

〔美〕L. V. 阿克門 J. A. 德爾李施多 著

癌的診斷、治療和預後



上海科學技術出版社

緩
何
意
患
險
會
這
控
內
治
不
活
狀
，疲
代
純
期
迅
能
可
感
急
故
患
為
性
縮
大

癌的診斷、治療和預后

〔美〕L. V. 阿克門 J. A. 德尔李茄多 著

黃漢興 湯良知 朱大成 合譯

上海科學技術出版社

內 容 提 要

原书系1948年初版,現在从其1954年修訂本翻譯。全书內容,虽以癌为主体,但为了討論和对照,同时将其他一切肿瘤知識也包罗在內。关于編次方面,則以診斷、治疗和預后为重点,可是也沒有放弃解剖、发病率和病因、病理和临床演变等有关实用資料。前后分为十九章,前四章等于总論,后十五章等于各論,都是近年来肿瘤学方面的科学研究总结。本书还附有不少图表,可帮助从事恶性肿瘤防治工作的临床医师、放射科医师及病理学工作者作为参考。

癌的診斷、治疗和預后

CANCER

Diagnosis, Treatment, and Prognosis

原 著 者 [美] Lauren V. Ackerman, Juan A. del Regato

原出版者 The C. V. Mosby Co. 1954年版

譯 者 黄汉兴 湯良知 朱大成

*

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

新华书店上海发行所发行 各地新华书店經售

上海新华印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/18 印張 35 16/18 插頁 54 字數 986,000

1962年6月第1版 1962年8月第1次印刷

印数 1—5,000

統一书号: 14119 · 1039

定 价: (十四) 8.40 元

目次

第一章 癌症的研究	1
第一节 历史沿革	1
第二节 动物的肿瘤	2
第三节 致癌的物质	5
第四节 致癌的方式	9
第五节 癌细胞的特性	11
第六节 肿瘤与宿主的关系	13
第七节 临床研究	14
第八节 癌症病因的研究	16
第二章 癌症病理学	18
第一节 病理工作者的责任	18
第二节 活组织检查	18
第三节 特种检查	20
第四节 外科标本的肉眼观察	27
第五节 外科标本显微镜下的描写	28
第六节 良性肿瘤和恶性肿瘤的鉴别	28
第七节 良性肿瘤的恶性变	28
第八节 癌的病理	29
第九节 肿瘤分级的意义	32
第十节 肉瘤的病理	32
第十一节 恶性肿瘤的一般特性	34
第十二节 肿瘤形态学与放射敏感度的关系	34
第十三节 肿瘤的扩散	35
第十四节 多发性肿瘤和多灶性肿瘤	40
第三章 癌症手术疗法	41
第四章 癌症放射疗法	46
第一节 放射疗法的物理学基础	46
第二节 电离辐射的生物学效应	48
第三节 恶性肿瘤的放射生理学	58
第四节 放射疗法的适应症	61
第五章 皮肤癌	63
第一节 皮肤癌	63
第二节 皮肤恶性黑素瘤	92

第 六 章 呼吸系統及上消化道癌	102
第 一 节 鼻腔癌	102
第 二 节 上颌竇癌	111
第 三 节 口腔癌	120
甲、下唇癌	121
乙、上唇癌	135
丙、舌活动部癌	139
丁、口底癌	153
戊、颊粘膜癌	157
己、上齦癌	162
庚、下齦癌	167
辛、硬腭肿瘤	174
壬、下颌肿瘤	179
第 四 节 鼻咽癌	186
第 五 节 口咽癌	203
甲、軟腭癌	205
乙、腭扁桃体癌	207
丙、舌根癌	214
丁、会厌周圍癌	219
第 六 节 喉咽癌(下咽癌)	224
第 七 节 喉內型癌	235
第 八 节 肺癌	257
第 七 章 甲状腺肿瘤	283
第 八 章 纵隔肿瘤	299
第 九 章 消化系癌	309
第 一 节 食管癌	309
第 二 节 胃癌	323
第 三 节 小腸肿瘤	351
第 四 节 阑尾肿瘤	362
第 五 节 結腸癌	364
第 六 节 肛門癌	394
第 七 节 消化系统附属器官癌	400
甲、唾腺肿瘤	400
乙、胰腺肿瘤	419
丙、肝脏肿瘤	432
丁、胆囊癌	440
戊、肝外胆道和壶腹周圍区癌	444
第 十 章 泌尿生殖系癌	455
第 一 节 肾脏癌	455
第 二 节 膀胱癌	469

第三节 前列腺癌·····	480
第十一章 男性生殖器官癌·····	497
第一节 睾丸癌·····	497
第二节 阴茎癌·····	509
第十二章 肾上腺肿瘤·····	517
第十三章 女性生殖器官癌·····	529
第一节 卵巢肿瘤·····	529
第二节 子宫内膜癌·····	554
第三节 子宫颈癌·····	567
第四节 宫颈残端癌·····	606
第五节 宫颈癌和妊娠·····	607
第六节 阴道癌·····	612
第七节 外阴癌·····	615
第十四章 乳房癌·····	625
第十五章 骨的恶性肿瘤·····	664
第十六章 软组织肉瘤·····	694
第十七章 眼部的癌瘤·····	705
第十八章 何杰金氏病·····	713
第十九章 白血病·····	728

第一章 癌症的研究

癌症研究工作有三个基本性问题：(1)生癌作用，即正常细胞或组织转变成癌瘤的作用过程问题；(2)癌细胞的性质问题，即正常细胞与癌瘤细胞间的生理与生化的差别；以及(3)癌瘤与宿主间的关系问题，即在肿瘤正在生长或已经生长的器官中所发生的改变(Shimkin, 1950)。为了要进一步发展人类癌症的预防、诊断和治疗工作，殷切希望上述基本问题能尽快澄清；鉴于最新的科学和现有技术正在不断地提高，深信在临床应用方面已有可能并正在实行此项重要工作。

第一节 历史沿革

肿瘤学并非孤立的，而是一门与许多学科有密切联系的科学。尤其与生物学及生理学二门科学关系最密切，有许多问题往往凭借后二学科的进展而后得到解决。医学史上虽可以看出很早已有有关肿瘤的临床观察、肿瘤的分类以及肿瘤的理论等记载(Wolff)；可是直到十九世纪生物学和病理学昌盛时期，肿瘤学才开始发展起来。

肿瘤学是随着复式显微镜的发明而独立起来的。一切正常或病理组织，可以通过标本的制备和染色而后在显微镜下作组织学的检查研究。肿瘤病变显示为细胞的不规则增生，细胞不再按照正常的生长规律而漫无止境地繁殖；这些不合正常规律生长的细胞，一方面向附近组织浸润并加以破坏，而另一方面更向远处转移成为转移灶。一般肿瘤细胞总是与其所发源的组织相类同，否则也必与该组织的细胞在发生过程中某一阶段相似。肿瘤细胞群，至低限度当它们开始穿越组织的正常界限时，几乎都可能与其他病变相鉴别的。不过象下列情况也常有发现，即某些组织的增生性改变却与日后变成真性肿瘤有所联系，故这类的增生性改变可以认为是癌前期的表现。

目前肿瘤形态学方面的基础都是十九世纪的有名学者 Johannes Muller, Leydig, Virchow, Cohnheim 及 Ribbert 诸氏所奠定的。他们劳动的成果不但便利了肿瘤的描写和分类，而且对利用活组织检查方法来作肿瘤和其他病变的区别，并对肿瘤在各个阶段的发展情况与发展到极盛期的情况等研究工作也提供了有利条件。但大体的和显微镜下的肿瘤形态学，经十九世纪各学者广泛深入的观察研究之后一直很少新的重要发展；其主要原因则系受到显微镜放大程度上的限制。最近，应用了电子显微镜和细胞化学的技术操作，才开辟了另一个新纪元。

科学的进展，在很大的比重上，是从搜集观察资料入手的。在生物学上，往往利用一些易于观察和便于复制的动物作为观察资料。过去因为没有获得成熟的实验物

质条件,所以实验性肿瘤研究工作也未能广泛地开展。1889年 Hanau 氏虽曾把一只大鼠体上的上皮癌成功地移植到另一大鼠体上,数年后,同样的实验在鼯鼠体上也获得成功(Moreau)。但还不及1903年 Jensen 氏的肿瘤移植研究工作,能够引起大家注意。也就是说,自从发现这一宝贵的实验物质条件后,癌症研究工作才掀起了新的高潮(Oberling, Wolff)。

早期只有一部分学者,致力于鼯鼠以及其他实验动物的原发肿瘤和转移瘤的肿瘤特性鉴定工作,发现这些肿瘤有转移、复发及浸润等现象;并经过法国、德国及英国等学者在组织学方面的精细观察,证实这些肿瘤与人类恶性肿瘤非常近似(Woglom)。目前则利用实验性动物肿瘤来进行癌症研究工作已成为全世界普遍现象。但是,这并不意味着肿瘤的发生机制是完全相同的。如果把一种肿瘤与另一种肿瘤或者将同一肿瘤的不同类型都归纳在一起,这显然是不明智的片面的看法。我们认为,在没有对癌症更进一步了解之前,把癌症当作一组的疾病要比当作一种独立的病症更为妥当。

第二节 动物的肿瘤

人们不但曾长期地并在相当大的数量上研究过各种动物的不同部位和不同组织中所生的肿瘤;而且在下等动物如两栖类和鱼类中有肿瘤发生(Schlumberger),甚至许多植物也有类似癌症的细胞反应现象出现(Braum)。象这样自然界中普遍存在肿瘤的事实已可说明人类由于物质文明进步所形成的特殊环境和饮食成分,在一般情况下并非是产生癌症唯一的或主要的因素。

人类的各种肿瘤几乎都可在鼯鼠体上发生。在一群未经选择的鼯鼠中,乳房腺癌和肺腺瘤为二种最常见的肿瘤;在大鼠群中则以乳房纤维腺瘤和白血病为最多;在一群经过选择的兔子中也有乳房癌见到;在狗类中最多的肿瘤可能是乳腺、睾丸及肾上腺肿瘤;猴类发生恶性肿瘤似乎并不常见。有人曾对下等动物中一些所谓自发性肿瘤如鸡类的白血病,蛙类的肾脏腺癌和鱼类的黑色素瘤等等加以研究。这里所谓“自发性肿瘤”系指一些在动物体上未用已知的刺激因素或物质而发生的肿瘤;换言之,这些也就是原因不明的肿瘤。

1. 遗传性因素 实验时往往会感觉到在动物的某些种中和某些动物群中肿瘤的发生率特别高,这是研究动物肿瘤过程中最早发现的现象之一;其后又发现了癌症并不具有一般的传染性能,而其传播主要与家族因素有关,因此注意力大家就集中在遗传因素方面。

研究肿瘤发生的早期工作,都集中在隐性和显性遗传因子的问题上。自从对肿瘤特性有了进一步了解之后,才明白肿瘤的发生并非这样简单,而且肿瘤的感受性并非属于交替性(有或无)的关系,而不过是程度上深浅的不同。从实验所得的资料可以看出各种肿瘤并无统一的特性。早在1913年 Lathrop 和 Loeb 两氏已经指出各种不同家族的鼯鼠所产生的肿瘤各具一定特性,在很纯株的鼯鼠中, Little 氏发现各

种不同类型的肿瘤遗传着各个不同的特性。

最初研究肿瘤遗传问题上所遇到的主要困难为实验动物种株混杂不纯。自从实验遗传学家们审慎地把实验动物进行了20代以上的家族交配获得纯种以后,把癌症研究工作大大地向前推进一步。象化学家需要纯粹的化学品一样,纯种实验动物已成现代生物学研究工作的必要条件。实验动物的家族交配作用,除使该动物株所具有的某一类型肿瘤通过分离加以集中外,对肿瘤的发生率则无影响。

到目前为止,约有70余种纯种株的鼯鼠在全世界各地实验室中应用着;其中应用最广的有下列各种株: A株: 肺腺瘤发生率颇高,与该株交配的雌鼯鼠,则乳腺癌发生率颇高; C3H株: 乳腺癌和肝癌发生率较高; C株: 多发生肺癌和淋巴性白血病; dba株: 发生乳腺癌颇多; C57 黑色株: 为乳腺癌及肺癌发生极少的抗肿瘤生长株(Jackson氏纪念研究所工作者, 1941)。

学者们又曾用纯种鼯鼠作杂种交配实验,主要是利用它们对乳腺肿瘤和肺部肿瘤的遗传因素与肿瘤的感受性的关系作分析研究。Jackson氏纪念研究所同人曾(1933)进行了一系列工作,他们发现一株肿瘤发生率高的雌鼯鼠与低的一株雄鼯鼠交配后,其后代雌鼯鼠乳腺肿瘤发生率与高肿瘤株相同;但是若进行反方向的交配,即以低肿瘤株雌鼯鼠与高肿瘤株雄鼯鼠交配,其后代雌鼯鼠乳腺肿瘤的发生率与低肿瘤株相比,高得有限。由此可以推知,染色体以外另有一个因素,它通过雌鼯鼠而传给下一代。其传交途径或者是卵的细胞质,或者是胎盘,或者是乳汁。Bittner氏对乳汁传交可能性,曾用一个很简便的办法进行研究,对鼯鼠乳腺肿瘤问题开辟了新的一页。把高肿瘤株鼯鼠所生的幼鼯鼠在生后不久就从母体离移,并让低肿瘤株鼯鼠去哺乳;这些由低肿瘤株哺乳成长的鼯鼠几乎全部无肿瘤发生,它们的后代也照样无乳腺癌产生。如果以低肿瘤株的幼鼯鼠让高肿瘤株去哺乳,那就发生相反的结果,它们的乳腺癌发生率就显著提高。

这样研究结果,牵涉到乳汁内有一种或若干可以传交肿瘤的因素。有人把高肿瘤株鼯鼠的乳汁,以0.1毫升或更小的剂量对无乳汁因子影响的幼鼯鼠作皮下或腹内注射或者使之口服,经过8到12个月后,这些鼯鼠就发生乳腺癌。这一发生肿瘤因子遍布在机体的各个部分,但却不会穿越胎盘。把乳汁或肿瘤组织,先放在分次超速离心机(100,000倍重力)中连续二小时,而后以Berkefeld滤器加以过滤(火棉膜滤器不适用)就可提炼出这一因子;而且从化学试验和紫外线分光描记法所得结果来看,已表明这是一种属于或含有核蛋白的综合物质。如再从这种因子所具的性质及其在有肿瘤感受性鼯鼠体中所产生显著的自身生殖特性来看,更说明这与某些疾病因病毒而引起的一种机制极相近似。

乳汁因子似乎只对鼯鼠乳腺癌的发生起着重要作用;而且这种作用也不是唯一的,譬如Andervont氏指出在全部鼯鼠的乳腺癌中并非都有乳汁因子在内。至于鼯鼠其他肿瘤,如肺癌、肝癌或非上皮细胞肿瘤都与乳汁因子无关系。当然对其他动物乳腺致癌作用亦无肯定关系,因此要求引用此一引人入胜的重要研究,来解释人类肿瘤的发生,目前尚嫌过早(Shimkin, 1946)。

小鼠的肺癌很显著是在遗传因子支配下发生的。这种肺癌能在肺泡壁的多处发生起来,其外表呈腺状,生长缓慢,极少转移;而且可以把这类肺癌接种到具有相同遗传因子的其他小鼠体上;不过通过一系列接种之后,在形态方面往往转变成肉瘤形状。各种株小鼠中本肿瘤的发生率差异颇大。肺癌数目的增加和它的发生率提高都与许多因素有关,特别是致癌碳氢化合物有很大影响。遗传因子的影响也很明显,因为肿瘤发生率的增加以及肿瘤反应的加速与小鼠的肿瘤感受性高度成比例;在具有自发肿瘤小鼠的各种株中,发生肺癌的数目多寡、发生率高低、和时间的迟早都与各株的肿瘤感受性有关。由此可见,发生肿瘤的主要因素早已蕴藏在动物机体中,而外来因素只有对肿瘤生长起着加速作用而已。对肿瘤感受性有影响的遗传因子为数很多,至少有已知的四个遗传因子(Heston)。

有关人类肿瘤的遗传因子,我们认识还是非常不够的,这是由于人类属异族交配的緣故。根据最近癌症遗传因子的综合报导表明,有某些肿瘤和若干癌前期状态,尤其象着色性干皮病、视网膜成神经细胞瘤及多发性结肠息肉等与遗传因子很有关系。此外,乳腺癌、子宫癌、直肠癌及白血病等都有遗传的倾向。这些肿瘤可能蕴藏着不完全显性的特征,但是也可能存在着多数的遗传因子。肿瘤生长的部位倾向性也可能与遗传有关。

2. 环境因素 在动物中发现癌症发生与机体内外环境的各种变化有一定关系。肿瘤生长成功的程度与这些变化的深度和广度也有一定的联系。内在环境问题上研究得最透彻的为内分泌学与营养学。

内分泌平衡失常,在小鼠体内至少可以引起五种肿瘤的发生,特别是那些与内分泌素有密切关系的器官组织。雌激素刺激对某些种株的小鼠,无论从体外输入的或体内过量的,都可以促使产生乳腺癌、睾丸瘤或颈部瘤。卵巢截除后,由于生殖腺发生萎缩和脑垂体机能减退,乳腺癌就因此减少;但有一株小鼠却因此诱发肾上腺皮质瘤,但是此瘤可以预防,就是通过给予雌激素而预防。还有通过巧妙的技术,把卵巢移植到已截除生殖腺的大鼠或小鼠的脾脏中可以产生卵巢瘤,原来因为肝脏关系使雌激素活动减退从而产生性腺机能低下,而同时产生垂体的代偿性促性腺素的緣故(Gardner)。

外在环境方面,一般说来,如将小鼠的饮食营养成分降低,其肿瘤发生率亦会下降(Tannenbaum)。如果将小鼠的一般热力消耗量缩减至1/3,乳腺癌几乎绝迹。把特种饮食的成分予以缩减亦会影响肿瘤的发生率及其发生时间。用甲基胆蒽诱发白血病在低胱氨酸饮食的一组小鼠比正常饮食的一组发病要少些。以偶氮染料诱发大鼠肝癌的成功率似与肝核黄素降低的效果成正比,在某些饮食中由于含有核黄素成分所以有抗癌作用。

肿瘤的发生率及其出现时间也受周围环境的影响。例如乳腺癌在单独居住的小鼠体上比聚居在一起的小鼠发生早些。诸如此类的条件影响多得不胜枚举,这些条件是互相影响的,如饮食对内分泌平衡有影响,单独居住又影响到饮食的吸取和温度等问题;此外内分泌和营养的生理功能也受到机体遗传条件的限制。

第三节 致癌的物质

用某些化学物质或物理因素加于动物体上后可以随心所欲地产生的肿瘤，称之为诱发肿瘤。能促使产生肿瘤的物质都列为致癌物质。用致癌物质诱发的肿瘤不仅限于上皮癌，也包括其他一切肿瘤。致癌物质与肿瘤发生之间的直接因果关系尚未明了，但是可以肯定的事实是，通过一些注射或暴露方法的动物，其肿瘤发生率比对照组显然要高得多。

若干致癌物质，早在实验研究之前已为临床家所熟悉。最早的可能是 Percival Pott 氏在 1775 年报告了阴囊癌发生于经常接触煤烟的人。1915 年日人山極和市川两氏发表用煤焦油长期在兔子的耳朵上涂擦可以诱发上皮癌；不久试用于大鼠及小鼠也见应验。由于本法简单易行立刻就广泛地应用在癌症研究工作。不但对于煤焦油涂在皮肤上，注射在皮下以及把它输入在机体其他部位后该组织所发生的大体和显微镜变化都有详细的描述；就是各种不同的煤焦油，用不同剂量和暴露时间，以及实验动物本身情况及其周围环境等条件亦作了详尽的研究。这些研究的结果又进一步表明，并非所有煤焦油都具有同等程度的致癌作用，尤其有若干种煤焦油则毫无致癌作用可言。

1. 多环性碳氢化合物 英国皇家癌症医院工作人员在 Kennaway 和 Cook 两氏领导下成功地研究出煤焦油中所蕴藏的致癌特种成分，这种致癌特种成分为 3,4 苯并芘(图 1-1)。事实上，1930 年 Kennaway 氏所报告的第一种碳氢类致癌化合物为 1,2,5,6-二苯并蒽；以后学者们把苯并蒽核再加以变化，从而使许多有关的化合物得以综合起来并作了生物学试验。引人注目的是从胆酸中综合成一种最强烈碳氢类致癌化合物，即 20, 甲基胆蒽。碳氢类致癌化合物的化学分子结构与胆固醇、胆酸及类胆固醇激素(也曾加以分析和综合过)之间颇相近似，当时对解决癌症问题曾抱过这样的浓厚希望，设法从机体化合物的生理变化中找到与碳氢类相似的共同化学分子结构。

以碳氢类致癌化合物涂擦在皮肤上一般会诱发皮肤上皮癌，如果把它进行皮下注射则就在注射部位发生肉瘤；在肾脏、胃、脑和横纹肌肌肉等处注入碳氢类致癌化合物，就会在该相应部位产生癌和肉瘤。小鼠如用碳氢类致癌化合物来喂饲则会发生肠腺癌，如用静脉注射则发生肺癌的数目大大增加。致癌物质所发生的作用一般不仅限于直接接触的或注射的部位；皮下注射致癌化合物后可有肺癌发生，对有些小鼠种株甚至出现乳腺癌和白血病。

用上述方法也可以在大鼠体上诱发皮下瘤、皮肤瘤和脑瘤。如用较大剂量注射在豚鼠体部，则在注射部位有纤维肉瘤和脂肪肉瘤出现。其他动物如狗和猴类亦曾作过实验，但是没有象对鼠类等做得一样深透，发现狗及猴类对致癌化合物抗癌性较强。

不久又发现即使小鼠类对致癌化合物的致癌作用也受到许多条件因素的限制；

由此可見任何一种致癌化合物的特性只是相对性的,它受着动物种株和动物年龄,注射的部位、方法和剂量以及制剂本身物理状态等条件的限制。在一些有肿瘤感受性的純种实验动物中,致癌化合物对它们的致癌作用与所給的剂量成对数比例。

用非多环性碳氢类分子结构的其他化合物注入在鼯鼠或大鼠体上也会发生皮肤及皮下肿瘤。这类化合物是:奎諾林衍行染料,苯乙烯 430,氯化鉀,盐酸及濃縮糖溶液等;用这些化合物来誘发癌瘤須要反复多次和很長時間而并不象用碳氢类化合物只要注射一次已足。

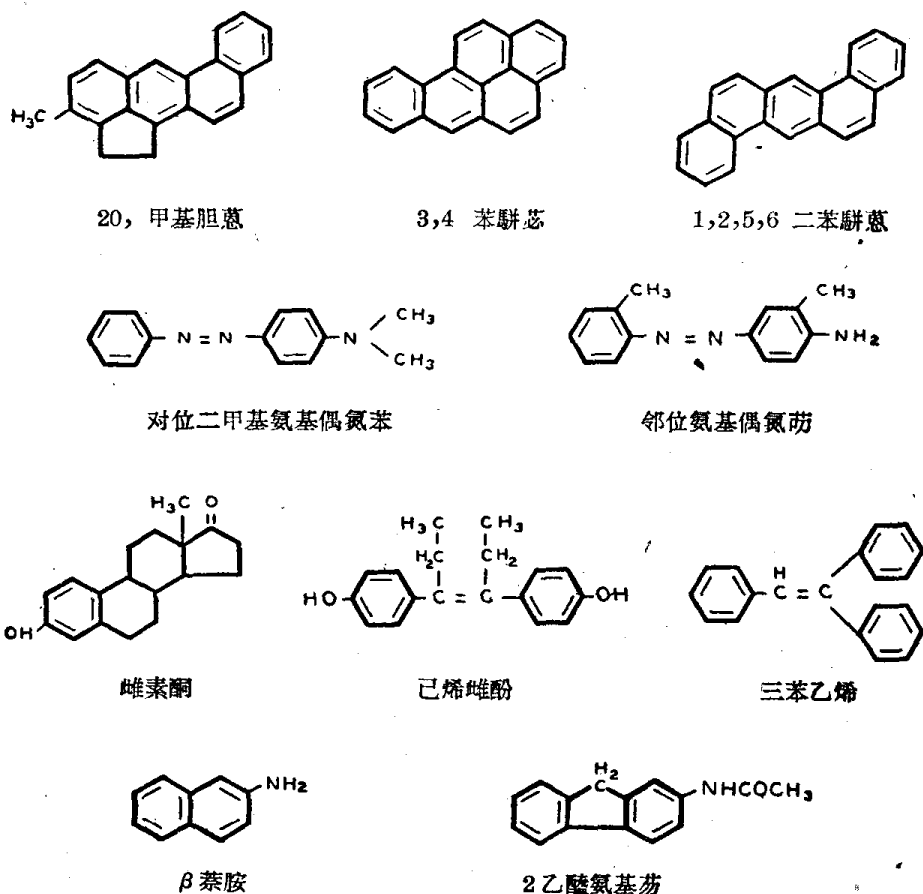


图 1-1 若干致癌化合物

从人的肝脏及其他組織中分溜出来无石碱油脂溶液注射到鼯鼠体内,在注射部位就发现肉瘤,这可能是由人体内所产生含有多环性碳氢类化合物致癌物的关系(Schabad)。有时,市上出售的胆醇,特别把它溶在类脂中后也可誘发鼯鼠肉瘤。有人报告脱氧胆烷酸钠偶然也会誘发鼯鼠肉瘤并增加鼯鼠的肺癌发生率。

2. 雌激素和其他激素 在化合物中有一种雌激素,它只对某些特种組織起致癌作用,雌激素是生物学上的名称,它包括一些象机体内产生一样具有春情发生性作用的綜合化合物,如己烯雌酚和三苯乙烯等(图 1-1)。这些化合物对生殖器及其附属器可能具有生长刺激特性,在正常情况下这种现象属于周期性的(Burrows)。

雌激素与癌症的相連关系最初是在以鼯鼠作实验时发现的。鼯鼠的乳腺癌只发生在雌鼯鼠。幼年时施行过卵巢截除术的鼯鼠,其乳腺癌发生率就降低;生殖旺盛期

的蹩鼠，其乳腺癌发生率增高。在割除生殖器的雄蹩鼠皮肤上接种卵巢后就有乳腺癌发现。Lacassagne 氏在女性性激素中经过提炼而后综合的化合物，把它注射到雄蹩鼠体上不久就产生了乳腺癌。经过进一步的研究发现只有那些多乳癌雌蹩鼠所生下的雄蹩鼠用雌激素注射后才发生乳腺癌，而那些无乳癌雌蹩鼠所生下的雄蹩鼠则不起作用。有人曾对确定蹩鼠各种株的肿瘤感受性和抗癌性问题进行了许多研究工作；可是因为动物动情期各有不同，对阴道所需的雌激素剂量多少不一，尿中排出的激素量又不一致，况且各个内分泌器官形态也有差别，因此无法把乳腺致癌作用与肿瘤感受性的关系搞清楚。至于雄蹩鼠乳腺癌的诱发已证明是与乳汁因子有关，可是在乳腺组织中若无雌激素或其他激素所激发的适当的作用物时，则即使有乳汁因子存在亦不会产生乳腺癌。

乳腺致癌作用所需要雌激素剂量的多少，视化合物的生理效能高低而不同。在有效范围以内，用雌激素剂量越大，乳腺癌发生率越高而且出现时间也越早。若采用一种作用时间不长的制剂如油溶液则应该长期使用方能奏效。取不超过蹩鼠生理当量的一小块化合物埋在其皮下组织中，被机体持续不断地吸收，就这样一次也能诱发乳腺癌。

实验动物被雌激素注射后产生了其他许多类型的肿瘤(Gardner, 1947)；有发生在豚鼠子宫的浆膜下层或肌层的纤维肌样瘤，这种肿瘤在腹腔各处生长着，虽然可能已经浸润附近很多器官，可是一旦雌激素停止给予，肿瘤就会自然消失。以苯甲酸雌激素二醇注射到蹩鼠体内可以诱发子宫颈上皮癌，用同样方法长期地使用在某些种株的雄蹩鼠体上会有睾丸间质细胞瘤发生。

以大剂量的雌激素长期地给予犬类可促使其前列腺发生肥大；同样可以使某些种株蹩鼠和大鼠的脑下垂体增大。蹩鼠和大鼠的脑下垂体瘤是属于灰色细胞腺瘤；比较大的蹩鼠的脑下垂体瘤可以移植到同种株的其他蹩鼠体中去。

文献中有因长期服用己烯雌酚而发生乳癌病例的报告，说明此化合物对人类也有致癌作用(Corbett)。

由此可见，雌激素类化合物对某些肿瘤无形中起着诱发作用，尤其对正常接受性激素影响的一些组织诱发作用更为明显。雌激素似乎成为使机体易于接受生癌的一种条件。黄体激素和睾丸素能够抑制雌激素的致癌作用；这二种化合物如长期地用于蹩鼠则使其乳腺癌发生率降低，应用于豚鼠则可减小雌激素所引起的纤维肌肉性反应。脱氧肾上腺皮质激素对乳腺癌或肺癌的生长都不起作用。接种脑下垂体可以促使乳腺癌发生，但以有卵巢存在为必要条件。

3. 偶氮染料和其他化合物 由于亚尼林染料厂工人中常有膀胱癌发现，引起大家对该染料所属一切化合物作了深入的研究。用 β -萘胺气体长期地使兔子接触，或把它注射在狗的皮下都能产生膀胱乳头瘤或上皮癌(Hueper)。

Yoshida 氏曾证实了一系列偶氮染料都具有同样特性。用混有邻位氨基偶氮苄和对位二甲基氨基偶氮苯的饮食喂饲蹩鼠或大鼠后，不久就会发生肝硬变终而变成肝癌。其中对位二甲基氨基偶氮苯则对大鼠作用较大，而邻位氨基偶氮苄则对蹩鼠

作用較大。这种化合物不只对肝脏起作用,因为用过这种化合物后,肺癌的发生率也見增高;并且某些小鼠种株还有誘发皮下和腹腔内血管内皮瘤的。

用四氯化碳或氯仿长期喂飼小鼠,或以含硒的食物喂飼大鼠都可誘发肝癌。这些化合物的作用首先是使肝脏发生明显的硬化病变,然后在肝硬化病变的基础上产生肿瘤。经过以最小有效剂量作試驗,发现肝硬变并非产生肝肿瘤的一个主要先决条件 (Eschenbrenner)。吞服四氯化碳或氯仿之后除有肝癌发生外尚未見有其他肿瘤的产生。有一种杀虫剂,化学名为 2-乙醯氨基茚,不仅可以使大鼠发生肝癌,而且能誘发乳腺癌、汗腺癌和肾脏癌。

致癌化合物的数目似乎有限得很,只有曾經化学家們耐心地分析或綜合的以及生物学家用各种方法在一定数量的各种动物中实验过的才可入选。1941 年 Hartwell 氏搜集了 696 种曾經实验过的化合物,其中只 169 种为致癌化合物;到了最近又有百种以上的化合物列为致癌化合物。至于化合物的分子结构和致癌特性之間关系的研究,除在某些化合物中发现有若干連带关系外无甚重要发现;况且这些致癌化合物也并无共同的生理特性可見。

4. X射綫和紫外綫 发明 X 射綫后的最初十年中,有許多医师及其他工作人員因接触了 X 射綫和鐳錠而发生皮肤癌。Clunet 氏用 X 射綫反复多次地照射大鼠获得实验性癌瘤。

外来的电离輻射或从核分裂产物所发生的电离輻射都具有致癌作用。一次以 90~700 r 照射小鼠,可以使其白血病发生率增加,出現期提早,且有卵巢肿瘤发生。每天用 8.8 r 长期照射小鼠,可以使其乳腺癌、乳腺肉瘤、卵巢瘤和肺癌的发生率增高。以放射性鈾的核分裂产物局部照射小鼠、大鼠或兔子可以誘发局部的纖維肉瘤和骨肉瘤。把放射性鈾注射在大鼠或小鼠皮下也会有肉瘤产生。

临床方面很早就怀疑紫外綫照射后有肿瘤誘发的可能,后来经过用大鼠作实验获得証实。致癌的有效波长为介乎 2900~3200 Å 之間。使肿瘤产生的主要条件是照射的剂量而非照射的强度。Blum 氏曾把紫外綫照射剂量与肿瘤产生之間的关系加以研究。紫外綫照射和碳氢类致癌化合物对肿瘤誘发的作用各不相同,这二种因素的致癌作用不能簡單地把它們相加起来。

5. 寄生虫 裂体吸虫病患者其膀胱癌发生率增高,临床方面也証实肝吸虫与肝癌有密切关系 (Oberling)。Fibiger 氏对大鼠的胃癌与感染蟑螂寄生虫的关系作了詳尽的研究,該类大鼠同时可能并有維生素甲缺乏症。在其他誘发肿瘤的寄生虫感染症中,最明显的可能是牧羊犬囊尾蚴病,感染本寄生虫的大鼠往往发生肝肉瘤。粪土幼虫的感染可以誘发腹膜肉瘤,主要因为該寄生虫含有碳酸鈣分子。

因細菌、酵素或霉菌形成动物肿瘤的假說已被否定。然而 Erwin Smith 氏曾指出有一种名 *Agrobacterium tumefaciens* 的无芽胞杆菌;它可以誘发一些植物出現不規則細胞的过度生长,并能侵犯邻近組織而后轉移至远处,在远处轉移灶内可以找不到微生物,但肿瘤却可不再通过該細菌而移植他处。植物的树瘻是否与动物的癌症相类似至今尚不明了,但是这一种含意良深的細胞反应现象尚未引起研究細胞生

理及细胞肿瘤学工作者的应有重视。

6. 病毒 由于企图证明细菌为癌症病原的研究工作遭到失败和肿瘤接种实验的结果表明,只有用活细胞才能使接种成功的二件事实,有人就作出癌症不属传染性疾病的不成熟结论。可是在此同时,一般初期研究病毒的专家却指出癌症的病原为一种超显微镜的病毒。

1911年 Rous 氏发现某些鸡雛的自发性肿瘤,用其不含细胞的滤过液可以接种成功,此即为目前 Rous 氏肉瘤的来源。在同一时期中,日本学者也发现有一种滤过性的鸡粘液肉瘤。经过一再研究之后大家都肯定这些都是真真实实的肿瘤,而且活细胞存在并非肿瘤接种的必要条件。通过各种大小的滤过器来测定核蛋白微粒的大小,其大小在 100 微米时保持着活动力,干燥或甘油作用不能损害其活动力,但是如在摄氏 60 度时连续 30 分钟,或用甲醛、二氯化汞及碘等都能使核蛋白微粒的活动力丧失。

用活性滤过液注射在动物体上,在注射部位,在创伤处如针刺的通道或在针刺过的附近组织内有肉瘤形成。用这种方式所诱发的肿瘤期限极短,只需几天已足,它要比任何致癌物质来得迅速;最强烈的致癌物其诱发肿瘤最快也需 6 周左右。致癌的物质可以再从肿瘤中得到,而且通过一系列过滤后并不减低其活动力,因此可以设想此必为一种自己具有生殖力的因素或能使机体产生新生力量的一种因素。

鸡能产生 Rous 氏肿瘤病毒的抗体,但是把其他动物的免疫血清注射到鸡体内,并不发生自动性或被动性的免疫作用;因此对接种的肉瘤或已发生的肉瘤都不起作用,这可能因为病毒匿藏在细胞内的关系。Rous 氏病毒及其所引起的肿瘤在正常情况下具有独特的性格。Duran-Reynals 氏的实验发现以 Rous 氏肿瘤滤过液静脉注射在一些新孵生的其他禽类,如鸭和吐绶鸡等可以接种成功;这样形成的肿瘤,在最初一个月内仍可以回种到鸡体上,但是日子过久,这种接种成功的肿瘤只能适应于鸭类;并且可以有非肿瘤而是出血性病变出现,肿瘤发生的部位也往往不同于鸡类的 Rous 氏肉瘤,它可以发生在骨骼等处。

鸡类的有核红细胞性白血病也可能列入由病毒诱发的肿瘤类内,但是这种白血病只会在禽类生长不能接种到兔子体上,这是与其他病毒肿瘤迥然不同之处。1935 年 Shope 氏发表野兔乳头状瘤可以通过甘油组织的浸液或滤过组织的浸液而进行移植,这种乳头状瘤接种到家兔体上后多数都转变成真性上皮癌;生长在家兔体上的肿瘤组织中虽未能再找到病毒,但是当肿瘤生长时家兔的血液内有病毒的抗体出现,这就间接证明了病毒的存在。极大多数的鼯鼠乳腺瘤的发生以有乳汁因素为必要条件,这也符合列为病毒类肿瘤的基本要求。

第四节 致癌的方式

关于多环性碳氢类,偶氮染剂和乙酰氨基苄等化合物的分布、新陈代谢及其排泄等研究资料积累到目前,为数已颇不少;而研究技术的操作方面,亦已经从一般化学

方法及光谱分析法发展到应用在1,2,5,6二苯駢蒽结构中結合有放射性同位素示踪剂来进行研究。从一般說来,在鼯鼠体中这些致癌化合物經過代謝作用至少可以变成四种物质,这些物质大部分通过大便迅速地排出体外。偶氮染剂和氨基芴在机体內的代謝物則主要取道小便而排于体外。通过代謝物的檢驗表明,一般致癌作用的强度都会有所消失,否則也大为减低;由此也可說明为何給动物比較大量的致癌化合物而有驅癌作用的表現,但是对肿瘤生长的实际过程的机制則还没有詳細的闡明。

E. C. Miller 和 J. A. Miller 两氏成功了一項很有意义的研究工作,他們发现对位二甲基氨基偶氮苯化合物被大鼠吞服后即和它机体肝脏細胞的蛋白质紧密結合着,这样結合后只有当蛋白质退化时方会再行分离;在大鼠机体无肿瘤的組織及其血液蛋白质中皆无这类結合的化合物。由于鼯鼠对于对位二甲基氨基偶氮苯抗生肝癌作用比大鼠来得强些,所以这种結合化合物就少得多;在一些无肝癌誘发的实验动物机体中,根本就沒有这类結合化合物。在大鼠肝癌組織的蛋白质中,如果已无結合对位二甲基氨基偶氮苯的性能,这是表明在細胞蛋白质中已发生了一种根本性的变化。

有一系列的致癌化合物具有一种能誘发突变的特性,此一特性首先被 Strong 氏在用甲基萘駢蒽对鼯鼠作实验时发现的。Demerec 氏把果蝇置于含有致癌化合物的雾粒下进行实验,发现約有 20 种左右的化合物具有突变性能。此外,作用在鼯鼠体上的致癌能力和发生在果蝇类的突变能力,也发现有很密切的关系。

1. 癌前期的变化 致癌物质的发现,对各种研究,尤其是从致癌物质进入組織后以至肿瘤发生前的一个阶段中在形态学方面的研究提供了可能性。有关癌前期形态的显微镜研究,如鼯鼠的肺癌、皮下瘤、皮肤瘤、肝癌,鼯鼠和大鼠的乳腺癌以及鸡和兔类由病毒所誘发的肿瘤等大家都已进行过。用煤焦油所誘发的肿瘤,由于其含有許多刺激物之故,往往同时有炎症性的病变存在;因此必須注意,如果用碳氢类致癌化合物作誘发癌症实验时,見有炎症性改变的发现并非就是肿瘤形成的先兆。

用致癌的碳氢类化合物注射在高肺癌种株的鼯鼠皮下,二星期內,在肺泡壁出现了弥漫性細胞增生現象,有一种类似巨噬細胞的巨大的淡色細胞从肺泡壁突入到肺泡腔中;第四星期时病变部有上述細胞的聚积現象;至第五星期时已有細小肿瘤組織可以辨认。把一些較大的肿瘤进行显微镜檢查,发现为一种腺瘤組織;这些肿瘤渐渐地侵蝕附近組織并加以破坏,有些并有局部的淋巴結轉移;这类肿瘤并且可以接种。

鼯鼠和大鼠乳腺癌都是从多处的乳腺的上皮細胞层生长出来。从正常組織轉化成肿瘤組織的过程中,在形态方面并无突然改变的現象,但是从靜止的上皮組織逐漸轉变为組織增生,这是逐步过渡到眞性上皮癌的一种先兆。在上述变化的过程中并不一定伴有炎症性改变。兔子大多数乳腺肿瘤都是在复发性囊性乳腺炎病变的基础上发展起来的,有些肿瘤則从正常乳房組織的一些腺样結节上发生。

Rous 氏病毒注射到組織中去后,最早产生的現象是单核細胞聚集和內皮細胞增生,然后在这一病变的四周出现了不典型形态的成纖維細胞的逐漸增生現象。成纖維細胞增生加剧并侵犯到附近組織中时就被认为肿瘤出現。Shope 氏乳头状瘤病毒能使上皮細胞增生逐漸增加,假如上皮的外层涂有火棉胶阻碍其向外发展,或者把增

生細胞移植到皮下部分时,这良性的乳头状瘤超越其限度就轉变为恶性。

从許許多多的研究結果証实了炎症性反应决非是肿瘤病变必有的先兆;同时也很清楚的告訴我們当一个正常細胞受到致癌物质刺激之后,轉变成不正常細胞时并无明确的分界綫,同样,外表为良性肿瘤的聚集的細胞群,与已变成浸潤性恶性肿瘤之間也无一定的界限。

Cowdry 氏曾用甲基萘駢苊涂在蹩鼠上皮使之成癌,从而研究受致癌物质損害組織的生化变化情况。把皮肤自癌前期增生变化起,至轉变为上皮癌止的整个过程中的形态与生化变化进行了研究:在癌前期中,有显著的細胞和細胞核体积的增大,核分裂現象增多,細胞色素氧化酶和精氨酸酶的增加,以及总脂类与蛋白氮比率、鈣与氮磷比率、鉄与氮磷比率和维生素等的降低;到了癌症期时,以上的許多現象都仍保持不变,但也有一些現象或者改变了或者适成其反,其中最突出的是細胞的鈣质降低其水分含量則提高,这种現象可能与上皮組織間粘性减退有关。

2. 試管中的致癌作用 組織培养和实验动物一样也能观察肿瘤現象。組織培养实验对解釋肿瘤机制問題有很大意义,因为組織培养說明肿瘤形成可能是局限性問題,并不需要整个机体起着一系列变化而后发生肿瘤;并且通过組織培养进一步証实肿瘤組織的細胞特性。

有二位学者报告蹩鼠和大鼠的成纖維細胞在組織培养中变成肿瘤。Earle 氏指出在組織培养的营养液中加了甲基萘駢苊以后,培养組織块最显著的变化为細胞群有互相粘連的趋向并形成类似上皮层現象;把这种組織經過更換百余次新培养基,上述的細胞表面变化現象始終保持不变。再把这种已变化的組織块接种在蹩鼠体上,在接种部位就发生肉瘤;这种肉瘤通过一系列的接种仍能繼續生长。在組織培养实验中,有一种哺乳动物的細胞在培养試管中轉变成肿瘤細胞,它与其原来宿主的全身关系完全隔离,而且是在一个完全异性的培养基中生长起来。

最近 Goldblatt 氏报告使組織培养間歇性缺氧可以誘发恶性肿瘤,这是一个很重要的发现。

第五节 癌細胞的特性

1. 生物学 无規律性生长和退行发育是肿瘤的二个基本特性(Kidd; Shimkin, 1950)。从数量角度来权衡癌症与正常生长和分化作用間的区别,这二个特性只是相对性的。

所謂癌症的自主性生长系指一种超越正常規律的生长。癌瘤組織侵犯正常組織和有轉移現象的发生仍不失为恶性肿瘤的最可靠佐証。各种肿瘤的自主性生长在程度上有很大差別。某些能移植的动物肿瘤可以在任何种株动物体每一部位接种而生长起来;另外一些肿瘤,象蹩鼠的辜丸間质細胞瘤,它只有在已发生春情的动物体上才能生长,如果要肿瘤繼續生存和发展下去需要有特別的条件来維持它。在人类的肿瘤中也有近似这样相对的自主性生长情况,例如某些乳腺癌的生长与宿主的激素