

EXING ZHONGLIU
XIANDAI FEI SHOUSHU ZHILIAO

XIAOHUA XITONG

消化系统

恶性肿瘤

现代非手术治疗

● 杨志勇 李书芹 季艳霞 主编

 科学技术文献出版社

消化系统恶性肿瘤现代 非手术治疗

主 编 杨志勇 李书芹 季艳霞

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

消化系统恶性肿瘤现代非手术治疗/杨志勇等主编. -北京:科学技术文献出版社, 2008. 9

ISBN 978-7-5023-6040-5

I. 消… II. 杨… III. 消化系统疾病:肿瘤-诊疗 IV. R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 071101 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 赵文珍
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 9 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 407 千
印 张 18.5
印 数 1~5000 册
定 价 36.00 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。

前 言

由于生物化学、免疫学、遗传学和分子生物学等基础学科与临床医学结合得越来越紧密,对肿瘤的流行病学、病理形态学、诊断和治疗学产生了巨大的影响,肿瘤领域有不少新的理念和概念在不断更新。

本书在编写过程中特别突出了非手术治疗方法方面的进展。临床肿瘤学知识更新的速度日益加快,随着分子生物学迅速发展,许多年来一直被认为是常识或是经典的诊治方法可能很快改变。其中,肿瘤的分子靶向治疗已在肝癌、大肠癌和胃肠道间质瘤等常见肿瘤的治疗中逐渐显示出无可比拟的作用,无法手术的晚期肝细胞癌的系统性治疗多年以来一直缺乏有效手段,而近年研发的消融治疗已被临床证实可延长部分患者的生存期,肿瘤细胞毒药物及肿瘤放疗方法也有所改变。我们编写本书旨在尽早地总结这些最新进展以便于更好地服务于临床。

本书参考了大量的国内外文献,重点参考了2002—2006年间主要国际学术会议,如中国临床肿瘤学会(Chinese Society Clinical Oncology, CSCO)年会的重点内容,多数肿瘤临床治疗新知识大多都是近几年才报道的最新研究成果。本书内容力求反映国内外最新的消化系统恶性肿瘤治疗进展,尤其着重对放疗、化疗、生物靶向治疗以及免疫治疗等非手术治疗等新技术在消化道肿瘤中的应用进行系统阐述。

科学发展一日千里,临床遇到的问题也层出不穷。正当我们把本书奉献给读者的时候,就已经感到有的观点还可以讲得更清楚一些,有些材料应该再补充进去。书中的不足之处在所难免,敬请广大同仁提出批评并加以指正,以便及时修订。

本书在编写过程中,参考了国内外的大量文献资料,承蒙各方面同志支持,由于大家忘我地投入,才使初衷变为现实,在此谨致谢忱。

杨志勇
2008年4月

目 录

第一章 消化系统恶性肿瘤的流行病学及病因	(1)
第二章 消化系统恶性肿瘤发生的分子机制和分子病理学	(7)
第三章 消化系统恶性肿瘤的免疫学	(16)
第四章 消化系统恶性肿瘤的实验室检查	(24)
第五章 消化系统恶性肿瘤的 X 线诊断	(29)
第一节 概 述	(29)
第二节 食管癌的 X 线诊断	(30)
第三节 胃癌的 X 线诊断	(31)
第四节 结直肠癌的 X 线诊断	(32)
第五节 血管造影在肝癌诊断中的应用	(35)
第六章 消化系统恶性肿瘤的 CT 诊断	(37)
第一节 CT 成像概述	(37)
第二节 食管癌的 CT 诊断	(37)
第三节 胃癌的 CT 诊断	(39)
第四节 结直肠癌的 CT 诊断	(42)
第五节 肝癌的 CT 诊断	(45)
第六节 胆管癌	(47)
第七节 胆囊癌	(48)
第八节 胰腺癌	(49)
第七章 消化系统恶性肿瘤的 MRI 诊断	(52)
第一节 概 述	(52)
第二节 肝癌的 MRI 诊断	(54)
第三节 胆囊癌及胆管癌的 MRI 诊断	(55)
第四节 胰腺癌的 MRI 诊断	(56)
第五节 直肠癌的 MRI 诊断	(57)
第八章 消化系统恶性肿瘤的超声诊断	(59)

第一节 超声诊断学概述	(59)
第二节 肝癌的超声诊断	(60)
第三节 胆囊癌和胆管癌的超声诊断	(64)
第四节 胰腺癌的超声诊断	(67)
第九章 消化系统恶性肿瘤的内镜诊断	(69)
第一节 消化内镜概述	(69)
第二节 食管癌的内镜诊断	(70)
第三节 胃癌的内镜诊断	(72)
第四节 大肠癌的内镜诊断	(76)
第五节 内镜在胆管恶性肿瘤中的应用	(77)
第十章 消化系统恶性肿瘤的化疗	(79)
第一节 常用药物	(79)
第二节 常用的化疗方案	(81)
第三节 化疗的实施方法	(94)
第十一章 消化系统恶性肿瘤的放射治疗	(100)
第一节 临床放射物理学基础	(100)
第二节 临床放射生物学基础	(105)
第三节 放射治疗的临床应用	(112)
第十二章 消化系统恶性肿瘤的生物免疫治疗	(121)
第一节 概 述	(121)
第二节 细胞因子	(123)
第三节 免疫调节剂	(128)
第四节 肿瘤疫苗和细胞疗法	(130)
第十三章 消化系统恶性肿瘤的基因治疗	(136)
第一节 基因治疗的概念和策略	(136)
第二节 基因治疗在消化系统恶性肿瘤的临床应用	(137)
第三节 基因治疗的现状和展望	(144)
第十四章 消化系统恶性肿瘤的外科手术治疗	(149)
第十五章 消化系统恶性肿瘤营养支持	(160)
第十六章 消化系统恶性肿瘤中医中药治疗	(171)
第一节 中医药治疗原则	(171)
第二节 辨病辨治	(181)
第十七章 食管癌	(185)
第十八章 胃癌	(197)
第十九章 小肠恶性肿瘤	(209)

第二十章 胰腺癌.....	(214)
第二十一章 原发性肝癌.....	(221)
第二十二章 胆囊癌.....	(237)
第二十三章 胆管癌及肝胰壶腹周围癌.....	(246)
第二十四章 结直肠癌.....	(251)
第二十五章 肛管及肛门周围恶性肿瘤.....	(265)
第二十六章 阑尾腺癌.....	(269)
第二十七章 胃肠类癌与类癌综合征.....	(272)
第二十八章 胃肠道间质瘤.....	(278)

第一章

消化系统恶性肿瘤的流行病学及病因

消化道恶性肿瘤在所有恶性肿瘤的发病和死亡中占据前列,其中部分肿瘤如肝癌、胰腺癌和胆囊癌的预后非常差,严重危害着人们的生命和健康,因此搞好消化道恶性肿瘤的防治工作在一个地区的癌症控制规划中占有很重要的地位。本章就国内外消化道恶性肿瘤的流行规律和现状进行简要介绍和分析,内容集中在以下几个方面:全球消化道恶性肿瘤的流行情况、我国的流行情况及特点、主要的消化道恶性肿瘤的流行现状和变化趋势、消化道恶性肿瘤的病因和预防。

一、消化道恶性肿瘤的总体流行情况概述

国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)最近的统计资料表明,2000 年全球主要消化道癌症的新发病例数和世界人口标化发病率分别为食管癌(男性 278985 例,10.76/10 万;女性 133342 例,4.45/10 万)、胃癌(男性 558458 例,21.46/10 万;女性 317883 例,10.38/10 万)、肝癌(男性 398364 例,14.97/10 万;女性 165972 例,5.51/10 万)、胰腺癌(男性 115697 例,4.46/10 万;女性 100670 例,3.24/10 万)、大肠癌(男性 498754 例,19.11/10 万;女性 445963 例,14.44/10 万)。这几种主要消化道癌症的新发病例数合计为:男性 1850258 例、女性 1163830 例。

就几种常见的消化道恶性肿瘤的发病情况分析。胃癌是消化道恶性肿瘤中最常见的一种癌症,男性胃癌的高发地区是亚洲一些国家,尤其是日本,用世界标准人口调整的发病率(以下简称标化率)最高者在 90/10 万左右,女性胃癌的高发地区与男性相同,但标化率最高者不到男性的一半,约 40/10 万。我国江苏启东的男女性胃癌标化率亦是处于世界高发行列,约排在前 10 位左右。肝癌则是消化道恶性肿瘤中另一种最常见的癌症,世界范围内的高发地区仍然是亚洲地区或亚裔人群,非洲也有一些高发点,男、女性肝癌标化率排在最前列是泰国的 KhonKaen,男性标化率接近 100/10 万,女性接近 40/10 万。我国的江苏启东肝癌发病率,男性仅次于泰国,列第 2 位,女性列第 3 位,上海和天津的男女性肝癌发病率

则列第 10 位。食管癌发病的高发地区集中在南非、欧洲一些国家、中亚一些地区等,发病率较高者男性达到 30/10 万,女性不到 9/10 万。我国也是食管癌高发地区,列入“五大洲癌症发病率”汇编中的上海、天津、香港等地的发病率均排在前 20 位以内。因为国内有的食管癌高发地区的资料未列入此书,否则排列在最前列的可能是国内的一些食管癌高发现地。欧美一些国家或地区是结肠癌发病的高发地区,美国黑人的发病率高于白人,男性结肠癌发病率最高者约 35/10 万,女性接近 30/10 万。直肠癌发病率的前 20 位中有欧洲、美洲和亚洲的一些国家和地区,不像其他消化道肿瘤有特别明显的高发点。

(一)我国消化道恶性肿瘤的流行病学特点

我国属发展中国家,目前癌症的流行特征与多数发展中国家相似。随着年代变迁,我国癌症的流行特点也逐渐向发达国家的特点变化,因为环境、饮食、生活方式、社会、经济对癌症的发病起着较大的影响。我国癌症的发病和死亡大部分集中在几个主要部位,如胃、肝、肺、食管等。上述 4 个部位的癌症死亡数合计约占全部癌症死亡人数的 75%,其中消化道恶性肿瘤占据重要比例,现在我们从以下 3 个方面分析我国消化道恶性肿瘤的流行病学特点。

1. 癌症的好发部位 从恶性肿瘤流行趋势分析,胃、食管、肝在 20 世纪 70 年代病死率居前 3 位;90 年代食管癌病死率降至第 4 位,胃、肝仍居前 2 位,同时结直肠癌病死率上升,居第 5 位;2000 年则肝、胃、食管和结直肠癌等消化道肿瘤病死率分别排在第 2、5 位。

2. 城乡分布 我国城市居民中常见的消化道恶性肿瘤发病率在男性从多到少依次为肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌;女性依次为胃癌、肝癌、结直肠癌和食管癌。乡村居民中常见的消化道恶性肿瘤发病率在男性依次为胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌;女性为胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌。在消化道恶性肿瘤中,病死率城市高于乡村的有结直肠癌;乡村高于城市的有胃癌、肝癌、食管癌。

3. 地区分布 在我国 20 世纪 90 年代初的消化道恶性肿瘤抽样病死率调查中,胃癌病死率以甘肃省最高,是全国平均水平的 3.26 倍,最低的是云南省;肝癌病死率以江苏省最高,是全国平均水平的 1.56 倍,最低的是云南省;食管癌病死率以山西省最高,是全国平均水平的 2.45 倍,最低的省是云南;结直肠癌病死率以上海市最高,是全国平均水平的 1.65 倍,最低的是宁夏。

纳入国际癌症研究中心(IARC)资料汇编的地区我国只有 4 个:上海、香港、天津和启东,比较这 4 个地方的消化道肿瘤发病率,男女性胃癌的发病率以上海最高,依此为江苏启东、天津和香港,且均比美国(SEER 资料(下同):白人和黑人)的要高。肝癌是我国的高发肿瘤,远高于美国的肝癌发病率,尤其是江苏启东,其他 3 个地方比较接近。男性食管癌发病率以香港最高,女性则是天津,美国黑人男性的食管癌发病率与香港和天津接近,并高于上海,黑人女性则低于上海和启东。男女性结肠癌发病率均是美国(黑人或白人)较高,国内 3 个城市地区则是以香港最高,天津最低,而启东属于农村地区,发病率较低。

(二)一些主要消化道恶性肿瘤的流行情况

1. 食管癌 食管癌(鳞癌为主)是全球第 9 大常见恶性肿瘤,在全球许多地区流行,特别

是在发展中国家。食管癌发病率的地区性差异最大,高发地区和低发地区的发病率相差 60 倍。高发地区包括亚洲、东南非洲和法国北部。在美国食管癌发病率较低,仅占所有恶性肿瘤的 1%和所有上消化道肿瘤的 6%,2006 年大约有 14550 例新病例和 13770 例死亡病例。

2. 胃癌 日本、中国及其他东亚国家高发,中国香港、丹麦、美国、加拿大和新西兰为胃癌低发国家和地区,胃癌病死率可相差 10 倍。日本男性胃癌标化率最高达 91.5/10 万。2000 年全世界有 88 万胃癌新发病例,67 万人死亡,现患病约 140 万人。目前,在世界范围内,胃癌的发病率有明显下降趋势,但病死率下降并不明显,胃癌仍占各种恶性肿瘤死因的第 2 位。

我国属于胃癌高发国家,病死率自 1970 年以来变化不大,略有上升,年龄标化病死率在 1973—1975 年为 19.8/10 万,1990—1992 年为 21.76/10 万。男、女性分别为 30.12/10 万和 13.80/10 万,男女之比为 2.18:1。2000 年胃癌病死率低于肺癌、肝癌居第 3 位死因。胃癌病死率在城市显示下降趋势,由 1973—1975 年的 20.3/10 万降至 1990—1992 年的 15.34/10 万;在农村则显示上升趋势,由 1973—1975 年的 19.37/10 万上升为 1990—1992 年的 24.36/10 万。当今,在美国、日本等国发病率明显降低的同时,我国胃癌发病率则仍在继续呈上升趋势。

3. 结直肠癌 全球结直肠癌每年新发病例达 94 万,死亡 50 万人,居恶性肿瘤死因的第 3 位。结直肠癌的发病率和病死率随时间的推移而发生变化,近几年,总发病率每年以 2%的速度上升,并且存在明显的地区差异。美国 1990—1994 年结直肠癌发病率每年下降 1.9%,而低发区如日本,自 1960 年以来的 30 年间结直肠癌病死率增加了 3 倍。美国夏威夷的日本裔男性结肠癌发病率最高,达 37.15/10 万;女性以新西兰最高,达 30.46/10 万。结直肠癌是发达国家高发而发展中国家发病率上升势头较快的肿瘤,其 5 年相对生存率在 40%~50%,是生存率比较高的肿瘤。

我国近几年结直肠癌发病率呈明显上升趋势,此趋势在大中城市较明显。北京、上海的结直肠癌发病率居恶性肿瘤发病的第 3 位,天津居第 4 位。以上海为例,结直肠癌发病率自 1973—1993 年间增加 87.0%,平均每年递增 4.2%。大肠癌的发生和高蛋白、高脂肪、低纤维食谱有关,在我国其发病率随年龄而增长,绝大多数患者在 40 岁以上,从 40 岁开始上升,60~75 岁达到峰值。30 岁以下者约占 15%。男性较多见,男女之比为 2~3:1,其病死率为 5.4/10 万,占全部恶性肿瘤死亡人数的 5.29%。随着人们生活方式和饮食结构的改变,结直肠癌的发病率还将进一步上升。

4. 原发性肝癌的流行病学 原发性肝癌的发病率在全球范围内差异较大,部分亚洲和非洲等发展中国家最高,其新发病例占全球发病总数的 80%左右。如莫桑比克男性肝癌发病率为 109.7/10 万,比美国白人高 58 倍。北美、英国和北欧的发病率最低,如挪威肝癌的发病率仅为 0.8/10 万。

原发性肝癌为我国常见恶性肿瘤之一。病死率在恶性肿瘤中居第 3 位,仅次于胃癌和食管癌。我国肝癌的发病率仅次于非洲国家,在亚洲发病率最高,占全球发病总数的 50%。我国肝癌的分布特点为,东南地区高于西北地区,沿海地区高于内陆地区。我国普查每 10 万人口中有 14.58~46 人发病,以江苏启东发病率最高。肝癌多见于男性,男女之比为 3~

6:1。可发生于任何年龄,但以中、壮年为多见,40~60岁占90%。肝癌与乙肝病毒感染密切相关,其中60%以上的肝癌与乙肝病毒感染有关。

值得注意的是世界各地原发性肝癌发病率都有上升趋势,每年约有25万人死于此病,其中约40%发生在中国,这可能与肝炎病毒感染有关。目前的研究已证实,乙肝疫苗接种能有效地预防乙肝病毒感染,从而对肝癌的预防起重要作用。

二、消化系统恶性肿瘤的病因分析

(一)关于消化道恶性肿瘤的病因和预防

综合国内外肿瘤流行病学的研究结果,目前在肿瘤病因上取得一致的看法是,烟草、饮食营养因素、感染等是癌症致病的主要外部原因,消化道恶性肿瘤的病因也不例外,但不同的具体部位各有特点。分析消化道肿瘤的病因可归纳为以下5个方面:

1. 营养失调 现代流行病学调查表明,营养过多和不足,与肿瘤的发病有着密切的关系,其中女性约70%,男性约50%左右的癌肿来自不合理的营养,主要包括以下几个方面:热量过多、高脂肪饮食、蛋白质不足、维生素缺乏、膳食纤维缺乏、微量元素缺乏;在消化系统恶性肿瘤中有50%与饮食有关,诸如食物精细、粗粮杂粮过少、缺乏纤维素导致大肠癌发病率升高;喜食偏硬、过热、过烫及刺激性食物可诱发食管癌;嗜食一些易产生亚硝胺及胺类的食品:如香肠、火腿、酸菜、梅干菜、咸鱼、熏肉以及油炸食品等,也增加胃癌发生的危险性等等。蔬菜及水果中含有大量的维生素及微量元素,研究资料表明,维生素族特别是维生素C和维生素E能促进间变细胞转化为正常细胞,故多食蔬菜和水果对预防胃癌的发生有益。

2. 不良生活行为 吸烟不但可以引起呼吸道肿瘤,还与大肠癌的发生有关。烟草中含有甲基胍,长期经呼吸道吸收后,可以诱发大肠癌。排便习惯也很重要,养成定时有规律的排便习惯,使得大便中的有害物质得以及时排出体外,可以减少大肠癌的危险性。不良的饮食习惯如暴饮暴食,狼吞虎咽,嗜食过热及重盐食物等,都容易造成胃黏膜损伤,引起慢性胃炎,从而逐步发展成胃癌。

3. 环境因素 调查研究表明,在肠癌高发地区,土壤中微量元素硒较一般地区为低。硒是一种较强的抗氧化剂,能抑制过氧化物对正常细胞的侵害,故有抑制肿瘤发生的功用。当环境中的硒元素含量过低时,则应考虑适当补充硒元素。

4. 遗传易感性 多数恶性肿瘤癌变具有相应的分子基础,研究发现,有多种遗传综合征与肠癌的发生有关,最为常见的就是家族性息肉病(FAP)。这种病在出现症状时就有2/3的人已经发生了肠癌。还有其他几种遗传性疾病,也都表现为直肠息肉,只是病理类型上有差别而已。由此可见,肠息肉与肠癌的发生有着密切的联系。研究发现,大肠癌有明显的遗传倾向,肠癌患者的直系亲属发生肠癌的危险性较正常人要高3倍以上,还发现40岁左右的肠癌患者大多有肠癌家族史。50%散发性结直肠肿瘤中,含有APC基因的染色体5q区常有杂合性丧失(LOH)。结直肠肿瘤不论其大小或组织学变化,至少60%~70%伴有APC基因的体细胞突变。APC基因的失活在结直肠致癌过程中很早出现,甚至在结肠癌前病变(如异常隐窝病灶或异型增生性微小腺瘤中)即能检出,故可能属于始动性基因变化。

5. 消化道慢性病变 有许多消化道慢性疾病,起初是良性的,但经过一段时间的演变,就发展成癌了;其中最为典型的就是上面提到的家族性多发性肠息肉;再者就是慢性结肠炎,尤其是慢性溃疡性结肠炎,这是一种非特异性的慢性炎症,确切的病因尚未明了,症状主要是慢性腹泻,久治不愈,做钡灌肠或结肠镜检查可以发现结肠有多发性溃疡,但还不是癌。然而他们中有5%左右的人最终会发展成癌,这些人发生肠癌的危险性比正常人群高5~10倍。

(二)一些主要消化系统恶性肿瘤的病因分析

1. 食管癌 尽管食管癌的病理类型在高发区以鳞癌最常见,但是在非高发区,却以腺癌是最常见,如北美洲和许多西欧国家。食管鳞癌男性多于女性,并且与吸烟和饮酒相关。食管鳞癌的患者常常有头、颈部肿瘤病史。食管腺癌发病率的增加可能是由于胃食管反流性疾病(GERD)的增加,在西方大约30%的人群存在GERD。GERD和高体重指数有关。诊断为腺癌的患者多数是白人,大约62%的患者有Barrett食管,Barrett食管是指食管黏膜的正常复层鳞状上皮被单层柱状上皮所替换的化生改变,是一种癌前病变。

2. 胃癌 病因尚未完全阐明,根据流行病学及病因学的调查研究认为与下列因素有关。

(1)食物:胃癌发生与食物的配制、食用方式及其组成成分有关。如某些食物加工储藏、烹饪不当时可产生致癌物质,其中较为肯定的是亚硝胺类化合物。在自然界和食物中该类化合物的前身一、二级胺及硝酸盐分布很广,在胃酸($\text{pH}1\sim3$)时可形成大量亚硝胺或低酸时胃内硝酸盐还原菌大量繁殖,使食物中硝酸盐形成亚硝胺,可诱发胃癌。高盐及腌制食品可破坏胃黏膜屏障,利于致癌物质直接作用胃黏膜。另外,食物中也存在有抗癌物质,如维生素C可抑制亚硝酸盐形成亚硝胺;大蒜可抑制胃内硝酸盐还原菌进而减少亚硝胺的产生等。

(2)土壤、水源:土壤、水源中的有机物或微量元素缺乏或过多与癌肿发生可能有一定关系,如泥炭土壤、煤矿或石棉矿区居民胃癌发生率高于沙地或黏土地带居民。有报道胃癌患者血清锌含量降低,铜含量增高,表明某些微量元素可能参与胃癌的发生。

(3)胃幽门螺旋杆菌(HP):大量流行病学资料提示,HP感染人群胃癌的发生率是HP阴性者的3~6倍,实验室中也成功通过HP在大鼠胃中诱发胃癌。可能原因是HP感染产生的氨中和胃酸,利于细菌生长,并促进硝酸盐降解为亚硝胺而致癌,同时HP的代谢产物,包括一些酶和毒素也可能直接损害胃黏膜细胞的DNA而诱发基因突变。

(4)遗传因素:据统计胃癌患者家族中的发病率比对照组高4倍。日本高发区的土人移居美国后,其发病率仍高于当地的白种人,表明胃癌的发生与遗传因素有关。

3. 结直肠癌 结直肠癌与饮食营养素的关系比较密切,例如蔬菜水果的摄入较少、脂肪摄入较多、维生素和微量元素的缺乏、油炸和腌制食品的摄入较多、体力活动较少、结直肠息肉或腺瘤等。在结直肠癌患者中,有15%~25%的患者有结直肠癌家族史,其中5%~10%的患者家族史符合孟德尔定律,亦即符合常染色体显性遗传的特征。临床上依据有无多发性息肉病,可分为遗传性息肉病和遗传性非息肉病性结直肠癌两大类。

4. 原发性肝癌 迄今尚不清楚,根据高发区流行病学调查,以下因素可能与肝癌流行有关。

(1)病毒性肝炎和肝硬化:乙型肝炎病毒(HBV)和肝癌关系的研究发现:①肝癌患者血清中乙型肝炎标志物高达90%以上(对照组仅约15%);②肝癌高发区乙肝表面抗原(HBsAg)阳性者发生肝癌机会比阴性者高6~50倍;③分子生物学研究显示,我国肝癌患者中单纯整合型HBV-DNA占51.5%;④HBV的X基因可改变HBV感染的肝细胞的基因表达与癌变可能有关。以上说明乙型肝炎病毒与肝癌关系密切,是肝癌发生的重要危险因素。近年来丙型肝炎(HCV)与肝癌关系引起注意,我国资料显示肝细胞癌中5%~8%患者抗HCV阳性,对照组为0~2%,肝癌病例中HCV与HBV合并感染者多。肝硬化与肝癌关系亦令人注目,在500例肝癌尸检材料中,肝癌和肝硬化合并率为83.6%,肝硬化与肝癌伴发率为49.9%,其中大结节性肝硬化占73.3%,显示肝癌与肝硬化关系密切。在合并肝硬化者中56.5%有不同程度的慢性活动性肝炎病变,结果提示乙肝病毒持续感染与肝细胞癌有密切关系。

(2)黄曲霉毒素:肝癌高发区多在以玉米为主粮的地方,调查提示肝癌流行可能与黄曲霉毒素对粮食的污染有关,高发区人群尿液黄曲霉毒素B₁的代谢产物含量很高。黄曲霉毒素B₁是动物肝癌最强的致癌剂,但与人肝癌的关系迄今尚无直接证据。

(3)饮水污染:江苏启东饮用沟塘水者肝癌发病率为60~101/10万,饮用井水者仅0~19/10万。饮用沟水者相对危险度为3.00。调查发现沟塘水中有一种蓝绿藻产生藻类毒素,提示饮水污染可能与肝癌的发生有关。

(4)遗传因素:在高发区肝癌有时出现家族聚集现象,尤以共同生活并有血缘关系者的肝癌罹患率高。可能与肝炎病毒垂直传播有关,但尚待证实。

(5)其他:引起肝癌的其他致癌物质或致癌因素尚有:①酒精中毒;②亚硝胺;③农药如有机氯类等;④微量元素,肝癌流行区水、土壤、粮食、人头发及血液中含铜、锌较高,钼较低;⑤中华分枝睾吸虫,刺激胆管上皮增生而产生胆管细胞癌;⑥微量元素、性激素、放射性物质、寄生虫、酗酒、吸烟、遗传因素等。

(杨志勇 李书芹)

参 考 文 献

- 1 孙秀娣,牧人,周有尚,等. 中国胃癌病死率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志, 2004,26(1):4~9
- 2 郝素华. 影响结肠癌患病的相关因素的探讨. 中华中西医杂志, 2004,5(17):122
- 3 王丽,杨功焕,李辉,等. 1991—2000年中国胰腺癌病死率的变迁. 中华内科杂志, 2005,44(7):509
- 4 Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2004,129(1):5~22
- 5 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med, 2003,348(10):919~932
- 6 Baglioni S, Genuardi M. Simple and complex genetics of colorectal cancer susceptibility. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2004,129(1):35~43

第二章

消化系统恶性肿瘤发生的分子机制和分子病理学

一、概述

消化系统恶性肿瘤的发生是一个多阶段逐步演变的过程,大致可分为激发、促进、进展和转移等几个阶段。癌变的这种多阶段性在实验性肿瘤以及肿瘤病理阶段演变过程中均已得到证实。在癌变多阶段性演变过程中,常积累了一系列基因的突变,可涉及不同染色体上多种基因的变化,包括:癌基因、抑癌基因、损伤修复相关基因、细胞周期调控基因等。研究较多的消化系统肿瘤相关基因主要有以下几种:

1. ras 基因 ras 基因是一个常见的癌基因家族,由 K-ras、N-ras 和 H-ras 三个成员构成。细胞中正常 ras 基因编码高度相关的分子量为 21kDa 的蛋白质(P21)。P21 是一种鸟嘌呤核苷酸(gTP)结合蛋白,它由 188 或 189 个氨基酸组成,和细胞生长和分化密切相关。正常 P21 和 gTP 结合后激活磷脂酶 c,产生第二信使三磷酸肌醇(iP3)和二酰甘油(dG),之后 gTP 被 P21 降解,第二信使便执行使细胞分化和生长功能。若正常的 ras 基因发生了突变而变成了癌基因,其所编码的变异 P21 蛋白仍能同 gTP 结合但是失去了降解 gTP 的功能,从而使磷脂酶 c 持续活化,产生大量 iP3 和 dG,引起细胞过度增殖,最终发生癌变。前期的研究在约 90%以上的消化道肿瘤中发现了 K-ras 基因的突变。

2. MK 基因 定位于人染色体 11p11.2,全长 46386p,编码的蛋白由 121 个氨基酸构成,属肝素结合生长因子家族中的一员,MK 蛋白具有多种与肿瘤相关的生物学活性,包括促纤维生成、血管生成、有丝分裂、细胞的生长、分化和迁移及对抗细胞程序性死亡,不断有研究表明,中期因子(MK)在人类多种癌组织中出现高频率、高强度表达。到目前为止,仍不断有表达 MK 的新肿瘤病例的报道。这些研究都说明,MK 可能参与肿瘤形成,并有望成为一种新的肿瘤标志物。王琼等采用免疫组织化学染色方法检测的食管癌表达率高达 77.8%,并与肿瘤血管形成有关。Shimada 等还在检测血清中 MK 蛋白的浓度时发现,61%的食管鳞癌患者 MK 蛋白浓度明显升高,且与肿瘤的大小及预后相关。Ikematsu 等认为

MK 可促进肿瘤组织中新生血管的生成,从而促进肿瘤的转移。

3. C-myc 基因 C-myc 基因是一种促进细胞分裂、使细胞无限增殖获得永生化的基因,在多种肿瘤中可发现激活的 C-myc 癌基因。有研究提示 C-myc 基因在胰腺癌中高表达,这种高表达与胰腺癌的早期癌发生及进展可能相关,但与局部淋巴结的转移无关。

4. p16 基因 p16 基因是近年发现的比 p53 更有力地引起正常细胞癌变的肿瘤抑制基因,又称为多肿瘤抑制基因(mTS1)。p16 基因定位于人染色体 9p21,由三个外显子构成。总长度为 8.5kDa。其编码产物 P16 蛋白是细胞增殖周期的重要调节者和控制者。P16 蛋白能和 cDK4 结合,抑制细胞转化,是细胞周期依赖性激酶 4(cDK4)抑制因子,因而又称 mTS1p16/cDK4。细胞进入分裂周期依赖于周期蛋白依赖性激酶(cDKs)的活化,cDK4 和 d 型周期蛋白结合形成复合物能促进细胞从 G₁→S 期的转变,从而促进细胞增生,这可能是恶性肿瘤发生因素之一。近年来有关 p16 基因纯合性丢失的研究表明,在人类大部分肿瘤中,均有 p16 纯合性丢失,与杂合性丢失一起,总的突变率为 50%。碱基突变和缺失另占 25%,故在肿瘤组织中 p16 总突变率为 75%,比 p53 的 50%的突变率高得多。1995 年 Yoshida 等人世界上首次报道了 p16 基因在胆道肿瘤中的突变情况,他们分析了 25 例胆道肿瘤标本和 4 个胆系肿瘤细胞株后发现原发胆道肿瘤中 p16/mTS1 的总突变率为 64%(其中胆囊癌 80%,胆管癌 63%),高于 p53 突变率。他们认为在胆系肿瘤发生中,p16 可能比 p53 起更重要的作用。但是 p16 在胆系肿瘤中到底作用如何,具体突变方式如何,因目前研究太少,尚不能得出一个明确结论。

5. p53 基因 关于抑癌基因,目前研究最多的是 p53 基因。p53 定位于人染色体 17p13,全长为 16~20kb,由 11 个外显子构成。正常 p53 基因编码野生型 P53 蛋白,是一种分子量为 53kDa 的核内磷蛋白。p53 基因突变后所编码的蛋白称为变异型 P53。在人结直肠癌、食管癌中均已发现 p53 基因突变,总突变率为 50%左右。其中 83%为错义点突变,6%为无义点突变,10%为插入或缺失突变。p53 的突变并非随机发生,大多数的突变发生于 133~299 氨基酸。应用 PCR 技术研究后发现密码子 132~145、171~179、239~248、272~286 为突变热点。野生型 P53 蛋白的主要功能是:抗细胞增殖,抑制细胞生长分裂,使细胞停止于 G₁期而不进入 S 期。野生型 p53 可以阻碍 DNA 复制起始复合物的装配,抑制 DNA 复制,并且在转录水平进行调节,防止细胞过度生长分裂。此外,野生 P53 蛋白还可以诱导细胞分化。野生型 p53 基因失活的细胞经久处于未成熟状态,持续增生。突变型 p53 则不具备以上的功能。野生型 P53 蛋白极不稳定,半衰期很短,而突变型 p53 则很稳定,可以在核内积聚,这使得可以用免疫组织化学方法检测到它的存在。

6. Runx3 基因 作为一种肿瘤抑制基因,其失活与多种肿瘤的发生发展相关,Runx 家族成员包括 Runx1、Runx2 和 Runx3。Runx3 基因定位于人染色体 1p36.1 区域,是 Runx 家族重要成员之一。研究发现,早期胃癌中 Runx3 基因表达下降约 40%,而在进展期胃癌细胞中,Runx3 基因表达下降超过 90%。因而推测 Runx3 基因可能是胃癌发生过程中的关键性基因。但到目前为止,Runx3 基因表达调控机制及 Runx3 与 TGF- β 信号转导通路之间的作用机制尚未完全阐明,尚有待进一步深入研究。

7. 黑素瘤抗原-编码基因-1(MAGE-1) 人类 MAGE(melanoma antigen)基因家族包含

23 个成员,在组织中表达方式一样,因此命名为 MAGE 基因家族,MAGE-A1 是 MAGE 家族中最早发现的基因,除 MAGE-D 基因在人体正常成熟组织普遍表达外,其他 MAGE 基因编码产物则在许多恶性肿瘤组织中有较高的表达,但是在正常组织(除了睾丸和胎盘外)均不表达。通过 RT-PCR 技术检测发现,人类半数以上各种组织来源的恶性肿瘤中均至少表达一种 MAGE 基因,在消化道肿瘤中均有较高表达,例如:在胃癌组织中 MAGE-1 基因表达率高达 72.22%,MAGE-3 基因为 69.44%,在大肠癌组织中 MAGE-A1mRNA 家族表达率为 58%。由于其在肿瘤组织中高频率和特异的表达以及高度的免疫原性,近年来成为国内外肿瘤抗原研究的重点,在肿瘤的诊断及治疗性疫苗研究中有重要价值。

8. 黏蛋白(mucin, MUC)基因 家族在正常组织中呈隐性状态,但多种消化道腺癌如胰腺癌、胃癌、结直肠癌中则呈异常表达。

二、结肠癌发病的分子机制

20 世纪 90 年代以来,胃肠道癌的分子遗传学和分子病理学的研究取得了突破性进展。寻找遗传性结直肠癌综合征的基因导致了与结直肠癌发病相关基因的发现:先发现与家族性瘤性息肉病(FAP)及散发性结直肠癌的发病密切的 APC 基因。接着 Fearon 和 Vogelstein 根据结肠腺瘤演变中发现的分子变化-癌顺序(adenoma-carcinoma sequence),提出结肠癌发病过程的多步骤分子遗传学模式,首先提出癌症是由多种基因突变积累的概念。不久,又发现遗传性结肠癌(HNPCC)的发病与微卫星体不稳定性(microsatellite instability, MSI)有关,并进一步发现这种突变体表型是由于 DNA 错配修复基因(mismatch repair gene)的突变所致。这是除癌基因活化和抑癌基因失活以外的另一种致癌分子机制。与此同时,胃癌的分子病理学研究也取得了长足的进展,Tahara 等提出了两型胃癌(肠型和弥漫型)的分子发病模式。10%~15%的胃癌中有阳性家族史,特别是在弥漫性胃癌中的比例更高。

目前研究较多的是结肠癌的发病机制。大量研究发现,和其他许多肿瘤一样,结直肠肿瘤的形成是有多种基因变化的参与。既有癌基因的活化,也有抑癌基因的失活。这些改变在肿瘤发生的不同阶段起作用,具有相应时间上的优势,某种基因的改变只在肿瘤发生的某一阶段以高频率出现。Fearon 和 Vogelstein 根据结直肠“腺瘤-癌顺序”演变的规律和常见的基因变化,于 1990 年首先提出结直肠肿瘤生成的基因发病模式(图 2-1):这一模式强调的是,多种基因变化的参与并在不同的阶段起作用。这些变化不一定在同一个肿瘤中出现,也不一定按此先后顺序,重要的是这些基因变化的积累和相互作用,起着决定肿瘤细胞表型的作用,并可能引起其生物学和临床表现的异质型。由于此模式是最早提出的多种基因突变和多步骤肿瘤发病的分子模式,它一提出就受重视和被广泛引用。然而,连原作者也指出它尚不完全和太简化了。例如,它并未考虑与 HNPCC 有关基因的变化、其他癌基因的活化(如 C-myc、C-src 等)以及生长因子的反应等方面的变化,也未涉及除腺瘤癌变以外其他与结直肠癌发生的有关情况,如炎症性肠病、扁平腺瘤和直接起源于正常黏膜的“Denovo 癌”等。尽管如此,它首先提出了一个可供进一步研究的基架。最近,Smyrk 和 Lynch 对此模式作了新的修改和补充,并指出结直肠癌是异质性疾病,其前驱病变也是异质性的。以下的多步骤模式框架图(图 2-2)列出了几种可能的恶变途径。

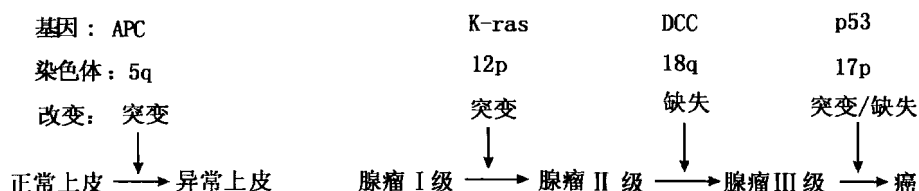


图 2-1 结肠癌生长的多种基因突变和多步骤发病的分子模式

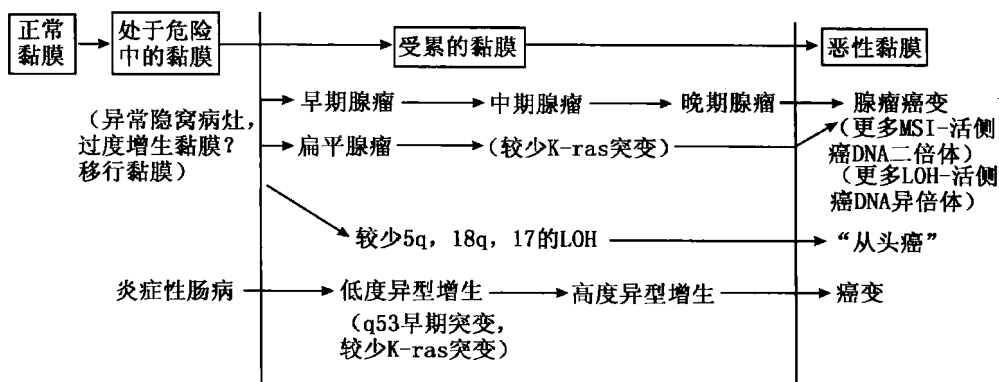


图 2-2 Smyrk 和 Lynch 修改和补充模式

最近已确定 HNPCC 是由负责修复 DNA 错配的基因发生遗传性突变所致,这些错配修复(MMR)家族基因包括:染色体 2p22~21 上的 hMSH2,染色体 3p21 上的 hMLH1、染色体 2q31~33 上的 hPMS1 及染色体 7q22 的 hPMS2 基因。它们的鉴定是通过多种不同的基因绘图定位技术而确定的。它们在 HNPCC 中参与的比例分别为 50%、30%、5% 及 5%。错配修复基因的突变谱并未显示占优势的突变形态,突变可散布于整个基因的长度而无显著热点。大部分的 HNPCC 患者含有其中一个等位基因的种系突变,剩下的另一个等位基因的失活可在肿瘤发生过程中发生,并导致在肿瘤细胞中出现突变体表型,从而可在肿瘤细胞内积累大量的突变,包括许多癌基因的激活和抑癌基因的失活(如 TGF- β II 型受体及 IGF-II 受体基因的突变失活),以及出现微卫星体不稳定性现象(microsatellite instability, MSI)。

微卫星体是散布人类基因组中高度重复的短序列(cephkho 1-6-bp),如(A)_n和(CA)_n重复,其中 n=10~60。它们是非编码蛋白质的序列,功能未明。由于它们在个体之间的高度多态性,而在某一个体中微卫星体的形式却很稳定,故它们能被用作基因分析的标志。现已查明,在许多肿瘤中有 MSI 现象,表现为这些序列的扩充或缩减。DNA 复制时这些重复序列中 DNA 多聚酶的失误,这些差错被一组错配修复基因产物所检测、切除和修复。当错配修复基因发生突变时,MSI 现象就会出现,如在 50%~86% 的 HNPCC 病例中及 10%~15% 散发性结肠癌中可检测出 MSI;MSI 现象也可在 15%~39% 散发性胃癌、70% 胰腺癌等消化道肿瘤中检出,故这些癌亦均属于 HNPCC 的癌症。它代表另一种分子致癌机制,使细胞能获得多种突变,以加速癌变。它补充和扩展了多步骤致癌的分子模式,