

明显抑制肝癌细胞转移外,还能显著抑制肝癌细胞生长( $P < 0.001$ );且发现肝癌生长的 OPN 基础需要量明显低于发生转移所需 OPN 基础水平 ( $P < 0.001$ )。OPN 可能为激活 MEK/ERK1/2 信号转导途径调控 HCC 增殖。(2)OPN 促进 HCC 细胞侵袭转移,其机制可能为激活 NF- $\kappa$ B 信号途径,导致细胞内 MMP-2 和 uPA 的表达增加<sup>[15]</sup>。

我们应用 array-CGH 技术比较 OPN-positive 和 OPN-negative HCC 细胞的遗传学异常,发现 OPN 阳性 HCC 细胞更长存在 4q13.1-q13.3、4q21.23-q22.1 和 13q32.1-q32.3 的扩增。且 SMR3B、MUC7、EPHA5、SPP1 和 CLDN10 等基因比 OPN 阴性 HCC 高 1.5 倍。提示 OPN 阳性和 OPN 细胞间存在明显的肿瘤遗传学异质性,OPN 阳性细胞在 HCC 发展过程中发挥更加重要的作用<sup>[16]</sup>。

我们还发现 OPN 与凝血酶协同在 HCC 的作用,发现凝血酶的表达水平与肝癌细胞株的转移潜能密切相关,凝血酶在 OPN 介导的侵袭性表型和 HCC 预后中发挥重要作用,这种作用可能是通过激活整合素受体-FAK 信号通路引起的。整合素拮抗性抗体可阻断这种作用。因此,凝血酶可能是对抗凝血酶 OPN 双阳性 HCC 侵袭转移潜在的靶点<sup>[17]</sup>。

三、发现癌周微环境免疫反应状态是影响肝癌转移的重要方面,也可预测肝癌转移

项目组采用基因芯片技术比较伴和不伴转移肝癌病人癌周肝组织的基因表达谱,探讨癌周微环境对肝癌转移潜能的影响。结果发现 454 个基因表达有显著性差异,其中最重要的一部分是与细胞免疫、炎症应答有关,在伴转移病人的癌周肝组织中存在明显的细胞因子应答、抗炎反应,提示肝癌癌周肝组织微环境的炎症免疫应答状态可能在肝癌转移进程中起重要的作用<sup>[18]</sup>。这一发现提示癌转移不单反映在癌的局部,还反映在癌周微环境以及机体全身(如免疫),成为癌转移预测与防治应从整体入手的一个

依据。利用其中 17 个基因建立肝癌转移分子预测模型,检测另外 95 例伴和不伴转移的肝癌癌周肝组织,对其中的 88 例作出了准确的分类、预测(是否有转移)和生存分析,预测准确率达 92%。提示炎症及免疫反应状态在促进肝癌转移中发挥重要作用;以此免疫反应标签建立肝癌转移的分子预测模型,可准确预测肝癌转移复发和病人生存。最近我们在此基础上,进一步优化出“五因子预测模型”(SPP1, IL-6, HLA-DRA, TNF 和 CSF1),预测准确性达 70% 以上;并应用 ELISA 法检测 453 例病人癌周肝组织中 Th1/Th2 细胞因子的蛋白水平,证实癌旁肝组织中 IL-2 和 IL-15 可预测早期肝癌病人术后转移复发和预后,有较好临床应用前景<sup>[19]</sup>。

总之,我们应用基因组与分子遗传学技术发现在人体基因组中多个染色体异常与转移有关,8p 缺失是重点,并克隆肝癌转移抑制基因,临床证实 8p 缺失可用于转移预测。应用基因芯片技术揭示发现肝癌转移基因改变在原发瘤阶段即已存在,从而可解析临床上同样小肝癌切除而预后却明显不同,为早期预测转移奠定理论基础。并且首次发现癌周肝(不是癌)组织中炎症免疫反应状态也是肝癌转移的重要方面。提示转移潜能的获得主要来自原发瘤,但在其进展过程中受内外因素(微环境等)的影响而可逐渐增强;肝癌转移防治应重视抓源头、抓整体。建立、验证并优化了三个肝癌转移预测模型,初步开发了可用于临床肝癌转移复发预测和分子分型的试剂盒和芯片。

#### 主要参考文献

[1] Qin LX, Tang ZY, Sham JS, Ma ZC, Ye SL, Zhou XD, Wu ZQ, Trent JM, Guan XY. The association of chromosome 8p deletion and tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 1999 Nov 15;59(22):5662-5.

[2] Zhang LH, Qin LX, Ma ZC, Ye SL, Liu YK, Ye QH, Wu X, Huang W, Tang ZY. Allelic imbalance regions on chromosomes 8p, 17p and 19p related to metastasis of hepatocellular carcinoma: comparison between matched primary and metastatic lesions in 22 patients by genome-wide microsatellite analysis. *J Cancer Res Clin*



Oncol. 2003;129(5):279–86.

[3] Wu X, Jia HL, Wang YF, Ren N, Ye QH, Sun HC, Wang L, Liu YK, Tang ZY, Qin LX. HTPAP gene on chromosome 8p is a candidate metastasis suppressor for human hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006 Mar 16;25(12):1832–40.

[4] Lei KF, Wang YF, Zhu XQ, Lu PC, Sun BS, Jia HL, Ren N, Ye QH, Sun HC, Wang L, Tang ZY, Qin LX. Identification of MSRA gene on chromosome 8p as a candidate metastasis suppressor for human hepatitis B virus–positive hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2007; 7:172.

[5] Ren N, Wu JC, Dong QZ, Sun HJ, Jia HL, Li GC, Sun BS, Dai C, Shi J, Wei JW, Sheng YY, Zhou HJ, Ye QH, Qin LX. Association of specific genotypes in metastatic suppressor HTPAP with tumor metastasis and clinical prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2011;71(9):3278–86.

[6] Dai C, Dong QZ, Ren N, Zhu JJ, Zhou HJ, Sun HJ, Wang G, Zhang XF, Xue YH, Jia HL, Ye QH, Qin LX. Downregulation of HTPAP transcript variant 1 correlates with tumor metastasis and poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2011 102(3):583–90.

[7] Huang J, Zheng DL, Qin FS, Cheng N, Chen H, Wan BB, Wang YP, Xiao HS, Han ZG. Genetic and epigenetic silencing of SCARA5 may contribute to human hepatocellular carcinoma by activating FAK signaling. *J Clin Invest* 2010 120(1):223–41

[8] Pang JZ, Qin LX, Ren N, Ye QH, Jia WD, Sun BS, Lin GL, Liu DY, Liu YK, Tang ZY. Loss of heterozygosity at D8S298 is a predictor for long–term survival of patients with TNM stage I of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007, 13:7363–9.

[9] Ren N, Qin LX, Tu H, Liu YK, Zhang BH, Tang ZY. The prognostic value of circulating plasma DNA level and its allelic imbalance on chromosome 8p in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Jun;132(6):399–407.

[10] Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, Simon R, Li Y, Robles AI, Chen Y, Ma ZC, Wu ZQ, Ye SL, Liu YK, Tang ZY, Wang XW. Predicting hepatitis B virus–positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2003 Apr;9(4):416–23.(IF 28.878) (cited 132 times, 120 by others)

[11] Roessler S, Jia HL, Budhu A, Forgues M, Ye QH, Lee JS, Thorgeirsson SS, Sun Z, Tang ZY, Qin LX, Wang XW. A unique

metastasis gene signature enables prediction of tumor relapse in early–stage hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Res*. 2010;70(24): 10202–12.

[12] Zhang H, Ye QH, Ren N, Zhao L, Wang YF, Wu X, Sun HC, Wang L, Zhang BH, Liu YK, Tang ZY, Qin LX. The prognostic significance of preoperative plasma levels of osteopontin in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Nov; 132(11):709–17.

[13] Sun J, Xu HM, Zhou HJ, Dong QZ, Zhao Y, Fu LY, Hei ZY, Ye QH, Ren N, Jia HL, Qin LX\*. The prognostic significance of preoperative plasma levels of osteopontin in patients with TNM stage–I of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 136(1):1–7.

[14] Huang H, Zhang XF, Zhou HJ, Xue YH, Dong QZ, Ye QH, Qin LX. Expression and prognostic significance of osteopontin and caspase–3 in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Cancer Sci*. 2010; 101:1314–9

[15] Sun BS, Ye QH, Ren N, Jia HL, Liu DY, Sun HJ, Zhou HJ, Chen J, Qin LX. Lentiviral –mediated silencing of Osteopontin through RNA interference suppresses invasiveness and tumorigenicity of liver cancer cells. *Hepatology* 2008; 48(6):1834–42.

[16] Wu JC, Sun BS, Ren N, Ye QH, Qing LX\*. Genomic aberrations in hepatocellular carcinoma related to osteopontin expression detected by Array–CGH. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(4):595–601.

[17] Xue YH, Zhang XF, Dong QZ, Sun J, Dai C, Zhou HJ, Ren N, Jia HL, Ye QH, Qin LX. Thrombin is a therapeutic target for metastatic osteopontin–positive hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010; 52(6): 2012–22.

[18] Budhu A, Forgues M, Ye QH, Jia HL, He P, Zanetti KA, Kammula US, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. *Cancer Cell*. 2006;10(2):99–111.

[19] Zhou HJ, Huang H, Shi J, Zhao Y, Dong QZ, Jia HL, Liu YK, Ye QH, Sun HC, Zhu XD, Fu LY, Guo K, Gao DM, Sun J, Yan ZW, Ren N, Tang ZY, Qin LX. The prognostic value of IL–2 and IL–15 in peritumoral hepatic tissues for hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Gut* 2010;59:1699–1708.

# 甲状腺癌临床流行病学趋势和专业对策

高明

(天津医科大学附属肿瘤医院, 天津 300060)

**摘要:**目前,国内甲状腺癌已经占头部颈部恶性肿瘤的发病首位,其宏观流行病学和分子流行病学均得以不断发展并显示出一定的特征。在临床流行病学方面,天津医科大学附属肿瘤医院的统计结果呈现出较为明显的专业特征,具备一定的代表性,部分结果同样得到国内重点单中心和国外单多中心结果的印证,值得分析。其突出的表现包括:甲状腺癌发病人数不断上升;甲状腺乳头状癌的构成比升高;早期患者比例的增多;双侧发病或者单侧多中心患者比例较以往比例提升等临床流行病学特点。毫无疑问,临床影像学技术以及诊治经验的发展和进步,协助我们专业医师发现了更多的患者,尤其是亚临床阶段的甲状腺癌患者。但是更值得我们临床医师关注的是,如何针对如上的流行病学特点,科学地调整我们的诊疗策略,尤其是治疗领域路径和对策。比如早期患者比例的攀升,是否应当不采取“机械”地一味对于甲状腺原发灶的“甲状腺全切”以及颈部淋巴结扩大清除;同样双侧多发病灶比例的增多是否原发灶处理采取“甲状腺全切”不应低于发生的临床比例;而随后进行的 RAI 等辅助化治疗的亦应个体化分析。因此,归根结底还是应当建立在循证医学基础上的科学地危险评估并给予个体化治疗,也定将成为今后的发展方向,同时也是我们专业目前最大的命题。如何更好地吸收国外先进经验,合理接受并应用而不盲目“崇外”;如何根据目前国情的特点和多年大量临床经验,恰当实施而不“过多或少”的医治;如何团结该肿瘤诊疗领域的各专业医师共同交流且发展,而不各自“体系”单线前进等现实问题均应引起专业同仁的高度重视。



# 恶性淋巴瘤在我国的发病现状和治疗进展

王华庆

(天津医科大学肿瘤医院内科中美淋巴瘤诊治中心, 天津 300060)

恶性淋巴瘤在我国的发病现状和治疗进展

王华庆  
天津医科大学肿瘤医院内科  
中美淋巴瘤诊治中心  
2011.9  
huaqingw@163.com

1

恶性淋巴瘤在美国的现状  
NHL incidence  
in the USA

- nodal cases increase: ~1.7 - 2.5% per year, 1975-1990
- extranodal cases increase: 3.0 - 6.9% per year
- sites with the greatest increase: skin, GI tract, CNS
- 5th leading cause of cancer death

[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/results\\_merged/sect\\_19\\_nhl.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_19_nhl.pdf)

2

中国10大肿瘤死亡率  
(中国癌症年度报告, 2008)

	男性	女性		女性
肺	27.20%	21.95%	肺	21.95%
肝	17.58%	12.50%	胃	12.50%
胃	15.15%	10.31%	肝	10.31%
食管	10.15%	9.00%	结直肠	9.00%
结直肠	6.74%	8.02%	食管	8.02%
胰腺	3.27%	7.47%	乳腺	7.47%
白血病	2.09%	4.15%	胰腺	4.15%
淋巴瘤	2.00%	2.65%	胆囊	2.65%
脑, CNS	1.83%	2.47%	白血病	2.47%
膀胱	1.73%	2.40%	卵巢	2.40%

3

中国10大肿瘤发病率 (2008)

排名	城市		农村	
	部位	发病率 1/10 <sup>5</sup>	部位	发病率 1/10 <sup>5</sup>
1	肺	51.39	胃	51.52
2	结直肠	31.55	食管	44.83
3	胃	25.47	肺	35.75
4	乳腺	24.47	肝	35.10
5	肝	24.13	结直肠	13.60
6	食管	10.70	乳腺	7.73
7	膀胱	7.66	胰腺	4.44
8	胰腺	7.34	宫颈	4.25
9	淋巴瘤	7.08	脑, CNS	4.15
10	脑, CNS	6.53	鼻咽	4.13
	所有部位	264.98	所有部位	239.59

4



### 中国淋巴瘤相对于西方国家的特点

- 霍奇金淋巴瘤少见 (10%)
- T细胞淋巴瘤多见
- 滤泡淋巴瘤少见
- 结外累及多见

5

### 中国淋巴瘤研究的现状

- 病例资源丰富，但利用欠佳
- 多为回顾性，前瞻性研究有限
- 原创性研究欠缺
- 生物标志研究稀少

6

### 改善研究质量的障碍

- 疾病并不十分常见
- 异质性明显
- 病理诊断的困难
- 治疗的不一致性
- .....

7

### 如何提高研究质量

- 建设区域性病理会诊中心
- 推进标准化治疗
- 建立区域性协作组
- 建设区域性生物样本库
- 分层化的研究设计
- .....

8

### NCCN 指南在中国

9

10

