

## 转移复发—肝癌研究的重中之重

汤钊猷

最近不断有杂志约我写关于开展肝癌转移复发研究方面的述评。我原先打算婉拒,以避免重复,但最终还是同意了。因为癌转移复发的研究毕竟是当前癌症研究的重大课题,而且的确是提高包括肝癌在内所有癌症疗效的关键。根据我们有限的经验,在转移复发的领域内,很多是共性的东西。为此,研究肝癌转移复发,对其他实体瘤也有参考价值。

当前肝癌临床治疗十分活跃,方法日新月异,除传统概念的四大疗法(手术、放射、化学、生物治疗)外,又出现了局部治疗、肝移植、靶向治疗等新的苗子。但所有的疗法,几乎无一例外地存在治疗后转移复发这个瓶颈问题,从而使疗效难以进一步提高。我们开展较早的小肝癌局部切除,其 5 年生存率在最近的 20 年停留在 50% ~ 60%,而未见进一步提高。现在热火朝天开展的肝癌肝移植也遇到同样的问题,而且由于免疫抑制剂的应用,使转移复发问题更为复杂。

有人问,转移复发是晚期癌症的问题,是否值得花大力去研究,是否应将重点放在一级(病因预防,如用乙型肝炎疫苗预防乙肝,从而降低肝癌发病率)和二级预防(早期发现、早期诊断和早期治疗)上。重点放到一级和二级预防这无疑是正确的。这也是我国肝癌研究过去 30 多年所走过的路,而且已经取得一些成效。但近年的研究表明,即使早期手术切除小肝癌,5 年内仍然有 50% 左右的转移复发率。基础研究也提示,肝癌转移潜能的获得发生于原发瘤阶段。国际抗癌联盟最新版(2002 年)的肝癌 TNM 分期,将旧版(1997 年)中所有大于或小于 2 cm 的字样删去,而保留血管有无侵犯。说明肿瘤大小曾经是(将来仍然是)影响预后的重要因素。但根本的因素是肿瘤的生物学特性,而癌的转移复发正是癌生物学特性最集中的表现。如果说要攻克

癌症,这个问题就成为无法回避的问题。如果迟早要研究,迟研究不如早研究,毕竟这是一块顽石,要搬动它真不容易。

但我不赞成一哄而起,如同肝移植,现在有条件的医院做,没有条件的医院也要做。如果转移复发的研究,大家都做相仿的内容,就会导致很大的浪费。譬如筛选转移相关基因(靶分子),这无疑是要做的重点,但费用高,应该集中在少数有条件的单位做。结合我国的具体情况,还要大力加强临床的转化。临床医生不能只等待基础研究的转化,实际上转移复发的研究有很多方面可做,例如可做一些严密设计的随机对照试验,比较目前临床上现有疗法中哪些对防治转移复发更有效。

研究转移复发,还有一个思维方法的问题。最早我们以为要找肝癌转移相关的基因和蛋白,只有从癌细胞中去找,后来发现,从肿瘤血管的内皮也可以找到,最近又发现,在癌周围的正常肝组织里也可找到,而且这些肝癌转移相关的基因都不完全一样。从癌周肝找到的竟然是和免疫相关的基因,而不是和癌细胞侵袭相关的基因。这里说明研究癌转移要重视整体观点,避免局部观点。我的肤浅理解,癌转移是机体、微环境和肿瘤三者互动的结果。特别是微环境可以影响癌的生物学特性。这如同社会环境可以影响一个人一生的走向一样。目前的薄弱环节是机体(包括神经、内分泌、免疫等)如何影响癌转移的,知之甚少。其他还有不少未知数,例如不同的治疗方法会不会影响癌转移的潜能。转移复发的研究需要我们改变过去单纯从病理学角度看肝癌,增加从生物学角度看肝癌。

我只是一名肿瘤外科医生,对如此深奥的大课题实难有精辟的认识。这里我只是呼吁一下,要重视癌转移复发的研究。

(收稿日期: 2006-11-21)

(本文编辑: 陈敏)

作者单位: 200032 上海,复旦大学肝癌研究所、中山医院