书达90万字,收采有关肿瘤学方面“八五”、“九五”攻关计划资助课题,国家自然科学基金资助课题以及其他科学基金资助文章,有肿瘤科研、肿瘤治疗模式,高科技在肿瘤学中的应用,同时也反映了国内各地肿瘤研究、临床防治的水平,既反映了我国1998年内肿瘤学的成就与进展,又反映了国内各地肿瘤防治工作的情况,可以说其内容高科技成果,信息密集而且载荷量甚大,真可谓精华荟萃。本《年鉴》是一本具有参考、保存的工具书。

本《年鉴》出版后,作者、读者遍及全国及海外,深受他们的爱戴与好评,是对《年鉴》编委会及编者的鼓舞与激励,使《年鉴》为达到高质量、高品位、高水平倍加信心!中国铁道出版社对《年鉴》出版予以大力支持,在此深表感谢!相信在科技兴国的国策下,在广大作者读者的支持下,在中国癌症研究的不断深入,对癌症诊疗不断注入新思路、新概念、新技术之前提下,本《年鉴》定能跟上科学技术发展的步伐,放眼于新世纪,沿着科技前进道路,迎接21世纪挑战而奋进。

李 冰

1999年8月

编者的话

《中国肿瘤临床年鉴》是一本反映我国肿瘤学临床及其相关研究成就的知识密集型书籍,是我国肿瘤学领域中唯一的《年鉴》系列书刊。自1993年发行以来今年出版的是第七集,前五集由新疆科技出版社出版,从1998年起由中国铁道出版社出版。

本《年鉴》汇集1998年1月至12月间发表于国内公开发行的医学期刊和医学院校学报的、并经过专家推荐由编委会确认为有参考价值的、或有代表性的肿瘤学论文、资料等内容;以人体解剖学部位或脏器归类分编,以便读者简便明了地查阅。书中还设有肿瘤学专家论坛栏目,旨在通过学术权威人士评述和总结已有的成就,展望今后肿瘤学发展的前景与方向。本书还在篇章之后附有相关专家的述评,供读者参考。故本《年鉴》也是一本既具保存价值,又具实际效用的重要工具书。

为便于读者与作者联系,每篇文章列出作者姓名和工作单位(及邮编)。同时在文末列出该文章的发表原文的刊物名称、年份及卷、期、页,以便读者查找原文。

编辑部受中国癌症研究基金会委托,负责处理编委会的日常业务工作,其地址设在南京铁道医学院内。本《年鉴》由国内权威性肿瘤学专家组成编委会,认真审阅来稿,并精心指导《年鉴》内容的收集及编辑工作,以保证年鉴质量,并逐年提高,但由于此项工作庞大又繁杂,且具严格的时间性,加上编辑力量有限,书中如有不当之处,敬请广大读者提出宝贵意见,以便今后改进,我们诚恳接受,并不胜感激!

中国肿瘤临床年鉴编辑部

1999年9月

专家论坛

儿童肿瘤的放射治疗

中文江 北京医科大学第一医院 北京 100034

1 小儿肿瘤的一般特点

1.1 小儿肿瘤多来源于间胚叶的先天性肿瘤,三分之二为造血系统及神经组织肿瘤。

1.2 小儿肿瘤发病与年龄、性别有较密切关系,遗传因素为主的发病者多在幼儿期发病。目前小儿肿瘤发病的四个主要影响因素是放射线、药物、病毒及遗传。小儿肿瘤患者约二分之一伴有先天畸形。

1.3 小儿肿瘤一般生长迅速,恶性度高,增殖部分比例较大,细胞分裂倍增快,局部浸润全身转移均发生较早。容易发生血行转移;复发转移的危险期较短,早期病程时间较短,所以小儿肿瘤的早期发现甚为困难。

1.4 小儿肿瘤的自限性较明显,6个月以下小儿肿瘤的自然治愈率较高,3岁以下小儿的疗效较好,3岁以上小儿随年龄增加疗效变差。

1.5 小儿肿瘤对治疗反应较为敏感,应争取给予根治方案并获治愈。采用综合治疗方案能够针对小儿实体肿瘤和生物学行为并提高疗效。一般认为小儿肿瘤综合治疗中应以化疗为主或作为首选治疗方法,手术与放疗是辅助治疗手段。

1.6 小儿肿瘤治愈后1年与5年的生存率基本一致,因此2年无复发及转移的治愈率可代表长期治愈率。

1.7 小儿肿瘤治愈后应长期随诊,因为①复发转移多在2年内发生;②后遗症发病率高;③继发肿瘤的发病率高。

2 儿童肿瘤放疗的特点

2.1 大部分小儿肿瘤对放射线敏感,因此放疗是儿童肿瘤主要治疗或辅助治疗手段。不同肿瘤的敏感性不同,归纳如下(表1)。

2.2 根据肿瘤病种和病情、部位,可选择有利的各种放疗方式;并可选用不同的射线种类和能量。

2.3 小儿实体肿瘤因其类型、部位、患者年龄组等条件而放射敏感性不同,要求的根治剂量不同。原则认为小儿年龄越小,对放射线的敏感性越高。肿块较

大、分化程度高、神经组织来源的恶性肿瘤、软组织肉瘤,一般需要较高剂量;镜下残余病灶,分化程度差、神经母细胞瘤或肾母细胞瘤,配合大剂量化疗,以及2岁以下患儿,放疗剂量应相应降低。

小儿实体肿瘤放疗剂量一般比成人低,单次剂量及每周剂量均较成人少,对小儿实体瘤放疗来说,必须达到一定剂量才能获得疗效。如骨和软组织肉瘤的根治或术后放疗剂量需4500 cGy~6000 cGy,脑瘤需5400 cGy。

2.4 小儿实体瘤放射治疗的照射野相对较大,因为小儿肿瘤恶性度高,弥漫浸润性强,肿瘤的周围边界不清。在达到一定剂量后适时缩小照射野。照射野一般只要求在原发灶瘤床外1 cm~2 cm。

2.5 常规分割放射治疗方法取得的疗效难以提高,近年来在小儿脑肿瘤、软组织肉瘤、骨和软骨肉瘤试用超分割(HF)治疗,好处是提高放疗总剂量,达到提高局部控制率及长期生存率的目的,且不增加正常组织损伤。

2.6 放疗与化疗同时用于治疗小儿实体瘤,已成为目前小儿肿瘤治疗领域中重要课题,并已取得有益成果。文献报告,脑恶性胶质瘤手术切除后立即放疗59 Gy~60 Gy,同时化疗CCNU+VCR+Pred方案,5年无病生存率46%,单放疗组仅18%。近年来,儿童霍奇金氏病的放疗研究方向主要是如何缩小放疗范围和降低放疗剂量。研究结果认为,在化疗综合的条件下,放疗范围可明显缩小,剂量可适当降低并不影响疗效。

表1 儿童肿瘤的放射敏感性

高度敏感	中度敏感	低度敏感
肾母细胞瘤	视网膜母细胞瘤	骨肉瘤
恶性淋巴瘤	神经母细胞瘤	软骨肉瘤
急性白血病	横纹肌肉瘤	纤维肉瘤
髓母细胞瘤	肝母细胞瘤	

3 小儿肿瘤的放疗适应证与综合治疗

3.1 小儿肿瘤放疗适应证可根据放射敏感性进行

选择。

3.2 小儿肿瘤手术不能切除的巨大肿瘤可行术前放疗,使肿瘤缩小成为手术适应证,并提高手术切除率和生存率。术后有镜下残余病灶或肿瘤残余,可行术后放疗。

3.3 小儿肿瘤化疗与放疗综合治疗,可使放疗增敏,并可消灭全身播散的亚临床病灶。并用化疗后,减少放疗总剂量,因而降低晚期并发症的发病率。

3.4 小儿肿瘤放疗治疗可用于小儿实体瘤的预防治疗,适应证如下(表2)。

表2 小儿实体瘤预防放疗的适应证

疾 病	预防照射部位
髓母细胞瘤	全颅、全脊髓
松果体肿瘤	全颅、全脊髓
第四脑室室管膜瘤	全颅、全脊髓
Ewing 肉瘤	全肺、全颅
Wilms 瘤	全肺
骨肉瘤	全肺
横纹肌肉瘤(进展,未分化)	全颅、全脊髓

4 儿童放疗的毒副作用

放射治疗照射野内的正常组织受到放射线照射后会发生与恶性肿瘤细胞相似的损伤。增殖快的组织对放射线特别敏感,会发生较明显的急性损伤,但一般不会持久,自身能迅速修补。出现放射损伤程度依赖的几个因素,①放射线的类型;②剂量;③治疗时间和分割方法;④治疗体积和解剖部位;⑤病人个体组织成熟程度及对放射线耐受程度,包括与年龄有关的组织发育成熟状态。

目前儿童肿瘤的各种治疗手段都有一定的副作用,长期生存的儿童因后遗症而降低了生存质量。因此治疗中应尽量避免放射损伤。放疗与化疗综合治疗时,必须适当降低放疗和化疗剂量,否则会有毒副作用相加。

小儿正常组织对放射线耐受剂量较成人低(表3),治疗中应予注意。

表3 小儿正常组织的放射线耐受剂量

组织、器官	小儿耐受剂量(cGy)	成人耐受剂量(cGy)
骨干骺端	1 000~2 000	6 000
肾	1 000~2 000	2 500
全肺	1 200~2 000	4 000
全脑	4 000	5 000
脊髓	3 000~4 000	5 000
小肠	2 500	4 500

小儿进行放疗治疗时,要注意保护正常组织,特别是晶体、卵巢、睾丸。1岁以下婴儿不作放疗为好,2岁以下幼儿的放疗剂量适当降低。某些肿瘤要求不同年龄治疗剂量不同(表4)。小儿放疗时应尽量采用高能射线,以减少骨发育障碍。

表4 神经母细胞瘤、肾母细胞瘤
不同年龄治疗剂量

	肾母细胞瘤	神经母细胞瘤
出生~1岁	1 800~2 000	1 000~1 500
~1.5岁	2 000~2 400	1 500~2 500
~2.5岁	2 400~3 000	2 500~3 000
~3.5岁	3 000~3 500	3 000~3 500
4岁以上	3 500~4 000	3 500~4 000

某些小儿肿瘤需照射较高剂量时,必须精心设计照射野,采用多野照射、组织内照射、X刀治疗,提高局部剂量。

4.1 早期急性副作用:包括疲劳、不适、厌食、恶心、呕吐、末梢血象下降等。

头皮脱发程度与照射剂量有关,低于30 Gy照射区只发生头发稀疏和部分头发脱落,治疗结束后还会再长。高于45 Gy使照射区头发完全脱落,很少再长。

脑放疗后常因组织水肿,出现颅压升高症状,一般时间较短,可用激素、甘露醇等进行预防或治疗。出现头痛、恶心、呕吐、疲劳、“嗜睡综合征”等症状,偶有“脑膜炎”症状,低热6周~8周,口服激素容易控制。

口腔在照射区域内,应加强口腔护理和补充营养。2 Gy后口腔粘膜即有红肿;放疗完成后7天~14天上皮细胞再生。放疗1~2次后腮腺肿痛,出现放射性腮腺炎,唾液粘稠,分泌减少。可增加流食,多饮水。

胃肠道对放射较敏感。照射纵隔可能出现放射性食管炎,咽下困难;照射胃肠出现恶心、呕吐;照射肠还会有腹痛和腹泻,这些症状可能持续到放疗后7天~14天。用可待因等鸦片类制剂、收敛剂有效。

照射盆腔出现放射性膀胱炎,给予对症处理,增加液体摄入。

照射骨髓,如脊柱等部位,引起骨髓抑制,发生末梢血象下降,要求血红蛋白保持大于100 g/L,这样才能维持肿瘤内氧含量,缺氧会降低放射敏感性。

急性皮肤放射反应包括①红斑、②干性脱皮、③湿性脱皮,一般是暂时的,皮肤损伤在14天~21天内皮肤新生后得到康复。

儿童各类肿瘤的放射治疗

申文江 北京医科大学第一附属医院 100034

1 急性白血病

1.1 CNS 白血病预防方法 ①全颅放疗+MTX鞘注;②全颅+全脊髓放疗;③MTX 等鞘注。

1.1.1 全颅放疗照射野:平行相对两颞侧野,下界包括颅底线下 0.5 cm~1 cm,注意保护双眼,照射后颅窝的下界在 C₂,以颅矢状中平面计算剂量。用⁶⁰Co γ线或 4 MV~6 MV X 线较好。

1.1.2 全脊髓照射野:病人俯卧位,照射野从 C₂ 至 S₂,5 cm~6 cm 宽,以 L₄ 椎体后缘计算组织量。照射野如必须分段,⁶⁰Co 照射时,每野间距 1 cm,加速器照射则间距 0.5 cm。照射 2 次~3 次后移动间距,以免被照射的脊髓漏照或重叠。

1.1.3 剂量:诱导缓解及加强治疗后全颅标准危险组予 18 Gy,高危组 20 Gy。若未予加强治疗,标准危险组 22 Gy,高危组 24 Gy。2 岁以下 20 Gy,1 岁以下 15 Gy。全颅照射以往认为应从小剂量照射开始,第 1、2 次照射半量,第 3 次起每次 2 Gy。但最近认为开

始照射就用常规剂量,不必从小量起。但应有预防脑水肿的措施。

全脊髓照射 18 Gy~20 Gy。

1.2 CNS 白血病的治 疗 多采用全颅+全脊髓放疗,同时 MTX+ Ara C 鞘注。照射野设计使用与预防相同,剂量全颅照射 24 Gy,全脊髓照射 15 Gy。

1.3 睾丸白血病放疗 双侧睾丸放疗 24 Gy~30 Gy。睾丸复发患儿半数腹腔内有病灶,常为全身复发先兆,应予全身化疗。

1.4 其他白血病浸润部位均可予放疗,剂量 24 Gy~30 Gy,或依肿块消失情况而定。

1.5 CNS 放疗常见反应

1.5.1 早期因颅(脊柱椎管)内压力升高出现相应症状,可用皮质激素,利尿剂预防。

1.5.2 早发性迟发反应:部分(10%)病人放疗后 1.5 月~2 月发生嗜睡综合征,伴发热、眩晕。持续 1 周~2 周自行缓解。

1.6 儿童 ALL 的分组见表 6。

4.2 小儿晚期放射损伤包括

脑:脑坏死与智力障碍。

眼:白内障、眼球内陷、睫毛脱落、乱生。

颌骨:发育不全、坏死。

颈部:甲状腺功能低下,继发癌。

乳腺:发育不全。

脊柱:侧弯、变形。

卵巢:不育。

四肢:发育不全、短缩、变形。

脊髓:放射性脊髓炎。

4.3 儿童肿瘤放疗后继发肿瘤 为正常儿童发病率的 6.64 倍,潜伏期 15 年~20 年,好发在甲状腺、脑和乳腺、且机会均等。

另一特点继发肿瘤常发生在照射野内。

儿童 HD 行纵隔放疗后,冠状动脉疾病(CAD)发病的相关危险(RR)为 2.6~3.8,最高达 44。

出现晚期并发症与放射剂量有关,表 5 为华盛顿大学报告的并发症与剂量关系,仅供参考。

表 5 晚期并发症与剂量的关系

并发症	剂量(cGy)
脊柱侧弯(轻)	800~3 000
(中)	1 600~3 700
肌肉发育不全	2 800~3 000
骨发育不全	2 800~3 000
肾功能不全	3 000~3 300
肺功能不全	2 800~3 000
肺纤维化	4 800(致命)
肝纤维化	3 950(致命)
肋骨坏死	4 800
甲状腺癌	2 000
软骨肉瘤	2 000
白内障	2 000
垂体功能减退	2 000
尿道感染	2 000

表6 儿童 ALL 分组

白细胞/mm ³	年 龄 (岁)				
	<1	1~4	4.1~6	6.1~10	≥10
≤5 000	I	I	I	I	I
5 001~10 000	I	I	I	I	I
10 001~50 000	I	I	I	I	I
≥50 001	I	I	I	I	I

I 低危组; II 中危组; III 高危组; IV 特殊组(<1岁)

超高危组 WBC ≥10 万/mm³, 有纵膈肿瘤

1.7 治疗方案

低危组
中危组

单化疗,经随机对照研究,这两组

可不用颅照射。

高危组 化疗+全颅 18 Gy 或化疗+24 Gy。

化疗缓解率 90%~95%,但复发多为骨髓复发,多在3年内发生,3年后复发减少。对高危组策略是缓解后立即行早期强化化疗,用入剂量 MTX 及 CF 解救,CPM(CTX)及 Ara-C。全颅放疗在强化化疗后第8个月时进行。

高危组 ALL 中 T 细胞性居多,Ara-C 少量多次给药有效。

1岁以下小儿 ALL 生物学特性不同,虽缓解率高,但1年内50%复发。早期复发型预后不良。5年 EFS(event free survival)为38%。

2 儿童脑肿瘤

约占儿童恶性肿瘤的1/5,约2/3发生在后颅窝。

2.1 星形细胞瘤 发生在小儿的星形细胞瘤一般恶性程度较低。

术后放疗:病理 I、II 级,大脑 50 Gy~55 Gy,小脑 45 Gy~50 Gy。

病理 III、IV 级,全脑 35 Gy~40 Gy,局部加量 10 Gy~20 Gy。

高级(III、IV 级)星形细胞瘤次全切除后予放、化疗,可改进5年无病生存率,目前正在研究有效的联合化疗方案。

下丘脑及视交叉部位星形细胞瘤对婴幼儿有影响。

全组放疗后5年生存率可达65%~80%。

2.2 髓母细胞瘤 手术尽可能切除。

术后放疗:全脑 35 Gy~40 Gy,局部加量到 50 Gy~55 Gy。

全脊髓可用电子线照射 30 Gy~35 Gy。约1/2

髓母细胞瘤儿童患者是高危病例,需做全脊髓放疗。

术后化疗:高危(不全切除、局部广泛病灶或有转移)病例用以 cisplatin 为基本药的联合化疗方案,可明显改进生存率。

术后放疗剂量及预后:后颅窝 ≥50 Gy,5 年生存率 80%;<50 Gy 仅 15%。脊髓 15 Gy~25 Gy,复发率 30%;25 Gy~35 Gy 的复发率 20%。

2.3 脑干肿瘤 一般是高分级星形细胞瘤,常有向相邻组织浸润扩散。活检结果常不代表实际病理。囊性、颈髓部位或背侧外生性病灶可手术探查或试图切除。放疗采用超分割可使总剂量提高到 70 Gy,而不增加晚期毒性。化疗是否有益,尚未得到证明 生存率仅 20%。

2.4 脑膜瘤 手术为主,术后放疗 50 Gy~55 Gy/5 周~6.5 周,照射野为肿瘤局部扩大 2 cm~4 cm。

2.5 松果体区肿瘤 放疗全脑、全脊髓 30 Gy~35 Gy,局部增加 15 Gy~20 Gy。生殖系统肿瘤 20 Gy~30 Gy。不明病理者先试行放疗 20 Gy,若不消退,不是生殖系统肿瘤,加大剂量到 55 Gy~60 Gy。

2.6 小儿脑肿瘤放疗注意事项 36 个月以下的小儿,尽量先做化疗以降低放疗剂量,减少放疗的神经毒性。鞍区放疗 27 Gy,50%在一年内出现生长激素分泌障碍

3 儿童恶性淋巴瘤

3.1 治疗原则 全身化疗为主并首选化疗,局部放疗为辅。放疗抑制骨和组织的生长发育,并有继发癌可能,因此儿童尽可能少用或不用放疗。IV 期淋巴瘤,视同 ALL,应予 CNS 预防。

3.2 放射治疗 照射野采用局部扩大照射野,原发灶+1~2 站引流区。

剂量:HD 35 Gy~40 Gy/4 周~5 周,缩小野到原发灶加量 5 Gy。联合化疗时剂量可降到 20 Gy~25 Gy/2.5 周~3 周。NHL II、III 期局部 35 Gy,化疗;III、IV 期进展期病例 25 Gy。化疗,全腹放疗 20 Gy/3 周~4 周,注意保护肾脏。

4 神经母细胞瘤

4.1 治疗原则 I、II 期,肿瘤切除+术后放疗+化疗;年龄较大、具预后不良因素,应予加强化疗。III、IV 期病例可行手术肿瘤减量,术后化、放疗,也可用 BMT。

4.2 放疗方法 照射野包括全部瘤床,边界至少扩大 2 cm,或包括已知亚临床病灶。III 期用全腹野

剂量:为放射敏感性肿瘤,单放疗 2 岁以上 30

Gy~40 Gy, 2岁以下8 Gy~12 Gy。术前放疗14 Gy~20 Gy, 术后放疗20 Gy~40 Gy。视神经母细胞瘤60 Gy。

5 Wilms(肾母细胞)瘤

5.1 治疗原则 若有病理依据, 原则如下: 病理有利组, I、II期不做术后放疗。III期全腹照射1 000 cGy, 残余病灶增加1 000 cGy。IV期局部放疗。病理不利组, 不论分期均予全腹放疗。

Wilms瘤原则首选手术治疗, 并采用综合治疗。肿瘤巨大用术前放疗剂量15 Gy~25 Gy。肿瘤缩小到可以手术时可停止放疗。I期术后2岁以下是否放疗看法不同; 2岁以上放疗使复发率明显下降。II期术后放疗肾窝及淋巴引流区。III期术后照射全腹。IV期尽可能切除肿瘤, 术后放、化疗。

所有术后放疗均应在术后48小时内开始。术后放疗超过10天, 复发率明显增加, 分化差的肿瘤尤为如此。

5.2 放疗方法

表7 NWTs 4 推荐局部放疗剂量

年 龄	剂量(cGy)	附: 参考剂量(cGy)
出生~12个月	1 200~1 800	1 800~2 400
13~18个月	2 100	1 800~2 400
19~30个月	2 700	2 100~3 000
31~40个月	3 300	3 000~3 500
41个月以上	3 800	3 500~4 000

全腹照射3 000 cGy/4周+瘤术500 cGy~1 500 cGy。注意对侧肾<1 500 cGy, 肝<3 000 cGy。全肺预防或肺转移时, 全肺照射1 200 cGy~2 000 cGy, 每周750 cGy。

6 视网膜母细胞瘤

6.1 治疗原则 肿瘤局限于眼内, 行眼球摘除术, 视神经断端无瘤不作放疗, 视神经断端残留肿瘤应立即对眼眶视交叉部放疗。视网膜侵犯50%以下应争取保存视力。肿瘤侵及眼球外, 行眼球摘除; 术后放疗及全身化疗。双侧肿瘤时摘除病重一侧, 另一侧放疗。转移灶姑息放疗+全身化疗。有颅内进展行全颅放疗+全身化疗。

6.2 放疗方法

照射野: 眼局部用颞侧-斜野, 或前额+颞两野。进展期照射野应包括眼眶-视交叉区。

剂量: 3 500 cGy~5 000 cGy。

6.3 疗效 早期病例90%可保存视力, 局部进展

期病例, 70%可控制肿瘤, 保存视力。

7 横纹肌肉瘤

7.1 治疗原则 首选手术, 术后予持续较长时间化疗。肿瘤完全切除、边缘阴性, 不必术后放疗。术后有肿瘤残余、头颈(包括眼眶)、泌尿生殖系(盆腔)肿瘤, 术后予广泛野放疗及化疗。胸(肺)腹腔及腹膜后转移, 均应放疗。软组织、头颈、盆腔肿瘤, 均可做组织间插置放疗。

7.2 放疗方法 照射野用广泛野, 肿瘤边缘向外2 cm。颅内有明显浸润, 或CSF中有肿瘤细胞, 予全颅+全脊髓放疗。四肢病灶应照射局部扩大范围。盆腔照射采用多野照射方法。

剂量: 镜下亚临床病灶4 500 cGy~5 000 cGy; 5周~5.5周, 残余肉眼病灶5 000 cGy~5 500 cGy; 5.5周~6周。每天150 cGy~180 cGy, 每周750 cGy~900 cGy。全肺1 400 cGy~1 800 cGy, 全腹1 800 cGy, 腹膜后病灶3 060 cGy。

超分割治疗可增加局部控制率和降低并发症发病率。

8 Ewing肉瘤

8.1 治疗原则 化疗为主要治疗, 辅以局部放疗。根据病情予全身照射、全肺照射及全脑预防照射。外科手术仅为局部姑息治疗, 术后放疗可消灭亚临床病灶, 进展期可作BMT。

典型治疗方案: 术前化疗+手术+术后放、化疗。

8.2 放疗方法 全骨4 500 cGy, 原发肿瘤区再加量500 cGy~1 500 cGy。照射野先包括整个受累骨及软组织, 4 500 cGy~5 000 cGy/4周~5周; 再缩野到肿瘤外5 cm, 照射500 cGy~1 000 cGy; 再缩野到肿瘤床照射500 cGy~1 000 cGy, 总剂量6 000 cGy。

有肺转移, 不论病灶多少, 均照射全肺, 1 800 cGy~2 000 cGy/2.5周~3周。

术后放疗亚临床病灶或残存病灶, 3 000 cGy+化疗2周期。

9 组织细胞增生症X(HX)

L-S病, 化疗为主, 很少用放疗。

H-S C病, 首选放疗, 全身化疗。

嗜酸性肉芽肿, 局限型可手术+术后放疗, 也可单纯放疗。单发或多发病灶均可放疗, 术后放疗减少复发。脊柱病灶刺激神经根或有截瘫, 行手术清除病

人新的大肠癌负相关基因的研究

郑树 蔡心涵 曹江 耿礼义 郑雷 张颜明 张苏展
曹巍 莫益群 张行 胡晓晔 邓甬川 施正政
中国医学科学院浙江分院肿瘤研究所 杭州 310009

我们制备了“正常减瘤”的减式探针进行四轮筛检,克隆在正常大肠粘膜中表达而在大肠癌降低表达或不表达的基因,建成了人肠癌负相关的 cDNA 文库,得到 46 个克隆,对该 46 个克隆进行了部分序列测定(200 bp~400 bp 不等),核对 1993 年版本 NCBI Genbank,发现其中 32 个克隆与免疫球蛋白高度同源或完全同源,14 个为编码其他基因。

在同源性较低的 3 个克隆 SNC6、SNC19 及 SNC73 作了进一步测序,于 1994 年 11 月和 1995 年 2 月分别被美国 NCBI 作为新基因接受,同源性各为 50%、55%及 61%,登录编号分别为 HSU17714 (SNC6)、HSU20428(SNC19)及 AF067420。

该一个新基因已进行了结构、定位、表达及研究,应用方法为:通过亚克隆、限制性酶切、DNA 测序等方法进行基因结构的研究;用荧光原位杂交、荧光 R 带分析、原位 RT-PCR 等方法进行基因的染色体和组织定位;用 Dot Blot、Northern Blot、RT-PCR ELISA、RT-PCR-外紫外数字成像扫描定量法进行了基因表达研究。现将结果分述如下。

1 SNC6(HSU17714)

经全长 cDNA 序列测定已完成包括 5'端和 3'全长序列分析,共长 3 168 bp,蛋白开放阅读框架为 369 个氨基酸。

1.1 定位研究 染色体定位,采用强化荧光原位杂交技术(FISH),并结合相应的荧光 R 带分析,可见在 22 号染色体上 1 区 3 带处有杂交信号,故该基因定位于 22 q13。

组织学定位,我们设计了 175 bp 的 RNA 探针,对正常大肠及癌组织进行原位杂交,可见到该基因

的表达发生在粘膜上皮,而癌组织区,肌层及其他间质均未见明显的阳性杂交信号。原位 RT-PCR 的方法,亦显示同样结果,进一步证实 SNC6 基因在人肠粘膜上皮表达明显且均一,在癌细胞中,低表达甚至不表达,而间质与肌层未见明显信号。

1.2 SNC6 在组织中的表达 SNC6 基因及 p53 基因在大肠癌及同一病人正常肠粘膜中表达情况的配对比较,应用 RNA Dot Blot 的方法,在 12 例大肠癌及其正常粘膜中表达,结果表明:SNC6 基因的表达水平在大肠癌中明显低于在同一病人的正常肠粘膜中,与已知抑癌基因 p53 的杂交结果相似。

SNC6 基因表达水平,50 例大肠癌及同一病人的正常肠粘膜的 RNA Dot Blot 的结果表明,在 30 例患者中 SNC6 基因在正常肠粘膜中的水平是在肠癌中的 1.5 倍以上,占 60%(30/50),其中 2.5 倍以上占 32%(16/50)。说明该基因在大肠癌中有不同程度的表达缺陷。

此外,用 RT-PCR ELISA 定量的方法,结果在 CD450 nm 下正常大肠粘膜中 SNC6/GAPDH 的表达均高于相应配对的大肠癌组织中的表达(见表 1)。

表 1 SNC6 在大肠癌与正常肠粘膜中的表达 (RT-PCR-ELISA 法)

病例	正常大肠粘膜	大肠癌组织
1	1.084±0.235	0.511±0.297
2	0.794±0.213	0.297±0.271
3	1.090±0.299	0.514±0.271
4	0.993±0.261	0.418±0.215

灶及术后放疗。局部病灶照射野边缘扩大 1 cm~2 cm,颅骨病灶 3 个以上进可予全颅骨放疗,有垂体损伤时照射全颅。尿崩症照射鞍区,突眼症照射球后区。剂量一般主张总剂量 1 000 cGy~2 000 cGy,文

献有主张 2 500 cGy~4 000 cGy。但垂体照射不应超过 2 500 cGy,双肺照射不应超过 1 200 cGy~2 000 cGy(视年龄而定)。

SNC6 基因在其他肿瘤组织中的表达水平:15 例乳腺癌中有 3 例 SNC6 基因的表达水平显低于正常乳腺组织,占 20%(3/15)。在 5 例白血病中,其外周血 SNC6 基因的表达水平低于正常人的有 1 例急性淋巴细胞白血病和 1 例急性粒细胞白血病。SNC6 基因的表达水平在肺腺癌(1/1),食管鳞癌(1/1)中亦低于配对的正常组织。

SNC6 基因在大肠癌中的表达强度与淋巴结转移的关系:18 例淋巴结阳性的大肠癌病人中,有 10 例 SNC6 基因表达水平明显低于配对的正常肠粘膜,占 55.6%(10/18);而 32 例淋巴结阴性的病人中仅 6 例表达降低,占 18.8%(6/32)。两组之间有极显著差异($P<0.01$)。

2 SNC19(HSU20428)

2.1 结构研究 利用 Northern Blot 的方法,估计 SNC19 基因转录物的成熟 mRNA 大小约为 3.4

kb,而目前已完成 3'端的 2.9 kb 的 cDNA 序列分析,但尚未发现合适的开放阅读框,故目前仍在进步研究。

2.2 染色体定位 以 2.9 kb 的 SNC19cDNA 为探针,采用多级放大的荧光原位杂交技术 Insitu-Max,结合荧光 R 分带技术,将 SNC19 基因成功地定位在人类染色体 11 q24-25 区带上。

2.3 表达研究 用 Northern Blot 的方法,以 SNC19 的 cDNA 为探针检测了多种人正常组织及部分人肿瘤细胞株中该基因的表达情况,结果表明:SNC19 在人正常组织中表达高低不一,在有些肿瘤细胞株中表达较高(见表 2 和表 3)。用 RP-PCR-ELISA 的方法检测到大肠癌患者的正常大肠粘中的表达(SNC19/ β -actin 值为 1.194 ± 0.7975),均显著高于相应的大肠癌中的表达(SNC19/ β -actin 值为 0.9458 ± 0.6961)。

表 2 SNC19 在各种人肿瘤细胞株中的表达(Northern Blot 扫描结果)

	HL-60	HeLa 细胞 s3	K562	MO1.T-1	Burkitt 淋巴瘤	CRC SW480	肺癌 A549	黑色素瘤 C361
β -actin	1.16	0.89	0.66	0.40	0.87	1.67	0.44	0.97
SNC19	0.10	0.35	0	0	0.28	5.04	0	0
SNC19/ β -actin	0.09	0.39	0	0	0.32	3.02	0	0

表 3 SNC19 在人各种正常组织中的表达(Northern Blot 扫描结果)

	心	脑	胎盘	肺	肝	肌肉	肾	胰
β -actin	1.02	0.17	0.31	0.30	0.12	4.33	0.15	0.27
SNC19	0	0	0.21	0.21	0.05	0	0.34	2.27
SNC19/ β -actin	0	0	0.68	0.70	0.42	0	2.27	8.41
	脾	胸腺	前列腺	睾丸	卵巢	小肠	结肠	周围淋巴细胞
β -actin	0.29	0.58	0.12	0.09	0.22	0.58	0.37	0.65
SNC19	0.17	0.24	1.30	0.05	0.03	1.36	1.53	0.24
SNC19/ β -actin	0.59	0.41	3.10	0.56	0.14	2.34	4.14	0.37

3 SNC73(AF067420)

3.1 全长 cDNA 序列测定 所测结构为 1 651 bp,碱基计数 367A,516C,443G,316T,编码序列为 384 个氨基酸的蛋白。

3.2 染色体定位 观察了 25 个间期核,22 个间期呈 2 个信号,3 个仅一个信号,从分裂相中结合荧光 R 带分带,其杂交信号位于 14 号染色体 32 区带(14q32)。

3.3 在肿瘤中的表达 对 30 例正常肠粘膜及癌组织(配对)进行定量 RT-PCR 检测,RNA 斑点印迹

(β -肌动蛋白对照),所得结果经激光光密度图像扫描仪扫描,以 SNC73(AF067420)在正常组织中的表达水平是癌组织中的 2.5 倍以上者为阳性,其阳性率为 53.8%(17/30),如以大于 1.5 倍者为阳性,则阳性率为 80%(24/30)。30 例中 19 例同时进行定量 Northern Blot,为 68%(13/19),其 RT-PCR 为 14/19(73.7%)。

3.4 组织学定位 以原位杂交技术进行组织学定位,DIG 标记探针,检测证实该基因仅在粘膜上皮有杂交信号,而间质中无,癌中信号明显稀少,显示组织分布部位特异性。

甲基丙烯酸环氧丙酯致癌性的研究

许建宁 高惠兰 李忠生 [谢大英]

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 北京 100050

左 谨 万福德 中国医学科学院基础医学研究所 北京 100005

甲基丙烯酸环氧丙酯(Glycidyl methacrylate, GMA)是双功能团分子,作为一种高强度粘合剂的单体在军事和民用工业中有其广泛用途。80年代末本课题组首次报道 GMA 具有诱变性后,多年来在国家自然科学基金和卫生部科学研究基金的连续资助下,对其致突变性和致癌性及其机理进行了系统研究。其致癌性研究结果简介如下。

1 细胞水平的 GMA 的研究

GMA 可诱导 BALB/C 3T3 细胞、金仓鼠胚胎细胞(SHE)、正常人胚肺成纤维(KMB-13)细胞等不同类型细胞的形态发生恶性转化。转化作用呈现剂量-效应关系;扫描电镜观察到转化细胞表面形态发生改变;转化细胞可被 Con A 凝集并失去贴壁依赖性在半固体琼脂中生长。

值得一提的是,GMA 对人细胞的转化较其他哺乳类细胞困难,需经多次攻击,呈现转化的渐进过程,这符合化学致癌的多步骤多阶段学说。

2 整体水平的研究

以 BALB/c 品系的裸鼠为实验对象,将转化细胞分离出来,接种于裸鼠皮下,观察到肿瘤块的形成。肿瘤组织经病理检查证实为分化程度较低的纤维肉瘤。这说明 GMA 在一定的条件下对生物体具有潜在的致癌危险性。

3 分子水平的研究

GMA 与哺乳类 DNA 分子之间具有结合作用,

结合键型是共价键;在此基础上,以质粒作为靶序列,证明了 GMA 对其 HPLC 图谱、限制酶酶切图谱和质粒表型均产生改变;GMA 可诱导两种类型的基因突变:单、二或四碱基缺失和单、二碱基插入,他们很容易引起移码突变;其 5'-CNCCN 3'为 GMA 作用的热点序列。

在以哺乳类基因作为靶序列的研究中,发现 GMA 可诱导 p53 基因发生点突变,即第 7 外显子 247 位点 AAC 突变为 AGC,使氨基酸由天门冬酰胺(Asn)改变为丝氨酸(Ser)。经 SBA-ELISA 法检测 p53 蛋白表达增高(突变型蛋白)。表明 GMA 能使野生型 p53 活性消失,导致细胞生长调节失常,从而细胞发生转化。

检测细胞在不同时相靶基因的表达状况,结果表明 GMA 促进了原癌基因 c-myc、GST-pi 基因的表达。

以上工作从靶基因的结构与表达功能方面一致证明,GMA 通过基因突变途径改变涉及增殖和分化状态是其产生致癌性的重要机制之一。

以上研究发表论文 30 余篇(1991 年~1997 年),获二项卫生部科技进步奖和亚洲职业卫生学术会议大会主席一等奖、首届中华预防医学系列期刊优秀论文“杨森”杯奖、茅以升青年科技奖。原文刊登于《中国肿瘤》,1998;7(12):20~22

应用此命名。

本研究虽然发现了这三个新的大肠癌相关的基因,但仍有大量的工作要做,如蛋白表达及蛋白功能等。也可以说我们仅是为诊断治疗应用提供了新的候选目的基因,尚需进一步研究。本文为“九五”攻关专题内容

最近,由于有作者在乳癌及卵巢癌染色体分析中证实两个染色体部位 22q13,11q24 具有抑癌基因存在。国际命名委员会(HUGO/GDB nomenclature committee 1998)为我们这两个 SNC6 和 SNC19 基因分别保留了 ST13 和 ST14 这两个命名(ST:Suppression of Tumorigenicity),并建议正式

食管癌、贲门癌外科治疗的进展

严福来 浙江省肿瘤医院 杭州 310022

一、概 况

我院从1973年起正规开展食管癌的手术治疗,25年来已施行食管癌、贲门癌手术5000余例,食管癌的切除率从当年的约75%提高到今天的95%以上,根治性切除率从66%达到90%以上。贲门癌切除率由约70%达到92%,根治性切除率从60%达到88%。

初期手术并发症较高,如吻合口瘘。颈部吻合口瘘高达30%、胸内吻合口瘘约15%。胸内吻合口瘘死亡率高,治愈机会少。目前颈部吻合口瘘约5%,胸内吻合口瘘约3%,而其中约4/5病例可获得治愈、心肺功能衰竭、胸腔感染等并发症原有10%以上,而目前仅约1%~3%。

二、现 状

我院经过外科治疗为主的食管癌、贲门癌病例的生存情况与国内文献报告相仿。国内报告中晚期食管癌治疗后5年生存率10%~35%。未经治疗的则仅1%~6%。我院通过近期对大样本病例的随访调查,食管癌总的5年生存率为23.65%,贲门癌为20.17%,10年生存率食管癌9.36%,贲门癌为12.7%,却国内食管癌10年生存率为6%~12%,贲门癌为5%~10%,与国内中上水平近似。

Takshina及Akiyama均认为食管癌的预后与肿瘤的生物学特性、外侵程度及手术彻底性相关。因此食管癌的手术切除仍为主要治疗手段,手术治疗应力争根治性扩大切除及各区域淋巴清扫,我院的资料和国内报告一致,食管的颈部、胸部、腹部三区的淋巴结在治疗时有较高的转移率,分别为15%、43%及37%。显然,三区清扫的必要性是有重要的临床意义。而扩大了手术范围并不增加手术并发症及死亡率,可提高生存率。我们还对那些单一放疗失控或复发病例进行了手术切除,据随访统计有18%的5年生存率。

对中晚期病例的单一治疗,包括放疗及化疗,效

果均不理想。综合治疗是必然趋势,术前放疗提高了晚期病例的手术切除率,术后追加放疗减少局部复发起积极作用。而术中放疗,旨在减少局部复发率,弥补手术的不彻底,我院已于两年前开展了食管癌的术中放疗项目,迄今已施行15例,通过实践证明是有效的,但尚待总结。

在食管癌的治疗中,我院重视开展临床研究,特别在手术方法、径路的改进,作了不懈的努力。如经左胸切口的胃食管弓上吻合改胸内吻合为食管床内吻合;食管癌放疗后胃周淋巴转移的研究;食管癌的颈气管旁淋巴结转移的临床意义研究,证明该淋巴结有较高转移率,明显与预后有关;食管癌术前CT扫描与疾病分期及可切除性的研究;贲门癌术前B超、X线、胃镜等普通项目检查与可切除性研究;贲门癌胸部切口与全胃切除及淋巴结清扫研究,证明下胸部切口的优越性,此方法已成为我院模式手术并在省内很多单位推广应用,反应良好;食管癌切除胃食管主动脉弓上吻合与颈部吻合进行了大数量对比分析,认为颈部吻合的优越性大于弓上吻合等等多篇论文均获得省级科技奖。

然而毕竟因为食管癌的远期生存仍不理想,近年来在治疗上无明显进展,为此,应从影响长期生存有关因素着手。如对食管癌病人治疗前运用现代科技如CT、ECT、MRI、EUS、胸腔镜、电子发射断层显像(PET)等,作出一个治疗前的TNM分期;手术治疗根据淋巴结高转移率的特点,应做到有关区域淋巴结的清扫;针对食管癌的多灶性、跳跃性特点在实际手术中争取开展食管切缘组织的快速病理检查,防止残端癌发生,以上措施需再添置必要的设备。

为了提高早期发现,早期诊断率,除了对就诊病例提高检出率外,有条件可对食管癌高发地区高发人群进行普查、筛查,以做到早期诊断,更重要的是贯彻癌症三级预防,减少发病率、复发率及提高生存质量。

原文刊登于《中国肿瘤》,1998;7(10):10~

肿瘤基因治疗

储大同 中国医学科学院协和医科大学 北京 100021

肿瘤基因治疗可以用一句话概括为:将核苷酸转移到靶细胞中以扰乱或纠正某些病理生理过程。

基因转导大致可分两大类:体外和体内基因治疗。体外基因治疗是基因在离体(ex vivo)情况下被转移或转导到靶细胞中后再放回到动物或人体中。体内基因治疗是基因在体内直接被转导到靶细胞中。要完成这一任务,涉及到两个相互独立而又有关联的因素,即治疗性的核苷酸或基因和运载系统。基因的作用机制、大小、表达的稳定性、预期的效果等均是重要选择因素。第二个因素决定了能否把一个治疗性基因有效地运送到靶细胞并进行表达。运载系统也叫载体(Vector),是一个微基因盒(Minigene cassette),由一段能启动靶基因或转基因转录的核苷酸或叫启动子的成份和一个聚腺苷酸化信号(Polyadenylation signal)组成。后者能稳定转录mRNA。这个微基因盒通常位于一大段核苷酸的主链骨架里。这一骨架的序列可以简单到象在噬菌体一样,因此可使载体在体外随细菌而增殖。也可复杂到象大DNA病毒一样。此外,这个微基因盒通常由其他一些大分子所包绕,如蛋白质和碳水化合物等。它们在转基因的稳定性、靶向性和表达上执行某些特异性功能。

到目前为止,已鉴定认为可能有治疗价值的基因数量迅速增加。然而,能否将治疗性基因成功地运用到人体上还取决于一个有效的高度选择性的转运系统和高效的基因表达。因此,当前在基因治疗的基础科学研究上更多的精力还是强调发展更好的载体。

1 基因运载系统(Gene transfer systems)

基因运载系统可以分为两大类,病毒性的和非病毒性的。目前的研究表明病毒载体更有效,大多数动物和临床试验用的均是病毒载体。但非病毒性方式在体内运用更安全,较少产生抗载体免疫反应,有可能在将来取代病毒载体使用。

病毒载体有以下几种:逆转录病毒载体(Retroviral vectors),腺病毒载体(Adenoviral vectors),基

于单纯疱疹病毒的载体(Herpes simplex viurs based vectors),腺相关病毒(Adenoassociated virus, AAV)和其他一些病毒如 Epstein-Barr 病毒载体等。

非病毒载体有磷酸钙沉淀和电穿孔法,DNA 直接注射如显微注射技术,基因枪,脂质体介导的DNA转导,质粒编码的转基因和DNA-多肽配体复合物等。

2 治疗性的基因(Therapeutic Genes)

2.1 治疗性基因 种类繁多,包括化学致敏性基因(Chemosensitization gene,CG),转导CG的总体战略是给肿瘤细胞引入一个能编码某种蛋白基因,该蛋白可使某种本来无毒的药物前体(Prodrug)转化成细胞毒物质。(1)胸苷激酶基因(tk):这类CG的一个代表就是胸苷激酶基因(Herpes simplex thymidine kinase gene,tk)。它的作用机制是使某些核苷类似物如大环鸟苷(acyclovir,ACV)和9-鸟嘌呤(ganciclovir,GCV)磷酸化,一旦磷酸化之后,就可被DNA聚合酶结合行复制的DNA。这一掺进的类似物可终止DNA成链和延伸并导致细胞死亡。真核细胞通常情况下不具有tk基因,因此不可能使ACV和GCV等有效磷酸化。这就是为什么这些核苷对非转导细胞相对无毒。经GCV治疗后,转导tk基因的动物肿瘤全部消失。Culver等发现将感染带有tk基因的逆转录病毒的纤维母细胞注射到有神经胶质瘤动物体内,随着全身给GCV治疗后,肿瘤被治愈。让人不解的是,不可能所有肿瘤都转染到tk基因,为什么会都被消失?这一现象后来被称之为“旁观者效应”(By-stander effect)。认为有可能:①从转导了tk基因的细胞中通过细胞间的联接缝隙被动产运过一些磷酸化的GCV到附近的细胞中。②另一说认为有可能从死亡的细胞所给的某种信号使相邻细胞进入凋亡状态(程序化细胞死亡)。(2)胞嘧啶脱氨酶(Cytosine deaminase,Cd):Cd基因是化学致敏的另一个例子,也叫自杀基因。Cd除哺乳动物外,在某些有机体如细菌和真菌中都有所