

主编 董胜国 周荣祥

膀胱肿瘤

Bladder Cancer



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

膀胱肿瘤

主 编 董胜国 周荣祥

副主编 王友宝 刘 勇

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈 强	青岛市市立医院泌尿外科
董胜国	青岛大学医学院附属医院泌尿外科
侯四川	青岛大学医学院附属医院泌尿外科
刘 晖	青岛大学医学院附属医院病理科
刘 勇	青岛大学医学院附属医院泌尿外科
綦海燕	青岛市市立医院泌尿外科
邵世修	青岛大学医学院附属医院泌尿外科
王爱娟	青岛大学医学院附属医院麻醉科
王友宝	青岛市海慈医院泌尿外科
阎靖中	青岛大学医学院附属医院泌尿外科
周荣祥	青岛市市立医院泌尿外科
周志克	青岛市市立医院泌尿外科
祝 海	青岛市市立医院泌尿外科

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

膀胱肿瘤/董胜国等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 4

ISBN 978-7-117-08488-8

I. 膀… II. 董… III. 膀胱疾病: 肿瘤—诊疗
IV. R737.14

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 013360 号

膀胱肿瘤

主 编: 董胜国 周荣祥

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂(尚艺)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.75 插页: 4

字 数: 473 千字

版 次: 2007 年 4 月第 1 版 2007 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08488-8/R·8489

定 价: 52.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



主 编 简 介

董胜国 1949年10月生于浙江省温州市。1975年毕业于哈尔滨医科大学，1979年在青岛医学院就读泌尿外科专业硕士，1982年获医学硕士学位并留青岛大学医学院附属医院泌尿外科工作，1999年任泌尿外科主任医师、教授。1987年至1988年为英国爱丁堡大学西部综合医院泌尿外科名誉医师和访问学者，师从国际著名泌尿外科肿瘤学专家、前英国泌尿外科医师协会（BAUS）主席和英国泌尿外科杂志主编奇泽姆（G. D. Chisholm）。

现任青岛大学医学院附属医院泌尿外科主任医师，科主任、教授，硕士研究生导师。国际泌尿外科协会会员、中华医学会泌尿外科学会肿瘤学组委员、中华医学会山东省泌尿外科专业分会副主任委员、中华医学会山东省男科学专业分会副主任委员。中华医学会青岛市泌尿外科专业分会主任委员，《临床泌尿外科杂志》编委。

发表学术论文20余篇，主编、副主编和参与编写《实用泌尿外科彩色手术图谱》、《泌尿男生殖系肿瘤》、《膀胱外科》、《实用临床男科学》、《泌尿外科手术并发症》等医学著作5部。



主 编 简 介

周荣祥 1952年1月生于山东商河。1974年毕业于青岛医学院医疗系。1994年破格晋升教授。任滨州医学院外科教研室主任、附属医院外科主任、泌尿外科主任。现任青岛大学医学院附属市立医院泌尿外科主任医师、科主任、教授、硕士研究生导师。为国际泌尿外科学会会员、山东省泌尿外科学会委员、青岛市泌尿外科分会副主任委员，《中国现代手术学杂志》、《现代泌尿外科杂志》、《中国临床医生》编委。曾荣获山东省优秀知识分子、山东省卫生系统专业技术拔尖人才、青岛市著名好医生及优秀临床医学专家称号。

主编和参编学术专著12部，其中主编《膀胱外科》、《泌尿男生殖系肿瘤》、《外科学总论实习指导》、《外科学》（全国成人教育高等医学教材）、《男性科手术学》、《腹壁及疝外科学》，副主编《泌尿外科手术并发症》、《现代男科学》，参编《男生殖系外科》、《男性不育的现代治疗》、《世纪泌尿外科手术学》、《现代创伤治疗学》。发表学术论文130余篇。完成省级以上科研课题15项，获省厅级以上科技成果12项。



序 言

20 世纪 80 年代以来的 20 多年，是泌尿外科飞速发展的年代。在此期间，膀胱肿瘤在诊断、治疗、预防等方面，取得了显著进展。具有更高敏感性和特异性的肿瘤标志物的问世，提高了膀胱癌的早期诊断率。现代影像学的进步，新的超声、CT、MRI 技术的发展不仅可以提高膀胱肿瘤的检出率，而且有可能使手术前分期更加准确；手术治疗更具有针对性。

腔内、微创泌尿外科手术器械、监视影像设备的发展、创新，使腔内微创手术更加直观和易于掌握，目前多数膀胱癌可以采用腔内手术方法解决。腹腔镜手术器械及人工智能设备如机器人等的不断推出和改进，使膀胱癌根治手术多了一种可供选择的微创途径。

新型化疗药物的问世和新的联合化学治疗方法的研究进展，减少了浅表性膀胱癌手术后的复发和进展；对浸润性膀胱癌的辅助化疗和新辅助化疗方案的深入研究，也改善了膀胱癌病人的生存率和减少转移率，增加了保留膀胱的可能性。

对支配勃起神经的详尽解剖研究，使保留性神经的根治性膀胱切除术成为现实。尿流改道手术的发展和进步，特别是各种原位可控性尿流改道手术的改良和应用，使不少病人有了更多、更理想的选择；大大提高和改善了病人的生活质量。

青岛市两位泌尿外科医师董胜国教授和周荣祥教授，几十年来致力于膀胱癌的基础研究和临床实践，收集了大量的第一手资料，积累了丰富的临床经验。由他们主编的《膀胱肿瘤》一书内容丰富，比较全面、系统地介绍了膀胱癌诊断和治疗的各个方面，力求理论和实践结合，实用性较强，基本上反映了当代膀胱癌诊断和治疗的现况

■ 膀胱肿瘤

和最新进展，是一部较好的有关膀胱肿瘤的专著。借《膀胱肿瘤》出版之际，谨向泌尿外科同道推荐本书，希望本书的出版能推动泌尿外科膀胱癌诊断和治疗的进一步发展。

北京大学泌尿外科研究所所长、教授、主任医师、
中华医学会泌尿外科分会主任委员

那彦群

2007年2月

前 言

膀胱肿瘤是泌尿生殖系最常见的肿瘤，随着人类寿命的延长、生活环境的变化及诊断技术的进步，其发病率呈上升趋势。近 20 余年来，随着肿瘤分子生物学、免疫学、遗传学等基础学科的发展，人类对膀胱肿瘤生物行为的认识不断深入；影像学、内镜、激光、手术等技术的发展，使膀胱肿瘤的诊断、治疗、预防等方面有了显著提高。在临床上，膀胱肿瘤的诊断包括基因诊断、免疫诊断和影像诊断，膀胱肿瘤的治疗已不再是单一的手术治疗，而是手术治疗、放射治疗、化学治疗、基因治疗和免疫治疗等的综合治疗。这种医学模式的变化以及膀胱肿瘤诊断、治疗在战略、战术上的发展，要求泌尿外科医生不仅要掌握先进的诊断方法和高难度的手术技术及灵巧精细的微创技术，还要掌握基础研究进展和放疗、化疗、基因及免疫治疗等相关学科知识。作者总结多年来膀胱肿瘤的基础研究成果和诊断治疗经验和心得体会，并参阅国内外最新理论观点及临床进展，编写了此书。旨在反映当代膀胱肿瘤诊断和治疗的现状以及在肿瘤分子生物学、遗传学、免疫学及影像学方面的最新成果。提出了临床医师在临床实践中可能遇到的一些疑难问题。对目前仍有争论的问题亦提出来供大家讨论。

本书共 18 章。第 1~4 章为基础部分，介绍膀胱肿瘤的流行病学、分子生物学、病因学、组织病理学及影响膀胱肿瘤预后的因素。第 5~7 章详细阐述膀胱肿瘤的临床表现、诊断方法和 TNM 分类法。第 8~14 章按照膀胱原位癌、浅表性膀胱癌、浸润性膀胱癌及非尿路上皮和非上皮性肿瘤分别介绍各种类型膀胱癌的综合治疗方法。第 15、16 章为手术篇，除介绍传统的手术方法外，重点介绍根治性膀胱切除术的时机、正规盆腔淋巴结清除术的意义和必要性，及最新的保留性功能的根治性手术。第 16 章介绍各种尿流改道和膀胱重建手术，包括已经被数十年临床实践所肯定术式和当代流行的可控性膀胱术及各种原位膀胱术（膀胱替代术）。第 17 章介绍膀胱肿瘤手术相关的麻醉。第 18 章介绍应用计算机等现代工具管理膀胱肿瘤病例资料的方法，如膀胱肿瘤病人数据库的建立，病人资料的储存、分类、检索、统计学处理、制作寿命表曲线和生存率分析。

本书的编写力求理论和实践紧密结合，以丰富的临床材料为基础，详细介绍临床诊

■ 膀 胱 肿 瘤

治以期有助于膀胱肿瘤研究的深入、诊疗技术的提高，患者生活质量的改善，促进医学的发展。

感谢青岛艺术学校宿仁昌先生为本书绘制插图。

由于时间紧张，限于作者的水平，书中难免有不足及错误之处，诚恳欢迎读者批评指正。

董胜国 周荣祥

2007 年 1 月

目 录

第一章 流行病学	1
第二章 病因学和危险因素	4
第一节 生物学特性	4
第二节 癌基因	5
第三节 抑癌基因	7
第四节 职业接触	10
第五节 吸烟	12
第六节 饮咖啡和茶	16
第七节 滥用镇痛剂	17
第八节 人工甜味剂	17
第九节 慢性膀胱炎和其他感染	17
第十节 盆腔的放射治疗	18
第十一节 环磷酰胺	18
第十二节 色胺酸代谢产物	18
第十三节 遗传因素	19
第三章 组织病理学	22
第一节 概述	22
第二节 膀胱肿瘤的病理类型	22
第三节 正常尿路上皮	23
第四节 尿路上皮的发育异常	24
第五节 尿路上皮性肿瘤	29
第六节 非上皮性肿瘤	39
第四章 免疫学和影响预后的因素	46
第一节 肿瘤免疫学的基本原则	46
第二节 实验室和临床因素	52
第五章 临床表现	69
第一节 膀胱上皮性肿瘤的临床表现	69

■ 膀胱肿瘤

第二节 膀胱非上皮性肿瘤的临床表现	74
第六章 诊断	76
第一节 症状及体征	76
第二节 尿脱落细胞学检查	77
第三节 膀胱尿道镜检查	79
第四节 超声断层扫描	81
第五节 X线检查	85
第六节 电子计算机体层扫描	87
第七节 磁共振扫描	90
第八节 放射性核素显像	92
第九节 动脉造影	93
第十节 淋巴造影	93
第十一节 细针穿刺抽吸盆腔淋巴结细胞学检查	94
第十二节 肿瘤标记物	95
第十三节 鉴别诊断	101
第七章 分期系统	105
第八章 膀胱原位癌	111
第九章 浅表性膀胱癌的治疗	115
第一节 膀胱原位癌的治疗	115
第二节 Ta、T1 期膀胱癌的治疗	116
第十章 浸润性膀胱癌的治疗	127
第一节 手术治疗	128
第二节 放射治疗	132
第十一章 膀胱癌的化学治疗	137
第一节 抗肿瘤药物分类及作用机制	137
第二节 影响膀胱肿瘤化疗疗效的因素	139
第三节 膀胱癌化学治疗适应证、禁忌证及不良反应	141
第四节 膀胱癌化学治疗现状	143
第十二章 膀胱癌的姑息性治疗	154
第一节 局部病变的姑息性治疗	154
第二节 转移性病变的姑息性治疗	160

第十三章	非尿路上皮性膀胱肿瘤	170
第十四章	非上皮性膀胱肿瘤	177
第一节	恶性非上皮性膀胱肿瘤	177
第二节	良性非上皮性膀胱肿瘤	182
第十五章	膀胱肿瘤的手术治疗	188
第一节	经尿道膀胱肿瘤电切术	188
第二节	膀胱部分切除术	198
第三节	根治性膀胱切除术	201
第四节	膀胱肿瘤的其他手术治疗方法	208
第十六章	尿流改道手术	211
第一节	概述	211
第二节	需要外部集尿袋的尿流改道术	218
第三节	利用直肠的可控性膀胱术	229
第四节	经腹壁造口的可控性膀胱术	237
第五节	原位可控性膀胱术	243
第十七章	膀胱肿瘤手术的麻醉	256
第一节	膀胱肿瘤合并心血管、呼吸系统疾病病人的麻醉	256
第二节	膀胱肿瘤手术的麻醉选择与术中管理	262
第三节	麻醉恢复期的监测和管理	264
第十八章	膀胱肿瘤病例的数据库管理和生存率统计处理	269
第一节	数据库概述	269
第二节	膀胱肿瘤专用数据库的创建	272
第三节	膀胱肿瘤数据库的管理和使用	276
第四节	膀胱肿瘤病人的生存率统计	283
附录一	WHO 膀胱肿瘤组织学分型 (1999)	287
附录二	膀胱肿瘤的 TNM 分期 (2002)	300
附录三	腹壁集尿袋的使用和注意事项	302

第一章

流行病学

膀胱肿瘤在人类全部肿瘤中不占重要地位。从全世界肿瘤发病数统计,泌尿外科肿瘤最常见的是前列腺癌,膀胱癌居其次。但在我国泌尿外科肿瘤中,膀胱肿瘤是最常见的尿路上皮性肿瘤,无论其发病率还是死亡率均居首位。肿瘤的流行病学包括死亡率、发病率、病人与对照研究。膀胱肿瘤不一定致命,部分可能治愈并长期生存,以死亡率计算其流行情况是不全面的。人群每 10 万人口的发病率是流行病学最重要的指标,但必须有完善的肿瘤发病的登记系统,否则数字可能低于实际发病情况。病人与对照的比较是流行病学常用的研究方法,可以从中找出发病的危险因素,找出致癌物质。职业调查对膀胱肿瘤流行病学的研究有重要价值。

一、发病率和患病率

发病率是指每 10 万人口中,每年确定的新病人例数。尿路上皮细胞肿瘤最常见的是膀胱癌。近几年膀胱肿瘤的发病率有逐渐上升趋势,男性比女性增加了大约几倍,估计在美国每年有约 50 500 例膀胱肿瘤病人。膀胱癌发病率的增加可能与以下因素有关:①工农业发展所致环境污染,人口平均寿命延长;②诊断技术的进步,由于膀胱镜检查、活检、影像技术及实验室检查技术的进步,使膀胱癌的检出病例增多,表现为膀胱癌的发病率上升;③实际发病率的增加,特别是在中、老年男性,西方国家膀胱癌位于男性常见肿瘤的第 4 位,实际上位于中、老年男性常见肿瘤的第 2 位,仅次于前列腺癌。可能与中老年男性尿潴留有关,由于排尿功能障碍如逼尿肌老化或前列腺增大使排尿困难或尿潴留,尿液在膀胱中停留时间过久易发生膀胱癌。膀胱癌的发生有明显的性别差异,男性的发病率有上升,而女性的标准化发病率则有所下降。在女性参加与男性相同的工作,以及相类似的生活习惯(如吸烟)等情况下,膀胱癌的发病率并无明显增加,说明男性发病率高可能与男性泌尿系统解剖结构及男性激素等有关。

世界范围内,膀胱癌居恶性肿瘤的第九位,在男性排名第六位,女性排在第十位之后。在美国,膀胱癌位居男性恶性肿瘤的第四位,位于前列腺、肺和结肠癌之后,在女性恶性肿瘤位居第九位。2002 年世界男性膀胱癌年龄标准化发病率为 10.1/10

■ 膀胱肿瘤

万，女性为 2.5/10 万。美国男性膀胱癌发病率为 24.1/10 万，女性为 6.4/10 万。美国癌症协会预测 2006 年美国膀胱癌新发病例数为 61 420 例（男 44 690 例，女 16 730 例），死亡病例数为 13 060 例（男 8 990 例，女 4 070 例）。

在我国，男性膀胱癌位居全身肿瘤的第 8 位，在女性排在 12 位以后。其发病率远较西方国家低，2002 年男性膀胱癌年龄标准化发病率为 3.8/10 万人，女性为 1.4/10 万人。

二、死 亡 率

膀胱癌死亡率在男性中占有癌症死亡病人的 2.6%，女性为 1.4%，居男性常见癌症病人死亡的第 5 位。据 1995 年资料，被确诊为膀胱癌的 5 万多例病人中（男性 3.7 万、女性 1.3 万），有 1 万多例死亡（男性 7 500 人、女性 2 500 人），世界年龄标准化年死亡率男性为 2~10/10 万，女性为 0.5~4/10 万。病人 5 年存活率为：白人男性 84%，女性 76%；黑人男性 71%，女性 51%。黑人男性和女性晚期膀胱癌多，死亡率高，特别是黑人女性膀胱癌的死亡率明显高于白人女性。膀胱癌的发病率不断上升，自 20 世纪 50 年代以来上升了大约 50%，但是由于诊断及治疗水平的提高，早期诊断和合理的治疗使膀胱癌的死亡率下降了 33%。膀胱癌的发病率和死亡率有其特点，男性发病率明显高于女性，然而女性发病后其死亡率较高，大约是 50%。

三、发 病 年 龄

膀胱癌可发生于任何年龄的人群，但是常见于中老年人，男性平均年龄大约 69 岁，女性为 71 岁。膀胱癌的发病率和死亡率随着年龄的增大而增加，一般认为年龄大的病人其膀胱癌可能生长缓慢，死亡率低；但也有资料显示：膀胱癌病人年龄愈大死亡率愈高，考虑可能与年龄大的病人就诊较晚，发现时已为晚期，且所选治疗手段较为简单有关。年轻人的膀胱癌发现较早，多表现为非浸润性膀胱癌，因此死亡率相对较低，预后较好。

四、地域和民族差异

膀胱癌的发生率在世界不同地区和国家有明显差异。发病率最高的是北美、西欧和北欧的白人，发病率最低的是中国人和日本人。但是，膀胱癌发病率的地区差异远小于许多其他恶性肿瘤。

在同一国家或地区，不同种族的膀胱癌发病率也有差别，这些差异可能和不同种族的遗传敏感性不同有关。美国白人男性膀胱癌的发生率是黑人的 2 倍，白人女性膀胱癌的发生率是黑人女性 1.5 倍，在同样环境中，美国白人膀胱癌发病率也较美国黑人、美籍日本人和美籍华人高 2 倍多。在科威特，非科威特人膀胱癌发生率高出科威特人 5 倍左右。在一些遗传背景相似的国家则发病率相似，如在澳大利亚、新西兰和英国，膀胱癌的发病率基本一致。

膀胱癌的发生还和一些地方性疾病有关。例如，在非洲和中东的部分地区，膀胱的寄生虫（膀胱血吸虫）感染是膀胱癌的重要危险因素；巴尔干半岛多瑙河流域流行的巴尔干肾病与肾盂癌发生有关；台湾“黑脚病”（一种外周血管疾病）与移行细胞癌有关。

但是, 这些因素与膀胱癌发生的关系仍未明了, 其可能和遗传因素有关。

(陈 强 周荣祥)

参考文献

1. 郭应禄主编. 泌尿男生殖系统肿瘤. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 25-30
2. 贺大林, 贺红旗主编. 泌尿男生殖系统肿瘤学. 西安: 陕西科学技术出版社, 1999. 159-162
3. 华积德主编. 肿瘤外科学. 北京: 人民军医出版社, 1995. 2199-2207
4. 徐从高主译. 癌-肿瘤学原理和实践. 第5版, 济南: 山东科学技术出版社, 2001. 1346-1347
5. 俞天麟主编. 实用泌尿系及男性生殖器肿瘤学. 北京: 人民军医出版社, 2001. 339-340
6. 周荣祥, 程继义主编. 泌尿男生殖系肿瘤. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 257-261
7. 周荣祥主编. 膀胱外科. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 184-187
8. 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2003. 919-942
9. Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, et al. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a Population based study. Lancet, 1999, 353 : 703-707
10. Fitzpatrick JM, Reda M. Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. J Urol, 1986, 135 : 53-54
11. Hisataki T, Miyao N, Masumori N, et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. Urology, 2000, 55 : 663-667
12. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res, 1988, 48 : 3853-3855
13. Kiemeny LALM, Witjes JA, Verbeek ALK, et al. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Br J Cancer, 1993, 67 : 806-810
14. Lu CM, Lan SJ, Lee YH, et al. Tea consumption: fluid intake and bladder cancer risk in Southern Taiwan. Urology, 1999, 54 : 823-828
15. Mayfield MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. Br J Urol, 1998, 82 : 825-828
16. Messing EM, Reznikoff CA. Normal and malignant human urothelium: in vitro effects of epidermal growth factor. Cancer Res, 1987, 47 : 2230-2235
17. Millan RF, Chechile TG, Salvador BJ, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol, 2000, 164 : 680-684
18. Parkin D. M, Whelan S. L, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII, IARC Scientific Publications No. 155, IARC, Lyon, 2002
19. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin, 2005, 55 (1) : 10-30
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin, 2006, 56 : 106-130

第二章

病因学和危险因素

第一节 生物学特性

局部浸润、反复复发和远处转移是膀胱肿瘤最重要的生物学特性，尤其是复发的多变的现象是膀胱肿瘤区别于其他肿瘤的特性。统计显示，多达 70% 的浅表膀胱肿瘤最终都可能复发，尽管不伴有肿瘤进展的浅表膀胱肿瘤复发不会对生命造成威胁，但它显著提高了肿瘤发病率和治疗费用。一部分浅表膀胱肿瘤复发伴有肿瘤的进展（生长加快、浸及肌层和远处转移）因而对病人造成潜在的致命性威胁。肿瘤复发且进展的危险性与肿瘤的分期、分级密切相关，Ta 期 G1 级膀胱肿瘤为 5%，而 T1 期伴癌旁原位癌者可达 50%。浸润性膀胱肿瘤最重要的特点是远处转移，大约 40%~50% 的病人在其病程中出现转移病灶，肝、肺及局部淋巴结是最常见的转移部位。

膀胱癌的发生是一个长期的、多因素影响的分阶段的过程。单基因的改变尚不足以造成细胞的完全恶性转化，常常需要多个基因的改变，包括肿瘤基因的激活、两个或更多肿瘤抑制基因的失活以及凋亡调节基因和 DNA 修复基因的改变等。已报道的与膀胱癌的发生和进展有关的因素，包括化学制剂的职业性接触，吸烟、喝咖啡，服用止痛药物或人工甜味剂，细菌、寄生虫及病毒感染，膀胱结石，基因毒性化疗制剂等。统计数据显示，至少有一部分膀胱癌是由致癌物质诱发的。致癌物质使膀胱移行细胞的 DNA 发生损伤，启动并传播肿瘤的发生过程。在实验条件下，典型的化学性肿瘤发生分为三个阶段：①激发：在这一过程中，干细胞仅仅发生一种不可逆的基因变化还不足以引起并维持恶性表型的表达，常常是多种损害因素造成干细胞的多个基因同时或序贯地发生变化。②促进：紧随激发之后，直接或间接的诱导足够多的其他基因发生改变，以实现恶性表型的表达。③进展：变性细胞（通过基因或基因外的变化）获得一种特性，能够诱导细胞进一步增生（需要有丝分裂和血管形成），发生组织浸润，促进远距离栓塞和种植（转移瘤）。与实验条件不同的是，在人体环境中，这三个阶段的界限常常是模糊的。例如，对外源的或内源性的有丝分裂原的异常敏感性，不仅常常可以诱导肿瘤的演进，而且能够促进肿瘤的进一步发展，因为当调节细胞周期或引导已经发生 DNA 变化的细胞进入程序性死亡（凋亡）的机制被抑制时，进一步的基因变化更容易发生并持续

存在,同时伴有 DNA 的快速持续合成。另外,因为移行上皮的微环境能够影响其对致癌物质的接触和敏感性,更能促使不同的基因改变发展成为相对相同的化学损害。

膀胱肿瘤的发生无论在空间上还是时间上都表现为多中心性,空间上的多中心性表现为肿瘤的多灶性生长,在时间上则表现为复发。据统计,膀胱癌的 20%~50%是多灶性的,复发率高,预后差。但膀胱癌的多中心性发生的原因尚不清楚。20 世纪初 Albrarran 首先提出,肿瘤细胞的种植是膀胱肿瘤复发的机制之一。20 世纪 50 年代, Melicow 和 Kaplan^[1]发现肿瘤之间的膀胱上皮发育异常并有癌前病变。随后 McDougal^[2]研究显示膀胱恶性肿瘤可以种植并生长在有损伤的膀胱黏膜部位,并与该部位的免疫抑制和移植排斥有关。20 世纪 90 年代,许多研究人员提出多灶性膀胱上皮癌有共同的克隆起源,肿瘤多灶性生长是单克隆起源的癌细胞在膀胱上皮中的种植和蔓延的结果。Sidransky^[3]通过对 4 例女性多灶性膀胱癌病人的 13 个肿瘤的分子分析,发现所有肿瘤的 X 染色体都失活,而且每个肿瘤标本的 9 号染色体长臂(9q)都发生了相同位点的等位基因缺失。从而推测,膀胱黏膜上皮细胞中某一特殊基因,如 9q 等位基因的丢失和伴随的 9q 位点的抑癌基因失活,引起细胞非抑制性生长,周边区域被肿瘤细胞所覆盖,而后发生迁移,蔓延至整个膀胱或尿路上皮。Habuchi^[4]在探讨原发肿瘤的遗传学联系时,发现异位复发的膀胱肿瘤与上尿路或下尿路原发肿瘤具有完全相同的 p53 基因突变。说明多灶性尿路上皮癌可以有一个原始癌变细胞衍生而来。同一研究小组最近(1998 年)对多灶性肿瘤复发的病人进行了微小卫星分析,他们发现,80%的多灶性膀胱肿瘤复发的病人的多个染色体中有相同的微小卫星改变。综上所述,可以给出这样的结论,多灶性膀胱肿瘤是单克隆起源的,癌细胞的转移或蔓延,伴随膀胱肿瘤而广泛存在的黏膜发育异常,可能是肿瘤多灶性生长和复发的原因。Tsai 等 1997 年发现,膀胱肿瘤在尿路上皮有“镶嵌”现象,进一步说明膀胱肿瘤发生的克隆多样性。事实上,进一步的研究证明,膀胱仅仅是由 200 个原始细胞发展而来,肿瘤发展和复发的危险可能是原始细胞群中有限的细胞转化的结果。

但是并不能否认膀胱肿瘤多克隆起源的可能性,并且任何肿瘤在其发展过程中都存在异质性,任何一个肿瘤常可分离出不同形态、核型、生长率、免疫抗原性、DNA 含量及细胞表面受体的细胞群。Yamamoto 等认为,多种致癌因素引起膀胱黏膜发生局部改变,导致膀胱上皮多灶性转化和各自独立的肿瘤生长,各自独立的肿瘤有它们自己的克隆组成,围绕在肿瘤周围的潜在恶性细胞是复发的根源。

第二节 癌 基 因

一、癌基因基本概念

肿瘤从本质上说是基因病。近年来分子生物学的飞速发展,在癌基因和肿瘤抑制基因的研究方面取得了丰硕的成果,对肿瘤的病因和发生机制有了进一步认识。机体正常的细胞生长、分化是由细胞核染色体上特定的基因(DNA 片段)控制的,这种存在于正常细胞内,编码并促进细胞生长物质的基因序列,称为原癌基因。癌基因可以理解为由原癌基因衍生而来的、具有转化细胞能力的基因,其本质仍然是 DNA 片段。