

✧ 中华临床骨外科治疗学丛书

临床

骨肿瘤治疗学

● 主编 杨迪生 叶招明 陶惠民

田 科学技术文献出版社

中华临床骨外科治疗学丛书

临床骨肿瘤治疗学

主 编 杨迪生 叶招明 陶惠民

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

中华临床骨外科治疗学

丛书编委会

主任委员 曹建中 狄勋元 汤成华 杨迪生

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

孙材江 朱新洪 李庆涛 严世贵

吴立东 张 寿 肖泽浦 赖敏贞

潘志军

委 员 (以姓氏笔画为序)

王泓波 孙材江 汤成华 余 鹏

张 春 张 寿 李庆涛 李桐元

李建兵 肖泽浦 狄勋元 吴立东

何世超 何荣新 陈维善 陈其昕

杨迪生 范顺武 曹 宏 曹建中

赖敏贞 潘志军

临床骨肿瘤治疗学

编委会

主 编 杨迪生 叶招明 陶惠民

编 委 (以姓氏笔画为序)

叶招明 冯 洁 朱江军

杨迪生 杨正明 李伟栩

张森锋 林 稔 柳 萌

陶惠民 黄 鑫 曹贞国

—— 自 序 ——

骨与软组织肿瘤在骨科领域内是诊治最困难的病种。如要正确处理这个领域的疾病,作为医者,必须对骨与软组织肿瘤有充分的认识,必须比其他骨科领域的骨科医师付出更多时间去掌握骨与软组织肿瘤影像学、病理组织学、肿瘤分子学、肿瘤免疫学以及肿瘤放化疗方面的知识,而且骨与软组织肿瘤的手术治疗方法复杂、难度大,也并非一朝一夕能完全掌握其要领,因此学习曲线会比其他骨科领域病种要长些。现有许多年轻骨科医师全身心投入到这个领域中来,这基于他们在临床中看到许多恶性骨与软组织肿瘤给患者带来极大痛苦,且多见于年轻患者,威胁患者生命,甚至对其家庭带来极大困扰与不安;因为该领域富于挑战性,骨与软组织肿瘤的诊断及治疗还存在很多未知的待攻克的问题及难关,值得去探索与研究。我们编写该书的目的之一,就是希望从事该领域的骨科同道从中有所裨益。

1980 年代浙江大学医学院附属第二医院在江让教授、袁中兴教授、夏贤良教授的领导下,建立了骨肿瘤治疗中心,历经三十余年的努力,使骨与软组织肿瘤的

诊治有了长足的进步,尤其在恶性骨肿瘤的治疗方面,如骨肉瘤的治疗,使得其5年生存率由原来的10%左右上升到60%~70%,不但使许多患者的生命得到挽救,同时也使许多患者保存了有用的肢体,大大改善了病人的生活质量。正是在这三位德高望重的导师的关怀及帮助下,尤其是夏贤良教授一生为骨肿瘤患者的诊治倾其心血的崇高精神感召下,作者才可能有今天的点滴成绩及具有撰写本书的动力与条件。

在编写过程中,我们得到中国医药教育协会及科学技术文献出版社的指导与帮助,深表谢意。同时得到浙江大学骨科研究所所长严世贵教授的支持,特表感谢。

我们在编写过程中,参考、引用了大量文献资料,尤其参考了《Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Tumors》(Lawrence R. Menendez 主编)。由于篇幅有限,只在参考文献中列出部分主要文献,谨此向有关编者和出版者表示真诚的感谢。

鉴于编者的水平有限,错误与不足在所难免,恳请读者批评指正。

杨迪生

——前言——

人类进入二十一世纪,医学科学与其他学科一样发展很快,尤其是临床医学继承了中国传统医学之精髓,兼并吸收了西方医学的新观点、新技术和新方法。在临床医学领域的许多方面均取得了较好的成绩,使我国临床治疗学在当今世界医学中占有重要的地位。

《中华临床骨外科治疗学》丛书包括临床骨科护理治疗学、临床神经外科学、临床关节外科治疗学、临床软组织损伤治疗学、临床骨肿瘤治疗学、临床骨科康复治疗学等,丛书编者认真总结了我国临床骨外科医学领域里的新技术;选录了国内外临床骨科医学最新学术动态;突出了临床实用的特点;贯穿了古为今用、洋为中用、中西结合这一主题,各有侧重,但又相互渗透,书中图文并茂,结构严谨,具有独特风格。全书参考面广,专业性强,是我国目前较全面系统地论述骨科临床治疗医学的专业系列参考著作。

《中华临床骨外科治疗学》丛书是编者多年的精心设计和临床总结。文字通俗易懂、融会贯通、重点突出,可供骨科、神经外科、放射学科、护理及相关学科的

同道参考,也可作为大中专高等医学院校科研、教学及学生参考学习。

参加丛书编写的有浙江大学医学附属第二医院、南方医科大学南方医院、中南大学湘雅二医院、广东医学院附属医院、辽宁省肿瘤医院、上海市长征医院闸北分院、湖南省怀化高等医学专科学校、山东省淄博市中心医院等单位的部分专家教授及中青年学者,并对他们的辛勤劳动表示谢意。科学技术文献出版社、中国医药教育协会以及张文周、赵葆、余传隆、李雪飞等对本丛书出版的支持,在此一并致谢。

曹建中

中国医药教育协会

中华临床骨外科治疗学丛书编辑委员会

(京)新登字 130 号

内容简介

《临床骨肿瘤治疗学》是《中华临床骨外科治疗学》丛书之一。骨与软组织肿瘤在骨科领域内是诊治最困难的病种，也是当前医学界研究重点之一。本书以科学性、先进性和临床治疗实用性为编写原则，涉及病种以常见病、多发病为重点，兼顾疑难病；内容上尽可能体现国内外骨肿瘤研究领域的新技术、新成果。

全书共 47 章，具体内容包括：肿瘤生理学、肌肉骨骼肿瘤的分类、放射学检查、组织活检、放化疗、手术治疗及骨软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨肉瘤、骨母细胞瘤、骨巨细胞瘤、骨的纤维肉瘤、邻关节骨囊肿等。

该书适于从事骨与软组织肿瘤及相关学科的从业人员参考学习，亦可用于高等医学院校科研、教学及学生参考学习。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统惟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

目 录

第 1 章 肿瘤生理学.....	(1)
第 2 章 肌肉骨骼肿瘤的细胞分子生物学.....	(7)
第 3 章 肌肉骨骼肿瘤的分类	(20)
第 1 节 骨肿瘤的分类	(20)
第 2 节 软组织肿瘤的分类	(40)
第 4 章 肌肉骨骼肿瘤的分期系统	(49)
第 5 章 肌肉骨骼肿瘤的放射学检查	(56)
第 6 章 肌肉骨骼肿瘤的组织活检	(67)
第 7 章 肌肉骨骼肿瘤的化疗	(72)
第 8 章 肌肉骨骼肿瘤的放疗	(80)
第 9 章 肌肉骨骼肿瘤的手术治疗	(86)
第 10 章 骨与软组织肿瘤的生物治疗.....	(96)
第 11 章 肌肉骨骼肿瘤的热疗	(103)
第 12 章 骨软骨瘤	(109)
第 13 章 软骨瘤	(117)
第 14 章 成软骨细胞瘤	(125)
第 15 章 软骨黏液样纤维瘤	(130)
第 16 章 滑膜软骨瘤	(134)
第 17 章 软骨肉瘤	(136)
第 18 章 骨样骨瘤	(152)
第 19 章 骨母细胞瘤	(155)
第 20 章 骨肉瘤	(158)

第 21 章 骨促结缔组织增生性纤维瘤 (176)

第 22 章 骨纤维肉瘤 (180)

第 23 章 骨良性纤维组织细胞瘤 (184)

第 24 章 骨恶性纤维组织细胞瘤 (187)

第 25 章 Ewing 肉瘤/原始神经外胚层瘤 (195)

第 26 章 骨巨细胞瘤 (203)

第 27 章 浆细胞骨髓瘤 (211)

第 28 章 恶性淋巴瘤 (218)

第 29 章 脊索瘤 (223)

第 30 章 骨血管瘤 (228)

第 31 章 骨血管肉瘤 (234)

第 32 章 骨平滑肌肉瘤 (239)

第 33 章 骨内脂肪瘤 (243)

第 34 章 骨的脂肪肉瘤 (247)

第 35 章 骨造釉细胞瘤 (249)

第 36 章 转移性骨肿瘤 (252)

第 37 章 动脉瘤样骨囊肿 (271)

第 38 章 单纯性骨囊肿 (274)

第 39 章 骨纤维结构不良 (277)

第 40 章 骨的纤维结构不良 (280)

第 41 章 朗罕氏细胞组织细胞瘤 (285)

第 42 章 Erdheim-Chester 病 (290)

第 43 章 原发性甲状旁腺机能亢进性骨病 (292)

第 44 章 邻关节骨囊肿 (297)

第 45 章 软组织血管瘤和血管畸形 (301)

第 46 章 腱鞘巨细胞肿瘤 (321)

第 47 章 韧带样型纤维瘤病 (326)

参考文献..... (330)

第 1 章 肿瘤生理学

分子生物学解释了许多肿瘤表型的特征,其中一些特征可追溯到特殊基因表达的缺失或突变,但是这个高度简化的过程并不能说明整个问题。虽然生理学最终取决于基因表达,对于个体发生什么情况则取决于宿主和肿瘤间的相互作用,取决于宿主和肿瘤特定基因的表达和它们蛋白产物的相互作用,也取决于宿主免疫和营养状态以及肿瘤内部压力的不断增加等因素。

恶性肿瘤最基本的特征是具有无限制的增生和转移的能力。通常,细胞的生长是受到严格调控的,正常细胞在衰变前只能分裂有限的次数,细胞分裂时复制的准确性至关重要,一旦错误的复制被机体发现,细胞周期就被立即停止,直到修复完成或者细胞凋亡。如果这两种机制任何一种失效,那么恶变的可能性将会增加。DNA 中有一组基因控制着细胞周期的重要方面,这些基因的异常解释了一些经典的单个基因缺失而导致癌症的例子,一旦失去对细胞周期的控制,一系列的突变就会发生,而使细胞无限制生长。

对临床影响最大的是肿瘤的转移能力,转移是导致大多数癌症患者死亡的原因。局部的生长和转移能力是密切相关的,肿瘤血管的形成起到关键的作用。基因的表达是构成这个过程的基础,但肿瘤血管的形成是肿瘤细胞和正常细胞间相互作用的结果。肿瘤细胞能利用周围正常组织诱导新血管的形成,以维持肿瘤自身的生长。肿瘤新生血管是转移过程的重要部分。转移的第一步是肿瘤细胞进入血液循环,新生血管是肿瘤细胞进入血液循环的关键,一旦肿瘤细胞进入血液循环,肿瘤细胞就有可能在另一处黏附并开始生长。肿瘤细胞要在这个微环境下生长,必须黏附到新的内皮细胞层和细胞外基质,重建更多的血管和逃避宿主的免疫反应。

一、肿瘤生长

具有转移能力的肿瘤,其发展是一个多步骤的过程,需要多次的基因改变。与细胞培养中选出耐药菌株一样,基因改变时,转化的细胞会选择最具生长优势的细胞。这些基因改变可分成六类,每一类描述了肿瘤生理学的一个方面:①生长信号的自给自足;②对生长信号的不敏

感;③逃避细胞程序性死亡(凋亡);④无限制的复制潜能;⑤持续的血管生长;⑥组织侵袭和转移。目前应用信息学和基因序列分析可以有效地分析基因表达,甚至可以弄清基因表达和突变的整个轮廓。

1. 生长信号的自给自足 生长信号的自给与生长因子及其受体或相关的下游信号等有关。这些因子由肿瘤细胞分泌或肿瘤细胞诱导正常细胞或炎症细胞分泌而来,可以促进肿瘤的生长,包括血小板衍化生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), α -肿瘤生长因子(TGF- α),表皮生长因子受体 HER2/neu 和 ras 系统。这些生长因子可以是正常的蛋白质、活性增强的变异蛋白质或有显著活性的融合蛋白质,通过特定的途径刺激细胞过度增生。

2. 对生长抑制信号的不敏感 直接或间接控制细胞周期基因的功能缺失导致了肿瘤对生长抑制信号的不敏感,这些基因包括表达细胞周期素(cyclin)和细胞周期依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的基因。细胞分裂的整个周期被分为 G_1 期、S 期、 G_2 期和 M 期。不分裂细胞处于 G_0 期,即静止期。刺激和抑制信号平衡的最终结果决定了一个细胞是否进行整个周期,并通过改变 Rb 基因的磷酸化状态使 G_1 期进入 S 期,Rb 基因的突变或该抑制途径中任何上游或下游的基因改变将导致无控制的生长。

3. 逃避细胞程序性死亡(凋亡) 凋亡发生于细胞损伤感受器认为有必要让效应器产生自我毁灭之时,而逃避细胞程序性死亡的能力与避免凋亡的能力有关。如果细胞分裂过程中 DNA 复制产生错误,细胞周期将停止直到修复错误。如果损伤过于严重而不能修复,那么细胞将会自我毁灭,此过程在 30~120 分钟内完成。细胞死亡最后的效应器是一类细胞内的蛋白酶称 caspases,这些酶可以破坏细胞亚结构、细胞器和 DNA 本身。在这个途径中,p53 基因是关键的因素,如 p53 突变,细胞发现和修复 DNA 损伤的能力则丧失。基因的不稳定、细胞周期限制点的缺失、DNA 修复机制的缺陷及凋亡的逃避对细胞通过基因表达的改变而获得恶性表型相关的特征是必要的。

4. 无限制的复制潜能 以上 3 个特性还不足使肿瘤生成。通常细胞只有有限的分裂次数,大约 60~70 次。这种限制可能是每次复制中染色体进行性缩短的结果。在染色体末端存在一个特殊的结构——端粒,它并不由 DNA 聚合酶复制,在细胞分裂过程中会不断地短缩,一旦缩短达到一定的量,细胞将会衰老或凋亡,而肿瘤细胞可以增加端粒酶活性,端粒酶具有将失去的核苷酸补回染色体末端的能力。端粒酶活性的增加使肿瘤细胞获得无限制增生。

5. 持续的血管生成 持续的肿瘤血管生成是近来研究的热点之一,细胞必须在微血管的 100 μm 内才得以存活。实际说来一个肿瘤只能长到直径为 1~3 mm,进一步生长必须要有血管的生成。正常组织血管生成由正性和负性的信号间平衡来调控。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是第一个被确认的前血管源性因子,有趣的是它是从软骨肉瘤中分离得到。随后,其他因子也被分离出来,包括血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)。VEGF 由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D 四个家族构成,VEGF-A 似乎是其中最为重要的一个家族,它由血管内皮细胞分泌,具有抗凋亡的作用。大多数癌细胞可以分泌 VEGF,从而介导新血管的生长。这个旁分泌环可被抗 VEGF 抗体或其受体阻滞剂所阻断,而缺氧等刺激因素可以增加血管内皮生长因子的表达。

血管生长抑制剂可以平衡血管生长因子的这种促血管生成效应,包括血小板反应素-1(thrombospondin-1)、血管他丁(angiotatin)、内皮他丁(endostatin)、血管内皮生长抑制剂如抗血栓素Ⅲ等。肿瘤监视基因功能的丧失会导致抑制因子水平的下降,同时癌基因会导致血管生长因子水平的增加。因此,用直接作用于新生血管的抗血管生长治疗策略有明显的优点:一个是它的靶点是正常细胞而非总是突变和获得新能力的肿瘤细胞;另一个优点是肿瘤内部压力的增加不会影响抗血管生长药物向周围正常组织渗透。

6. 组织侵袭和转移 肿瘤细胞离开原发部位并在远处生长依赖于细胞—细胞间黏附分子功能的丧失。细胞—细胞间黏附分子是能将细胞彼此拴在一起和固定于周围基质的一类分子。黏附分子上皮粘连素-E 能将邻近的细胞成对地连接起来,它的正常功能对产生接触抑制的抑制信号来说是必要的。在肿瘤细胞迁移过程中,肿瘤细胞穿过基底膜和基质进入血管是必需的,而蛋白酶活性的增加可以降解细胞外基质。基质金属蛋白酶(MMPs)能降解基底膜和基质并在血管生产过程中起作用。MMPs 在复制、胚胎形成、伤口愈合、血管生成、肿瘤侵袭和转移中也起着作用。MMPs 活性通常由基质金属蛋白酶抑制因子(TIMPs)控制。软骨肉瘤的播散与 MMPs 的增加或 TIMPs 的减少有关。血管生成也需要细胞外基质的降解,同时,VEGF 分泌刺激了血管内皮细胞生成并分泌 MMPs,导致细胞外基质降解,而细胞外基质降解有利于肿瘤细胞的迁移。MMPs 在血管生成和肿瘤细胞的转移过程中激活表明,这两个过程是相互联系的。

一旦细胞离开原发灶,进入血管,然后游离到血管的另一处,它们便开始生长并生成血管。在动物模型中,大多数细胞在血液循环和游出血管的过程中得以存活,但仅有一小部分能够发展为微小转移灶,这取决于肿瘤和宿主的相互作用、微环境、血管生成和免疫监视等。

另外,临床上可探知的转移灶有时在从最初诊断到发展为转移性疾病之间有一段比较长的潜伏期。这说明肿瘤细胞在生长之前可能有一个休眠期,有时长达 10 年,甚至 20 年。有人推测可能是因为宿主或肿瘤细胞相关基因的改变,或是免疫监视被破坏、激素/代谢环境改变或是细胞通过积聚额外的基因改变而获得允许它们继续生长的能力。从定义上讲良性肿瘤不具备转移能力,但是细胞活跃和富侵袭性的良性肿瘤表现为无控制性复制。如果不进行治疗而允许其继续分裂,则这些细胞就可能获得额外的基因突变,并有进展为恶性表现型的危险。恶变也可发生于良性肿瘤受到射线照射后,常见于放疗后不可逆的巨细胞瘤。

二、感染和癌

上述 6 个特性对肿瘤的发生是必要的,宿主的条件也影响肿瘤的发展和演进。一些病毒和感染与一些特定的癌症相关,如 EB 病毒与伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,人类乳头状病毒与宫颈癌,乙型肝炎病毒与肝癌,幽门螺杆菌与胃癌。由此引出一个问题,是否感染通过诱导过度增生或炎症,而直接致癌还是通过与免疫系统的相互作用而间接导致肿瘤的发生。

病毒基因和基因产物能以一种致癌性的方式与宿主基因相互作用。人类乳头状病毒产生 E6 蛋白,它可以与 p53 蛋白结合并使之失活,其功能相当于一个 p53 失活突变。逆转录病毒

能将其基因整合入宿主基因,感染所致的慢性炎症反应如幽门螺杆菌感染,其致癌方式有赖于宿主 HLA 型。人类免疫缺陷病毒感染或免疫抑制引起的细胞毒性免疫(细胞毒性 T 淋巴细胞反应)功能降低与病毒相关性肿瘤的发生有关。免疫功能的降低可引起更具致病性的感染或引起肿瘤的发生,除继发于慢性化脓性骨髓炎的鳞状细胞癌外,感染不是引起肿瘤的原因。

三、免疫和癌

可从两个方面来看免疫系统,一方面像预防感染一样作为一种潜在的治疗策略,或是在肿瘤发展过程中起选择作用。癌症免疫学至少可以追溯到世纪之交的 Willian B. Coley 的工作。Coley 当时治疗了一个因复发而多次行部分切除的多发性头颈部肉瘤病人。最后一次手术相当复杂并且术后发生了切口感染,然而之后肿瘤竟奇迹般消退而且随访 7 年没有再发。这使 Coley 有意识地把经过培养的细菌注入肿瘤内部想以此作为一种激发人类免疫系统用来治疗肿瘤的方法。

某些癌比如黑色素瘤和肾细胞癌,宿主有时会产生一种内在的免疫反应,这种免疫反应可被干扰素和白细胞介素-2(IL-2)所放大。另一种方法是通过肿瘤疫苗激活细胞免疫应答以杀灭肿瘤成分。肿瘤疫苗包括进展期的肿瘤细胞或带有佐剂的肿瘤抗原。这种反应所必需的前体是肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)。TAA 是一种由肿瘤细胞内蛋白酶降解蛋白质而获得的多肽。在正常情况下, TAA 来自那些仅在受免疫保护的部位如睾丸,正常表达的基因。TAA 基因在正常情况下仅低水平表达,能由点突变和转位获得,在病毒引起的癌症中, TAA 基因来自病毒蛋白。一些外科肿瘤具有特征性的转位,导致异常融合蛋白的产生,如尤文肉瘤的 ENG-F II 和滑液肉瘤的 SYT-SSX1。这些异常蛋白可以用作免疫治疗的靶目标。

为了诱导免疫反应, TAA 必须由抗原递呈细胞(APCs)、主要组织相容性复合物 HLA 分子递呈并且需要协同信号的共同作用。这些肽链必须与 HLA 分子有高亲和力并有较长的半解离时间,因此肿瘤抗原也被称为 HLA 限制性抗原。同时免疫反应产生 HLA 限制性、肿瘤特异性、细胞毒性 T 细胞。肿瘤抗原/HLA 复合物出现在肿瘤细胞表面。那些在正常细胞中过度表达的正常蛋白也同样能作为靶目标。

肿瘤免疫治疗已成功地运用到黑色素瘤患者,现有人试着把这项技术运用到其他肿瘤的治疗中去,其中包括肉瘤。黑色素瘤比其他肿瘤细胞更具免疫原性的原因现在还不得而知。肿瘤抗原首先在黑色素瘤和表达受抑制的正常蛋白质中分离而来。表达这些蛋白质的基因是 MAGE、BAGE 和 CAGE 家族或者 MART-1/MelanA、酪氨酸酶, gp75(或 TRP-1)和 TRP-2。突变的蛋白质也会成为肿瘤抗原,例如突变的 β -连环素(β -catenin)、MUM1、CDK-4、HLA-A2 和 hsp70-2。这些正常和突变的蛋白被降解成含有 7~9 个氨基酸的长肽链,这些肽链与 HLA 分子相结合出现在细胞表面。这当中的一部分肽链由 HLA 分子从肿瘤细胞中提取而来。可以预测肽链序列与 HLA 分子具有很高的亲和力,那些过度表达的蛋白质可以把待选的肿瘤抗原隔开。

过继免疫治疗的目的是产生自体的或同种异体的能杀死肿瘤细胞的细胞毒性 T 淋巴细胞。这一策略来自一些肿瘤有肿瘤滤过淋巴细胞,即说明细胞毒性 T 淋巴细胞具有抗肿瘤作用的发现。我们的目标是如何放大并特异化这种免疫反应,我们设法通过充分运用肿瘤抗原递呈和细胞因子来做到。这项技术包括培养外周血单核细胞,细胞因子和与 TAA 相结合的抗原递呈细胞。通过外周血单核细胞,能识别肿瘤抗原的细胞毒性 T 淋巴细胞克隆得以发展。由于某些未知的原因,一些个体和一些肿瘤不会对一些抗原——HLA 复合体产生免疫反应。因为在许多个体中,对表达抗原的肿瘤具有高度专一活性的细胞毒性 T 淋巴细胞被克隆,所以同种异体的方法具有优势。虽然人们认为来自另一个体的细胞毒性 T 淋巴细胞会和正常细胞发生交叉反应,产生移植抗宿主反应,但由于细胞毒性 T 淋巴细胞的高度专一性,以致这个反应不会发生。

用治疗黑色素瘤的方法治疗其他肿瘤也同样有效。此方法适用的肿瘤包括:肾细胞癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌和卵巢癌。只要肿瘤表达合适的 HLA 分子和肿瘤抗原,那这个方法就有效。肿瘤细胞逃避免疫反应的一个方法就是停止表达 HLA 分子。同样,抗原产生和递呈系统中的任何一环缺陷将会导致免疫识别能力的丧失;如果抗原递呈不被中断,最终的结果是肿瘤细胞就会分泌具一类细胞因子,这类细胞因子具有免疫抑制作用,能改变 T 细胞和肿瘤细胞之间的相互作用。当肿瘤细胞分裂和获得关键的基因改变时,那些能躲避宿主免疫反应的肿瘤细胞也被筛选出来,所以当一肿瘤在临床上被发现时,它基本上能不为免疫系统所探测到,所有免疫治疗技术都必须克服这种现象。异体的细胞毒性 T 淋巴细胞上的肽链和外源性的细胞因子在试管内培养得到,因此异体的细胞毒性 T 淋巴细胞的一个优点是它不受以上机制的制约。异体的细胞毒性 T 淋巴细胞将有望把免疫治疗应用于更多类型的肿瘤,包括肉瘤。然而这种方法也不能对不表达 HLA 分子的或那些存在抗原漂移的肿瘤细胞起作用。

四、肿瘤对治疗的反应

为了达到有效的治疗效果,传统方法把化疗药注入细胞而来干扰一些关键的细胞过程,但一些因素能干扰药物进入细胞。组织间隙压力增高和边缘血液供应是药物运输的物理障碍,组织间隙压力的增高可由肿瘤在密闭的解剖间隔内生长引起,也可由肿瘤血管渗漏或由缺氧酵解引起。虽然肿瘤细胞有生成新生血管的能力,但血供远远跟不上肿瘤的生长速度,肿瘤处于缺氧状态,葡萄糖并不氧化为二氧化碳而是酵解为乳酸,二氧化碳能溶于液体,而乳酸则是离子,能增加肿瘤内部压力。肿瘤的乳酸生成与转移扩散相关,可能是因为肿瘤组织间压力增高导致了携带有肿瘤细胞的组织间液对流,缺氧还可以导致基因表达的继发性改变,这些表达的改变对恶性表型的代谢过程和代谢途径的影响更为显著。缺氧上调缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducing factor-1, HIF-1)的表达,它反过来上调能促使血管生长的 VEGF,因此我们可以看出一个变量即缺氧是怎样与代谢、肿瘤组织间压力、对治疗的反应、血管生成及转移相联系的。对多药物耐药的基因 1(MDR1)的表达是正常细胞产生对化疗耐受的一个典型例子。

MDR1 编码一种蛋白质,这种蛋白质作为一种跨膜的泵能阻止细胞内药物的积聚。MDR1 在骨肉瘤和尤文肉瘤的表达增多与对化疗的反应呈负相关。

由整体角度来研究肿瘤的趋势,是由于人们认识到单细胞/单基因的方法并不能解释全部问题。肿瘤最终的生物学行为取决于不同种类肿瘤细胞之间的相互作用,各种分化而具备特殊功能细胞集合起来的作用远比各部分之和大。肿瘤细胞进化、获取新特性及对治疗和宿主免疫作用的反应都与基因的不稳定、DNA 修复机制的缺陷、细胞周期调节因子等有一定关系,并最终决定一个具体的病人能否治愈。最后一个疑问是肿瘤细胞和正常宿主细胞间确切的作用机制,抑制那些有利于肿瘤细胞生长的因素对于正常的宿主细胞有何影响,这一研究的前景令人兴奋,而且这种方法还能和抗血管生成剂一起使用,后者使正常细胞降低对来自肿瘤信号的反应而阻断血管生长。肿瘤和宿主之间的相互作用,既依赖于肿瘤细胞获取基因的异常又依赖于宿主产生的正常基因。用信息学和基因组分析的方法描绘出宿主和肿瘤基因表达的轮廓,将会促进对肿瘤生理学的认识,将来的治疗可以根据肿瘤和宿主基因的具体组合而制定。

(叶招明)