

实用肿瘤 诊断与治疗学

总主编 叶伟军

PRACTICAL DIAGNOSIS AND
THERAPEUTICS OF ONCOLOGY



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

实用肿瘤诊断与治疗学

总主编 叶伟军



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

实用肿瘤诊断与治疗学 / 叶伟军等编著. —西安:
西安交通大学出版社, 2014. 9 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6751-8

I. ①实… II. ①叶… III. ①肿瘤—诊疗
IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第212692号

书 名 实用肿瘤诊断与治疗学

总 主 编 叶伟军

责任编辑 张沛烨

责任编辑 亢列梅 康强强

出版发行 西安交通大学出版社

(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029) 82668805 82668502 (医学分社)

(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/16 印张 31 字数 935千字

版次印次 2014年9月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6751-8/R·630

定 价 198.00元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82668805

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究

编委会

总主编 叶伟军

主 编 叶伟军 戴玲玲 宋均洲
刘 莉 许世宁 瞿红英

副主编 (按姓氏笔画排序)

马胜辉 王洪燕 付 娟 陈泽奎
贾晓峰 龚志敏 翟俊红 蔡丰丰
潘新平

编 委 (按姓氏笔画排序)

马胜辉 (河北省承德市中心医院)
王洪燕 (山东省威海市立医院)
付 娟 (湖北省宜昌市第二人民医院)
叶伟军 (广东省广州市中山大学肿瘤防治中心)
刘 莉 (新疆医科大学附属肿瘤医院)
刘继新 (新疆维吾尔自治区人民医院北院)
许世宁 (济南军区总医院)
宋均洲 (山东省肥城矿业中心医院)
陈泽奎 (湖北省宜昌市第二人民医院)
贾晓峰 (河北省衡水市第二人民医院)
龚志敏 (湖北省襄阳市中心医院)
翟俊红 (山东省蓬莱市中医医院)
蔡丰丰 (同济大学附属杨浦医院)
潘新平 (甘肃省定西市人民医院)
戴玲玲 (山东省烟台市中医医院)
瞿红英 (包头医学院第一附属医院)

前 言

肿瘤的发病率持续增高,它是危害人类生命健康的主要疾病之一。随着人类对健康、生命和生存质量的日益关注,肿瘤的防治已成为全球肿瘤学者研究的热点。随着近代分子生物学、免疫学、放射物理学等高新技术迅猛发展,肿瘤的基础研究和临床诊治均取得显著进步。为适应新形势发展,帮助广大临床医师更新有关这方面的知识,特别是诊断和治疗中的关键问题,我们编写了这本《实用肿瘤诊断与治疗学》。

本书在系统介绍肿瘤的病因学、流行病学、分子生物学的基础上,针对临床肿瘤诊疗的特点,讲述肿瘤的早期诊断与筛查、实验室检查、影像学诊断、肿瘤标志物等诊断方法;结合近年来肿瘤发展现状,介绍肿瘤的综合治疗、外科治疗、化学治疗、放射治疗、生物治疗、介入治疗、中医治疗以及肿瘤的姑息治疗;着重阐述各系统常见肿瘤的诊断和治疗,突出了新的理论、新技术和新的方法在临床上的应用。本书内容主要特点是新颖和实用,对临床从事肿瘤工作的医师们有一定参考价值。既可作为进修、学习的参考书,也可作为日常工作的参考书和手册使用。

在本书编写的过程中,尽管我们竭尽全力,参阅了大量权威工具书和参考资料,但是恶性肿瘤的诊疗技术日新月异,加上我们自身水平局限、编写仓促,纰漏之处在所难免,恳请读者不吝赐教。

《实用肿瘤诊断与治疗学》编委会

2014年2月

目 录

第一章 肿瘤的病因学	(1)
第一节 肿瘤病因的基本研究方法	(1)
第二节 联系强弱的量度	(1)
第三节 肿瘤发生的外在因素	(2)
第四节 肿瘤发生的内在因素	(5)
第二章 肿瘤的流行病学	(7)
第一节 肿瘤流行病学的概念	(7)
第二节 肿瘤的分布	(8)
第三节 描述流行病学	(10)
第四节 分析流行病学	(11)
第五节 肿瘤的预防	(12)
第三章 肿瘤的分子生物学	(14)
第一节 概 述	(14)
第二节 癌基因与抑癌基因	(16)
第三节 生长因子及其受体与信号转导途径	(21)
第四章 肿瘤的早期诊断与筛查	(25)
第五章 肿瘤的实验室检查	(28)
第六章 肿瘤的影像学检查	(49)
第一节 肿瘤的 X 线检查	(49)
第二节 肿瘤的 CT 检查	(51)
第三节 肿瘤的 MRI 检查	(55)
第四节 肿瘤的超声检查	(56)
第五节 肿瘤的核医学检查	(58)
第六节 肿瘤的内镜检查	(64)
第七节 肿瘤的介入学	(77)
第八节 肿瘤影像学发展的方向	(77)
第七章 肿瘤标志物的临床应用	(80)
第一节 概 述	(80)
第二节 肿瘤标志发展概况	(81)
第三节 肿瘤标志物的临床应用	(81)

第四节 肿瘤标志物的联合应用	(88)
第八章 头颈部肿瘤	(89)
第一节 鼻腔和鼻窦恶性肿瘤	(89)
第二节 鼻咽癌	(91)
第三节 口腔癌	(96)
第四节 喉 癌	(106)
第五节 甲状腺癌	(116)
第六节 眼部肿瘤	(118)
第七节 耳部肿瘤	(121)
第八节 颈部恶性肿瘤	(122)
第九章 胸部肿瘤	(124)
第一节 原发性气管癌	(124)
第二节 支气管肺癌	(126)
第三节 肺部良性肿瘤	(130)
第四节 肺转移瘤	(133)
第五节 胸膜肿瘤	(136)
第六节 胸壁肿瘤	(139)
第七节 食管癌	(146)
第八节 纵隔肿瘤	(156)
第十章 乳腺肿瘤	(160)
第一节 病因和危险因素	(160)
第二节 病理类型	(161)
第三节 临床表现及诊断	(162)
第四节 乳腺癌 TNM 分期	(166)
第五节 治 疗	(168)
第十一章 腹部肿瘤	(172)
第一节 胃 癌	(172)
第二节 原发性肝癌	(186)
第三节 胰腺癌	(198)
第四节 胆管癌	(204)
第五节 胆囊癌	(205)
第六节 脾脏恶性肿瘤	(209)
第七节 小肠恶性肿瘤	(213)
第八节 结直肠癌	(220)
第十二章 妇科肿瘤	(230)
第一节 子宫颈癌	(230)

第二节	子宫内膜癌·····	(238)
第三节	子宫肉瘤·····	(241)
第四节	卵巢肿瘤·····	(242)
第五节	输卵管肿瘤·····	(248)
第六节	阴道肿瘤·····	(251)
第七节	外阴肿瘤·····	(254)
第十三章	泌尿生殖系统肿瘤·····	(268)
第一节	肾 癌·····	(268)
第二节	肾盂和输尿管癌·····	(273)
第三节	膀胱癌·····	(274)
第四节	前列腺癌·····	(283)
第五节	阴茎癌·····	(286)
第六节	睾丸癌·····	(290)
第十四章	血液肿瘤·····	(293)
第一节	急性白血病·····	(293)
第二节	慢性粒细胞白血病·····	(297)
第三节	慢性淋巴细胞白血病·····	(300)
第四节	慢性中性粒细胞白血病·····	(304)
第五节	骨髓增生异常综合征·····	(306)
第六节	恶性淋巴瘤·····	(308)
第七节	多发性骨髓瘤·····	(321)
第十五章	神经系统肿瘤·····	(328)
第一节	脑膜瘤·····	(328)
第二节	神经胶质瘤·····	(333)
第三节	髓母细胞瘤·····	(340)
第四节	垂体和鞍区肿瘤·····	(346)
第五节	下丘脑错构瘤·····	(349)
第六节	颅内转移瘤·····	(350)
第十六章	骨、皮肤与软组织肿瘤·····	(353)
第一节	骨巨细胞瘤·····	(353)
第二节	骨肉瘤·····	(355)
第三节	骨转移瘤·····	(362)
第四节	软组织肉瘤·····	(364)
第五节	皮肤癌·····	(369)
第六节	恶性黑色素瘤·····	(372)

第十七章 肿瘤的综合治疗	(377)
第一节 恶性肿瘤的治疗现状.....	(377)
第二节 综合治疗的原则和计划.....	(378)
第三节 综合治疗的常用模式.....	(379)
第十八章 肿瘤的外科治疗	(381)
第一节 肿瘤外科治疗的基础.....	(381)
第二节 外科治疗原则.....	(382)
第三节 各种术式的临床应用.....	(382)
第四节 循证医学与肿瘤外科.....	(384)
第十九章 肿瘤的化学治疗	(385)
第一节 肿瘤化疗的基本原则.....	(385)
第二节 肿瘤化疗的临床应用.....	(388)
第三节 肿瘤化疗的实施技巧.....	(393)
第二十章 肿瘤的放射治疗	(396)
第一节 概 述.....	(396)
第二节 近距离放射治疗.....	(399)
第三节 远距离放射治疗.....	(409)
第四节 立体定向放射治疗.....	(421)
第五节 X 刀治疗技术.....	(429)
第六节 质子治疗技术.....	(434)
第七节 后装治疗现状及进展.....	(440)
第二十一章 肿瘤的生物治疗	(445)
第一节 肿瘤分子靶向治疗的靶点.....	(445)
第二节 肿瘤的基因治疗.....	(446)
第三节 小分子化合物靶向药物.....	(446)
第四节 免疫治疗.....	(448)
第二十二章 肿瘤的介入治疗	(453)
第一节 概 述.....	(453)
第二节 肿瘤微创介入治疗技术.....	(455)
第二十三章 肿瘤的中医治疗	(461)
第一节 肿瘤的中医药治疗原则.....	(461)
第二节 肿瘤的中医药治疗方法.....	(462)
第二十四章 肿瘤的姑息治疗	(469)
第一节 姑息治疗的必要性及其概念.....	(469)
第二节 姑息治疗内容.....	(469)
第三节 癌性疼痛处理.....	(470)

第四节 姑息治疗的伦理性问题..... (479)

第五节 实施姑息治疗的主要障碍..... (479)

第六节 展 望..... (480)

参考文献..... (481)

第一章 肿瘤的病因学

肿瘤病因学是研究引起肿瘤的内外根本原因,指导采取预防措施,从根本上降低癌症对人类生命危害的科学。肿瘤病因学不仅在于对其生物学过程的理解,还依赖于这些过程的流行病学证据。证据主要有两类,第一类来自于对各种情况,如不同性别、年龄、社会经济状况和地理类型条件下癌症发病率差别的解释。第二类证据来自于分析研究,即特别设计的检验第一类证据所提示的假设的分析研究。

第一节 肿瘤病因的基本研究方法

一、横断面研究

横断面研究是在一个确定的人群中,在某一个时点或短时期内,同时评价暴露与疾病的状况,提供某种癌症频率和特征的信息。但是,这种方法在评价暴露与癌症的因果关系上的作用是有限的,因为常常难以判定暴露与癌症的先后关系。

二、病例对照研究

患有某种癌症的一组患者为病例组,不患该种癌症的性别一样、年龄接近的一组人为对照组,调查他们既往某种可疑病因的暴露情况,通过一定的方法推断暴露因素作为病因的可能性。这是一种从“果”追“因”的研究,是一种经济、有效的方法。

三、前瞻性研究

选定一个正常人的 人群调查其当前的暴露情况,根据暴露情况分组,然后随访一定的时间,观察不同暴露情况的亚组某种癌症的发生率,借以推断暴露因素与这种癌症的有无关系。这是一种从“因”观“果”的研究。

四、预防性干预研究

当流行病学证据提示某种环境因素与某种癌症有病因联系时,就可考虑干预研究。干预研究的目的在于减少暴露于有关的危险因素,并评价在排除了机会、偏倚及其他因素的影响后,疾病发生的减少,以判定该因素是否确实为该癌症的病因。

(叶伟军)

第二节 联系强弱的量度

如果某种因素与癌症危险增加有关,并且这种联系不能用机会、混杂测量误差或方法学的偏倚来解释,则可以说该因素是该癌症的一个危险因素。定量某个危险因素对癌症危险的效应大小的量度有很多。

相对危险度 RR:最普遍使用的量度指标,它的本质率,即暴露与不暴露发病(或死亡)危险(常用发病率或死亡率表示)之比,即如果暴露于危险因素,发病的危险(发病几率)是未暴露者的多少倍。

比值比 OR:病例对象研究中因为不能获得发病率或死亡率,而采用比值比的方法,表示暴露与不暴露发病危险之比。

(叶伟军)

第三节 肿瘤发生的外在因素

一、化学致癌因素

(一)直接作用的化学致癌物

这类化学致癌物不需要体内代谢活化即可致癌,一般为弱致癌剂,致癌时间长。在化学结构上都具有亲电子结构的基团,如氮芥、环氧化物、硫酸酯基团等。这些化合物在自然环境下很不稳定,进入机体后,致癌物直接共价结合到生物大分子的亲核基团,形成加合物,导致 DNA 的突变。化学致癌物大多数是致突变剂,这类致癌物是直接接触而致癌。因此,预防此类致癌物作用,要限制职业性接触。

1. 烷化剂与酰化剂

烷化剂的共同特点是具有烷化性能及其活性,直接与 DNA 相互作用。有致癌作用的烷化剂包括氮芥和硫芥类、亚硝酸胺类、磺酸酯类、环氧化物、内酯类、卤醚类中的一些化合物,以及某些硫酸酯和亚硫酸酯。如抗癌药中的环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、亚硝基脲等。这类具有致癌性的药物可在应用相当长时间以后诱发第二种肿瘤,如在化学治疗后痊愈或已控制的白血病、霍奇金淋巴瘤和卵巢癌的患者,数年后可能发生第二种肿瘤,通常是粒细胞性白血病。

2. 其他直接致癌物

金属元素对人类也有致癌的作用,如镍、铬、镉、铍等,如炼镍工人中,鼻癌和肺癌明显高发;镉与前列腺癌、肾癌的发生有关;铬可引起肺癌等。其原因可能是金属的二价阳离子,如镍、镉、铅、铍、钴等是亲电子的。因此,可与细胞大分子,尤其是 DNA 反应,如镍的二价离子可以使多聚核苷酸解聚。一些非金属元素和有机化合物也有致癌性,如砷可诱发皮肤癌;氯乙烯可致塑料工人的肝血管肉瘤;苯致白血病等也受到关注。

(二)间接作用的化学致癌物

致癌物需经酶的代谢产生最终致癌物,共价结合到大分子上而引起细胞癌变,称为间接作用的化学致癌物或前致癌物,其代谢活化产物称终末致癌物。如 3,4-苯并芘是间接致癌物,其终末致癌物是环氧化物。

1. 多环芳烃

多环芳烃类是指由多个苯环缩合而成的化合物及其衍生物,或称稠环芳烃,存在于石油、煤焦油中。致癌性特别强的有 3,4-苯并芘,1,2,5,6-双苯并蒽,3-甲基胆蒽及 9,10-二甲苯蒽等。3,4-苯并芘是煤焦油的主要致癌成分,它存在于工厂排出的煤烟及烟草点燃后的烟雾中,烟熏和烧烤的鱼、肉等食品中也含有多环芳烃。多环芳烃在肝经细胞色素氧化酶 P450 系统氧化成环氧化物,后者以其亲电子基因与核酸分子以共价键结合而引起突变。其特点是,小剂量就能引起局部组织的恶变。

2. 芳香胺类与氨基偶氮染料

致癌的芳香胺类,如乙萘胺、联苯胺、4-氨基联苯等,与印染厂工人和橡胶厂工人的膀胱癌发生率较高有关。氨基偶氮染料,如以前在食品工业中曾使用过的奶油黄(二甲基氨基偶氮苯,可将人工奶油染成黄色的染料)和猩红。芳香胺的活化是在肝通过细胞色素氧化酶 P450 系统使其 N 端羟化形成羟胺衍生物,然后与葡萄糖醛酸结合成葡萄糖苷酸从泌尿道排出,并在膀胱水解释放出活化的羟胺而致膀胱癌、肝癌、肠癌、乳腺癌、外耳癌等。

3. 亚硝胺类

这些化合物很容易广泛存在于环境中的前体物形成,亚硝基化合物是重要的环境化学致癌物,致癌谱很广,主要是可能引起人体胃肠癌或其他肿瘤。亚硝酸盐可作为肉、鱼类食品的保存剂与着色剂进入人体;也可由细菌分解硝酸盐产生。在胃内的酸性环境下,亚硝酸盐与来自食物的各种二级胺合成亚硝胺。亚硝胺在体内经过羟化作用而活化,形成有很强的反应性的烷化碳离子而致癌。

4. 真菌毒素

黄曲霉菌广泛存在于高温潮湿地区的霉变食品中,尤以霉变的花生、玉米及谷类含量最多。黄曲霉毒素有许多种,其中黄曲霉毒素 B₁ 的致癌性最强,黄曲霉毒素 B₁ 的化学结构为异环芳烃,在肝细胞内通过混合功能氧化酶氧化成环氧化物而致突变。这种毒素主要诱发肝细胞性肝癌。

(三)非共价作用致癌

如 RNA 致癌病毒,通过转录或插入方式整合到 DNA 链中,导致宿主细胞的突变。

二、物理性致癌因素

物理性致癌因素主要包括离子辐射,异物、慢性炎性刺激,创伤亦可能与促癌有关。

(一)电离辐射

1. 电离辐射

电离辐射包括 X 射线、γ 射线、亚原子微粒的辐射以及紫外线照射。大量事实证明,长期接触 X 射线及镭、铀、钋、钴、铯等放射性同位素,可以引起各种不同的恶性肿瘤。在出生前或出生后接受过 X 线照射的儿童,其急性白血病的发病率高于一般儿童。开采含放射性物质(铀、钍等)的矿工易患肺癌。在婴幼儿期接受过颈部放射线照射者,甲状腺癌发生率明显增高。有些放射性同位素如 ³²P、⁴⁸Sr、²¹⁰Po、²³⁹Pu 等摄入能诱发骨肉瘤。

2. 辐射致癌的机制

辐射致癌的机制主要与癌基因激活或者灭活肿瘤抑制基因及 DNA 损伤有关。射线单个电离粒子经过靶细胞时,可引起 DNA 损伤,从而可能引起癌基因启动。电离辐射的直接作用或自由基的间接作用能造成细胞 DNA 损伤,碱基损伤如脱落、丢失,二聚体形成等;链损伤如单、双链断裂,易位和发生点突变等。由于与辐射有关的肿瘤的潜伏期较长,因此,肿瘤最终可能当辐射所损伤细胞的后代又受到其他环境因素(如化学致癌剂、病毒等)所致的附加突变之后,才会出现。

紫外线长期过度照射可引起外露皮肤的鳞状细胞癌、基底细胞癌和恶性黑色素瘤。白种人或照射后色素不增加的有色人种最易发生。其作用机制是细胞内 DNA 吸收了光子,使其中相邻的两个嘧啶连接,形成嘧啶二聚体。二聚体又形成环丁烷,从而破坏 DNA 双螺旋中二聚体所在处的磷酸二酯骨架,妨碍 DNA 分子的复制。在正常人这种损害通常可为一系列 DNA 修复酶所修复,因此,皮肤癌发病少见。而一种罕见的常染色体隐性遗传病——着色性干皮病的患者,由于先天性缺乏修复 DNA 所需的酶,不能将紫外线所致的 DNA 的损害修复,致使皮肤癌的发病率很高。

(二)热辐射

克什米尔人冬季习惯用怀炉取暖,有时在腹部引起“怀炉癌”;我国西北地区居民冬季烧火取暖,有时臀部皮肤发生癌变形成所谓“炕癌”。这些说明长期的热辐射可能有一定的促癌作用。在烧伤瘢痕的基础上易发生“瘢痕癌”,有人在烧伤瘢痕中发现化学致癌物。

(三)慢性炎性刺激

肿瘤必须在细胞增生的基础上发生,慢性炎症时产生的细胞生长因子能使细胞持续增生,在此基础上 DNA 易发生突变而发生肿瘤,因而慢性刺激有促癌作用。慢性皮肤溃疡、结石引起的慢性胆囊炎、慢性子宫颈炎和子宫内膜增生等病变有时可发生癌变,可能即与此有关。

(四)异物

1. 石棉和石棉制品

石棉和石棉制品能导致人的胸膜间皮瘤,重度暴露于石棉纤维的工人,其胸膜间皮瘤的发生率可达 2%~3%,潜伏期一般为 20 年。肿瘤的发生与植入物体的化学性关系不大而与物体表面的形状、光滑程度和耐久性有关。

2. 与肿瘤有关的异物

与肿瘤有关的异物是寄生虫,在我国日本血吸虫病流行区有 10.8%~16.9% 的结肠癌病例同时有结肠血吸虫病,在这些结肠癌组织的间质内有大量陈旧血吸虫卵的沉积,附近的黏膜面有时出现多数息肉,

而结肠癌常是在这些息肉增生的基础上恶变而成的。华支睾吸虫病患者肝胆管细胞癌的发生率远较一般人为高,因为华支睾吸虫感染可以导致胆管上皮腺瘤样增生并进一步发展为胆管细胞癌。

(五)创伤

临床上有些肿瘤,如骨肉瘤、睾丸肿瘤、脑瘤等患者常述有外伤史,但两者属于偶合或有一定因果联系尚需具体分析。小鼠子宫颈的人工创伤有促进化学致癌物质诱发子宫颈癌的作用,而单独局部创伤不能诱发子宫颈癌。因此,创伤至多只是一种促癌因素。

三、病毒致癌

(一)RNA 致癌病毒

由于病毒类型的不同,它们是通过转导或插入突变这两种机制将其遗传物质整合到宿主细胞 DNA 中,并使宿主细胞发生转化的。

1. 急性转化病毒

这类病毒含有从细胞的原癌基因转导的病毒癌基因,如 *src*, *abl*, *myb* 等,这些病毒感染细胞后,将以其病毒 RNA 为模板通过逆转录酶合成的 DNA 片断整合到宿主的 DNA 链中并表达,导致细胞的转化。

2. 慢性转化病毒

这类病毒(如鼠乳腺癌病毒)本身并不含有癌基因,但是有促进基因,当感染宿主细胞后促进基因也可由于逆转录酶的作用而插入到宿主细胞 DNA 链中的原癌基因附近,引起正常的或突变的原癌基因激活并且过度表达,使宿主细胞转化。

(二)人类 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒 I

人类 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒 I 是与人类肿瘤发生密切相关的一种 RNA 病毒,与主要流行于日本和加勒比地区的 T 细胞白血病/淋巴瘤有关。HTLV-1 病毒与 AIDS 病毒一样,转化的靶细胞是 CD_4^+ 的 T 细胞亚群(辅助 T 细胞)。HTLV-1 在人类是通过性交、血液制品和哺乳传播的。受染人群发生白血病的几率为 1%,潜伏期为 20~30 年。HTLV-1 转化 T 细胞的机制还不甚清楚。

(三)人类乳头状瘤病毒

该类病毒目前已分离出 50 种以上。HPV 与人类上皮性肿瘤,主要是与子宫颈和肛门生殖器区域的鳞状细胞癌有关。

(四)Epstein-Barr 病毒(EBV)

与 EBV 有关的人类肿瘤是伯基特淋巴瘤和鼻咽癌。伯基特淋巴瘤是一种 B 细胞性的肿瘤,在流行地区,所有患者的瘤细胞都携带 EBV 的基因组成分。EBV 对 B 细胞有很强的亲和性,能使受染的 B 细胞发生多克隆性的增生。在正常的个体这种增生是可以控制的,受染者没有症状或者临床表现为自限性的传染性单核细胞增生症。而在非洲流行区,由于疟疾或其他感染损害了患者的免疫功能,受染 B 细胞乃持续增生。在此基础上如再发生附加的突变,导致进一步的生长控制丧失,并在其他附加基因损伤的影响下,最终导致单克隆性的肿瘤出现。

(五)乙型肝炎病毒

流行病学调查发现,慢性 HBV 感染与肝细胞性肝癌的发生有密切的关系。HBV 的致癌作用是多因素的:①HBV 导致的慢性肝损伤使肝细胞不断再生,这使另外的致癌因素(如黄曲霉毒素 B_1)的致突变作用容易发生。②HBV 可能编码一种称为 X 蛋白的调节成分,使受染肝细胞的几种原癌基因激活。③在某些患者,HBV 的整合可导致 P53 基因的失活。由此可见,肝细胞性肝癌的发生是多步骤的。

(叶伟军)

第四节 肿瘤发生的内在因素

一、遗传因素

(一)呈常染色显性遗传的肿瘤

视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、肾上腺或神经节的神经母细胞瘤等呈常染色显性遗传。一些癌前疾病,如结肠多发性腺瘤性息肉症、神经纤维瘤病等本身不是恶性肿瘤,但恶变率极高,有100%的结肠家族性多发性腺瘤性息肉病的病例在50岁以前发生恶变,成为多发性结肠腺癌。这些肿瘤和癌前疾病都属单基因遗传,以常染色体显性遗传的规律出现。其特点为早年(儿童期)发病,肿瘤呈多发性,常累及双侧器官。

(二)呈常染色体隐性遗传的遗传综合征

患Bloom综合征(先天性毛细血管扩张性红斑及生长发育障碍)时易发生白血病及其他恶性肿瘤;毛细血管扩张性共济失调症患者多发生急性白血病和淋巴瘤;着色性干皮病患者经紫外光照射后易患皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌或黑色素瘤。这些肿瘤易感性高的人常伴有某种遗传缺陷,如免疫缺陷、染色体缺陷和内切酶等的缺陷。

(三)遗传因素与环境因素

在肿瘤发生中起协同作用,而环境因素更为重要,决定这类肿瘤的遗传因素是属于多基因的。目前发现不少常见肿瘤有家族史,如乳腺癌、胃肠癌、食管癌、肝癌、鼻咽癌、白血病、子宫内膜癌、前列腺癌、黑色素瘤等。

二、宿主对肿瘤的反应

肿瘤免疫恶性转化是由于遗传基因的改变引起的。有些异常基因表达的蛋白可引起免疫系统的反应,从而使机体能消灭这些“非己”的转化细胞。如果没有这种免疫监视机制,则肿瘤的发生要比实际上出现的多得多。

(一)肿瘤抗原

引起机体免疫反应的肿瘤抗原可分为两类:①只存在于肿瘤细胞而不存在于正常细胞的肿瘤特异性抗原。尽管在肿瘤特异性抗原的研究上花费了大量的时间和精力,企图寻找某种肿瘤的特异性抗原,但由于肿瘤特异性抗原的个体独特性的原因是:癌变时癌基因发生突变的随机性引起异常蛋白的随机出现,因而无法产生特定的针对某一类肿瘤的抗原。②存在于肿瘤细胞和某些正常细胞的肿瘤相关抗原。肿瘤相关抗原在肿瘤中的表达,推测与遗传因素的改变有关。它们又可分为两类:肿瘤胚胎抗原和肿瘤分化抗原。前者在正常情况下出现在发育中的胚胎组织而不见于成熟组织,但可见于癌变组织。例如在胚胎肝细胞和肝细胞性肝癌中出现的甲胎蛋白以及在胚胎组织和结肠癌中出现的癌胚抗原。后者是指肿瘤细胞具有的与分化程度有关的某些抗原。例如前列腺特异抗原见于正常前列腺上皮和前列腺癌细胞。肿瘤相关抗原在有关肿瘤的诊断上是有用的标记,也可用此制备抗体,用于肿瘤的免疫治疗。

(二)抗肿瘤的免疫效应机制

肿瘤免疫反应以细胞免疫为主,体液免疫为辅。参加细胞免疫的效应细胞主要有细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞。CTL被白细胞介素-2激活后可以通过其T细胞受识别瘤细胞上的人类主要组织相容性复合体I型分子而释放某些溶解酶将瘤细胞杀灭。CTL的保护作用在对抗病毒所致的肿瘤时特别明显。NK细胞是不需要预先致敏的、能杀伤肿瘤细胞的淋巴细胞。由IL-2激活后,NK细胞可以溶解多种人体肿瘤细胞,其中有些并不引起T细胞的免疫反应,因此,NK细胞是抗肿瘤免疫的第一线的抵抗力量。NK细胞识别靶细胞的机制可能是通过NK细胞受体和抗体介导的细胞毒作用。巨噬细胞在抗肿瘤反应中是与T细胞协同作用的:T细胞产生的 α -干扰素可激活巨噬细胞,而巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子和活性氧化代谢产物在溶解瘤细胞中起主要作用。此外巨噬细胞的Fc受体还可与肿瘤细胞表

面的 IgG 结合,通过抗体介导的细胞毒作用杀伤肿瘤细胞。体液免疫参加抗肿瘤反应的机制主要是激活补体和介导 NK 细胞参加的抗体介导的细胞毒作用。

三、免疫监视

免疫监视机制发挥抗肿瘤作用的最有力的证据是在免疫缺陷病患者和接受免疫抑制治疗的患者中,恶性肿瘤的发病率明显增加。先天性免疫缺陷病的患者有 5% 发生恶性肿瘤,这比对照组高出 200 倍。在器官移植的患者和 AIDS 患者中发生淋巴瘤的可能也大大增加。恶性肿瘤患者随着病程的发展和病情恶化常伴有免疫功能普遍下降,这在晚期患者尤为突出。相反,有些肿瘤,如神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤和绒毛膜上皮癌等肿瘤患者,由于机体免疫功能增高,肿瘤可发生自发消退。

多数恶性肿瘤发生于免疫功能正常的人群,这些肿瘤能逃脱免疫系统的监视并破坏机体的免疫系统,其机制可能与下列因素有关:①在肿瘤生长过程中,具有较强抗原性的亚克隆被免疫系统消灭,而无抗原性的或者抗原性弱的亚克隆则生长成肿瘤。②CTL 攻击肿瘤细胞时要识别瘤细胞膜上的 I 型 MHC 抗原,故肿瘤细胞 MHC 抗原表达的丧失或减少,会使瘤细胞避开 CTL 的攻击。③许多致癌因素同时也抑制宿主的免疫反应。④肿瘤产物也可以抑制免疫反应,如由许多肿瘤分泌的转化生长因子 β 就是一种潜在免疫抑制剂。⑤肿瘤引发的有些免疫反应,如抑制性 T 细胞的激活,本身就可抑制对肿瘤的免疫反应。

(叶伟军)

第二章 肿瘤的流行病学

第一节 肿瘤流行病学的概念

流行病学是研究人群中疾病与健康状况的分布及其影响因素,并研究防治疾病及促进健康的策略和措施的科学。将流行病学的理论与方法应用在肿瘤研究中,产生肿瘤流行病学这一分支学科。早期流行病学主要研究传染病的分布规律和防治措施,20世纪40年代末,开始转向更多地研究慢性非传染性疾病,特别是肿瘤的分布规律及影响因素,并且在方法学上也有了飞跃性发展。其中,研究吸烟与肺癌的病例对照研究和队列研究成为流行病学研究的经典案例,肿瘤流行病学的研究结果也大大推动了肿瘤病因和预防研究的进展。

一、肿瘤流行病学研究的任务、对象与范畴

流行病学研究与临床医学最大的区别是研究对象的不同,临床医学的研究对象是患者,而流行病学研究的对象既包括患者,也包括健康人。临床医学研究关注的是患者个体,而流行病学关注的是群体。肿瘤流行病学正是研究疾病在人群中流行的规律。

(一)肿瘤流行的分布规律

肿瘤流行病学研究任务之一,是描述肿瘤在人群中的发生水平、分布特征和动态变化,具体地说就是描述肿瘤在空间、时间和人间——“三间”中的分布特征。例如,20世纪70年代末,我国完成了恶性肿瘤的3年死亡回顾调查,获得全国除台湾、香港和澳门地区外,所有县市的肿瘤死亡率数据,绘制出中国肿瘤死亡分布图,发现我国一些肿瘤高发点,为我国以后的肿瘤病因研究提供线索,为肿瘤防治策略提供依据。

(二)肿瘤流行的影响因素

肿瘤流行病学研究任务之二,是探索肿瘤发生的原因和条件。肿瘤的发生原因复杂,很难明确肿瘤发生的病因,因此,肿瘤流行病学研究更着重于确定与肿瘤发生有关的危险因素。例如,对吸烟与肺癌关系的流行病学研究,全世界开展了几百个病例对照研究和几十个队列研究,确定了吸烟增加患肺癌的危险性。针对吸烟的危害,提出各种控烟措施,包括法律规定某些场合禁烟、禁止香烟广告等。在部分西方国家随着吸烟率下降,肺癌的发病率也出现下降趋势。

(三)肿瘤防治措施及效果评价

肿瘤流行病学研究任务之三,是寻找有效的肿瘤预防与控制措施,并评价预防干预措施的效果。例如,X射线钼靶筛查是乳腺癌早期诊断、早期治疗的干预措施,该措施是否能确实地降低人群中乳腺癌死亡率,通过人群干预试验,获得了肯定的结果,并且已经成为一些国家的卫生政策在人群中实施。

从以上3点可以看出肿瘤流行病学是逐步深入地探索肿瘤预防控制的方法。第一步,是揭示现象,属描述性流行病学。这一阶段不能直接确定肿瘤流行的原因,更不能检验防治措施的效果,仅提供深入研究的基础。但可以对现象做初步分析,提出病因假说。第二步,是找出原因,常借助分析性流行病学研究方法来完成。通过不同设计的调查研究,检验和验证前面工作提出的病因假说,发现与肿瘤流行有关的危险因素,为进一步防治干预提供依据。最后是提供措施,通过实验性流行病学的方法,评价预防干预措施的效果,确证预防措施的有效性,评价预防措施的成本效果,提出推广应用的政策建议。一般来说,肿瘤流行病学这三个范畴的工作是由浅入深,循序渐进的。在实际工作