

EXING ZHONGLIU
XIANDAI FEI SHOUSHU ZHILIAO

GU YU RUANZUZHI

骨与软组织

恶性肿瘤

现代非手术治疗

● 冯建刚 宋文广 万欣 主编

 科学技术文献出版社

骨与软组织恶性肿瘤现代 非手术治疗

主 编 冯建刚 宋文广 万 欣

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

骨与软组织恶性肿瘤现代非手术治疗/冯建刚等主编.-北京:科学技术文献出版社,2008.8

ISBN 978-7-5023-6010-8

I. 骨… II. 冯… III. ①骨肿瘤-诊疗 ②软组织肿瘤-诊疗 IV. R738

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 056676 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)51501739
图书发行部电话 (010)51501720,(010)51501722(传真)
邮 购 部 电 话 (010)51501729
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 丁坤善
责 任 编 辑 丁坤善
责 任 校 对 张叫噪
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京高迪印刷有限公司
版 (印) 次 2008 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 407 千
印 张 18.25
印 数 1~5000 册
定 价 35.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书对骨及软组织肿瘤的发生、发展、流行病学、临床表现、诊断、辅助检查、手术治疗作了简要介绍,对骨及软组织肿瘤的非手术治疗,包括基因治疗、免疫治疗、放射治疗、化学治疗及保肢治疗等发展较快的新理论、新技术进行了重点阐述,反映了近年来国内外在骨及软组织肿瘤诊治领域的新进展。

本书内容全面,重点突出,表述准确,紧密结合临床实践,图文并茂,可供骨科、肿瘤科及医学院校相关专业师生参考。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

向您推荐我社部分
优秀畅销书

临床用药技巧

肿瘤内科临床治疗与合理用药	62.00
神经内科疾病临床治疗与合理用药	38.00
精神科疾病临床治疗与合理用药	32.00
内分泌科疾病临床治疗与合理用药	22.00
血液科疾病临床治疗与合理用药	32.00
小儿内科疾病临床治疗与合理用药	59.00
耳鼻咽喉科疾病临床治疗与合理用药	65.00

注:邮费按书款总价另加 20%

编委会

主 编 冯建刚 宋文广 万 欣
副主编 张绍华 张 志 杨永锋
王 瑞 赵良骐 李国忠
编 委 (按姓氏笔画排序)
许宏伟 孙聪欣 陈 红 杨照环 荀建军
徐晨光 梁丽华 康瑞花 董 倩 焦德超

前 言

20世纪80年代,Enneking等提出了骨与软组织肿瘤的外科分期系统及间室理论,后为美国骨肌肿瘤学会所接受,逐渐被全球骨科特别是骨肿瘤医师推崇并广泛应用。该理论对推动骨与软组织肿瘤的诊治发挥了积极作用,成为近30年来骨肿瘤诊治重要进展之一。另外,随着骨肿瘤基础研究、生物力学、材料力学及人工关节等相关学科的进步,过去作为治疗肌肉骨骼系统恶性肿瘤的主要方法——截肢术,在很大程度上被全新的切除与重建方法——保肢术所取代。随着保肢术技术的日臻完善,最大程度地挽救了患肢的功能。这些成就的取得与综合治疗方法和手段的进步及实施密切相关,特别是新辅助化疗在治疗以骨肉瘤为代表的恶性骨肿瘤及提高生存率和保肢率方面发挥了巨大作用。为提高我国早期骨与软组织恶性肿瘤的诊断水平,以期降低患肢的截肢率,我们组织了多位从事骨科、肿瘤、病理、放化疗等专业的留学归国人员,多位从事相关专业的专家、教授,参阅了大量国内外文献并结合自身工作经验编写了本书。

本书概括了国内外骨肿瘤的最新发展动态,在编写过程中,力图保持全书的系统性,既重视必要的基础理论知识,更注重临床的实用性。对骨科医师及进修医师的临床工作具有指导意义,也可供其他临床各科医师在学习和工作中参考,同时也是一部医学院校师生的重要参考书。

本书编写采用统一格式,又兼顾各章节具体疾病的多样性。由于各临床领域基础理论及实际问题涉及范围非常广泛,内容日新月异,加上作者水平有限及编写时间紧迫,书中不足之处在所难免,希望读者见谅,并予指导。

编 者
2008. 6

目 录

第一章 骨与软组织恶性肿瘤概况	(1)
第一节 骨恶性肿瘤概况	(1)
第二节 软组织恶性肿瘤概况	(6)
第二章 骨与软组织恶性肿瘤的诊断	(12)
第一节 骨恶性肿瘤的诊断	(12)
第二节 软组织恶性肿瘤的诊断	(27)
第三章 骨与软组织恶性肿瘤的治疗概况	(38)
第一节 骨与软组织肿瘤的手术治疗概况	(38)
第二节 骨与软组织肿瘤的放射治疗概况	(40)
第三节 骨与软组织肿瘤的化疗概况	(44)
第四章 骨与软组织恶性肿瘤的外科治疗	(49)
第一节 骨肿瘤的外科治疗	(49)
第二节 软组织肉瘤的手术治疗	(59)
第五章 骨与软组织恶性肿瘤的化学治疗	(67)
第一节 骨与软组织肿瘤的化疗简史	(67)
第二节 化疗的基本原理	(68)
第三节 骨与软组织肿瘤常用化疗药物	(69)
第四节 化疗原则、策略和方法	(74)
第五节 化疗的耐药问题	(82)
第六节 骨与软组织肉瘤化疗的发展方向	(83)
第六章 骨与软组织恶性肿瘤的放射治疗	(85)
第一节 概述	(85)
第二节 常用的放疗方法	(91)
第七章 骨与软组织恶性肿瘤的介入治疗	(105)
第一节 概述	(105)
第二节 血管介入治疗	(107)
第三节 肿瘤射频消融治疗	(116)
第四节 经皮穿刺椎体成形术	(120)
第五节 氩氦靶向治疗技术	(124)

第八章 骨与软组织恶性肿瘤的生物治疗	(130)
第九章 骨与软组织恶性肿瘤高强度聚焦超声治疗	(137)
第十章 骨与软组织恶性肿瘤的放射性核素治疗	(145)
第一节 骨恶性肿瘤放射性核素治疗	(146)
第二节 放射性粒子植入术	(154)
第十一章 骨肉瘤	(163)
第一节 骨肉瘤的概述	(163)
第二节 典型骨肉瘤	(165)
第三节 骨皮质旁型骨肉瘤	(174)
第四节 毛细血管扩张性骨肉瘤	(177)
第五节 其他类型骨肉瘤	(180)
第十二章 软骨肉瘤	(186)
第十三章 滑膜肉瘤	(191)
第十四章 尤文肉瘤	(195)
第十五章 骨纤维肉瘤	(205)
第十六章 骨恶性淋巴瘤	(211)
第十七章 骨髓瘤	(216)
第十八章 骨血管肉瘤	(229)
第十九章 脂肪肉瘤	(232)
第二十章 恶性间叶瘤	(248)
第二十一章 恶性黑色素瘤	(251)
第二十二章 骨转移瘤	(263)

第一章

骨与软组织恶性肿瘤概况

第一节 骨恶性肿瘤概况

骨肿瘤有原发性及继发性两大类：凡发生在骨骼系统各种组织如骨、软骨、纤维组织、脂肪组织、造血组织、神经组织和未分化的网状内皮结构等所引起的肿瘤均属原发性骨肿瘤。根据肿瘤的分化程度和生物学特性的不同，又可将骨肿瘤区分为良性和恶性两大类，恶性原发性骨肿瘤约占人体全部恶性肿瘤的1%。凡通过直接浸润、血运或淋巴系统转移而在骨组织内形成的转移肿瘤为继发性骨肿瘤。

一、发病情况

天津医院骨科自1958—1994年36年间经病理证实的骨与关节肿瘤及瘤样病变共计4327例，其中良性骨肿瘤1545例，恶性骨肿瘤1046例，良、恶性之比为1.48:1(表1-1)；上海医科大学华山医院骨科1981—1990年10年间治疗的333例骨肿瘤及瘤样病变，其中良性者191例，恶性者142例，良、恶性之比为1.35:1；黄承达收集全国40多所医院38959例骨肿瘤及瘤样病变，良、恶性之比为1.99:1。从以上资料可知我国良性骨肿瘤较恶性为多。日本资料亦然，良、恶性之比为2.4:1。但Dahlin提供美国的资料则相反，良、恶性之比为1:3.2。此差异可能与医院性质、送检标本有关。

表 1-1 4327 例骨肿瘤与关节肿瘤及瘤样病变的性质

类别	例数	比例(%)
良性	1545	35.7
恶性原发性	1046	24.2
继发性	381	8.8

续表

类别	例数	比例(%)
骨巨细胞瘤	500	11.6
瘤样病变	461	10.7
关节与滑膜肿瘤及瘤样病变	394	9.1

天津医院骨科 36 年间收治 1545 例良性骨肿瘤及瘤样病变中,男:女=1.43:1。其中以骨软骨瘤发病最多为 595 例(占 38.51%),其余依次为软骨瘤 369 例(占 23.88%),血管瘤 137 例(占 8.87%),成软骨细胞瘤 80 例(占 5.18%),韧带样纤维瘤 52 例(占 3.37%),非骨化性纤维瘤 49 例(占 3.17%),神经鞘瘤 42 例(占 2.72%),软骨黏液样纤维瘤 38 例(占 2.46%),其余肿瘤均在 2%以下(表 1-2)。从发病年龄看,良性骨肿瘤多见于 11~30 岁,计 425 例(占 29.01%)。良性骨肿瘤可见于全身各骨,以股骨发病最多,计 279 例(占 19.70%),胫骨次之,计 247 例(占 17.44%)。

表 1-2 1545 例良性骨肿瘤和肿瘤样病变病例分布

病名	例数	比例(%)
骨软骨瘤	595	38.51
软骨瘤	369	23.88
血管瘤	137	8.87
成软骨细胞瘤	80	5.18
韧带样纤维瘤	52	3.37
非骨化性纤维瘤	49	3.17
神经鞘瘤	42	2.72
软骨黏液样纤维瘤	38	2.46
其余肿瘤	225	14.6

天津医院骨科 36 年间收治 1427 例恶性骨肿瘤病变中,男:女=1.94:1。其中以转移瘤为最多,共计 381 例(占 26.7%),骨肉瘤次之,计 348 例(占 24.4%),软骨肉瘤 263 例(占 18.4%),纤维肉瘤 109 例(占 7.6%),尤文瘤 81 例(占 5.7%),恶性纤维组织细胞瘤 53 例(占 3.7%),骨恶性淋巴瘤 46 例(占 3.2%),骨髓瘤 33 例(占 2.3%),其余肿瘤少见(表 1-3)。原发恶性骨肿瘤在发病年龄上,多见于 11~30 岁,共计 580 例(占 57.03%)。原发恶性骨肿瘤好发于股骨和胫骨,分别为 373 例(占 38.33%)和 209 例(占 21.48%),共计 582 例(占 59.81%)。继发骨肿瘤 51 岁以上发病者占 63.27%,部位多见于骨盆(占 22.04%)和股骨(占 18.27%)。

表 1-3 1427 例恶性骨肿瘤的病例分布

病名	例数	比例(%)
转移性骨肿瘤	381	26.7
骨肉瘤	348	24.4
软骨肉瘤	263	18.4
纤维肉瘤	109	7.6
尤文肉瘤	81	5.7
恶性纤维组织细胞瘤	53	3.7
骨恶性淋巴瘤	46	3.2
骨髓瘤	33	2.3
其余肿瘤	113	7.9

二、致病因素

中国传统医学将骨肿瘤发生的原因概括为内、外因两种。外因者指大自然中的一切致病因素,如外感六淫和饮食不洁等,相当于物理、化学、生物等因素;内因则主要指机体本身所具有的致病因素,如七情失调、脏腑功能紊乱等,类似于遗传、激素、营养和免疫等因素。认为各种内、外因导致正虚邪入、留滞机体、积聚伤骨而发为骨肿瘤。可以说中医古籍对骨肿瘤发生的病因病机记述始终贯穿着这样一种观点:“正虚邪入,搏结伤骨成瘤”,即素体禀赋不足,或后天失养,内伤七情等导致正气虚弱,而风、寒、暑、湿、燥、火、痰、瘀等淫邪入侵,蕴积搏结于骨而发生骨肿瘤。

现代医学主要是从物理、化学、病毒等方面进行研究,而近年来由于分子生物学的发展,从基因水平对其病因进行了研究,取得了可喜的进展。

1. 化学性致肿瘤因素 1946年 Gardner 通过静脉内注射硅酸锌铍及氧化铍的方法在家兔体内造成了骨肿瘤。目前已经知道许多种化合物在动物实验中都能引起骨肿瘤,如甲基胆蒽、N-羟基-2 乙酰胺苄的铜螯合物等。

2. 放射性致肿瘤因素 多种不同的放射性核素都能引起骨肿瘤,几乎所有趋骨性放射性核素在试验室内均能引起骨肿瘤。在哺乳动物试验中,不论采用外部或内部放射的方法,都可以诱发骨肿瘤。

Finkel(1968年)在动物实验中,用放射性核素诱导骨肿瘤获得成功。Tountas 报道,各种类型的癌症患者在初始治疗时被意外照射到了骨,以后发生放射诱发肿瘤的几率为 0.02%;在存活已超过 5 年的患者中,骨肉瘤的发生率为 0.035%。现在对于放射性核素导致骨恶性肿瘤有了较多的了解,被放射性核素照射的不同方法决定在骨组织内发生肿瘤的部位,而使用的剂量能影响形成肿瘤的组织形态。

3. 病毒的致肿瘤作用 Finkel 等(1966年)首先证明骨肉瘤可由病毒引起,他从 1 例自然发生骨肉瘤的鼠体内分离出一种病毒,称作 FBJ 鼠骨肉瘤病毒。这种病毒是一种 C 型颗粒,直径大约 100nm, FBJ 鼠骨肉瘤病毒诱发的骨肉瘤在电子显微镜下能见到许多 C 型颗粒。FBJ 鼠骨肉瘤病毒的一个特点是只引起骨肉瘤,用无细胞的肉瘤滤过液造成骨肉瘤后,

再提取的肿瘤滤过液中,病毒诱发肿瘤的能力大大加强,甚至用稀释倍数较大的滤过液接种在新生小鼠体内,也可以100%地引起骨肉瘤。Finkel并将人的骨肉瘤组织滤过液注射给田鼠,也成功地诱发了骨肉瘤。

目前知道可诱发骨肉瘤的病毒有:①多种肿瘤病毒(Polyoma Virus);②SV40病毒;③Harrey及Moloney鼠肉瘤病毒。

4. 遗传背景的研究 早在1935年Roberts报道1例三兄妹同患骨肿瘤的病例,其中两人为骨肉瘤,另外一人为纤维肉瘤。他认为这其中遗传因素。到目前为止,只有十几例有关报道。Epstein(1970年)报道一家族中三代15人中有6人患肿瘤,其中二代3人发生骨肉瘤,他认为此家族中有基因的缺陷,而病毒易侵犯有基因缺陷的宿主。

5. 细胞遗传学的研究 Gilman(1985年)报道,一家系中姐妹俩人患骨肉瘤,姐姐已死亡,用高分辨显带技术作核型分析,证实妹妹的核型为45,x,t(13;14),为13和14号染色体长臂易位。他认为13或14号染色体上的丢失或重排同骨肉瘤的发生、发展有一定的关系。Biegel研究了8例骨肉瘤患者的核型,其外周血核型全部正常,肿瘤组织有2例核型正常,6例核型异常,包括单倍体、三倍体、四倍体及某些染色体的丢失,但在这6例中都有13号染色体的丢失,提示在骨肉瘤组织中13号染色体异常为主要表现。

Toguchidal研究了30例散发型骨肉瘤组织,13号染色体总的杂合性丢失为64%。Toguchidal并研究了其他染色体的杂合情况,发现在其他染色体中也存在着杂合性丢失,特别是17号染色体杂合性丢失高达74.9%。进一步研究,将骨肉瘤在17号染色体上的缺失定位于17p。

另外,近年来由于分子生物学的进展,特别是癌基因的研究,为肿瘤研究揭开了一个新篇章。自从1970年Martin从Rous肉瘤病毒中分离了第一个病毒癌基因V-src以来,近十几年的实验研究已经开创了一个新领域——癌分子基础。到目前为止,在人类细胞中已经发现了70多种与逆转录病毒基因(V-oncogene)同源的细胞癌基因(C-oncogene)或者叫原癌基因(Proto-oncogene)。并将它们定位于人染色体上,它们在肿瘤的发生发展过程中起着非常重要的作用,特别是抑癌基因的研究和克隆,为这一领域开创了一个新时代。

骨肿瘤的确切病因病理,至今仍未完全清楚,近来国内外学者不断探讨,初步了解到引起肿瘤的原因是多方面的。主要包括物理、化学、生物、遗传、激素、营养、机体免疫等,上述各种因素在一定条件下致机体正常组织细胞发生异常生长而成为肿瘤。

三、生物学特性

(一)细胞遗传学研究

20世纪初德国Boven首先提出肿瘤可能是染色体平衡失调的结果。50年代细胞遗传学技术的发展,确定了人类染色体的准确数目。70年代显微技术的发现,才能识别每一条染色体及其细微异常,使肿瘤染色体的分析有了可靠的基础。近年癌基因的研究及其在人类染色体的定位,以及癌基因转化激活学说的提出,进一步促进了肿瘤染色体的研究。

1984年 Aurias 首先发现 Ewing 肉瘤 11、12 号染色体有特异的易位即 $t(11;12)$, $(q24;12)$ 。Turc-Carel 等(1988年)报道 85 例 Ewing 肉瘤染色体分析,80%有上述异常。然而,该畸变不仅发生在 Ewing 肉瘤,相同的畸变,也可发生于原始神经外胚瘤、感觉神经细胞瘤及小细胞型骨肉瘤,说明这些肿瘤之间可能具有相关性。

多数骨肉瘤有较高的染色体数目和复杂的畸变。畸变主要是缺失、易位标记(Marker)染色体,以 13 号染色体单体或部分丢失较为常见。郭卫(1993年)分析 2 例骨肉瘤染色体中,有 1 例有 58 条,即 XY,A 组+2,B 组+2,C 组-3,D 组-1,E 组+3,F 组+2,G 组+2,5 号有标志染色体,7 号及 12 号染色体缺长臂。

骨巨细胞瘤是介于良、恶性之间的潜在恶性骨肿瘤,其染色体畸变相对简单,主要为染色体末端缺失、端端易位形成双着丝粒染色体、环状染色体等。Bridge(1992年)报道,最常受累的染色体是 11p、13p、15p、18p、19p 和 21p。

(二)分子遗传学研究

与骨肿瘤相关的癌基因及抑癌基因如下:

1. 癌基因

(1)SAS(sarcoma amplified sequence)基因:最初从恶性组织细胞瘤(MFH)分离出来,定位于染色体 12q13~14,编码蛋白(TM4SF)。Tarkkanen(1996年)用互补基因组杂交法检测 11 例人骨肉瘤,8 例有 SAS 扩增。SAS 基因与肿瘤的生长、转移及高度恶性相关。

(2)MDM2(murine double minute 2)基因:是从含有双微体(double minute,DMS)的自发转化的鼠 BALA/C 3T3 细胞株中分离出来的。其有 3 个不同的基因型 MDM1~3,只有 MDM2 能致癌。突变型 p53 基因与 MDM2 蛋白结合,则可提高 MDM2 表达水平,增强恶性转化。

Landanyi(1993年)在 28 例高度恶性骨肉瘤中发现 4 例(14%)有 MDM2 基因扩增,3 例为肺转移,1 例为复发。王新生等(1995年)在 24 例骨肉瘤中发现 2 例有 MDM2 基因扩增,均为肺转移病例。

(3)C-myc 基因:位于 8q24。其活性与细胞生长分裂密切相关。Schwab(1985年)发现 C-myc 在小鼠 SEWA 骨肉瘤细胞及其细胞系中有 mRNA 表达水平增加。Ozaki(1993年)发现人骨肉瘤及其细胞系中有 C-myc 扩增。同时有 Rb 基因位点结构改变,临床上恶性进展迅速,且有转移倾向。提示 C-myc 与 Rb 基因可能有协同作用。

2. 抑癌基因

(1)p16 基因:又称多种肿瘤抑制因子。p16 与细胞周期性依赖性激酶 4(Cyclin-dependent kinase 4,CDK4)特异性结合使后者失活。对细胞周期起反向调节作用。p16 基因缺失在 50%的瘤细胞存在。而骨肉瘤细胞系中达 60%(Nobori,Kamb 等,1994年)。Miller 等(1996年)在 52 例骨肉瘤中观察 8 例有 p16 缺失。P16 蛋白是直接作用于细胞周期的抑癌因子(区别于 P53 蛋白,它在细胞内起作用,抑制生长)。P16 及 RB 蛋白和 CDK4 在细胞周期调控中也相互作用(Yan,1994年)。

(2)p53 基因:野生型有抑制细胞转化的功能。在调节细胞生长中起重要作用,主要是

阻止细胞在周期中进入 S 期。突变型 p53 基因不启动癌变,但促其发展。Masuda 等(1987 年)首先报道骨肉瘤中 p53 基因的重组。Toguchida 等(1989 年)发现 37 例中 28 例的 17 号染色体在 p53 基因位点上有杂合子缺失(包括等位基因缺失)。郭卫与王新生(1996 年)报道 46 例骨肉瘤中 27 例(58.7%)有 P53 蛋白高表达。有肺转移的高表达者为 75%,而无转移者为 55.5%。王新生(1995 年)用 Southern 杂交分析 24 例骨肉瘤标本中 4 例有 p53 基因重排,其中 3 例出现异常带型,1 例有片段的杂合性缺失。

(3)Rb 基因:是第一个分离克隆出来的抑癌基因(Lee,1987 年),定位于染色体 13q14,能产生一种多肽(p105-RB),是一种磷酸化的抗癌蛋白(AOP)。抑癌基因通过其 AOP 与相关的基因 DNA 结合起作用,而封闭癌基因,抑制刺激细胞生长的因素。Dryja(1986 年)最先报道 Rb 基因的突变与骨肉瘤发生的关系,他在 4 例骨肉瘤细胞 DNA 的限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)分析中发现 3 例出现 13 号染色体长臂基因的结合化,使该染色体上的隐性等位基因的表型得到表达。Araki(1991 年)报道 23 例骨肉瘤, Southern 杂交中 8 例(35%)Rb 基因结构异常,其中 3 例为纯合性缺失,5 例为杂合性缺失。Feugeas 等(1996 年)发现 Rb 基因的杂合性(heterozygosity)缺失,提示骨肉瘤患者预后不良,同时这可能是骨肉瘤发生的关键因素。Rb 基因的失活在骨肉瘤的发生中起重要作用,将正常人 Rb 基因导入有 Rb 基因缺失的骨肉瘤细胞,可有效地限制其生长。

第二节 软组织恶性肿瘤概况

大部分软组织来源于胚胎期的间叶组织,如纤维组织、脂肪组织、平滑肌组织、横纹肌组织、间皮组织、滑膜组织、血管和淋巴管组织等。而造血组织和网状内皮组织虽也来源于间叶组织,却不属于软组织的范畴。此外,周围神经系统和自主神经系统虽来源于间叶组织,但在解剖学上常与软组织交织生长,故也列于软组织之内。凡发生于以上软组织的肿瘤,均称为软组织肿瘤。还有一些组织来源不明的非上皮肿瘤,也列入其中。

软组织肿瘤的种类繁多,名称杂乱,特别是一些软组织恶性肿瘤的病理形态学,由于其认识不同,争议颇多,诊断各异,难以统一。因此在治疗软组织肿瘤过程中要比治疗其他恶性肿瘤困难得多。近年来学者们摸索出一系列新技术,弥补了单独依赖形态学诊断的不足,从而指导治疗的实施,并能估计预后情况,也给制定新的软组织肿瘤病理分类提供了有利的依据。

软组织肿瘤的生物行为,由于其组织来源不一而不相同,主要是表现在肿瘤播散方式上。但大体而言和癌症的播散相似,有直接浸润、脱落种植、淋巴道和血运转移等途径向外扩散。但软组织恶性肿瘤还可通过肿瘤细胞的“跳跃”向其外围软组织扩散;还有个别类型的软组织恶性肿瘤沿着筋膜、肌腱和神经等向外扩散。这种播散方式在癌症中是非常罕见的。

近 30 年来软组织肉瘤的治疗已发生了很大的变化,20 世纪 70 年代初期肢体软组织肉瘤的 5 年生存率仅为 25%~30%,而目前综合治疗的疗效已可达 60%~70%,其中最突出

的一点就是截肢手术明显减少。医疗的主旨已从单纯控制病变转向如何在保持目前已取得的疗效的前提下尽可能保存患者形体和功能完整性的临床模式。将来随着分子生物学最终揭示软组织肉瘤的分子病因,诸学科之间的协同综合更趋充分、合理而有计划有时序,临床治疗将可取得更优的疗效。

一、发病情况

软组织良性肿瘤极为普遍,如皮下纤维瘤、脂肪瘤、血管瘤等。而软组织恶性肿瘤又称软组织肉瘤,却不多见,仅占成人全部恶性肿瘤的 1/100 左右。国内资料表明,软组织肉瘤居小儿恶性实质性肿瘤的首位,约占 15%,其中以神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤的发病率最高。

软组织肉瘤的发病相对少见,美国报道 1992 年新患者数为 5800 例,年死亡 3300 例;1996 年发病为 6300 例,50%死亡;而 1999 年确诊的新病例达 7800 例,死亡 4400 例。北美发达国家恶性肿瘤的总发病率男性为 276.51/10 万,女性为 197.63/10 万,软组织肉瘤的年发病率为 2/10 万,在儿童恶性肿瘤中的构成比则为 15%。我国软组织肉瘤发病率尚缺乏准确的数据资料。1990—1992 年我国 22 省市区抽样调查的报道中,恶性肿瘤的总病死率为 108.26/10 万,其中有关软组织肉瘤的数据见表 1-4。

表 1-4 1990—1992 年我国 22 省市区抽样调查报道(1/10 万人口,年)

分类及编码	粗病死率	中调率	世调率	中位死亡年龄	性别比
结缔组织及其他软组织 恶性肿瘤 ICD-171	0.12	0.11	0.14	59.05	1.18
后腹腔和腹膜恶性肿瘤 ICD-158	0.09	0.08	0.10	64.38	1.00
神经系统、其他部位和未明部位 恶性肿瘤 ICD-192	0.07	0.06	0.08	58.69	1.80

软组织肿瘤可发生于任何年龄。国内外大量资料表明,从出生数月 to 4、5 岁为第 1 个发病高峰期,以后则逐年下降。到成人期,根据上海医科大学肿瘤医院 20 世纪 70 年代的资料和中国抗癌协会肉瘤专业委员会 1996 年收集的从 80 年代到 90 年代 15 个省市肿瘤专科医院收治的 1127 例软组织肉瘤表明,从 20~50 岁又出现第 2 个发病高峰期,占 60%以上。但欧美的资料表明,他们的第 2 个发病高峰似乎推迟了近 20 年。

软组织肉瘤的性别分布,国内资料 20 世纪 70 年代以前和以后均表明男性患病率高于女性,两者之比为 3:2。其好发部位是肢体(下肢较多),可占半数以上,其他依次为躯干、头颈和腹膜后间隙,也可见于泌尿生殖系统。

二、致病因素

目前对软组织肿瘤的认识,对其致病因素都认为不是单一的。虽然通过动物实验证明了某种因素确能诱发软组织肿瘤,但在临床上却难以解释单一因素会促使软组织发生肿瘤。

因此软组织肿瘤的致病原因包括环境因素、遗传学缺陷及分子生物学多方面因素。

1. 家族性遗传 在软组织肉瘤的患者中可以观察到家族遗传的现象,最常见的是 Gardner 综合征,早在 20 世纪 50 年代 Gardner 和 Richard 就报道了一组患结肠息肉的患者同时患有骨肉瘤,或脂肪肉瘤、表皮样囊肿、韧带样瘤。现在已基本明确该综合征是一种单基因常染色体显性遗传性疾病。神经纤维瘤病也是一种全身显性遗传肿瘤病,在一个家族内可有三代都患此病,最多的是父母子女或兄弟姐妹同时患病。

2. 异物刺激 动物实验和临床观察,异物对机体的长期物理性刺激可诱发软组织肿瘤。20 世纪 50 年代以后许多欧美学者在他们的动物实验中取得了很大的进展,先后分别用塑料制品接种于动物体内,经过一定时间的观察,都会诱发出软组织肉瘤。动物实验已证实石棉能诱发间皮瘤,流行病学统计也指出石棉工人在接触石棉 20~40 年发生间皮瘤。

3. 化学物质的职业暴露 用化学物质诱发软组织肿瘤的动物实验历时已久。已证实多环碳氢化合物具有诱发作用,但对人体尚缺乏有力的证据,仅从流行病学的调查中发现少数长期接触聚氯乙烯的工人,会发生肝血管肉瘤。也有动物实验证明砷类化合物也可诱发肝血管肉瘤。在临床上也发现长期接触聚乙烯醇发生了膀胱血管外皮肉瘤的病例。还有应用二乙基己烯雌酚治疗前列腺癌和外阴癌,在一定的时间里,这些患者发生了乳腺癌或肝血管肉瘤。但在有橙剂暴露史的越战士兵的调查中却并未证实这种相关性。

4. 创伤学说 肢体下肢感染、不愈溃疡的过程、创伤、异物嵌入存留、肌肉注射铁制剂或异体移植等因素亦可能与软组织肉瘤的发生相关。

5. 内分泌因素 许多学者认为有个别软组织肉瘤的生长是受某种内分泌支配的。用于治疗前列腺癌的二己烯雌酚属内分泌物质,应用此药的患者在若干年后又发生了第二原发肿瘤。故大家认为是与用内分泌药物有因果关系的。上海肿瘤医院做了一些软组织肿瘤的性激素受体测定,发现 15 例带状瘤中 ER 阳性占 40%,PR 阳性占 58.3%;在 18 例软组织肉瘤中 ER 阳性占 83.3%,PR 阳性占 90%。由此可见,软组织肿瘤的发生与发展和内分泌的关系是非常密切的。

6. 慢性淋巴水肿 乳腺癌患者治疗后发生的淋巴管肉瘤可能由根治手术和放射治疗所导致的上肢慢性淋巴水肿引起,此外还见于丝虫病引起的下肢慢性淋巴水肿和先天性淋巴水肿的患者。

7. 放射性因素 放射线能治疗恶性肿瘤,放射线也有致恶性肿瘤的不良作用。早在 1922 年国外就已有放射治疗导致骨肉瘤的病例报道。放射诱导间质组织发生恶性转化所形成的肉瘤称为放射诱发肉瘤(radiation-induced sarcoma, RIS),或放射相关肉瘤(radiation associated sarcoma, RAS),可发生于多种恶性肿瘤或良性疾病的放射治疗后。

国外学者收集了 1927—1979 年文献报道在放射治疗区内发生的纤维肉瘤 16 例,分别在放射治疗后 4~31 年发生了第 2 个肉瘤,放射剂量为 21~78Gy。美国 Moyer 纪念医院在 21 年间收治的 1169 例肉瘤中,有 20 例是在过去放射治疗的区域内发生的,其中包括纤维肉瘤 9 例,骨肉瘤 3 例,平滑肌肉瘤 2 例以及其他软组织肉瘤 6 例。

国内这方面的报道较少,1989 年曾有 12 例放疗后 5~21 年,在放疗范围内继发了皮肤癌 8 例、软组织肉瘤 3 例、骨肉瘤 1 例。其放射剂量为 35~90Gy。从以上多年来国内、国外