

肿瘤的科学基础

T. 赛明顿 R. L. 卡特 编

科学出版社

肿瘤的科学基础

T. 赛明顿 R. L. 卡特 编

杨 简 李士谔 吴冠芸 等 译

科学出版社

1984

内 容 简 介

本书从病理学、生物化学、细胞动力学、肿瘤染色体、肿瘤的浸润与转移、遗传学、流行病学、化学致癌作用、病毒致癌作用、物理因素致癌作用、免疫学等方面,对肿瘤的病因、发生、发展以及诊断、治疗的科学基础作了权威性的论述,并力图把肿瘤的基础理论和临床实践联系在一起,以便对肿瘤的问题有全面的了解。

本书对于从事肿瘤基础理论研究的科学工作者以及肿瘤临床医师,都有参考价值,也可供医学生物学方面的大学生参考。

T. Symington and R.L. Carter

SCIENTIFIC FOUNDATIONS OF ONCOLOGY

William Heinemann Medical Books LTD, London, 1976

肿 瘤 的 科 学 基 础

T. 赛明顿 R. L. 卡特 编

杨 简 李士谔 吴冠芸 等 译

责任编辑 洪庆文 王惠君 梁淑文

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1984 年 10 月第 1 版 开本: 787×1092 1/16

1984 年 10 月第一次印刷 印张: 57 3/4

印数: 精 1—4,900

插页: 精 1

平 1—2,000

字数: 1,353,000

统一书号: 14031·67

本社书号: 3643·14

定价: 布脊精装 14.40 元

平 装 13.40 元

如果我们以肯定而开始,则我们必将以怀疑而告终;但如果我们以怀疑而开始,对它持有耐心,则我们必将以肯定而告终。

Francis Bacon

学问的进步 (1603 年)

那些博览群书的人,认为自己也是无所不晓,但常常并不如此。阅读只在精神上给予我们知识的物质;只有思考,才使读到的成为自己所有。我们是反刍动物的一类,只是以巨大的汇集填满自己是不够的,除非我们反复加以咀嚼,它们将不会给我们以力量和营养。

John Locke

有关人类理解力的随笔 (1690 年)

错误的事实对科学发展极为有害,因为它们常常长久坚持;但错误的观点,如果有少许证据支持的话,害处不大,因为每一个人都会采取有益的愿望去考验他的谬误。

Charles Darwin

人类的降临 (1871 年)

寻求单纯性,并怀疑它。

Alfred North Whitehead

自然的概念 (1920 年)

这是人们常常容易犯的错误假想,认为科学指示我们以观念,任何已知的概念,是真或是假,它终归有个尽头;一种概念,可能既不能依据逻辑证明它是真的或是假的,但仍旧是有用的和有兴趣的。

Wilfred Trotter

观察与实验及它在医学科学中的用途 (1930 年)

Wilfred Trotter 的论文集 (1946 年)

医学与科学的真正差别,并不是一个方法的问题,也不是人类比机器更多一些什么东西的认识问题,它是一个目的问题。一个真正的科学家的目的是去创造发明,医生的对象是去设计对个别人经过判定是具有最好价值的治疗方法。目标不同,这是无可非议的,幸而它们之间并没有不能改变的矛盾。

Lord Platt

医学科学: 主人或仆人 (1967 年)

前 言

多年以来,对医学专门知识迅速成长的评论,已经是一种老生常谈。在这个过程中,它已变得这样的清楚,知识的成长是越来越多地超过了理解的增长。这个问题可以在肿瘤学中见到它的一个最尖锐的形式。肿瘤学是一个迅速地吸引实际上所有生物医学技术和观念的主题。在这个主题内,强烈的专门化是难以避免的;这种性质十分不同和复杂的技术和途径,使企图用任何一个完整的途径到达肿瘤学的可能性比较少,而不是更多。自然,这样的一种倾向,在字义上严格地说,可能是肿瘤学自身本质上的一个毋待证明的后果。但肿瘤的研究,更为确切地说,是研究构成瘤性过程的所有现象。人们可能争辩说,任何去评论肿瘤学现代知识(甚至在广义的词义方面)的企图是天真的,是完全不适当的,因为这样一种尝试可能是有益的,早已消逝了。而且,这个主题迅速扩展的速度,必然意味着许多流行的观点可能是错误的,而有一些观点,会在将来被革新。除了被 Wilfred Trotter 教授称为“直觉知识的真实存在”这种才能的幸运持有者以外,任何从渐渐中选取永久形式的企图,肯定是冒昧的。

这样,肿瘤学就对它的从业者提出一个最艰难的问题,不管他们的训练和专门知识如何,这许多问题很可能是观点和经验的错误交流以及有缺陷的交换的结果。正如在医学科学的任何其它方面一样,其首要的是,把它在临床活动与实验工作之间造成不愉快感觉的差别,缩短到不能再减少的最低限度。我们相信,这个差别在肿瘤学中是特别有害的,正如任何其它的单个因素一样,它曾经妨碍了有成效的合作,必须承认,不同方面的肿瘤学工作者之间的交流可能是有困难的,但重要的是交流的路线已经建立和加强了。临床的肿瘤学家必须获得最低限度的、有关肿瘤过程的一般生物学的知识,以及熟悉一些与他们自己兴趣有关的某些研究方法;非临床的肿瘤学家必须有机会更多地通晓人类癌症临床治疗迫切需要的课题。只有通过这一类的双边接近,才能使临床肿瘤学家与实验肿瘤学家的的工作,成为是相互补充,而不是各自的活动。

这本书是本着这些考虑而设计的。我们相信,论题的选择虽然受到单独一册和二封面所加的限制,但也做到合理的广泛性和综合性。至于个别章节则系有意作为近代知识的各别总结,而不是作为综合性论著。但我们不愿意对各别不同的写作强求过于僵硬的格式。肿瘤学的各个方面,值得用不同的途径去探讨;在几个领域中的知识状况,已足够使科学争论在相当高的水平上开展讨论与进行思考。但在其它方面,则最简单的问题仍然未能解答。我们也不想去调停存在的某些争论和“刺激性事实”,因为这样做是愚蠢的。无论如何,我们希望读者将受到鼓舞。它们会提醒我们,在肿瘤发生过程的知识中有其不足的一面,同时又有显著进展的另一面。

这本书主要是为毕业后的临床工作者和非临床工作者而写的,目的是想给他们提供在肿瘤学科现代的展望方面我们认为是最权威性的结论。同时,它也将成为大学的学生,特别是医学生物学方面的大学生的参考资料的来源。

T. Symington, R. L. Carter

(杨简译)

• vii •

目 录

第 一 部 分

肿瘤和肿瘤细胞的普通病理学

1. 瘤前病变: 它是一个独立的疾病吗?	2
2. 肿瘤细胞的超微结构	11
3. 肿瘤研究中的组织培养方法	19
4. 肿瘤细胞的外周	32
5. 细胞融合研究对分析肿瘤形成的贡献	44
6. 肿瘤的间质	55
7. 肿瘤的衰老问题	65

第 二 部 分

肿瘤的生物化学

8. 细胞周期的生物化学	78
9. 肿瘤与基因调控的某些分子问题	91
10. 人类某些肿瘤的生化异常: (1) 白血病	97
11. 人类某些肿瘤的生化异常: (2) 多发性骨髓瘤和其他 B 细胞淋巴瘤	107
12. 人类某些肿瘤的生化异常: (3) 类癌综合症	118
13. 人类某些肿瘤的生化异常: (4) 肾上腺肿瘤	123
14. 人类某些肿瘤的生化异常: (5) 肿瘤不适当地合成激素	135

第 三 部 分

肿瘤的动力学

15. 正常及恶性组织的细胞群体动力学	149
16. 人类肿瘤的生长速率及细胞动力学: 某些治疗及预后的含义	158
17. 细胞毒药物和放射治疗对细胞周期的作用	171

第 四 部 分

肿瘤的染色体

18. 人类肿瘤疾病的染色体	183
19. 实验肿瘤的染色体	195

第 五 部 分

浸润与转移

20. 肿瘤浸润的机制	209
-------------------	-----

21. 转移	215
--------------	-----

第 六 部 分

肿瘤的遗传学问题

22. 肿瘤疾病中的遗传因素	225
23. 儿童时期的恶性肿瘤	237

第 七 部 分

人类癌症的流行病学

24. 癌症流行病学中描述性资料的用途和误用	247
25. 人类某些癌症的流行病学: (1) 鼻咽癌	254
26. 人类某些癌症的流行病学: (2) 食管癌	264
27. 人类某些癌症的流行病学: (3) 肝癌	278
28. 人类某些癌症的流行病学: (4) 伯基特淋巴瘤	288
29. 人类某些癌症的流行病学: (5) 何杰金氏病	297
30. 人类某些癌症的流行病学: (6) 肺癌与吸烟	306
31. 职业性癌	320

第 八 部 分

化学致癌作用

32. 化学致癌作用: 动物和人	330
33. 化学致癌作用的若干例证: (1) 多环芳香烃类	338
34. 化学致癌作用的若干例证: (2) 芳香胺	349
35. 化学致癌作用的若干例证: (3) 亚硝胺	362
36. 化学致癌作用的若干例证: (4) 黄曲霉毒素和其他天然存在的致癌物质	375
37. 促癌作用	385
38. DNA 修复与致癌作用	395
39. 化学致癌与突变	414

第 九 部 分

病毒致癌作用

40. 病毒与细胞的相互关系: 致癌 DNA 病毒	427
41. 病毒与细胞的相互关系: 致癌 RNA 病毒	449
42. 病毒致癌作用的若干例证: (1) 多瘤病毒	459
43. 病毒致癌作用的若干例证: (2) 乳腺癌病毒 (MTV)	467
44. 病毒致癌作用的若干例证: (3) 小鼠白血病-肉瘤病毒复合体	477
45. 病毒致癌作用的若干例证: (4) 猫白血病病毒	484
46. 病毒致癌作用的若干例证: (5) 马立克氏病	497
47. 病毒和人类肿瘤	512

第十部分

物理因素的致癌作用

48. 电离辐射对哺乳类细胞的影响	526
49. 辐射致癌作用的若干例证: (1) 造血组织肿瘤	550
50. 辐射致癌作用的若干例证: (2) 亲骨性元素与肿瘤	564
51. 辐射致癌作用的若干例证: (3) 甲状腺瘤	580
52. 着色性干皮病	592
53. “固体状态”或“异物”致癌	609

第十一部分

免疫学与肿瘤

54. 肿瘤免疫学: 总的评论	617
55. 肿瘤抗原	627
56. 宿主对肿瘤的免疫反应	639
57. 对肿瘤细胞的免疫监视	647
58. 关于肿瘤病人免疫功能的研究	660
59. 人体肿瘤的免疫学反应: (1) 淋巴瘤和白血病	666
60. 人体肿瘤的免疫学反应: (2) 恶性黑色素瘤, 肾上腺瘤和神经母细胞瘤	673
61. 人体肿瘤的免疫学反应: (3) 结肠癌和皮肤鳞状细胞癌	680

第十二部分

62. 肿瘤的全身性影响	688
--------------------	-----

第十三部分

肿瘤诊断的进展

63. 物理方法	707
64. 细胞学方法	725
65. 生物学标志物	735

第十四部分

肿瘤治疗中当前的问题

66. 外科与恶性肿瘤: 重新估价	747
67. 癌瘤治疗中的激素	757
68. 细胞毒性药物的化学治疗: 实验性观察	773
69. 癌的化学疗法: 一般临床概况	784
70. 抗肿瘤药物的抗药性	794
71. 放射治疗的现代趋势	811
72. 免疫治疗: 实验与临床方面	823
73. 晚期护理的挑战	833

第 一 部 分

肿瘤和肿瘤细胞的普通病理学

1. 瘤前病变：它是一个独立的疾病吗？
2. 肿瘤细胞的超微结构
3. 肿瘤研究中的组织培养方法
4. 肿瘤细胞的外周
5. 细胞融合研究对分析肿瘤形成的贡献
6. 肿瘤的间质
7. 肿瘤的衰老问题

1. 瘤前病变：它是一个独立的疾病吗？

W. H. BUTLER GLENYS JONES

在任何有关瘤前病变的讨论中，显然，需要描述肿瘤本身显著的特征。不管一个特殊病灶是良性或恶性，肿瘤可能很方便地被认为它是不受机体正常生理控制的组织自主性增殖。Willis (1967) 增添了进一步的条件，而这种增殖性生长必须在引起它的刺激停止后，仍然继续生长，虽然在一定情况下，如病毒诱发的肿瘤，情形是否如此则难以断定。一个恶性肿瘤还有浸润邻近组织的能力，以及在多数情况下还会转移。在临床资料中，一般说来可以认识肿瘤的良性或恶性的特征并加以区别，虽然在一些情况下——比如内分泌腺的某些肿瘤，有时证明是非常困难的；然而，去认识瘤前情况却没有这样容易。在上述讨论的启示下，瘤前病变可能是“良性前状态”或“恶性前状态”，但实际上对良性瘤前状况是一无所知，因此下面的说明，将只涉及恶性前肿瘤。

假如人们考虑一个形成中的瘤性病灶的时间经过，以及它被认识的特征的话，那么有关瘤前病变的生物学名词方面的定义，是最清楚不过的问题了。为了确定一个肿瘤是否恶性，一般需要显示它的浸润与/或转移的生物学特性。结果，在这些特征显现之前，许多恶性肿瘤不会被认出。在动物肿瘤发生的连续观察中，并未解决这个问题，在任何情况下，要在人类中解决这个问题是不可能的。

在临床实践中，一个病灶假如在某些未来的时候是与恶性肿瘤的发生率的增高有联系的话，通常会被指定为瘤前病变。这并不一定意味着这些早期病灶本身将不可避免地发生恶性肿瘤；其中一些可能如此，但另一些可能仅是与未来肿瘤的发生增高的危险性联系在一起，不是在同一部位就是在其他的部位。目前承认的癌前病变的数量是相当的多，在这里难以广泛地详加讨论，只能提出一个更为普遍的分类。

人类的瘤前病变

从临床上认出的作为恶性前的情况，可以再区分为三大类。第一类中包括一些疾病，它本身并不是肿瘤或者是真的原发性增生，但它带有变为肿瘤的危险性。这方面的例子有遗传的异常，如 Down 氏综合症(三体性 21) 及色素性干皮病。前者与急性白血病发生率的增加有联系 (Rosner 和 Lee, 1972)，而色素性干皮病是一种皮肤的常染色体隐性疾病，以出现多发性基底细胞癌和鳞状细胞癌，并有黑色素瘤和血管瘤为特征的皮肤病 (Swanbeck, 1971)。这将在第 52 章内详述。在这一类中还包含一簇获得的(后天性)炎性和变质性疾病，例如溃疡性结肠炎，皮肤的热带溃疡，以及外阴与舌部的白斑症。溃疡性结肠炎与结肠和直肠的多发性腺癌的发生率增高有联系 (Edwards 及 Truelore, 1964; Morson 及 Pang, 1967; Devroede 等, 1972)；另外三种情况系与适当部位的鳞状细胞癌有关联 (Davies 等, 1968; Woodcock, 1973)。其他的例子是在恶性贫血

症中伴有无胃酸的萎缩性胃粘膜,可能引起胃癌。所有这些病灶都以慢性炎症为它的特征,但慢性炎症过程本身在肿瘤的发生方面能否起任何作用则还不肯定。这是一个复杂的问题,它自从魏尔肖时代以来,曾不断地引起争论;但从实验性研究方面产生一些情况,显示皮下接种各种惰性物质,可能引起接种部位的肉瘤,而这个肿瘤在发生之前,有局部的炎症以及一个强烈的纤维母细胞性反应(见第53章)。慢性炎症在某些肿瘤的发生中的重要性方面,曾从用化学方法诱发皮下组织的肉瘤的研究中得到进一步的支持(Grasso,1970)。因为曾发现注射的化学物质引起了局限性炎症反应出现在肿瘤形成之前,而 Grasso 曾认为,持久的炎症在这个特别的实验系统中,对肿瘤发生的过程是一个需要的阶段。虽然在动物中进行了这样的研究,但在人类方面,某些炎性病灶,比如溃疡性结肠炎或热带溃疡,对于引起一个高的局部肿瘤发生率的倾向,它的机制仍然不清楚。

第二大类是与肿瘤发生率增高有关的临床综合症。例如一些病灶,它本身具有增生的本质,但与它有联系的肿瘤,并不直接来源于增生的组织。Von Recklinghausen 氏病(多发性神经纤维瘤病)就是一个恰切的例子。神经纤维瘤是外围神经系统的多发良性肿瘤,由中胚叶的雪旺氏细胞发生。有时个别病灶发展为神经纤维肉瘤,但另外在临床的综合症中还与一个增高的神经胶质瘤与脑膜瘤以及各种内分泌器官的肿瘤的发生率有联系(Kramer, 1971)。结节性硬化症(或 epiloia)提供了另一个例子,这是一种以浅表性增殖性病灶为特征的疾病,与脑的胶质瘤、也和视网膜、心肌和肾脏的肿瘤(这里血管瘤、纤维瘤、腺瘤、“混合瘤”和脂肪肉瘤曾描述过)的增高的发生率有联系。

第三类的瘤前病变也许是临床上最重要的。在这个范畴里,有一些病灶在开始时,可以考虑为恶性肿瘤,但它们并不会全部不可避免地表现出恶性肿瘤的所有特征。例如它们并不经常是一个不断生长的局部浸润及最后转移的一个增殖性病灶。宫颈的“原位癌”,膀胱的“乳头状瘤”以及带有多发性结肠息肉症的结肠肿瘤可以作为这方面的例子。

宫颈的“原位癌”具有一个恶性肿瘤的细胞学特征(Langley 和 Cromcpton, 1973),但这个病灶保持由一个完整的基底膜为界。值得提及的是,“原位癌”和浸润前癌的发生率是较浸润性癌的为多;这样 Fidler 等(1968年)报告只有43%的原位癌发展成为浸润性癌。Stern 和 Neely (1963)观察到宫颈上皮的不典型增生和“原位癌”之间,也有类似的关系。似乎“原位癌”不代表浸润前癌(以及癌发生在邻近的部位),或者这个病灶有时是自限性的。这个问题被下述事实所迷惑,即在施行需要证实“原位癌”的活检过程,可能导致一个阳性诊断的同时也治好了它。在多数的定义中,恶性肿瘤被认为是一个不能逆转的过程,但目前有愈来愈多的证据表明,机体可能具有对付瘤细胞的各种免疫反应,虽然这种在体内反应的范围和效能仍然是一个争论的问题(参阅第十一部分的各章)。在宫颈原位癌方面,这种反应的直接证据还没有可用的,但在一项完全不同的资料中曾显示,使用二甲基亚硝胺诱发的大鼠肾脏近球带的早期焦点性瘤性病灶,可能由于局部广泛的淋巴细胞与浆细胞的浸润而消除(Hard 和 Butler, 1971)(见下文)。

对膀胱的乳头状瘤在临床的处理上提出一个重要的问题。一般说来,这种乳头状瘤系考虑作为具有恶性潜能而需要作相应的处理(Cosbie-Ross, 1970);但使用目前可用的技术,还不可能从组织学上鉴别真的良性乳头状瘤(这是非常罕见的)和浸润前癌。可以这样假定,浸润性癌系从膀胱的另一个分离的部位发生,同时发生良性增生性病灶,这里这两种病灶可能有联系,而不是由一个直接发展成另一个。

家族性息肉症患者发生的结肠癌常常是多发的。但多数的增殖性病灶保持良性，这里要再一次指出，明显的恶性浸润性肿瘤可能从它的开始就是恶性的，而不是从一个良性病灶发展而来。

实验病理学中的瘤前病变

在临床医学的资料中，对于一定的病变使用“瘤前”去描述是有明显的理由的。特别是在某种情况下，这个名词对病变发展的预后估计具有重要的价值。但在实验系统中，则多强调肿瘤的一般生物学，而较少论证它的用途。一个病变的出现与恶性肿瘤增高的发生率相联系，从它本身并不能说明，这种病灶就是恶性肿瘤必需的前驱。恶性前期的概念在许多实验系统中，有不同程度的应用，特别是在诱发皮肤、乳腺和肝脏肿瘤方面；这三个例子将作为主要的对象在下面加以讨论。

Rous 和 Kidd (1941) 发现煤焦油反复涂抹兔耳可诱发出乳头状瘤，如停止涂抹，它就消退。但如果在皮肤上再涂以松节油，则这些肿瘤再次出现。这里可以认出有二个致癌的过程——“始发阶段”，这里诱发出一个阈下的肿瘤状态，跟着是由非致癌性刺激引起的“潜伏瘤细胞”的“促进”阶段。Berenblum 和 Shubik (1947) 曾使用小鼠的皮肤深入研究这个类似的系统。他们发现以苯并芘或 9, 10 二甲基苯蒽一次亚致癌剂量的涂抹，随后反复多次涂布巴豆油，可诱发出皮肤的乳头状瘤和癌。单独多次涂抹这种致癌物质，也会诱发出相同的肿瘤，但一次的涂布就不会成功。像 Rous 和 Kidd 一样，Berenblum 和 Shubik 评论他们的结果是“始发阶段”跟着“促进阶段”。这些与其他的实验将在第 37 章内讨论，但问题从这里提出：“始发阶段”是否相当于瘤前病变？

检查这一类二个阶段的致癌过程，显示有一定的复杂性，这使得将始发阶段与瘤前病变之间任何直接的等同起来，都是不能支持的。与始发阶段有联系的事件，仍然是不甚了解(第 37 章)。这些病灶可能在开始时就属于瘤性，但公开的表现这种变化，由于某些理由而延缓了或被阻止了；而且甚至有一些证据说明。始发阶段的过程有时可能会逆转(Roe 等, 1972)，然而这种逆转的结果是受损 DNA 的修复，还是“潜伏瘤细胞的消灭”所引起，就不知道了。而且始发性质与促进物质之间的区别并不是可以完全清楚划分的。特别是一些促进剂本身具有弱的致癌性；例如反复涂抹巴豆油，最后可以诱发出少数的皮肤肿瘤。使用促进剂引起肿瘤的戏剧性大量增加的事实，会因此被认为是始发剂与促进剂之间的协同作用的证明，虽然也可能提出几种其他的理论方面的解释。

小鼠的乳腺曾被广泛用来研究瘤前病变的特征。乳腺肿瘤常见于多种系别的小鼠，并合并致瘤性病毒的存在(详见第 43 章)。可以应用化学致癌物和 X 线的照射(Faulkin, 1967)；也可以通过正常小鼠乳腺及乳腺肿瘤的无细胞滤液的注射来提高这些肿瘤的发生率(Nandi, 1963)。增生的腺泡结节的形成，常常在明显的肿瘤出现之前(DeOme 等, 1959)，而这些结节就被认为是瘤前病变(为了复习可参阅 Medina, 1973)。每一个结节系由一堆增生的腺泡细胞，周围绕以一个由非刺激性(不增生的)乳腺组织的带所组成。早在 1938 年，Fekete 氏描述了小鼠乳腺会转变为癌的、不断生长的区域。增殖性结节的瘤前本质考虑已被 DeOme 等(1959 年)证实，他把这些病变成功地接种在同系异体的脂肪垫中，有一些移植物目前已维持许多代。由于它只能维持在脂肪垫中，而真正的

肿瘤则可以在其他部位生长,因此考虑它是瘤前病变,而不是肿瘤。这是否构成了一个乳腺的瘤前病变与瘤性组织之间正当的鉴别,则尚未肯定;但在肝脏的资料中,可以回忆到,成功的多次传代被考虑是增生与真性肿瘤的一个鉴别指标。

大鼠肝脏的瘤前病变曾受到广泛的研究。在一个宽广的致肝癌致癌物的范畴中,局限性增生结节被认为在明显的肝癌出现前最常见到的形态变化(Farber, 1963)。对于局限的增生结节是一种“瘤前病变”,而肿瘤则是在增生的一个中间阶段形成的,这种观点已经提出,但这距离作出结论还很遥远。近年以来,这个问题曾被 Farber 和他的同事深入研究,他们特别利用一种膳食的制度,单独喂以 2-AAF (2-acetylaminofluorene, 2-乙酰氨基芴)或合并乙硫氨酸;结果发生了瘤前病变和肿瘤(Epstein 等, 1967)。这些结节一般是多发,可能代替了许多肝组织,它是由大的具有较正常肝细胞或肝癌细胞为小的核浆比率的实质细胞所构成;它的胞浆内含有大量的肝糖,后者在饥饿后仍然保留。假如将致癌物于数周后撤去,结节将消退,这个发现被假定为结节性增生构成了肝脏受损的反应。Teebor 和 Becker (1971) 二氏指出,以 0.06% 2-AAF 的间断性饲喂(即每三周为一周期,共三周期,两周期间有一周饲以正常饲料),结果引起了一个低的癌发生率(4%),而结节性增生则消退。但如果包括再一次三个星期的 2-AAF 的饲喂,可将肝癌的发生率提高到 60%,而结节性增生则不消退。有时在发生中的结节内,可见孤岛样与肝癌细胞相似的非典型细胞。这里的问题是,对明显具有消退能力的结节,与形态上相似的和有能力发展至真正肿瘤的结节之间的区别;还有一个问题,就是如何去确定反应性结节能否直接发展成为肝细胞癌。

对于即使由已知致癌物质引起的肝脏增生性结节可能消退的观察,清楚地表明这些病变是可逆的。还有,即使出现也并不是不可避免地是恶性肿瘤的前身。此外,焦点性结节增生可以同样地由致癌物质和非致癌物质引起,而都没有在随后发展成为肿瘤。黄曲霉毒素 B₁ 和葱卓碱吡咯 (Butler, 未发表资料)的一次输入,在一个月引起了结节性增生;但任何这样的处理在我们的实验中都没有引起肝癌。既然癌瘤并不是局限性结节增生不可避免的结局,这就需要去考虑,实质细胞的增生是否为一项肝细胞癌的必要的前驱。多数致肝癌物质诱发结节性增生是在肿瘤认出以前,但必须指出,所有这些致癌物也是肝细胞毒;而在处理过的动物肝脏损害的反应可能是局限性增生。

当前我们正在研究使用黄曲霉毒素作为致癌物去诱发大鼠肝脏的病变。在正常饲料中加入 5p.p.m. 的黄曲霉毒素的饲养制度,经过六周就足够在一年的时间内诱发出 100% 的肝癌发生率。这个发现可以有如下的两种解释:

- (1) 在六周的时候肿瘤已经存在,但未被认出。
- (2) 使这些病变发展到肿瘤,需要有一系列不知道的事件的参与。

我们赞成前一种看法,即肿瘤实在是存在的,但需要更多的时间去给这些病灶以显示出能够作出一个肿瘤的诊断的那些生物学特征。在第六周的时候,一定可能通过以抗饥饿的糖原和葡萄糖 6 磷酸酶(图 1 及 2) 的缺乏为特征,去区别许多焦点性异常细胞。相同的形态变化也见于以 2-AAF (Epstein 等, 1967) 及亚硝胺 (Bannasch, 1968) 处理大鼠肝脏的报道。但并不知道从这些(如果任何)焦点病灶最后会发展成为肝细胞癌。到了 30—40 周的时候,可能发现一些由大的异常肝细胞构成的结节,但缺乏转移的证据。由于我们知道,这一类实验的不可避免的结局将是不含糊的转移性癌,这就很难把那些较早

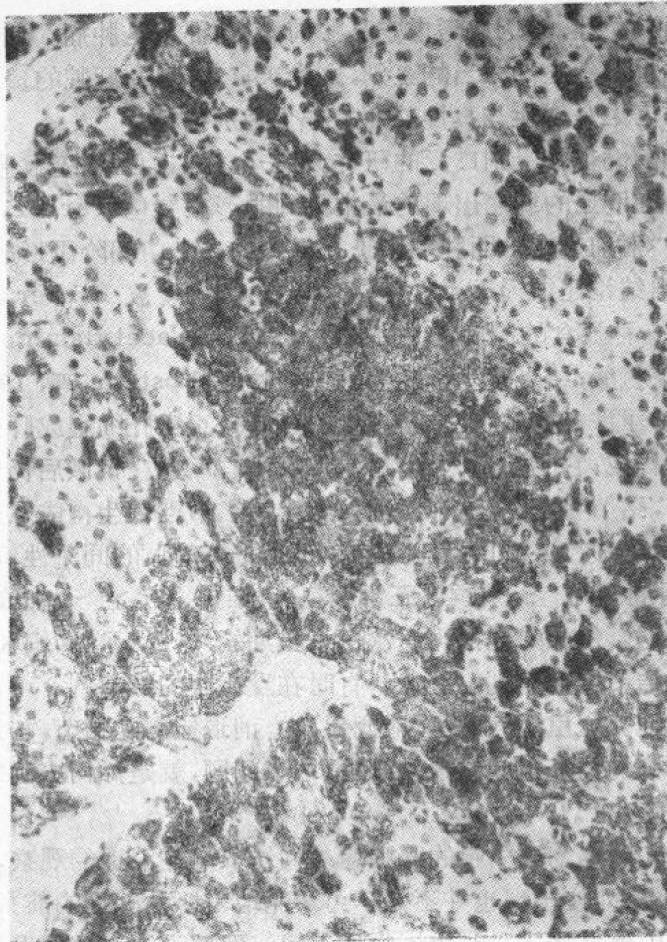


图1 饲喂 5p.p.m. 黄曲霉毒素 6 周的大鼠肝脏,在肝实质细胞中,显示一个卵圆形深染的病灶,经过 24 小时的饥饿后,见带有残留的糖原。PAS 反应,185 倍。

的变化称为前驱病变或“恶性前”病变——这里暗示必须在结节中出现一种进一步的改变,才能使它们作为无可争辩的(真的)癌。

目前对于这些早期增生性结节的意义尚不清楚。这个问题主要由于我们在缺乏浸润与转移的情况下,没有明确判定恶性特征的能力所致。给予这种限制,把肝脏的局限性增生结节认作恶性前期,或者即如 Foulds 氏 (1969 年)所建议的“不完全的癌”都是不恰当的。结节性增生与其它肝脏病灶常常在明显的癌形成之前见到,但这并不一定暗示这些病变是属于瘤前病变。

由于这个原因,就很清楚,一般人对肿瘤的看法认为它是与致癌物质接触后一系列细胞内病态改变的最终产物,并不十分真实。而多阶段的致癌过程在皮肤也许是最好的证明,但在其他器官的可以比较的过程的证据,则常常有争论。人们普遍观察到,凡是与多数的致癌物质接触,在出现不可逆的改变以前,要继续接触一段的时间。在这段延长的接触时间内,发生了什么情况都不清楚,而更没有合适的理由去假定一些多阶段的过程,在这个时候需要准备妥当。然而,在有些情况下,有的致癌物质只经过短时期的处理后,就足以诱发出高的恶性肿瘤发生率。在接触停止之时,瘤细胞可能真的已经存在,但在现有的技术条件下,它们还保持不被认出。在这种情况下缺乏发展的证据,因而瘤前病变这个

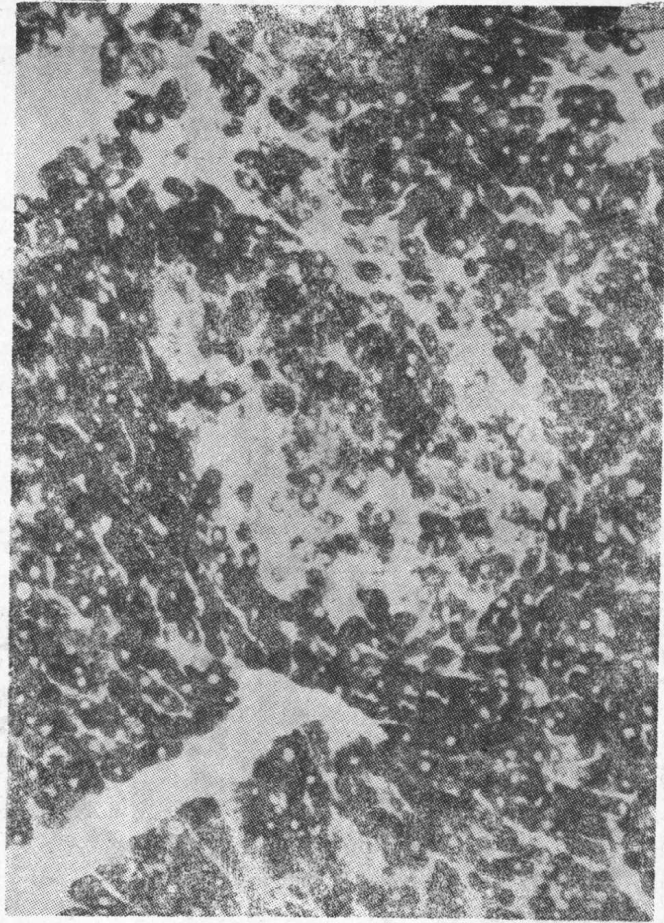


图2 为第1图的连续切片。显示在残留糖原储积地区葡萄糖6磷酸酶反应的减低。×185。

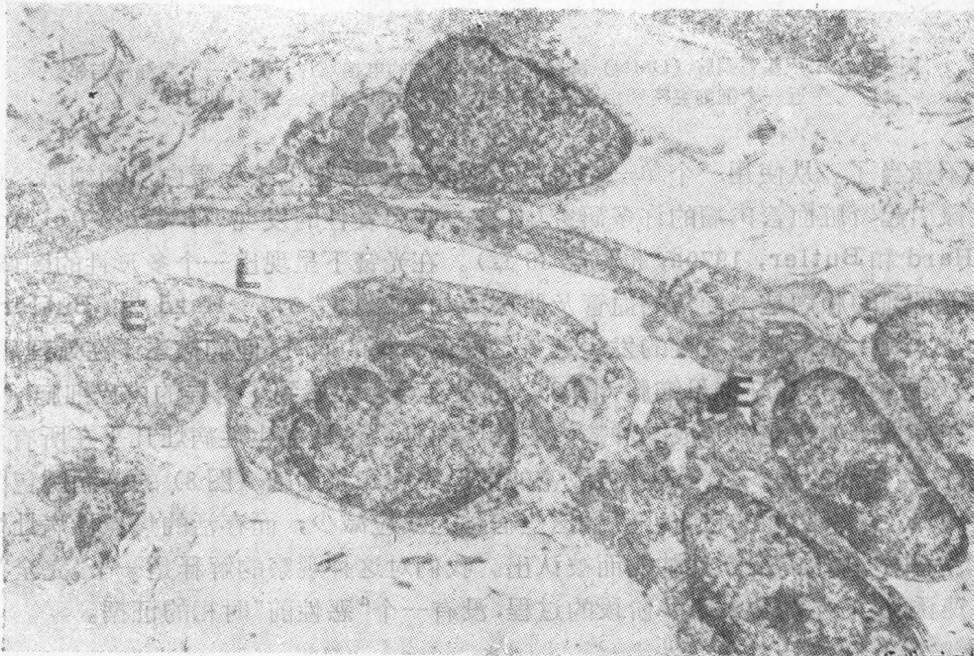


图3 由二甲基亚硝胺 (DMN) 诱发的肾血管肉瘤的电镜检查。图示血管及其管腔 (L) 系由异常的内皮细胞 (E) 被覆。×7050。

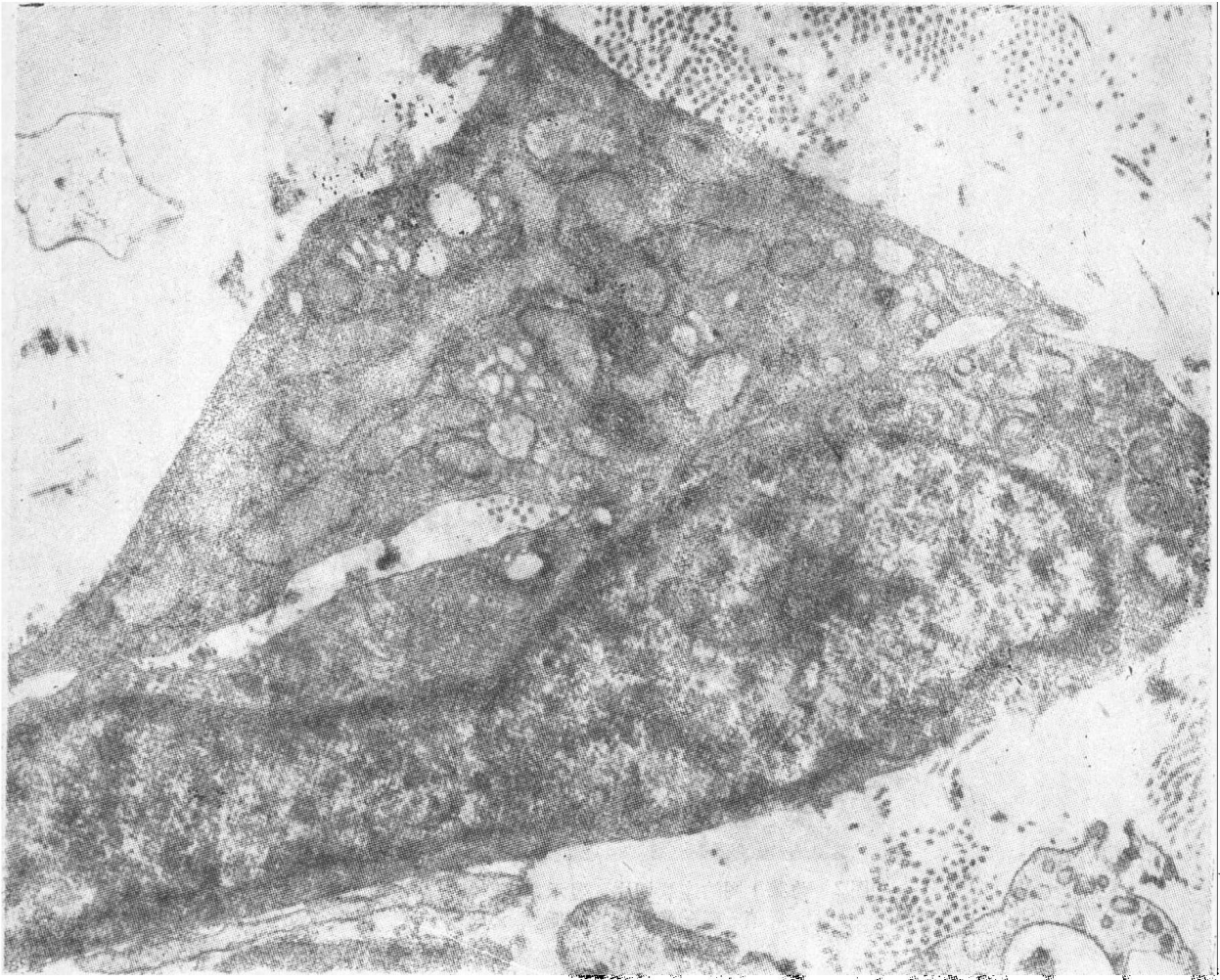


图4 由二甲基亚硝胺(DMN)诱发的肾血管肉瘤的电镜照片。图示一个瘤细胞与邻近一个细胞突密切相接,构成一个发育不全的管腔。×13,400。

名词就不适当了。从使用一个单一剂量的二甲基亚硝胺加上缺乏蛋白质的饲料,就很容易在大鼠引起肾脏血管肉瘤的许多研究中,有一些启发性的发现 (Swann 及 McLean, 1968; Hard 和 Butler, 1970a; 也见第 35 章)。在光镜下呈现出一个多形性的图像,在电镜水平上见到的肿瘤是由异常的血管及肌肉所构成(图 3—5)。Hard 和 Butler 二人 (1970b, 1971) 曾对这些病变的发生进行了超微结构的研究,他们描述了在处理 24 小时,在近球区有异常的纤维母细胞 (图 6), 以及在第七天看到了奇异的内皮细胞 (图 7), 后者有许多具有如在充分形成的肿瘤内的内皮细胞。这种增生性病灶几乎在所有近球区都可找到,但它们的大多数不久就被致密的淋巴细胞和浆细胞 (图 8) 的浸润所包围而明显地被消除。随着时间的过去,随后,这些宿主的反应减少,而存活的焦点性病灶恢复了增生,最后作为肉眼的浸润性肿瘤而被认出。我们对这种观察的解释是一个“完全”的肿瘤的迅速诱发,它不需要一个多阶段的过程,没有一个“恶性前”时相的证据。

* * *

本章在瘤前病变的讨论中,区分了不同类型的病灶。瘤前病变这一名词,在临床实践



图5 由二甲基亚硝胺诱发的肾血管肉瘤的电镜照片。图示一条成熟的平滑肌细胞。×3600。



图6 以50毫克/公斤的DMN剂量饲喂24小时后,在肾脏接近近球装置一个肾皮质纤维母细胞的电镜图。×12,000。