

骨科新进展： 骨与软组织肿瘤 诊断与治疗

Orthopaedic Knowledge Update
Musculoskeletal Tumors

〔美〕 Lawrence R. Menendez 主 编
郭 卫 主 译
曲华毅 李大森 审 校



American Academy of Orthopaedic Surgeons 授 权

天 津 科 技 翻 译 出 版 公 司 出 版

Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Tumors

骨科新进展： 骨与软组织肿瘤诊断与治疗

〔美〕 Lawrence R. Menendez 主编

郭 卫 主译

曲华毅 李大森 审校



American Academy of Orthopaedic Surgeons 授权
天 津 科 技 翻 译 出 版 公 司 出 版

著作权合同登记号:图字:02-2005-132

图书在版编目(CIP)数据

骨科新进展:骨与软组织肿瘤诊断与治疗/(美)梅内德兹(Menendez, L. R.)等著;郭卫等译. —天津:天津科技翻译出版公司, 2007. 1

书名原文:Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Tumors
ISBN 7-5433-2036-3

I. 骨... II. ①梅... ②郭... III. 肌肉骨骼系统-肿瘤学 IV. R738

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 027966 号

Copyright © 2002 by American Academy of Orthopaedic Surgeons.

All rights reserved. No reproduction, copy or transmission of this publication may be made without written permission.

中文简体字版权属天津科技翻译出版公司。

授权单位: American Academy of Orthopaedic Surgeons

出 版: 天津科技翻译出版公司

出 版 人: 蔡 颢

地 址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电 话: 022-87894896

传 真: 022-87895650

网 址: www.tsttpc.com

印 刷: 山东新华印刷厂临沂厂

发 行: 全国新华书店

版本记录: 889 × 1194 16 开本 23 印张 632 千字 配图 200 幅

2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月第 1 次印刷

定价: 100.00 元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

译 者 名 单

(按姓氏笔画排列)

王现海	曲华毅	杨 毅	李大森
李 晓	孙 馨	柳 剑	唐 顺
姬 涛	郭 卫	董 森	

中文版序

美国骨科医师协会(American Academy of Orthopedic Surgeons,简称AAOS)成立于1993年,主要面向骨科开业医师、住院医师以及护士、辅助员(Paramedics)。该会协同美国教育部门、医学会、骨科学会,以培训、继续教育为中心活动,按年度组织年会,设置教导课程,考核上述医师业务水平,颁发资格证书,保障骨科医疗质量。协会编印了大量不同层面的教材书籍,例如本书和《骨科基础科学》(*Orthopaedic Basic Science*,人民卫生出版社2001出版其第二版中译本),1993年以来出版了AAOS杂志。

AAOS 1984年开始编印骨科新进展(Orthopaedic Knowledge Update,简称OKU),1994年规划出版专题OKU系列丛书,本书,即骨与软组织肿瘤分册(*Musculoskeletal Tumors*)是此系列之一,于2002年发行。本书本着以读者为中心的教育形式,使他们获得经资深同行审定的当时5年间相关总括知识和外科原则。本书由40余名专家撰稿,分为总论、良性骨肿瘤、恶性骨肿瘤、软组织肿瘤、腺瘤骨转移5个部分,共41章,进行了系统的介绍。他们分别由知名的J. H. Healey (Memorial Sloan-Kettering癌症中心骨科主任,北京大学人民医院名誉教授),J. J. Eckardt(加州大学洛杉矶分校骨科肿瘤主任),M. C. Gebhardt(哈佛大学麻省总医院骨科副教授),E. U. Conrad(华盛顿大学骨科教授),和F. H. Sim(J. Moyo医院骨肿瘤科主任,北京大学人民医院名誉教授)编辑,主编L. R. Menendez(南加州大学骨科及外科教授)总揽其成。所列经典及注释文献,尤其值得阅读。

鉴于本书对我国骨科肿瘤医生有重要参考意义和价值,同时为了克服阅读与购买外文书籍的困难,北京大学人民医院骨与软组织肿瘤治疗中心的郭卫教授,组织全体人员在繁忙的医疗、教学和科研工作之余翻译了本书,为我国骨科肿瘤学的发展,付出了辛勤的劳动。

我期望这本有如“及时好雨”的译著早日出版,并向译者、出版者致以崇高的敬意。

冯传汉

2006年5月1日

前言

美国骨科医师协会从1984年开始编纂骨科新进展,1994年开始编纂骨科各专业的进展,目的在于提供一种实用而内容丰富的骨科专业新知识汇总,供初学者集中学习。基于这种目的,美国骨科医师协会出版委员会和骨与软组织肿瘤学组编写了本书,作为骨科新进展系列的补充。

本书是一本论述骨与软组织肿瘤诊断、治疗的参考用书,主要为有一定专业基础的执业医师提供一种比较广阔的外科基础和骨科的手术原则。住院医师和研究生也能够从本书的材料中得到有益的专业知识。

本书的内容简洁,有比较强的针对性。和“骨科新进展”丛书的其他分册一样,本书的主要内容来自近5年本专业的进展。书中各章节具有相对的独立性,经过整理后分为5个部分,分别讨论骨与软组织肿瘤诊断和治疗的基本原则、良性肿瘤、恶性肿瘤、软组织肿瘤和腺癌骨转移。各章节引用的参考文献比较多,不但有最近该方面的研究新进展,同时也列出了一些既往的重要参考文献。

除了书中的一些图表外,附带的光盘中包括150余幅图,进一步扩展了各章节的内容。

本书的作者付出了努力和耐心,特别要感谢的是本书五个部分的编者:John H. Healey, Jeffrey J. Eckardt, Mark C. Gebhardt, Ernest U. Conrad III, Franklin H. Sim。另外还有50余位编者同样为本书的编写付出了时间和精力,并且为各章节前后的连续性付出了心血。同时非常感谢骨科学会的工作人员,包括Mark Wieting, Marilyn L. Fox, Lisa Claxton Moore, David Smith, Mary Steermann, Sophie Tosta, David Stanley, Kathleen Anderson, Courtney Astle, Karen Danca, Shawn Singer。

所有参加本书的编者衷心希望本书能够为您的工作提供有用的信息,帮助您更好地治疗患者。

Lawrence R. Menendez, MD, FACS

目 录

第1部分 骨肌肿瘤学总论	(1)
第1章 肿瘤的生理学	(3)
第2章 肌肉骨骼系统肿瘤的细胞及生物学特征	(11)
第3章 肌肉骨骼系统肿瘤的分期系统	(22)
第4章 肌肉骨骼系统肿瘤的活检术	(29)
第5章 肌肉骨骼系统肿瘤的外科治疗原则	(35)
第6章 骨与软组织肿瘤的化疗原则	(48)
第7章 骨与软组织肿瘤的放疗原则	(57)
第2部分 良性骨肿瘤	(65)
第8章 良性骨肿瘤的放射学评估	(67)
第9章 良性骨肿瘤的治疗	(75)
第10章 良性成骨性肿瘤	(84)
第11章 良性软骨肿瘤	(100)
第12章 骨巨细胞瘤	(108)
第13章 骨的血管瘤	(114)
第14章 韧带样纤维瘤	(117)
第15章 瘤样病变(假瘤)	(121)
第3部分 恶性骨肿瘤	(131)
第16章 恶性骨肿瘤的影像学表现	(133)
第17章 恶性骨肿瘤手术治疗的原则	(142)
第18章 恶性骨肿瘤的辅助治疗	(151)
第19章 骨肉瘤	(167)
第20章 软骨肉瘤	(178)
第21章 尤文肉瘤	(186)
第22章 恶性纤维组织细胞瘤	(193)
第23章 Paget 病和 Paget 肉瘤	(200)

第 24 章	放射诱导肉瘤	(205)
第 4 部分	软组织肿瘤	(211)
第 25 章	软组织肿瘤影像学	(213)
第 26 章	恶性软组织肿瘤的外科治疗	(220)
第 27 章	良性软组织肿瘤的治疗	(231)
第 28 章	恶性软组织肿瘤的综合治疗	(243)
第 29 章	腹膜后软组织肿瘤的治疗	(248)
第 30 章	肢体软组织肿瘤的切除与重建	(257)
第 31 章	恶性软组织肿瘤的化疗	(266)
第 32 章	恶性软组织肿瘤的放疗	(273)
第 5 部分	腺癌骨转移	(287)
第 33 章	骨转移瘤:概论	(289)
第 34 章	转移性骨肿瘤的放射学鉴定	(297)
第 35 章	对来源不明的骨转移瘤患者的处理	(308)
第 36 章	支持措施:肿瘤转移到骨骼	(315)
第 37 章	癌症骨转移:非手术治疗	(326)
第 38 章	脊柱转移性肿瘤的外科治疗	(332)
第 39 章	髌臼和骨盆转移瘤的治疗	(339)
第 40 章	髌部和股骨近端转移瘤的治疗	(344)
第 41 章	肱骨近端转移瘤的治疗	(353)

第 **1** 部 分

骨肌肿瘤学总论

分主编: John H. Healey

第 1 章

肿瘤的生理学

序 言

肿瘤的许多表性特征已经可以被分子生物学解释了。一些表性特征可以是一个特殊基因的表达、缺乏表达或突变的结果。然而,仅靠这些来解释肿瘤的发生还远远不够。当然,生理表现最终依赖于基因的表达,但就患病个体而言,生理表现取决于宿主-肿瘤之间的相互作用。这种相互作用不仅依赖于宿主、肿瘤特定的基因表达,基因表达产物的动态相互作用,而且还依赖于宿主的免疫、营养状态以及肿瘤间质压力增高等诸因素。本章将广泛讨论肿瘤生长及转移机理。

恶性肿瘤的基本特征是具有无限增殖及转移能力。正常情况下,细胞的生长受到严格的调控。正常的细胞分裂有限的次数后就会衰老。细胞分裂时,DNA 精确复制是最重要的。正常情况下,细胞监测到 DNA 复制出错时,细胞周期会停滞,这时,出现的 DNA 复制错误会被修复,否则细胞会凋亡。当上述两种机制均不能发挥作用时,细胞就可能发生恶

性变。大量的基因控制着细胞周期,其中有些基因在细胞周期中起关键的调控作用。一些经典的单基因缺陷性恶性肿瘤就是这类基因出现缺陷所导致的。细胞周期调控丧失后,许多其他的基因也会发生变异,整个细胞群生长失去控制。

因为多数恶性肿瘤患者最终死于肿瘤转移,所以研究肿瘤的转移能力最具有临床意义。恶性肿瘤的局部生长和远隔转移之间具有内在的联系。研究表明,肿瘤的血管形成过程对肿瘤的生长及转移意义重大。肿瘤的血管形成过程是肿瘤细胞与正常细胞相互作用的结果。当然,这种相互作用也是通过基因表达实现的。为了维持生长,肿瘤细胞能够从周围正常的组织中招募形成新的血管。肿瘤新生血管形成过程实际上是肿瘤转移的一个环节。要出现远隔转移,肿瘤细胞必须首先进入宿主循环系统。一般认为,新生血管的通透性较高,能够允许肿瘤细胞进入血液循环中。然后,进入血液循环后的肿瘤细胞需要在其他部位黏附生长。肿瘤细胞必须能够黏附于这个部位新形成的内皮细胞及细胞外基质,招募更多的血管,逃避所有的宿主免疫反应,才能在新的微环境下生长,形成远隔转移灶。下面将详细讨论这些过程。

肿瘤发生

形成具有转移能力的肿瘤需要很多步骤,至少累积几个遗传改变后才能形成肿瘤。当细胞在遗传学上变得不稳定时,那些生长快的细胞就会选择性地生存下来。这个过程有些像在培养基上筛选菌株。据推测,这些遗传学改变可被归结为以下6类,每一类都代表了肿瘤生理的一个方面(见图1.1):①生长信号自给自足,②对生长抑制信号不敏感,③逃避细胞程序性死亡(凋亡),④无限复制能力,⑤持续血管形成,⑥侵袭及转移能力。目前通过基因列阵分析及信息学技术能够有效、全面地分析基因表达及变异情况。

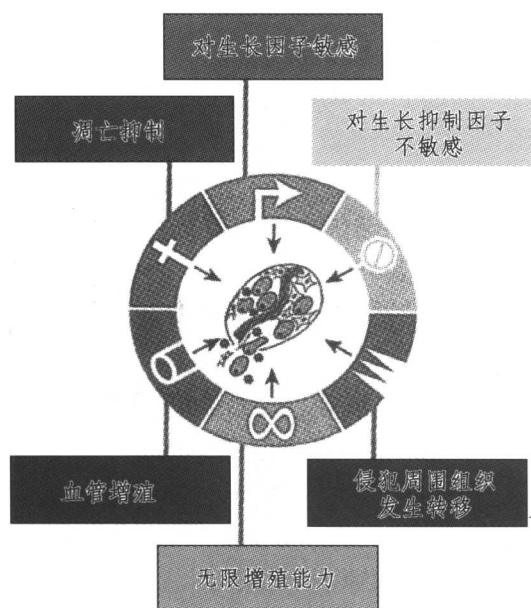


图1.1 恶性肿瘤特性的分类。多种遗传学异常可导致这些性状。

生长因子的自给自足

这涉及了编码生长因子、生长因子受体及其下游信号的基因。肿瘤细胞本身可以分泌这些因子,也可以诱导正常的间充质细胞或炎症细胞分泌有利

于肿瘤细胞生长的因子。这类基因产物包括血小板衍生生长因子、肿瘤生长因子 α 、表皮生长因子受体HER2/neu以及RAS等。这些生长因子可以是正常蛋白或变异蛋白,也可以是具有全新功能的融合蛋白。生长因子通路可以刺激细胞增殖。

对生长抑制信号不敏感

直接或间接控制细胞周期的基因发生功能性变异后,异常表达的细胞周期调节蛋白以及细胞周期调节蛋白依赖性激酶会导致细胞对生长抑制信号不敏感。G0期的细胞不分裂;细胞分裂时,细胞周期启动,依次经过G1期、S期、G2期、M期。生长刺激或抑制信号的综合作用结果最终决定细胞周期是否启动。具体地说,Rb蛋白的磷酸化状态决定了细胞是否由G1期进入S期。Rb基因及其上下游的许多基因的突变均可导致细胞生长失控。

逃避细胞程序性死亡(凋亡)

当细胞内的感受器测得的细胞损伤信号达到一定水平时,细胞内的效应器会诱导细胞自我毁灭,这就是细胞凋亡或程序性死亡。细胞分裂过程中,DNA复制出现错误后,细胞周期会停滞,细胞内的DNA错误修复机制启动。然而,当DNA损伤广泛,难以修复时,细胞会自我毁灭。这个过程需要30~120分钟。细胞死亡最终需要细胞内被称为半月胱天冬酶(caspase)的一个蛋白酶家族。这些酶可以破坏亚细胞结构、细胞器以及DNA。p53是这个通路中关键因子。如果p53发生变异,细胞感知并修复DNA缺陷的能力就会丧失。遗传不稳定、丧失检查点、DNA修复机制缺陷以及逃避凋亡是细胞获得异常基因表达、表现恶性性状的前提。

无限复制能力

以上三方面的因素还不是导致肿瘤发生的充分条件。通常情况下,细胞仅能够倍增60~70次。这是因为正常的细胞复制过程中,染色体会逐渐缩短,

后者决定了细胞倍增的次数限制。在聚合酶的作用下进行 DNA 复制时,染色体的末端不会被复制。一旦这种染色体缩短达到一定程度,细胞就会衰老或凋亡。端粒酶是一种催化酶,具有在染色体末端添加丢失的核酸的能力。肿瘤细胞端粒酶活性增加,这导致了肿瘤细胞无限分裂。

持续血管形成

持续血管形成是目前研究的热点。理论上,细胞只有在距离毛细血管 100 μ m 的范围内才可能生存。实际上,如果没有新生血管生成,肿瘤灶只能生长至 1~3mm 大小(见图 1.2)。在正常的组织中,血管形成受一系列正性及负性信号的综合控制。第一个被发现的血管生成因子前体分子是成纤维细胞生长因子,这种因子是在一例软组织瘤标本中分离出的。后来人们发现了其他的血管生成因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)及其受体。VEGF 包括四个家族,VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C,以及 VEGF-D。VEGF-A 似乎最为重要,其对于血管内皮细胞具有特异性的促分裂作用,同时还具有抗凋亡活性。多数肿瘤分泌 VEGF,VEGF 作为一种介质可以诱导新生血管长入。应用抗 VEGF 抗体或受体阻滞剂可以阻断这个旁分泌回路。低氧能够促使 VEGF 的表达量增高。

与上述促血管生成剂相对应,组织内还存在许多血管生成抑制因子,包括凝血酶敏感素-1、血管他丁、内皮他丁、血管内皮生长抑制因子、抗血栓素 III 等等。抑癌基因缺失会导致血管生成抑制因子的水平下降,而癌基因能够使血管生成抑制因子表达水平升高。由于肿瘤细胞是不断变异的,所以细胞会不断出现新性状,这可能是导致肿瘤治疗失败的原因之一。另外,肿瘤间质压力增高会阻碍肿瘤治疗药物到达肿瘤内部特别是肿瘤核心部位。相比之下,抗血管生成疗法具有以下两个优点:一是其直接作用与新生血管,作用靶点是正常细胞,而不是肿瘤细胞;二是抗血管生成药物发挥作用的部位是肿瘤周围的正常组织。

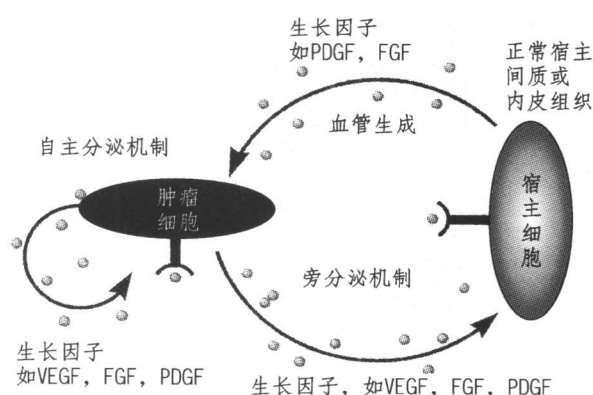


图 1.2 肿瘤细胞与宿主细胞的旁分泌及自分泌刺激导致了血管生成。FGF,成纤维细胞生长因子;PDGF,血小板衍生生长因子;VEGF,血管内皮细胞生长因子。

侵袭及转移

正常情况下,细胞间的黏附分子及整联蛋白将相邻细胞及其周围基质连接在一起,肿瘤细胞丧失了上述连接分子,因此能够脱离原发部位在其他部位形成集落。上皮细胞钙黏蛋白是一种黏附分子,具有偶联相邻细胞的作用,其功能失常可导致细胞丧失接触性抑制。

蛋白酶能够降解细胞外基质,其活性增高可能与肿瘤转移有关。肿瘤转移时,细胞必须穿过基底膜和基质才能进入血管。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)能够降解基底膜和基质,血管形成时,其活性增高。生殖、胚胎形成、伤口愈合、血管形成、肿瘤浸润及转移均与 MMP 有关。MMP 的活性受金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)的调控。软组织瘤的转移扩散与 MMP 活性增高及 TIMP 水平降低有关。血管生成过程也需要细胞外基质降解。VEGF 的分泌会刺激血管内皮细胞生长并分泌 MMP,后者会降解细胞外基质,这有利于肿瘤细胞转移。MMP 的活性在肿瘤转移和血管生成时均增高的事实表明,肿瘤转移与血管生成是密切相关的。

肿瘤细胞脱离原发肿瘤,进入循环系统,到达其他部位后离开循环系统,在新的部位招募血管形成

染有关;宫颈癌与人类乳头状瘤病毒感染有关;肝癌与乙型肝炎病毒感染有关;胃癌与幽门螺杆菌感染有关等等。感染导致的炎症可诱导细胞增殖,导致基因变异,因而可能具有直接致癌作用。感染还可以抑制免疫系统,间接致癌。

病毒的基因与基因产物能够与宿主的染色体基因组相互作用而导致癌症。人类乳头状瘤病毒产生的 E6 蛋白能够结合并灭活 p53 蛋白,这在功能上相当于 p53 失活突变。逆转录病毒能够将其遗传物质整合到宿主的基因组中。幽门螺杆菌引起的慢性炎症能够致癌,但其致癌作用依赖于宿主的 HLA 类型。人类免疫缺陷病毒导致的细胞毒性免疫力(细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 反应)下降或免疫抑制均可导致病毒相关的肿瘤。免疫力下降后,并发新的感染及出现肿瘤的可能性均增加。虽然慢性骨髓炎并发窦道后可导致鳞状细胞癌,但目前普遍认为感染一般不会导致肌肉骨骼系统肿瘤。

免疫与肿瘤

免疫疗法可以作为一种肿瘤治疗策略。20 世纪初,William B. Coley 开始应用肿瘤免疫治疗。William B. Coley 曾治疗过一例头颈部肉瘤的患者。这名患者由于肿瘤复发多次行肿瘤局部切除术,后来手术后并发了伤口感染。意外的是,肿瘤却因为感染而消退了,并且随访了 7 年无复发迹象。这项发现使得 William B. Coley 开始有意在肿瘤内注射培养的细菌来刺激患者自身对肿瘤的免疫反应。

有些情况下,一些肿瘤如恶性黑色素瘤或肾细胞癌本身能够引发机体的免疫反应,而干扰素、白介素-2 等可以增强这种免疫反应。肿瘤疫苗可以刺激宿主机体产生细胞免疫。肿瘤疫苗是处理过的肿瘤细胞或与各种佐剂共同被呈递的肿瘤抗原。要诱发细胞免疫,需要肿瘤相关抗原(TAA)。TAA 是通过细胞蛋白溶解机制由肿瘤细胞蛋白衍生得到的多肽。不仅肿瘤表达 TAA,正常情况下一一些免疫受保护部位(如睾丸)也可以表达 TAA。从点突变或染色

体易位导致的变异蛋白,通常低表达但在肿瘤内高表达的蛋白,以及病毒蛋白(病毒导致的肿瘤表达)中均可衍生出 TAA。一些骨科肿瘤具有特征性的染色体易位,如尤文肉瘤的 EWS-FLI1、滑膜肉瘤的 SYT-SSX1 等。这些染色体易位所表达的特异性融合蛋白为免疫治疗提供了有效的靶点。

由抗原呈递细胞(APC)的主要组织相容性 HLA 分子与共刺激分子共同呈递 TAA 是诱导产生免疫反应的前提。这要求 TAA 需要具有一定的理化特性,既对 HLA 分子具有高亲和力,还要有较长的溶解半衰期。因此肿瘤抗原也被称为 HLA 限制性抗原,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 复合体存在于肿瘤细胞表面。正常情况下低表达的蛋白,在肿瘤细胞高表达时,其衍生物也可以作为免疫治疗的有效靶点。

肿瘤的免疫治疗已经被成功应用于恶性黑色素瘤。目前人们正努力将这种方法应用于包括肉瘤在内的其他恶性肿瘤的治疗。现在尚未研究清楚恶性黑色素瘤细胞免疫源性较强的原因。人们最先从恶性黑色素瘤细胞瘤中分离出了肿瘤抗原。这些肿瘤抗原也包括了一些通常情况下限制表达的正常蛋白,包括 MART-1/Melan A、酪氨酸激酶、gp75(或 TRP-1)以及 TRP-2 等。编码这些蛋白的基因分别属于 MAGE、BAGE 和 CAGE 家族。突变后的蛋白,包括变异后的 β -连环蛋白、MUM1、细胞周期素依赖性激酶-4、HLA-A2 以及 hsp70-2 等,经过处理也可以变成肿瘤抗原。这些正常的和变异后的蛋白被降解成 9~10 个氨基酸左右的肽段后,最终出现在细胞表面,并与 HLA 分子相结合。早期的研究中,肽段就是从肿瘤中提取的 HLA 分子上洗脱下来并被测序的。现在已经能够预测哪些肽段序列对 HLA 分子的亲和力较高,并能够从那些肿瘤高表达的蛋白中筛选出肿瘤抗原。

(肿瘤)过继免疫治疗的目的是产生自体或同种异体能够杀伤肿瘤细胞的 CTL。最早人们观察到一些肿瘤组织内存在淋巴细胞浸润,这些淋巴细胞对肿瘤细胞具有特异性细胞毒性作用。过继免疫治疗就是通过优化肿瘤抗原呈递过程、优化细胞因子微环境来有意的扩大这种细胞免疫反应,特异性的

杀死肿瘤细胞。应用饲养细胞、细胞因子以及与抗原呈递细胞结合的 TAA 培养外周血单核细胞,可以得到能够特异性识别肿瘤抗原的 CTL 克隆。由于某些未知的原因,一些个体或肿瘤不能针对特定的抗原-HLA 复合体产生免疫反应。多数个体能够对表达抗原的肿瘤产生具有高度特异性的 CTL,因此应用同种异体的 CTL 具有一定的优势。虽然存在异体 CTL 与正常细胞发生交叉反应以及引发移植物抗宿主反应的可能,但由于 CTL 的特异性极高,实践中并未观察到这些并发症。

应用上述免疫疗法治疗其他的肿瘤同样有效。目前,过继免疫治疗已被成功应用于肾细胞癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌及卵巢癌的治疗。理论上,只要肿瘤表达一定的 HLA 分子与肿瘤抗原,这种治疗方法就会有效。肿瘤逃避免疫反应的一种比较简单的方法就是停止表达 HLA 分子。同样,抗原处理及提呈过程的任何环节出现问题均可以导致免疫识别失败。即使抗原呈递过程正常,肿瘤细胞也可以通过其他方式来逃避免疫反应。一种方式是分泌具有免疫抑制作用的细胞因子。由于 T 细胞与肿瘤细胞之间的免疫反应必须依赖细胞表面某些特定的蛋白来完成,改变这些蛋白的表达状态可以抑制免疫反应。

肿瘤细胞分裂并逐步累积遗传变异的同时,那些能够逃避机体免疫反应的细胞逐渐被筛选保留下来。因此,当肿瘤发展到临床可见的程度时,它肯定也就具有相当的逃避免疫监视的能力。应用免疫治疗,首先必须解决肿瘤逃避免疫监视的问题。由于同种异体 CTL 在体外培养过程中应用了存在于抗原呈递细胞表面的高浓度肽段与外源性细胞因子,上述免疫逃避机制可能其临床疗效影响不大。同种异体 CTL 疗法有可能被应用于包括肉瘤在内的多种肿瘤的治疗。然而,对于那些不表达 HLA 分子的肿瘤和那些存在抗原漂移的肿瘤,这种方法可能无效。

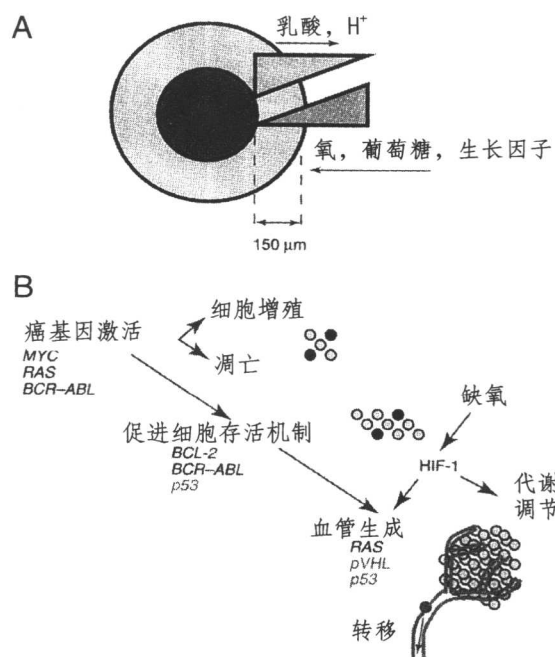


图 1.5 A,球状的肿瘤病灶中,肿瘤细胞代谢产物的浓度呈阶梯状排列。球形病灶的核心部位是细胞。B,肿瘤组织低氧代谢所产生的一些效应。

肿瘤对治疗的反应

传统的化疗药物必须能够进入细胞,通过干扰一个关键细胞生理环节杀死细胞才能有效治疗肿瘤。多种因素能够干扰药物进入细胞。肿瘤间质压力增高与边缘性血供是药物输送的物理屏障。肿瘤被禁锢在狭小的解剖间室内生长、肿瘤血管渗漏,以及无氧糖酵解均可导致肿瘤间质压力增高。虽然肿瘤能够招募形成新的血管,但肿瘤血供还是远远无法满足肿瘤生长的需要。肿瘤内经常出现低氧状态,葡萄糖被无氧酵解成乳酸,而不是被分解成水和二氧化碳。二氧化碳能够迅速溶解被血液带走,而乳酸是一种离子,会增加组织内的渗透压。由于渗透压增高导致的间质液对流可以带走肿瘤细胞,因此乳酸的产生与肿瘤的转移扩散具有相关性。低氧状态也可以改变基因表达,影响细胞代谢过程。低氧状态还能影响到一些与肿瘤恶性表型直接相关的

传导通路。低氧状态能够上调低氧诱导因子-1 的表达,后者通过上调 VEGF 的表达诱导血管形成。由此可见,低氧状态与肿瘤代谢、肿瘤组织渗透压、肿瘤对治疗的反应、新生血管形成、肿瘤转移等多个生物学过程密切相关。

多耐药基因 1 (MDR1) 的表达可导致肿瘤化疗耐药,这是正常基因表达导致化疗耐药的经典例证。MDR1 编码的蛋白是一种跨膜泵,能够阻碍药物在细胞内积聚。对于成骨肉瘤和尤文肉瘤而言,MDR1 表达增高与肿瘤对化疗的反应程度及患者的生存率呈负相关。

结 论

单纯从细胞或基因的角度来研究肿瘤是远远不够的。目前的趋势是从生物整体水平来研究肿瘤。肿瘤是一个异质性的细胞群,多种不同肿瘤细胞的相互作用最终决定肿瘤的生物学行为。多种肿瘤细胞在一起作为一个整体,能够表现出一些仅凭细胞数量累加不能得到的功能。肿瘤细胞不断进化获得新性状的能力与细胞遗传不稳定、DNA 修复机制缺损,以及细胞周期调节因子等因素有关。另外,治疗措施以及机体免疫反应均可对肿瘤细胞群产生一种选择性压力,肿瘤对这种压力的适应能力也与上述三个因素有关。因此,一个特定的肿瘤患者是否可以治愈取决于多种因素。最近发现异质性的肿瘤细胞与正常的宿主细胞之间存在某种特殊的相互作用。肿瘤细胞对正常宿主细胞作用的最终结果是促进了肿瘤生长。这项发现具有临床应用前景,人们正在试图通过应用抗血管生成剂抑制新生血管生成来治疗肿瘤。这种治疗的原理是阻断正常细胞对肿瘤信号的反应,治疗的靶细胞是正常宿主细胞。

肿瘤细胞获得的遗传变异与宿主基本的遗传素质共同决定着肿瘤与宿主相互作用的结果。应用信息学工具和基因列阵分析技术对肿瘤和宿主的基因表达进行全面彻底的研究后,人们会更加彻底地了解肿瘤生理学。宿主和肿瘤在遗传学方面存在特殊

组合方式,针对这种组合设计治疗策略是未来的趋势。

(Richard M. Terek 著,李大森 郭卫 翻译)

评注参考文献

1. Chambers AF: The metastatic process: basic research and clinical implications. *Oncol Res* 1999; 11:161 - 168.

作者深入回顾了恶性肿瘤转移的体内实验研究文献。文章讨论了肿瘤细胞在循环系统中的生存、肿瘤细胞血管外迁移、肿瘤细胞休眠、手术治疗时机的选择等因素对治疗的意义。

2. Dang CV, Semenza GL: Oncogenic alterations of metabolism. *Trend Biochem Sci* 1999;24:68 - 72.

作者回顾了传统的代谢生物化学、肿瘤的遗传学改变、低氧以及血管生成之间的关系。

3. Forget MA, Desrosiers RR, Beliveau R: Physiological roles of matrix metalloproteinases: implication for tumors growth and metastasis. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77: 465 - 480.

文章以伤口愈合和恶性肿瘤为例,回顾了正常生理状态和病理状态下降解细胞外基质的蛋白酶在细胞迁移、增殖、血管生成过程中的作用。

4. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57 - 70.

这篇论文试图将目前已知的、繁杂的分子遗传学知识归为六大类。这篇文章是本章的基础。

5. Hayflick L: Mortality and immortality at the cellular level: A review. *Biochemistry* 1997;62:1180 - 1190.

文章回顾了细胞逃避衰老和无限增殖之间的关系。文章作者是第一个发现上述关系的人。

6. Kerbel RS: Significance of tumor-host interactions in cancer growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1995; 14:259 - 262.

这是一篇较早的综述。文章从机体整体角度出发,综合回顾了肿瘤进展和转移机理,提出应进一步加强体内研究。

7. Kerbel RS: Tumor angiogenesis: Past, present, and near future. *Carcinogenesis* 2000; 21:505 - 515.

作者精彩综述了肿瘤血管生成的研究历史、促血管生成因子及其受体的发现过程,以及应用血管生成抑制因子治疗肿瘤的可能性。