

普通外科经典参考书

GENERAL
SURGICAL
ONCOLOGY

主编◎石景森

普通外科肿瘤学



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

普通外科肿瘤学

GENERAL SURGICAL ONCOLOGY

主 编 石景森
副 主 编 孙学军 陈武科 任 宏 王 林
编 委 (以姓氏笔画为序)

马曾辰	王 民	王 林	车向明	田伏洲
任 予	任 宏	许延发	孙学军	杨世勇
杨维良	杨毅军	李明众	宋蔚青	张冠军
陈武科	邵永孚	胡国瑛	姜洪池	姚榛祥
黄晓强	韩 玥	喻德洪	薛 挥	薛 颖

编 著 者 (以编写章节先后为序)

石景森	朱爱军	张冠军	侯惠莲	件 正
任 予	马列婷	杨广夫	薛 挥	艾 红
胡国瑛	许延发	禄韶英	王 荣	卢德生
景桂霞	姚榛祥	孙学军	杨维良	杨毅军
任 宏	马曾辰	邵永孚	姜洪池	韩 玥
车向明	刘 刚	黄晓强	王 林	卢 云
田伏洲	宋蔚青	王书文	李明众	陈武科
赵新汉	赵 利	王 民	王 民	

主编助理 韩 玥



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

普通外科肿瘤学/石景森主编. —北京:人民军医出版社,2005.1
ISBN 7-80194-340-6

I. 普… II. 石… III. 肿瘤—外科学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 130854 号

策划编辑:郭伟疆 加工编辑:纳 琨 责任审读:周晓洲 李 晨

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路22号甲3号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:40 字数:1259千字

版次:2005年1月第1版 印次:2005年1月第1次印刷

印数:0001~3500

定价:100.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

本书是由著名普通外科专家石景森等组织全国 30 余位专家教授精心编写的普通外科肿瘤学专著,旨在介绍国内外普通外科肿瘤领域的基础研究和临床诊治的新进展、新知识和新理论。全书共分为 5 篇,包括普通外科肿瘤学基础、临床总论、普通外科肿瘤疾病、诊治新技术和综合治疗等,全面阐述了普通外科肿瘤的病因学、分子生物学、产生机制、侵袭和转移、病理与免疫,介绍了普通外科肿瘤的实验室检查、影像学检查、内镜检查、超声检查、放射性核素显像、营养支持、围手术期处理及麻醉的相关知识;对甲状腺、乳腺、胃肠、腹壁和腹膜后肿瘤,胆道、肝脏、胰腺和脾等肿瘤的临床诊断、鉴别诊断和治疗,进行了系统翔实的论述;对普通外科肿瘤红外光谱诊断、基因治疗、射频治疗、微波治疗、超声治疗、加温治疗、冷冻治疗、化学治疗、放射治疗、中医治疗、生物治疗、介入治疗等最新诊疗技术进行了收集、整理和归纳。书末附有十一个附录,提供了大量的数据供临床医师查询。本书内容丰富,科学实用,新颖全面,是一本适合普通外科、肿瘤科的中、高年资医师和临床研究人员学习的高级参考书。

责任编辑 郭伟疆 纳 琨

主 编 简 介

石景森,男,1937年5月生,河北省易县人,外科学教授,博士生导师,享受国务院政府特殊津贴。1961年毕业于西安医学院医疗系,毕业留校后一直从事普通外科临床、科研及教学工作,主攻肝胆胰脾外科疾病临床诊治。从事胆石病防治和胆道肿瘤基础与临床诊治研究。1985年赴美国宾夕法尼亚大学医学院进修。1990年作为高级访问学者应邀赴美国德克萨斯大学医学院合作科研。多次参加欧美、东南亚、港澳等地区的国际学术会议。

现任西安交通大学(原西安医科大学)肝胆胰疾病研究会理事长、西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科研究室主任、中华外科学会胆道外科学组副组长、《中华肝胆外科杂志》副总编、《中国实用外科杂志》常务编委,并担任《西安交通大学学报(医学版)》、《世界华人消化杂志》、《中国普通外科杂志》、《中国普外基础与临床杂志》、《中国微创外科杂志》、《中国现代普通外科进展杂志》、《外科理论与实践》、《肝胆外科杂志》、《肝胆胰外科杂志》等20种专业杂志的编委或顾问委员。参加编写教育部高等院校规划教材《外科学》。

共发表学术论文二百余篇;主编《外科黄疸疾病诊断治疗学》、《胆道外科基础与临床》、《外科无菌术》等专著,参加编写《当代胆道外科学》、《现代肝胆外科学》、《中国外科专家经验文集(2)》、《腹部外科学》、《临床普通外科学》、《胰腺外科诊断治疗学》等医学专著共23部;培养硕士和博士研究生30余名;主持完成国家、省、市级科研课题十余项,已获国家级、省级和其他科技进步奖14项。为我国外科事业的发展做出了一定的贡献。

序

FOREWORD

自维也纳外科医生 C. A. Theodor Billroth 首先打开腹腔至 20 世纪末,普通外科已形成理论与实践并重,基础与临床结合,深邃宽广,自成体系的一门应用科学,其内涵也已远远超出手术的范围,涉及理论的更新,技术的突破,特别是某些传统观念的变革。随着人们对自身疾病认识的深入,以传统疾病分科的传统模式遭遇到挑战,疾病专科的归属正在进行重新组合。从传统的普通外科已陆续分出肝脏外科、胆道外科、胰腺外科、肛肠外科、血管外科、移植外科等分支,林林总总,争奇斗艳。生根发芽于普通外科领地的肿瘤外科,形成于外科学“枝繁”之时,成长于肿瘤学壮大之际,经历一个多世纪的演进,仍显现出与传统普通外科的血脉相通。

与外科休克、感染、创伤一样,传统普通外科有着阐述外科治疗肿瘤的经典理论。早在 1890 年美国外科医生 William Stewart Halsted 就首先提出——乳癌手术时将乳腺连同覆盖其上的皮肤、乳头、胸肌以及腋窝内容一并“整块”切除的根治术,建立了恶性肿瘤根治的概念。随后的三四十年里,普通外科范畴的脏器肿瘤由多位外科医生描述了相应的根治术,如 Crile 的颈淋巴结清扫术、Miles 的直肠癌根治术、Whipple 的胰十二指肠切除术等。这些记载传统的普通外科走向鼎盛的一座座里程碑,也为肿瘤外科的分支奠定了基础。

回顾近二百年间的每位外科学巨匠,如 Billroth、Kocher、Halsted 等作为普通外科医生都曾为“根除”肿瘤投入了巨大的心血,建立了肿瘤的外科治疗原则,确立了外科手术在肿瘤治疗中的地位。到了 20 世纪,传统外科的手术技术已经成熟,限制着外科发展的已不是手术技巧本身而是围绕着外科的“软件”,深部 X 线机的研制和氮芥治疗淋巴瘤开辟了肿瘤治疗的新战场,单纯追求外科手术肿瘤治疗也受到挑战。近 50 年来,肿瘤的外科治疗也从单纯外科扩大手术,演变为改良手术,并结合综合治疗达到提高生存率及生存质量等疗效,“最大限度切除肿瘤,尽最大努力保护机体及器官功能,达到提高生存率及生存质量的目的”成为新的准则。

传统普通外科范畴的肿瘤是到知识更新的时候了。石景森教授是我国有造诣的普通外科学专家,对普通外科肿瘤的诊疗具有丰富的经验,他精心组织全国 30 余位专家教授,结成一百余万字的硕果,冠以《普通外科肿瘤学》,用意深远,开九州之先河;笔锋如刀,刻画出普通外科肿瘤的一片天地。本书为广大普通外科医生增添了一部很好的参考书,也成为我国普通外科学与肿瘤学之间学术交流的见证,必将促进外科肿瘤学的前进与发展。我在此致以诚挚的祝贺!

中国工程院院士

黄志强

2005 年 1 月

前言

PREFACE

肿瘤是危害人类生命健康的主要疾病之一,也是当前生命科学研究的热点领域。消化道肿瘤作为其中主要疾病占据我国人群全部肿瘤疾病的一半以上,而且近年来女性乳腺癌在大城市中的明显增多引起人们的关注。多年来国内外医学研究者对这些普通外科范畴常见的恶性肿瘤从病因学、病理学、生物学展开深入的基础研究,医务工作者不断探索寻求新的诊治技术,积累了大量的临床诊治资料。鉴于目前国内尚无全面、系统地介绍普通外科范畴恶性肿瘤的专著,所以,我们萌生了向读者全面介绍这一领域的经典理论和研究进展的想法,组织编写了这部专著,期望有助于提高临床医师对普通外科肿瘤疾病的诊断、治疗水平,提高疗效,降低误诊率,改善预后。

本书旨在介绍国内外普通外科肿瘤领域的基础研究和临床诊治的新进展和新技术、新知识、新理论。为满足临床、科研和教学等不同层次医务人员的需要,从肿瘤病因学、分子生物学、病理学与免疫学等基础研究入手,以甲状腺、乳腺、胃肠、肝脏、胆道、胰腺和脾脏等肿瘤的临床诊断和治疗为主线,对当今国内外对普通外科肿瘤诊治研究的新进展、新技术做一概述,不但详细描述外科的见解,而且包括放疗、化疗、介入、生物治疗等综合治疗方案,尽可能提供大量的基础研究资料和丰富的临床实践经验,涵盖相关疾病的鉴别诊断问题,期望本书能够反映当代对普通外科肿瘤疾病的研究、诊断及治疗水平,成为广大医务人员、医学院校研究生和医学生临床工作的重要参考书。为使相关专业人员尽快掌握这些新进展和新技术,特邀请国内在此领域具有影响的 30 余位专家教授编写本书,力求比较全面、系统论述有关普通外科肿瘤的基础理论和临床经验。专家们结合自己的研究工作和实践经验,从不同侧面阐述了各自的见解,因此本书内容中难免存在不完全一致的观点。本着学术争鸣的思想,为提供有价值的参考和启示,加之编者学识所限,故对相异之观点不强求统一。对本书不足或不当之处,诚恳希望同道们不吝批评指正。

《普通外科肿瘤学》一书的出版是在外科前辈们的关怀和鼓励之下的尝试,编写过程中得到各位参编专家的大力支持和充分合作,在编辑出版过程中还得到人民军医出版社的支持和帮助,谨表衷心感谢!



2005 年 1 月

目 录

CONTENTS

第一篇 普通外科肿瘤学基础

第 1 章	概论	(3)
第 2 章	普通外科肿瘤病因学	(5)
第 3 章	普通外科肿瘤的分子生物学	(15)
第 4 章	普通外科肿瘤的发生机制	(29)
第 5 章	普通外科肿瘤的侵袭和转移	(35)
第 6 章	普通外科肿瘤的病理	(45)
第 7 章	普通外科肿瘤与免疫	(54)

第二篇 普通外科肿瘤学总论

第 8 章	肿瘤的实验室检查	(71)
第 9 章	普通外科肿瘤的影像学诊断	(85)
第 10 章	普通外科肿瘤的内镜检查	(115)
第 11 章	超声在普通外科肿瘤中的应用	(121)
第 12 章	放射性核素显像在普通外科肿瘤中的应用	(137)
第 13 章	普通外科肿瘤患者的营养支持	(154)
第 14 章	普通外科肿瘤患者围手术期处理	(159)
第 15 章	普通外科肿瘤手术的麻醉	(172)

第三篇 普通外科肿瘤疾病

第 16 章	甲状腺和甲状旁腺肿瘤	(183)
第 17 章	乳房肿瘤	(202)
第 18 章	胃肿瘤	(221)
第 19 章	十二指肠肿瘤	(239)
第 20 章	小肠肿瘤	(245)
第 21 章	结肠肿瘤	(252)

第 22 章	阑尾肿瘤	(272)
第 23 章	直肠肛管肿瘤	(276)
第 24 章	肝脏肿瘤	(294)
第 25 章	胆道肿瘤	(326)
第 26 章	胰腺和肝胰壶腹癌	(350)
第 27 章	脾脏肿瘤	(371)
第 28 章	原发性腹膜后肿瘤	(384)
第 29 章	肠系膜及大网膜肿瘤	(392)
第 30 章	腹壁肿瘤	(396)
第 31 章	颈部肿块的鉴别诊断	(401)
第 32 章	腹部肿块的鉴别诊断	(411)
第 33 章	腹部肿瘤与急腹症	(419)
第 34 章	腹腔镜在普通外科肿瘤诊治中的应用	(423)

第四篇 普通外科肿瘤诊治新技术

第 35 章	普通外科肿瘤红外光谱诊断方法的研究进展	(435)
第 36 章	普通外科肿瘤的基因治疗	(443)
第 37 章	普通外科肿瘤的射频治疗	(449)
第 38 章	普通外科肿瘤的微波治疗	(457)
第 39 章	普通外科肿瘤的高功率聚焦超声治疗	(460)
第 40 章	普通外科肿瘤的加温治疗	(468)
第 41 章	普通外科肿瘤的冷冻治疗	(481)

第五篇 普通外科肿瘤的综合治疗

第 42 章	肿瘤综合治疗概论	(493)
第 43 章	普通外科肿瘤的化疗	(502)
第 44 章	普通外科肿瘤的放疗	(522)
第 45 章	普通外科肿瘤的中医药治疗	(531)

第 46 章	普通外科肿瘤的生物治疗	(545)
第 47 章	普通外科肿瘤的介入治疗	(571)
第 48 章	转移性恶性肿瘤的外科治疗	(598)
附录 A	普通外科肿瘤的 TNM 分期	(614)
附录 B	患者一般状况的计分标准	(618)
附录 C	肿瘤患者的生活质量评分	(619)
附录 D	肿瘤患者的疼痛	(620)
附录 E	常用的癌症止痛药物	(621)
附录 F	抗肿瘤药物的剂量、给药途径、适应证与毒性	(622)
附录 G	外科常用抗菌药物剂量、给药途径、适应证与毒性	(623)
附录 H	医用国际单位换算	(624)
附录 I	体表面积计算法	(625)
附录 J	老幼剂量折算法	(627)
附录 K	常用人体正常检验数值、新旧单位换算值	(628)

第一篇

普通外科肿瘤学基础

Basics of General Surgical Oncology

第1章 概论

欧洲自 18、19 世纪以来对恶性肿瘤即采用手术切除治疗,但仅限于颜面、乳房以及四肢的易见器官。伦敦大学医院外科埃里克森爵士(Sir John Erichsen)1873 年写道:“腹、胸和颅脑不为睿智而人道主义者的外科医师所闯入。”这些器官疾病的手术治疗开展较晚。

1. 头颈部肿瘤 1885 年伦敦 Henry Butlin 指出舌癌最早由 Pimpernelle(1658)局部切除,1 年后分别由 Marchetti 和 Ruysch 局切加肿瘤床烧灼治疗。其后相继出现结扎血管后做楔形切除(Langenbeck, 1819)、劈开颌骨行半舌切除(Roux, 1836; Billroth, 1862)、全切加局部淋巴结摘除(von Langenbeck, 1875; Kocher, 1880)等治疗。对唇癌、颊部黏膜癌亦作肿瘤局部切除。

1902 年美国克兰莱(George W. Crile, 1864—1943)报道头颈部恶性肿瘤和甲状腺癌切除后需做颈淋巴结清扫,他收治 132 例收到良好效果。20 世纪以来,由于熟悉颈淋巴解剖分布(法国 H. Rouviere, 1938),Grant Ward 报道颈部恶性肿瘤手术成功率大为提高。手术死亡率亦明显下降。美国纽约市立肿瘤纪念医院 Hayes Martin 于 1951 年报道颈淋巴清扫术 1 450 例,放弃了他原来采用的颈部放射治疗。

2. 乳腺癌 法国波替(Jean Louis Petit, 1674—1750)很早主张乳房癌治疗应做乳房全切加淋巴结摘除,英国伦敦 Middlesex 医院穆尔(Charles Hewitt Moore)1867 年撰文竭力主张手术范围除乳房外应包括周围皮肤、肌层和淋巴结,并认为以整块摘除为好。德国福耳克曼(R. von Volkmann, 1875)、L. Heidenhain(1889)同意穆尔的手术方案,主张除整块乳房外需同时切除胸大肌和胸小肌。

美国霍斯特德(Halsted)和纽约麦耶(Willy Meyer, 1854—1932)得知后接受并采用这种根治性手术操作方式,霍斯特德 1894 年 11 月 2 日成功完成第 1 例手术。约于同时麦耶同法手术 1 例,并于

1894 年 11 月 12 日在纽约市外科学术会议上宣读论文。1898 年霍斯特德对少数病例还清除了锁骨上窝淋巴结,他前后做根治术共 100 余例。这两位外科医师应用的乳腺癌根治术方法,一直沿用至今。英国汉德利(William Simpson Handley)注意到乳腺癌腋窝淋巴结转移可扩散到肋间淋巴结,1947 年汉德利之子 Richard S. Handley 切断肋骨手术摘除乳内动静脉淋巴结。罗马 M. Margottini 常规切断肋骨摘除乳内动静脉淋巴结,500 例中淋巴结阳性占 22%。20 世纪 50 年代哥本哈根 Dahl-Iversen 和纽约市 Jerome A. Urban 都主张扫除乳内动静脉淋巴结,后者建议切断肋骨整块清扫方法。

英国 R. McWhirter 基于 Borak(1936)、Erskine(1935)、Grace(1937)、Mitchiner 等(1937)的经验,20 世纪 40 年代初创乳腺癌的乳房单纯切除加腋窝区域放射治疗。

3. 食管癌和胃癌 1877 年策尔尼(Vincenz Czerny, 1842—1916)从左颈胸锁乳突肌前缘进路切除颈段食管癌 1 例,近端置于颈项,远端作喂饲之用,15 个月后死于癌转移。1894 年意大利 Biondi 曾做实验动物食管癌切除。1907 年 Wendel 手术切除失败。1913 年首例胸段食管癌切除成功,当推美国纽约市 Lenox Hill 医院美籍德裔外科医师托雷克(Franz I. A. Torek, 1861—1938),他从左侧第 7 肋间进路切除长 4.4cm 食管癌后,缝闭近端,拖出颈外,术后第 8 天连接上胃造瘘管。患者为女性 50 岁,生存 11 年之久。托雷克的学生 Carl Eggers 用同法切除 2 例,1 例存活 13 年。德国基尔希纳(Kirschner, 1920)、日本 Ohsama 和 Seou(1930)分别采用胸腹联合切口,切除肿瘤做胸腔内食管胃吻合成功。1944 年美国麻省总医院 R. H. Sweet 切除食管癌做主动脉弓上吻合第 1 例成功。

胃癌胃切除首由法国佩昂(Tales Pean, 1830—1898)施行,患者术后第 5 天死亡,1880 年波兰累迪

吉尔(Ludwik Rydygier)亦作胃切除但失败。1878年毕罗德的学生策尔尼和 Raiser 行动物(狗)实验性胃切除后,毕罗德于1881年为44岁女性患者做胃部分切除和毕氏I式吻合成功,患者4个月后死于腹腔转移。4年后即1885年毕罗德和欧洲仅报道胃癌胃切除37例。美国Friedenwald(1914)收集文献胃癌1000例可做腹部探查手术占266例,其中仅9例做了胃切除,平均生存1.5年。美国的约翰霍普金斯大学医学院霍斯特德开展胃外科手术较早,25年间(1889~1915)仅做胃切除30例。1917年纽约市527例胃癌中98例可做胃切除,手术死亡率为28%、仅8例存活3年,20世纪初时,梅奥医院威廉梅奥(William Mayo,1861—1934)和查理梅奥(Charles Mayo,1865—1939)兄弟俩外科技术娴熟,胃切除手术死亡率明显下降,但术后存活率并未改善。

贲门癌首由德国Voelcker(1908)切除成功,他先行腹腔探查,切口延伸到胸部做癌肿摘除,患者生存3年。其后有分期切除(Zaaijer,1913)或一期切除的报道(Schwens,1914;Brun,1916;Bircher,1918)。1923年Horhammer经腹做贲门癌切除1例,存活6.5年。

胃癌的全胃切除首由瑞士Schlatter(1897)施行后做食管空肠吻合成功,患者1年余后癌肿复发死亡。美国麻省总医院Brigham(1898)全胃切除2年后发现红细胞造血功能低下,还并发腹泻。之后手术常规采用胸腹联合切口(Kirschner,1920;Ohsawa,1930;Garlock,1946)。20世纪50年代后10余年内,梅奥医院报道全胃切除185例,纽约市肿瘤纪念医院报道220例,手术死亡率已降至10%。

4. 结肠癌、直肠癌 1895年英国利物浦保罗发现结肠癌切除手术死亡率较高,遂采用肿瘤切除肠两端外置以玻璃管连通。米库利奇(1913)游离肿瘤肠段连同系膜外置腹外,12~48h后摘除肿瘤肠段,J.

K. Jamieson 和 J. F. Dobson(1909)指出肠系膜与肠段一并切除的重要性。F. W. Rankin(1930)推广结肠癌的梗阻切除法(obstructive resection)。Cattell(1940)、Garlock(1949)、Klein(1951)主张切除肿瘤近端行结肠造口术。直肠癌最早由法国利斯弗朗(Lisfranc,1833)做会阴腹膜外局部切除。1885年德国克腊斯克(Paul Kraske,1851—1930)切除尾骨做直肠切除,留有会阴造口。英国伦敦外科医师迈尔斯(W. Ernest Miles,1869—1947)指出会阴联合切除局部复发率高,1908年创直肠癌腹会阴联合切除及腹部造口术。之后学者们又主张直肠癌直肠前切除吻合(Dixon,1940;Bacon,1942;Black和Waugh,1948),免除人工造口术。

5. 胰和肝肿瘤 据记载,毕罗德(1884)曾做胰腺肿瘤切除1例。霍斯特德(1898)和W. Kausch(1912)经十二指肠切除壶腹癌各1例。1929年加拿大格雷汉(Roscoe Graham,1891—1948)摘除胰岛细胞瘤1例,血糖恢复正常。壶腹部癌分期切除成功当推纽约市惠普耳(1935)。1937年A. Brunschwig切除胰头癌成功。相继Hunt、Harvey、CatHell、Child、Pearse、Dennis等报道并改进切除手术操作方法。梅奥医院J. T. Priestley 1944年报道功能性胰岛细胞全胰切除治疗胰腺癌1例。同年L. S. Fallis报道全胰切除治疗胰腺癌1例。基恩(W. W. Keen)1899年做肝癌肝左叶切除1例,C. H. Peck(1921)切除肝左叶巨大血管瘤,1934年R. J. M. Love切除左叶肝细胞癌存活期4个月。1952年Lortat-Jacob等做肝转移癌肝右叶切除。同年J. K. Guatlebaum对原发性肝细胞癌做右叶切除,1953年,G. T. Pack等和W. L. Mersheimer分别报道肝肉芽性肿瘤和肝细胞癌肝右叶切除成功。

(石景森 任 予)

第2章 普通外科肿瘤病因学

第一节	普通外科肿瘤与遗传	(5)
第二节	普通外科肿瘤的物理因素	(8)
第三节	普通外科肿瘤的化学因素	(9)
第四节	普通外科肿瘤的生物因素	(11)
第五节	普通外科肿瘤与激素	(12)
第六节	普通外科肿瘤与饮食因素	(12)
第七节	普通外科肿瘤与代谢酶	(12)

遗传因素和环境因素在肿瘤的发生中发挥重要作用,二者都可能会导致异常基因的表达或正常基因的异常表达,使细胞恶性转化。基因突变与肿瘤的发生明显相关,突变可以是遗传物质的突变(胚细胞突变),也可以是环境因素导致的DNA复制或转录障碍(体细胞突变)。肿瘤的发病因素分为外源性和内源性两大类,外源性因素包括化学因素、物理因素、病毒和真菌等因素,与自然环境和生活习惯密切相关;内源性因素则包括遗传素质、激素水平等。

任何已知的致癌物均能导致体细胞突变,包括化学致癌物、电离辐射和紫外线。食物中的某些成分及其代谢物在消化道肿瘤的发生中也扮演着重要的环

境致癌物的角色。病毒能够进入宿主基因组,或将病毒基因整合到人类遗传物质中,从而破坏宿主基因组的正常基因序列,如乳头瘤病毒引起食管和肛门的恶性肿瘤以及乙型肝炎病毒引起的肝细胞癌均为病毒插入诱变导致肿瘤发生的实例。转化病毒包括多种类型的DNA病毒(如多瘤病毒、乳头瘤病毒)及RNA病毒(如反转录病毒)。遗传和环境因素致癌过程表现为肿瘤的多阶段特性和克隆扩增过程。很多研究人员认为肿瘤发生过程中有一些中间步骤间断出现,此时组织的生物学行为已经发生了改变,如临床上已经发现消化道组织出现中间组织(亦称为癌前病变)进而发展成为癌。

第一节 普通外科肿瘤与遗传

在对肿瘤的认识过程中人们发现肿瘤的发病有种族差异、家族聚集现象,并且一些肿瘤患者有遗传缺陷,提示遗传因素在肿瘤的发病中起重要作用。而流行病学调查、家谱分析及遗传学研究进展为遗传因素在肿瘤发病中的作用提供了新的证据。

20世纪70年代,Knudson以视网膜母细胞瘤模型为代表提出了两次突变假说(two-hit hypothesis),该假说认为遗传性肿瘤第一次突变发生于生殖细胞,第二次突变发生于体细胞,因而遗传性肿瘤发病年龄早,肿瘤为多发性和双侧性;而散发性肿瘤的

两次突变均发生于体细胞,因此肿瘤发病迟,多为单发或单侧性。到了 80 年代,视网膜母细胞瘤基因 (*Rb*) 的成功克隆从分子水平支持了两次突变假说,研究表明生殖细胞中该基因发生了突变。另一个例

子是生殖细胞 *p53* 基因突变引起的 Li-Fraumeni 综合征,患者常常出现软组织肉瘤、乳腺癌和脑肿瘤。还有其他一些遗传性肿瘤综合征(表 2-1)。

表 2-1 常见的遗传性肿瘤综合征

遗传性肿瘤综合征	基因	染色体定位	常见肿瘤
乳腺/卵巢综合征	<i>BRCA1</i>	17q12	乳腺癌、卵巢癌
家族性腺瘤样肠息肉	<i>APC</i>	5q21	结直肠癌
Gardner 综合征	<i>APC</i>	5q21	肠息肉、结肠癌、甲状腺和肾上腺癌等
遗传性非息肉性结肠癌	<i>MLH1</i>	3p21	结直肠癌
	<i>MSH2</i>	2p22	结直肠癌
Li-Fraumeni 综合征	<i>p53</i>	17p13	肉瘤、乳腺癌、脑瘤
多发性内分泌肿瘤 I 型(MEN I)	<i>Ret</i>	10q11	胰岛细胞腺瘤、非阑尾类癌等
多发性内分泌肿瘤 II 型(MEN II)		11q13	甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤等
视网膜母细胞瘤	<i>Rb</i>	13q14	肉瘤、松果体细胞瘤和细胞瘤
Wilms 瘤	<i>WT-1</i>	11p13	胚胎肾细胞瘤

肿瘤的遗传因素中,基因的缺失、基因突变导致的原癌基因的激活、抑癌基因的失活以及与细胞生长代谢有关的各种酶的功能异常均与肿瘤的发生有关。

一、基因缺失

等位基因的缺失在肿瘤中常见,特别是抑癌基因的缺失。在普通外科肿瘤中最普遍的是 18q、17q 和 8p 的缺失,其他的缺失还有 1q、4p、5q、6p、18p 和 22q。

(一)18q-结肠癌缺失基因(DCC)

18q-在结肠癌中的发生率为 70%~80%。在增生异常的结肠腺瘤中也可发生,直径大的腺瘤发生率约为 50%,在直径小的腺瘤中少见。*DCC* 是抑癌基因,作用是参与介导细胞之间的相互作用,保持肠黏膜的正常结构,其导入结直肠癌肿瘤细胞中能抑制肿瘤生长。

(二)5q 缺失

5q 缺失在家族性腺瘤性息肉病中常见,它的缺失导致结肠腺瘤性息肉病基因(*APC*)突变,*APC* 突变是结肠癌发生过程中最早的遗传事件,*APC* 蛋白可能参与细胞信号转导和细胞黏附。

(三)其他

Shiraishi 等用比较基因组杂交法检测 50 例(19 例早期和 31 例晚期)胆管癌患者 w 染色体畸变。结

果:早期胆管癌中有≥40%的患者 1q、8q 和 20q 全部或部分增加,而 5q、8p、9p 和 18q 缺失;在晚期胆管癌中也可发现上述情况。特别是 9p 缺失在早期和晚期胆管癌中均频发。表明 9p 缺失在胆管癌发生发展中可能发挥重要作用,而 5p、7p、7q 和 19q 的增多和 6q 的缺失是肿瘤进展的晚期事件,与胆管癌的转移潜能有关。

二、癌基因与普通外科肿瘤

癌基因也称为转化基因(transforming gene),是正常细胞中的原癌基因在某些致癌因素的作用下激活而成。实验证明原癌基因 DNA 序列仅一个碱基突变就会成为癌基因。癌基因编码的癌蛋白多数可参与肿瘤细胞生长过程中的信号传递,构成肿瘤细胞的恶性行为的分子基础。正常细胞转化成肿瘤细胞,其早期因素通常包括一个或多个癌基因的激活或过度表达。

(一)*Ras* 基因

Ras 基因家族中有 3 个成员:*H-ras*、*K-ras* 和 *N-ras*。它在细胞增殖分化信号从激活的跨膜受体传递到下游蛋白激酶的过程中起作用。*ras* 基因点突变产生的 *Ras* 蛋白降低了鸟苷三磷酸酶(GTPase)的活性及 *Ras* 蛋白,同时 *Ras* 蛋白与 GTPase 活化蛋白的结合能力也降低,导致 *Ras* 蛋白与 GTP 的持续结合,促进细胞生长。在 *ras* 基因家族中有 *K-ras*、*H-ras* 和

N-ras, 其中与胆道恶性肿瘤关系最密切的是 *K-ras*。在结直肠癌和其他胃肠肿瘤中也多是 *K-ras*, *K-ras* 突变在大约一半的结直肠癌中存在, 而在胰腺癌中为 70%~90%。

(二) *CerbB-2* 癌基因

CerbB-2 又称为 *Neu* 或 *Her-2*, 定位于 17q21, 转录产物 *c-erbB-2* 蛋白与上皮生长因子受体 (EGFR) 非常相似, 大约由 1 255 个氨基酸组成, 分子量约 185kD, 因此又称为 p185, 具有酪氨酸蛋白激酶活性。*Neu* 蛋白的结构可分为三个区域: ①细胞外区域, 与 EGFR 蛋白有 40% 相似性; ②跨膜区域; ③细胞质内酪氨酸激酶区域, 与 EGFR 蛋白的相应区域具有高度保守性。许多结直肠癌中表达有激活表皮生长因子受体的配体, 胃癌中 *CerbB-2* 过度表达率为 40%, 此外, 肝脏、胆道和胰腺肿瘤中也有不同程度的表达。

(三) *C-myc* 癌基因

myc 基因家族包括 *L-myc*、*N-myc*、*C-myc*, 分别定位于 1、2 和 8 号染色体。*myc* 基因在细胞生长调控中具有重要作用。三种 *myc* 蛋白均可与特定的 DNA 序列结合, 并与 Max 蛋白形成二聚体而起转录因子作用。*C-myc* 基因定位于 8q24, 编码产生的 p62 蛋白属于核蛋白类, 对正常细胞的生长和分化起重要作用, 具有直接调节转录活性的转录因子的功能, 在细胞静止期几乎不表达, 静止细胞在受到生长因子的刺激后, 较为迅速地转录, 使细胞获能进入 S 期。*C-myc* 基因产物的过表达与胆道肿瘤分化程度、转移浸润能力有关, 对胆道恶性肿瘤的诊断、鉴别诊断和预后有一定的参考价值。

(四) *Bcl-2* 基因

Bcl-2 基因由染色体 t(14;18)(q32;q21) 易位而激活, 使得 *Bcl-2* 基因序列与 Ig 位点的强调控元件相结合, 导致易位细胞中 *Bcl-2* 基因表达失控。*Bcl-2* 基因编码蛋白分子量约 25kD, 位于核膜、部分内质网及线粒体外膜上。*Bcl-2* 蛋白抑制凋亡, 导致突变的基因积聚, 通过细胞的分裂增殖, 从而形成肿瘤。*Bcl-2* 蛋白在胆囊癌的阳性率国内报道为 54.2%~77.5%, 而国外报道为 18.4%。

(五) *Mdm2* 基因

Mdm2 基因位于 12q13-14, 编码含 491 个氨基酸的锌指蛋白质。*Mdm2* 蛋白能够与 *p53* 结合, 使其功能失活, 从而阻止 *p53* 应答基因的反式激活作用。有研究显示 61% 的胆管癌表达 *Mdm2*。

(六) *c-src* 基因

c-src 基因编码的酪氨酸激酶在大多数结直肠癌肿瘤和细胞中激活, 在不良增生息肉中存在该蛋白的激

活, 且随着肿瘤的演变而进一步加强。*c-src* 家族的其他成员如 *c-yes*、*fyn* 和 *lck* 在结直肠癌中均有过度表达。

三、抑癌基因与普通外科肿瘤

肿瘤的发生除了激活的细胞癌基因的作用外, 还有一种通过纯合缺失或失活而引起的恶性转化的基因, 称为抑癌基因 (tumor suppressor gene)。该类基因在控制细胞生长、增殖及分化过程中发挥负调节作用, 能潜在的抑制肿瘤生长。如果其功能失活或出现基因缺失、突变等, 可导致细胞恶性转化而发生肿瘤。

(一) *p53* 基因

p53 基因是目前研究最为广泛深入的抑癌基因之一, 人类肿瘤中约 50% 以上与 *p53* 基因变化有关。*p53* 基因全长约 20kb, 定位于人类染色体 17p13.1, 由 11 个外显子组成, 编码 393 个氨基酸组成的 53kD 的核内磷酸化蛋白, 具有蛋白质-DNA 和蛋白质-蛋白质结合的功能。*p53* 蛋白有 5 个高度保守区, 分别位于氨基酸残基的 13~19, 117~142, 171~181, 234~258 和 270~286。*p53* 是细胞生长周期中负调节因子, 与细胞周期的调控、DNA 的修复、细胞分化和凋亡等重要的生物学功能有关。*p53* 基因分为野生型和突变型两种, 其产物也有野生型和突变型。野生型 *p53* 基因抑制细胞增殖活性, 但 *p53* 蛋白极不稳定, 半衰期仅数分钟; 而突变型 *p53* 半衰期较野生型 *p53* 长的多, 且能够稳定存在, 运用免疫组化等方法能够测定出其表达。*p53* 寡聚体与 DNA 结合能发挥转录因子作用。*p53* 表达增多可导致 G_1 期停滞和细胞凋亡, 当 DNA 损伤时, *p53* 表达增多诱导 *p21waf* 的转录激活, 使细胞不能进入 S 期, 在 G_1 期停滞并修复自身 DNA 或发生凋亡, 避免损害的基因复制。*p53* 基因失活在胃癌、结直肠癌、肝癌、胆道肿瘤和胰腺癌中常见。

(二) *p15* 及 *p16* 基因

p15 和 *p16* 基因均位于人类染色体 9p21, *p15* 基因全长 460kb, 有 2 个外显子 E1 和 E2, 编码产物为细胞质蛋白, 含 137 个氨基酸, 分子量为 14.7kD。它可能通过与 CDK4 和 CDK6 结合, 抑制 CDK4-CyclinD 和 CDK6-CyclinD, 抑制细胞增殖。*p16* 基因全长 8.5kb, 含 2 个内含子和 3 个外显子组成, 3 个外显子共同编码细胞周期素依赖性激酶 (CDK4) 的抑制蛋白, 分子量 15.8kD, 简称 *p16*。*p16INK4/CDKN2* 基因是细胞周期中的调节蛋白, 抑制 Cyclin D 与 CDK4 复合物的活性, 阻止细胞从 G_1 期至 S 期的