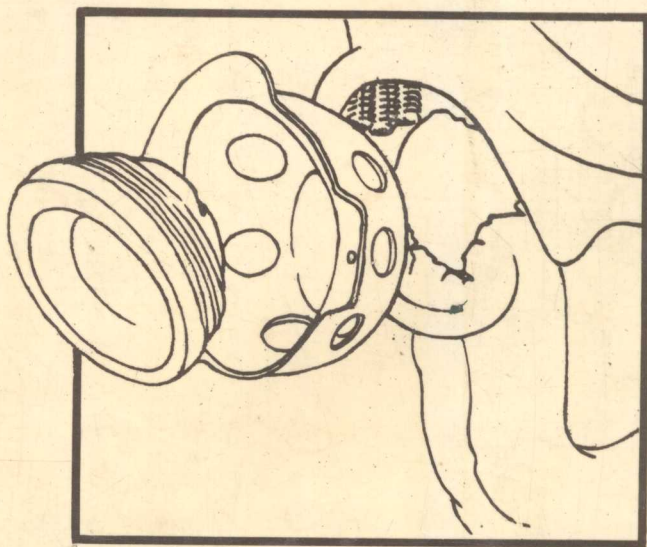


GUZHUANYILIUDEZHENDUANYUYUZHILIAO

骨转移瘤的 诊断与治疗

主编：徐万鹏 蔡樵伯 徐晓昭



1/x217

长城（香港）文化出版公司

突必胆糖 奇视味甜

骨转移瘤的诊断与治疗

主编 徐万鹏 蔡樾伯 徐晓昭

译者 (按姓氏笔划排列)

丁 易 牛晓辉 卢仁羿 乐守玉 杨荣利
吴 捷 张 清 李盛美 金亚娣 金鸣苍
郝 林 柏树亭 徐万鹏 郭丹青 徐晓昭
蔡樾伯

中国医学科学院图书馆

医学部图书馆



长城(香港)文化出版公司

版权所有 翻印必究

骨转移瘤的诊断与治疗

徐万鹏等

(香港出版公司)

徐万鹏 汪金全 梁金全 梁金全 梁金全

梁金全 梁金全 梁金全 梁金全 梁金全

梁金全 梁金全 梁金全 梁金全 梁金全

梁金全

骨转移瘤的诊断与治疗

徐万鹏等

长城(香港)文化出版公司出版、发行

鲗渔涌滨海街5号中兴大厦15/F14号

787×1092毫米 16开本 印张14.5 字数350千字

1992年1月第1版 1992年1月第1次印刷

印数 1—3000

ISBN962-437-046-X

定价: HK\$: 17.80元 ¥: 8.90元

前 言

骨转移瘤是恶性肿瘤最常见的形式，实际上每一种恶性肿瘤都可以转移到骨骼，虽然乳腺癌、甲状腺癌和肺癌骨转移的发生率位于首列。骨转移多有严重疼痛、功能障碍及其它严重并发症，最终导致死亡。由于医学的进步，改变了以往对骨转移瘤的消极态度，它现在已被作为一种疾病看待，积极进行诊治和预防性处理，以缓解疼痛、保持功能，给病人带来较好的生活质量，使他们相对安乐地度过有限的余生。

本书的作者在此卷中充分地表达了上述观点。他们复习了近年骨肿瘤学及有关的科技进展，结合他们的丰富实践经验写成此书，介绍了诊治骨转移瘤多学科的新理论、新方法和新技术，具体地指导临床工作，并汇集了有助于今后探讨及研究的大量信息。本书是一本有知名度和有价值的书。

北京积水潭医院骨肿瘤科，多年来从事骨转移瘤的临床工作。最近，徐万鹏主任和全科的同志翻译了这本书，并由长城（香港）文化出版公司出版，为我国骨肿瘤科医生提供了重要参考材料。它将为开扩视野，更新骨转移瘤诊治的知识和技术作出贡献。

我国的医学科技近年有长足的进步，但与先进国家相比，在深度和广度上，存在着客观的差距。在改革开放时期，加速医学科技的引进，也是十分迫切的。翻译国外新出书文，是有实效而迅速的途径，虽然过去它没有获得应有的重视。积水潭医院骨肿瘤科的同志在这一方面的努力尝试，值得我们赞许和继续。

冯传汉

1992年1月·北京

序

骨转移瘤(癌)是指原发于某器官的恶性肿瘤,大部分为癌、少数为肉瘤,通过血液循环或淋巴系统,转移到骨骼所产生的继发肿瘤。据统计大约有四分之一的恶性肿瘤病人发生骨转移。因此骨转移瘤是常见多发的骨科疾患,好发于壮年老年人的躯干与近心的肢体骨骼,常因骨折、压迫脊髓造成截瘫,被迫长期卧床,医生多采用姑息对症治疗,患者常因情绪低沉、剧烈疼痛、长期慢性消耗,加之新的并发症的发生而死亡。

近年来,由于现代化诊断仪器设备的应用ECT、CT、MRI、DSA的检查骨转移癌已能比较早的被发现,能对病灶及其周围组织进行深入了解。随着化疗、放疗、内分泌治疗及肿瘤外科的发展,对骨转移瘤诊断与治疗的认识和概念有了明显的更新。

“骨转移瘤的诊断与治疗”是由我科医生参考了美国 Kevin D. Harrington 所著“Orthopaedic Management of Metastasis Bone Disease”一书结合我科的一些经验写成的。我院麻醉科金鸣苍教授、放射科卢仁羿主任、病理科李盛美主任也参加了有关章节的编写。文内150余幅插图均由我科郝林医师绘制。

本书在编写过程中,自始至终都得到冯传汉教授的热情支持与帮助,并欣然答应担任审阅、文中各章节均经认真修改,使得本书在质量上有了保障。

“骨转移瘤的诊断与治疗”是一部多学科参考书,是老年学的一部分,全书对骨转移瘤的发生发展的基础研究,临床、影像学特点及化疗、放疗、内分泌治疗都做了详细的介绍,对各科医生研究治疗骨转移瘤,可以提高专业理论及诊治水平,同时也能丰富相关科学知识。

本书的后半部、用大量篇幅、精辟的论述了骨转移瘤的外科治疗原则与技术,崭新的观点即源于骨科,又不同于对正常骨折与骨病的处理。书中许多内容对骨科医生是有益的和有新鲜感的。

我们对骨转移瘤的治疗的经验是不多的,因此书内主要介绍的是国外的成就。我们愿与有关科室合作为提高骨转移瘤病人的治愈率、延长生存期、改善生活质量而努力。

由于水平所限、文内难免有许多错误,望同道批评指正。

徐万鹏

1992年1月6日

目 录

第一章	引言	徐万鹏	1
第二章	转移的机制	柏树亭 乐守玉	16
第三章	骨的成像	卢仁羿 金亚娣	15
第四章	闭合活检	李盛美	21
第五章	转移瘤的放射治疗	郝 林 蔡樾伯	30
第六章	化疗和激素治疗	张 清 徐晓昭	39
第七章	疼痛的控制	郭丹青 金鸣苍	62
第八章	下肢转移瘤的治疗	牛晓辉 蔡樾伯	75
第九章	髌臼和骨盆的病理骨折	张 清 徐万鹏	105
第十章	上肢的病理骨折	杨荣利 蔡樾伯	122
第十一章	即将发生骨折的预防方法	吴 捷 徐万鹏	138
第十二章	脊柱的转移瘤	丁 易 徐万鹏	150
附录	i) 文献索引		
	ii) 新药介绍——骨膦		

第一章 引言

自古代开始,人们就认识了癌的可怕性,肢体的原发癌及转移癌都是最早外科根治术的理由。当时的概念是模糊不清的;突然的病理骨折,麻痹所致的奇怪的动作,先天畸形等被认为是神和恶魔在作怪。直到第十九世纪,才出现了对肢体恶性肿瘤采取物理及化学腐蚀的方法,皮肤肿瘤采取切除以至截肢。Benjamin Rush是美国最早和最卓越的内科医师,描写了对于大腿的恶性肿瘤转移的处理技术。但由于对于转移瘤的处理并无效果,引起了对于转移瘤处理的冷漠。John Hunter, Ashley Cooper和其它的改革的外科医生,在为了保留由于各种疾病所累及的肢体,及为了解除疼痛,对病理骨折采取外固定,对于骨折的治疗技术的改进也有益地帮助了转移癌的治疗。第二次世界大战之后,外科医生已经采取办法延长癌患者的生命,自从第一例癌的准确报告之后,其发病范围增加,统计学数字也增加,癌已经成为人群里更普遍的疾病,例如,美国1975年癌的发病比1933年增加了75%,10年来癌患者的生命正在延长。过去50年美国人口增加了,男女生存率都提高了,婴儿死亡率减低了,心脏病是最常见的死亡原因,占1981年美国整个死亡率的38%³²,近年来改进了对冠状动脉的疾病的处理,心脏病死亡率已明显下降。在美国占第二位死亡率是癌症,统计学证明,癌的死亡率是1981年所有死亡率的21%,1984年的24%,1981年美国人43万2千人死于癌,1985年48万2千人死于癌,并有91万新的癌的报告³²。这些分析表明,

1985年美国出生的孩子最后有1/3发生癌,包括表皮癌及各部位癌,出生在1985年的男孩,转移癌死亡的机会几乎是1/4,而女性则是1/5³¹,单纯乳腺癌瘤侵犯世界范围妇女的1/10至1/14,发病率与死亡率平行,近50年来几乎没有变化。

这些统计数字看起来是沮丧的,对于转移癌病人进行了更进一步的姑息治疗。应用复杂的激素治疗,化疗及结合放疗,已经成功地延长了一些人的生命,改善了一些情况,几乎半数新诊断癌的患者活过5年以上。1977年到1979年间,诊断的乳腺癌病人81%活了5年,而其中34%病人是已经转移了的,1985年美国乳腺癌的诊断估计将有12万新病例,美国5千万妇女乳腺癌转移了还活着,超过5年的超过200万,有许多病人由转移的恶性肿瘤发展成为慢性经过,须要依赖药物,如反应最小的激素疗法。

病理骨折发生范围

癌的姑息疗法已有了增加,当癌转移之后一段时间,骨转移的发生范围也迅速增加,如乳腺癌和前列腺癌,最后有最大可能并发病理骨折,象表1—1中所见到的一样,转移癌的61%病理骨折发生在播散了的乳腺癌病人。大多数骨折发生在预测延长生命的人。

转移癌是骨的最常见的恶性肿瘤,是骨的其它类型的癌的40倍,60%已经播散了的乳腺癌病人有x线骨转移的证据,比骨扫描

的范围大得多,表1—2 Jaffe²¹规定如果所有死于恶性肿瘤的病人经过仔细检查,90%以上可以找到骨转移的证据,骨转移的时间不同,依赖于肿瘤的来源,Staley³³研究乳腺癌骨转移发现,多数是乳腺癌切除术后18个月发生转移,Enis et al¹²,报告了原发性恶性肿瘤的情况,发现由于乳腺癌转移发生第一次病理骨折是72个月而其它恶性肿瘤平衡转移的时间仅是5.6个月。

表1—1 原发性癌的类型及分布

	数量	百分比
乳腺癌	102	41
肾 癌	38	43
肺 癌	36	
前列腺	24	
肠 癌	21	
甲状腺	6	
未分化癌	20	16
其 它	24	
骨髓瘤	36	
淋巴瘤	26	
总计	393	

骨转移的病理骨折的发生,统计学困难,Higin-bothan和 Marcove²⁰ 报告了1800例骨转移病人在美国Memorial sloan-Kettering癌中心进行治疗。从癌转运中心所得到的图表看,那里的病人病理的骨折的发病率更高,但不能反应整个自然发生范围,Staley统计骨转移癌的病人病理骨折的真正发生范围更接近于5%,癌的治疗的改进,允许病人更长的生存,这些病人在他们的疾病达到病理骨折之前,感觉可以非常好,而且基本不疼。

矫形外科医生建议对转移的病人进行手术治疗,将骨折或既将骨折的病人进行手术治疗,而由于他们前面疾病的情况,并不一

定受益。不管是外科医师还是骨科医师,都没有任何物理的办法预测转移的恶性肿瘤患者的生命,而许多骨科医生认为对于病理骨折的病人的生命预测不如估计得低些,外科医师采取稳定骨折以解除疼痛,也可能设法刺激先前没有被刺激的免疫能力。

一般说来,如果病人的情况允许至少活4至6周,增强骨折部位的固定,可以使病人在余下的生命中解除疼痛,选择外科固定方法护理容易,且免除住院费用。Harrington,已经治疗了一些预后非常坏而乐观的病人,由于骨折的有效固定仍然活着。对癌的治疗包括化疗,激素治疗、放疗、营养,然而这些治疗必须不断改进,且应寻求可靠的病理骨折的内固定。

解除疼痛

一种重要的治疗进步,即应用骨胶做为对传统内固定方法的辅助,或做为一种骨缺损部分的重建材料,或用于假肢重建。由于大多数病人在发生病理骨折前已经接受了局部放疗,自发病理骨折的愈合可能性是很少的,病理骨折的手术固定仅仅为了解除疼痛及恢复走路能力。

超过50%的病人长骨的转移有骨质的溶解,单独的放疗不能解除疼痛,一旦病理骨折发生^{7,36},不管单独使用放疗或化疗都不能解除疼痛,加固的传统的长骨骨折的内固定,对线好而且稳定,加之应用骨胶,疼痛解除了。

骨胶已经应用于大多数骨折不可靠的固定上,术后大多数病人解除了疼痛¹⁰。表1—3

Habermann¹⁷ 等分析了450例长骨骨折固定术后,发现97%病人是好的和非常好的解除了疼痛,这些病人的骨折固定是应用骨胶的,而不应用骨胶的仅78%解除疼痛。

表1—2 恶性肿瘤在尸解中骨转移发生率

原发部位	受累百分比
乳 腺	50—85
肺	30—50
前列腺	50—70
何杰全氏病	50—70
肾	30—50
膀 胱	12—25
甲状腺	40
黑色素瘤	30—40

表1—3 病理骨折内固定之后
疼痛缓解186病人(应用了PMMA增强)

极好(术后不用止疼药)	86例	46%
好(偶然用止疼药)	74例	40%
不好(规律止疼药)	21例	11%
坏(没改进)	5例	3%

恢复走路

成功地严格地固定,引起了术后走路的统计学上的明显改进。例如, Takita 和 Watin³⁵应用传统内固定而没有辅以骨胶,在下肢29例病理骨折中有16个病人没有应用,13个病人不适合应用,术后16个病人没有一个能独立走路,仅8个病人可以用拐走路。仅27%重新恢复了部分走路。同样, Parish和Murray²⁷排除了他们病人的1/3,由于骨折部位骨破坏的范围没有传统置换或内固定,其余96个病人使用假肢置换及内固定,没有1例应用骨胶做辅助,仅49个病人占52%得到了走路能力,29个病人借拐走路,仅占36%。

失败的结果与今天统计相比较,显示骨胶应用增强了传统的固定强度,使病人又有了走路能力,表1—4, Harrington的经验^{18,19},366个病人94.6%术后可以恢复走路,50%不须要借助手杖或拐,或任何其它

方法。Habermann和同行^{16,17}报告了同样的改进,是对那些病理骨折的病人应用骨胶辅助固定。恢复走路率增加了,超过95%的病人恢复了走路能力。而那些没有使用骨胶辅助的,仅75%恢复走路。

提高生存率

疼痛的解除、走路的恢复,第三个重要因素是如何给病人的病理骨折以适当的固定,使病人存活更长时间。影响病人生存率的重要因素取决于癌的播散,而最重要的进步是矫形外科医生解除病人局部疼痛及恢复病人独立走路的能力。

在现代骨折固定技术发展之前,病理骨折后所有的病人仅生存7.8个月*, Parrish和Murray²⁷、Perez等²⁸,发现继发于转移之乳腺癌的病理骨折预后要好,平均生存11.6个月

Takita和watine³⁵发现转子周的骨折的预后明显好于长骨的病理骨折,转子周平均生存11.6个月,而长骨仅生存7.1个月。

病人患脊柱病理骨折引起神经损伤,或由于脊柱位置不稳定而引起顽固性疼痛,甚至预后很不好,在脊柱减压及固定的有效技术发展之前,在美国加州大学生存率仅平均3.3月。

自从骨胶应用于内固定,生存率已经明显地改进。Habermann已经报告了长骨骨折或即将骨折,应用此治疗,平均生存12个月,应用骨胶与不应用者提高生存率20%,在转移的乳癌病人生存率在骨折固定后75%超过一年,(平均21个月)Harrington经验同于Habermann在表1—5中小结, Harrington 239病人61%是继发于乳腺癌的病理骨折,平均术后生存率是24.6月,其中28%术后三

* References 5,6,20,23,27,28,33,35

年还活着。无疑,转移的乳腺癌病人生存率已延长,主要由于改进了化疗,激素疗法,10年前对于这些病人,由于应用激素出现了不可预测的反应才促使了化疗的应用,并做为控制广泛传播的最基本的办法,近而又介绍了激素受体的应用,但对激素治疗有不良反应的不用。

60%的乳腺癌病人的胞浆中具有雌激素受体(ER+),将激素用于广泛转移骨的治疗,抗酶激素化合物的应用使激素可以单独用于治疗。大量骨科学家现在应用激素,作为(ER+)雌激素受体乳腺癌骨转移的初步治疗,当应用激素治疗时则化疗无效。

由于有效的固定改进的成功,其它恶性肿瘤病人病理骨折之后生存率的预后好得多。例如,继发于骨髓瘤的病人的病理骨折,现在平均生存率为26个月,肾上腺样瘤平均14.6个月生存,事实上继发于肺的恶性肿瘤病人病理骨折仅生存4.1个月,同于10年前。

骨折愈合

促进骨折疼痛解除,走路能力恢复,最后是骨折稳定和寿命延长。而这就带来了新的问题,术前术后放疗、骨折愈合的期限。如果骨折不愈合,应采用多长时间的牢固固定,才能耐受每日走路的压力。Pugh的经验,病理骨折借助骨胶进行固定的比不使用骨胶固定失败的多,如果失败了可以通过骨胶辅助装配一个金属板固定,可以继续负重很长时间而很少有畸形,如果骨折没有发生真正的愈合,那么即使现在稳定,最后也要完全失去稳定性。

继发于转移的恶性肿瘤的病理骨折的骨愈合范围、报告为7.5—45%之间,平均30%^{13,18,27,28},即使在对骨折有效内固定之后,为了骨折的愈合应强调限制术前放疗,一些其它因素也可以对骨折的愈合起到

作用,如,病理骨折愈合的预后可以决定于原发肿瘤的细胞类型,如继发于骨髓瘤,淋巴瘤或转移的前列腺癌比继发于转移的肾脏肿瘤及肺癌的骨愈合率要明显高,Gainor和Buehert¹³发现了骨髓瘤骨折愈合率为67%,肾癌44%,乳腺癌37%,肺癌转移没有统计,如果病人骨折固定超过6个月,而病人仍生存着,原发肿瘤没有发展,最后这种骨折愈合3/4,事实上活过6个月的病人(乳腺癌)82%骨愈合。

骨折部位的肿瘤细胞可以干扰骨折愈合,Bonarigo和Rubin⁴将淋巴肉瘤的细胞试验的注射到长骨骨折部位,那么即使不使用放疗也不愈合,Galasko¹⁴指出肿瘤细胞调节素可以干扰骨折愈合,又试验证明一定量的化疗可以干扰病理骨折的愈合,至少在儿童如此,在成人,肿瘤细胞的存在、辅助化疗的应用都不是临床出现病理骨折及影响骨愈合的因素,又有实验证明骨髓内骨胶与内固定合用影响骨折愈合,除非允许在骨折面之间放大量骨胶,有作者报告在不完全愈合的骨折大的缺损中可以采取用填充骨胶达到牢固固定。术后放疗限于3000rad。

不管临床还是实验都表明,骨折的愈合受放疗的影响,临床上放疗的剂量达4000—5000rad病理骨折可以不愈合。有些区域,如股骨转子间区与大多数骨折前曾使用放疗及内固定相比较平均的愈合要好。为了预防骨折发生应强调预防性内固定。

Cooley和Goss研究了正常动物骨的骨折修复与放疗的关系,指出一千拉得影响骨愈合一周,二千拉得影响骨折愈合三周,三千拉得则完全阻止骨修复。同样的,Bonarigo和Rubin的实验指出,2000rad阻止肿瘤生长也阻止病理骨折愈合。除非骨折已经有了牢固的内固定,影响骨愈合主要是缺乏牢固的固定,只有软骨形成才有骨形成,才能达到骨愈合,而软骨形成对放射更敏感,

如果骨折部位被照射了,那么就不容易愈合了,软骨形成对于骨折的溶骨病变的愈合是不必要的,放疗还影响骨折的骨移置,除非放疗在6个月以后,骨愈合是不可能的。

Clinically Blake³, Coran et al⁹ Gainor和Buchert¹³及以Harrington¹⁸已经指出,如果在术前或术后前6个月里给人使用不超过2500到3000rad放疗量,骨折愈合明显改进,由于在短的时间里给局部以集中的放疗,就是一个相当小的总放射量集中短时间使用与一个大的多的剂量的放疗几个星期给完同样有杀肿瘤的效果。如1700rad给2—3天与3200rad给3周是一样的。2200rad给6天与4400rad给四周是一样的,用现代放疗给药法,皮肤脱屑及其它有害反应集中量与延长分量治疗方法是一样的。

经验指出,局部放疗300rad到骨的转移灶可产生90%肿瘤细胞死亡,600rad则产生99%肿瘤细胞死亡,900rad则产生99.9%的肿瘤细胞死亡,2000rad则产生99.999%以上细胞死亡。

在6—7天里集中给放疗量2200—2500rad可以对骨转移的病理骨折产生效果,如乳腺癌,前列腺癌、甲状腺癌、淋巴肉瘤及骨髓瘤96%缓解,26%将是永久性治愈,94%大部分溶解病变愈合(在骨折并发症之前必须给以内固定,固定的病理骨折86%可以达到愈合,对于病人是节省了开支。

目前,放疗做为联合治疗的基础,在4—6天应用2200rad与4400rad在四周内完成相比,前者损害小于后者损害的1/3^{10,15}。

没有证据表明,内固定器、假肢或骨胶干扰放疗的效果。骨胶对放疗反应不明显,决定于骨胶的物理性质,即使放疗量远远超过正常量也不会导致骨胶断裂及压缩。

Scullin²⁰等已经表示20000rad不会影响强度,包括骨胶本身及骨的内面。

小结,转移的骨病的范围已在过去20年

逐渐增加,病人生存的时间更长了,骨转移的并发症包括,长骨病理骨折,脊柱病理骨折,骨盆病理骨折,矫形外科医师显得更重要,他们必须从事特殊技术,主要是为了达到骨折的牢固的,持久的,稳定的固定,而肿瘤的破坏,放疗等因素都造成骨折愈合的困难。

骨折的固定技术,改善骨折固定以延长生命。完全可能解除病人疼痛及恢复走路的能力,不能采取增加麻醉量止痛。最后、放射量的更改促进了骨折的真正愈合,近35%的病人延长了生命。

最后一点是必要的强调,即病人自己的挑战精神,医生必须重视病人自己的力量,每个癌的病人必须现实地估计自己存活的时间,一旦决定切除转移病变而重建,则非常重要的一点是医师必须乐观地对待术后恢复结果,癌的患者须要生存更长的时间,更努力的去认识各种手术的利弊,癌患者对于他的医生每一个不高兴的动作常常非常敏感以至会放弃与疾病斗争的勇气,因此医生可以有责任通过各种有益事情使病人活数月数年。

表1—4 366个病理骨折病人(术前可以走路)术后步态

	原发乳癌	其它原发癌	总数	百分比
卧床	2	7	9	5.4
轮椅	4	7	11	
部分负重	61	105	166	
完全负重	89	91	180	94.6

表1—5 283个病人由于肿瘤骨折后生存

	平均 时间(月)
乳腺癌	24.6
骨髓瘤	25.6
淋巴瘤	25.8
膀胱、前列腺癌	32.9
肾 癌	14.6
肺 癌	4.1

徐万鹏

第二章 转移的机制

对任何一种肿瘤来说,虽然它的原发灶已表现出该肿瘤的临床特性,但几乎总是由远隔转移灶导致患者进行性的衰竭和死亡,这是众所周知的。恶性肿瘤的特点是它的细胞有能力从原发灶转移到某个远隔部位,并在该部位形成一个可生长的转移病灶。因此,虽然控制原发肿瘤非常重要,但决定患者是否可以治愈以及生存期限和生存质量的关键却是对转移灶的控制。

大部分转移灶在原发肿瘤去除(手术切除或放疗)前已经存在了,只是在切除肿瘤时转移灶可能尚未发展起来。单发的转移灶可以手术切除,但这种情况对恶性肿瘤来说是不常见的,不过,对肾癌及甲状腺癌的患者要特别注意这种情况的发生。恶性肿瘤的典型表现是患者具有多个转移灶,而且在切除原发肿瘤时临床上尚未发现,只有在更进一步的刺激下,如内分泌旺盛或免疫功能缺陷等,转移灶才能继续生长而被发现。微小转移灶在原发肿瘤确诊时已经存在的概念促使肿瘤学家试图发现患者可能出现转移灶时的临床依据,以及如何去防止转移灶的发生,至少可以使转移灶的发生率减小到最低程度。例如,通过观察研究发现,对出现皮肤浸润或有多结节病变的乳腺癌的患者就具有非常高的远隔转移的发生率。有趣的是,恶性肿瘤的组织学分级与其转移的可能性有关³⁰,但内分泌的变化也可能影响肿瘤转移的观点目前尚存在争议⁷。

近年来,对许多在统计学上有很高转移率的患者开始采用控制内分泌的预防性治疗

或化疗。尽管目前大多数的研究报导表明经此治疗的患者生存期限已经延长,但这些报导仅为这种方法治疗的早期结果,尚不能明确地表明其可以提高总体生存率。

随着这一领域的知识的不断充实,了解肿瘤细胞转移机制的兴趣就愈来愈浓厚了。经研究发现转移过程远较原来想象的复杂,包括一系列的相互影响的因素,这些因素包括两方面内容:

1. 全身因素可以影响肿瘤的趋向转移,并且影响转移灶如何表现出其生物学特性。

2. 机制因素影响肿瘤细胞如何进入循环以及这些细胞如何到达其宿主器官并形成转移灶。

全身因素对转移的影响

虽然有很多的肿瘤细胞通过毛细血管或淋巴管进入血循环,但是只有很少的肿瘤细胞可以形成转移灶。肿瘤细胞必须经过一系列繁杂的步骤,才能达到此目的。肿瘤细胞首先要脱离原发灶,才能最后在远隔部位生长成为肿瘤病灶。

有些肿瘤有向骨骼转移的特性(见表2—1和表2—2),通过大量的尸检发现肺癌有24—55%的机率转移于骨,乳腺癌为47—85%,前列腺癌为35—85%,肾癌大约为35%,相反,尽管胰腺、子宫以及消化道有大量的血管通路与骨骼相连,但它们的肿瘤的骨转移率却少于10%。1889年, Pag-

et⁴⁹首先发现了这种现象,他指出甲状腺癌有很高的骨转移率,而消化道癌症正好相反。对骨转移来说,当一个转移灶出现症状时,体内的其它转移灶至少有85%可以被同位素扫描或X线照相发现。

在十九世纪已有医生描述过肿瘤可通过直接浸润扩散的事实,并对某些肿瘤可以远隔转移和肿瘤亲合于某个组织(如骨骼)也有了一定的认识。1848年, Hodgkin³⁸指

出肿瘤易转移的组织具有“某种可以吸引循环中的某些分子的能力,从而使此处成为疾病生长的新的起点。”他和其他学者引用了许多转移灶易发于肋骨的末端(近脊柱或与肋软骨接合部),而不易发于肋骨中段的例子来加以说明。1888年, Targett⁶⁰假设这种现象在某些方面与佝偻病有关。但是Pa-get认为骨转移癌的形成与形成部位的骨质有无继发发育障碍无关。

表2—1 骨转移癌的发生率

原发肿瘤部位	作者数	年 代	骨转移的发生率
乳 腺	6 名	1929—1973	47—85%
前列腺	7 名	1902—1971	33—85%
甲状腺	4 名	1902—1971	28—60%
肾 脏	3 名	1917—1973	33—40%
支气管	5 名	1950—1978	30—60%
食 道	3 名	1928—1973	5—7%
胃肠道	4 名	1929—1973	3—11%
直 肠	3 名	1929—1964	8—13%
膀 胱	1 名	1964	42%
子宫颈	1 名	1964	50%
卵 巢	1 名	1950	9%

近年来,“器官选择”的概念已被 Onguibo^{47,48}做了系统的描述。他指出某种肿瘤可以选择一个特定的转移部位,并且这种亲合性可以被试验所证实。如Kinsey⁴⁰曾给动物注射具有肺亲合性的恶性肿瘤细胞,该动物的肺组织已被移植于皮下。尽管该肺组织已远离解剖部位,且与系统循环的联系极少,但仍可见转移灶在该皮下肺组织内生长。在一个相类似的试验中, Fidlör等人²⁸注射培养过的瘤细胞于小鼠体内,该细胞取自小鼠体内形成的肺转移灶,被再培养后又注射于下一组小鼠体内,如此反复十次,肺内转移灶的数目随着逐次试验而增多。

1860年, Virchow⁶⁶提出可能存在一种由肿瘤分泌的“腐蚀液”的假设,通过该液的作用,肿瘤细胞可以通过某些器官而不留下临床转移的痕迹,只在某个组织中形成转移灶。1883年Eve²⁶发现肿瘤“在肺保持完好时,肝脏和骨骼已经受侵,尽管瘤细胞必须通过肺组织才能到达肝脏和骨骼。”现在的研究表明促使转移灶的形成是宿主与瘤细胞的共同作用的结果。

Hayashi等³⁹、Mundy和Spro⁴⁶以及 Ushijima等⁶²都证实一些宿主组织可以产生一种化学物质,它可以吸引瘤细胞。骨来源的化学因子表现的更为活跃。实验证明,转移灶易发于骨创伤部位²⁹,因为创伤后该

部位可以释放更多的化学因子，同时还证明⁴⁶，在正常骨修复过程中，当这些因子释放时，骨痂生长会变慢。正常骨可连续不断地被吸收和重建，这种化学因子可能是在这过程中由骨胶原纤维组织释放的破坏性产物，在某种环境下，体内的骨胶原纤维可对肿瘤细胞产生化学作用。

在一个原发肿瘤中有许多的细胞可以转移，这些细胞并不是同源细胞群体。Fidler等²⁸、Springfield⁵⁷和Weiss⁶⁷曾指出一个肿瘤的所有细胞大概都来自于一个细胞，这个细胞失去了正常的生长抑制机制，不过，最终肿瘤是由异源细胞群体组成。事实上，在一个肿瘤中存在着不同的细胞群，这些亚细胞类型的行为是不同的，而且来源于一个亚细胞类型的转移瘤经常表现出一些与原发瘤不同的特点。一般来说，转移瘤的类型可被病理学家识别为来源于某种原发瘤，因为二者间尚存在着细微结构的相似点，更多的组织病理学证实在转移瘤和原发瘤之间存在着几乎同样多的相似点和不同点。如甲状腺癌，无论未分化或分化好的，在转移时均表现出高分化的肿瘤特性。这种现象在1888年首先由Coats³⁸发现，并在二十世纪初被其它肿瘤的表现证实。

转移灶可以较原发病灶更具有侵袭性的现象已被认识了，这也许是肿瘤恶性征的一种表现。这种现象在一个世纪之前就被描述过。当Morgar⁴⁴在1879年注意到一个小孩肩上逐渐长大的肿块被证实为其肾脏恶性肿瘤的首发表现时，他首先强调了这一点，而当时这个肿块曾被认为是“不恰当的护理所致。”

全身因素的影响还可以使肿瘤不生长，至少可以延长肿瘤的潜伏期，这种现象在骨转移中特别常见。1874年Greenkow³³注意到肿瘤可以在“远离原发部位的地方经过长期潜伏后”出现，他引用了一个乳腺癌的患者

“在健康生活十五年后在脊柱上再发肿物”的例子来说明这种现象。根据我们的经验，经过相当长时期后出现突发肿瘤生长的例子是不少见的。（见图2—1）

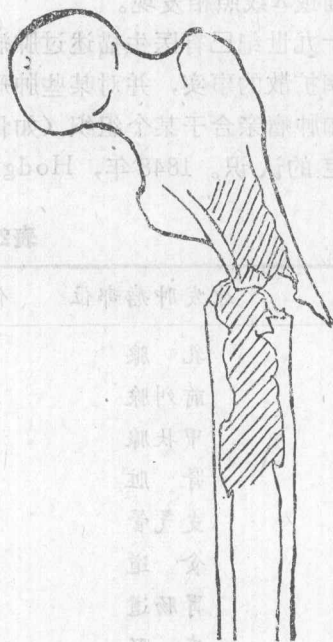


图 2—1

肿瘤原位侵袭的现象也值得一提，1855年Lanvence⁴¹首先描述了一例发生于“右上颌”的恶性肿瘤在“四次手术后又复发，并且同时有其它部位的肿瘤生长——一个在左上颌，另两个在上颌骨。但是，在右上颌的肿瘤第五次切除后，其它三个肿瘤也自行消失了。”这种现象我们也经常碰到，尽管转移灶表现为极为激烈的侵袭行为。又如一个52岁的乳腺癌女患者，由于肿瘤转移到胸椎进而压迫脊髓出现截瘫，在行前路减压和中段胸椎固定术时发现数个转移灶位于胸膜，并有胸水形成。该例病人术后仅采用了局部放疗，未行化疗，现已术后十年，患者未发现残留的神经症状或其它任何恶性肿瘤活动迹象。

转移瘤在长期潜伏后出现可能是细胞介导的免疫反应的作用，这已被晚期癌病患者

表2--2 骨转移癌的分布

作者 年代	Lery和Freid 1931	Kaufman 1902	Pürckhauer 1929	Simpson 1926	Aufses 1930	willis 1973
原发灶	乳腺	前列腺	前列腺	甲状腺	直 肠	杂 类
转移部 位 (%)	骨盆 (63) 柱脊 (59) 股骨 (54) 肋骨 (40) 颅骨 (36) 肱骨 (27)	腰椎 (79) 股骨 (68) 髌骨 (62) 胸椎 (56) 肋骨 (56) 胸骨 (35) 颅骨 (32)	脊柱 (90) 股骨 (37) 骨盆 (23) 颅骨 (16) 肋骨 (13) 胸骨 (10)	颅骨 (39) 脊柱 (32) 骨盆 (14) 骨盆 (14) 胸骨 (13) 肱骨 (8) 骨盆 (8)	脊柱 (33) 股骨 (25) 肋骨 (25) 颅骨 (13) 胸骨 (13) 肱骨 (8) 骨盆 (8)	脊柱 (62) 肋骨 (57) 颅骨 (35) 股骨 (22) 骨盆 (19) 肱骨 (10) 胸骨 (10)
患者数	81	34	30	77	24	68

多次证实³⁹。免疫排斥反应在晚期癌症患者进行同种皮肤移植时显著延长可以说明这一点¹⁰。由于这种免疫反应机制是由淋巴细胞介导的,混有同种白细胞的肿瘤细胞的同种移植在垂危患者中有50%的排斥率,而在对照组中的非癌症患者却是100%的排斥率,二者相比就可明白了¹⁰。这些试验支持细胞介导的免疫排斥反应的低下有益于肿瘤转移的假说。这种机制也可以被用来解释晚期病人肿瘤细胞易于扩散的现象。

有益于肿瘤细胞自发消退的因子是不易被人理解的。在特殊的被确认的抑制因子中有细菌感染的副作用(Coley毒素)⁴⁰、激素抑制作用³⁹及病毒抑制作用⁵⁵, Southam⁵⁵曾报导过一个病毒抑瘤的例子,这是一个患Hodgkin病的11岁的儿童,在晚期患了麻疹,以后很快表现出缓解的症状,而且在其后的十八年里没有复发。Southam进一步证明用West Nile病毒治疗人类网织细胞肉瘤至少可以出现暂时的可预见的缓解现象,而且从这里他指出假设:亚临床的病毒感染可以使一些肿瘤明显的自发缓解。Cassell和Garrett¹⁴也通过一些试验来证明这

些肿瘤病毒的一般特性。他们报导病毒趋神经性与病毒抑瘤作用间有显著的关系,而且证明趋神经病毒的抑瘤特性至少在理论上成立。

转移的机制

转移过程一般可分为五个步骤:

1. 肿瘤细胞从原发灶脱离
2. 肿瘤细胞进入周围淋巴管或血管
3. 肿瘤细胞播散到远隔部位
4. 肿瘤细胞附着于血管内皮并进入组织
5. 肿瘤细胞在该组织内形成病灶

肿瘤细胞自原发灶脱离

这一步被认为是细胞间粘附力减弱和局部胶原组织水解造成肿瘤在间质组织内继发转移的联合作用所致。Springfield⁵⁷指出细胞间的粘附作用在恶性肿瘤病灶内是减弱的。通常任何一个细胞的活动都被周围的细胞所影响,如它的生长特性就很大程度取决

于周围细胞的影响。细胞的生长抑制是通过细胞膜介导的,被称为接触性抑制^{2,28},该机制可防止细胞过度增加。正常细胞间还可通过细胞膜的粘附力来防止细胞间的脱离。良性肿瘤细胞间的接触抑制减弱,但细胞间的粘附力尚存在;而恶性肿瘤二者均减弱。这双重功能的减弱就导致细胞从恶性肿瘤病灶脱离出来并出现远隔转移,已经证明细胞间接触抑制和粘附力的双重减弱是由恶性肿瘤细胞膜的电荷不正常分布造成的^{15,52}。

一旦肿瘤细胞自原发灶中脱离出来,该细胞就可以通过两种方式穿过肿瘤间质。其一是可以增加局部血液粘稠度而继发强烈的血液对流,这样恶性肿瘤病灶的液体就可向外涌出,其二是肿瘤细胞可制造降解酶来破坏肿瘤细胞间的结缔组织。

肿瘤细胞侵犯周围组织及通过淋巴管扩散长期以来被认为是肿瘤转移的主要方式。Gullino³⁴等人^{34,35}已经通过试验验证证明肿瘤组织的输出液体具有非常高的粘稠度,有5%~10%的流入肿瘤的液体不能通过静脉回流而输出。由于组织的含水量是恒定的,过多的液体就可自肿瘤组织表面渗出进入间质空间和周围组织的淋巴管道。肿瘤周围有水肿带,注入肿瘤中心的染料可以很快地出现在肿瘤边缘组织的现象可以间接地证实这一点³⁴。已经证实肿瘤间质液体的静脉压比肿瘤周围的皮下区域高。

虽然这种对流可以增加肿瘤细胞脱离其宿主环境的机会,但对一个肿瘤来说,其间质环境中包含一定数量的胶质和葡萄糖氨基糖原,可以防止肿瘤细胞的被动运动,除非肿瘤细胞有能力改变其周围的环境。有人很早就提出假设认为肿瘤细胞之所以能进入其周围组织并且侵及血管并以此来到达远隔部位,是因为它可能有制造水解酶及溶蛋白酶的能力,这些酶已被试验分离出来^{27,34,52}。特殊的胶原酶及它们的活性可在肿瘤细胞周

围的液体中测到,尽管控制其相互作用的机理尚不清楚。但是,胶原酶的分泌在转移癌形成中的重要性已被观察结果所确定,肿瘤细胞若表现出高的胶原酶分泌的活性,就具有高的转移能力。Liotta等⁴²通过动物试验证明:在组织培养中体外的IV型胶原(基底膜)降解高时,其转移率亦高。

血 管 浸 润

已经证明一旦肿瘤细胞脱离其原发灶,肿瘤细胞便会以肿瘤栓子的形式侵及血管并借此到达远隔部位。静脉受侵较淋巴管受侵在转移癌的发展中起更为重要的作用。淋巴系统转移可能和局部淋巴结浸润有相同的重要性。就这一点来看,静脉系统是重要的转移途径。

遗憾的是肿瘤细胞穿过肿瘤包膜的真正机理尚不清楚,这可能是由于肿瘤细胞分泌溶蛋白酶的作用,它在肿瘤细胞脱离原发灶及肿瘤细胞侵袭周围组织过程中都发挥重要作用。Poste、Fidler⁵¹、Roos和Dingemans⁵²已经证明临近肿瘤的组织中的毛细血管的内皮和基底膜是不完善的,这种情况可能是肿瘤细胞分泌的酶造成的,和感染时白细胞渗出的方式一样,肿瘤细胞可以通过该通道进入大循环。Cameron¹³推断透明质酸酶可能是最重要的血管浸润的推动因子,它在推动肿瘤细胞脱离原发灶进入循环并在远隔部位形成转移灶的过程中起重要作用。

传 送

一旦肿瘤细胞进入血循环,它就可以根据器官局部的血运多少,血循环的一般方式以及周围组织由于其窦状结构的渗透性所表现出的易损性(如骨髓)来转移。影响肿瘤细胞转移的首要因素是在传送过程中肿瘤细

胞可以在循环中存活,十九世纪的学者认为肿瘤细胞具有独立生活的能力,有营养供应并保持该能力到达远隔部位。Coats¹⁸在1878年指出“肿瘤细胞处于一种特殊的活动状态,当其沿血管转移时,可以抵御远隔部位的分解功能。”

事实上,至多只有0.1%的肿瘤细胞可以在循环中存活²⁸,引起肿瘤细胞死亡的原因尚不清楚。借助宿主的T淋巴细胞杀死肿瘤细胞的免疫监察系统无疑起着作用,尽管其真正的机理尚不清楚^{51,52}。巨噬细胞的反应提示可能为肿瘤抗原刺激反应或非特异的对“外界”肿瘤蛋白的免疫反应^{15,28,51}。Clark¹⁵也观察到表面接触抑制缺陷的肿瘤细胞的非免疫性的巨噬细胞的反应。

循环中的肿瘤细胞可能被一层位于细胞周围的纤维蛋白及血小板凝集物保护^{28,29,40}。这种凝集物可以使转移中的恶性肿瘤细胞免遭宿主的敌对环境破坏,引导它们在某个安全部位聚集并且形成一个小的受保护的病灶^{39,56,69,70}。纤维蛋白在细胞周围沉积的真正机理尚不清楚。这种现象可能是由于存活的肿瘤细胞分泌一种凝聚因子或由于被破坏的肿瘤细胞分泌的凝聚因子所致。试验证明⁵³已经死亡的肿瘤细胞可以通过某种方式影响其周围尚生存的肿瘤细胞的生长。纤维蛋白溶酶——抗纤维蛋白溶酶系统在肿瘤病人体内是缺乏的,目前对抑制血管内的纤维蛋白形成的正常机理还不完全了解⁶¹。

¹³¹I标记的纤维蛋白原抗体已被运用于临床探查及肿瘤的放射性同位素治疗⁵⁶。在动物试验中,抗凝剂已经成功地减慢了转移癌的生长。Agostino等¹在研究中观察到采用双香豆素的动物的转移癌生长速度可以从对照组的86%下降到10%,相反,由于纤维蛋白溶酶对抗凝作用有影响,这些酶的抑制剂就可以增加试验动物中的转移癌生长

率。不过,对肿瘤患者虽然运用抗凝剂是合乎逻辑的,但目前尚未取得它可减慢转移癌生长的证据^{43,59}。

循环因子对转移的影响

正如以上所提到的,虽然假设肿瘤细胞几乎都是通过血管通道转移到骨,但是转移癌在骨骼上的分布却不是均匀的,中轴骨较周缘骨更易受侵(见表2—2),这可以通过X线、骨同位素扫描及尸体解剖证实。

和其它组织相比,骨组织的转移率较根据血流量³⁹估计的机率高的多。(骨的血流量为11ml/kg/min,仅为心搏出量的4%~10%)若转移癌的分布仅根据其血流量的多少,那么,对肾脏来说,其血流量为4600ml/kg/min,将会有很高的转移率,但事实上肾脏的转移癌的发生率却非常低。

假如骨循环的各个部分可以被观察,那么至少在试验中我们可以观察到中轴骨的红髓部分的血流量可达510ml/kg/min^{20,21},而且Weiss⁶⁶等已经证明,造血骨髓的细微结构使得肿瘤细胞特别容易积聚,在近骨内膜处,有丰富红髓的骨的营养血管分成毛细血管,这些毛细血管可以成为互相连通的静脉窦系统。该系统有骨动脉系统的6至8倍的空间,在这里,循环血和肿瘤细胞几乎处于静止状态。这些静脉窦的壁是不完整的,可以使循环血细胞和造血细胞互相交换。这种解剖关系,可使循环血与骨髓相通,同时增加了红髓的转移机会。

转移癌好发于中轴骨的骨髓中,但周缘骨中亦有相同丰富的造血组织,由此可以推论可能在大循环外尚有特殊的循环因素。脊柱是转移癌最好发的部位,且不考虑原发癌的影响。在脊柱中,有时发现开始是附件破坏,但椎体是最易受侵的部位。脊柱受侵的次序依次为腰椎、胸椎、颈椎、最后是骶