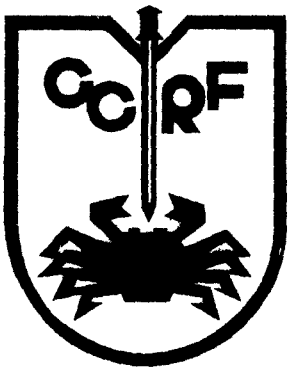

主编　郝德治

责任编辑　李俊卿

中国癌症研究进展

军事医学科学出版社

中国癌症研究进展⑥

主　编　郝德治

副主编　顾美皎　戴旭东

编　委　中国癌症研究基金会学术委员会委员

（按姓氏笔画排列）

王文亮　闵华庆　汤钊猷　陆士新

李　昆　吴秉铨　徐永华　陈　汉

郑　树　张友会　张荫昌　张燮良

董志伟　郝德治　赵体平　周清华

胥　彬　姚开泰　高玉堂　顾美皎

韩　锐　童坦君　廖美琳　鲍云华

戴旭东

学术委员会秘书　谭颖波　毕　贺

军事医学科学出版社

·北　京·

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

内 容 提 要

本卷为中国癌症研究基金会第六届学术大会报告论文，由中国癌症研究基金学术委员会精选其中优秀论文编辑而成。这些论文是我国主要肿瘤防治研究机构和各地区肿瘤中心近两年的肿瘤临床和基础研究的成就总结。除著名专家学者的论文之外，还包括不少中青年临床和科研骨干的论文。内容丰富、全面、充实，体现和代表了我国肿瘤基础研究和临床防治的水平和发展趋势。对肿瘤临床与研究工作者有重要参考价值。

本卷主编为四川大学华西医院肿瘤防治中心郝德治教授。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

中国癌症研究进展⑥/郝德治主编.

-北京:军事医学科学出版社,2002.3

ISBN 7-80121-400-5

Ⅰ.中… Ⅱ.郝… Ⅲ.癌-科学研究-中国-文集 Ⅳ.R73-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 005203 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷 春园装订厂装订

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:35 字数:870 千字

2002 年 3 月第 1 版 2002 年 3 月第 1 次印刷

印数:1-2500 册 定价:82.00 元

(本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

前　言

中国癌症研究基金会第六届学术大会于2002年4月27日至4月30日在成都市召开，大会的主要目的是为全国从事肿瘤研究工作的专家提供充分交流的场所。中国癌症研究基金会学术大会已历经6次，学术水平每届均有提高，在肿瘤学术界受到高度重视，基本上反映了我国肿瘤研究工作的进展和学术水平。

本届学术大会从全国收到论文490篇，与第五届学术大会论文数相比略少，但论文的学术水平有较大的提高，特别是肿瘤的基础研究和临床互相渗透、互相结合是本届学术大会的特点；我们从490篇论文中选出具有较高学术水平和有代表性论文编辑成论文集《中国癌症研究进展》第6集，供肿瘤学术界和热心关注肿瘤研究工作的各界人士参考和借鉴。

本届学术大会的论文充分反映了我国在肿瘤防治、肿瘤基础研究和临床研究的近期阶段性成果，涉及到肿瘤研究工作的方方面面，学科之间互相渗透，具有较高的学术水平。如肿瘤分子生物学方面的抑癌基因FHIT的缺失、突变与肺癌发生的关系；肿瘤转移基因nm23的表达与肺癌转移预后研究；肝癌细胞凋亡抑制性消减杂交cDNA文库的构建与鉴定；肿瘤微血管生成与乳腺癌、胃癌、肺癌、卵巢癌等的预后关系，从而加深对血管内皮生长机理的研究，如能抑制肿瘤微血管生长，可能抑制肿瘤的生长和转移，是重大的研究突破；在肿瘤分子遗传学方面如肿瘤遗传易感性、易感基因是当前研究的热点，五条人细胞生长相关新基因的染色体定位及基因结构研究；关于端粒酶hTERT基因的表达与细胞凋亡；外源性p21表达对端粒酶活性的影响；对国内外当前新技术纳米的首次报道。临床肿瘤方面，外科手术有了较大进展，特别是肝癌、肺癌已达到国际水平。对新的抗肿瘤药物和新的化疗方案作了较深入的有意义的临床试验和探索；当前国际上采用的三维适形放射治疗和调强放疗技术已在我国逐步开展，可使肿瘤组织靶区给到足量的放射剂量而肿瘤周围正常组织和器官得到保护，是肿瘤放射治疗的历史性的突破。

由于《中国癌症研究进展》的篇幅有限，尚有一些学术水平较高的论文不能编入《中国癌症研究进展》第6集中，实属割爱，希望给予谅解和支持，同时我们在编辑和整理过程中，由于时间紧迫，也难免有疏漏和错误之处，也希望给予谅解指正。

在此感谢全国肿瘤学界同仁对我们学术会议长期的大力支持和厚爱，这将激励我们更好地工作，我们也相信下一届学术大会学术水平更上一层楼，在不久的将来，我们将会看到肿瘤研究事业出现一个飞跃，将危害人类的恶魔征服，造福于人类。

中国癌症研究基金会第六次学术大会主席

郝德治

2002年4月

目　录

癌症研究进展

肿瘤防治进展 …… 董志伟 等(3)
适形调强放疗研究进展 …… 于金明(9)
肿瘤介入治疗规范化探讨 …… 官泳松(14)
基因治疗研究及其对癌症控制影响的现状与趋势 …… 马丁(17)
肝脏外科的回顾、现状及展望 …… 吴孟超(21)
肝癌相关肿瘤抑制基因研究进展 …… 徐永华 等(25)
胃癌侵袭和转移相关基因的研究现状 …… 张晓东 等(32)
口腔肿瘤标志物检测新进展 …… 彭枫 等(38)
宫颈上皮内瘤变和早期宫颈癌的诊治进展 …… 章文华(44)
原发灶不明转移癌的治疗进展 …… 王肇炎(50)
循证医学和信息技术对21世纪临床肿瘤学的影响 …… 吴一龙 等(55)
妇科肿瘤学中的循证医学 …… 顾美皎(61)
中国家蚕抗菌肽 CM_4 抗癌作用机制的研究进展 …… 张双全(64)
MTT测定预测人癌细胞化疗药物敏感性的进展 …… 王顺宝 等(71)
HPV致宫颈癌的分子机理与基因治疗及疫苗研究(综述一) …… 司静懿 等(74)
HPV致宫颈癌的分子机理与基因治疗及疫苗研究(综述二) …… 司静懿 等(80)
HPV致宫颈癌的分子机理与基因治疗及疫苗研究(综述三) …… 司静懿 等(84)

基础研究

人细胞生长相关5个新基因的染色体定位及其基因结构 …… 何祥火 等(91)
X线照射促进 $p14^{ARF}$ 诱导的低再增殖肺癌细胞凋亡 …… 胡义德 等(98)
藻蓝蛋白对人大肠癌细胞株和S180小鼠移植瘤的光敏作用 …… 何立明 等(105)
食管癌和癌旁上皮基因表达谱差异 …… 吕桂泉 等(108)
提高载药脂质体靶向性的探讨 …… 成文彩 等(113)
人乳腺癌和癌旁组织中血管内皮生长因子与微血管密度的差异表达及其
临床病理意义 …… 孙慧 等(118)
改进MSP法对肿瘤患者血清DNA的检测 …… 刘永昌 等(124)
肿瘤相关新基因HC90的表达差异及初步功能研究 …… 李锦军 等(128)
实验性肺癌侵袭转移中明胶酶A及其抑制剂的动态表达 …… 陈洪雷 等(136)
环氧化酶－2、诱导型一氧化氮合酶在大鼠实验性肺鳞癌癌变各阶段的表达
及与微血管密度的关系 …… 李红钢 等(144)
肝癌免疫病理及分子病理学研究 …… 王文亮(152)
肝癌细胞凋亡抑制性消减杂交cDNA文库的构建及初步鉴定 …… 曾建新 等(161)
PTEN基因对HHCC细胞株细胞周期及凋亡的影响 …… 王知力 等(165)
人源化抗肝癌单链抗体融合突变型TNF－α导向
作用的初步实验研究 …… 张静 等(169)

抗肝癌单链双功能抗体在 T 细胞淋巴瘤 Hut－78 细胞系中的表达及
体外杀伤活性研究 …… 程虹 等(173)
乳腺癌预后评估与 $p27^{Kpl}$ 和雌激素受体表达间的关系 …… 张传山 等(178)
1,25－$(OH)_2$ D_3 对人肝癌细胞增殖的影响 …… 骆文静 等(182)
外源性 $p21^{WAF1}$ 基因过表达对 SMMC7721 细胞端粒酶活性的影响 …… 胡沛臻 等(186)
宫颈鳞状细胞癌 P－gp170 表达与细胞凋亡的关系 …… 惠延平 等(190)
诱导分化、化疗和免疫治疗在荷人脑胶质瘤动物体内序贯组合研究 …… 黄强 等(194)
AFU、AFP 及 CEA 对原发性肝癌的诊断意义 …… 潘源 等(198)
人肠组织特异抗原 A33 基因 5′调控区的克隆及转录调控的研究 …… 山松 等(202)
外周血 CK19 mRNA 和肿瘤标记物联合测定对肺癌临床诊断的价值 …… 潘锵荣 等(207)
一种新型的非病毒纳米基因载体:多聚赖氨酸－硅纳米颗粒 …… 朱诗国 等(221)
抗凋亡蛋白的过度表达对人卵巢癌耐药细胞株半胱氨酸蛋白酶－3
活性的抑制 …… 杨晓葵 等(215)
^{153}Sm－乙二胺四亚甲基膦酸对动物的止痛作用观察 …… 付招娣 等(219)
TGFβ1、TβRI 和 TβRII 在膀胱癌中表达的临床病理意义 …… 姚欣 等(224)
反义 ATP 合成酶亚单位 e 抑制人肝癌细胞 BLL－7404 的生长 …… 应浩 等(229)
EB 病毒潜伏膜蛋白 1 通过 NFκB、AP－1 调控抗凋亡蛋白分子
Survivin 的表达 …… 唐发清 等(236)
免疫原－HPV16L1 表达产物的制备及抗肿瘤活性的研究 …… 宋国兴 等(241)
术前化疗后乳腺癌组织 p53 蛋白表达及其意义研究 …… 洪卫 等(246)
BEP2D 细胞和 R15Hp35T－2 细胞中 60 个肺癌相关基因的表达研究 …… 范保星 等(250)
病毒潜伏基因和癌基因:天然植物抗癌新靶点的研究 …… 陈剑经 等(257)
抗凋亡基因 Survivin 具有促进细胞恶变的作用 …… 朱红霞 等(263)
EMP－1 基因对人食管癌细胞系生长的影响 …… 王海涛 等(267)
CD44V6 和转化生长因子 β_1 与结肠癌相关研究 …… 阎庆娜 等(271)
Lewis 肺癌耐药细胞的诱导及其耐药性的初步研究 …… 陆燕蓉 等(275)
端粒酶基因和抗凋亡基因 bcl－2 在肺组织中的表达的研究 …… 周宏远 等(279)
肝癌中的伴侣分子机制及其用于肝癌免疫基因治疗的基础研究 …… 杨守京 等(283)
人端粒酶 hTERT 单克隆抗体制备与鉴定及在肿瘤检测中的应用 …… 张波 等(294)
P2Y 嘌呤受体介导的信号传导系统在前列腺癌细胞生长及转移中的
作用 …… 方伟岗 等(301)
胃黏膜肠上皮化生 GST－π 的表达及其与幽门螺杆菌相关性研究 …… 王旭光 等(306)
恶性肿瘤组织 DNA 倍体分类与 $CD14^+$ 表达的关系 …… 周振英 等(312)
原位杂交检测腋淋巴结阴性的人乳腺癌组织 nm23 mRNA 表达及意义 …… 牛昀(315)
一个在肝癌中表达下调的基因 *syap*1 的克隆和鉴定 …… 常运朝 等(320)
实时定量检测肝癌组织中端粒酶 hTERT 基因表达 …… 高劲松 等(325)
乙型肝炎病毒 X 蛋白与核转录因子 NF－κB 在肝癌
细胞凋亡中的作用 …… 郭双平 等(330)
加温与 α－干扰素、异搏定联合对乳腺癌耐药逆转作用的研究 …… 牛瑞芳 等(335)

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

Caspase－3 活性改变与人卵巢癌 COC1/DDP 耐药的关系 …… 杨晓葵 等(343)
甲胎蛋白功能的重新认识:甲胎蛋白对 NIH3T3 细胞和
人肝癌 Bel7402 细胞增殖的机理 …… 李孟森 等(347)
用 GEArray 技术筛选人大肠癌相关的信号转导通路基因 …… 方永明 等(353)
大肠癌相关新基因 SNC19 编码蛋白的结构预测和功能分析 …… 胡晓晔 等(357)
消乳块胶囊对小鼠性腺与肝脏重量及血清内分泌激素水平的影响 …… 王晓稼 等(367)
内皮抑制素基因在大肠癌中的表达及其临床意义 …… 孝作祥 等(371)
人 Maspin cDNA 克隆与真核表达质粒的构建 …… 潘月龙 等(375)
大肠癌及其肝转移组织骨桥蛋白 mRNA 和蛋白表达的研究 …… 丁凌 等(380)
骨桥蛋白在大肠癌及大肠癌肝转移中的表达及其临床意义 …… 丁凌 等(385)
大肠癌 bcl－2 和 p53 表达对预后估计意义 …… 彭佳萍 等(390)
内皮型与诱导型一氧化氮合酶在乳腺癌中的表达 …… 彭佳萍 等(395)
肝癌组织中诱生型一氧化氮合酶的表达与血管形成的关系 …… 彭佳萍 等(398)
肺癌患者外周血循环细胞 CEA－mRNA 表达的检测及其临床意义 …… 李旭芬 等(402)
应用 EST 策略鉴定人类新基因 UBAP1 的数字化差异表达图谱 …… 钱骏 等(408)
离子照射诱导 DNA－PKcs 缺失小鼠 T 细胞特异的 V(D)J 重组恢复 …… 李小玲 等(415)
一个在多种原发性脑瘤中表达下调的富亮氨酸重复超家族新成员 LRRC4
的克隆与分析 …… 王洁如 等(426)

临床研究

微创外科与肝癌的治疗 …… 芮静安(437)
新辅助化疗在非小细胞肺癌综合治疗中的临床价值 …… 支修益(440)
吸烟、饮酒与胃癌关系的病例－对照研究 …… 鲍萍萍 等(445)
吉西他滨治疗中晚期胰腺癌的近期疗效研究 …… 罗锋 等(452)
提高乳癌 X 线诊断率的新方法——计算机图像数字化处理软件的
编制和应用 …… 金宗浩 等(456)
直肠癌 Miles 根治术后种植人工肛门括约肌假体二例报告 …… 宿跃 等(460)
Z－C1－4 抗癌中药治疗恶性肿瘤的实验研究和 1 201 例临床应用
疗效观察 …… 徐泽 等(465)
高龄喉癌患者喉环上切除术 …… 沈伟 等(469)
大剂量动脉化疗合并血液透析治疗转移性肝癌 …… 何永刚(473)
肿瘤介入治疗学的临床应用 …… 官泳松(476)
乳管内窥镜与伴乳头溢液的 T_0 期乳癌 …… 蒋宏传 等(481)
系统性纵隔淋巴结清扫术在非小细胞肺癌外科治疗中的地位 …… 王思愚 等(483)
鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞状细胞癌诊疗中的意义 …… 张凯 等(490)
胃镜下黏膜组织 DNA 含量分析在胃癌的诊断和
预后判断中的应用价值 …… 王书奎 等(493)
食管癌遗传易感性的研究 …… 林东昕 等(497)
卵巢交界性肿瘤细胞增殖活性与其临床病理间的关系 …… 胡洪 等(501)

肿瘤相关物质群测定在鼻咽癌诊疗中的应用价值
（附425例血清结果分析） …… 邝国乾 等(504)
复发性妇科肿瘤的高难手术——附六例临床报告 …… 章文华 等(508)
造血干细胞移植治疗恶性实体瘤 …… 石远凯(512)
脐尿管癌的超声诊断临床价值 …… 黄苏里 等(517)
人参提取物的抗癌侵袭和转移作用 …… 刘红岩 等(520)
50例中晚期前列腺癌临床治疗分析 …… 娄越亮 等(524)
术前新辅助化疗加上科手术治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的随机
对照临床试验 …… 周清华 等(529)
微波经皮肝穿微创术对肝癌作用的疗效观察 …… 陈夷 等(536)
胰、胆、胃、空肠 Roux－Y 吻合型胰十二指肠切除术26例报告 …… 马优钢 等(539)
隆凸切除及重建术治疗隆凸肿瘤及支气管肺癌35例经验 …… 刘伦旭 等(541)
肺癌与多原发癌 …… 李辉 等(546)
天消散胶囊治疗中晚期肿瘤临床观察 …… 李海龙 等(549)

癌症研究进展

肿瘤防治进展

董志伟 徐宁志

20世纪末,关于肿瘤防治的畅想颇多假设,而新世纪初有关肿瘤防治若干进展的报道却实实在在地给人以激励。虽然,肿瘤仍将是本世纪最重要的死因之一,构成对公共健康的巨大挑战,但同时显示的机遇已使肿瘤防治逐渐走出悲观的阴影。本文简述新近肿瘤防治的若干里程碑事件,与读者分享。

肿瘤防治的目标

新闻媒体甚至教科书常常提到肿瘤防治的目标是"攻克肿瘤",但由于肿瘤主要来自体内基因变异的体细胞,是人类基因组与外界环境因素长期作用的结果,因而"攻克肿瘤"的科学内涵显然与消灭某种传染病(如天花及脊髓灰质炎)有本质的区别。20世纪80年代中期,世界卫生组织(WHO)首先提出肿瘤防治的目标,这就是众所周知的三个1/3:如能将现有的科学技术手段充分加以应用,则肿瘤的发生将因适当的预防措施而减少1/3;1/3的肿瘤患者将因早诊技术的恰当应用而发现于早期并得以根治;剩余1/3的患者将因适当治疗措施而延长生命并使生活质量得到改善。目前,这一目标虽未实现,但主要不是科学技术的原因,而是由于科学事实与社会选择之间存在着巨大的差距(如吸烟),以及卫生资源主要消耗在中晚期病例的治疗上,但后者对肿瘤防治目标的贡献甚少[1]。从科学进步的角度讲,肿瘤防治似乎可以有更高的目标。美国国家癌症研究所在向国会申请2002年的预算时提到,肿瘤防治的目标应是"少发易治",即适当的科学的防治可以使肿瘤由多发病成为少发病,由难以治愈变为易于治愈。如果将WHO的三个1/3看作肿瘤防治的近期目标,"少发易治"则可看作远期目标。"少发易治"目标的提出,首先是基于对肿瘤的认识,其次则是由于肿瘤防治实践中的进展。

(一)肿瘤的本质

由于基因组计划为标志的生命科学,特别是分子生物学的进展,人们对肿瘤的认识有了突破,这就是:在多种因素作用下,细胞的多种基因发生了变异,通过多阶段的演化而最终成为肿瘤细胞。Hanahan及Weinberg[2]将肿瘤的发生发展归结为六大事件:阻止细胞增殖的信号失灵,促进细胞分化的信号失灵,细胞获得持续增殖的能力,逃避凋亡机制,具有侵袭能力及诱导血管生成。这些事件中涉及的基因变异可能逾千,因而肿瘤是名符其实的分子病或基因病。基因的变异可以是DNA一级结构的改变(如DNA序列突变、丢失、扩增及易位),也可以是DNA——染色质空间结构的改变(如CpG序列中C的甲基化及组蛋白的去乙酰化所致的染色质空间构型的改变),后者属于肿瘤的表遗传学(epigenetics)范畴。如果若干关键事件或关键基因的变异发生在生殖细胞阶段,此种肿瘤即为遗传性肿瘤,遵循孟德尔遗传规律。它们占肿

作者单位:100021 北京,中国医学科学院肿瘤研究所

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

瘤总体的1%～2%。大多数肿瘤呈散发，各种事件及基因的变异均发生在体细胞。现代研究表明[3,4]，1/3肿瘤的发生与吸烟有关，吸烟不仅主要与肺癌、胰腺癌、膀胱癌、肾癌、喉癌及口腔癌密切相关，而且可增加胃癌、肝癌等的发生。另一个重要的因素是饮食，1/3肿瘤的发生可能与不合理的饮食有关，虽然其确切的机制及在不同肿瘤中的重要性尚待进一步研究。其余的因素尚有感染、职业暴露、环境污染等。因而从病因学角度讲，肿瘤是由环境因素及不当的社会行为所致的，大量流行病学调查显示的移民中肿瘤谱的本地化以及地域高发区的存在亦支持这一论点，因而肿瘤又是社会病。既然大多数肿瘤是由于环境因素及不当社会行为所致，肿瘤就是可预防的，通过适当措施，使肿瘤"少发易治"的目标是有科学根据的。

(二)肿瘤防治实践

从世界范围看，肿瘤的流行情况绝不令人乐观。1999年全球有1 200万肿瘤新发病例，死亡达700万。但美国的情况似乎令人鼓舞。上世纪30年代开始美国肿瘤的发生及死亡率一直呈逐渐上升趋势，并延续了半个多世纪。近25年的资料分析表明，1973～1982年10年间肿瘤发生呈缓慢上升，1982～1992年加速上升，1992年以后开始下降。总之，90年代开始，美国肿瘤的发生及死亡率开始下降，至2000年其发病总例数亦下降，虽然人口数量及老龄化趋势仍在增加。1992～1998年6年的肿瘤发生及死亡登记资料的分析表明[5]，肿瘤的发生及死亡率均以1.1%的速度持续下降。死亡率占前10位的肿瘤中，8个呈下降或持平，仅女性肺癌及非霍奇金淋巴瘤呈上升趋势。乳腺癌、前列腺癌、肺癌及直结肠癌四大杀手于1998年占肿瘤死因的52.7%，占肿瘤新发病例的55.9%。6年间前列腺癌的发生下降了近1/3，而死亡则以每年3.5%的速度下降，这主要是由于80年代后期广泛开展了前列腺特异抗原(PSA)血清学筛查。而乳腺癌以平均每年1.2%的速度增加，这主要是由于在高危人群中开展广泛的普查所致。由于早诊早治的开展，乳腺癌的死亡率平均以每年2.4%的速度下降。继男性肺癌的发生及死亡率逐年下降之后，女性肺癌的发生率呈轻微下降(0.2%/年)，其死亡率虽呈上升趋势(0.8%/年)，但较之70年代及80年代每年6%的上升趋势相比已有很大进步。直结肠癌的发生率平均每年下降0.7%，死亡率每年下降1.8%。很明显，这一巨大进步主要归因于成功的戒烟，饮食及生活习惯的改善，早诊技术的广泛应用及某些治疗手段的改进。这一进展虽然与肿瘤控制的目标距离尚远，但其显示的趋向以及对肿瘤防治提出更高目标的鼓舞却是显而易见的。表明"少发易治"的目标是有可能实现的。

疫苗防治肿瘤

(一)肿瘤与感染

近20年来肿瘤与感染关系的研究有长足进展。以我国为主的东南亚一带的肝癌与乙肝(HBV)的感染关系密切，这不仅得到流行病学回顾调查的支持，而且从分子机理上也有了新的认识[6]。乙肝疫苗接种防治肝癌的前瞻队列研究，尚未看到终点，但中期指标，对乙肝感染的保护及慢肝的减少达70%以上[7]。而丙肝(HCV)在某些地区也是肝癌的病因之一。幽门螺杆菌(HP)可致胃溃疡，但同时也是胃癌发生的重要因素。而人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈癌的发生关系至为密切[8]，几乎世界各地所有的宫颈癌均可检出HPV的感染。以世界范围计算，胃癌占9%，肝癌占6%，宫颈癌占5%，因而约20%的肿瘤与感染相关。以我国计算，胃癌占23.9%，肝癌占18.7%，宫颈癌占4.6%，因而约47.2%的肿瘤与感染有关。

此外，HPV 感染还可能与头颈部肿瘤及食管癌的发生相关，EBV 与鼻咽癌相关，在疟疾基础上 EBV 可引起 Burkit 淋巴瘤，HTLV Ⅰ型引起某些 T 细胞白血病及淋巴瘤，HIV 引起非霍奇金淋巴瘤，人类疱疹病毒 8 型引起 Kaposis 肉瘤以及血吸虫与膀胱癌及结肠癌相关等。一些环境因素可作为辅助因子明显增加病毒诱导肿瘤发生的作用，如黄曲霉素对肝癌，咸鱼对鼻咽癌及吸烟对肝癌及宫颈癌等。

越来越多的证据表明，感染与肿瘤的关系可能比人们预计的密切，涉及的肿瘤类型及作用机制可能是非常多样的，这无疑为肿瘤的预防拓宽了视野。

(二)HPV 与宫颈癌

HPV 为 DNA 病毒，有近百种型，其中高危型 HPV16、18 等为宫颈癌的主要致病因素。HPV 作为宫颈癌的致病因素历经十余年的反复，终于在上世纪 90 年代初期得到广泛承认[9]，其归因分析达 90%以上。HPV 与宫颈癌病因学关系的确立对宫颈癌的防治具有重要意义。首先，HPV 的检测被引入宫颈癌的筛查中，该方法非常敏感，且阴性预测值极高，可浓集高危人群，并与醋酸活体染色。细胞学检查(巴氏涂片)及阴道镜检查等方法组合为适应不同发展地区的有效早诊手断[10]。常规工作中，HPV 检测对判定细胞学诊断意义不明确患者的临床处置原则也极有意义[11]。其次，HPV 疫苗的研制显示了良好的应用前景[12]，通过 DNA 重组技术产生的无核酸的病毒样颗粒(VLP)具有极强的免疫原性，其预防效果不仅在各种动物模型得到印证，而且在Ⅰ及Ⅱ期的临床试验中显示了良好的安全性及保护效应。目前，近万名受试者参加的Ⅲ期临床试验已经开始，预计该疫苗将在 3～5 年内上市[13]。一个必须考虑的问题是 HPV 不同型别的组合，因宫颈癌的发生往往与若干型别的 HPV 感染相关，且不同地区有所不同。根据不同地区流行病调查结果开发适当型别的组合疫苗，甚或将导致良性病变的低危型亦包括在内以扩大市场均已在考虑之中。无论权威期刊的社论还是权威研究部门的负责人，都预言宫颈癌将是人类通过免疫接种达到全面控制目的的第一个肿瘤，并为此兴奋不已。

分子靶药物

19 世纪的后 1/4 时期里，随着分子生物学技术的进展，生命科学屡获重大突破，始以癌基因的发现，终于人类基因组草图的完成，在细胞周期调控、信号传导、凋亡机制、DNA 修复及血管新生机制等方面均有深入了解，为肿瘤防治提供了全新的靶部位。或者说肿瘤分子生物学的成绩究竟对肿瘤防治有何实际意义，新近肿瘤治疗药物方面的进展给出了令人满意的回答。

(一)抗体

1975 年杂交瘤技术问世，随之大量鼠源抗肿瘤单克隆抗体涌现，以抗体为载体，与放射性同位素、化疗药物及毒素相交联的导向治疗研究曾风靡一时。然而与单抗作为研究工具及诊断试剂所取得的巨大效益相反，鼠源单抗在肿瘤治疗方面的临床实践却坠入低谷，直至 90 年代中后期，这一情况才得到扭转[14]。究其原因，主要是由于鼠源单抗的异源性，导致人体内应用时人抗鼠抗体(HAMA)的产生，既缩短了抗体的半衰期，降低靶部位的摄取，又可产生过敏反应。其次，过分注重抗体的特异性，而对靶部位与抗体结合的作用机理研究不够也限制了抗体应用的视野。基因工程抗体技术，抗体库技术及转人Ⅰg 基因小鼠(XenoMouse)技术的逐步成熟，使人源化抗体(嵌合抗体及改型抗体)及人源抗体先后进入临床应用，加之抗体在真核细胞高效表达的实现，最终使抗体作为体内治疗制剂成为产业。表 1 列出近几年上市及申报待

批的抗肿瘤抗体制剂。

表 1 治疗肿瘤的抗体制剂

抗体名称	抗体性质	靶抗原	适应证	上市时间(年)
Panorex	鼠单抗	17-1A	大肠癌	1995(德国)
Rutuxan	人-鼠嵌合抗体	CD20	NHL	1997
Herceptin	人源化抗体	HER-2	乳腺癌	1998
Mylotarg	人源化抗体与化疗药物的偶合物	CD33	AML	2000
CAMPATH	人源化抗体	CD52	CLL	2001
IMC-C225	人-鼠嵌合抗体	EGFR	头颈部肿瘤	待批
Bexxar	鼠单抗与^{131}I偶合物	CD20	NHL	待批
ZEVALIN	鼠单抗与^{90}Y偶合物	CD20	NHL	待批

其中最具代表性的是 Herceptin,其对应抗原为人类表皮因子受体-2(HER-2),后者在相当一部分的恶性肿瘤转化上起了关键作用,约有 30%的乳腺癌 HER-2 呈高表达,且预后不良。Herceptin 与 HER-2 的结合,显然阻断了生长信号的传递,引起肿瘤细胞的凋亡[15]。在转移的晚期乳腺癌病人中总有效率可达 15%,还有部分病人的病情稳定期超过 6 个月,使总的临床获益的病人超过 30%。与传统化疗合并取得了更好的疗效[16]。Herceptin 有轻中度毒副作用,在 25 000 例治疗中,仅 74 例有严重的输注相关反应,而这些病人又大多存在严重的与肿瘤相关的呼吸窘迫征。学者认为 Herceptin 是继基于 ER 及 PR 检测的内分泌治疗之后,乳腺癌治疗史上的又一新的里程碑[17]。

(二)STI571

STI571 为小分子信号传导抑制剂,苯氨嘧啶(2-phynylaminopyrimidine)的衍生物,商品名 Gleevec,纳华公司(Novartis)生产,因其对慢性粒细胞白血病(CML)的神奇疗效而被 FDA 于 2001 年 5 月快速批准上市。众所周知,慢性粒细胞白血病(慢粒)患者的血细胞具有特殊的标志染色体,为缩短的 22 号染色体,又称费城染色体(ph),后者系 9 号染色体的 ABL 基因异位到 22 号染色体的 BCR 基因而生成〔t(9;22)(q34;q11)〕。融合基因的产物是 $P^{210Ber-Abl}$,为具有酪氨酸激酶活性的癌蛋白,也是慢粒发病的主要分子生物学基础[18]。STI571 可与该激酶的 ATP 结合位点竞争性结合,从而抑制该激酶的活性。STI571 治疗慢粒的临床研究获得意外良好的效果[19]。54 例干扰素治疗无效的患者中 53 例血细胞计数恢复正正常,许多患者的细胞遗传学检查恢复到正常,在药物维持下,51 例患者一年后的生存情况仍然良好。毒副作用为恶心,肌肉痉挛及皮肤潮红等,但少见,且轻微。

与此同时,更多的针对信号传导、凋亡机制及血管生成等的众多靶部位的药物正在研制中,分子靶药物作为一种新的肿瘤治疗模式显示着诸多特点。首先,这类药物的靶部位定位于分子水平,选择性强,机理清楚,因而在控制肿瘤的同时基本不损伤正常组织或器官。如果将传统的化疗药物比喻为地毯式轰炸,新型的分子靶药物则是狙击手的射击,将彻底改变传统化疗由于严重而普遍的毒副作用令患者"望而生畏"的状态。其次,分子靶药物在选择适应证时,不仅"辨病"而且"辨证",与祖国医学的"辨证施治"异曲同功。如 Herceptin 主要针对 HER-2 高表达的乳腺癌,但事实上对高表达 HER-2 的卵巢癌等也有效。STI751 对表达 C-K1T 的胃

肠道基质肿瘤(GISTS)也有效。在某些情况下,分子靶药物并不能治愈肿瘤,而仅是使疾病处于控制状态,如控制高血压及糖尿病一般需要长期服药。由于肿瘤主要发生在高年龄组,往往又合并其他慢性病,因而治疗的目标应因人而异,或根治,或控制,或着眼于止痛及提高生存质量。根据患者具体情况有机地选择及整合分子靶药物及传统治疗手段将是临床肿瘤学今后重点研究的课题。

展 望

基因组及其与各种环境因素相互作用机制的研究,最终将使肿瘤的危险因素个体化,肿瘤预防与控制不仅针对群体而且针对个体,临床预防肿瘤学将成为临床肿瘤学的重要分支。临床预防肿瘤学应能回答下列基本问题:如何确定高危个体,如何预防癌前病变进展以及如何早期发现肿瘤病变。这些问题的回答将最终改变肿瘤临床以诊治中晚期病例为主的现状,使有限的卫生资源前移,更有效地用于早期防治肿瘤,从而使"少发易治"的肿瘤控制目标逐渐成为现实。DNA 微阵列技术也许有助于确定高危个体,但目前为止这方面的进展尚不足以应用。该技术的成功之处在于使弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)分为两个亚型,而仅其中之一对目前通用的治疗方法有效[20]。化学预防癌前病变进展方面已有了不错的成绩,三苯氧胺使高危人群乳腺癌的发生减少了一半[21],Celecoxib,Cox2 的抑制剂,可减少家族性腺瘤病(FAP)的息肉数目,非甾体类抗炎药还在预防其他肿瘤发生的临床试验中观察到一定成效[22]。早期发现肿瘤的尝试目前仍停留在厘米水平。被称为光学活检的光学相干体层摄影(OCT)已经在有限的临床试验中取得成功[23],可能成为未来非侵袭性早诊方法之一。正在开发的新的影像技术可使肿瘤的早期发现达到毫米水平。采用近红外的荧光显像探针标记靶物质,后者可被肿瘤细胞摄取并被酶活化发出荧光,但在非肿瘤细胞中该物质不能被酶活化。检测荧光可显示毫米以下的病变。总之,肿瘤的防治正处在一个变革时期,新知识、新概念及新技术的涌入使肿瘤防治迈向一个新的目标——"少发易治"。

参 考 文 献

1 Bailar JC, Gornik HL. Cancer undefeated. N Engl J Med, 1997; 336: 1569

2 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell, 2000; 100: 57

3 Bishop JM. Cancer: what should be done? Science, 1997; 278; 995

4 Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. Nature(insight cancer), 2001; 411: 390

5 Howe HL, Wingo PA, Thun MJ *et al*. Annual report to the nation on the status of cancer(1973 through 1998), featuring cancer with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst, 2001; 93(11): 824 - 842

6 Sun Z, Lu P, Cail MH *et al*. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. Hepatology, 1999; 30(2): 379 - 383

7 Sun Z, Lu L, Lu P *et al*. Immunological approaches to prevent chronic hepatitis and hepacellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 2000; 15(Suppl): 168

8 Walboomers JM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol, 1999; 189: 12

9 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al*. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a

population – based case – control study in Columbia and Spain. Int J Cancer, 1992;52:743

10 杨玲,乔友林,李楠,等.子宫颈癌多个筛查试验的综合评价及聚类分析.肿瘤防治研究,2001;28(4):253 – 255

11 Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2001;93(4):293 – 299

12 Hausen H. Cervical carcinoma and human papilomavirus: on the road to preventing a ma jor human cancer. J Natl Cancer Inst, 2001;93(4):252 – 253

13 Atlanta HC. HPV vaccine moves into late stage trials. Nature Med, 2001;7(4):388

14 Glennie MJ, Johnson P. Clinical trials of antibody therapy. Immunol Today, 2000;8(4):403 – 410

15 Cragg MS, French RR, Glennie MJ *et al*. Signaling antibodies in cancer therapy. Curr Opin Immunol, 1999;11:541 – 547

16 Slammon DJ, Leyland – Jones B, Shak S *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med, 2001;344:783 – 792

17 Eisenhauer EA. From the molecule to the clinic – inhibiting HER2 to treat breast cancer. N Engl J Med, 2001;344:841 – 842

18 Daley GO, Van Etten RA. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210bcr – abl gene of the Philadephia chromosome. Science, 1990;247:824 – 830

19 Druker BJ, Sawyers CL. Activity of a specific inhibitor of the BCR – ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadephia chromosome. N Engl Med, 2001;344:1038 – 1042

20 Alezadeh AA. Distinct types of diffuse large B – cell lymphoma identified by expression profiling. Nature, 2000;403:503 – 511

21 Fisher B. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P – 1 Study. J Natl Cancer Inst, 1998;90:1371 – 1388

22 魏文强,乔友林.非甾体类抗炎药物与消化道肿瘤的化学预防.中国医学科学院学报,2001;23(1):78 – 82

23 Drexler W, Morgner U, Ghanta RK *et al*. Ultrahigh – resolution ophthalmic optical coherence tomography. Nature Med, 2001;7(4):502 – 507

适形调强放疗研究进展

于金明

调强放疗是三维适形调强放疗(3D - intensity modulated conformal radiotherapy,3D - IMCRT)的简称,属于精确放疗的范畴。该技术的优点是可以改变靶区内剂量场的强度分布,实现照射野的形状和靶区的实际形状在三维空间上相一致(适形);高剂量区的分布和靶区的形状在三维空间上相一致(调强),使靶区内任何一点的剂量相等,其结果可以把照射剂量最大可能地投射到肿瘤区,而正常组织的受照剂量很小,其临床结果可明显增加肿瘤的局部控制率,并减少正常组织的损伤。

适形调强放疗是由 Bjarngard、Kijewski 及 Chin 等 20 世纪 70 年代末和 80 年代初提出的。限于当时的科技水平,IMRT 未能在临床上实现。近 10 年来,随着计算机技术及逆向放射治疗计划系统的飞速发展,这一技术已引起肿瘤放疗界的广泛重视并开始应用于临床。

适形调强放疗(IMRT)的优势

随着放疗技术的发展,精确放疗已经在逐渐取代常规放疗技术。调强放疗是采用精确定位、精确计划和精确照射的方式,其结果可达到"四最"的特点;即靶区接受的剂量最大,靶区周围正常组织受量最小,靶区的定位和照射最准以及靶区内的剂量分布最匀。在目前的定位技术无法确定生物学靶区的情况下,调强放疗是最理想的选择。

IMRT 与常规放疗相比有许多优势,其一是它采用了精确的体位固定和定位技术,即采用头、体部固定膜和负压袋固定,用 MRI 三维扫描或螺旋 CT 扫描三维重建定位,这就较其它技术大大提高了定位精度和照射精度;其二是它采用了精确计划,即逆向计算(inverse planning),因为随着照射技术复杂性包括照射参数的增加,能够实现这一结果的可能性很多,但哪一个是最好的方法靠常规计划无从知道,只有通过逆向计算才能确定;其三是它采用了精确照射,即能够优化配置射野内各线束的权重,使靶区的形状和高剂量区分布的形状在三维方向上与靶区的实际形状相一致。因此,其剂量分布的适形程度要比标准的 3D - CRT 技术好得多,计划靶区(PTV)内的剂量分布也更均匀,如果需要,在 PTV 边缘可以同时形成非常陡的剂量梯度。这意味着靶区周围的正常组织受高剂量辐射的体积将显著减少,从而可以较大幅度地增加肿瘤剂量或(和)减少正常组织的受量,提高肿瘤控制率(TCP)或(和)降低正常组织并发症的发生率(NTCP)。另外,IMRT 技术可在一个计划里同时实现大野照射及小野的追加剂量照射,这样在每次照射中正常组织受照的剂量较低而不同靶区可以获得相应所需要的剂量,同时缩短了治疗时间,这一治疗方案可能具有重要的放射生物学意义。

作者单位:250117 济南,山东省肿瘤医院