

主编
汤钊猷

现代肿瘤学

(第2版)

复旦大学出版社

R73
71=2

现代肿瘤学

第2版

主 编 汤钊猷
副主编 朱世能 曹世龙 赵 森
沈镇宙 于尔辛
顾 问 李月云 孙曾一 刘泰福



复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤学/汤钊猷主编. —2版. —上海:复旦大学出版社,
2003.3

ISBN 7-309-03568-2

I. 现… II. 汤… III. 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 012007 号

现代肿瘤学(第2版)

汤钊猷 主编

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65644348(邮购)

fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

责任编辑 阮天明 高敬泉

装帧设计 汪 溪

总 编 辑 高若海

出 品 人 贺圣遂

印 刷 句容市排印厂印刷

开 本 787×1092 1/16

印 张 95 插页 10

字 数 3 006 千

版 次 2000 年 9 月第一版 2003 年 3 月第二次印刷

印 数 6 001—8 500

书 号 ISBN 7-309-03568-2/R·508

定 价 215.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究



汤钊猷

中国工程院院士, 1930年生, 1954年上海第一医学院医本科毕业。早年参加血管外科研究工作, 1968年从事肝癌研究至今。现任上海医科大学肝癌研究所所长、中华医学会副会长。曾任上海医科大学校长(1988~1994)和国际抗癌联盟(UICC)理事(1990~1998)。主要贡献为小肝癌研究, 在国际上首先提出“亚临床肝癌”的理论, 明显提高了肝癌的疗效, 因此获国家科技进步一等奖和美国癌症研究所金牌。所著的英文版“Subclinical Hepatocellular Carcinoma”是世界上第一本叙述早期肝癌的著作, 国际肝病学奠基人 Hans Popper 在所写前言中指出: “亚临床肝癌这一新概念是人类对肝癌的认识与治疗的巨大进展。”小肝癌的理论还引申到“不能切除肝癌的缩小后切除”, 又获国家科技进步三等奖。此外还获何梁何利科技进步奖和中国医学科学奖。任2届国际癌症大会肝癌会议主席, 3届上海国际肝癌肝炎会议主席, 应邀在60余次国际会议上演讲, 先后任8种国际杂志编委或地区主编。发表论文400余篇; 主编专著5本, 其中2本以英文在 Springer-Verlag 出版。

主 编 汤钊猷
副主编 朱世能 曹世龙 赵 森 沈镇宙 于尔辛
顾 问 李月云 孙曾一 刘泰福

编写者(按章节先后排序)

汤钊猷 教授, 院士
俞顺章 教授
程 立 教授
金泰虞 教授
薛寿征 教授
许 荣 研究员
沈福民 研究员
张锦生 教授
孔宪寿 教授
何开玲 教授
陈惠黎 教授
吴兴中 教授
陆世伦 教授
朱世能 教授
张仁元 教授
朱雄增 教授
张月娥 教授
林芷英 教授
何 诚 讲师
宋后燕 教授
杨秉辉 教授
许凯黎 教授
周康荣 教授
林祥通 教授
朱世亮 教授
王佩芬 副教授
王述静 副教授
严福华 副教授
沈 俊 副主任医师
沈铭昌 教授
沈镇宙 教授
何少琴 研究员

冯 炎 研究员
赵体平 教授
于尔辛 教授
王 颖 研究员
周信达 教授
王建华 教授
刘利民 主治医师
林 贵 教授
叶胜龙 研究员
刘康达 研究员
赵 森 教授
李其松 教授
钱 浩 教授
叶 明 副主任医师
蒋国梁 教授
金杏泉 教授
陆箴琦 护师
赵 蕊 主管护师
丁桂芬 副主任护师
范敬莲 主管护师
项亚娟 主管护师
凌妹新 主管护师
张有望 教授
缪毓玉 副主任医师
韩企夏 教授
施学辉 教授
朱慰祺 教授
廉养德 教授
莫善兢 教授
刘 瑛 教授
许立功 主任医师

教授
副主任醫師
教授
教授
主治醫師
教授
主任醫師
教授
教授
教授
教授
副主任醫師
教授
教授
教授
教授
主任醫師
教授
主治醫師
教授
教授
教授
教授
教授
教授
教授
教授
教授
教授
教授

再版前言

《现代肿瘤学》第1版在1993年6月出版后受到全国肿瘤工作者的欢迎,不得不在短期内作了多次印刷,在此期间,本书还获得第八届中国图书奖(1994年)、卫生部科技进步一等奖(1996年)、国家科技进步三等奖(1998年)等多项奖项,这对本书的编写者和出版者来说是一个很大的鼓舞。但《现代肿瘤学》第1版只能主要反映20世纪80年代的进展,而癌症的防治与研究在90年代又有了不少新的进步。为此如能在2000年(即第1版的7年后)再版,当可能跟上90年代的部分重要进展。特别是在世纪之交,对我国如何思考21世纪的癌症防治研究,将有参考意义。

这里不可能将20世纪90年代癌症防治研究中的重要事件一一列举,但确有一些值得重视的动态。如70年代我国恶性肿瘤仅占死亡原因的第3位,而90年代则上升为第2位;我国恶性肿瘤死亡率与20年前(1973~1975)相比,增长了29.4%,消除年龄构成不同的影响,增长率仍为11.6%;癌症谱也有很大改变。据估计,21世纪全球的癌症发病率将比20世纪高。另一方面,由于基础研究与新技术的应用,20世纪人类与癌症的斗争还是取得了令人鼓舞的成果。1998年美国统计首次看到癌症死亡率有下降趋势,而5年生存率在多数癌症均继续有所改善。90年代在肿瘤临床方面,如医学影像学的突飞猛进,癌症局部治疗的重新兴起,“适形放疗”的应用,生物治疗成为癌症的第四大疗法,等等,都值得重视。90年代不仅出现了一些新的治癌方法,而且还出现了一些治癌的新思路。例如,针对分子“靶”而设计抗癌药物的新思路,诱导分化和诱导凋亡疗法,抗肿瘤血管生成以控制转移的战略,新型活性细胞——树突状细胞的潜在应用前景,基因治疗的研究,“造血干细胞工程”等,对癌症的防治都有重要意义。历史事实证明,基础研究是临床肿瘤学进步的源泉。90年代启动的“人类基因组计划”,被认为是20世纪与原子弹计划、阿波罗登月计划同等重要的三大计划,这个计划的实施,无疑将对攻克癌症产生深远影响。

所有上述这些构成了《现代肿瘤学》再版的想法。再版仍然遵循“新、全、实用、精炼、高质”的总体思路。为了达此目的,读

再版前言

本书自1980年出版以来，深受广大读者欢迎，多次再版。随着医学知识的不断更新，已难以使再版达到全部更新的目的，我们只能尽力而为。编排上仍保持第1版的风格，仅作了小的改动。篇幅虽有所增加，但仍印成一册。希望这个再版本对读者有帮助，更希望读者对再版本提出意见。

汤钊猷

2000年1月

第 1 版前言

癌症是严重危害人民生命、健康的常见多发病,我国每年癌症发病人数约 160 万。癌症正超过心脑血管病成为致死原因的第 1 位。为此,癌症的防治与研究正成为全世界科学家日益关注的课题。

近年全世界的癌症防治与研究进展甚快,已初步摸清了各种癌症的流行情况,癌症的病因研究尤其在环境因素方面已颇深入。由于肿瘤标记、内镜、影像学等技术的应用,不少癌症已进入到亚临床癌的诊断阶段。生物疗法已成为继手术治疗、放射治疗、化学治疗后的又一新疗法,基因治疗已进入临床试验。基础研究由于分子生物学等进步而突飞猛进。

我国癌症研究 50 年代由临床起步;60 年代临床与基础并进;70 年代出现了临床、基础与现场相结合的特征,逐渐形成了我国的特色;80 年代在改革开放形势推动下,通过国家“六五”与“七五”攻关,我国癌症防治研究与国际水平的差距已明显缩短。近 30 年来,我国在鼻咽癌、食管癌、肝癌、宫颈癌等的防治研究中已逐渐形成特色,受到国际学术界的关注。近 10 年中基础研究正向世界先进水平靠近。70 年代通过全国性调查出版了《中华人民共和国恶性肿瘤地图资料集》,对我国多种常见癌症的地理分布有了初步了解,成为世界上少见的珍品。

我国较早较全面的肿瘤学专著当推 1978 年由人民卫生出版社出版的、由全国专家撰写的《实用肿瘤学》,惜由于种种原因至今尚未再版。为了满足国内日益增长的需要,上海医科大学以全国重点学科“肿瘤学科”为基础,组织了校内从事癌症临床与基础研究的各有关学科共百余专家、教授,以自己的工作为基础,结合国内外进展,撰写成本书。全书分基础篇、临床总论篇、常见肿瘤篇与其他肿瘤篇,其中常见肿瘤篇详细论述了 9 种我国常见肿瘤。在编排上以实用为主,重点突出,不拘泥于教科书的格局。为力求资料不失时效,本书在 1 年内写成。限于时间与经验,不足之处尚祈读者指正。

汤钊猷

1993 年 4 月

目 录

1. 绪论 / 1

基 础 篇

2. 肿瘤流行病学 / 11

3. 肿瘤病毒病因学 / 30

4. 化学与物理因素致癌 / 51

5. 遗传与肿瘤 / 63

6. 肿瘤细胞生物学 / 76

7. 癌基因与抑癌基因 / 98

8. 细胞的生长、凋亡与肿瘤的关系 / 121

9. 肿瘤酶学 / 144

10. 肿瘤的分化与逆转 / 166

11. 细胞信号转导与肿瘤 / 189

12. 肿瘤的发生机制 / 202

13. 肿瘤的病理形态 / 224

14. 肿瘤间质 / 239

15. 肿瘤的侵袭、浸润和转移 / 251

16. 肿瘤与宿主 / 263

17. 肿瘤与免疫 / 276

18. 肿瘤预防 / 295

19. 肿瘤的实验研究 / 304

20. 分子生物学技术及其在肿瘤研究中的应用 / 318

临床总论篇

21. 肿瘤的早期发现 / 339

22. 肿瘤标志 / 345

- 23. 肿瘤的影像学诊断 / 367
- 24. 肿瘤的内镜诊断和治疗 / 403
- 25. 肿瘤的病理学诊断 / 423
- 26. 肿瘤的外科治疗 / 436
- 27. 肿瘤的放射治疗 / 447
- 28. 肿瘤的化学治疗 / 459
- 29. 肿瘤的中医治疗 / 471
- 30. 肿瘤热疗 / 477
- 31. 肿瘤的冷冻及其他物理疗法 / 486
- 32. 肿瘤的介入治疗 / 502
- 33. 肿瘤的生物治疗 / 513
- 34. 肿瘤的导向与诱导分化治疗 / 533
- 35. 转移性恶性肿瘤的治疗 / 542
- 36. 癌症并发症及其处理 / 556
- 37. 抗肿瘤治疗不良作用及处理 / 581
- 38. 副瘤综合征 / 593
- 39. 肿瘤的临床试验 / 604
- 40. 肿瘤病人的护理 / 616

常见肿瘤篇

- 41. 鼻咽癌 / 627
- 42. 食管癌 / 658
- 43. 胃癌 / 695
- 44. 原发性肝癌 / 735
- 45. 大肠癌 / 775
- 46. 乳腺癌 / 819

- 47. 肺癌 / 859
- 48. 宫颈癌 / 898
- 49. 白血病 / 945

其他肿瘤篇

- 50. 口腔癌 / 985
- 51. 唾液腺肿瘤 / 1011
- 52. 鼻腔与鼻窦恶性肿瘤 / 1022
- 53. 喉癌 / 1037
- 54. 耳部肿瘤 / 1051
- 55. 眼部肿瘤 / 1062
- 56. 甲状腺肿瘤 / 1083
- 57. 纵隔肿瘤 / 1099
- 58. 胸壁、胸膜肿瘤 / 1106
- 59. 小肠肿瘤 / 1114
- 60. 胆道肿瘤 / 1124
- 61. 胰腺与壶腹周围肿瘤 / 1132
- 62. 肠系膜与腹膜后肿瘤 / 1143
- 63. 肾脏肿瘤 / 1153
- 64. 肾上腺肿瘤 / 1164
- 65. 膀胱肿瘤 / 1180
- 66. 前列腺癌 / 1193
- 67. 睾丸肿瘤 / 1208
- 68. 阴茎癌 / 1221
- 69. 子宫内膜癌 / 1227
- 70. 卵巢恶性肿瘤 / 1241

71. 恶性滋养细胞肿瘤 / 1267
72. 外阴癌与阴道癌 / 1279
73. 恶性淋巴瘤 / 1290
74. 多发性骨髓瘤 / 1328
75. 软组织肿瘤 / 1338
76. 骨肿瘤 / 1361
77. 皮肤及附件肿瘤 / 1380
78. 恶性黑色素瘤 / 1394
79. 神经系统肿瘤 / 1409
80. 小儿肿瘤 / 1461

附录 常用化学治疗药物剂量表 / 1498

绪论

1

1.1 肿瘤的概念

1.2 肿瘤学的发展概要

1.2.1 临床肿瘤学的发展

1.2.2 肿瘤病因与基础研究的 发展

1.3 我国肿瘤防治与研究概述

1.3.1 流行病与病因研究

1.3.2 肿瘤一级与二级预防

1.3.3 临床研究概要

1.3.4 基础研究动态

1.4 21 世纪的预测与展望

恶性肿瘤是威胁人类健康的重要疾病,它是一个古老的疾病,至少可追溯到 3 000 年前。然而现代肿瘤学的建立,则主要是在显微镜的应用后才逐渐形成其目前的框架^[1]。当传染病得到控制后,心脑血管病和癌症就成为人类死亡的前 2 位原因。这在发达国家,甚至我国,已成为现实。据全国抽样 1/10 人口 1990~1992 年 3 年内死亡人口的死因情况调查,我国前 5 位主要死亡原因及粗死亡率(1/10 万)为:呼吸系病(137.52)、恶性肿瘤(108.26)、脑血管病(101.93)、损伤和中毒(66.16)、心脏病(52.70);我国恶性肿瘤死亡率与 20 年前(1973~1975)比,增长了 29.4%^[2]。不仅癌症占死因的第 2 位,且因癌症而死亡的年龄通常要比因心脑血管疾病死亡者要小。据最新的统计,我国死于恶性肿瘤的前 5 位癌症依次为:胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、大肠癌^[3]。由于自然科学的发展、基础理论研究与新技术的应用,20 世纪人类与癌症的斗争取得了令人鼓舞的成果,但离开攻克癌症,还有很长的路要走。1971 年美国尼克松总统曾下令向癌症开战,投入了大量经费,但四分之一世纪过去了,这个顽症仍然使人“谈癌色变”。目前每年全世界至少有 700 万人死于癌症,其中我国约 130 万。据估计,21 世纪的癌症发病数将比 20 世纪还要多。因此,癌症的防治与研究在迈入 21 世纪之际,有十分重要的意义。

1.1 肿瘤的概念

肿瘤是一种细胞的异常增生。肿瘤细胞来自正常细胞,但不同于正常细胞,两者在结构、功能和代谢等方面均有明显的区别。肿瘤细胞具有超过正常的增生能力,这种增生和机体不相协调,它与非肿瘤性增生不同,后者常有明显的刺激因素,且增生限于一定程度和一定时间,一旦此因素消除,即不再增生,但如刺激超过一定限度,也可能发生质变,变为肿瘤性增生。上皮性恶性肿瘤称为癌,约占恶性肿瘤的 90% 以上,几乎全身各种组织器官均可生癌。癌细胞不同于正常细胞,一是不受控制地生长繁殖,二是侵犯邻近正常组织并转移到远处的组织器官。近年分子生物学的进步,给肿瘤的概念增加了不少崭新的内容。正常细胞的癌变与其改变了遗传特性有关。细胞的遗传特性取决于细胞核内的染色体,由双螺旋形的脱氧核糖核酸(DNA)构成的染色体内有无数基因。基因是由不同核苷酸连起来的序列,基因可产生特定的蛋白质,而完成其特定的生理功能。一旦基因发生突变,将改变其产生的编码蛋白质的量或功能。如由于某些因素(如化学致癌物、放射线等)改变了细胞内某些基因,其后代细胞将可能变成癌细胞。通常细胞内有两套基因。一类是参与细胞的生长代谢,促进与调节细胞增殖和分化的,如原癌

基因(proto-oncogenes),原癌基因一旦被激活(如基因突变),就会变成致癌的癌基因,有些癌基因促使细胞产生过多的生长因子,导致细胞生长与增殖。另一类是抑制细胞生长增殖的,如肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes),肿瘤抑制基因发生突变,即失去抑制细胞增殖的作用。两方面的紊乱加在一起,细胞将无限制地生长增殖。通常需要多个与控制细胞生长相关的基因突变,癌才得以发生,而这个过程通常是十几年乃至几十年改变积累的结果。同样,癌要变成侵袭性的癌,具有侵犯和转移到其他组织器官的能力,还需要其他基因突变的参与。而所有这些,又牵涉到细胞内和细胞间的信号传递。正常细胞都有一定的寿命,届时即“凋亡”,而癌细胞只要有足够的营养供应,则可一直生长增殖下去。癌的发生,实际上也是“细胞增殖与凋亡失调”的结果。凋亡这个现象同样与某些基因有关。最近发现染色体的末端有一个结构,称“端粒”,染色体每复制一次,细胞每分裂一次,端粒即缩短一点,缩到一定程度,细胞即进入“老年”。而癌细胞可通过某些基因产生端粒酶(正常细胞则无),不断补充端粒的长度,使癌细胞得以无止境地增殖。

癌的发生是一个多因素、多阶段、复杂渐进的过程,不仅有外因,还有遗传因素、免疫状态等宿主因素。在癌被诊断出以前十几年乃至几十年,细胞遗传特性的改变即已开始。最初发生遗传特性改变的细胞在形态上几乎看不出任何异常,随着遗传特性改变的增加,出现增生(hyperplasia),然后有不典型增生(dysplasia),进一步发展成原位癌(in situ cancer)。原位癌发展缓慢,通常经几年甚至更长的时间,才变成侵袭性癌(invasive cancer)。侵袭性癌不断增大,侵犯和破坏正常组织器官,直至生命必需的器官受到严重破坏,病人便死亡^[4]。

1.2 肿瘤学的发展概要

人类与恶性肿瘤打交道尽管已有几千年,但建立在现代科学基础上的肿瘤学则只有百余年历史。临床医学的发展与基础研究的进步密切相关。1543年《人体结构》一书是医学进入器官水平的标志,1858年《细胞病理学》一书使医学进入到细胞水平,1931年的电子显微镜又使医学提高到亚细胞水平,1949年第一个分子病镰形红细胞贫血的发现则是进入分子水平的一个事例^[5]。同样,显微镜奠定了

肿瘤学的病理基础,随着医学的进步,肿瘤学随之进入亚细胞水平以及目前的分子生物学水平的新阶段。肿瘤学不仅成为一门独立的学科,并已进一步形成若干分支。

近百年来,由于病理学、生物化学、免疫学、细胞生物学、分子生物学等的进步,使现代肿瘤学有了长足的进步。细胞培养、杂交瘤、基因工程等技术、裸鼠人癌模型的建立等已成为现代肿瘤学进步的关键。细胞病理学奠定了癌的病理诊断基础;酶学和免疫学的进步推动了肿瘤标记的研究;单克隆抗体的出现提高了癌的诊断水平,并有潜在的治疗价值;解剖学和病理生理学奠定了肿瘤外科的基础;细胞动力学和药代动力学促进了化疗的进步;近年免疫学与生物技术的进步导致癌的第四大疗法——生物治疗的出现,其中基因治疗已进入临床试验。世界范围内癌症的流行病学与病因学研究已初步弄清了一些主要癌症的地区分布和主要的有关因素;分子生物学与其结合,已形成分子流行病学等分支。

1.2.1 临床肿瘤学的发展

在原始人的骨骼上曾发现肿瘤。自有文字记载以来,即有肿瘤的叙述。殷墟出土的甲骨文中已有“瘤”字。我国最早的医书《内经》中,有不少类似肿瘤的记载。如“积聚”(可能含现代的腹部肿瘤如肝癌等)、“噎膈”(可能含现代的食管癌)、“乳岩”(可能含现代的乳腺癌)等。“癌”字最早见于宋代《卫济宝书》(1171年)中。在西方,“cancer”(癌)一词出现较“medicine”(医学)早。“cancer”来源于“crab”(蟹),已形象地表述癌症的浸润转移。用“癌”来翻译“cancer”乃19世纪末的事。临床肿瘤学建立其科学基础主要是在显微镜发现后,尤其是1858年Virchow的《细胞病理学》一书对肿瘤已有基本论述^[1],为临床肿瘤学的发展奠定了基础。

(1) 恶性肿瘤诊断技术的发展^[6]

在细胞病理学的基础上,组织病理学奠定了癌的现代诊断基础。除手术切除标本和活组织检查外,20世纪40年代出现了脱落细胞学;50年代电子显微镜的应用,使肿瘤诊断提高到细胞和亚细胞水平;近年的发展还有组织化学、免疫组织化学等;脱落细胞学又发展到电子计算机控制图像识别;电镜又有扫描电镜、免疫电镜等新发展。

内镜的应用及其后光纤内镜的发展,X线和造影剂的进步,放射性核素扫描技术、脉冲反射式超声

仪的出现以及选择性血管造影技术的问世等,使肿瘤临床诊断水平有了实质性提高。

60年代免疫学的进步,导致以甲胎蛋白(AFP)为代表的肿瘤标记的研究热,出现了针对消化道肿瘤的癌胚抗原(CEA)及其后的糖抗原 19-9(CA19-9),针对前列腺癌的前列腺特异性抗原(PSA),针对鼻咽癌的病毒壳蛋白抗原(VCA)和胚胎抗原(EA)等。

70年代以电子计算机体层摄影(CT)为代表的影像学的兴起及其在80年代的突飞猛进,出现了超声显像、磁共振显像(MRI)、数字减影血管造影(DSA)等等,使肿瘤诊断进入“亚临床期诊断”,1 cm 甚或 0.5 cm 的内脏癌症也不难被检出。

近年分子生物学的进步,使癌症的分子诊断和基因诊断有了可能。

(2) 恶性肿瘤治疗的进步^[6~9]

现代治癌的三大方法——手术、放射治疗和化学治疗,建立于19世纪末和20世纪初,而成为肿瘤的第四大疗法的生物治疗则是本世纪80年代的事。

手术治疗古已有之。如公元7世纪《晋书》有“初帝目有大瘤疾,使医割之”的记述。但现代恶性肿瘤的手术治疗主要可追溯到19世纪初,如1809年 McDowell 切除卵巢肿瘤,1846年 Warren 切除颌下腺癌,1881年 Billroth 开展胃癌切除术,1885年 Weir 切除结肠癌,1890年 Halstead 作乳腺癌手术,1904年 Young 作根治性前列腺癌切除,1906年 Wertheim 作根治性子宫癌切除,1908年 Miles 创经腹会阴直肠癌切除,1910~1930年间 Cushing 开展脑肿瘤手术,1913年 Torek 成功切除胸段食管癌,1927年 Divis 切除肺转移癌,1933年 Graham 对肺癌作单侧全肺切除,1935年 Whipple 作胰腺肿瘤的胰十二指肠切除。至此,人体的多数脏器和一些常见癌症,均已可能用手术切除。

放射治疗的历史略短。1895年 Roentgen 发现X线,1898年 Curie 发现镭,并于20世纪初开始临床应用。1922年 Coutard 和 Hautant 报道喉癌的放射治疗获得疗效。

化学药物治疗也可追溯到远古,我国古代即用“砒”、“雄黄”、“轻粉”等治疗癌症一类疾病。1865年西方用砷剂治疗白血病。正规的化疗始于本世纪的40和50年代。1941年用性激素治疗激素依赖性肿瘤,1945年氮芥用于临床,1948年应用抗代谢类化学药物,在其后的半个世纪中,化疗有了巨大的

发展。

随着癌早期诊断的进步,恶性肿瘤的局部治疗又重新得到重视。如介入放射学(interventional radiology)乃1967年 Margolis 所提出,70年代以后有了蓬勃发展,其技术则可追溯到1953年 Seldinger 所创的经皮穿刺插管技术。通过对供应癌的血管灌注化疗药物,或用栓塞剂阻断癌的动脉血供,已成为肝癌等多种癌症的重要治疗方法。除放射介入外,近年还有超声介入疗法,如肝癌的瘤内无水酒精注射等。应用物理技术的局部治疗还有冷冻治疗、微波治疗等,也都在70年代以后兴起。

肿瘤生物治疗是在肿瘤免疫治疗基础上发展起来的。最早的事例如百年前 Coley 使用混合菌苗(Coley toxin)使肿瘤退缩。近年由于生物技术的快速发展,使肿瘤免疫治疗在理论上、内容上、方法上增添了不少新的内涵,1975年美国国立癌症研究所(NCI)提出生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)的概念。目前的生物治疗概念已扩展为“任何生物学物质或生物制剂的治疗性应用”,其主要内容包括:细胞因子、免疫活性细胞、单克隆抗体及其交联物、肿瘤疫苗、基因治疗等。生物治疗将成为21世纪人类攻克癌症有战略意义的方面。

1.2.2 肿瘤病因与基础研究的发展^[10~14]

19世纪显微镜的应用奠定了对肿瘤组织细胞水平的了解。1889年在大鼠体内诱发出肿瘤,从而建立了实验动物肿瘤学的基础。

20世纪初,肿瘤的家族史被认为可能与遗传有关,并认识到煤灰、鼻咽可致癌。1902年 Freiben 报道放射学医生的手因辐射诱发皮肤癌,这是关于肿瘤病因的较早记载。

1911年发现了 Rous 肉瘤病毒,55年后 Rous 等因此获诺贝尔奖(1966)。当时用一种雌鸡的肿瘤粗提液注入健康鸡而长出相同的肿瘤。1914年 Boveri 提出染色体异常与肿瘤有关。1914年 Yawagiwa 和 Ichikawa 提出慢性机械或化学刺激可致癌,次年用煤焦油成功地在兔耳诱发皮肤癌,开创了化学诱癌的实验研究。1916年还发现雌激素致癌。1928年 Muller 证明X线对果蝇的诱变作用而于1946年获诺贝尔奖。1930年发现从煤焦油中提取的二苯蒽可致癌。1931年 Martland 报道了发光涂料与骨肉瘤、白血病有关,是肿瘤流行病学研究较早的例子。1941年已提出多因素致癌的概念,包括启动剂与促

进剂。同年 Turner 发现大鼠皮下埋入固体物如塑料、炭等可诱癌。1944 年 Rous 提出致癌包括启动过程和促癌过程。1947 年发现氨基偶氮染料可诱发大鼠肝癌,后者成为重要的肝癌模型。

50 年代初,吸烟是肺癌的主要病因已得到证明。1952 年 Boyland 发现致癌物主要作用于 DNA,著名的 Hela 细胞株——人宫颈癌细胞株也在同年建立。次年发现了两种 DNA 肿瘤病毒,即 Gross 的多瘤病毒和 Rowe 的腺病毒。1953 年的另一重要发现乃 Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋结构,为其后的肿瘤基础研究打下基础。著名的“接触抑制”现象在 1954 年被发现,成为正常细胞和恶性细胞的重要行为区别。组织培养也在 50 年代奠定了基础。免疫监视是抑制肿瘤发展的一个重要因素也在 50 年代末被提出。

20 世纪 60 年代肿瘤研究发展加快,在慢性粒细胞白血病患者细胞中发现了第一个特异的异常染色体 Ph。1962 年发现了病毒引起的 Burkitt 淋巴瘤。次年发现了放线菌素 D 对 Rous 肉瘤病毒生长的影响。目前广泛用于癌基因转染研究的 3T3 细胞为 1963 年由 Todaro 和 Green 所建成的小鼠胚胎细胞系。与鼻咽癌有密切联系的 EB 病毒,即 Epstein-Barr 病毒由 Epstein 于 1964 年在 Burkitt 淋巴瘤细胞培养液中所发现。1969 年 Huebner 与 Todaro 发现 RNA 肿瘤病毒的癌基因是产生肿瘤的重要因素,而致癌物、辐射和衰老过程均可能激活这些基因。

20 世纪 70 年代发现一系列重要事件。Baltimore、Dulbecco 和 Temin 因发现在 RNA 肿瘤病毒中有逆转录酶而于 1975 年获诺贝尔奖。1972 年制备出第一个重组 DNA 分子,这使肿瘤实验研究产生革命性变化。先天性免疫缺陷裸鼠肿瘤模型为在活体上研究人癌创造了条件,但 Stutman 发现 3-甲基胆蒽在裸鼠诱发肿瘤的发生率不高于在正常鼠,使免疫监视学说受到冲击。近年常用以检测潜在致癌物的 Ames 试验乃是 1975 年由 Ames 创用的沙门菌测定法。目前广为应用的单克隆抗体则是 1975 年 Kohler 和 Milstein 所建立的,并因此获 1984 年诺贝尔奖。日益受到重视的疱疹病毒与人类肿瘤的关系也有了较全面的认识。1976 年 Bishop 与 Varmus 发现 src 癌基因顺序而于 1989 年获诺贝尔奖。

20 世纪 80~90 年代肿瘤基础研究进展更为迅速。病毒与癌变的关系是一个研究热点,如乙型肝炎

炎病毒(HBV)与肝癌关系的分子水平研究,乳头状瘤病毒(HPV)与宫颈癌关系的研究等。癌细胞分子生物学研究有了重大进展,由于对癌基因/抑癌基因和生长因子(Cohen 与 Levi-Montalcini 于 1986 年因此获诺贝尔奖)及其受体的研究,使癌变的分子机制获得进一步的资料,癌变机制研究在癌基因激活和抑癌基因失活两方面都有所深入。近年细胞跨膜信号传导机制研究进入肿瘤研究领域,使癌基因/抑癌基因和生长因子及其受体在癌变中的作用获得进一步解析,它从细胞膜与细胞核间的联系通路及其调节机制入手,进一步揭示细胞转化和恶性演进的本质。1972 年 Kerr 等提出的“凋亡”(apoptosis),近年又重新受到重视,它使癌变机制获得新的解析,也为控制癌症提出新的思路,为此,进行了凋亡相关基因的研究。糖蛋白糖链结构异常与癌症关系的研究也受到重视。这期间“端粒和端粒酶”(telomeres and telomerase)的发现,进一步解析了为何癌细胞可以“永生”。1990 年 Wilms 肿瘤的基因被克隆以来,还有一些癌的基因被克隆,如神经纤维瘤 I 型基因被克隆。结肠癌中染色体 18q 基因亦获得鉴定,反映肿瘤基础研究在染色体基因水平已经有所深入。肿瘤细胞对化疗的耐药也深入到耐药基因(MDR)的研究。近年,癌转移的分子机制及其防治的基础研究已成为一个越来越热的领域,其中肿瘤血管的研究成为突出的热点,最近人们找到一类很强的抑制血管生成物——angiostatin 和更强的 endostatin^[14]。

1.3 我国肿瘤防治与研究概述^[1]

1931 年在上海建立了镭锭医院,但仅进行少数临床治疗。我国肿瘤事业的发展始于 50 年代,近半个世纪以来,已建立起较完整的肿瘤防治机构、肿瘤医院和基础研究基地,并形成了有我国特色的防治结合、基础与临床结合、中西医结合的肿瘤防治研究事业。

20 世纪 50 年代我国肿瘤防治工作由临床起步,积累了较多的临床经验,并在 50 年代末召开了全国性肿瘤会议。60 年代的特点是临床与基础并进。我国在世界上较早建立起肝癌细胞系,临床上积累了较大系列的肿瘤手术切除病例,对肿瘤病理也有系统研究。这些工作的精华已反映在 1962 年第 8 届国际癌症大会上。第 2 届全国肿瘤会议也在 60 年代中期召开。1968 年周恩来总理发出的征