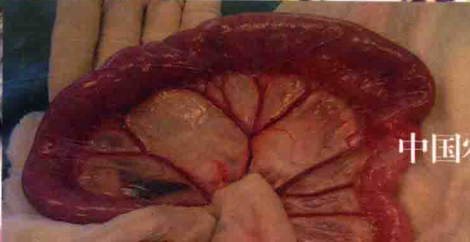
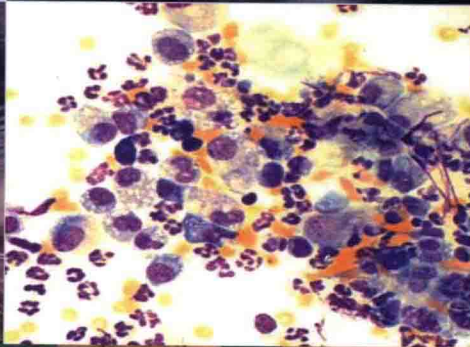


Small Animal Oncology

小动物肿瘤学

著 [英]Susan North [澳]Tania Banks

主译 陈艳云 夏兆飞



ELSEVIER

中国农业科学技术出版社

Small Animal Oncology

小动物肿瘤学

著 [英]Susan North [澳]Tania Banks

主译 陈艳云 夏兆飞

中国农业科学技术出版社

ELSEVIER

著作权合同登记号：图字 01-2016-6396

图书在版编目（CIP）数据

小动物肿瘤学 /（英）苏珊（Susan North），
（澳）塔尼亚（Tania Banks）著；陈艳云，夏兆飞主译．—
北京：中国农业科学技术出版社，2016.9

ISBN 978-7-5116-2704-9

I . ①小… II . ①苏… ②塔… ③陈… ④夏…
III . ①兽医学 - 肿瘤学 IV . ① S857.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2016）第 186215 号

责任编辑 徐 毅 张志花

责任校对 李向荣

出 版 者 中国农业科学技术出版社

北京市中关村南大街 12 号 邮编：100081

电 话 （010）82106636（编辑室）（010）82109702（发行部）
（010）82109709（读者服务部）

传 真 （010）82106631

网 址 <http://www.castp.cn>

经 销 者 各地新华书店

印 刷 者 北京卡乐富印刷有限公司

开 本 889mm × 1 194mm 1/16

印 张 22

字 数 620 千字

版 次 2016 年 9 月第 1 版 2016 年 9 月第 1 次印刷

定 价 288.00 元

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

#08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

Small Animal Oncology, 1/E

Copyright 2009, Elsevier Limited. All rights reserved.

ISBN-13: 9780702028007

Small Animal Oncology, 1/E by Susan North, Tania Banks was undertaken by China Agricultural Science & Technology Press and is published by arrangement with Elsevier(Singapore) Pte Ltd.

Small Animal Oncology, 1/E by Susan North, Tania Banks 由中国农业科学技术出版社进行翻译，并根据中国农业科学技术出版社与爱思唯尔（新加坡）私人有限公司的协议约定出版。

小动物肿瘤学（陈艳云，夏兆飞 主译）

ISBN: 9787511627049

Copyright 2016 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at the website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. (other than as may be noted herein)

Notice

This publication has been carefully reviewed and checked to ensure that the content is as accurate and current as possible at time of publication. We would recommend, however, that the reader verify any procedures, treatments, drug dosages or legal content described in this book. Neither the author, the contributors, the copyright holder nor publisher assume any liability for injury and/or damage to persons or property arising from any error in or omission from this publication.

Printed in China by China Agricultural Science & Technology Press under special arrangement with Elsevier(Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding HongKong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

译者名单

主 译：陈艳云 夏兆飞

副 主 译：李格宾 刘 洋

译者名单：彭煜师 吴海燕 杨 旭 张璐爽 黄 坚

魏 琦 苏 喆 王依狄 黄 山 刘 洋

李格宾 夏兆飞 陈艳云

译者简介



夏兆飞

中国农业大学动物医学院临床系教授、博士生导师。长期在中国农业大学动物医学院从事教学、科研和兽医临床工作。

现任中国农业大学动物医学院临床兽医系系主任、教学动物医院院长，《中国兽医杂志》副主编，亚洲兽医内科协会副会长，中国饲料工业协会宠物食品专业委员会副主任委员。曾任北京小动物诊疗行业协会理事长等职务。

主持国内、国际科研项目 10 余项，发表论文 100 多篇，主编或主译教材和著作 10 余部。主讲《兽医临床诊断学》《兽医临床病例分析》和《小动物临床营养学》等课程。

数十次到美国、加拿大、法国、日本等国家学习交流、考察参观，熟悉国内外的小动物临床发展现状及宠物食品生产现状。

主要兴趣领域有小动物实验室诊断技术、小动物临床治疗技术、小动物临床营养和动物医院经营管理等。

译者简介



陈艳云

博士，执业兽医师，师从夏兆飞教授，主要兴趣为小动物肿瘤学和兽医临床实验室诊断。

2014—2016 年出任中国农业大学动物医院检验科主管，组织中国农业动物医院实验室检查培训班 10 余次，并担任主讲教师；现任北京市小动物诊疗行业协会继续教育讲师。

曾主持和参加科研项目，在国内外核心期刊上发表文章 20 余篇。主译和参译《兽医临床尿液分析》《兽医临床病例分析集锦》《小动物内科学》《兽医助理输液疗法指南》等多部书籍，参编《兽医临床病理学》《兽医临床诊断学》等多部教材。

数次到新加坡、韩国等国家学习交流、考察参观，熟悉国内外小动物临床实验室诊断技术的发展现状。

译者序

近年来,随着国内小动物老龄化的现象日益突出,肿瘤病已经成为兽医临床最为常见的疾病,临床兽医对肿瘤学知识的需求也与日俱增,为顺应行业发展,我们将《小动物肿瘤学》一书翻译成中文出版。

本书图文并茂,言简意赅,有很强的可读性。作者从临床兽医的需求出发,从诊断思路到临床分期、治疗原则和营养控制,全面简要,科学翔实,适合一线兽医从业者阅读参考。

作者从人和动物的关系出发,引出肿瘤为什么如此重要(第一章),然后是肿瘤学总论部分,分别介绍了肿瘤生物学行为(第二章)、癌症动物的诊断流程、细胞学和病理学诊断原则、肿瘤外科理论、肿瘤化疗原则、肿瘤放射治疗原则、其他治疗方法、肿瘤急症、副肿瘤综合征、癌性疼痛和肿瘤营养学方面的知识(第三章至第十二章)。从第十三章开始,全书进入各论部分,分别介绍了头、颈部肿瘤、呼吸系统和心血管系统肿瘤、肝胆系统肿瘤和胰腺外分泌肿瘤、生殖道肿瘤、皮肤和皮下组织肿瘤、肥大细胞瘤、皮肤和皮下组织肉瘤、骨骼系统肿瘤、血液淋巴系统肿瘤、脾脏肿瘤、神经系统肿瘤、眼部肿瘤、内分泌肿瘤等专题(第十三章至第二十六章)。最后,作者还对肿瘤学发展做出自己的点评,道出了所有兽医对肿瘤学发展的期望(第二十七章)。

正如作者所言,现在我们可以对动物身上的肿块进行鉴别诊断,而非直接宣判死刑。肿瘤手术治疗、化学治疗和放射治疗技术也臻于至善,我们可以为患病动物提供更好的治疗,为主人带来一线希望。在努力发展兽医学科的同时,我们还可借鉴人类医学的技术和手段,融汇贯通,共同进步。

在本书的翻译过程中,我们力求把原文的意思表达精准,但是,由于本书内容专业而广泛,涉及的知识面很广,难免有瑕疵之处。如有发现,恳请反馈给译者或出版社,以便改进。

夏兆飞 陈艳云

2016年8月于中国农业大学

序 言

目前，兽医肿瘤学正蓬勃发展。当一只犬 / 猫被确诊为肿瘤以后，越来越多的主人会选择寻医问药，尽力治疗。我们旨在为对肿瘤学感兴趣的外科兽医师、实习生和住院医提供一本实用的参考书。在一定程度上，我们希望这本书是一本非正式的参考书，没有那么厚重，但能承载我们的临床经验，传递我们对癌症动物的诊疗思路和方法，也能够促进兽医和客户之间的相互理解。对于很多肿瘤病例，肿瘤学并非一门独立的学科，我们只是通过这本书强调了对个体病例关爱的重要性、潜在问题和治疗方案。当我们面对一个肿瘤病例时，一般情况下，并非只有一种选择，例如，对于肥大细胞瘤的治疗，我们还有一些其他治疗方案。虽然我们一直在尽最大努力来寻找最佳治疗方案，但对于外科兽医师来说，手术可能让人感到沮丧，对于肿瘤学家来说，治疗方案也可能很有挑战性。

这本书列举了不同肿瘤的生物行为，我们倾向于以此来激发大家对肿瘤学的兴趣，而非深度讨论。我们希望读者在阅读完这些章节之后，能够积极地去查阅其他参考文献。我们系统地介绍了伴侣动物常见肿瘤疾病的诊疗流程，但有时确实很难界定某种肿瘤该放在哪个章节，需要跨章节论述。

通过这本书，我们强调了每个肿瘤病例都适用的原则：完整的病史、体格检查、基础检查数据、活检的重要性、恶性分期、治疗前的计划、与肿瘤专家的交流或转诊等，以便收到最佳治疗效果。在癌症控制方面，我们也发现，如果外科兽医师、内科兽医师和放疗专家在初期就有很好的沟通合作，疾病往往能够得到良好的控制。

这些专家也需要影像学和内科学专家的帮助。现在有一些特殊的平台，不但具备先进的设施，还将不同的专家汇聚在一起，可以为动物提供高级治疗措施（如放疗）。我们希望这些机构可以促进一线外科兽医师和专家的交流合作，共同发展。

大家能坐在一起完成这本书是一项极具挑战性的工作。什么该写，什么不该写着实很让人头痛。我们已经尽力对最常见的肿瘤做了较为深刻的介绍，也尽量列出了一些不常见的肿瘤，让大家认识一些“新的肿瘤疾病”，例如，组织细胞肉瘤。

我们的每一个病例都是主人的亲密伴侣，也点燃了我们前进道路上的火把，种下了希望的种子。我们已经从日常的病例中学到很多知识，希望这本书能够为一线外科兽医师提供一份诊疗指南，让大家学有所用，使以后的患病动物得到更好的关爱，获得更好的生活质量。对我们来说，最大的奖赏莫过于一个病例幸福地摇着尾巴奔向自己温暖的家。

前言

当我 20 岁的时候，我有一个同龄的朋友因骨肉瘤病逝。他的去世给我带来深深的恐惧，我开始害怕面对所有的恶性疾病。1979 年，我刚刚毕业，我的第一个病例是一只患有淋巴瘤的巴辛吉犬，那时候我们对人和动物的骨肉瘤、淋巴瘤都知之甚少，Sue Cotter 也没有写下任何 COP 化疗方案有效性的文章，我只知道这只巴辛吉犬要去世了，将要到天堂和我的朋友做伴。

我们必须做得更好。

从此，我的人生开始转向癌症动物治疗这个方向上来。我是可罗里达州立大学第一个兽医肿瘤外科医师，我和聪明且有天赋的同事一起工作，他们不但智力超群，还活力四射、充满勇气、意志坚定，大家一起并肩作战。

Susan North 和 Tania Banks 在这些人中表现得更为优秀，对这本书有着卓越的贡献。这本书给兽医们提供了完全不同的选择。如今，淋巴瘤和骨肉瘤病例有了更多的生存机会。这些机会给这些病例更好的生活质量。很多癌症病例还有被治愈的机会。早期发现、精确诊断和分期、恰如其分的一线治疗和对该病的全面理解都是至关重要的。

Susan 和 Tania 为兽医们奉献了一本非常精彩的专业书籍，通过对本书的学习，我们可以为癌症动物提供很好的关照，不但能够改善患病动物的生活质量，也能改善爱他们的人的生活质量。

我们可以做得更好。

Rodney C Straw BVSc DACVS

目 录

第1章 人与动物的关系, 兽医肿瘤学的重要性	1
第2章 肿瘤生物学行为简介	4
第3章 癌症动物的诊断检查	9
第4章 细胞学和病理学原则	14
第5章 肿瘤外科理论	21
第6章 肿瘤化疗原则	27
第7章 肿瘤放射治疗原则	41
第8章 其他治疗方法	50
第9章 肿瘤急症	58
第10章 副肿瘤综合征	64
第11章 癌性疼痛	72
第12章 肿瘤营养	80
第13章 头、颈部肿瘤	89
第14章 喉、气管、纵膈、胸壁及心肺系统的肿瘤	120
第15章 胃肠道及相关组织的肿瘤	136
第16章 肝胆系统和胰腺外分泌腺肿瘤	156
第17章 泌尿生殖道肿瘤	162
第18章 皮肤及皮下组织肿瘤	188
第19章 肥大细胞瘤	200
第20章 皮肤及皮下组织肉瘤	216
第21章 骨骼系统肿瘤	230
第22章 血液淋巴系统肿瘤	250
第23章 脾脏肿瘤	264
第24章 神经系统肿瘤	271
第25章 眼部及球后肿瘤	284
第26章 内分泌系统肿瘤	297
第27章 未来展望	316
索引	319

第1章 人与动物的关系，兽医肿瘤学的重要性

简介

本书旨在使读者对当今的兽医肿瘤学有一个基本的了解，并不会对每种肿瘤都给予详尽的介绍或给出治疗“处方”，而是提出一些基本原则，在此基础上，我们才能为肿瘤患病动物提供更好的护理。

肿瘤为什么这么重要？

对于伴侣动物来说，癌症是导致其死亡的首要原因。癌症发病率正处于逐年上升的趋势，这与许多因素有关，也在某种程度上反映出犬/猫的老龄化（Cooley 等，2003；Lord 等，2007）。癌症是中老年动物的常发疾病，而且通过控制其他疾病、改善营养、使用良好的预防性药物等途径，延长了伴侣动物的存活时间，故癌症发病率也将进一步升高。

这一点是非常重要的，因为对于某些人群，犬/猫与他们共享着家庭生活，是家庭成员的一部分，因此，无论他们最终选择了何种治疗方案，都是从患病动物角度考虑的。作为专业的医务工作者，有责任为主人提供详尽的客观事实和治疗方法，只有这样，他们才能做出明智的选择。

作为专业的医务工作者，在癌症诊断和治疗方面为患病动物提供最佳的护理是我们的职责，只有这样才能增进人与动物间的关系。伴侣动物对于人类情感健康的重要性现已被广泛认可——它们不仅“使家庭完整”，加深孩子对于责任关系的认识，还可以为人类提供陪伴，某些情况下，只有通过导盲犬、导聋犬、助残犬等的帮助，一部分人才得以与大千世界进行交流，另外它们在搜救等多个领域也发挥重要作用。犬可以帮助人类改善生活质量、缓解压力，研究表明，对于独

自生活的人来说，有犬/猫陪伴的话，他们的生活质量会大大提高。动物对人类有着如此重大的意义，这说明，人与动物间的关系和人与人的关系相比，是同等重要或者更加重要的。一些主人在动物身上倾注了大量的爱与关怀，那么当被告知“你的犬/猫患了癌症，应该实行安乐死”时，他们是无法接受的。他们从没把动物看作是物品，可随意丢弃，轻易替代，反之，他们想知道，怎样做才能帮助身边的犬/猫。

如何为患病动物提供更优质的护理？

预防重于治疗。在人类肿瘤学中，我们总结出了预防癌症的大量信息，发现了不良生活方式在肿瘤发生中所起的作用（Soerjomataram 等，2007）。众所周知，吸烟与肺癌有关，过度暴露于阳光下与黑色素瘤有关，西方的“高脂肪”饮食与乳腺癌和结肠癌有关。相反，动物的很多肿瘤都是可以避免的。卵巢子宫早期切除不仅可以避免子宫和卵巢发生肿瘤，还能大大减少乳腺癌的发生率。公犬早期去势可以避免睾丸肿瘤的发生。建议主人及早为宠物进行绝育，这是一种简单而又重要的预防性手段。

大多数情况下，早期诊断可以改善预后。在人类的肿瘤性疾病中，一些常见的癌症可用筛查试验来进行初步诊断，如用于乳腺癌的乳房X线检查，用于宫颈癌的子宫颈涂片检查等。我们可以将这些方法用于动物，且费用不高。通常最简单、有效的检查为完善的体格检查（包括直肠检查）。大于5岁的犬需用常规的直肠检查对肛囊腺癌进行早期排查，这样可以减少进行大手术的概率，也能改善患病动物的预后，还可以早期发现前列腺癌（尤其是去势公犬）。

兽医肿瘤学中，许多癌症均只能在晚期时才

能被发现。部分原因是患病动物无法在刚刚感觉不适的时候就告知我们，当然也由于它们在主人面前的表现通常都相对正常，而事实上它们却正处于“逐渐衰弱”之中。许多癌症都是隐性的，一段时间之后才会表现出明显异常。早期诊断有助于快速发现癌症并及早进行治疗；而这本身也延长了患病动物的存活时间。即使是最简单的临床症状，外科兽医也需要时刻考虑到其潜在病因。

- 中年犬发生血尿（是否为膀胱癌？）。
- 老年犬发生癫痫（是否为脑部肿瘤？）。
- 犬/猫单侧鼻腔渗出或出血（是否为鼻腔肿瘤？）。

这样的例子还有很多。为患病动物作出合理的评估，对每种临床表现进行鉴别诊断，再结合动物的特征和状况进行综合考虑，这样自然既可以做到及早发现病情，还可以给予最佳治疗。

下一步就是及早联系专科医生。以放疗等周期性治疗为例，在“杀灭”肿瘤的过程中常会出现许多重大问题。若未见过原发肿瘤，那么很难直接对瘢痕进行放射治疗，对于这类病例，治疗失败的主要原因即为错误地选择放射部位。应与主人协商，及早进行转诊，这样一来，由同一团队完成手术以及辅助治疗将会极大地提高治疗的成功率。有些时候，主人并不同意转诊，但那是他们自己的选择。

兽医肿瘤学的奥秘对于工作人员来说非常有吸引力。我们对犬/猫遗传学的了解正一步步深入，与人医共同参与比较肿瘤学研究的机会也在逐渐增多。这意味着新型治疗手段将会以更快的速度问世。在合作过程中人医和兽医肿瘤学家可以相互协助。伴侣动物的许多自发癌症均与人类相似，但由于它们的寿命较短，因此，数据收集得更快。举例来说，四肢骨肉瘤是一种人类与犬在生物学行为上非常相似的一种癌症，它是儿科骨肉瘤的良好对比模型。

如何选择治疗方法？

治疗方法是由主人决定的，要做到这一点，他们需要知道分别有哪些选择。不要猜测他们想

要哪种方案或者能负担起哪种方案。兽医需要和主人坦诚地探讨治疗方法，包括预期结果和潜在问题。许多主人与动物间有着深厚的情感，故感情十分脆弱，并对你的指导十分信赖。确保能为每一位主人和患病动物提供正确的决定，除患病动物的福利之外，绝无其他因素影响到这一决定，我们必须有责任地做到这一点。无论哪种癌症，必须尽早治疗。重要的是做到不拖延，这对于有些病例来说尤其关键，如生长速度过快（肥大细胞瘤）或很快出现临床症状（淋巴瘤）的肿瘤病患。

什么是姑息疗法？

对于癌症末期病人，“姑息疗法”已经成为癌症治疗的人道主义方法之一。对于多数癌症病人来说，治疗最终会失败；已用尽所有方法，剩下的只是尽可能使病人感到舒适。

在兽医上，状况略有不同，那就是我们可以实行安乐死。对于大多数主人来说，这是一个痛苦的决定，但这是一个相当正确的选择。错误的决定将会使他们倍感内疚，或受尽指责，故一般情况下，主人会向外科兽医寻求专业意见。对于一些患病动物来说，姑息治疗可保证其生活质量，通常包括控制临床症状或缓解疼痛。其中最常见的例子即为姑息放射治疗，可用于无法进行手术的犬四肢骨肉瘤。请谨记，如果你已对病例进行详细的评估，截肢对于多数患病动物来说都是一种良好的治疗方法，像罗威纳犬和藏獒这样的大型犬，它们在术后表现良好。对于其他骨科或转移性疾病，放疗可以在很大程度上缓解疼痛，这是一种有效的姑息治疗方法。常规疼痛控制可以缓解症状，改善患癌动物的生活质量，但这些方法终究无法从根本上改善病情，最终将不可避免的谈及安乐死。

如何应对安乐死和悲伤的主人？

为主人提供帮助是我们的职责之一；然而，我们不应该是悲伤者的顾问，我们不能去处理主人发泄的情绪尤其是主人反复发作的情绪。应对悲伤的主人时，关键是不要被这种情绪控制，那

样会削弱你的工作能力，并最终导致我们失去专业素养。有些时候我们有必要建议主人寻求专业人士的帮助。然而，说到这些，建议花时间与动物交流，尽可能珍惜最后的时光，这也是十分重要的。决不应该为了附和某个时间表而仓促的实行安乐死；与爱宠告别需要花些时间，在时间上，无论主人有任何需求，都应优先满足。

对于外科兽医来说，在家中实行安乐死是十分困扰的一件事，然而对于主人来说，这是非常欣慰的，毕竟外科咨询室看上去太幽冷、太专业了。若在手术中实行安乐死，尽量将周围环境布置的舒适些；最好的方法就是单独留出一个房间，专门用于实行安乐死。显然，这不是每家医院都能做到的，但可以为患病动物提供一张舒适的床，以便主人能在操作的过程中抚摸到动物，这样会使气氛变得更加温馨舒适。必要时，为主人和即将故去的动物提供单独相处的时间。在那个时候，一点点点儿的同情都可能在很大程度上缓解它们的痛苦心情。

治疗患癌动物会让你感觉十分有价值，却也会使人极其难过。一些动物可以被治愈，另外一些并不能。然而经过数月甚至数年的治疗和跟踪治疗，我们发现，兽医人员和主人之间所建立的纽带无疑是份很特别的礼物。

参考文献

- Cooley DM, Schlittier DL, Glickman LT, et al. 2003. Exceptional longevity in pet dogs is accompanied by cancer resistance and delayed onset of major diseases. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 58:1 078-1 084.
- Lord LK, Yaissie JE, Marin L, et al. 2007. Results of a web-based health survey of retired racing greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:1 243-1 250.
- Soerjomataram I, de Vries E, Pukkala E, et al. 2007. Excess of cancers in Europe: a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *International Journal of Cancer* 120:1 336-1 343.

第2章 肿瘤生物学行为简介

为了能提供更有有效的治疗，兽医有必要了解肿瘤的生物学行为和癌症的遗传学基础。这是一个知识迅猛扩展的领域，而本章也将对当前及未来治疗的现状及其原则进行介绍。对本章内容感兴趣的读者可参阅其他更多的相关文献。

肿瘤发生和生长

癌症是一种遗传疾病，表现为 DNA 受损后细胞生长失控。众所周知，一些环境因子和化学物质可能会引发肿瘤疾病（表 2.1），包括紫外辐射（鳞状上皮癌）、黄曲霉毒素（肝癌）和病毒（白血病和淋巴瘤）。只有对遗传过程有破坏作用的物质才能称为致癌物。

肿瘤生成两部曲

目前学术界较为支持肿瘤发生的两步理论。第一步为细胞接触致癌原，也称为“启动阶段”，导致 DNA 发生永久性改变；第二阶段之前会出现时间较长（数月至数年）的停滞阶段，即“促发阶段”。在此期间，细胞转变为生长失控状态。“促发因子”可能与“启动因子”是相同的作用媒介，但亦可能不同，包括正常的细胞因子或激素。一旦迈出了 DNA 水平上的“第一步”，调控基因的表达就会发生改变，进而导致细胞生长失控，从而引发肿瘤。

恶性肿瘤有哪些特征？

细胞快速分化是肿瘤的恶性特征之一，由于细胞缺失正常的调控元件，导致细胞出现恶性生长——换言之，即细胞发生了分子水平上的内稳定失衡。肿瘤细胞的生长不依赖于外部有丝分裂刺激，并能逃避抗生长信号和持续分化，而这一机制有赖于原癌基因的激活（表 2.2）。

肿瘤的形成需要自身快速建立血液供应，因

此需要血管生成（Kerbel, 2008），而生长长期肿瘤诱导的血管生成作用对肿瘤的持续生长至关重要。实际发展过程十分复杂，涉及宿主和肿瘤产生的多种因子。血管生成作用由很多正向和负向信号维持，包括一些可溶性介质及其受体（整合素），而黏附分子主要调控细胞和基质的相互作用（Moschoes 等, 2007）。血管生成因子包括血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）。

肿瘤必须大到一定的体积才能被发现。若为浅表性肿瘤，即意味着肿瘤至少含有 10⁹ 个细胞，并且经历了 30 次倍增生长。肿瘤的生长分数并不是恒定的，但会随着时间推移而呈指数性递减。如果肿瘤生长巨大，生长速度则会减缓，因为肿瘤内部会缺氧，且营养不足，导致肿瘤细胞衰老、死亡和坏死。大体积肿瘤的生长分数较低，会对治疗方式产生抵抗，如放疗和化疗（需要细胞处于活跃的分化状态）。

癌细胞还具有“不朽”的特征，而这在某种程度上取决于端粒酶的产生。端粒位于染色体末端，在正常细胞分化过程中很难继续复制（Raynaud 等, 2008）。正常细胞的端粒特别短，因此细胞最终会发生衰老，而肿瘤细胞可通过生成端粒酶来维持端粒的长度。端粒是肿瘤细胞具有不死性的原因之一，因此是肿瘤常见的恶性标记和潜在的治疗靶向治疗位点。

癌症治疗的目标是治愈疾病。但由于恶性细胞通常会发生转移，因此这一目标通常无法实现。

什么是转移？

转移是指恶性肿瘤向远处转移并形成新肿瘤的能力。在癌症治疗中，与肿瘤细胞转移能力的抗争仍然是最具挑战性的一个方面。在大多数病

例中（尤其是早期诊断的病例），原发性肿瘤可通过手术切除、放疗、化疗或联合治疗进行控制。然而，不幸的是，即便在早期切除了原发性肿瘤，但只要肿瘤已经建立了淋巴或血液通路，癌细胞即可扩散至全身，导致治疗失败。因此，转移仍然是癌症管理中最具挑战性的难题。肿瘤在恶变的早期可发生转移，这一现象甚至在肿瘤可被探及之前出现。肿瘤细胞从原发部位转移至新的部位是一个复杂的过程，包括宿主和肿瘤间紧密的相互作用，即所谓的转移级联反应（图 2.1）。

表 2.1 伴侣动物的致癌物示例

致癌物	肿瘤	种属
环磷酸胺	膀胱移行细胞癌	犬
雌激素	乳腺癌	犬
睾酮	肛周腺瘤	犬
空气污染	扁桃体 SCC	犬
骨碎片 / 移植物	骨肉瘤	犬
眼部创伤	眼内肿瘤	犬
卢氏尾旋线虫 (<i>spirocerca lupi</i>)	食道癌	犬
体外放射治疗	骨肉瘤	犬
紫外线辐射	皮肤 SCC 皮肤血管瘤 / 血管瘤肉瘤	犬, 猫
乳头状瘤病毒	口腔鳞状上皮癌 (乳头状变体)	幼犬
FeLV	白血病 / 淋巴瘤	猫
FeSV+FeLV	纤维肉瘤	幼猫

FeLV, 猫白血病病毒; FeSV, 猫肉瘤病毒, SCC, 鳞状上皮癌

表 2.2 选择性致癌基因及其产物

分类	致癌基因	产物
I 类: 生长因子	sis	血小板衍生生长因子
II 类: 生长因子受体	erb-b	表皮生长因子受体
III 类: 细胞内传感器	蛋白络氨酸激酶, 例如, met 蛋白丝氨酸-苏氨酸激酶, mos Ras 蛋白, N-ras	蛋白激酶, 络氨酸残留物磷酸化, 蛋白激酶, 丝氨酸或苏氨酸磷酸化鸟嘌呤核苷酸结合蛋白, 伴有 GTPase 活性
IV 类: 细胞核转录因子	myc	转录调控

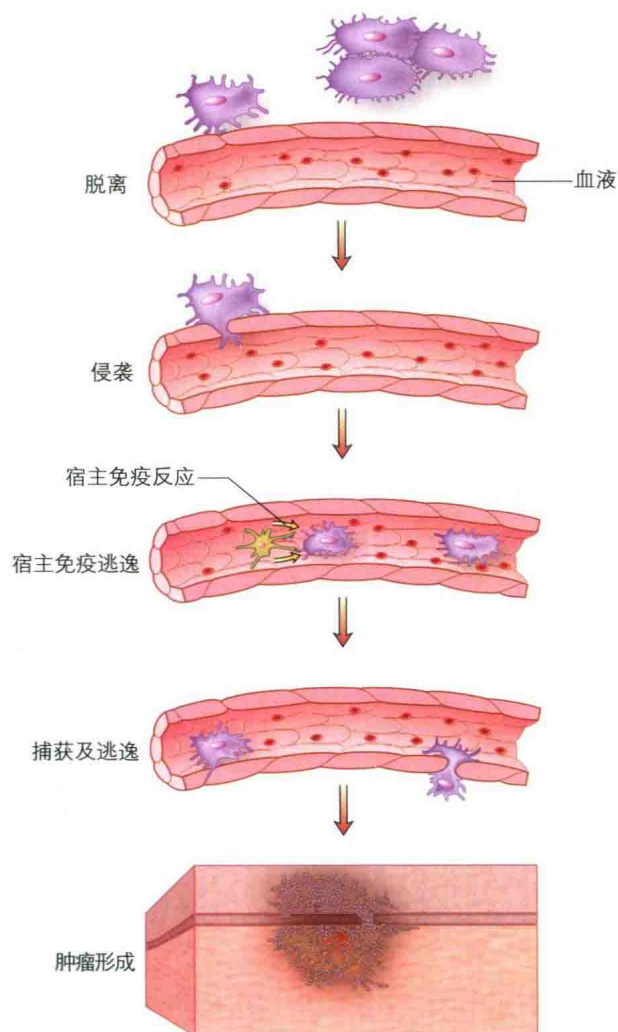


图 2.1 转移级联反应

转移级联反应（详细资料参见 Hill, 1992）

脱离和侵袭

转移早期，肿瘤细胞需要破坏正常的组织屏障，接触到小血管。这一过程需要蛋白水解酶、生长因子和细胞因子等物质的参与。肿瘤细胞自身可释放一些“侵袭介质”，而肿瘤细胞刺激下的正常组织同样也会产生此类“侵袭介质”。

抵抗宿主防御

有关的动物研究显示，大多数接触到循环血液的细胞都会发生死亡。在生理因素（如血流产生的剪切力）和宿主免疫（特异或非特异性的）的作用下，90%~99% 的细胞都会死亡。

黏附和渗透

起初肿瘤细胞和血管内皮细胞会发生相互作用，基底膜被蛋白水解酶消化，之后肿瘤细胞脱

离血管系统并形成新的转移灶。

形成新肿瘤

新生肿瘤需要建立良好的血液供应，它们自行分泌血管生成因子，也可通过诱导正常细胞产生此类因子。血管生成过程是新肿瘤形成的基础。

为什么肿瘤有高发转移部位？

几个世纪以来，我们观察到特定肿瘤有其特定的转移部位。一直以来，我们都在细胞和分子水平上努力探索这其中的原因，而 Paget 也于 1889 年提出了“种子与土壤”假说。这一假说构成了现代流行理论的基础，在解释肿瘤选择性转移的问题上，种子（肿瘤细胞表面受体）和土壤（内皮表面的补体受体）的概念诠释了肿瘤细胞是如何黏附血管壁上、并从血管壁上脱离的。“种子”能产生蛋白水解酶和生长因子，促进肿瘤形成和生长。

防止转移的策略？

肿瘤细胞在整个转移过程中都很容易受到攻击，转移体系效率较低，以至于大多数细胞在到达转移部位前就已经死亡。还有假说认为一些细胞具有转移表型，具有很强的生存能力。抑制肿瘤形成的策略包括靶向抑制血管生成和免疫增强作用，后者能提高对肿瘤细胞的识别度，抑制蛋白水解酶的活性，保护细胞外基质不受破坏。

癌症发生的遗传基础是什么？

致癌基因

RNA 肿瘤病毒（反转录病毒）的发现首次证实了遗传因素在癌症发生过程中的作用。病毒性癌基因具有转化能力，可导致肿瘤的发生，如鼠肉瘤病毒（v-ras）。后来又发现这些病毒癌基因具有细胞同源性，即细胞癌基因（c-onc）。致癌基因表达水平改变最终导致肿瘤的发生。

原癌基因

原癌基因也属于细胞癌基因，本身不具有促

肿瘤能力，但突变后可获得这一能力。此类基因是正常细胞内的 DNA 序列，具有调控细胞生长分化的功能。细胞内的原癌基因调控机制稳定，因此细胞功能正常。一旦原癌基因被异常激活，细胞出现生长分化调控异常，发生肿瘤的机率则会升高。

原癌基因表达水平的变化会引起肿瘤恶变。原癌基因的表达产物包括生长因子及其受体、蛋白激酶、信号传导基因和细胞核蛋白（表 2.2）。

只有当原癌基因的正常产物生成受阻并导致细胞分化失控时才能导致肿瘤向恶性转化。已发现的可引起上述变化的机制包括染色体易位、基因放大、点突变和病毒插入（表 2.3）。

表 2.3 原癌基因激活

作用机制	原癌基因	示例
染色体易位	在免疫球蛋白启动和增强的作用下，c-myc 基因易位	霍奇金淋巴瘤（人）
	费城染色体中的 c-abl 基因	慢性髓细胞性白血病（人）
基因扩增	myc 原癌基因扩增	神经母细胞瘤（人）
点突变	ras 原癌基因，单个碱基改变	多类肿瘤（人）
病毒插入	FeLV	FeLV-FeSV

FeLV：猫白血病病毒，FeSV：猫肉瘤病毒

肿瘤抑制基因

原癌基因的变化可刺激肿瘤形成，而其他类型的基因变化则会导致抑制缺失，从而形成肿瘤。后者即称为肿瘤抑制基因，其中 p53 和视网膜母细胞瘤（Rb）基因是最为熟知的肿瘤抑制基因。

p53

p53 是一种肿瘤抑制基因，具有限制或抑制细胞增殖的功能。当细胞接受到外界“攻击”并可能引起 DNA 损伤时，p53 可使细胞处于静止期，和（或）直接诱导细胞凋亡。出于这一原因，p53 又被称为基因组的“守护者”（Lane, 1992）。野生型 p53 基因能调控多种基因的转录，涉及细胞周期进程和凋亡途径，防止潜在的基因突变和肿瘤发生。p53 基因突变会导致生长失控和肿瘤