

“十三五”国家重点出版物出版规划项目

Abeloff's Clinical Oncology

临床肿瘤学

第5版

原著者

John E. Niederhuber

James O. Armitage

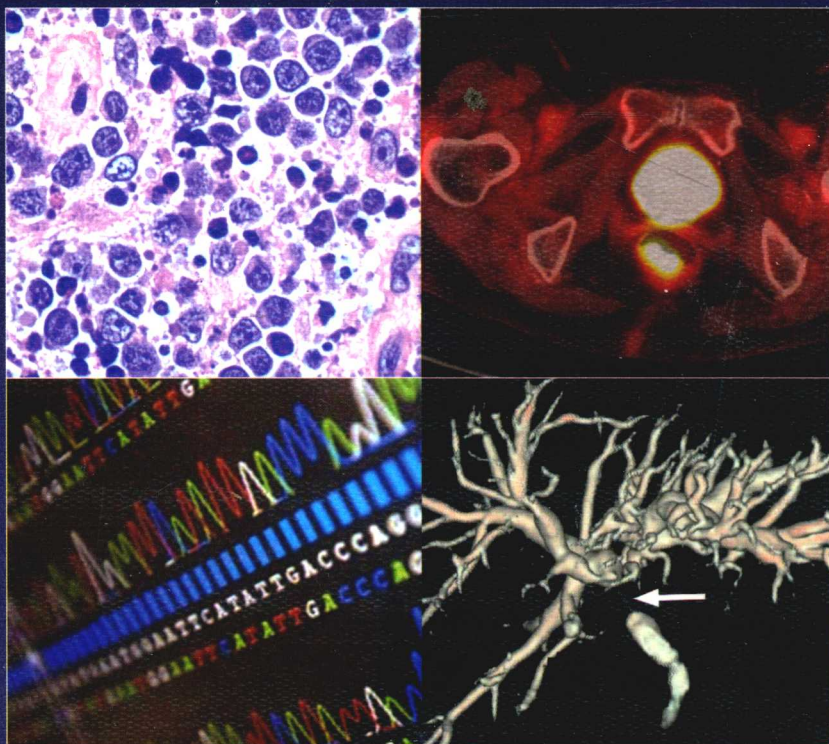
James H. Doroshow

Michael B. Kastan

Joel E. Tepper

主译 孙燕

(下卷)



ELSEVIER



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

Abeloff's
Clinical Oncology

临床肿瘤学

(第 5 版)

原著者 John E. Niederhuber
James O. Armitage
James H. Doroshow
Michael B. Kastan
Joel J.

主 译 孙 燕

(下 卷)



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

0735392

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤学：全2册 / (美) 尼德胡贝尔 (Niederhuber, J.E.) 等原著；孙燕译. —5版.
—北京：人民军医出版社，2016.9
ISBN 978-7-5091-8611-4

I. ①临… II. ①尼… ②孙… III. ①肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第046654号

策划编辑：高爱英 姚磊 马凤娟 文字编辑：黄维佳 韩志 陈鹏 责任审读：王三荣

出版发行：人民军医出版社 经 销：新华书店

通信地址：北京市100036信箱188分箱 邮 编：100036

质量反馈电话：(010) 51927290；(010) 51927283

邮购电话：(010) 51927252

策划编辑电话：(010) 51927242

网址：www.pmmp.com.cn

印、装：三河市春园印刷有限公司

开本：889 mm×1194 mm 1/16

印张：151 字数：4156千字

版、印次：2016年9月第5版第1次印刷

定价(上、下卷)：1000.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书，凡有缺、倒、脱页者，本社负责调换

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

#08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

Abeloff's Clinical Oncology 5/E

Copyright 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

ISBN-13: 9781455728657

This translation of Abeloff's Clinical Oncology 5/E by John Niederhuber, James Armitage, James Doroshow, Michael Kastan and Joel Tepper was undertaken by People's Military Medical Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Abeloff's Clinical Oncology 5/E by John Niederhuber, James Armitage, James Doroshow, Michael Kastan and Joel Tepper 由人民军医出版社进行翻译，并根据人民军医出版社与爱思唯尔（新加坡）私人有限公司的协议约定出版。

临床肿瘤学，第5版，下卷，孙燕 主译

ISBN: 978-7-5091-8611-4

Copyright 2015 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.

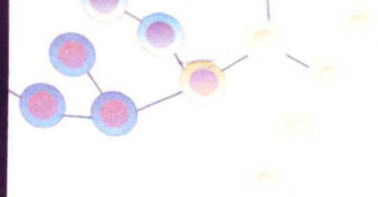
This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. (other than as may be noted herein)

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 People's Military Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

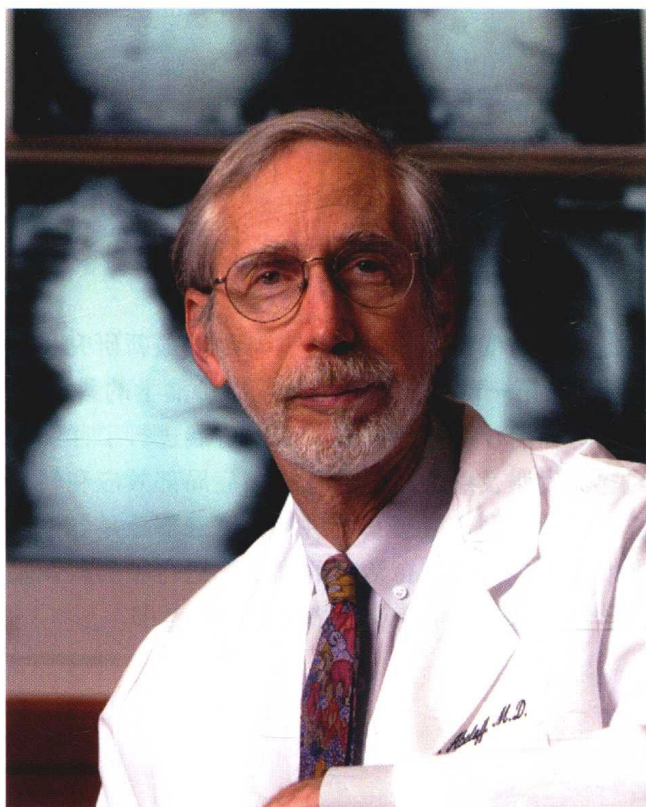
著作权合同登记号：图字 军 -2015-177 号



内容提要

本书是一部国际经典的肿瘤专业参考书，对肿瘤的最新研究和临床应用现状进行了详细阐述。全书分三大部分，第一部分主要着眼于临床肿瘤学的科学基础，对癌症的生物学、发生和诊断、癌症的预防和治疗及癌症的相关研究进展进行了详细的介绍；第二部分对癌症治疗和治疗中的问题、代谢及癌症副综合征、癌症局部效应和转移、癌症治疗导致的并发症、癌症特殊人群等各种问题进行了系统讲解；第三部分是各论，详细讲解全身各种肿瘤的诊断、治疗。本书强调多学科综合治疗的理念，适合肿瘤科及临床各相关学科医生及肿瘤学研究人员阅读学习，是肿瘤学专业人员必备的参考书。

纪念 Abeloff 教授



Martin D. Abeloff 博士 (1942–2007)

Martin D. Abeloff 博士是本书的首创主编。他毕生献身于癌症病人的诊疗和对于进修医师、住院医师及医学生的教学工作。他是位机敏而有爱心的临床医师。他在学生和年轻同行的心目中是一位卓越的领导和受人爱戴的良师益友。

1942年4月4日Abeloff出生于美国宾州的Shenandoah。就读于约翰·霍普金斯大学并在1963年获学士学位，1966年获医学博士学位，次年他在芝加哥大学医学院医院实习，1971年他回到巴尔的摩专攻临床肿瘤学，从此开始了他毕生在约翰·霍普金斯医院的专业生涯，并于1990年晋升为内科教授。他在不同时期曾担任进修培训项目主任、内科肿瘤学主任、癌症中心的临床主任、约翰·霍普金斯医院的首席肿瘤学家。1992年被任命为约翰·霍普金斯癌症中心的第二任主任，以后通过他的努力癌症中心更名为Sidney Kimmel综合癌症中心。

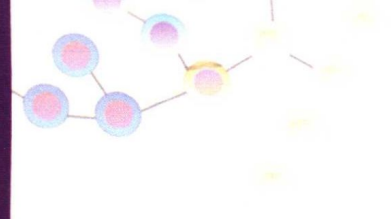
Abeloff在担任癌症中心主任期间，致力于推广多学科综合治疗的理念，并开始为肿瘤学医师、

基层全科医师和正在接受培训的医师编写肿瘤学教科书。1995年《临床肿瘤学》(第1版)出版，受到广泛欢迎。目前已经成为临床肿瘤学医师的基本参考书。

在《临床肿瘤学》(第5版)的编写中我们传承了他的理念，追求更好、独特而又易懂的风格，从而希望下一代临床肿瘤学家能够铭记他的睿智和领导才华。

我们继承Abeloff的遗志继续努力编好本书，这是他留给医学界公认的财富，并以此作为对他最好的纪念。《临床肿瘤学》将继续为广大读者服务，并纪念这位杰出的已故医师楷模。

John E. Niederhuber, MD
James O. Armitage, MD
James H. Doroshow, MD
Michael B. Kastan, MD, PhD
Joel E. Tepper, MD



译者审校委员会

主 任 张金哲

副 主 任 (以姓氏笔画为序)

于金明 马 军 王明荣 季加孚 赵玉沛 赫 捷

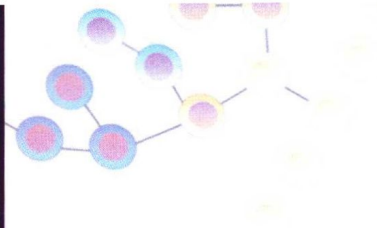
委 员 (以姓氏笔画为序)

于世英	于金明	万经海	马 飞	马 军	马建辉
王 涛	王 燕	王子平	王杰军	王明荣	王佳玉
王建卫	王绿化	王晰程	牛晓辉	石远凯	石菊芳
邢力刚	毕 楠	朱 军	刘 鹏	刘 巍	江泽飞
许 杨	孙 燕	寿建忠	李 青	李 健	李子禹
李长岭	李文斌	李树婷	李晔雄	李峻岭	李萍萍
杨 林	步召德	吴 宁	吴令英	吴晓江	邱 林
何小慧	邹小农	沈 琳	宋 韦	宋玉琴	张 彬
张 清	张 频	张 霁	张太平	张金哲	张树人
武爱文	罗 杨	罗 健	季加孚	依荷巴丽	迟
周生余	周立强	周志祥	周爱萍	郑胡镛	赵玉沛
郝佳洁	郝学志	胡兴胜	秦 燕	袁 芃	袁家佳
沈 琳	徐宁志	徐兵河	郭 军	黄 遥	黄 镜
董 梅	韩晓红	雷承志	赫 捷	蔡建强	樊 英

主 译 孙 燕

主译助理 (以姓氏笔画为序)

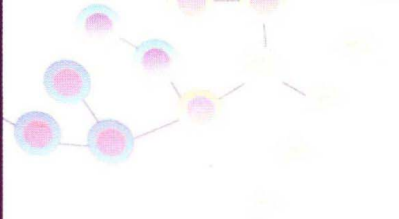
马 飞 王 燕 代 妮 张和平 韩晓红 樊 英



译者 (以姓氏笔画为序)

于世英	于佳怡	于金明	于靖蓉	万经海	马 飞	马 军	马 珂
马 梦	马 赛	马建辉	王 征	王 孟	王 玺	王 涛	王 琴
王 湛	王 燕	王子平	王文娜	王心慰	王玉栋	王玉婕	王邦彦
王守正	王杰军	王明荣	王佳玉	王建卫	王荣荣	王胤奎	王洪岩
王宽宇	王家圆	王焕民	王绿化	王雅雯	王晰程	王慧茹	牛晓辉
毛丽丽	孔建新	邓秀文	邓振领	石 峰	石 超	石远凯	石菊芳
田甜甜	史幼梧	冉宇靓	代 杰	代 敏	白 雪	冯 瑾	邢力刚
毕 楠	朱 军	朱 琳	朱安婕	朱思娴	刘 秀	刘 莉	刘 鹏
刘 毅	刘 巍	刘生伟	刘雨桃	刘昂斯	刘科宇	齐 菲	关有彦
江泽飞	汤 欢	安菊生	许 杨	孙 婧	孙 越	孙 燕	孙永琨
寿建忠	杜 歌	杜春霞	李 宁	李 青	李 倩	李 健	李 望
李 斌	李 蒙	李 楠	李 蔚	李 霓	李子禹	李长岭	李文斌
李亚健	李伟娟	李阳芳	李怡倩	李学记	李树婷	李晓宇	李晔雄
李峻岭	李继业	李萍萍	李梅影	杨 菁	杨 林	杨 佳	杨 晟
杨广健	杨荔艳	连 斌	步召德	吴 宁	吴 巍	吴大维	吴令英
吴艳红	吴晓雯	邱 林	何 洁	何小慧	何雨沁	何曦冉	佐 晶
余以洲	邹 军	邹 兵	邹小农	汪 麟	沈 琳	沈胤晨	宋 韦
宋 华	宋 岩	宋文娅	宋玉琴	张 明	张 岩	张 彬	张 清
张 博	张 频	张 霁	张 燕	张太平	张功逸	张宁宁	张弘纲
张亚冰	张兴茂	张叔人	张罗欣	张金哲	张树人	张盼盼	陈 济
陈闪闪	林小婷	郑 博	罗 杨	罗 健	季加孚	依荷巴丽	迟 萍
金 玲	金 韬	郑 莉	周 婷	周生余	周立强	周志祥	周爱萍
郑 闪	郑文献	郑胡镛	郑翠玲	孟肖利	赵 丹	赵 灿	赵玉沛

郝佳洁 郝学志 郝晓鹏 荣庆林 胡珂 胡兴胜 胡南林 胡俊杰
柏瑞 饶洁 姜威 姜时雨 秦燕 秦莉莉 袁芃 袁光文
袁家佳 莫红楠 桂林 贾静 钱海鹏 徐宁志 徐兵河 高振华
郭军 陶云霞 黄玉 黄华 黄昱 黄爽 黄遥 黄镜
黄曼妮 曹传振 常晓峰 梁建伟 彭慧 葛赛 董梅 蒋姍彤
韩伟 韩晓红 韩淑燕 程梅 程焕臣 舒雄 曾维根 雷承志
蔡建强 管秀雯 翟晓宇 樊英 潘蓓青 戴五敏



原著前言

近年来，与癌症相关的全基因序列变异和基因组发现结构异常，包括对于下游蛋白质结构和功能的海量新资料像雪崩一样迅速涌现，我们正在认识和确定导致癌症启动和发展过程中的特异性驱动通路。编写本书第4版的时候尚处于全基因测序的初期。目前我们正在学习的是，各个器官都具有多个肿瘤亚型。事实证明，每一位病人和他们的肿瘤可能都是独特的。对于肿瘤进展通路和独特的细胞间通信通路方面变异的探索还处于初期阶段，但这很可能将提供我们高效干预的机会。我们对于宿主组织和肿瘤生长、侵袭与转移的关系也有了进一步的深入了解。同时，对于肿瘤的微环境基因表达的异常，如何导致肿瘤生长、侵袭和远处播散的新知识也为治疗性干预提供了新机会。目前，有令人鼓舞的新证据支持在肿瘤内具有特别的细胞亚型“多能性干细胞”，是维持肿瘤生长、播散的关键。总览这些进展使我们相信：有些癌症是可以预防的；另一些则可能通过早期发现得到有效的控制。这必然将转化为我们制服癌症的新成果。

本书第5版将介绍这些令人鼓舞的科学基础、转化医学、临床和流行肿瘤学方面的进展。每一章开始就首先总结这些突出的新进展，在最后专家自我评估的问题中我们会再次强调。所以，熟悉这些将帮助大家比较容易地通过专家认证考试。除了对文献与最新临床研究的介绍，作者对于一些特殊问题还将提出自己的见解。

在现阶段，除了这些进展以外，癌症的诊断有时对于病人和家属仍然存在困惑。我们的目标是提供一本最实用、容易理解和能引人入胜的临床肿瘤学参考书。当然本书对学生、培训对象、临床肿

瘤学的各科专家同样有用，也适用于其他医学领域和每日处理肿瘤病人的各科医师。我们希望广大读者在阅读时注意这本专著中已经适当地重视科学基础、临床医学和人文方面的平衡。以便读者能更好地预防、诊断和有效地治疗癌症病人。

本书编者要体现的是多学科综合处理原则。不但今天是，而且将来也是我们处理癌症病人的基本准则。参加本书编写的各位专家，无论是外科、儿科、放射治疗科、内科和血液肿瘤的专家，在本书中都体现对病人合理多学科处理的原则。很多章节都是几位不同专业的专家合作完成的。在编写过程中，我们遵循的原则是将最好的权威性内容写入本书。因此我们深切感谢各位杰出的专家对本书第5版做出的贡献，他们的辛勤和有见解的劳动将他们的知识和经验写入本书，使得《临床肿瘤学》（第5版）得以完成。

致 谢

本书第5版是各位作者与爱思维尔公司紧密动态合作的成果。在很大程度上我们受惠于 Taylor Ball 和 Kathleen Schlom 两位专家建设性的投入和指导，使得本书编写的原则能够实现。最后我们还要感谢本书各位作者对本书的无私奉献和抽出宝贵时间按计划完成，当然还有他们特别的友好态度。

John E. Niederhuber, MD

James O. Armitage, MD

James H. Doroshow, MD

Michael B. Kastan, MD, PhD

Joel E. Tepper, MD



中文版前言

近半个多世纪以来,随着医疗技术的发展,使很多过去的常见病得到控制,但由于环境污染、不良生活习惯等影响,肿瘤在全球卫生工作中的地位越来越重要。根据2015年发布的数据(GLOBOCAN)全球癌症发病人数为1410万,排在前三位的是肺癌、乳腺癌、大肠癌;死于癌症的820万,最主要的是肺癌、肝癌和胃癌。我国2015年的资料表明我国在2011年新发现的癌症病人估计为3 372 175人,最多的是肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌和食管癌;死亡人数为211 304,依次为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和大肠癌。已经连续几年居于居民死亡原因的首位。所以如何预防降低发病率和如何积极治疗降低死亡率成为我国临床肿瘤学界的梦想和努力目标。

本书是美国公认的三部肿瘤学经典参考书之一。其他两部分别是由James F. Holland和Emil Frei III两位卓越的肿瘤学元老主编的《Cancer Medicine (癌症医学)》(目前已经出了第8版)和由Vincent T. DeVita, Jr, Samuel Hellman和Steven A. Rosenberg主编的《Cancer, Principles & Practice of Oncology》(1982年第1版,目前已经出到第9版)。这些经典参考书都是由权威专家主持邀请全国专家集体完成的,另一重要的特点就是不断更新,后继有人才具有生命力。这三部重磅参考书自问世以来都已经更新多次。

《临床肿瘤学》(第5版)出版时,这本书的首任主编Abeloff教授已经在2007年离世。Abeloff教授(1942–2007)生前是美国著名Johns Hopkins大学的肿瘤中心主任,首席肿瘤专家和研究生院院长。为了专科教育的需要,内容以新颖实用和强调多学科综合治疗为特点。第5版由全球321位学者编写。包括基础和临床医学的各个方面。第一部分为临床肿瘤学的科学和基础;第二部分为癌症和治疗的常见问题;第三部分为各种肿瘤的临床表现、诊疗和规范。内容涵盖了肿瘤基础和临床研究的新进展。具有很高的指导意义,被媒体誉为“临床肿瘤学的圣经”。

正如第5版英文版序言中所述,编者敏锐地

看到导致癌症发生、发展的分子生物学事件,通过基因组学的研究将有可能找出导致癌变、浸润、播散的关键基因的变异。因之内容比较新颖,包括很多分子生物学的研究成果。各章均把最新的研究进展放在每一章的最前面,又在最后自我评估,参考价值较大。我们希望本书中文版能满足从而提高我国同行学习新进展和提高临床诊疗水平的需求。

今天,临床医学处于一个重要的转折时代。从上个世纪末学术界就定位21世纪临床医学将摆脱经验模式,进入“循证医学时代”。因之如何将实验研究,将很多偶然发现通过临床试验转化为临床实践成为主要任务。而且将循证医学成果纳入临床实践使得临床医学“规范化、个体化”。这就是我们正在推动的工作。

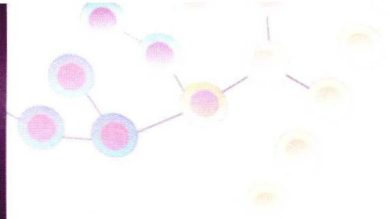
近20年来生命科学发展迅速,分子生物学特别是基因组学的发展把我们带进“精准医学”的时代。在我看来,精准医学应当是分子生物学或基因水平的诊疗个体化。是我们进一步提高预防和临床诊疗水平的崭新基础。但精准医学不能脱离循证、规范与个体化的实践。

十分感谢参与翻译、审校的各位专家。大家理解翻译权威参考书是个十分艰巨的任务。除了对原著的正确理解以外,还要用通俗易懂我们常用的语言写出来。这无疑是考验我们的专业知识和语言能力。我们感谢人民军医出版社各位编审细致修订本书全文。当然我们也十分高兴,能将国际最前沿的新知识和临床实践经验介绍给我国广大同行,并希望从而提高大家对病人的服务水平。

中国医学科学院肿瘤医院 主任医师 教授
中国工程院 院士



2016年1月



致中国读者

我们的中国同行将《临床肿瘤学》(第5版)译成中文,是本书的编者和很多参与本书编写的专家们的极大荣誉。在此,对各位译者为使本书呈现给广大从事临床肿瘤学工作的各个领域的中国同行所付出的努力表示衷心感谢。将本书译成中文不但非常适时,而且也反映了我们自20世纪80年代早期以来两国临床肿瘤学家非常紧密的合作成果。中美两国合作在流行病学、公共卫生、癌症预防和研究培训方面的历史故事及所取得的重要成果是全球瞩目的范例。实际上,这样临床上的伙伴关系和研究方面的合作故事仍在延续并不断扩大。目前美国国立肿瘤研究所(NCI)的研究人员有20%是来自中国。

我有幸在担任NCI所长期间在2009年访问过北京,庆祝在1979年由卡特总统和邓小平总理共同签署中美科学技术合作协议30周年。在那不久,在当年11月就由NCI美国所长Arthur Upton和中国医学科学院肿瘤研究所/肿瘤医院院长和副院长共同签署了肿瘤学方面的合作协议。当时李冰副院长全力支持两国科学技术和教育方面的合作。在美国NCI方面流行病学家Joseph F. Fraumeni, Jr. 博士是访问中国的美国科学代表团成员,他与以李冰为首的中国同行签订和启动了很多重要合作项目。李冰和Fraumeni共同完成的第一项工作就是绘制《中华人民共和国癌症死亡分布图》,其中发现了肺、食管和胃癌的高发区。这些重要的基础

信息导致了我们在进一步了解这些高发区可能的病因,验证环境因素和生活习惯在癌症发生中的作用方面的合作研究。其中最好的范例是对于不吸烟妇女肺癌的研究。上海和沈阳地区女性肺癌的发病率比美国和中国其他地区高数倍。研究证实了与家中烹调用煤、常住地有露天煤矿相关。在这些研究成果的基础上,通过改善室内烹调用煤炉或移到室外烹调,使女性肺癌的发病率显著下降。这些研究阐明了煤燃烧过程中有些化学物具有致癌作用。今天,我们正在通过应用新一代全基因测序技术进一步阐明这些病人基因组学的变异来诠释遗传易感性和导致这些肺癌发生的基因易感性与基因-环境交互作用的机制。

癌症是全球性挑战,我们必须合作共同面对这一挑战,包括中美两国间的合作。本书内容涵盖了临床肿瘤学的各方面的主要原则,对临床肿瘤学医师、初级保健医生和正在接受培训的医生们都同样具有参考价值。我们最大的愿望是能与各国的同行分享这些新知识,从而降低全球癌症的负荷。我对我们的中国同道所做的努力表示赞赏。感谢你们使本书能呈现给我们的中国读者。

John E. Niederhuber, 博士,
《临床肿瘤学》(第5版)资深主编



目 录

第一部分 临床肿瘤学的科学基础

第一篇 生物学和癌症 2

第 1 章	癌症研究的分子生物学技术	2
第 2 章	细胞信号	23
第 3 章	细胞微环境与肿瘤转移	45
第 4 章	细胞周期调控	58
第 5 章	癌细胞死亡的病理生理学	79
第 6 章	肿瘤免疫学	89
第 7 章	干细胞, 细胞分化和肿瘤	110
第 8 章	肿瘤血管间质生物学	120

第二篇 癌症的发生 140

第 9 章	环境因素	140
第 10 章	DNA 损伤应答信号通路与癌症	155
第 11 章	病毒和人类癌症	168
第 12 章	遗传因素: 遗传性癌易感综合征	185
第 13 章	恶性肿瘤遗传学及表观遗传学的改变	206
第 14 章	免疫缺陷与癌症	224

第三篇 肿瘤诊断 231

第 15 章	肿瘤诊断中的流式细胞术	231
第 16 章	血液肿瘤的 WHO 分类	239
第 17 章	病理学, 生物标志物和分子诊断学	247
第 18 章	影 像	274

第四篇 癌症预防与治疗 306

第 19 章	生物统计学和生物信息学在临床试验中的应用	306
第 20 章	肿瘤临床试验的支持系统	320
第 21 章	肿瘤及医疗政策	328
第 22 章	癌症遗传易感基因的发现和特征描述	335
第 23 章	癌症预防、筛查和早期诊断	349

第 24 章	尼古丁依赖: 治疗现状和发展前景	395
第 25 章	癌症的外科干预	408
第 26 章	血管通路的建立和维持	418
第 27 章	放射治疗学基础	430
第 28 章	癌细胞的靶向治疗: 分子靶向药物的时代	464
第 29 章	癌症药理学	476
第 30 章	造血干细胞移植	526
第 31 章	肿瘤基因治疗	535
第 32 章	治疗性抗体与免疫佐剂	553
第 33 章	补充与替代医学	567

第二部分 癌症和治疗中的常见问题

第一篇 血液学问题与感染 580

第 34 章	临床肿瘤治疗中的血细胞生成异常	580
第 35 章	与癌症相关静脉血栓栓塞的诊断、治疗和预防	591
第 36 章	癌症患者的感染	614

第二篇 代谢与癌症副综合征 636

第 37 章	高钙血症	636
第 38 章	肿瘤溶解综合征	647
第 39 章	神经系统副肿瘤综合征	653
第 40 章	癌症相关疼痛	665
第 41 章	癌症恶病质	678
第 42 章	恶心与呕吐	684
第 43 章	口腔并发症	694
第 44 章	抗癌治疗的皮肤毒性	709
第 45 章	疲 劳	739
第 46 章	临终前病人的照顾	745

第三篇 癌症局部效应与转移 759

第 47 章	急性腹痛、肠道 / 胆道梗阻与瘘管	759
第 48 章	上腔静脉综合征	770

第 49 章	脊髓压迫症	779	第 76 章	小肠癌	1405
第 50 章	脑转移与肿瘤性脑膜炎	790	第 77 章	结直肠癌	1412
第 51 章	骨转移瘤	805	第 78 章	直肠癌	1483
第 52 章	肺转移	832	第 79 章	肛管癌	1512
第 53 章	肝转移	847	第 80 章	肝癌和胆管癌	1525
第 54 章	恶性积液	864	第 81 章	胰腺癌	1552
第四篇	癌症并发症	876	第 82 章	肾 癌	1572
第 55 章	癌症病人的康复	876	第 83 章	膀胱癌	1608
第 56 章	带癌生存	883	第 84 章	前列腺癌	1628
第 57 章	神经系统并发症	892	第 85 章	阴茎癌	1667
第 58 章	抗肿瘤治疗的肺部并发症	917	第 86 章	睾丸癌	1677
第 59 章	癌症治疗对心脏的影响	931	第 87 章	宫颈癌、外阴癌和阴道癌	1712
第 60 章	生殖系统并发症	950	第 88 章	子宫内膜癌	1758
第 61 章	内分泌并发症	962	第 89 章	卵巢癌	1777
第 62 章	第二原发癌	971	第 90 章	妊娠性滋养细胞疾病	1803
第五篇	特殊人群	982	第 91 章	乳腺癌	1820
第 63 章	老年人群的癌症：生物学、预防和 治疗	982	第 92 章	骨的肉瘤	1893
第 64 章	妊娠期的特殊问题	993	第 93 章	软组织肉瘤	1958
第 65 章	获得性免疫缺陷综合征和癌症	1007	第 94 章	原发灶不明肿瘤	2002
第三部分	各系统肿瘤		第 95 章	小儿实体瘤	2016
第 66 章	中枢神经系统肿瘤	1022	第 96 章	儿童白血病	2065
第 67 章	眼、眼眶和附件	1097	第 97 章	儿童淋巴瘤	2095
第 68 章	头颈部癌	1134	第 98 章	成人急性白血病	2115
第 69 章	黑色素瘤	1169	第 99 章	骨髓增生异常综合征	2135
第 70 章	非黑色素瘤皮肤癌：基底细胞癌 及鳞状细胞癌	1193	第 100 章	骨髓增殖性肿瘤	2160
第 71 章	内分泌系统肿瘤	1217	第 101 章	慢性粒细胞白血病	2176
第 72 章	肺癌：非小细胞肺癌与小细胞肺癌	1253	第 102 章	慢性淋巴细胞白血病	2192
第 73 章	胸膜和纵隔肿瘤	1315	第 103 章	毛细胞白血病	2216
第 74 章	食管癌	1330	第 104 章	多发性骨髓瘤与相关疾病	2228
第 75 章	胃和胃食管交界处癌	1369	第 105 章	霍奇金淋巴瘤	2262
			第 106 章	非霍奇金淋巴瘤	2280
			第 107 章	皮肤 T 细胞淋巴瘤和皮肤 B 细胞 淋巴瘤	2314
			第 108 章	成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤	2333
			索 引	2352	

特别说明：书中部分图片的版权属于第三方（期刊杂志社或参编者个人），我社未能获得中文版权，故未做翻译。
读者如需与译者交流，可发邮件到 34113850@qq.com。下载原著参考文献可登录 www.pmp.com.cn/r/lczlx



第 69 章

黑色素瘤

Tara C. Gangadhar, Leslie A. Fecher, Chris J. Miller, Giorgos Karakousis, Robert Vonderheide, George Xu, Lynn M. Schuchter / 著

白雪 李晓宇 周莉 于佳怡 / 译、校

重点概要

发病率

- 在过去的十几年中，黑色素瘤的发病率显著升高。在美国，每年约有 76 250 例新确诊的侵袭性黑色素瘤患者，据估计在一生中，每 36 个美国男性中就有 1 人会诊断为黑色素瘤，在女性中该比例为 1/55。

生物学特性

- 紫外线暴露与黑色素瘤具有较强的相关性，此外，皮肤白皙、毛发色泽较浅、阳光暴露倾向、多发良性或不典型痣者发生黑色素瘤的危险性升高。约 50% 的黑色素瘤患者具有体细胞 BRAF 基因活化突变。原发病灶重要的病理学特征包括厚度(毫米)、是否存在溃疡、有丝分裂率。上述特征均具有预后价值。

分期评估

- 对于任何可疑的、新出现或新近发生变化的病灶需要行全层活检，推荐切除活检。最新的美国癌症联合会(AJCC)分期系统包括原发性灶厚度、溃疡存在与否、转移淋巴结数目、淋巴结转移的具体情况(镜下转移或临床可触及)，以及是否发生远处转移。影像学分期评估范围依据复发风险而定。通常来说，CT、PET-CT 成像技术可应用于Ⅲ期黑色素瘤患者中。

初始治疗

- 手术是黑色素瘤主要的治疗手段。为了获得局部控制，所有的黑色素瘤原发灶都应进行局部扩大

切除术。扩切范围取决于原发灶的厚度。前哨淋巴结示踪对于明确黑色素瘤分期具有意义，同时也可提供预后相关信息。对于黑色素瘤的厚度大于 1mm，或厚度小于 1mm 但伴随溃疡或者有丝分裂率大于 $1/\text{mm}^2$ 的患者推荐进行前哨淋巴结活检。而对于存在高危因素(如厚度 $> 0.75\text{mm}$ ，淋巴血管受侵，或者 Clark 分级Ⅳ级)的患者可考虑进行前哨淋巴结活检。对已知淋巴结受侵的患者而言，目前的标准治疗为区域淋巴结清扫术。

辅助治疗

- 对于具有高危因素的术后患者(存在淋巴结转移或原发灶厚度 $> 4\text{mm}$)，可采用大剂量干扰素 α 行辅助治疗。除此之外，对于Ⅲ期或者高危Ⅱ期的黑色素瘤患者而言，还可选择观察或参与临床试验。

转移性黑色素瘤的治疗

- 转移性黑色素瘤患者的中位生存时间为 9~12 个月。治疗方案包括分子靶向治疗、免疫治疗、细胞毒性化疗和参与临床试验等。所有进展期黑色素瘤患者都需进行肿瘤组织的 BRAF V600E 突变检测。突变阳性是 BRAF 抑制药靶向治疗的疗效预测指标。免疫治疗包括 CTLA-4 抑制药伊匹单抗(ipilimumab)、高剂量白细胞介素 2 及临床试验。细胞毒性化疗包括以达卡巴嗪或替莫唑胺为基础的治疗。所有的患者都需要考虑支持对症治疗；脑转移的患者需要依据肿瘤的大小和数量行手术切除和(或)放疗。

引言

黑色素瘤是常见的恶性肿瘤之一，美国的黑色素瘤发病率有逐年增高的趋势。暴露于紫外线照射(UVR)是黑色素瘤的关键危险因素。确诊的中位

年龄为 61 岁。黑色素瘤的早期诊断率较高，早期诊断者生存率高，往往仅需手术切除即可。在早期及时准确的诊断和治疗可以降低黑色素瘤的发病率和病死率。鉴于进展期黑色素瘤患者预后差、对传统的系统性治疗不敏感，因而改良治疗方案显得尤

为重要。近年来，对黑色素瘤患者常见的体细胞突变的发现提高了人们对黑色素瘤生物学的认知，推动了一系列全新靶向药物的研发。对免疫调节机制认知的逐渐深入，也推动了免疫治疗的不断发展。本章主要阐述黑色素瘤的流行病学、生物学及临床处理方法。黑色素瘤患者的治疗需要由包括皮肤科、病理科、外科及肿瘤科医师在内的多学科综合团队来完成。

流行病学

1985—2009 年，黑色素瘤的发病率以平均每年 2.9% 的速度递增。2012 年，美国预计有 76 250 例男性和女性被确诊患有黑色素瘤。男性和女性在一生中出现黑色素瘤的危险概率分别高达 1/36 和 1/55。黑色素瘤成为在男性中排名第 5 位，女性中排名第 6 位的常见恶性肿瘤。尽管增长的速度低于发病率，但黑色素瘤的病死率也在逐年增加。据估计，2012 年美国将有 9180 例患者死于黑色素瘤。

黑色素瘤的危险因素

通过对危险因素的评估，医师可以识别出最可能从强化宣教和密集监测中获益的人群，以便及时地预防和发现早期的黑色素瘤。本段主要讨论黑色素瘤包括人口学、环境、表型和基因等方面的危险因素。

人口学危险因素

年龄是黑色素瘤的危险因素之一，黑色素瘤的发病率随着年龄增长逐渐增加。诊断黑色素瘤的中位年龄为 61 岁，大多数病例诊断时均在 45 岁以后；然而确诊的年轻人也占到了所有患者的 20%。较浅的肤色也是黑色素瘤的危险因素，美国的大部分病例是非西班牙裔白色人种。一生中黑色素瘤的发生率男性要高于女性。但不同年龄组间患病率的性别差异有所不同：40 岁以前，女性高于男性；而在 40 岁以后，男性的患病率几乎是女性的 2 倍。

环境危险因素——紫外线辐射和阳光照射

大多数黑色素瘤均与紫外线辐射暴露有关，紫外线辐射是导致黑色素瘤发病的主要环境因素。紫外线 B(UVB)和紫外线 A(UVA)辐射均有致癌性，可导致黑色素瘤的发生。数项流行病学研究支持了上述结论，研究表明居住于赤道附近或高海拔地区，或是长期暴露于紫外线辐射下的人们患黑色素瘤的风险性增加。一项前瞻性的研究同样证实了紫

外线辐射与黑色素瘤危险性升高之间存在联系。照射强度（晒伤或不晒伤）、频率、接受暴露的年龄均会对紫外线辐射的危险性产生影响。间断的高强度的紫外线辐射和晒伤均可增加患黑色素瘤的患病风险，且风险具有累积效应。数项研究着重于研究童年紫外线辐射量与黑色素瘤发病风险之间的正相关性，但事实上，不仅仅是童年期，一生中其他时期暴露于紫外线辐射程度的增加同样会增加黑色素瘤的患病率。黑色素瘤最常见的发病部位，在男性为躯干，而在女性为腿部，这与上述区域常常受到间歇性、高强度紫外线辐射相符合。紫外线辐射的慢性暴露同样可增加黑色素瘤的患病风险。与间断性高强度紫外线暴露不同，慢性紫外线辐射史常见于上肢、头颈部的黑色素瘤患者。暴露于人造紫外线辐射同样会造成黑色素瘤的患病率升高。人造紫外线辐射治疗最常用于免疫相关疾病，如牛皮癣和过敏性皮炎。口服 8- 甲氧基补骨脂素 -UV-A 治疗增加了黑色素瘤的患病风险。为加深肤色所采用的日光浴床（主要发射 UVA）是人工紫外线暴露更为常见的来源，也带来了巨大的公共健康问题。

表型

某些表型（如金发或红发）和黑色素瘤患病率的升高有关。当红发（RHC）表型和紫外线辐射联合到一起时，黑色素瘤的危险性将大大增加。RHC 表型的特点为色素量少（白皮肤，红头发，有雀斑）、对阳光的具有高度敏感性（不容易晒黑、易产生阳光相关雀斑）。人类黑皮质素 -1 受体基因（MC1R）的变异型与 RHC 的表型相关。MC1R 信号通过黑色素细胞中由小眼畸形相关转录因子（MITF）接到的重要信号通路，经由调控真黑素（棕 / 黑色）和褐黑素（红 / 黄色）之间的比例来调控皮肤和毛发的色素表型。呈现 RHC 表型者中，80% 在生殖细胞中存在具有通路阻断作用的 MC1R 特定变异型。该变异型使黑色素合成中原本应出现的真黑素转变为褐黑素，导致 RHC 表型出现，并由于真黑素的相对缺失，增加了黑色素瘤的发病风险。存在 MC1R 变异型（尤其是与 RHC 存在强相关性的变异型，称为“R 变异型”）者患黑色素瘤的风险增加。

痣和不典型痣

多发痣、巨大痣、临床不典型痣均是黑色素瘤的危险因素。临床所讲的不典型痣往往直径 ≥ 5mm，或至少符合下述特征中的两项：色素沉着出现变化，形态不规则，轮廓不对称，边界模糊不清。

发育不良性痣数量的增加增大了黑色素瘤的患病风险。存在 ≥ 10 个的不典型痣(亦称为发育不良性痣)意味着黑色素瘤的患病风险增大了 12 倍。即使不存在不典型痣,痣数量的增多仍可将黑色素瘤的患病风险提高 2~4 倍。尽管不典型痣和典型痣的存在均意味着黑色素瘤发病风险升高,但仅有一小部分痣会发展为黑色素瘤。有 20%~30% 的黑色素瘤起源于色素痣。大部分的黑色素瘤起源于正常皮肤。先天性巨痣(直径 $> 20\text{cm}$,尤其是存在于躯干者)恶变为黑色素瘤的风险在 2.5%~5%。罕见较小的($\leq 1.4\text{cm}$)和中等大小(1.5~19.9cm)的先天性色素痣恶变。

黑色素瘤或其他皮肤恶性肿瘤病史

既往黑色素瘤病史意味着再发黑色素瘤的风险升高。患者在罹患黑色素瘤后,出现再发黑色素瘤的风险在 2%~5%。相比于浅表扩散型恶性黑色素瘤,初发雀斑痣型恶性黑色素瘤或结节性黑色素瘤的患者更容易出现第 2 原发黑色素瘤。具有鳞状细胞癌病史者患黑色素瘤的风险是无相关病史者的 3 倍。存在基底细胞癌病史的患者患黑色素瘤的风险是无相关病史者的 2 倍,日光性角化病同样可以增加黑色素瘤的患病风险。

家族史

家族史可增大黑色素瘤的患病风险。当父母一方患有黑色素瘤,子女风险增加 2.62 倍;当兄弟姐妹患有黑色素瘤,风险性增加 2.94 倍。当直系亲属患有散发黑色素瘤(占有黑色素瘤的 90%)时,黑色素瘤的患病风险升高。真正的家族性黑色素瘤占总病例中的比率不到 10%。在具有常染色体显性遗传易感性突变的家族性黑色素瘤中,黑色素瘤往往发病早,且存在多个原发灶;在不同的世代中,父系或母系一支中有存在多个患者;某些患者还会合并出现其他相关恶性肿瘤。数个遗传位点对黑色素瘤的易感性,其中最重要的包括位于染色体 9p21 的细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制药 2A 基因 (P16/CDKN2A)。CDKN2A 基因编码两种细胞周期抑制蛋白 P16 和 P14^{ARF}。这两种蛋白质均为肿瘤的强效抑制因子。CDKN2A 及 CDK4 是高外显率的易感性基因,其突变的发生导致了大多数家族性黑色素瘤。家族中聚集 ≥ 3 例黑色素瘤患者的家系中,多达 40% 存在 CDKN2A 突变,而 CDK4 突变比例较之而言则要低很多。CDKN2A 突变携带者在 5 岁时黑色素瘤发病风险为 30%,随着年龄

增长,该风险逐渐增至 80 岁时的 67%;该风险受地理分布影响,日照充沛地区发病率高。影响黑色素瘤在总人口中发病风险的因素(如全身所有痣的数量、是否存在不典型痣和晒伤)对 CDKN2A 突变携带者的外显率也有影响。具有多原发灶的黑色素瘤患者中 10% 携带 CDKN2A 的突变。具有黑色素瘤遗传聚集性、携带 CDKN2A 生殖细胞突变的家系中也可胰腺癌的发生。与 CDKN2A 及 CDK4 相比,黑皮质素-1 受体 (MC1R) 基因的遗传突变的外显率较低。MC1R 基因突变通常与红发表型相关,但即使突变携带者头发并非红色,其黑色素瘤患病风险也会增加。一部分家族性黑色素瘤发生在家族性多发性不典型痣和黑色素瘤综合征的基础上出现,称为发育不良性痣综合征。多个直系亲属中的黑色素瘤家族史和黑色素瘤发病年轻化是诊断此综合征的重要特征。具有家族性多发不典型痣和黑色素瘤综合征的家系也常携带 CDKN2A 突变。其他导致黑色素瘤发病风险升高的遗传性疾病包括着色性干皮病(一种罕见的具有遗传性 DNA 修复机制功能损害的疾病,可导致皮肤恶性肿瘤——包括皮肤和结膜黑色素瘤——的发病率极度升高)、李弗劳明 (Li-Fraumeni) 综合征、BRCA2 和家族性视网膜母细胞瘤。

基因检测

CDKN2A 基因检测可以在一些通过临床改进修正案认证的实验室进行。然而,黑色素瘤易感性基因检测的临床价值至今仍有限。对于怀疑有遗传性黑色素瘤易感性的患者而言,可以通过有资质的医务人员进行遗传咨询,从而了解基因检测的利弊。由训练有素的医务人员进行皮肤检查和关于皮肤自我检查的宣教,并传授降低黑色素瘤发病风险的预防方法(例如使用防晒霜、避免阳光照射和防晒),仍然是治疗干预的标准措施,尤其对于高风险家庭而言。

病因与生物学特性

黑色素瘤来源于神经嵴起源的黑色素细胞的转化。大多数黑色素细胞存在于表皮基底层或常见的良性痣中。黑色素细胞通过酪氨酸酶合成黑色素;在正常情况下起到针对紫外线的保护作用。由紫外线辐射诱导产生黑色素瘤是由 UVB 和 UVA 参与的多步骤过程;肿瘤进展也是多基因共同作用的结果。