

EXING ZHONGLIU
XIANDAI FEI SHOUSHU ZHI LIAO

TOUJINGBU

头颈部

恶性肿瘤

现代非手术治疗

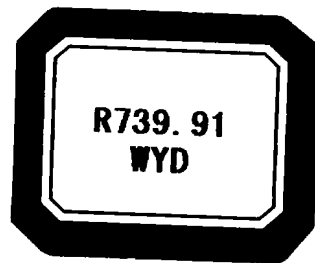
● 王雅棣 董稚明 马建刚 主编

 科学技术文献出版社

R739.91 / WYD

头颈部恶性肿瘤现代非手术治疗

主 编 王雅棣 董稚明 马建刚



科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

图书在版编目(CIP)数据

头颈部恶性肿瘤现代非手术治疗/王雅棣等主编. -北京:科学技术文献出版社,
2008. 8

ISBN 978-7-5023-6058-0

I. 头… II. 王… III. 头颈部肿瘤-治疗 IV. R739. 91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 075679 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)51501739
图书发行部电话 (010)51501720,(010)51501722(传真)
邮 购 部 电 话 (010)51501729
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail:stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 丁坤善
责 任 编 辑 丁坤善
责 任 校 对 唐 炜
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京国马印刷厂
版 (印) 次 2008 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 413 千
印 张 18.75
印 数 1~4000 册
定 价 36.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

编委会

主 编 王雅棣 董稚明 马建刚
副主编 刘 巍 韩楚源 张明云 周 森 张菁华 王新颖
编 委 (按姓氏笔画排序)
王 薇 王玉栋 卢付河 左 静
刘 青 刘胜辉 乔学英 张文侠
张 钧 张 萍 李永生 吴凤鹏
时高峰 杨香然 赵瑞力 程云杰

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书是一部介绍头颈部恶性肿瘤非手术治疗的专著,共三十章。本书的前四章为头颈部恶性肿瘤基础与诊断部分,其中包括:第一、第二章介绍了头颈部恶性肿瘤的流行病学和分子生物学。第三、第四章介绍了近年来头颈部恶性肿瘤在基础研究和诊断新技术方面的进展。第五、第六章讲述了头颈部恶性肿瘤的分期、淋巴引流分区和常见恶性肿瘤的治疗原则。第七章到第十四章分别介绍了头颈部恶性肿瘤的手术治疗、放射治疗、激光治疗、微创治疗、化疗、生物治疗、热疗和中医治疗。第十五章到第三十章对各种常见头颈部恶性肿瘤的发病、诊断及常见非手术治疗方法做了详尽的介绍。本书内容新颖,重点突出,具有很强的临床指导作用。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了您增长知识和才干。

前 言

进入 21 世纪以来,随着肿瘤综合治疗理论的确立,头颈部肿瘤的非手术治疗越来越受到医学工作者的重视。一些头颈部肿瘤如鼻咽癌、早期喉癌等,目前认为采用非手术治疗就可以达到很好的治疗效果。头颈部恶性肿瘤占全身恶性肿瘤的 10%~30%,且头颈部集中着眼、耳、鼻、喉、口等重要器官,解剖结构复杂,单纯手术根治难度大并且对颜面部损伤大,严重影响肿瘤患者的生活质量。随着非手术治疗方法的日新月异,临床医生、医学生迫切需要一本简明扼要、集中概述头颈部肿瘤非手术治疗的参考书。本书由多位经验丰富的临床头颈部肿瘤医师,在查阅了大量国内外文献的基础上吸收了最新的肿瘤治疗理念和方法,结合作者多年来头颈部肿瘤的诊治经验编纂而成。本书力求内容新颖、叙述简明、图表清晰、临床实用性强,可供临床肿瘤医师及临床研究生参考。

全书共分三十章,第一至四章集中讲述了头颈部肿瘤的基础与诊断。第五至十四章为头颈部肿瘤非手术治疗的总述。第十五至三十章对各种常见头颈部恶性肿瘤的发病、诊断及非手术治疗的方法做了详尽的介绍。在编写过程中,我们力图保持全书的系统性,既重视必要的基础理论,更注重临床的实用性。

本书系多位作者编写,由于这些作者所受教育及工作背景不同,再加上编写的时间紧迫,编者水平有限,书中谬误之处在所难免,恳请广大同道不吝赐教。

编 者

2008 年 3 月

目 录

第一章 头颈部恶性肿瘤的流行病学.....	(1)
第二章 头颈部肿瘤的分子生物学.....	(6)
第一节 头颈部肿瘤的分子流行病学.....	(6)
第二节 头颈部肿瘤诊断的分子分型与分子分期	(10)
第三节 头颈部肿瘤治疗的分子生物学	(11)
第四节 头颈部肿瘤侵袭与转移的分子生物学	(14)
第三章 头颈部恶性肿瘤基础研究新进展	(19)
第一节 头颈部肿瘤的分子生物学进展及有关基因治疗	(19)
第二节 肿瘤模型在头颈部肿瘤研究中的应用	(23)
第四章 头颈部恶性肿瘤现代诊断技术新进展	(25)
第一节 医学影像学在头颈部肿瘤诊断中的应用	(25)
第二节 病理诊断的常用方法	(32)
第三节 病理诊断技术的新进展	(35)
第五章 头颈部肿瘤分期与淋巴引流分区	(39)
第六章 头颈部常见恶性肿瘤的治疗原则	(43)
第七章 头颈部常见恶性肿瘤的手术治疗	(47)
第八章 头颈部恶性肿瘤的放疗	(58)
第一节 头颈部恶性肿瘤的放疗概况	(58)
第二节 头颈部肿瘤放射治疗技术	(60)
第三节 头颈部肿瘤放射治疗的反应和并发症	(63)
第四节 精确放射治疗	(68)
第五节 近距离放疗	(71)
第六节 放疗与化疗增敏的联合应用	(73)
第七节 头颈部肿瘤放射治疗的剂量分割	(74)
第九章 头颈部肿瘤的激光治疗	(76)
第一节 医学激光基础	(76)

第二节 肿瘤的激光治疗	(79)
第三节 激光光动力学疗法治疗肿瘤	(82)
第十章 头颈部肿瘤的微创治疗	(85)
第十一章 头颈部肿瘤的化学治疗	(89)
第一节 化学治疗在头颈部肿瘤治疗中的研究进展	(89)
第二节 头颈部肿瘤治疗中常用化疗药物	(93)
第三节 头颈部恶性肿瘤常用化疗方案	(96)
第十二章 头颈部肿瘤的生物治疗	(101)
第一节 肿瘤的免疫治疗	(101)
第二节 耳鼻咽喉肿瘤的生物治疗	(104)
第十三章 热疗在头颈部肿瘤治疗中的应用	(106)
第一节 热疗的物理学基础	(107)
第二节 热疗的生物学基础	(108)
第三节 临床应用举例	(117)
第十四章 肿瘤的中医治疗	(122)
第一节 祖国医学关于肿瘤的记载	(122)
第二节 肿瘤病因病机	(123)
第三节 中医治疗肿瘤常用方法	(123)
第四节 常用抗癌中草药	(125)
第五节 中西医结合防治肿瘤	(132)
第六节 常见头颈部肿瘤的中医中药治疗	(134)
第十五章 鼻咽癌	(137)
第十六章 甲状腺恶性肿瘤	(154)
第十七章 喉 癌	(164)
第十八章 头颈部恶性淋巴瘤的治疗	(174)
第一节 概 述	(174)
第二节 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤	(177)
第三节 原发于韦氏环的 NHL	(181)
第四节 头颈其他部位的 NHL	(183)
第五节 NHL 的化疗及其他治疗方法简介	(186)
第十九章 上颌窦癌	(191)
第二十章 外耳道癌及中耳癌	(201)
第二十一章 鼻腔和筛窦恶性肿瘤	(206)
第一节 鼻腔恶性肿瘤	(206)
第二节 筛窦恶性肿瘤	(210)

第二十二章	口腔癌	(214)
第二十三章	涎腺恶性肿瘤	(225)
第二十四章	口咽癌	(232)
第一节	概 述	(232)
第二节	扁桃体癌	(240)
第三节	软腭癌	(244)
第四节	舌根癌	(246)
第五节	口咽侧壁癌和口咽后壁癌	(249)
第六节	三维适形放疗技术	(250)
第二十五章	头颈部皮肤癌和黑色素瘤	(252)
第一节	头颈部皮肤基底细胞癌	(252)
第二节	头颈部皮肤鳞状细胞癌	(254)
第三节	头颈部皮肤黑色素瘤	(257)
第二十六章	咽旁间隙肿瘤	(264)
第二十七章	下咽及颈段食管癌	(268)
第二十八章	颈部淋巴结转移癌	(276)
第二十九章	头颈部软组织肉瘤	(281)
第三十章	头颈部肿瘤防治展望	(284)

第一章

头颈部恶性肿瘤的流行病学

头颈部恶性肿瘤, 占有恶性肿瘤的 10%~30%, 严重威胁着人类的健康。随着现代医学的飞速发展, 肿瘤流行病学已成为医学领域中的热点学科, 对探索肿瘤病因、研究肿瘤分布、制定肿瘤预防措施均具有重要作用, 本章将对头颈部恶性肿瘤的流行病学作一概述。

一、发病因素

头颈部恶性肿瘤和其他部位的恶性肿瘤一样, 其病因是多因素的, 发病过程是多步骤的, 虽然目前尚未就每一种头颈部恶性肿瘤的发病找到确切病因, 但研究者通过多年的流行病学调查和研究认为其致病因素主要与以下几方面有关。

1. 生活习惯 头颈部恶性肿瘤均发生在感官部位或其相邻区域, 因此其发病与不良的生活习惯有密切关系。众所周知, 烟酒与多种肿瘤的发生有关, 在多数头颈部恶性肿瘤中嗜烟酒者发病率较无此嗜好者高。研究发现, 嗜烟的人不仅易患口腔癌, 而且在癌肿治愈后如继续吸烟, 发生第二原发癌的机会高达 40%, 而终止吸烟者仅为 6% 左右。此外, 烟草的种类与口腔癌的发生关系甚为密切: 吸烟斗或雪茄易引起唇癌; 咀嚼烟叶, 包括同时加入一些刺激性调味剂, 如槟榔及其他辛辣制品等易导致口腔癌; 用无烟烟草, 特别是鼻烟(snuff)者的口腔癌发病率比无此习惯者高 2~4 倍。鼻腔副鼻窦癌之所以在南非班图人中发病率最高与长期吸用当地土产的鼻烟存在密切关系。Harrison 检查吸鼻烟成瘾的 22 人, 发现普遍存在着鼻黏膜萎缩, 中鼻甲区出现鳞状上皮化生, 认为鼻烟增加了患癌的风险。95% 的喉癌患者有长期吸烟的习惯, 吸烟者患喉癌的危险是不吸烟者的 3~39 倍, 且吸烟量与患癌的危险度呈正相关。饮酒同样可增加部分发生头颈部恶性肿瘤的风险, 口腔癌的发生率与饮酒有关, 且随着饮酒量增加而升高, 特别是兼有嗜烟的饮酒者, 发生口腔癌的几率更高, 通常比单吸烟或单饮酒者高出 2.5 倍。口咽癌、下咽癌、喉癌等发生均与饮酒有关, 且研究发现吸烟和饮酒存在协同作用。因此保持良好的口腔卫生习惯、不吃过烫、过度刺激的食物, 是预防口腔癌发生的重要一环, 学会定期自我口腔检查, 可使 90% 的口腔癌患者得到早期诊治。

2. 遗传因素 遗传因素在肿瘤发生中的确切作用还不十分清楚。头颈部恶性肿瘤的发病与遗传之间的关系也颇为研究者们所重视。视网膜母细胞瘤是儿童时期最常见的眼内恶性肿瘤,6%~10%有家族史,为常染色体显性遗传,父母双眼患病者,后代40%患病,父母单眼患病者,后代7%~15%患病。研究发现,Rb基因定位在13q14染色体上,当两条同源染色体上的Rb等位基因都灭活,即发生两次突变后,视网膜母细胞瘤才会发生,家族性视网膜母细胞瘤患儿,第一次基因突变常发生在出生前,第二次突变则常在出生后由诱变因素引起。由此可见遗传因素与诱变因素在肿瘤的发生中起协同作用。真正的直接遗传性肿瘤只是少数不常见的肿瘤,遗传因素在大多数肿瘤中的作用是增加对致癌因子的易感性和倾向性。鼻咽癌不属遗传性肿瘤,但其发病存在较突出的区域性和种族性的特征正好说明其遗传易感性的存在,大量研究发现鼻咽癌患者的数项遗传学指标均高于健康人,这反映了患者染色体的不稳定性,也为鼻咽癌的发生与某些遗传因素有关提供了佐证。

3. 生物学因素 头颈部肿瘤中的鼻咽癌和口腔癌的发病,在生物学方面的研究最为广泛。Old等1964年首先在鼻咽癌患者的血清中检测出EB病毒抗体,1969年De The等在鼻咽癌活检组织培养的类淋巴母细胞中分离出EB病毒。随着研究的深入,发现鼻咽癌和Burkitt淋巴瘤细胞中均有EB病毒,使EB病毒在鼻咽癌的病因研究中受到广泛的关注。目前可以肯定的是100%的鼻咽癌患者中有EB病毒的基因组,而且病毒基因插入的位点在同一肿瘤中是一致的。尽管研究者在EB病毒与鼻咽癌发生的关系方面做了大量工作,但EB病毒在鼻咽癌病因和发病过程中的作用仍未阐明。值得注意的是,EB病毒在世界七大洲人群中的感染是普遍存在的,而鼻咽癌的发病却具有地域性(主要集中在我国的广东省)和人群聚集的特点,这进一步说明肿瘤的发生是一个多因素多步骤的复杂过程。有报道认为口腔癌的发生与I型单纯疱疹病毒(HSV-1)有关,但到目前为止,尚无像EB病毒与鼻咽癌发病的关系那样找到令人信服的证据。近年来人类乳头瘤病毒(HPV)与口腔癌和喉癌的发病的关系也有较多报道,目前HPV的致癌机制被认为是HPV中的E6蛋白具有可结合并降解抑癌蛋白P53的功能所致。曹俊等的研究显示,HPV阳性的口腔癌标本中仅11.6%的病例检测到P53蛋白的阳性表达,相反阴性标本中却有48.4%的标本P53蛋白表达阳性。

4. 理化因素 与其他恶性肿瘤的发生一样,头颈部肿瘤的发生与物理化学刺激存在着密切的关系。慢性损伤和刺激是口腔癌发生的一个重要促进因素,牙齿残根对舌或颊黏膜的摩擦,加之口腔卫生不良和慢性炎症的存在使口腔癌发生的风险增加。紫外线和电离辐射在部分头颈部恶性肿瘤的发生中也起着一定作用。唇癌的发生与长期暴露在紫外线下有关,电离辐射的致癌作用多为医源性,据统计,每100个接收10Gy放射剂量者,10年中有1.8个可能发生放射癌。化学致癌物与头颈部恶性肿瘤的发生也存在很大关系,鼻咽癌高发区居民中有不少人自幼喜欢食咸鱼,而咸鱼中恰恰含有较高量的亚硝胺和芳香烃类化合物;鼻咽癌高发区的空气、水源、食物以至患者的头发中可检测到较多的微量元素镍等;不少报道指出鼻腔副鼻窦癌与长期暴露于木屑环境中有关,调查发现日本北部为该病高发区,其中木工尤其是接触木屑粉尘较多者为高发人群,此外长期接触镍粉尘也被认为是其重要的发病因素。另外,头颈部肿瘤的发病还与某些营养元素的缺乏有关,如在“缺铁性吞咽困难

综合征”患者中,10%~15%可发生包括口腔癌等在内的消化道肿瘤;北欧资料提到的一些患者中,尤其是妇女因缺铁性贫血造成咽喉部黏膜变化,称为 Plummer Vinson 或 Paterson-Kelly 综合征,常易发生下咽环后区癌,但国内尚未见类似报道;近年来微量元素硒(Se)与锗(Ge)也引起了广大研究者的注意,步荣发等的研究发现口腔癌的红细胞硒与血浆硒水平明显低于癌前病损患者和健康人;郑美莲的研究结果显示鼻咽癌患者血液中硒酶——谷胱甘肽过氧化物酶的活性低于健康人水平,且随病情的进展进一步降低。此外,研究还发现某些维生素类营养物质的不足也与头颈部恶性肿瘤的发生存在一定关系。

5. 免疫因素 机体的免疫监视体系在防止肿瘤发生上起重要的作用,可以认为恶性肿瘤的发生是免疫监视功能减弱或丧失的结果。国外不少学者报道头颈部恶性肿瘤患者的免疫力低下,且随病情的进展而进一步加剧。上海第二医科大学口腔医院曾对口腔癌患者行双切酶(SK-SD)皮试及体外淋巴转化试验检测,发现口腔癌患者的免疫功能明显低于正常人。

二、发病人群

在世界三大人种中,部分蒙古人种为鼻咽癌的高发人群,其中包括中国华南地区的中国人、泰国人、新加坡人以及北美的爱斯基摩人;中国人发病率最高,黑种人次之、白种人最低。高发区居民迁居至低发区后,其后裔仍保持着鼻咽癌的高发倾向。1988—1992 年对美国洛杉矶发生的鼻咽癌患者进行调查时发现,白人的发病率为 0.7/10 万,拉丁美洲人的发病率为 0.4/10 万,黑人为 1.0/10 万,菲律宾人为 3.8/10 万,朝鲜人为 0.2/10 万,日本人为 0.2/10 万,中国人为 9.8/10 万。鼻咽癌可发生于任何年龄,国内报道患者最小 3 岁,最大 90 岁,男女比例为 2:1,全国调查年龄病死率曲线显示,20 岁开始病死率明显上升,50 岁以后持续稳定。广州市 1972—1981 年的资料显示,30~40 岁组占发病的 76.62%,在高发区中,中壮年病例较为多见。在广东,操广东方言的人鼻咽癌的发病率明显高于操闽南方言和客家方言的人,即使是在其他地区这一现象也无明显变化。鼻咽癌的发病具有一定的家族聚集现象,Albeck 等报道,在格陵兰岛的土著人鼻咽癌患者中 27%有癌家族史;1999 年,对四会地区 1998 年 1 月~1999 年 6 月新发的 57 个鼻咽癌家系进行癌家族史调查发现,22 个病例有癌家族史,占 38.6%,13 个病例有鼻咽癌家族史占 22.81%。鼻咽癌一级亲属中的累积发生率明显高于配偶家族系,而其他肿瘤未见明显差别。进一步计算分离比为 0.055,鼻咽癌一级亲属的遗传度为 79.1%。

口腔癌发病率男性高于女性,但近年来有女性明显增高的趋势。陈锦坤等的研究显示,美国康涅狄格州,口腔癌的发病率在 1935—1985 年上升几乎达 3 倍以上,其中女性增长约 4.5 倍,男性增长约 3 倍。他们认为这可能与艾滋病的蔓延有关,也可能与 20 世纪 70 年代以来无烟烟草(包括嚼烟和鼻烟)被重新应用有关。

在美国口咽癌的年发病率为 1.6/10 万,调查发现大多数口咽癌患者社会经济地位和文化教育背景较低,常发生于农村和近农村地区,好发年龄为 50~60 岁,文献报道男女之比为 5.8:1。UICC 组织对全球范围内癌的发病率研究显示,1985 年口腔、口咽和下咽癌男性新发病例 270000 例,与 1980 年相比增加 4.7%,与 1975 年相比增加 13.7%;而女性新发病例

在1985年为143000例,与1980年相比增加15.3%,与1975年相比增加26.1%。可见,口咽癌的发病率无论男性,还是女性,均有增长趋势,以女性较为突出。国内1983年统计资料显示,口咽癌男女各为0.4/10万,占全身恶性肿瘤的0.17%。

下咽癌和颈段食管癌均较少见,一组美国的研究资料显示,下咽癌的年发病率为0.8/10万,颈段食管癌为0.35/10万,各占头颈部恶性肿瘤的5%及2%,占全身恶性肿瘤的0.3%及0.1%。据上海市资料,下咽癌的发病率男性为0.15/10万,女性为0.12/10万。中国医学科学院肿瘤医院收治的病例统计,下咽恶性肿瘤占头颈部恶性肿瘤的1.4%,占全身恶性肿瘤的0.2%。我国辽宁省统计资料显示,梨状窝癌占全部下咽癌的79.5%,下咽后壁癌占13.6%,环后癌占6.8%。梨状窝癌和下咽后壁癌多发生在男性,而环后癌多发生在女性。

喉癌的发病几乎各年龄段均可见,35岁以下较少见。男性发病率明显高于女性,为2.8:1~10:1,但近年来女性发病的比例有所上升,女性喉癌患者的增加可能与女性嗜烟酒者增加有关。

甲状腺癌以女性发病较多,男女比例为1:2~4。但在男性甲状腺结节中,甲状腺癌的发生率远远高于女性,故对男性甲状腺结节,倾向于积极的手术处理。儿童甲状腺结节中,甲状腺癌的比例可高达50%~70%,甲状腺癌和一般的恶性肿瘤好发于老年人的特点不同,其多发生于青壮年,平均年龄不足40岁。

三、发病区域

头颈部恶性肿瘤以鼻咽癌的发病率最高,其发病具有明显的地域性。我国的广东、广西是世界上鼻咽癌最高发的地区,其中以广东中部的肇庆、佛山、广州地区和广西东部的梧州地区为高发中心,向周围逐渐降低,目前我国鼻咽癌发病率最高的地方是广州的四会,男性为30.96/10万,女性为15.45/10万,且侨居国外的中国人(其中大多来自广东、广西和福建等省),鼻咽癌发病率也维持较高的水平。国外以东南亚一些国家,如马来西亚、新加坡、印度尼西亚和泰国发病率较高,其次为非洲肯尼亚、苏丹、摩洛哥、阿尔及利亚等国家;欧洲、美洲、大洋洲和拉丁美洲较少,发病率在1/10万以下。无论高发地区还是低发地区的资料都显示,鼻咽癌的发病率和病死率在一个较长时期内升降不明显,例如广州四会发病率1970—1986年波动在15.07/10万~14.77/10万,广西苍梧1975—1987年波动于10.40/10万~14.72/10万,上海1963—1975年波动于1.13/10万~1.54/10万之间,这一情况提示鼻咽癌的发生可能与某些较强而又相对恒定的致癌因素有关。

除鼻咽癌以外喉癌、甲状腺癌、鼻腔副鼻窦癌、唇癌及口腔癌的发病也具有一定的地域性。不同的国家喉癌的发病率差异较大,为0.13/10万~20.36/10万,其中以意大利的瓦雷泽、巴西的圣保罗、印度的孟买为高发区。我国喉癌的发病率以东北地区最高,占全身恶性肿瘤5.7%~7.6%,农村发病率高于城市,空气污染重的重工业城市发病率高于污染轻的轻工业城市。在美国甲状腺癌发病率较高,其中以夏威夷地区发病率最高,男性为3.1/10万,女性为8.1/10万;我国的甲状腺癌发病率较低,据IACR1988—1992年世界人口标准化发病率统计,天津市甲状腺癌年平均发病率,男性为0.81/10万,女性为1.98/10万。

鼻腔副鼻窦癌以南非班图人最高发,为 4.3/10 万,占全身恶性肿瘤的 6%;日本亦较多见,发病率与喉癌接近;美国较少见,年平均发病率为 0.7/10 万。唇癌在西方国家较常见,为舌癌的 4 倍、口腔癌的 3 倍,与之相比我国的唇癌并不多见。根据 WHO 的资料,口腔癌的发病率以印度和斯里兰卡最高,在印度口腔癌占全身恶性肿瘤的 40%~70%;美国的一些地区口腔癌的发病率有逐年增加的趋势,约占全身肿瘤的 4%(男性)和 2%(女性);我国口腔癌的发病率相对较低,居全身肿瘤发病率的第 10 位以后,长江以南、北地区分别占全身恶性肿瘤的 1.75%~5.18%和 1.45%~5.6%。

四、分子流行病学

分子流行病学(molecular epidemiology)是将分子生物学有关理论和技术应用于流行病学调查研究之中,从分子水平阐明疾病在人群中分布规律和影响因素的学科。肿瘤遗传学的研究使人们逐渐认识到肿瘤的发生是基因和环境相互作用的结果,其生物学过程是原癌基因的活化和肿瘤抑制基因的失活;同时,大量基础研究也发现了许多可直接用于人体内检测的各类生物学标志物,这为肿瘤分子流行病学的研究提供了可能。(详细内容参见第二章头颈部肿瘤的分子生物学)。

(王雅棣 董稚明 吴凤鹏)

参 考 文 献

- 1 曹俊,章月星,张伟国,等. 口腔鳞癌中 HPV 感染及其对 p53 改变影响的结果. 实用口腔学杂志, 2000,16(6):423~425
- 2 Uzcudun AE, Bravo Fernández P, Sánchez JJ, *et al.* Clinical features of pharyngeal cancer; a retrospective study of 258 consecutive patients. J Laryngol Otol, 2001, 115(2):112~118
- 3 Pena JC, Thompson LB, Recant W, *et al.* Bcl-xl and bcl-2 expression in squamous cell carcinoma of head and neck. Cancer, 1999, 85(1):164~170
- 4 Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, *et al.* Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma; promising signs in need of prospective evaluation. Head Neck. 2006, 28(3):256~269

第二章

头颈部肿瘤的分子生物学

生命是由蛋白质、核酸等大分子物质构成的复杂的有机体,在正常状态下,机体可以对内外环境的刺激作出选择性反应,通过自身调节以保持身体内环境的自稳状态。一旦这种自稳状态被破坏,机体就处于疾病状态,肿瘤的发生、发展、转移也是机体内环境被破坏的一种体现。医学是探索人类疾病的发病机制及其预防、诊断与治疗方法的科学。随着现代分子生物学的飞速发展,人们对许多重大疾病如心脑血管疾病、传染性疾病的发病机制有了更加深刻的认识,使多种疾病的预防与治疗成为可能。然而,肿瘤作为严重威胁人类健康的重大疾病,在预测、预防、诊断、治疗及预后判断等方面仍然存在许多问题有待进一步研究与探索。如何进行头颈部恶性肿瘤的发病风险评价,如何对头颈部恶性肿瘤进行分子分期与分子分型,如何逆转头颈部恶性肿瘤对放射治疗的不敏感性和对化疗药物的耐药性,如何对头颈部恶性肿瘤的侵袭与转移作出预测,寻找准确判断头颈部恶性肿瘤预后的分子指标等都是摆在肿瘤分子生物学研究者面前的重要课题。目前,随着肿瘤分子生物学研究的不断深入以及其他肿瘤学科研究的不断发展和人们对恶性肿瘤生物学行为认识的加深,人类最终征服恶性肿瘤的愿望将会实现。

第一节 头颈部肿瘤的分子流行病学

肿瘤的发生是多因素、多步骤、多阶段的过程,多因素表现为多种肿瘤相关基因的变异,也就是通过突变、化学修饰等过程使抑癌基因失活,癌基因活化,从而启动和促进肿瘤的发生。从正常细胞到形成临床上可以检测到的肿瘤团块需要经过一个漫长的发展过程,在这个过程中携带有突变基因的细胞生长失控,逃脱宿主的免疫监视,逐渐形成具有恶性表型的癌细胞。癌变过程的多因素、多阶段理论不仅能够帮助我们认识细胞癌变过程的分子机制,确定细胞癌变过程中重要的分子靶点,认识细胞癌变的基因表达谱,而且还为高危人群的筛查、确定诊断和判断预后的分子标志物提供重要依据。

一、头颈部肿瘤发生的遗传因素

肿瘤的发生发展是一个极其复杂的生物学问题。遗传物质的不可逆改变是癌变的基础。许多的遗传特征与肿瘤的高风险有着密切的关系,对于不同的肿瘤其遗传因素与患肿瘤危险程度是不同的。一些少见的儿童肿瘤(如视网膜母细胞瘤)在高危人群中的发生率为30%~40%,而对于常见的成人肿瘤由遗传因素所引发的只有5%~10%。在头颈部肿瘤中鼻咽癌是与遗传因素关系最密切的成人易患的肿瘤。绝大多数肿瘤的发生与环境中致癌因素有关,而与遗传因素关系很低,但遗传因素的改变影响个体对环境中化学致癌物的敏感性,导致在同一环境中具有遗传背景的个体更易患恶性肿瘤。

现有的实验室资料和流行病学调查资料不仅在细胞分子水平上而且在群体及家系水平上支持肿瘤的发生与遗传有关:①可以观察到一些肿瘤家族或某种肿瘤的家族聚集现象;②有某种遗传缺陷的个体中一些肿瘤的发病率明显增高;③一些肿瘤相关基因状态的改变可以导致肿瘤的发生,这些基因的遗传状态对环境致癌物的代谢异常或敏感性增加、对DNA损伤修复功能异常等都可以使细胞或组织生长调控异常而导致肿瘤。

流行病学的研究资料显示,有某些肿瘤家族史(如:乳腺癌、上消化道癌、鼻咽癌等)的个体患同样恶性肿瘤的风险比没有家族史的高出2~5倍,说明遗传因素在某些肿瘤的发生中确实起了作用。即使有明确的环境因素,遗传因素在肿瘤的发生中的作用也不可忽视,它反映了个体之间的遗传差异。肿瘤发生发展中的环境因素,实际上包含了环境因素与遗传因素的共同作用,不能把两者对立起来,而要认为在肿瘤的发生发展过程中,环境因素与遗传因素既是相互独立又是相互作用的重要因素。

很多基因与肿瘤的发生有关。正常细胞的生长、分化主要是由两类基因调节,即促进生长、分化的基因和抑制生长、分化的基因共同调节细胞的生长、分化,它们是一个动态平衡的体系。当促进增殖的基因状态发生改变而过度表达时,它就促使细胞的不断增殖,这些基因就称之为癌基因,另一种抑制增殖的基因就称之为抑癌基因。抑癌基因在正常染色体上呈纯合状态,但在某些癌家族成员的染色体上则以杂合形式存在,这种具有杂合状态、抑癌基因缺失的个体就具有肿瘤遗传易感性,并可以将这种易感性遗传给下一代。染色体是遗传物质的主要载体,基因的突变或缺失往往可以在染色体的一定位置体现出来,表现为染色体的易位与缺失。现就头颈部常见恶性肿瘤的染色体与基因异常作一简要阐述。

1. 鼻咽癌 常见的染色体异常有1、3、5、6、7、9、11、12、14、15、17号染色体。数目变化多为非整倍体,也可有多倍体或亚二倍体,结构变化以易位、缺失为主,尤其以1、3、6、7、9、15号染色体的易位改变为多。

在普通的脆性位点的检测中发现3p14、3p23的出现频率最高,1p23次之,提示3p在鼻咽癌中的作用值得研究,它的变异在鼻咽癌中具有特异性,与鼻咽癌的发病有着密切的关系。

鼻咽癌的杂合缺失主要集中在3、9号染色体上。Huang等应用限制性片段长度多态性(RFLP)与微卫星多态标记分析了鼻咽癌细胞,发现3p14、3p25的RAF-1和D3S3分别存在杂合缺失,缺失率达到100%,由此认为RAF-1和D3S3两位点的恒定丢失应该视为鼻

咽癌分子水平损伤的特征,提示在这两个位点可能存在多个鼻咽癌相关的抑癌基因。最近的研究报道,染色体 3p21.3 区域在鼻咽癌中存在高频率的杂合缺失,研究发现,与鼻咽癌相关的抑癌基因 BLU 就定位于染色体的这一区域。同样 9p 也存在杂合性缺失,发生在 9p21~23 的 D9S146 与 D9S199 之间,其中有单体型也有部分缺失,另外还发现这一部位有纯合性缺失。现已证实 9p 上确实存在与鼻咽癌有关的抑癌基因。

目前研究最多的与鼻咽癌发生有关的抑癌基因有 p53、pRb2/p130、p16/mts1、p21/waf1/eip-1、HSP70、HSP90 β 。鼻咽癌中 p53 基因研究的比较多,已检测到 p53 基因的改变有点突变、移码突变、重复、缺失等,但突变率并不高,在 5%~7% 之间。p53 的突变常发生在第 280 密码子,由 AGA $\rightarrow$ ACA,即氨基酸由苏氨酸 $\rightarrow$ 精氨酸,提示 p53 的这一改变在细胞恶变中可能起重要作用。还有的研究报道 p53 蛋白在鼻咽癌中过度表达,在原位癌与转移灶中的表达水平没有明显差异,癌旁组织中也存在 p53 的过度表达,提示 p53 基因的过度表达出现在鼻咽癌的早期阶段,与鼻咽癌的发病有关。

鼻咽癌癌变与遗传研究所涉及的癌基因主要有 ras、C-myc、bcl-2、tx 等。

中山大学肿瘤防治中心和国家人类基因组南方中心的专家通过对 132 个有家族病史患者血样的分析,确定鼻咽癌的易感基因在第 4 号染色体上。经过遗传连锁分析,又将范围锁定在 4p15.1~q12 区域,这是鼻咽癌相关领域研究史上的突破。据介绍,这一区域内共有 1000 多万个碱基对,总计有 100~200 个基因,专家预测有 20~30 个基因是鼻咽癌易感基因。

2. 喉癌 喉癌以鳞状细胞癌为主,占全部喉癌的 93%~99%。喉鳞状细胞癌染色体结构的异常有缺失、重排、易位等。缺失主要集中在 3p、6q 和 11 号染色体,尤其 11 号染色体的缺失与喉癌的遗传发病有关。易位的断裂点多发生在 3p25 染色体区。还有的研究报道,喉鳞癌的染色体异常主要发生在 11、13、14 号染色体,主要为易位改变。有通过显微切割 PCR 技术的研究发现,在原位癌和浸润癌均存在杂合性缺失,主要发生在 9p21 染色体,缺失率高达 82%。与喉鳞癌发生有关的基因有 ras、C-myc、C-erb、int-2、p53、p16 等癌基因和抑癌基因。

3. 甲状腺癌 甲状腺肿瘤中以甲状腺乳头状腺癌为最常见,约占甲状腺肿瘤的 70%。滤泡状腺癌和髓样癌占第 2 和第 3 位。发病因素中有明显遗传因素的是髓样癌。有资料报道在髓样癌中常出现的染色体异常是 9 号染色体,主要改变是易位和缺失。在有家族史的髓样癌中 9 号染色体杂合缺失率高达 95%,可能是髓样癌有遗传倾向的分子基础。

二、头颈部肿瘤发生的家族聚集性

除了少见的单基因遗传肿瘤外,肿瘤的遗传性并不像遗传病那样在一个家系中一代一代的遗传下去,而是表现为子代继承了上一代的遗传背景,即肿瘤遗传易感性。在家族中具有某种肿瘤易感的特征,可代代相传,构成了肿瘤的家族聚集现象。这种家族性的肿瘤具有以下特征:①在家族中患某种肿瘤的风险性很高,有的甚至高出正常人群的 10 倍以上。家系成员中肿瘤的发病年龄一般低于正常人群,且发病年龄趋向于一个固定值;②对称的双侧器官肿瘤发生多为双侧独立的原发癌,如视网膜母细胞瘤;③这些家系中肿瘤的易感性常常