

实用

SHIYONG

ZHONGLIU ZHUANYIXUE

肿瘤转移学

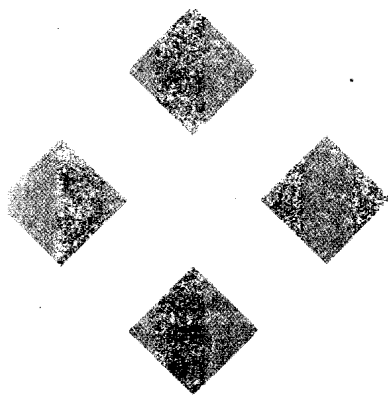
◆ 王文萍 主编
◆ 李佩文 主审
姜良铎

辽宁科学技术出版社
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

SHIYONGZHONGLIUZHUANYIXUE

实用 肿瘤 转移学

◇ 王文萍 主编
◇ 李佩文 姜良铎 主审



辽宁科学技术出版社

· 沈阳 ·

图书在版编目(CIP)数据

实用肿瘤转移学/王文萍主编. —沈阳:辽宁科学技术出版社, 2003. 3

ISBN 7-5381-3787-4

I. 实... II. 王... III. 肿瘤转移-研究
IV. R73-37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 071214 号

出 版 者: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路 25 号 邮编: 110033)

印 刷 者: 阜新市印刷总厂

发 行 者: 各地新华书店

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

字 数: 600 千字

印 张: 23.5

印 数: 1~3000

出版时间: 2003 年 3 月第 1 版

印刷时间: 2003 年 3 月第 1 次印刷

责任编辑: 寿亚荷 许 平

封面设计: 庄庆芳

版式设计: 于 浪

责任校对: 姚喜荣

定 价: 45.00 元

联系电话: 024-23284360

邮购咨询电话: 024-23284502

E-mail: lkzsb@mail.lnpgc.com.cn

http://www.lnkj.com.cn

主 编	王文萍			
主 审	李佩文	姜良铎		
副主编	王垂杰	刘 放	李 忠	贾立群
编 委	王文萍	王垂杰	李 忠	贾立群
	王晓彬	丁秀杰	于 洪	于 彤
	刘 放	朴浩哲	李亚男	李振东
	宋 纯	金 峰	胡 滨	邢 浩
	张庆彤	尚 海	孟庆凯	赵宜良
	华向东	杨 巍	徐成钧	曾 威
	曾庆东	曾 宇	韩晓惠	潼德惠

序

恶性肿瘤的发病率呈日益升高的趋势,随着环境、精神及不良生活习惯等诸多因素的综合作用以及人口老龄化的提前到来,目前恶性肿瘤的高发病率尚无扼制,据卫生部卫生统计信息中心公布,城市恶性肿瘤的死亡率由1994年的128.08/10万,上升至2001年的135.59/10万,病死死亡顺位由1997年以前的第二位上升为第一位,而且我国城市人口已超过半数。因此,肿瘤临床的负荷和压力是很大的,其前景也是不容乐观的。

中国肿瘤患者的就诊时间一般偏晚,这就给肿瘤转移造成了机会。曾有人从生物学角度分析,认为肺癌患者从发现症状及出现可测量的肿物,已走完了生物学过程的 $\frac{2}{3}$,而且目前肺癌、乳腺癌及前列腺癌等均有明显的升高趋势,这些肿瘤又是容易转移的病种,这给临床治疗带来了诸多新的问题。所以,研究肿瘤转移对控制肿瘤生长,延长患者生存时间,提高生存质量都具有重要的价值。

然而研究肿瘤转移不是轻而易举的事,首先目前肿瘤发生的诸多机理尚不明确,研究肿瘤转移是比研究肿瘤机理更加复杂的课题,临床现象错综复杂,机理探讨众说纷纭,研究手段层出不穷,但是肿瘤转移确实是目前迫切亟待解决的重大疑难课题,敢于啃这个硬骨头的人不多,专门敢于涉及此项大业的人也寥寥无几。

王文萍教授敢于在肿瘤转移学上进行探讨实难可贵,作为临床医生热盼有更多的学者在肿瘤的机理探讨、临床治疗、中西医结合方面做更多的工作,为提高临床治疗效果提供更多的手段。王文萍博士是勇于探索的中青年主任医师,曾在外国留学,在临床与基础研究方面知识渊博。本书分别以容易发生转移的原发性恶性肿瘤和容易成为转移性脏器的转移性肿瘤为中心进行研讨,为求从各个方面探求肿瘤转移的规律,期望对临床工作者在诊断、治疗及预后方面有一定的指导作用,是一本值得参考借鉴的肿瘤转移学专著。祝愿本书为肿瘤临床工作做出贡献。



前言

肿瘤转移是恶性肿瘤生物学特征之一,也是肿瘤临床治疗的难题。据报道,60%以上的恶性肿瘤患者于初次诊断时已发现有转移。在临床肿瘤患者中,约有80%~90%以上死于侵袭和转移。可以说肿瘤转移最终成为大多数肿瘤患者的死亡原因。

肿瘤转移是一个十分令人关注的问题,有人提出如果肿瘤不存在转移,则谈不上肿瘤的良、恶性之分。就肿瘤转移本身而言,转移途径不同、转移机理复杂、临床表现各异、处理方法不同。因此要求从事肿瘤工作的专业医务人员,应当全面掌握相关知识,并且要与各有关学科相互协作、密切配合。值得注意的是肿瘤转移的发生不是随机的,肿瘤转移具有一定的规律性。掌握有关肿瘤转移的特点及规律,对临床实践具有重要意义。肿瘤转移作为肿瘤学的一部分,它的研究意义和价值并不比治疗肿瘤逊色。为此,我们组织了研究肿瘤及肿瘤转移的临床人员,编写了《实用肿瘤转移学》。

本书共分三篇,上篇为概论,详细地论述了肿瘤转移的流行病学、临床特点、转移途径、转移机制以及肿瘤转移的诊断与治疗。中篇基本包括了常见容易发生转移的恶性肿瘤,并且以转移部位为纲,以流行病学、转移途径、临床特点、诊断要点、治疗策略、治疗特点及预后为目的,详细介绍了各种肿瘤的淋巴结转移、骨转移、脑转移、胸膜转移、皮肤转移、肾上腺转移、肝转移、腹腔转移以及特殊部位的转移情况。下篇针对容易成为转移性脏器的转移性肿瘤,从流行病学、转移途径、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预后七个方面,做了详细论述。本书在编排上力求实用为主,重点突出。

有关肿瘤转移方面的专著甚少,只是在肿瘤方面的基础及临床专著中,插有肿瘤转移方面的章节,因此本书在流行病学方面做了详细介绍,以期读者对恶性肿瘤的转移及转移性肿瘤有全貌的了解;由于本书面向临床医师,因此我们对诊断和治疗的可操作性做了重点阐述,以期临床医师能够随读随用;由于肿瘤转移患者分布临床各科,因此在治疗方面特推出治疗策略一栏,以期各学科临床医师在肿瘤转移的治疗方面有个纲领性认识;由于肿瘤学的发展日新月异,为了力求资料不失时效,本书在一年内写成。我们的目标是以不懈的努力做到实用易懂,珍惜读者的每一分钟。限于作者水平和精力,本书难免有疏漏谬误之处,衷心希望读者给予斧正。

本书在编写过程中承蒙中日友好医院李佩文教授做序并主审、北京中医药大学姜良铎教授主审,还得到许多国内外肿瘤专家安达勇、徐惠绵、李连昆、王辉等的倾心指导,辽宁科学技术出版社领导和编辑对本书的出版给予了大力支持。对于上述专家和部门的关心和帮助,特致衷心感谢。

编著者

2002年8月

目 录

上篇 概 论	1		
第一章 概述	1		
第一节 肿瘤转移的流行病学	1	第三节 肺转移	92
第二节 肿瘤转移的临床特点	1	第四节 骨转移	95
第三节 肿瘤转移途径	3	第五节 肝转移	99
第四节 肿瘤转移机制	5	第六节 脑转移	101
第五节 肿瘤转移诊断	18	第七节 皮肤转移	102
第六节 肿瘤转移治疗	25	第八节 胸膜转移	105
		第九节 卵巢转移	106
		第十节 转移性乳腺癌的内科治疗	107
中篇 恶性肿瘤的转移	40		
第二章 肺肿瘤的转移	40	第五章 胃癌的转移	117
第一节 概述	40	第一节 概述	117
第二节 淋巴结转移	42	第二节 淋巴结转移	123
第三节 骨转移	52	第三节 腹膜转移	127
第四节 脑转移	56	第四节 肝转移	128
第五节 胸膜转移	61	第五节 肺转移	131
第六节 皮肤转移	63	第六节 卵巢转移	132
第七节 肾上腺转移	64	第七节 骨转移	134
第八节 肝转移	65	第八节 胃癌转移的综合治疗	135
第九节 腹腔转移	65		
第十节 特殊部位的转移	66	第六章 大肠肿瘤的转移	139
第三章 肝肿瘤的转移	69	第一节 概述	139
第一节 肝内转移	69	第二节 肝转移	139
第二节 肝外转移	77	第三节 淋巴道转移	154
第三节 肝癌转移的辅助治疗	78	第四节 肺转移	159
第四章 乳腺肿瘤的转移	81	第五节 骨转移	160
第一节 概述	81	第六节 卵巢转移	163
第二节 淋巴结转移	84	第七节 腹膜转移	165
		第八节 少见部位的转移	166
		第九节 大肠肿瘤转移的综合治疗	166
		第七章 鼻咽癌的转移	170
		第一节 概述	170

第二节 淋巴结转移	170	第三节 肝转移	212
第三节 骨转移	175	第四节 肺转移	213
第四节 肺转移	176	第五节 骨转移	213
第五节 肝转移	177	第六节 膀胱肿瘤转移的综合治疗	215
第六节 脑转移	178		
第七节 鼻咽癌转移的综合治疗	178	第十二章 甲状腺癌的转移	216
第八章 食管癌的转移	182	第一节 概述	216
第一节 概述	182	第二节 淋巴结转移	216
第二节 淋巴结转移	183	第三节 远处转移	219
第三节 肝转移	186	第十三章 喉癌的转移	221
第四节 脑转移	187	第一节 概述	221
第五节 骨转移	187	第二节 淋巴结转移	221
第六节 腹腔转移	187	第三节 远处转移	225
第七节 食管癌转移的综合治疗	187	第四节 种植转移	226
		第五节 喉癌转移的综合治疗	226
第九章 子宫颈癌的转移	190	第十四章 卵巢癌的转移	228
第一节 概述	190	第一节 概述	228
第二节 周边组织的蔓延	192	第二节 淋巴结转移	228
第三节 淋巴结转移	195	第三节 腹腔转移	230
第四节 肺转移	197	第四节 局部蔓延	236
第五节 骨转移	198	第五节 脑转移	236
第六节 肝转移	198	第六节 肺转移	236
第七节 卵巢转移	199	第七节 肝、脾转移	236
第八节 子宫颈癌转移的辅助治疗	199	第八节 胸腔转移	237
		第九节 卵巢癌转移的综合治疗	237
第十章 肾肿瘤的转移	202	下篇 转移性肿瘤	240
第一节 概述	202	第十五章 转移性肝肿瘤	240
第二节 淋巴结转移	202	第一节 流行病学	240
第三节 肺转移	205	第二节 转移途径	241
第四节 骨转移	205	第三节 临床表现	241
第五节 肾上腺转移	206	第四节 诊断	241
第六节 肝转移	206	第五节 鉴别诊断	242
第七节 肾肿瘤转移的综合治疗	207	第六节 治疗	243
		第七节 预后	244
第十一章 膀胱肿瘤的转移			
第一节 概述	208		
第二节 淋巴结转移	208		

第十六章 转移性肺肿瘤	246	第二十章 腹膜腔转移	302
第一节 流行病学	246	第一节 流行病学	302
第二节 转移途径	246	第二节 转移途径	302
第三节 临床表现	247	第三节 临床表现	305
第四节 诊断	248	第四节 诊断	306
第五节 鉴别诊断	250	第五节 治疗	309
第六节 治疗	251	第六节 预防	311
第七节 预后	257		
第十七章 转移性骨肿瘤	259	第二十一章 心包转移	313
第一节 流行病学	259	第一节 流行病学	313
第二节 发生机理	259	第二节 形成机制	313
第三节 转移途径	261	第三节 临床表现	314
第四节 临床表现	261	第四节 诊断	315
第五节 诊断	261	第五节 鉴别诊断	319
第六节 鉴别诊断	267	第六节 治疗	321
第七节 治疗	268	第七节 预后	328
第十八章 转移性颅内肿瘤	277	第二十二章 转移性肾上腺肿瘤	330
第一节 流行病学	277	第一节 流行病学	330
第二节 转移途径	277	第二节 转移途径	330
第三节 病理及病理生理	278	第三节 临床表现	331
第四节 临床表现	280	第四节 诊断	331
第五节 诊断	280	第五节 鉴别诊断	331
第六节 鉴别诊断	283	第六节 治疗	332
第七节 治疗	283	第二十三章 转移性卵巢肿瘤	333
第八节 实验研究前沿	287	第一节 流行病学	333
第九节 预后	287	第二节 转移途径	333
第十九章 胸膜转移	289	第三节 临床表现	334
第一节 流行病学	289	第四节 诊断	335
第二节 形成机制	289	第五节 治疗	336
第三节 临床表现	290	第六节 预后	337
第四节 诊断	290	第二十四章 转移性皮肤肿瘤	338
第五节 鉴别诊断	293	第一节 流行病学	338
第六节 治疗	294	第二节 转移途径	338
第七节 预后	300	第三节 临床表现	339
		第四节 诊断	340

第五节 鉴别诊断	342	第一节 概述	348
第六节 治疗	343	第二节 浅表部位的原发灶不明转移癌	350
第七节 预后	345	第三节 内脏器官的原发灶不明转移癌	358
第二十五章 原发灶不明的转移癌	348		

上篇 概论

第一章 概述

肿瘤转移指恶性肿瘤细胞脱离原发部位,通过各种渠道转运到不连续的靶组织继续增殖生长成同样性质肿瘤的过程。原有的肿瘤称为“原发瘤”,新形成的肿瘤称为“继发瘤”或“转移瘤”。肿瘤转移是恶性肿瘤的特征之一。

第一节 肿瘤转移的流行病学

肿瘤转移是恶性肿瘤生物学特征之一,也是肿瘤临床治疗的难题。有人统计 60% 以上的恶性肿瘤患者于初次诊断时已发现有转移。如美国每年诊断约 80 万实体瘤患者,而当时发现有肿瘤转移者为 50 万。我国肿瘤患者中,80% 的人最终进入晚期阶段,在这些人的周围血中 8.6% 能查到癌细胞。临床肿瘤患者约有 80% ~ 90% 以上死于侵袭和转移。也就是说肿瘤转移最终成为大多数肿瘤患者的死亡原因。

第二节 肿瘤转移的临床特点

一、肿瘤转移的规律性

肿瘤细胞的转移是肿瘤患者丧生的根本原因,是肿瘤治疗中最大的难题。值得注意的是肿瘤转移的发生不是随机的,肿瘤转移有转移途径的倾向性,也有转移几率及发生转移时间的差别。某些肿瘤具有一定的器官转移倾向性。掌握肿瘤转移的特点及规律,对临床实践有重要意义。能够了解容易发生转移的肿瘤和不常发生转移的肿瘤,能够区分倾向于不同转移途径(淋巴道、血道、种植性转移)的不同肿瘤,能够分析是多中心性发生的多发性肿瘤和肿瘤转移,能够掌握发生转移的器官组织和不易发生转移的器官组织,从

肿瘤的一般转移规律追索原发性肿瘤,了解某些肿瘤特殊转移规律。

(一)转移性肿瘤生物特性

转移与原发瘤相隔一定距离,即不具连续性,借此可与肿瘤浸润导致的直接蔓延相区别。多数情况下转移瘤呈多个,罹及的淋巴结往往由近及远,顺次发展。血道转移者受累器官多表现为分散的、近包膜的球形结节。多数转移瘤保留其原发瘤的生物学特性,借此可对其进行追索,如粘液腺癌保留粘液,肝细胞癌有胆汁分泌,甲状腺腺癌有胶样物质,黑素瘤有黑素颗粒等。

(二)肿瘤转移途径的特点

不同类型的肿瘤其转移途径的倾向性不同的,发生淋巴道转移多为癌症早期,发生血道转移的,多为肉瘤,也少于癌症中、晚期。根据肿瘤转移的规律,可了解倾向于不同转移途径(淋巴道、血道、种植性转移)的不同肿瘤。

(三)发生肿瘤转移器官的特点

肿瘤转移早期有其特异的亲和性器官,如结肠癌易转移到肺和肝,乳腺癌易转移到肺、骨和脑,脑肿瘤极少发生颅外转移,而脑却是其他肿瘤转移的好发靶器官。动物实验也证明肿瘤细胞具有选取在某种特殊器官部位停留并生长的能力。肿瘤转移特点与肿瘤细胞本身的生物学特性有一定关系,见表 1-1。肿瘤的这种器官转移倾向性其机理尚不太清楚,可能与肿瘤细胞生物学特性,器官组织结构、血流、生化环境(氧化、营养)、受压及操作情况以及宿主局部防御功能有关。

(四)肿瘤转移发生与受累器官的特点

多数肿瘤转移具有器官倾向性,见图

表 1-1 原发性肿瘤的生物学特性与转移特点

原发性肿瘤	转移特点
皮肤基底细胞癌、唾腺腺样囊性癌、脊索瘤、软骨肉瘤	可造成明显的局部浸润和破坏,但少有转移
甲状腺滤泡型腺癌、黑色素瘤和某些软组织肉瘤	早期病变甚为局限,浸润尚不明显时即可发生远处转移
乳腺癌,肺癌,淋巴瘤,肝癌,胃癌,大肠癌,卵巢癌	最易发生转移
黑色素瘤	倾向于多脏器广泛的转移
甲状腺未分化癌,肺小细胞癌	尽管原发灶小,也可能出现转移
乳腺癌	淋巴管丰富,处于体表,易受触动,较易促进癌细胞局部淋巴转移,还可有骨和脑的转移
骨肉瘤	生在骨中,少有触动,却很早就出现肺转移现象
颅内的恶性胶质细胞瘤、室管膜瘤	很少向颅外器官转移
口唇癌,腮腺癌	很少远处转移
宫颈癌,食管癌,膀胱癌	转移并不广泛发生
基底细胞癌	转移十分罕见

1-2。

骨转移部位中,脊柱多于四肢,腰椎、胸是常见转移部位。四肢长骨的转移多见于近端,而远端及肢体末端很少转移。淋巴转移和血行

转移不同,头颈部肿瘤常转移到颈部淋巴结,锁骨以下的任何部位肿瘤都可以转移到锁骨上淋巴结,并以右侧为多。根据这些规律,在临床中能够达到诊断预防的目的。

表 1-2 原发肿瘤受累器官的倾向性

原发性肿瘤	受累器官的趋向性	
乳腺癌,肾癌,肺癌	骨转移	
前列腺癌、宫颈癌		骨盆及腰椎
甲状腺癌		颈椎
多发生骨髓瘤		颅骨
肾透明细胞癌	甲状腺转移	
乳腺癌和胃癌	区域淋巴结转移	
胃肠道癌	肝和腹腔转移	
乳腺癌	肺、肝、胃、卵巢和肾上腺转移	
胃癌	卵巢转移	
神经母细胞瘤	肝和肾上腺转移	
肺小细胞癌及肺腺癌	脑、骨、肾上腺转移	
皮肤黑色素瘤	肺转移	
结肠癌和眼部黑色素瘤	肝转移	
颅外肿瘤	易转移至颅内	
颅内肿瘤	很少转移至颅外	

(五)肿瘤转移受累器官发生几率特点

不同脏器发生转移的几率也各不相同。

如肺、肝、肾上腺最易出现转移灶,相反,有的脏器尽管有丰富的淋巴、血管网络,却绝少接受转移,如肌肉、肾脏虽接受近1/4的全身血液,却很少成为转移部位。

(六)肿瘤转移发生时间的特点

从转移的时间上分析,小细胞肺癌、绒毛膜上皮癌、成骨肉瘤等很早就可发生转移。而唾液腺癌、基底细胞癌却很少发生早期转移。

肿瘤转移的选择性定位很可能是由于这些部位有吸引肿瘤细胞并促进其生长的物质存在。就是说只有具有一定特性的癌细胞才能适应于在某个器官的微环境中生存、着落、生长并形成转移灶。癌转移的形成,不仅取决于肿瘤细胞本身的生物学特性,而且取决于宿主为肿瘤的生长提供所需要的物质、因子及其相互作用,同时,宿主免疫因素也对癌转移有着至关重要的影响。

二、肿瘤转移的非规律性

各种肿瘤有不同倾向的转移途径。癌多发生淋巴道转移,肉瘤则多循血道转移,但也有例外,如绒毛膜细胞癌、肾癌、前列腺癌等多由血道转移至肺;即使同为肺癌,肺鳞癌多经淋巴道转移,但肺腺癌则倾向于血道和胸膜种植性转移;胃癌除淋巴结转移外,尚可引起双侧卵巢的Krukenberg瘤(种植性转移);不少肿瘤病人晚期可由淋巴道转移发展到血道转移。

转移瘤发生变异者屡见不鲜。多数转移瘤分化更差,以致特殊结构丧失;亦有分化反而较高,甚至出现原发瘤中较难发现的结构,如低分化鼻咽癌淋巴结转移灶中显示上皮角化;肝癌的肺转移灶中显示细胞内胆汁等。在病理诊断时要进一步识别和追索,常需应用上述组织化学、免疫组织化学和电子显微镜技术以求鉴别。此外,转移瘤往往比原发瘤有更强的生长特性,其细胞分裂指数、³H标记胸腺嘧啶摄入量等都有所增高。这可能代表肿瘤细胞生存竞争的结果。

第三节 肿瘤转移途径

一、淋巴道转移

淋巴道转移是肿瘤常见的转移途径。其步骤包括:肿瘤细胞脱离原发瘤,侵袭基底膜,并在周围间质中浸润生长;肿瘤细胞与毛细淋巴管内皮细胞粘连,穿过内皮细胞间的暂时裂隙,在淋巴管内存活并被转运;到达淋巴结后停留增生,进而粘连并穿过内皮细胞和基底膜进入淋巴结实质生长。

肿瘤转移至局部淋巴结除决定于肿瘤细胞本身的生物学特性外,也与淋巴结的局部屏障作用有关,后者包括淋巴窦的机械性屏障和淋巴组织的生物性屏障(生化环境、免疫等)。转移灶可以发展成再转移的源泉,因此淋巴结被肿瘤转移后多形成由近到远的逐站发展,即“瀑布式”转移,但也存在“跳跃式转移”、“逆行”甚至“交叉”式转移,见表1-3。

循淋巴道转移的肿瘤以癌为多见,尤其是胃、胰、肺、乳腺、结肠、鼻咽等部位的癌肿。甲状腺乳头状腺癌也趋向于淋巴道转移。神经母细胞瘤、睾丸精原细胞瘤等也可有淋巴道转移。淋巴瘤以淋巴道转移为主要转移方式,但需区分确定是转移还是多中心性发生。

二、血道转移

在大多数情况下,肿瘤细胞是顺血流方向转移的,与淋巴道转移一样,血道转移也存在“逆行”或“交叉”方式,见表1-3。

当瘤细胞侵入血管时,可循血流到达全身各处而发生血行转移。一般说瘤细胞首先侵入毛细血管或小静脉,形成静脉瘤栓,沿着静脉系统的血流方向运行,通过体循环静脉系统,肺静脉,肠系膜上下静脉,门静脉系统,下腔静脉,脊椎静脉系统等发生转移。

三、种植性转移

种植性转移指除淋巴道、血道以外的另一种恶性肿瘤转移途径,导致浆膜面、粘膜面或其他处转移瘤的生长。肿瘤细胞可由浆膜破口或直接由粘膜面脱落进入腔道。种植性转移有时也在肿瘤的淋巴管或血管渗透的基础上发

表 1-3 肿瘤的转移途径

转移途径	分类	特 点
淋巴道转移	瀑布式转移	原发性肿瘤的瘤组织转移到汇流区淋巴结,首先到达最靠近的一组淋巴结(第一站),依次累及较远者(第二站、第三站等)。就是说首先是区域性引流区的淋巴结转移,才有可能出现远隔区的淋巴结转移
	跳越式转移	有时由于淋巴管的梗阻或防御机能异常,肿瘤细胞可循短路绕过途径中的淋巴结组,而累及较远的一组
	逆行性转移	有时可出现逆淋巴汇流的正常方向,转移到离心侧的淋巴结组。如胸导管或乳糜池受阻时肿瘤细胞发生逆行栓塞并生长,最后导致锁骨上淋巴结和颈淋巴结的转移;宫颈癌可转移到腹股沟淋巴结
	交叉性转移	转移淋巴结位于原发瘤对侧的情况,如甲状腺癌的对侧淋巴结转移
血行性转移	血流方向转移	肿瘤细胞多循正常血流进入靶器官,由于肝和肺分别是人体门静脉和腔静脉血回流的终站,因此是转移性肿瘤的常见部位。来自胃肠道的肿瘤细胞可循门静脉入肝,来自全身其他器官的肿瘤细胞最终回流入右心,经肺动脉入肺。凡侵犯肺静脉分支的肿瘤,可随血流进入左心而播散到全身其他器官
	逆行性转移	局部增压,静脉回流受阻导致改向转移,其中“椎静脉系统”是经常逆行血道转移的典型。当胸腹腔压力因咳嗽、喷嚏而急剧增高时,腔静脉中的肿瘤细胞可经吻合支逆行入椎静脉,从而导致椎骨、颅骨和脑的转移瘤,肺部可无转移证据
	交叉性转移	主要指心脏房间隔缺损的患者中,右心压力增高时血流中的肿瘤细胞自右向左分流而引起除肺以外全身多器官肿瘤转移的情况,但需除外肺内微转移灶直径1mm以下的早期转移灶再次发生转移的情况
种植性转移	浆膜面的种植性转移	浆膜面的种植性转移以腹膜为最常见,其次为胸膜、蛛网膜下腔或脑室内也可累及,偶见于心包膜或睾丸鞘膜
	粘膜面的种植性转移	粘膜面发生瘤细胞和种植性转移的可能性较小,偶尔有发生者,如肾盂癌种植于输尿管和膀胱的粘膜,继发转移癌

生。

(一)浆膜面的种植性转移

腹膜的种植性转移灶可位于直肠膀胱陷窝或直肠子宫陷窝等下垂部位,临床上肛门指检在发现肿瘤种植性转移方面是有意义的。浆膜面种植性转移最经典的例子是晚期胃癌导致的双侧卵巢 Krukenberg 瘤。必须指出,后者也可来自结肠癌或乳腺癌的淋巴或血道转移。浆膜面种植性转移多可引起浆膜渗液与粘连。浆液性渗液可多可少,多者形成腹水或胸水,肉眼观察呈血性,脱落细胞学检查可获阳性结果。胸部 X 线检查注意双侧肋隔角的情况对发现早期胸腔浆液性渗液有一定意义。浆膜种植性肿瘤转移出现粘液性渗液者多来自胃肠或卵巢的粘液癌,渗液量多时可形成“腹膜假粘液瘤”。少数情况下肿瘤累及淋巴导管(胸

导管、乳糜池)可导致胸腹腔的乳糜性积液。由肿瘤种植性转移引起腹腔内脏组织粘连,特别是肠粘连和大网膜粘连的情况不在少数。

种植性转移还可在自身接种或异体接种的情况下发生,称为特殊类型的转移。携带肿瘤细胞的手术器械或橡皮手套等可造成“医源性”自身接种性的肿瘤种植性转移,故必须重视预防,杜绝发生。对转移灶的分析不难发现其可能的转移途径。异体接种的情况,最明显的是将人或其他动物的恶性肿瘤接种到细胞免疫低下的裸鼠或免疫被抑制的动物中导致肿瘤生长的情况。

(二)粘膜面的种植性转移

粘膜面能否像浆膜面那样发生种植性转移,值得研究。粘膜在许多方面与浆膜不同。总的说来粘膜不利于瘤细胞的滞留与增殖。

第四节 肿瘤转移机制

一、肿瘤转移发生机制的学说

肿瘤转移是一个十分令人关注的事实。有人提出如果不存在转移，则谈不上肿瘤的良性、恶性之分。就肿瘤转移本身而言，途径不

同、机理复杂、表现各异、处理不一。掌握有关肿瘤的转移规律，对临床实践当有一定帮助。

(一)学 说

有关肿瘤转移器官特异性发生机制问题，已获得许多研究成就，目前主要有二种学说，见表 1-4。

表 1-4 肿瘤转移器官特异性发生机制的学说

学说	提出	依据	问 题
机械和解剖学说	Ewin 等 1929 年 提出	肝和肺分别是人体门静脉和腔静脉血回流的终站，因此是转移性肿瘤的常见部位。来自胃肠道的肿瘤细胞可循门静脉入肝，来自全身其他脏器的肿瘤最终回流入右心，经肺动脉入肺。凡侵犯肺静脉分支的肿瘤，可随血流进入左心而播散到全身其他器官。“椎静脉系统”可通过逆行血道转移从而致椎骨、颅骨和脑的转移瘤	许多转移性肿瘤的器官分布很难用或不能简单用经典的血行性转移、淋巴道转移和扩散性转移的机理来解释。如肺和肝的静脉回流非常丰富，常为肿瘤转移器官，但有时并无转移；供血丰富的横纹肌、甲状腺、脾脏却很少成为肿瘤转移器官。肌肉、肾脏虽接受近 1/4 的全身血液，却很少成为转移部位
种子和土壤学说	英国的 paget 1889 年 提出	这种肿瘤转移机制学说被其后的科学家提供了大量的科学依据。目前对这一概念还在深入研究，并提出了侵袭与转移的器官特异性问题。现代观点认为肿瘤转移器官特异性器官要具备三个条件：①靶器官血管内皮细胞表达特异性表型；②靶器官基底膜成分表达特异性的基底膜蛋白；③靶器官具有特异性的刺激细胞移动及增殖的细胞因子存在	随着分子生物学的发展，越来越多的证据支持这种学说

(二) 肿瘤转移器官特异性相关理论存在的问题

由肿瘤转移的临床特征及实验研究结果可得出四点提示：①并非所有肿瘤都会出现转移。②某种肿瘤并非出现全身转移。③相同肿瘤具有特定组织转移选择性定位，并可向不同组织器官转移。④不同肿瘤可能向相同组织转移。那么究竟什么因素在起作用而使肿瘤细胞具有选择的栖息能力？这个问题如能获得满意的回答则对阐明肿瘤转移的机理和提供治疗原则具有重大意义。

二、肿瘤转移的条件、过程

(一)肿瘤转移的条件

- 1. 细胞内变异：肿瘤细胞群具有遗传不稳定性，一个肿瘤即便是单细胞起源的，当达到占位性瘤体时，肿瘤组织也会发生异质性演变。
- 2. 细胞外因素：肿瘤形成后与整体的关

系，犹如寄生虫和宿主，宿主对肿瘤细胞存在一系列影响。

(二)肿瘤转移的过程

肿瘤转移指恶性肿瘤细胞脱离其原发部位，通过各种渠道转运到不连续的靶组织继续增殖生长，形成同样性质肿瘤的过程。肿瘤转移过程包含脱离、转运和生长 3 个主要环节，见图 1-1，然而这是一个复杂的连续过程。癌细胞由运动因子启动，首先降解胞外基质离开原位进入血管，随后通过信号传导，在相关受体和因子的作用下到达新的部位，穿出血管重新粘附，进而血管增生，转移灶形成。在这些环节中，处处受到肿瘤细胞本身和宿主环境等种种因素的影响。

三、肿瘤转移的相关因素

肿瘤转移的起源与诱导基因组的不稳定性有关。这种不稳定性在表达各种不同表型的肿瘤中产生许多亚群、克隆和亚克隆。

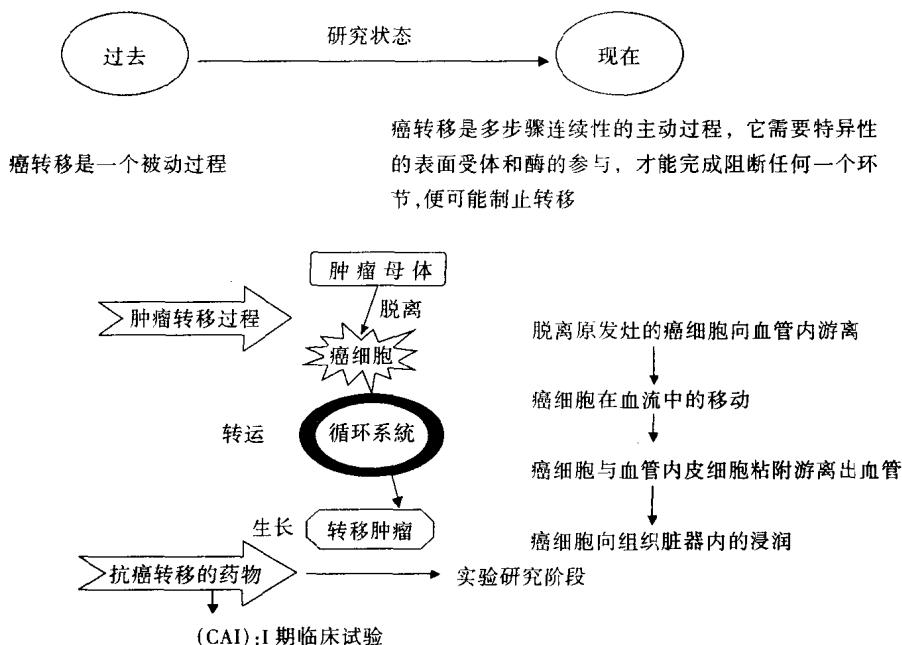


图 1-1 现代医学对肿瘤转移的研究现状示意图

(一) 转移性细胞亚群的选择

肿瘤细胞呈现异质性,即多样性和亚群。肿瘤细胞时刻不断经受着宿主的周围环境对它的选择。肿瘤细胞本身在环境和其他因素的选择下发生的各种变异直接影响到转移的形成,因此无论是研究转移的病原或是治疗转移灶都必须认真考虑这些“选择”的因素。只有具有一定特性的瘤细胞才能适应某个器官的微环境,并在其中生存、着落、生长,形成转移灶。

(二) 转移性细胞表型的异质性

肿瘤病灶在其生长过程中长期经受着宿主的各种选择压力,终而导致各种各样不同表型的细胞亚群的建立,于是出现同一肿瘤病灶内含有恶性程度迥异的细胞现象。肿瘤转移细胞表型的异质性,实际上是肿瘤细胞在宿主的选择压力下所展示的基因的可变性或不稳定性,而这种变异往往是朝着有利于肿瘤在宿主体内生长,存活的方向发展,因而也常常使肿瘤的恶性程度——转移能力有所增强。

(三) 转移性细胞遗传表型的稳定性

转移性细胞遗传表型的稳定性是指具有转移能力的克隆细胞能将此特性稳定地遗传

给后代。但这种稳定性是相对的,即处于主导地位亚群在选择压力下不断地变更,这种稳定效果也随着不断地重新组成,是一种“动态平衡”。

(四) 转移的分子因素

在本节第四段中详述。

四、肿瘤转移的分子基础

细胞表面糖蛋白,层粘连蛋白,纤维连接蛋白,瘤细胞产物,瘤细胞受体以及转移基因的研究,从分子生物学的水平提供了转移的理论依据。

(一) 细胞运动机制与转移

肿瘤细胞的运动能力是肿瘤侵入的先决条件,是肿瘤转移扩散的关键。肿瘤细胞转移的迁移机制由运动因子启动。运动因子与受体结合后通过信息传导而引发癌细胞的运动。

肿瘤细胞的运动不仅是肿瘤细胞侵袭周围组织,而且是侵入和穿出血管所必需,是肿瘤浸润和转移的先决条件,肿瘤细胞本身具有阿米巴运动,其与细胞内微血管系统有关。运动因子启动了肿瘤细胞的迁移。运动因子是指

能影响细胞运动或既能影响细胞运动又能影响细胞生长的细胞活素,目前已发现 20 种左右,如 AMF、MSF、HGF/SF、EGF、TGF、IL-6 等。

(二)细胞粘附机制与转移

1. 同质型粘附 指相同细胞之间的粘附。肿瘤细胞具有比相应正常组织为低的粘着性。同质型粘附力下降原因有三:

(1) 瘤细胞间连接装置发育不良或明显减少。

(2) 肿瘤细胞表面负电荷密度增高。增加细胞之间的静电排斥力。这种排斥力可能使肿瘤细胞易于在肿瘤组织中脱落而成游离状态。

(3) 更重要的原因是肿瘤细胞粘附分子(CAM)的表达下降,这使瘤细胞的粘着降低,瘤组织处于一种松散状态。目前研究较多的是 E-cadherin(E-钙依赖粘附素)。

2. 异质型粘附 指瘤细胞与宿主细胞和宿主基质的粘附。一旦肿瘤细胞离开肿瘤母体,侵袭到基底膜或穿过基底膜就遇到基质及宿主细胞,或瘤细胞在血循环中停留在血管内与白细胞、血小板和内皮细胞粘附,这个过程均为异质型粘附。

(1) 肿瘤细胞与血管内皮细胞粘附:进入血循环的肿瘤细胞的半生期一般很短,通常只有 30~60 分钟,只有那些具有选择优势,停泊于靶器官的微循环并侵入靶器官实质者,才有可能成功地建立起转移。许多在炎症过程中参与血管内皮与白细胞粘附的细胞表面分子也在肿瘤侵袭中起作用。包括细胞粘附分子(ICAM-1, ICAM-2),血管细胞粘附分子(VCAM),内皮细胞白细胞粘附分子(ELAM,亦称 E-selectin)。从粘附分子的角度看,肿瘤转移的亲器官性是通过器官内皮细胞表达特异性的粘附分子,而肿瘤细胞则产生这些粘附分子的特异性配体得以实现。阻断这些粘附分子的相互作用可能成为阻断肿瘤转移的途径之一。

(2) 肿瘤细胞与血小板粘附:循环中的肿瘤细胞与宿主血小板的相互作用可促进肿瘤转移的发生,但机理并不真正明了。多数人认

为血小板并不影响肿瘤细胞在微血管内机械性停泊,在停泊的肿瘤细胞周围形成血小板血栓所建立的保护罩并不是血小板促进转移的主要原因。越来越多的证据说明血小板促进转移可能与血小板促进内皮细胞与肿瘤细胞的粘附有关。另有研究表明血小板在血源性肿瘤转移中的作用主要表现为血小板对肿瘤细胞的捕获能力。

(3) 肿瘤细胞与血液中白细胞的粘附:肿瘤细胞可能成为血液中白细胞的粘附对象,在肿瘤生长的早期,与肿瘤细胞粘附的主要是中性粒细胞和巨噬细胞,而晚期则主要为淋巴细胞。肿瘤细胞与血液中白细胞的粘附可能引起被动的转移的增强作用。因为多细胞栓子较相同数目的单细胞栓子产生明显多的实验性肿瘤转移结节。

(4) 肿瘤细胞与细胞外基质的粘附:瘤细胞在转移过程中至少要 3 次穿过基膜:突破瘤细胞下基膜而浸润结缔组织穿过脉基膜而进出脉管。细胞外基质是由细胞分泌产生的,反过来又影响细胞的生存,分化及增殖。不同的 ECM 成分对肿瘤细胞的转移能力有不同的影响。在肿瘤原发灶处,瘤细胞之间粘附下降,瘤细胞-ECM 粘附上升使瘤细胞离开原发部位;在靶器官微血管,瘤细胞与 ECM 的粘附较瘤细胞与血管内皮细胞的粘附强,决定靶器官对瘤细胞的捕获。起初的观点认为肿瘤细胞与内皮细胞相互粘着决定肿瘤的转移,但后期研究发现肿瘤细胞与内皮基质的直接粘着是血性转移的重要途径。

(三)细胞降解机制与转移

肿瘤转移中一个非常重要的过程是肿瘤细胞对 ECM 的降解能力。在 ECM 中 BM 是阻碍肿瘤转移的主要屏障,IV 型胶原是 BM 的主要成分。高转移肿瘤细胞 IV 型胶原酶产生能力强。高转移性结肠癌(C5)病灶中 BM 损伤明显,而低转移性结肠癌(E2)病灶中 BM 相对完整。在肿瘤转移过程中,ECM 发生降解,LN,IV 型胶原以及Ⅲ型胶原降解片断 PⅢP 入血增多,血清中 LN,IV 型胶原,PⅢP 的浓度升高与肿瘤转移的发生有高度的相关性。

基质金属蛋白酶(MMP)家族是降解细胞