

临床医学诊疗丛书

主编 〇 陈坤 蔺强 张培新

肿瘤分册



军事医学科学出版社

责任编辑 依珂

临床医学诊疗丛书

- ◆ 内科分册
- ◆ 外科分册
- ◆ 妇产科分册
- ◆ 儿科分册
- ◆ 肿瘤分册
- ◆ 呼吸分册
- ◆ 心血管分册
- ◆ 骨科分册
- ◆ 全科医学分册
- ◆ 护理分册
- ◆ 检验分册
- ◆ 医学影像分册

ISBN 978-7-80245-114-8



ISBN 978-7-80245-114-8/R · 1108

丛书总定价：480.00元 本册定价：40.00元

《临床医学诊疗丛书·肿瘤分册》

主 编	陈 坤	华北石油管理局总医院
	蔺 强	华北石油管理局总医院
	张培新	华北石油管理局总医院
副主编	赵艳勋	华北石油管理局总医院
	赵红林	华北石油管理局总医院
	张 磊	辽宁医学院附属第三医院
	崔广奇	河北省保定市第三中心医院
	杨金龙	北京市健宫医院

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

临床医学诊疗丛书·肿瘤分册/陈坤, 蔺强, 张培新主编.

—北京: 军事医学科学出版社, 2008.6

ISBN 978-7-80245-114-8

I. 临... II. ①陈... ②蔺... ③张... III. ①临床医学

②肿瘤-诊疗 IV. R4 R73

中国版本图书馆CIP数据核字 (2008) 第092508号

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路27号

邮政编码: 100850

联系电话: 发行部: (010) 63801284

63800294

编辑部: (010) 66884418, 86702315, 86702759

86703183, 86702802

传 真: (010) 63801284

网 址: <http://www.mmssp.cn>

印 装: 北京冶金大业印装厂

发 行: 新华书店

开 本: 850mm × 1168mm 1/32

印 张: 12.5

字 数: 480 千字

版 次: 2008年7月第1版

印 次: 2008年7月第1次

全套定价: 480.00 元 每册定价: 40.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者, 本社发行部负责调换

目 录

第一章 肿瘤	(1)
第一节 概论	(1)
第二节 病因与癌变机理	(6)
第三节 临床病理	(9)
第四节 肿瘤的诊断	(11)
第五节 肿瘤的治疗	(18)
第六节 肿瘤的预防	(41)
第二章 颅脑与脊髓肿瘤	(49)
第一节 颅骨肿瘤	(49)
第二节 颅内肿瘤	(50)
第三节 各类脑肿瘤的特征	(58)
第四节 脊髓肿瘤	(63)
第三章 脑及脊髓血管性疾病	(70)
第一节 颅内动脉瘤	(70)
第二节 垂体肿瘤	(76)
第三节 甲状腺肿瘤	(91)
第四章 乳房肿瘤	(94)
第五章 周围动脉瘤	(109)
第六章 原发性腹膜肿瘤	(114)
第七章 消化系统肿瘤	(116)
第一节 胃肿瘤	(116)

第二节	小肠肿瘤	(135)
第三节	结肠息肉	(139)
第四节	家族性息肉病	(146)
第五节	肠类癌	(148)
第六节	结肠肿瘤	(152)
第七节	阑尾肿瘤	(162)
第八节	直肠肿瘤	(164)
第九节	肛管及肛门周围恶性肿瘤	(173)
第十节	肝脏恶性肿瘤	(180)
第十一节	肝脏良性肿瘤	(196)
第十二节	胆道肿瘤	(199)
第十三节	胰腺癌	(204)
第十四节	胰腺囊腺癌	(208)
第十五节	胰腺内分泌肿瘤	(209)
第八章	腹部肿瘤	(215)
第一节	脾肿瘤	(215)
第二节	脾动脉瘤	(215)
第三节	小儿腹部肿瘤	(216)
第九章	胸部肿瘤	(231)
第一节	胸壁肿瘤	(231)
第二节	胸膜肿瘤	(234)
第三节	肺肿瘤	(235)
第四节	食管癌和其他肿瘤	(247)

第五节 原发性纵肿瘤	(254)
第十章 泌尿男生殖系肿瘤	(259)
第一节 肾肿瘤	(259)
第二节 输尿管肿瘤	(263)
第三节 膀胱肿瘤	(264)
第四节 尿道肿瘤	(273)
第五节 前列腺癌	(276)
第六节 精囊癌	(280)
第七节 阴茎癌	(281)
第八节 睾丸肿瘤	(283)
第九节 睾丸旁肿瘤	(287)
第十节 卵巢肿瘤	(287)
第十一节 肾上腺非功能性肿瘤	(287)
第十一章 骨骼系统的肿瘤和瘤样病损	(291)
第一节 概述	(291)
第二节 骨形成肿瘤	(305)
第三节 软骨形成肿瘤	(311)
第四节 纤维组织来源的肿瘤	(318)
第五节 骨巨细胞瘤	(322)
第六节 骨髓肿瘤	(324)
第七节 脊索瘤	(327)
第八节 来源有争议的肿瘤	(328)
第九节 骨转移性肿瘤	(330)

第十节 滑膜肿瘤	(330)
第十一节 骨瘤样病损	(332)
第十二章 五官科肿瘤	(336)
第一节 鼻囊肿与鼻肿瘤	(336)
第二节 颈部及咽部囊肿及肿瘤	(342)
第三节 喉和喉咽肿瘤	(346)
第四节 外耳和中耳肿瘤	(348)
第五节 听神经瘤	(350)
第十三章 眼眶肿瘤及肿瘤样病变	(351)
第一节 血管源性肿瘤	(351)
第二节 眼球表面肿瘤	(369)
第三节 眼睑肿瘤	(370)

第一章 肿瘤

第一节 概论

肿瘤是机体中正常细胞在不同的始动与促进因素长期作用下所产生的增生与异常分化所形成的新生物。新生物一旦形成后,不因病因消除而停止增生。它不受机体生理调节正常生长,而是破坏正常组织与器官。根据肿瘤对人体的影响,可分为良性与恶性,恶性者可转移到其他部位,治疗困难,常危及生命。

由于传染病的逐渐控制,人类平均寿命延长,恶性肿瘤对人类的威胁日益显得突出。随着疾病谱的改变,肿瘤已成为目前死亡常见原因之一。全世界每年约有 740 余万人新患恶性肿瘤。在我国恶性肿瘤为男性第二位死因,女性为第三位主要死因;每年约有新发病例 120 万,死亡约 90 万余人,其中 60%以上为消化系统癌症。我国最常见的恶性肿瘤,在男性依次为胃癌、食管癌、肝癌、肺癌与肠癌。在女性为胃癌、宫颈癌、食管癌、肝癌、肺癌、乳癌。

一、恶性肿瘤的生物学研究概况

近 10 年来肿瘤基础理论研究从本世纪初到 50 年代,应用实验动物进行的整体水平的研究为第一阶段。提出了肿瘤的发生是多因子、多步骤的复杂生物学过程,分为致癌、促癌与癌的演进三个连续过程。第二阶段是细胞水平的研究,大约自 50 年代到 70 年代阶段。通过细胞系培养体外研究,发现癌细胞在增殖与分化过程间的调节发生了异常,以致癌细胞不断生长分裂而缺乏相应的功能分化,同时表现在生长速率、分化程度、核型细胞代谢与浸润转移等方面的变异,形成了癌细胞的异质性。随着研究的逐渐深入对肿瘤的发生提出了不同的理论和假说,如体细胞突变说、病毒致癌和癌基因理论等。随着近代生命科学新的发展,从 70 年代中期以来,DNA 重组、基因转移和杂交瘤技术等建立与发展,肿瘤的基础研究进入了第三个阶段,基因工程、蛋白质工程和细胞工程技术,即以分子水平和细胞水平相结合的方法研究癌细胞的本质和特性,用以说明致癌促癌和演进的规律和联系,从而寻找防治肿瘤新手段诸如化学预防阻断以及逆转与分化或癌基因治疗等,均有可能实现。这些专门技术的发展以及其他学科的成就都为加速对肿瘤细胞恶性行为的揭露和认识,为控制肿瘤发生、降低癌的罹患率和死亡率等奠定了基础。

70 年代以来,我国对常见癌症的病因因素已经有了一定程度的了解,积累了大量数据,为一级预防提供了主攻方向。随着我国人口老龄化的进程,加之城市人口比例逐渐增长,城镇工业生产的迅速发展,环境污染日趋严重,吸烟问题普遍存在,预计癌症的发生与死亡绝对数将会明显增加,对人民健康和生命的威胁更为严重。如果不积极防治,至 2000 年,全国癌症死亡将为 70 年代的一倍,有可能达每年 140 万。故防

治恶性肿瘤是刻不容缓的重要任务。

二、肿瘤细胞生物学特征

不同种类的肿瘤细胞具有共同的生物学特征,研究这些特征及产生机理,将为控制其发生、发展提供理论依据。肿瘤之所以成为恶性,其关键的生物学特征是增殖与分化调控的失调和具有浸润性与转移性,在临床上也表现为肿瘤的“自主性”特征。

1.增殖与分化调控的失调:肿瘤细胞的基本生物学特征即表现为细胞的增殖与分化调控的失调。细胞增殖调控是生命科学中的一个最基本的问题。近年来,由于发现了生长因子和生长抑制因子,才使人们对细胞增殖与分化的调控有所了解。目前已发现有近 10 种癌基因产物直接或间接与生长因子有关。原癌基因在正常情况下不但不致癌,而且在生长、发育、分化中起着不可取代的作用,但它一旦遭到外来因子的干扰而破坏其动态平衡时,一些原癌基因可被激活而异常表达,这就引起细胞正常生理功能紊乱,导致细胞发生严重转变,以致细胞的增殖异常。

2.浸润性和远处转移:浸润性生长与远处转移是肿瘤细胞重要的生物学特性之一。临床上大多数肿瘤患者不是死于原发灶,而是死于不同程度的肿瘤转移。新近研究表明,在一个肿瘤细胞群体中,细胞不完全相同,其生物学特性又不完全相同,这就是所谓肿瘤的异质性。据此认为癌的转移并不是所有的癌细胞均具有的特性,而是由肿瘤细胞群体中一些具有转移能力的癌细胞所致。其转移过程包含一系列连续的步骤,引起转移性生长的癌细胞,首先必须离开原发瘤并侵入周围组织,即癌细胞的粘附性降低而活动性增高,最后这些细胞进入血液或淋巴系统并由此播散全身。

3.多源性:由于内源或外源的致癌因素作用人的整体,许多部位的癌有时能发生多源性癌。如国外报导双侧乳腺占乳腺癌的 10%~20%,国内为 6%。一侧乳腺癌患者发生对侧乳腺癌较正常人高 2~3 倍;口腔癌者发生第二个原发癌较正常人高 3 倍。结肠癌也是常见的多源性癌。

4.自行消退:恶性肿瘤未经治疗可自行消退者约占 1/10 万。消退癌中以肾癌最多见,依次为成神经细胞瘤、恶性黑色素瘤、绒毛膜癌等,自行消退不等于治愈。有的自行消退发生于原灶切除后如恶性葡萄胎子宫切除后肺部原发灶消失。黑色素瘤原发灶与腹股沟淋巴结清扫后,沿途皮内转移结节自行消退。自行消退的原因可能与免疫反应、内分泌、药物、手术创伤、高热或感染有关,其机制有待进一步研究。

三、肿瘤的生长与演进

【癌的生长】

癌生长是一个群体细胞的发展、形成,无论在数量、形态和功能上均处于变化之中,包括了细胞增长、分化、停滞(丢失)和死亡。大多数的细胞群体是由三种不同的亚群混合组成,即进入周期细胞(图 1-1),这种不断运动、变化的过程称为细胞或群体动力学。其中包括了细胞周期时间、生长分数及增殖比三个参数,此即计算肿瘤倍增

时间的基础,一般平均为2个月,但因肿瘤类型与分化而异,如肺鳞状细胞癌为84天,结直肠癌可达632天(表1-1)。可以在体内外应用同位素标记细胞百分数的方法来测定增殖细胞数,根据增殖细胞数(P)与休止细胞数(Q)求得增殖分数在生长缓慢的肿瘤中,增殖比一般小。标记指数高的生长快,故可用GF以估计肿瘤生长发展速度与预测其预后。

【癌的演进】

恶性肿瘤的发生过程可包括癌前期、原位癌及浸润癌三个阶段。在致癌因素长期10年至数10年作用下形成癌前期病变,该病灶可持续存在达10年左右,进而可恶变为原位癌。原位癌可历时3~5年,在促癌因素作用下发展成浸润癌,其病程1

年左右,但亦可达10年。由于癌前期长,因此有利于预防与早期诊治。恶性肿瘤的生长发展并非是一致的,有的可迅速发展增大,也有在一段时间内保持相对稳定,个别可长时间维持原状,甚至自然消退。这种肿瘤个体间的差异也表现在肿瘤内细胞的异质性。癌的发生比较一致的看法是致癌刺激物致细胞损伤、坏死与再生修复,反复多次,个别细胞发生进一步改变,细胞持续增生形成小病灶,相当于癌前病变,再进而受促癌物作用继续发展而成肿瘤,或经体内外因素作用也可去恶化而逆转,趋向正常发展。

四、肿瘤流行病学

恶性肿瘤的发病率存在着地区、人群、性别及种族的差别,1982~1983年世界范围看,男性第一位为卢森堡(310.9/10万),女性为丹麦(175.2%/万)(表1-2)。在我国根据死亡回顾调查(1973~1975年)恶性肿瘤死亡率为73.99/10万,占总死亡的21.56%。上海、江苏、福建、浙江、河南、河北、山西、宁夏与青海调查死亡率均超过100/10万以上。江苏扬中地区死亡率最高,男性为279.3/10万,女性为187.3/10万。

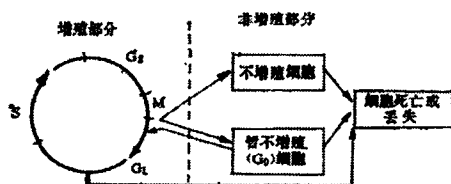


图 1-1 细胞增殖周期

表 1-1 原发性及转移的人肿瘤的倍增时

肿瘤类型	平均倍增时(天)
原发性肿瘤	
肺鳞状细胞癌	84
结肠和直肠癌	632
乳腺癌	96
骨肉瘤	63
从下述组织转移到肺的肿瘤	
结肠和直肠癌	95
乳腺癌	73
Ewing's 肉瘤	17
骨肉瘤	30
黑色素瘤	53
淋巴瘤	27

表 1-2 50 个国家癌症前 10 位调整死亡率(1/10 万)(2004 年)

次序	男性		女性	
	国家	国家死亡率	国家	国家死亡率
1	卢森堡	310.9	丹麦	175.2
2	匈牙利	286.1	苏格兰	172.7
3	比利时	284.3	匈牙利	166.3
4	南非	281.2	爱尔兰	158.6
5	新西兰	270.2	北爱尔兰	157.6
6	苏格兰	268.0	英国、威尔斯	157.3
7	法国	262.9	卢森堡	150.5
8	新加坡	258.4	奥地利	150.4
9	乌拉圭	255.7	德国	150.3
10	丹麦	248.1	南非	150.1
49	多米尼加	67.3	多米尼加	65.0
50	萨尔瓦多	37.5	萨尔瓦多	48.7

恶性肿瘤发生的部位各地区是有所不同的,如 2003 年美国五种主要癌症死亡统计,在男性中领先的为肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌及白血病;女性依次为乳腺癌、肺癌、结、直肠癌、胰腺癌与卵巢癌。男性前五位癌占有死亡癌症的 53.61%,女性为 60.18%。根据 1990~2003 年的统计,当时我国每年死于恶性肿瘤的共约 70 万,其中胃癌 16 万,食管癌 15.7 万,肝癌为 10 万,约占癌症死亡的 60%左右;其次为宫颈癌、肺癌、肠癌、白血病、鼻咽癌、乳腺癌等。上述九类恶性肿瘤占死亡总数的 90%,为我国癌症防治的主要癌症。

对比 80 年代与 90 年代恶性肿瘤死亡率,由于人口构成老年化,男女性恶性肿瘤死亡的绝对数和死亡率有极大的增加。上海市资料 1999、2001 年与 1990~2001 年比较,其死亡率自 180.7/10 万上升为 226.0/10 万;发病率亦上升明显,其中胃癌基本稳定,肺癌上升最为突出。肝癌自 1959 年的 8.96/10 万(标化死亡率)至 2003 年为 76.16/10 万,肺癌发病率以 2003 年与 1963 年相比增加了两倍。从地理流行病学看,不同国家地区,某些癌的发生率不同,就世界范围而言,两地区可有 10~1000 倍之差。我国 1974、1978 年全国居民恶性肿瘤死亡回顾调查的材料也出现类似情况,相差 13.631 倍之多,这也显示其与环境致癌因素有关。

在移民流行病学方面,W hitemore 等 1985 年报道华人移居美国 50 年后,肠癌发生率明显上升,接近当地人的发病率。在上海及香港男性结肠癌发生率各为 7 与 14,而在旧金山及洛杉矶的华人为 28 与 31,与当地白人、黑人相仿(32 与 28);在部位与

分布上结直肠癌的比例与白人相近似,而不同于上海及香港华人。说明环境因素(包括饮食)与发生的癌有关。

五、血管内皮因子与肿瘤的研究

多种实体肿瘤组织及肿瘤细胞均有 VEGF 高表达,VEGF 促进 VEC 增殖和大量新血管的形成,为肿瘤的异常生长提供了足够的血液,并增加血管通透性引起癌性水肿。VEGF mRNA 表达水平与肿瘤中新血管生成量正相关。实验室发现经 VEGF 抗体处理的肿瘤细胞在裸鼠中的致癌性明显减弱,抑制 VEGF 的表达,拮抗其生物效应为肿瘤的治疗开展了新途径。

1. VEGF 与肝癌:肝癌为血管丰富肿瘤,VEGF 表达与肝癌的包膜形成具显著的相关,有包膜者 VEGF 阳性率为 38.5%,而无包膜者为 78.3%,显然无包膜或包膜不完整的肝癌可呈快速侵袭性生长,势必造成血液需求量的大大增加,局部缺氧,从而刺激肿瘤细胞大量分泌 VEGF,促使新生血管大量生成以改善血液供应。肝癌伴远处转移组 VEGF 阳性率为 90.9%,无远处转移组为 52.0%,提示 VEGF 可作为监测肿瘤转移的重要指标。

癌组织 VEGF 过度表达可作为肝癌预后指标,反映肝癌生长速度和转移倾向,针对 VEGF 及其受体的抗血管治疗已有研究,可选择地结合亲肝素血管生长因子,抑制 VEGF 与受体结合,达到抑制 VEGF 诱导血管内皮细胞增殖的目的,将有助于肝癌的治疗。VEGF 主要由癌细胞产生,并启动了肿瘤血管生长,癌细胞可通过自分泌途径促进癌组织内血管的生成。肝癌患者术前动脉血管造影检查发现,VEGF-mRNA 表达水平与肝癌组织血管造影呈正相关关系,提示 VEGF 在肝癌新生血管中起着关键作用。

2. VEGF 与直肠癌:Takahashi 等的研究表明,VEGF 在结直肠癌中呈高表达,其表达程度和肿瘤的临床病理特征尤其与肿瘤的转移相关,是判断结直肠癌预后的良好指标。血道转移是结直肠癌的主要转移和复发方式,也是根治性手术失败的重要原因。Kumar 等学者认为通过观察手术后早期血清 VEGF 水平的变化,可以了解肿瘤根治的情况、分析预后以及判断术后复发。

VEGF 的阳性表达与结直肠癌的 Dukes 分期有密切关系。Dukes 分期愈晚则其 VEGF 的阳性率愈高。提示 VEGF 是一个有助于判断预后的指标,也表明临床对 VEGF 高表达者应加强术后的辅助治疗。

3. VEGF 与胃癌:许多研究证实,VEGF 的表达与肿瘤微血管密度(MVD)成正相关。胃癌组织中 VEGF 阳性表达者平均 MVD 值明显高于阴性表达者,而且癌肿浸润前缘 VEGF 蛋白表达较它处部位明显,微血管密度也高,血管生成活跃。同时,VEGF 还能抑制树突状细胞的成熟,从而导致机体对肿瘤细胞的免疫功能下降,这些都导致了 VEGF 高表达患者预后不良。在众多反映胃癌生物学行为的指标中,VEGF 表达和

微血管密度是反映胃癌生物学行为的可靠指标。VEGF 阳性表达、微血管密度与胃癌浸润深度、淋巴结转移明显相关。有淋巴结转移、浸润深者 VEGF 阳性率和微血管密度明显高于无淋巴结转移和浸润浅者。VEGF 阳性表达者预后不良。Hyodo 等报道, 血清中 VEGF 水平是胃癌转移及患者生存的一个有益的指标, 显示检测胃癌组织中 VEGF 表达和微血管密度, 并动态观测血清中 VEGF 水平对判断预后更为有利, 值得今后进一步研究。

4. VEGF 与卵巢癌: 与其它实体肿瘤一样, 卵巢癌的发生、发展也与肿瘤血管生成密切相关, 通过对卵巢上皮癌患者血清及腹水 VEGF 水平的检测, 发现血清 VEGF 水平与卵巢上皮癌的恶性生物学行为有关, 可能成为卵巢癌诊断及预后的一项辅助性指标。

Giusseppe 等用免疫组化技术分析了 32 例卵巢癌上皮癌组织 VEGF mRNA 蛋白表达阳性率高达 91%。卵巢上皮癌中, 血清 VEGF 水平与癌组织病理分级有关, 肿瘤分化差者, VEGF 水平愈高, 肿瘤分化程度是临床上一项重要预后指标, VEGF 愈高, 卵巢癌的恶性程度愈高, 这表示 VEGF 可能与卵巢肿瘤的发生、发展和浸润密切相关, 提示 VEGF 可作为卵巢上皮癌生物学行为的重要指标。

第二节 病因与癌变机理

一、病因学

肿瘤的病因, 主要包括致癌因素与促癌因素两大类。前者为致癌所必须, 但并非有了致癌因素必然致癌, 如职业性癌的发生也是如此, 这说明恶性肿瘤的形成除致癌因素之外, 尚需有一定的促进条件即促癌因素的存在, 而个体是否发生癌症还与致癌因素对机体作用的持续时间(间歇或顺序的作用)和机体本身的反应性、保护性等有密切关系。从病因来源可分为内源性(10%)与外源性(90%), 后者以化学性为主(70%~80%), 物理性(X 线、紫外线)及生物性(寄生虫、病毒)占 10%~20%。目前较明确的因素可归纳为以下几类:

(一) 生活习惯的致癌因素 如饮食(包括饮酒及食用发酵霉变食物)和吸烟。肺癌与吸烟有明显的相关性, 美国对几十万不吸烟者的多年观察表明, 他们的肺癌发生率较吸烟者为低。据调查在美国每年死于肺癌者有 9.5 万人, 其中 8.0 万~8.5 万例可能是因吸烟而罹患肺癌; 吸烟还可引起其他部位的癌症(约为 4.0 万), 故实际吸烟致癌者为 12.0 万~12.5 万人, 约占美国癌症患者总数的 1/3。饮酒亦属有关因素, 每年约 3% 癌症与此习惯有关。我国患消化道癌症者约占癌症的 60%~70% 左右, 此与饮食有密切关系, 尤其是霉变食物, 包括含有已明确的致癌物或致突变物, 如黄曲霉素等。

(二) 职业性及环境污染致癌因素 约 20%~40% 的癌与职业有关, 200 年前煤焦

油致阴囊皮肤癌的发现即为第一例职业性癌的见证。在动物实验中证明有致癌性的化学物质已有 1000 多种,包括直接或经代谢活化后间接的致癌变者。前者又称终致癌物质,后者又称前致癌物。前致癌物在代谢活化过程中也可通过其它代谢途径成为非致癌性化合物。三废的污染对人类造成严重危害,有机的与无机的,通过体表、呼吸及消化道等不同途径;或是形成诸如“土壤-农作物-人体”或“土壤-地表面、地下水-人体”等不同环节对人类发生有害作用。其中尤以饮水及食物、空气等污染危害最大。世界卫生组织最近公布的 19 种有致癌性的物质均与环境有关,如砷、石棉、4-氨基联苯、联苯胺、氯萘丫嗪、双氯甲醚及工业品仿氯甲醚、铬、乙烯雌酚、放射性氡气、左旋苯丙氨酸氮芥、芥子气、a 萘胺、煤焦油和矿物油、氯乙烯、偶联雌激素、金胺制造过程、异丙醇制造的强酸处理过程、镍的冶炼过程等。

(三)医源性致癌因素 由治疗药物及医疗措施所致人类癌症称医源性致癌因素,包括 X 线、同位素、抗癌药物、免疫抑制剂、激素、甚至解热镇痛药(非那西汀)、砷剂等,均有可能使人类致癌。进行器官移植后长期应用免疫药物者其癌病的发生率比正常人群高 50~100 倍。化疗及放疗综合治疗者发生第二个癌的危险性明显高于正常人。免疫缺陷时肿瘤的发生率显著增加。根据国际免疫缺陷癌病登记处的报告各种免疫缺陷病并发恶性肿瘤的约有 10%。近年来对免疫缺陷疾病 AIDS 的认识,发现其并发恶性肿瘤率更高。

(四)天然致癌因素 在一定条件下,某些天然因素可以致癌,例如紫外线可致人类皮肤癌,霉菌及其毒素如黄曲霉毒素和植物苏铁素可致肝癌,EB 病毒的致鼻咽癌以及乙型肝炎病毒与肝癌相关等,我国学者在建立的鼻咽癌细胞株中均能证实 EB 病毒抗原,子宫颈癌与单纯疱疹 I 型病毒有关,在子宫颈癌患者中可发现疱疹相关抗原的抗体,并随治疗效果而消长。寄生虫因素,姜片虫与胆管细胞肿瘤,以及血吸虫与膀胱癌均较明确,日本血吸虫病与大肠癌从流行病学与临床资料所见其相关性是存在的,经近年来体内外研究,基本证实日本血吸虫病对大肠癌具促癌作用。

(五)内源性致癌因素 如内分泌机能紊乱所致激素水平异常是肿瘤诱发因素之一,动物实验已证实激素能诱发卵巢、宫体、宫颈、阴道、乳腺、睾丸、甲状腺的肿瘤。长期服用雌激素可引起子宫内膜癌。体内合成产物如亚硝胺肠道微生物的各种产物在一定条件下也具有致癌的可能性。初步计算人们摄入硝酸盐及亚硝酸盐的量,1/2 来自唾液,1/4 来自饮水,1/4 来自腌制品及其它食品。遗传因素在大多数情况下是一种易患肿瘤倾向,具此遗传素质者在环境因素作用下易发生肿瘤。

(六)慢性刺激与创伤 经久不愈的窦道和溃疡,因长期局部刺激可引起组织增生而发生癌变。慢性胃溃疡患者有 5% 发生癌变。大肠血吸慢性溃疡性结肠炎发生大肠癌的机会比正常人高 5~10 倍以上。深度烧伤后经过较长的潜伏期皮肤疤痕部位可发生癌变,故对深度烧伤的创面应及时植皮。

二、癌变机理

癌变问题,虽然在医学及生物科学领域中多年来对这个问题作了广泛的研究,但很多方面还有待解决。目前对致癌过程归纳为两方面,即化学致癌与病毒致癌,现分述如下。

(一)化学致癌 化学致癌作用是一多步骤过程,至少可分为两期—始动期与促进期(initiation and promotion)。始动期阈下剂量的致癌物一次接触后完成的不可逆事件,而促进期则是始动发生后反复接触致癌剂而引起的事态发展。它在开始阶段为可逆的。两期学说的普遍性近年已在小鼠皮肤以外的许多系统中证实。

1. 致癌作用的始动机制:当前在化学致癌物的始动机制方面,主要存在着二大学说—突变学说(mutation theory)和渐成性机制学说(epigenetic theory),它们都有一定的理论依据和难以解释的事实。

(1)始动的突变学说:突变学说认为癌变是细胞突变的结果,由致癌物引起细胞DNA碱基顺序的改变,使细胞遗传信息发生变化,而表现出肿瘤细胞的生理学特性。

(2)渐成性学说(基因表达失调说):肿瘤细胞特性的准永恒性和可遗传性本身并不意味着它是一个新获得的遗传信息的表现,它也可以是一些原有的,但通常并不表达的基因由于致癌因素的作用而获得表达的结果。肿瘤可能仅仅是与分化过程基本原理相似的一个异常分化问题。已有一些事实提示正常细胞与肿瘤细胞的基因组在遗传学上是等效的,从而支持这个学说。

2. 促癌作用的机理:促癌剂如何使已始动的细胞演变为真正的肿瘤,迄今还没有令人信服的解释。有人根据目前所获资料作了一些假设,Weinstein提出,促癌剂如TPA的早期作用发生在细胞膜上,从而引起一些膜运转功能,受体功能,糖蛋白及磷脂合成等变化,并引起一系列二次反应。它可能是“跨膜信息”对胞浆功能的作用,酷似一些TPA首先作用于细胞表面的多肽激素,促有丝分裂素的作用那样。二次反应包括纤溶酶原激活物的诱导,鸟氨酸羧胺酶的合成,DNA合成促进,前列腺素合成增加、分化顺序的抑制等。由于末期分化抑制,“已始动”的干细胞分化至没有生长潜力的成熟细胞的途径被阻断,而导致形成更多干细胞。这种指数性分裂而形成的细胞克隆,继而发展为肿瘤。

(二)病毒致癌 肿瘤病毒可分为核糖核酸(RNA)肿瘤病毒和去氧核糖核酸(DNA)肿瘤病毒两大类。由于致癌性RNA病毒含有逆转录酶,故又称为逆转录病毒。

1. 致癌性DNA病毒的致癌机制 多瘤病毒,SV40和兔乳头状瘤病毒的DNA,在动物体内可以诱发肿瘤,在体外可使细胞向恶性转化,这种核酸称为致癌核酸。致癌性DNA肿瘤病毒感染宿主细胞后,经过病毒的DNA插入到宿主细胞的DNA中,可能是通过联接酶作用与细胞DNA共价结合完成的。整合到细胞DNA中的病毒基因怎样导致细胞转化的机制尚未阐明,可能整合使细胞的遗传性状发生改变,细胞的

代谢和调节功能发生紊乱,使细胞的分裂和增殖失去控制所致。因此,细胞转化不可能不是一个突变而是由代谢和调节紊乱引起的分化异常。也有人认为病毒基因组的产物起着作用,但详细过程未明。

2.致癌性 RNA 病毒的致癌机制 这类病毒的 RNA 不能直接整合到细胞 DNA 去,需先由病毒逆转录酶以病毒 RNA 为模板形成病毒互补的 DNA(前病毒 DNA)再由依赖于 DNA 的 DNA 聚合酶形成 DNA 中间体(双链前病毒 DNA),后者再聚合到细胞 DNA 中复制病毒致使细胞转化。

在 Rous 鸡肉瘤病毒的研究证明一些特殊基因即时称为转化基因 Transforming gene 或癌基因 Oncogene 的持续表达,是维持细胞转化所不能少的。

目前已查明的病毒癌基因(Y-onc)已 20 种左右,并已在人类中找到,称之为人类癌基因,并作了染色体定位。

逆转录病毒在细胞内经逆转录酶而形成的病毒 DNA 的两端各有一个由数百个碱基组成的片断,叫做长末端重复序列(LTR Long terminal repeat sequence),其中含有促进子(promotor)结构(促进子为在 DNA 分子上可与 RNA 聚合酶连接的那个部位,在那里使转录启动)。如果病毒 DNA 正好插在细胞本身的细胞癌基因(c-one)的邻侧,LTR 中的促进子将细胞原来处于相对静止状态的 c-onc“开关”打开,从而使后者高度表达而导致细胞癌变。

细胞癌基因的激活除了上述“促进子插入”机制外,还有另一些途径。它们可能是化学致癌物、物理致癌物诱发细胞癌变的共同通道。

此外还有一些其它激活途径,如基因放大机制、基因偶联机制正在揭示中。

致癌性 RNA 病毒含有 60%~70%的蛋白质,即所谓基因产物,以 P 表示,其后是以 102 为单位的分子量,p21 即分子量为 21000 的蛋白质。

癌基因假设的被证实,将使人们对化学、辐射和病毒致癌的机理的认识予以统一,它们殊途同归,都是激活了癌基因。同时也使癌变机理的突变学说与渐成学说的争论失去意义,癌基因学说也将使两者统一至癌基因的激活。

第三节 临床病理

一、肿瘤临床分类

分类的目的在于明确肿瘤性质,组织来源,有助于选择治疗方案并能提示预后。目前常用的分类方法尚欠理想。根据肿瘤的形态学及肿瘤对机体的影响即肿瘤的生物学行为,肿瘤可分为良性与恶性两大类。良性肿瘤,一般称为“瘤”。恶性肿瘤来自上皮组织者称为“癌”;来源于间叶组织者称为“肉瘤”,胚胎性肿瘤常称母细胞瘤,如神经母细胞瘤、肾母细胞瘤等。但某些恶性肿瘤仍沿用传统名称“瘤”或“癌”,如恶性淋巴瘤、精原细胞瘤、白血病、何杰金病等。