



主 编/刘雨清 吕世军

肿瘤病理学

（供研究生使用）

山东人民出版社

国家一级出版社 全国百佳图书出版单位

主 编 陈仲良 副主编 王 健

第 2 版

肿瘤病理学

（第 2 版）

人民卫生出版社

肿 瘤 病 理 学

(供研究生使用)

主编 刘雨清 吕世军

山东人民出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤病理学/刘雨清,吕世军主编. —济南:山东人民出版社,2013.4

ISBN 978-7-209-07174-1

I. ①肿… II. ①刘… ②吕… III. ①肿瘤学—病理学 IV. ①R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 077625 号

责任编辑:袁丽娟

肿瘤病理学

刘雨清 吕世军 主编

山东出版集团

山东人民出版社出版发行

社 址:济南市经九路胜利大街 39 号 邮 编:250001

网 址:<http://www.sd-book.com.cn>

发行部:(0531)82098027 82098028

新华书店经销

山东省东营市新华印刷厂印装

规 格 16 开(184mm×260mm)

印 张 16.5

字 数 290 千字

版 次 2013 年 4 月第 1 版

印 次 2013 年 4 月第 1 次

ISBN 978-7-209-07174-1

定 价 36.00 元

如有质量问题,请与印刷厂调换。(0546)6441693

编者的话

肿瘤病理学是探讨肿瘤的病因、发病机制、病理变化、临床病理联系,并对肿瘤做出定性诊断,为肿瘤的临床治疗及预后提供依据的学科,是病理学的一个重要分支,也是肿瘤学的重要内容之一。本书共 15 章 20 余万字,重点概括了肿瘤病理诊断的要点,反映了肿瘤病理学的新进展,增加了肿瘤基因诊断和治疗、肿瘤实验研究方法;尽可能使内容达到准确性、先进性和实用性,文字表述做到简明性、条目性和整体性。本书概念条理清楚,从肿瘤定义、好发部位、大体变化及显微镜下改变等方面阐述,便于读者学习和掌握,不仅可作为研究生教学的教材,更可作为临床肿瘤医师和病理医师学习的参考书。本书内容实用性强且有附图说明。内容和分类紧扣《WHO 肿瘤分类及诊断标准》。

本书编写之所以能按期完成,与各位编委的高度责任感、团结协作和精益求精的工作态度密不可分,在此一并表示诚挚的感谢和敬意。

由于时间短促,水平有限,在本书的编写过程中,肯定有很多不尽如人意之处,敬希读者和同道指正赐教。

编 者

目 录

第一章 肿瘤的发病机制和病因学	(1)
第一节 肿瘤发生的分子生物学基础	(1)
第二节 肿瘤干细胞	(6)
第三节 影响肿瘤发生的遗传因素	(8)
第二章 肿瘤的研究方法	(12)
第一节 实验肿瘤学基础	(12)
第二节 组织培养在肿瘤研究中的应用	(14)
第三节 细胞及分子生物学技术	(16)
第三章 肿瘤基因治疗基本方法	(28)
第四章 呼吸系统常见肿瘤	(35)
第一节 鼻腔鼻窦肿瘤	(35)
第二节 鼻咽部肿瘤	(38)
第三节 下咽、喉及气管肿瘤	(39)
第四节 肺肿瘤	(41)
第五章 消化系统肿瘤	(50)
第一节 食管肿瘤	(50)
第二节 食管胃交界腺癌	(53)
第三节 胃肿瘤	(54)
第四节 小肠肿瘤	(61)
第五节 阑尾肿瘤	(66)
第六节 结肠和直肠肿瘤	(68)
第七节 肛管肿瘤	(75)
第八节 肝和肝内胆管肿瘤	(79)
第九节 胆囊和肝外胆管肿瘤	(89)
第十节 胰腺外分泌肿瘤	(93)
第六章 泌尿系统肿瘤	(99)
第一节 肾脏肿瘤	(99)
第二节 尿路系统肿瘤	(103)

第七章 神经系统常见肿瘤	(106)
第一节 神经上皮组织肿瘤	(106)
第二节 周围神经肿瘤	(108)
第三节 脑膜肿瘤	(109)
第四节 淋巴和造血系统肿瘤	(110)
第五节 鞍区肿瘤	(110)
第六节 转移性肿瘤	(110)
第八章 内分泌系统肿瘤	(112)
第一节 垂体肿瘤	(112)
第二节 甲状腺和甲状旁腺肿瘤	(113)
第三节 肾上腺肿瘤	(115)
第九章 男性生殖器官肿瘤	(117)
第一节 前列腺肿瘤	(117)
第二节 睾丸肿瘤	(118)
第三节 阴茎肿瘤	(121)
第十章 女性生殖器官及乳腺肿瘤	(123)
第一节 卵巢肿瘤	(123)
第二节 子宫体肿瘤	(127)
第三节 子宫颈肿瘤	(130)
第四节 阴道肿瘤	(131)
第五节 乳腺肿瘤	(132)
第十一章 淋巴瘤	(138)
第十二章 软组织肿瘤	(144)
第一节 脂肪细胞性肿瘤	(144)
第二节 纤维母细胞/肌纤维母细胞性肿瘤	(149)
第三节 纤维组织细胞性肿瘤	(161)
第四节 平滑肌肿瘤	(165)
第五节 血管周细胞性肿瘤	(166)
第六节 横纹肌肿瘤	(167)
第七节 血管肿瘤	(170)
第八节 分化不确定的肿瘤	(174)
第十三章 骨肿瘤	(180)
第一节 成软骨性肿瘤	(180)
第二节 成骨性肿瘤	(185)
第三节 成纤维性肿瘤	(189)
第四节 纤维组织细胞性肿瘤	(189)

第五节	Ewing(尤文)肉瘤/原始神经外胚层肿瘤	(190)
第六节	造血系统肿瘤	(191)
第七节	巨细胞肿瘤	(192)
第八节	脊索肿瘤	(193)
第九节	血管源性、肌源性、脂肪源性、神经性和上皮性肿瘤	(193)
第十节	肿瘤样病变	(196)
第十四章	皮肤肿瘤	(199)
第一节	上皮细胞肿瘤	(199)
第二节	恶性黑色素瘤	(209)
第三节	附属器肿瘤	(216)
第四节	皮肤软组织肿瘤	(223)
第五节	神经肿瘤	(225)
第十五章	牙源性肿瘤和瘤样病变	(228)
第一节	上皮性牙源性肿瘤	(229)
第二节	混合性牙源性肿瘤	(232)
第三节	间叶性牙源性肿瘤	(235)
第四节	恶性牙源性肿瘤	(237)

第一章 肿瘤的发病机制和病因学

癌变(carcinogenesis)是指一连串由 DNA 受损而引发的细胞分裂速率失控,导致癌症发生的过程。癌症是由基因引起的疾病,当调控细胞生长的基因发生突变或损伤时,细胞失去控制,持续地增生及分裂而产生肿瘤。

大部分人体的细胞是不会持续分裂生长的,除非细胞受损,例如肝细胞、心肌细胞等。但是由上皮人体的另外一部分细胞构成的组织,包含肠黏膜、皮肤等,需由复制增生来持续更新以保持正常功能。而这些上皮细胞构成的组织的持续更新是有其必要性的,这样的作用使人体保持正常功能。因为上皮细胞所处的环境常接触到外界物质或机械力的损伤,如果不能够将受损细胞更新,必定会影响到其功能。但是具有持续生长能力的细胞,对癌症的产生是最好的环境,要使之癌变就会简单得多。这也是为何常见的癌症多数源自于上皮细胞的原因。

调控细胞生长主要有两大类基因,原癌基因(proto-oncogene)主要是一些参与促进细胞成长、进行有丝分裂的基因。肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)或抑癌基因(cancer suppressor genes),则负责抑制细胞生长或调控细胞分裂进行。一般而言,需要同时有多种基因突变的累积,才会使一个正常细胞转化成癌细胞。

第一节 肿瘤发生的分子生物学基础

最近几十年的研究表明,肿瘤形成是一个十分复杂的过程,是细胞生长与增殖的调控发生严重紊乱的结果。细胞的生长和增殖受许多调节因子的控制,特别是生长因子、生长因子受体、信号传导蛋白和转录因子。肿瘤形成与这些调节因子的基因发生异常有关。下面先简单地回顾细胞正常生长与增殖的控制机制,然后讨论与肿瘤发生有关的主要基因。

一、细胞生长与增殖的调控

(一)细胞生长与增殖的信号传导过程

正常细胞的生长与增殖通常依赖于生长因子(growth factor)等外源性信号。这些信号与相应受体(receptor)结合,引发细胞内特定分子(信号传导分子, transducers)有序的相互作用,最终产生特定的效应(如细胞分裂)。促进细胞生长增殖的信号,通过这

样的细胞信号传导(cellular signal transduction)过程,导致一些转录因子(transcription factors)的激活。这些转录因子促进基因的转录,包括调节细胞周期的基因。

例如,生长因子与受体结合后,活化一个重要的分子——Ras 蛋白。Ras 蛋白属于“小 GTP 结合蛋白”(small GTP - binding protein),在结合 GTP 时活化,并且具有 GTPase 活性,可以水解结合在自身上的 GTP 为 GDP,恢复至无活性状态。这一 GTPase 活性受 GTPase 激活蛋白(GTPase activating protein, GAP)的控制。活化的 Ras 激活一个重要的通路——丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路。MAPK 通路是一个广泛存在的、调控细胞生长与分化的重要信号通路。了解得最为清楚的 MAPK 是 ERK(extracellular signal - regulated kinase)。在 ERK 通路中,活化的 Ras 首先激活一个叫做 Raf 的蛋白质氨酸/苏氨酸激酶,后者再激活 MEK(MAP kinase/ERK kinase)。MEK 具有双重特异性:它既能使 ERK 上的一个酪氨酸磷酸化,又能使一个邻近的苏氨酸磷酸化。通过这些磷酸化激活的 ERK 再磷酸化激活下游效应分子,包括转录因子,如 c - jun、c - fos、c - myc。这些转录因子促进细胞周期基因的转录。

(二)细胞周期的调控

细胞周期的进行依靠周期素(cyclin)和周期素依赖性激酶(cyclin - dependent kinase, CDK)复合物的推动。周期素的量呈周期依赖性升降,在细胞周期的不同时期出现不同类型的周期素。CDK 使一些蛋白磷酸化。例如,cyclinD - CDK4 复合物可使 Rb 蛋白从低磷酸化状态转变为高磷酸化状态。通常,Rb 蛋白处于低磷酸化状态,并与转录因子 E2F 家族成员结合在一起,阻止其转录激活作用。当 Rb 由于 cyclinD - CDK4 复合物的作用处于高磷酸化状态时,E2F 与之解离并促进 S 期基因的转录。这对细胞从 G1 期进入 S 期很重要。CDK 的活性受周期素依赖性激酶抑制物(CDK inhibitor, CKI)抑制。CKI 也有多种,如 p16、p21、p27 等。CKI 的表达,受上游分子的调控。例如,p21 的转录由 p53 控制。p53 的功能十分重要,参与调节细胞周期、DNA 修复、凋亡等过程。

细胞周期受体内多种因子多种层次调控。其中最重要的为 cyclin D1 - CDK CKI。现在已发现的细胞增生调控三大途径分别是:(1)Ras 信号网络;(2)抑癌基因 p53 及其靶基因产物之一 p21 以及 CDK(S) - cyclinE 复合物等;(3)cyclinD1 - CDK4 p16 及 PRB 构成的反馈调节环路。细胞周期有两个重要的转换点:G1/S 和 G2/M。在它们的转换中设有关卡。控制这些关卡即可以实现对细胞周期的调控。有一些学者认为肿瘤发生的最根本的原因是这两个关卡的失控使得原本应该停止增生的细胞或生理凋亡的细胞不停地进入细胞周期,因而导致细胞的恶性增生。肿瘤的发生是正常染色体多重损失的复杂过程,其最终表现为细胞周期调控机制的紊乱分化受阻,细胞表现为无限制自主的增生和分裂。不可控制的细胞增生是恶性肿瘤的特征。肿瘤的恶性增生从生物学角度看主要表现在两个方面:一方面是肿瘤细胞的不灭性,即凋亡障碍;另一方面是细胞分裂的失控,即细胞周期网络调控系统的障碍。这两点都是目前肿瘤研究的热点。

(三)细胞周期与肿瘤治疗

目前肿瘤细胞周期机制的破坏主要集中在监控机制、驱动机制、界面机制三个层次上。如监控机制被破坏,则细胞复制的忠实性下降,导致遗传物质的改变,破坏了细胞周期的驱动机制,最终导致细胞的失控性生长。在肿瘤细胞中,依赖 cyclin 的 CDK 驱动机制被激活得太容易、太强烈、太持久,表现出易激惹现象。另一类更为常见的驱动机制的破坏是一系列 CKI、RB、p53 等终止部件,即刹车失灵。细胞周期与信号转导、基因转录、DNA 修复、细胞凋亡细胞分化等多种细胞生命活动的界面之间存在着密切联系。从细胞生命活动过程来看,细胞分裂、细胞分化、细胞死亡三种不同的细胞归宿汇聚到细胞周期调控机制上来。通过细胞周期核心机制的精确解剖、对细胞周期界面联系的深入分析以及对肿瘤破坏机制的详细解析,使人们对肿瘤的发生、发展有了全新的认识,正在根本上揭示肿瘤乃至生命之谜。基础医学的进步必将更好地指导临床对肿瘤的诊断治疗。新药物不断开发,如诱导细胞分化、凋亡的药物,阻断信号传导的药物,抑制 CDK 活性、终止细胞周期的药物等。随着后基因组时代的到来及蛋白质工程的开展,人们会更有创造力,对根治肿瘤将更有信心。

二、肿瘤发生的分子机制

(一)癌基因(oncogene)

在研究病毒与肿瘤的关系过程中发现,能引起动物肿瘤或在体外实验中能使细胞发生恶性转化的逆转录病毒的基因组中含有某些 RNA 序列,这些序列不是病毒复制所必需的,但为这些病毒致癌或者导致细胞恶性转化所必需,称为病毒癌基因(viral oncogene)。

后来,在正常细胞基因组中发现与病毒癌基因十分相似的 DNA 序列,称之为原癌基因(proto-oncogene)。这些基因正常时并不导致肿瘤。事实上,原癌基因编码的产物,大多是对促进细胞生长增殖十分重要的蛋白质,如我们已经谈到的生长因子、生长因子受体、信号传导蛋白和转录因子等。

当原癌基因发生某些异常时,能使细胞发生恶性转化。这时,这些基因称为细胞癌基因(cellular oncogene),如 c-ras、c-myc 等。原癌基因转变为细胞癌基因的过程,称为原癌基因的激活。

原癌基因的激活方式有以下几种。

1. 点突变(point mutation):例如,促进细胞生长的信号传导蛋白 ras 基因的 12 号密码子 GGC 发生单个碱基置换,成为 GTC,导致 Ras 蛋白的 12 号氨基酸(甘氨酸)变为缬氨酸。突变的 Ras 蛋白不能将 GTP 水解为 GDP,因此一直处于活性状态。这种突变的 Ras 蛋白称为 Ras 肿瘤蛋白(oncoprotein),不受上游信号控制,持续促进细胞增殖。事实上,人们首先认识到的 ras 就是这种突变的、具有致癌作用的 ras。

2. 基因扩增(gene amplification):基因拷贝数增加称为基因扩增。促进细胞生长的基因扩增,导致基因产物过量表达(over expression)。例如,神经母细胞瘤中发生的 N-

myc 的扩增。

3. 染色体易位(chromosomal translocation):原癌基因所在的染色体发生染色体易位,原癌基因被置于很强的启动子控制之下,转录增加,使得原癌基因过度活跃表达;或者由于易位产生具有致癌能力的融合蛋白,都可以导致细胞转化。前一种情况可以 c-myc 在 Burkitt 淋巴瘤中的激活为例。位于 8 号染色体上的 c-myc 转位到 14 号染色体上编码免疫球蛋白重链的位点,导致 c-myc 的过度表达。后一种情况可以慢性粒细胞白血病中经典的“费城染色体”为例。9 号染色体上的原癌基因 abl 转位至 22 号染色体的 bcr 位点,导致 Abl 蛋白的氨基端被 Bcr 蛋白序列取代,形成一个功能和分布都异常的 Bcr/Abl 融合蛋白,导致细胞转化。

(二)肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)

肿瘤抑制基因本身也是在细胞生长与增殖的调控中起重要作用的基因,如我们前面提到的 Rb 和 p53 基因。这些基因的产物限制细胞生长,其功能的丧失可导致细胞发生转化。肿瘤抑制基因的两个等位基因都发生突变或丢失(纯合型丢失)的时候,其功能丧失。下面简单介绍几个常见的肿瘤抑制基因。

Rb 基因是在对视网膜母细胞瘤的研究中被发现的。视网膜母细胞瘤可分为家族性和散发性两种。家族性视网膜母细胞瘤患儿年龄小,双侧发病较多;散发性视网膜母细胞瘤发病几率比家族性者小得多,且发病较晚,多为单侧。Knudson(1974)提出两次打击假说(two hit hypothesis)来解释这种现象。这个假说的含义是,存在某种基因,当这个基因的两个拷贝(等位基因)都被灭活后才能发生肿瘤。家族性视网膜母细胞瘤患儿的所有体细胞都已经继承了一个有缺陷的基因拷贝,只要另一个正常的基因拷贝再发生灭活即可形成肿瘤。散发性视网膜母细胞瘤患者则需要两个正常的等位基因都通过体细胞突变失活才能发病,所以几率小得多。后来的研究肯定了这一假说,并因此而发现了 Rb 基因。

1986 年,Rb 基因被克隆,确证视网膜母细胞瘤是由 Rb 基因的丢失或者突变失活所致。Rb 基因定位在染色体 13q14,其纯合型丢失见于所有视网膜母细胞瘤。将正常的 Rb 基因引入视网膜母细胞瘤细胞中,可以逆转它们的肿瘤特性。这些研究结果使 Rb 基因成为人们认识到的第一个肿瘤抑制基因。以后的研究发现,Rb 的丢失或失活不但见于视网膜母细胞瘤,也见于膀胱癌、肺癌和乳腺癌等。

前已述及,Rb 蛋白在调节细胞周期中起重要作用。在 G1 期,CDK4/6 活化后,磷酸化一系列靶蛋白,包括 Rb。Rb 通常与转录因子 E2F 家族成员结合,阻止后者的转录活性。CDK4/6 对 Rb 的磷酸化使 Rb 与 E2F 解离,E2F 因而可以刺激 S 期基因的转录,包括 S 期所需的 cyclin A 等。Rb 功能丧失的结果是 E2F 的转录活性处于无控状态,使细胞失去了控制 G1/S 期转换的一个重要机制。

一些 DNA 肿瘤病毒产生的致癌蛋白如 HPV 的 E7,也是通过与 Rb 蛋白结合并抑制其活性而导致肿瘤发生的。

p53 基因编码 p53 蛋白,是最广为人知的肿瘤抑制基因。P53 蛋白由 393 个氨基酸

组成,具有特异的转录激活作用。在 DNA 损伤时,例如,细胞受到电离辐射后,细胞的主要反应之一便是 p53 蛋白的增加。它诱导一个重要的 CKI——P21WAF1/CIP1 的转录,使细胞停滞在 G1 期(G1 arrest),阻止 DNA 合成,同时诱导 DNA 修复基因 GADD45 的转录,以便 DNA 的损伤能够得到修复。如果 G1 停滞,不能实现,则 p53 诱导细胞凋亡,防止损伤的 DNA 传递给子代细胞。p53 缺失或突变的细胞发生 DNA 损伤后,不能通过 p53 的介导停滞在 G1 期进行 DNA 修复,细胞继续增殖,DNA 的异常传递给子代细胞。这些异常的积累,可能最终导致细胞转化。超过 50% 的人类肿瘤有 p53 基因的突变。在肿瘤发生过程中,p53 可以通过以下几种方式被灭活:(1)突变。这是最为常见的方式。一般是一个等位基因的错义突变,另一个等位基因最终丢失。(2)与 DNA 肿瘤病毒蛋白如 HPV 的 E6、SV40 的大 T 抗原等结合。(3)与癌蛋白 mdm2 结合。mdm2 的表达本身受 p53 的诱导,二者组成一个反馈环路。(4)P53 蛋白被阻,不能进入核内发挥作用。

p53 基因在不同的肿瘤中有不同的突变点,但是有几个位点是相当常见的,称为突变热点(hot spot)。例如,Arg248、Arg249、Arg175、Arg273 都是常见的突变热点。Arg248 是突变率最高的残基,Arg249 是致癌性黄曲霉毒素所致肝细胞癌中常见的突变残基。p53 的核心部分是第 102—292 号氨基酸,负责与特定 DNA 序列结合。这个核心部分与含有 p53 结合序列的 DNA 形成的复合物的三维结构显示,其支架由两个 beta 片层组成,从上面伸出两个与 DNA 结合的结构,分别与 DNA 的大沟和小沟接触。上述的突变热点,正好是与 DNA 直接接触的残基(Arg248、Arg273),或者是对维系整个结构至关重要的残基(Arg249、Arg175)。

NF1 基因位于 17 号染色体上,编码 neurofibromin 蛋白,其突变失活导致 I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type I)。前面讲到,以 Ras 为代表的“小 GTP 结合蛋白”,在生长因子活化其受体后,结合 GTP 而激活,并活化导致细胞增生的 MAPK 通路。Ras 具有 GTPase 活性,可以水解结合在自身上的 GTP 为 GDP,恢复至无活性状态。这一 GTPase 活性受 GTPase 激活蛋白(GAP)的控制。Neurofibromin 正是这样一个 GAP。显然,NF1 的失活将导致 Ras 的 GTPase 活性不能正常发挥,其效果是 Ras 处于高活性状态。

肿瘤抑制基因 APC 的失活是大肠癌发生过程中较早的一步。APC 蛋白的功能与 Wnt 信号传导通路有关。正常的 APC 参与 beta - catenin 的降解,阻止它进入细胞核参与 c - myc 的激活。

肿瘤抑制基因 INK4A 编码的蛋白就是 CKI 中的 p16 INK4A,它抑制 CDK4/cyclin D 或 CDK6/cyclin D 的活性,阻止 G1/S 转变。显然,INK4A 活性丧失的效果类似 Rb 基因功能的丧失。

(三)凋亡调节基因和 DNA 修复基因

肿瘤的生长,取决于细胞增殖与细胞死亡的比例。除了原癌基因和肿瘤抑制基因的作用,调节细胞凋亡的基因在某些肿瘤的发生上也起着重要的作用。例如,Bcl - 2 蛋白抑制凋亡,而 bax 蛋白促进细胞凋亡。在许多滤泡型恶性淋巴瘤中,有 Bcl - 2 基

因的过度表达,可能与其发生、发展有关。

许多因素(如电离辐射、紫外线、烷化剂、氧化剂等)可以引起 DNA 损伤(DNA damage)。除了外源因素, DNA 还可以因为复制过程中出现的错误以及碱基的自发改变而出现异常。正常细胞内 DNA 的轻微损害,可通过 DNA 修复机制予以修复,这对维持基因组的稳定性很重要。切除修复(excision repair)是主要的 DNA 损伤修复方式,广泛存在于各种生物体中。切除修复有两种类型:核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)和碱基切除修复(base excision repair, BER)。复制过程导致的碱基错配,如果没有被 DNA 多聚酶的校对功能清除,则由错配修复(mismatch repair)机制修复。显然, DNA 修复机制有异常时,这些 DNA 损伤保留下来,并可能在肿瘤发生中起作用。遗传性 DNA 修复基因异常者,如着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)患者,不能修复 UV 导致的 DNA 损伤,其皮肤癌的发生率极高,且发病年龄轻。

(四)端粒和肿瘤

染色体末端存在称为端粒(telomere)的 DNA 重复序列,其长度随细胞的每一次复制逐渐缩短。细胞复制一定次数后,短缩的端粒使染色体相互融合,导致细胞死亡。生殖细胞具有端粒酶(telomerase)活性,可使缩短的端粒长度恢复;但大多数体细胞没有端粒酶活性,只能复制大约 50 次。许多恶性肿瘤细胞都含有端粒酶活性,可能使其端粒不会缩短,这与肿瘤细胞的永生性(immortality)有关。

(五)肿瘤发生是一个多步骤的过程(multi-step process)

流行病学、遗传学以及化学致癌的动物模型等方面的研究均表明,肿瘤的发生并非单个分子事件,而是一个多步骤过程。细胞的完全恶性转化,一般需要多个基因的改变,如数个癌基因的激活或肿瘤抑制基因的失活,以及其他基因变化。肿瘤发生的这一多步骤过程,在结肠直肠癌(colorectal cancer)得到了很详细的研究。在从肠上皮增生到癌的发展过程中,发生多个步骤的癌基因突变和肿瘤抑制基因失活。一个细胞要积累这些基因改变,一般需要较长的时间。这是癌症在年龄较大的人群中发生率较高的一个原因。

上面简单介绍了肿瘤发生的分子基础。可以将人们目前了解的肿瘤发生的基本模式归纳如下:致癌因素引起基因损伤,激活原癌基因或灭活肿瘤抑制基因,可能还累及凋亡调节基因或 DNA 修复基因,使细胞出现多克隆性增殖,在进一步基因损伤基础上,发展为克隆性增殖,通过演进,形成具有不同生物学特性的亚克隆,获得浸润和转移的能力。

第二节 肿瘤干细胞

所谓干细胞是指通过自我再生而具有永生能力以及具有通过分化产生特定组织的成熟细胞的能力的一类细胞。正常个体的组织中存在着所谓的干细胞,负责分裂出

构成组织的前体细胞,前体细胞再进一步形成形态各异的成熟细胞,以执行组织的各项功能。干细胞、前体细胞、成熟细胞具有一定的分化顺序。干细胞与其他细胞的不同之处,首先在于干细胞具有自我更新的能力,在细胞分裂之后的子细胞中至少有一个与原本的干细胞相同,因此可以长时间存在于组织之中;其次,在组织受伤或是生理功能需要时,干细胞可以大量分裂成形态与功能各异的成熟细胞,以应付个体的需要。最近发现骨髓及被纯化的骨髓干细胞能够产生非造血组织,这一发现表明这些干细胞具有比预想的更强的分化潜能。

干细胞最重要的功能是具有再生能力,这是动物维持生命所必需的,因为正常干细胞和癌细胞均具有再生能力。最早产生的癌细胞被认为具有与正常干细胞自我再生的细胞分裂机制。癌细胞的特性与正常干细胞有许多相通之处,如从血液转移至其他器官的癌细胞可以长出新的肿瘤(自我更新),肿瘤中的癌细胞彼此分化程度不同,以及同样具有分裂出大量细胞的潜力。将癌细胞打入小鼠体内时,只有一小群的癌细胞会形成细胞群落或肿瘤,其他大部分的细胞则无此能力。这一小群的癌细胞具有类似干细胞的能力,负责分裂出肿瘤中其他的细胞,因此被称为肿瘤干细胞。数年之前,血液肿瘤(急性骨髓性白血病)的肿瘤干细胞首先被发现,接着在乳癌及恶性脑瘤中也被找到。在动物实验中,以前要在老鼠体内形成肿瘤,通常需要打入数十万至百万个肿瘤细胞,但现在只要打入数百个肿瘤干细胞,就可以形成和原先肿瘤一样的肿瘤。科学家们发现,这些肿瘤干细胞会在新形成的肿瘤中维持一定的比例,同时分裂出其他不具干细胞能力的肿瘤细胞,亦即具有干细胞的自我更新、分化能力及分裂出大量细胞的潜力。

依据对干细胞和肿瘤细胞的研究做出如下几点假想:

(1)自我再生是肿瘤干细胞共有的特性。(2)干细胞在经过很长一段时间的继续分裂后,更可能积累突变而导致肿瘤。(3)在包含具有增生能力的干细胞的正常组织中,其基因的改变很可能发生于干细胞或者具有那些获得自我再生潜能的子代细胞。(4)在一些不同组织的正常干细胞和肿瘤干细胞中,可能具有相同的信号传导途径以调控二者的增生。(5)理解存在于干细胞和肿瘤干细胞的可能相同的信号传导途径,将有助于利用正常干细胞生产药物以及确定肿瘤干细胞的治疗靶点。(6)大多数肿瘤可能存在肿瘤干细胞,其与具有有限再生的正常干细胞相比具有无限增生能力。

发现肿瘤干细胞对癌症的了解有巨大的影响。首先,肿瘤之中除了肿瘤细胞外,常混杂着免疫细胞、间质细胞及血管细胞等非肿瘤细胞,而肿瘤细胞的分化程度及外形也各不相同。传统上认为肿瘤细胞间的差异来自于肿瘤内的环境差异以及基因体的不稳定性,以致肿瘤细胞在细胞分裂之后无法维持稳定的基因及型态。现在肿瘤干细胞理论恰可解释此一现象:肿瘤干细胞分裂出型态与功能各异的肿瘤细胞,和其他的非肿瘤细胞共同组成一个肿瘤。

何为肿瘤干细胞的来源细胞?急性骨髓性白血病与恶性脑瘤的肿瘤干细胞在细胞膜上表现出和正常干细胞同样的分子标记,因此肿瘤干细胞可能就是由正常干细胞

变成癌细胞而来;另一方面,慢性骨髓性白血病的肿瘤干细胞则是由前体细胞重新获得干细胞的自我更新与分化能力而来。科学家也在胰脏癌及前列腺癌中找到由成熟的已分化细胞重新获得干细胞能力的证据。依目前的证据来看,干细胞、前体细胞及已分化细胞皆有可能成为肿瘤干细胞。

在接受化学治疗一段时间后的癌症病人中,常可发现肿瘤细胞对化学治疗药物产生抗药性,使化学治疗失效。传统上认为肿瘤之中有一小群细胞天生对化疗药物治疗具有抗药性,虽然化学治疗刚开始时杀死了大多数不具抗药性的肿瘤细胞,但具抗药性的肿瘤细胞在肿瘤缩小之后,随即产生复发的肿瘤。最近科学家们发现,肿瘤干细胞和正常干细胞一样,天生具有抗药性,因此不会被化疗药物杀死,而且在其他不具抗药性的细胞被杀死后,分裂制造出复发的肿瘤。最近科学家们还发现,恶性脑瘤的肿瘤干细胞也较不易被放射治疗所杀死,因此肿瘤干细胞应该是造成化学治疗及放射治疗失败的重要原因之一。

恶性肿瘤在经由血液转移至淋巴或其他器官之后,通常会保有大部分原发肿瘤的特性;然而传统理论认为转移出去的肿瘤细胞必须侵入血管或淋巴,克服环境上的差异,逃避免疫系统的攻击,形成新生血管等,才能成功地形成转移肿瘤,因此肿瘤中具有特定能力的细胞才会形成转移。最近科学家发现乳癌患者的骨骼转移病灶中,约60%的肿瘤细胞具有乳癌肿瘤干细胞的表面抗原。因此我们可以推论,正是肿瘤干细胞有能力在转移的病灶中形成肿瘤,因此转移肿瘤才会保有原发肿瘤的特性。

由以上的发现可知,肿瘤干细胞的理论补足了传统理论的许多不足之处。治疗恶性肿瘤时,必须杀死或抑制肿瘤干细胞,才有机会治愈肿瘤;若是治疗时只杀死了一般的肿瘤细胞,肿瘤干细胞将造成肿瘤复发。传统的化学治疗及放射治疗,一方面可能对肿瘤干细胞效果不好;另一方面虽然可以杀死一般肿瘤细胞,却也影响了正常干细胞,造成许多的治疗副作用。科学家们如果对肿瘤干细胞与正常干细胞有更多的了解,将可望找出足以杀死肿瘤干细胞,又不伤害正常干细胞的治疗方式,使我们更接近治愈癌症的理想!因此肿瘤干细胞的的确值得我们投入更多的资源与重视。

第三节 影响肿瘤发生的遗传因素

人类肿瘤是否有遗传性,以及遗传因素在人类肿瘤的发生上究竟起多大的作用?这是人们普遍关注并不断深入研究的课题。肿瘤遗传学(cancer genetics)是遗传学和肿瘤学之间的边缘学科,着重研究恶性肿瘤(癌症)的发生与遗传和环境间的关系。肿瘤遗传学主要包括三方面的研究内容:(1)恶性肿瘤易患性的遗传背景。(2)遗传物质的变化或遗传信息表达的异常同恶性肿瘤发生的关系。(3)以遗传学的方法分析环境中导致恶性肿瘤发生的因素。肿瘤遗传学的研究不仅可以为肿瘤的发生提供理论基础,也可以为恶性肿瘤的诊断和防治提供线索。

1866年,法国外科医生皮埃尔·保尔·布罗卡报道了他妻子家系中的24名女性成员中有10例乳腺癌患者及其他癌症患者多人,这种癌症在一个家系中的聚集现象可以一直延续几个世代。此后的一系列癌家族的报告引起了人们对恶性肿瘤的遗传背景的关注。

1960年,美国医学家P.C.诺埃尔和D.A.亨格福德在慢性粒细胞白血病患者骨髓细胞中发现费城1号染色体(Ph1染色体),这种标记染色体的发现启发人们用细胞遗传学的方法探寻恶性肿瘤和染色体畸变的关系。

20世纪70年代初,美国生化遗传学家A.G.克努森提出了恶性肿瘤发生的两次突变假说,认为恶性肿瘤必须经过两次突变才能形成。在此基础上,1976年,H.L.林奇系统地总结了前人的研究结果并发表了《肿瘤遗传学》专著。

20世纪80年代初,遗传工程和哺乳动物细胞体外转化技术的应用,导致细胞癌基因的发现及其功能的逐渐阐明,使肿瘤遗传学的研究有了突破性的发展。

一、研究方法

(一)系谱调查

癌家族的系谱调查较难进行。最著名的是G家族的调查资料。从1895年发现这个家族高发腺癌(子宫和结肠腺癌),到1913年首次报告了这个家系,经过80多年共五次系谱调查,直到1976年,这一家族几个支系已延续了七个世代共842个成员。从调查结果中得到了腺癌在这个家族中的遗传规律和特征。在此期间也相继报道了其他癌家族。

(二)双生儿法

双生儿肿瘤发病情况的研究对识别遗传因素和环境因素在肿瘤病因中的作用有重要意义。但进行这一研究也有一定困难,因为双生儿在人群中为数不多,而双生儿患癌者更少,但是双生儿法的研究可以提供宝贵的资料。例如,77对患白血病的双生儿中,单合子双生儿(MZ)患病的一致率很高;而胃癌和乳腺癌的发病一致率在单合子双生儿(MZ)和双合子双生儿(DZ)之间却无统计学上的差异。双生儿法在肿瘤遗传学研究中的重要性在于:(1)可以利用单合子双生儿发生肿瘤的一致性来判断遗传因素在各种肿瘤中的重要性;(2)可以利用双生儿肿瘤发生的不一致性来判断环境因素在肿瘤发生中的作用。

(三)流行病学调查

不同肿瘤在不同的人种、不同的民族、不同的地理环境的流行病学调查是肿瘤遗传学研究中的常用方法。例如,白种人淋巴细胞白血病的发病率远较黄种人高;日本人患松果体瘤的机率比其他民族高11—12倍;黑人很少患睾丸癌、黑色素瘤和皮肤癌,但多发性骨髓瘤的发病率比白人高;中国人鼻咽癌的发病率远较世界上其他民族为高,特别是广东籍汉族人。流行病学调查的结果可以用来绘制各种肿瘤的地理分布图,为肿瘤遗传学的研究提供背景资料,其中移民的肿瘤发病率调查可以提供肿瘤的