

UICC临床肿瘤学手册

UICC Manual of Clinical Oncology

第8版

原著 R. E. Pollock

J. H. Doroshow

D. Khayat

A. Nakao

B. O'Sullivan

主译 孙燕 汤钊猷

UICC 临床肿瘤学手册

UICC Manual of Clinical Oncology

第 8 版

原 著 R. E. Pollock J. H. Doroshow D. Khayat
A. Nakao B. O' Sullivan

主 译 孙 燕 汤钊猷

译 者 (按姓氏笔画排序)

于燕霞	马 飞	方 桦	王 翔	王 燕	王子平
王小震	王兴元	王建卫	王建东	王金万	王惠杰
石远凯	刘 瑛	孙 燕	汤钊猷	何小慧	吴 宁
吴令英	吴爱如	张 雯	张 频	张晓静	张湘茹
李 宁	李 青	李 勇	李 博	李 斌	李 楠
李玉升	李申德	杜春霞	周立强	周传农	周海涛
周爱萍	房 辉	罗 健	俞高志	姬 巍	徐兵河
殷蔚伯	袁光文	黄 婴	黄 镜	董 梅	樊 英

人 民 卫 生 出 版 社

UICC Manual of Clinical Oncology 8e Raphael E. Pollock et al.

Copyright © 2004 by John Wiley & Sons, Inc

All Rights Reserved. This translation published under license.

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。未经版权所有者书面同意,不得以任何形式或方法,包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使本书中出现的药物剂量、治疗方法以及仪器、设备的使用准确,并符合本书出版时普遍接受的标准。但随着医学的发展,仪器、药物的使用方法、政府规定会随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物、仪器设备时,认真研读使用说明书,尤其对于新或不常用药、仪器设备更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

UICC 临床肿瘤学手册/孙燕 汤钊猷主译. —北京:
人民卫生出版社, 2006.12

ISBN 7-117-08005-1

I. U… II. ①孙…②汤… III. 肿瘤学-手册
IV. R73-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 110217 号

图字: 01-2005-5893

UICC 临床肿瘤学手册

主 译: 孙 燕 汤钊猷

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E-mail: [pmph@ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 705 × 1000 1/16 印张: 44.25

字 数: 943 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08005-1/R · 8006

定 价: 82.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

进入 21 世纪,临床医学三个明显的趋向是循证医学、诊疗个体化和规范化。在我国,由于沿海和内地、城市和农村的差别,更需要能供全国各地参考的诊疗规范。我国政府已经重视这项任务,在《执业医师法》颁布实施以后已着手进行专科培训和考试,重视广大在职医师的继续教育和制定常见肿瘤诊疗规范或指南。

国际抗癌联盟(UICC)编写的《临床肿瘤学手册》已经成为世界各地公认的临床医学参考资料。为了方便我国同道们参考,我们已经将第 3、5、7 版译成中文,累计发行近十万册,成为我国广大医师们正确诊治肿瘤患者的重要参考资料和依据。

当前,临床医学领域内信息增长迅速,要向广大肿瘤患者提供最新的服务,除了积累更多临床经验以外,还必须与时俱进,不断更新知识。UICC 的《临床肿瘤学手册》提供了最基本的处理原则和方法,无疑对我们有重要参考价值。但是,所有国际参考资料包括本版手册,都必须经过消化才能营养自己。而且,任何参考书籍一旦出版就会陈旧,所以读者必须根据自己的经验加以完善、补充、修订,不可全部照搬。

我们正在制定出版我国常见肿瘤的诊疗规范,而 UICC 的《临床肿瘤学手册》的价值就是在我们面前展现全球的标准处理策略和方法,无疑将成为我国肿瘤专业医师进一步提高业务能力的起跑线。

最后,我感谢各位译者所付出的辛勤劳动,他们多数都很年轻,如有不完善甚至错误的地方请各位读者来信指正。

孙 燕

2006 年 11 月

北京朝阳区潘家园南里 17 号;PC:100021

中国医学科学院肿瘤医院

电子信箱:suny@cSCO.org.cn

前言

国际抗癌联盟《临床肿瘤学手册》是以 12 种文字发行的标准教科书,我们又对第 8 版做了全面修订。本书很多章节被重新书写,全部内容均根据最新资料加以充实。为了适应临床肿瘤学的迅速进展,本手册有关基础医学的几个章节是新增加的。

自本手册前一版发表以来,对于肿瘤患者来说,对综合治疗的需求越来越明显。实际上,只需要单一治疗方法的肿瘤已经很少。这些已经充分反映在本次修订中,我们强调提供给患者最新的前瞻性综合治疗计划。可以预见,无论在肿瘤的诊断还是治疗中,分子生物学将在未来的临床实践中占有重要地位。

本书的读者对象包括正在接受培训的肿瘤科医师、综合治疗中各相关亚专业的医师、全科医师以及在世界各地没有专科医师的地区承担肿瘤患者诊疗任务的普通医师,他们常常缺乏规范处理患者的条件。本版有关常见肿瘤的章节均已更新,例如肿瘤分期已经根据国际抗癌联盟(UICC)恶性肿瘤 TNM 分类第 6 版(2002)加以修订。

我藉此机会向本书的各位作者和 UICC 及 John Wiley & Sons 出版社的同事们对这一项目做出的卓越贡献表示感谢,特别向瑞士癌症协会对 UICC 临床手册的支持致意。最后也是最重要的,我要对本书的读者致谢,他们正在全球各地为制服癌症而贡献力量,为患者提供最佳服务。

Raphael E. Pollock

M. D. Anderson 癌症中心外科主任

美国得克萨斯大学外科肿瘤学系教授、主任

休斯顿,得克萨斯州

目录

第1章 肿瘤的自然病史与生物学	1
第2章 恶性肿瘤的发生	15
第3章 基因组学、微阵列和蛋白质组学	34
第4章 肿瘤的遗传易感性	51
第5章 肿瘤流行病学	75
第6章 肿瘤的化学预防	98
第7章 肿瘤普查及早期发现	113
第8a章 新的肿瘤影像学诊断方法	129
第8b章 肿瘤诊断的病理学	145
第9章 循证医学中肿瘤分期的作用	154
第10a章 外科肿瘤学原则	169
第10b章 放射肿瘤学原则	182
第10c章 内科肿瘤学原则	197
第11章 肿瘤免疫治疗原则	209
第12章 骨髓移植	227
第13章 生物统计及临床试验	239
第14章 皮肤癌和黑色素瘤	253
第15章 头颈部肿瘤	265
第16章 内分泌肿瘤	284
第17章 肺癌	302
第18章 肝癌	320
第19章 食管癌	338

第 20 章	胃癌	353
第 21 章	胰腺癌	366
第 22 章	大肠癌	383
第 23 章	乳腺癌	398
第 24 章	子宫颈癌和癌前病变	425
第 25 章	妇科肿瘤	442
第 26 章	前列腺癌	464
第 27 章	前列腺癌以外其他泌尿生殖系统肿瘤	475
第 28 章	中枢神经系统肿瘤	502
第 29 章	软组织肉瘤	516
第 30 章	淋巴瘤	533
第 31 章	白血病	549
第 32 章	儿童恶性肿瘤	570
第 33 章	艾滋病相关性肿瘤	587
第 34 章	肿瘤急症	597
第 35 章	疼痛控制	609
第 36 章	营养与恶性肿瘤	619
第 37 章	恶性肿瘤患者的康复治疗	646
第 38 章	支持治疗与生活质量评估	658
第 39 章	老年期肿瘤	671
中文索引		691
英文索引		699

肿瘤的自然病史与生物学

引言

肿瘤是全球最可怕的疾病之一，主要原因是由于许多晚期患者发生转移以及缺乏有效的治疗手段。所幸的是，在最近 40 年来，在肿瘤治疗方面已经取得了不少进展。20 世纪中叶以来，外科技术、放疗与化疗方面的进展使患者的生存率得到提高。不过，单就这几种治疗手段而言，现在似乎已经达到了一个平台阶段。所以在新的世纪里，为了抗击肿瘤，还应该深入认识肿瘤生物学和自然病史的基础上采取新的策略，如生物调节剂、免疫治疗等。

医务人员在面对肿瘤诊断、预后及如何恰当和有效地治疗等问题时，往往感到难以决策。例如，我们对一位原发肿瘤直径 0.8cm ($T_0N_0M_0$) 大小的乳腺癌患者，术后可能选择随访观察，而对一位原发肿瘤为 6cm ($T_3N_0M_0$) 大小的乳腺癌患者则采用辅助化疗。我们是在对肿瘤生物学的认识的基础上，考虑到诸如肿瘤大小、分级、病史、间质浸润等一系列重要因素以后，才做出这种抉择的。只有认识和预测肿瘤的生物学行为，才能选择最为恰当的治疗。但实际上，我们有时会发现 $T_1N_0M_0$ 肿瘤反而比 $T_3N_0M_0$ 肿瘤临床表现更差，说明分析预后因素是多么的复杂，多么需要深入认识肿瘤的生物学行为。外科、放疗与肿瘤内科医生为了开展恰当的治疗，需要很好地了解肿瘤的自然病史，而肿瘤学的社会工作者、精神病医生、护士们也需要了解肿瘤的自然病史，方能解决治疗工作中的种种难题。科研人员则为了研发新的治疗手段或开展相关的实验研究，也需要了解肿瘤的生物学知识。本章将概要介绍肿瘤生物学与自然病史，为深入理解后续各章的知识打下基础。

肿瘤的自然病史

了解肿瘤的自然病史，才能够深入认识肿瘤生物学，进而做好预防和治疗。从幼年到老年人群中都能见到肿瘤患者，但总的说来，肿瘤的发病是随着年龄的增长而增加的。据估计，在 85 岁的人群中，肿瘤发病率可达到 2 500/100 000 之多。此外，有些肿瘤的发病因接触某些致癌因素如吸烟、接触化学致癌物或放射线而增高。还应该考虑到一些环境因素，有些类型的肿瘤在不同国家的发病率相差很大，如西方国家大肠癌高发、日本的胃癌高发，鼻咽癌在我国华南地区、口腔癌在印度

多见。研究来自这些国家的移民的校正发病率,发现与他们的原出生国家的发病率是相近的。基因的重要性也得以重视,某些基因的突变与肿瘤的发生是密切相关的。

如果说肿瘤与年龄、环境暴露因素及遗传学都有密切关系,那么我们应该会得出两个概念:(1)肿瘤必定有一个很长的潜伏期;(2)肿瘤的发生必定是一个多阶段演变的过程。也就是说,肿瘤的发生要经过很长的时间,一般说来,成年人的一个细胞演变发展到肉眼可见的肿瘤,平均大约需要20年时间。对于某些肿瘤,如结肠癌、乳腺癌、宫颈癌,该发生发展的过程已经相当清楚,已认识到它们系先有细胞增生、化生和不典型增生的癌前病变阶段,以后逐渐发展为原位癌,再进一步演变成为早期浸润癌,最终发展到转移癌。认识这一发展过程对于肿瘤的发现非常重要,正是在这种认识的基础上,如今我们方能开展各种肿瘤的普查。肿瘤多阶段发生的学说,意味着肿瘤的形成必然要经历一个顺序的演变过程,可能先是从遗传学的变化开始,而以环境因素的影响告终。有些环境因素是可以控制的,并已经成为肿瘤预防关注的重点。总之,认识肿瘤的生物学行为,无论对于临床实践还是对于肿瘤的流行病学,都非常重要。

肿瘤是一种细胞的疾病

19世纪病理学家魏尔啸(Virchow)指出,在显微镜下观察肿瘤,“每一个细胞都来自另一个细胞”,为后来肿瘤是一种细胞疾病的学说打下了基础。此后虽然积累的知识越来越深入,但它的基本概念依然正确。

所有生物物体的基本单位都是细胞。在多细胞生物体内,细胞构成组织和器官。细胞的生长,可以是细胞数量增加、细胞体积增大,也可以两者兼而有之。在多细胞生物体内,细胞的生长常常是数量增加超过体积增大。细胞数量的增长是人体发育最显著的组成部分。一个成年人平均大约由 10^{15} 个细胞构成,而这1 000万亿个细胞全都来自一个受精卵。人体发育成熟之后,全身的细胞数基本保持恒定,但这是一个富有动态变化的过程。细胞分裂的节奏非常活跃,大致每天有1万亿(10^{12})个细胞死亡,同时又产生与此数量相当的新细胞取而代之。细胞更新最活跃的部位有消化道、骨髓与皮肤。所以,在成年的动物或人体,新产生和死亡的细胞数量是相等的(图1.1)。这是我们理解正常或异常的细胞生长的基本等式。

每个细胞群体都由3个亚群构成(图1.2)。正在周期性改变着的是第一个亚群,它们不断地增殖,一次又一次地进行有丝分裂。一批终末分化了的细胞,已经不可逆地离开了生长周期,不再进行分裂,注定将要死亡,构成了第二个亚群。构成第三个亚群的细胞,是一些不参与周期性分裂、也不死亡、但在受到适当刺激后可以重新进入分裂周期的细胞(称为 G_0 细胞)。在正常的细胞周期过程中,细胞依次经历4个时相,称为 G_1 期、S期、 G_2 期及有丝分裂期。

通常在动物活体组织内不增殖的 G_0 期细胞数量最多,例如,肝脏里绝大多数

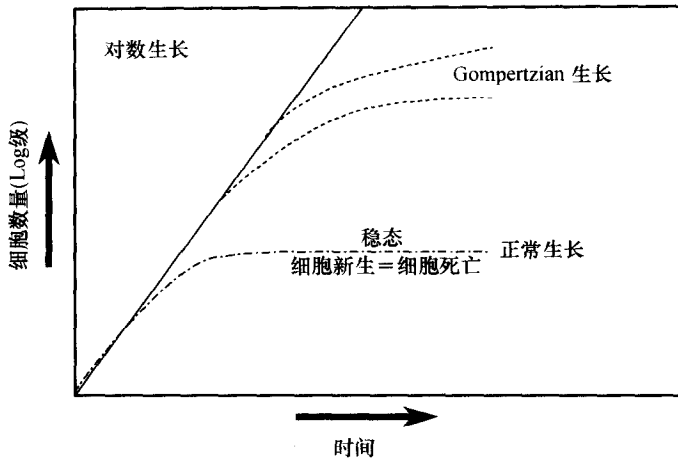


图 1.1 正常细胞与肿瘤细胞的指数生长与 Gompertzian 生长。图示肿瘤细胞的数量随时间的推移而增长的生长动力学。纵坐标表示细胞数量的对数，体外生长的肿瘤细胞起初是呈指数生长的，相信在体内也是相似的。肿瘤体积不断增长，生长动力学逐渐偏离指数增长率，可用肿瘤细胞数量与时间关系的一个方程式来表示，即 Gompertzian 曲线。

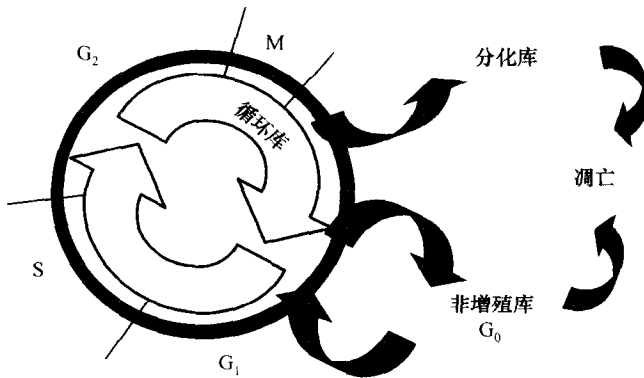


图 1.2 细胞周期示意图。细胞一次又一次地不断进行有丝分裂 (M)，中间经过 G_1 期、S 期 (DNA 合成期) 和 G_2 期。有些细胞暂时离开细胞周期，进入 G_0 状态 (非增殖库)，但在适当的分裂刺激的作用下，可以重新恢复进入细胞周期。另有一些细胞永久地离开细胞周期，成为终末分化细胞库的一部分。分化细胞库和非增殖细胞库 (G_0) 中的细胞都可以转入程序性细胞死亡 (凋亡)。

都是 G_0 期细胞。若将肝脏切除 2/3，许多不增殖的 G_0 期细胞就会重新进入细胞周期，进行增殖，将肝脏的体积大致恢复到原先的大小。类似这样的现象也见于骨髓。认识这一点，对于放射科医生和肿瘤内科医生很重要，他们在治疗肿瘤的过程

中,有时会损失掉一部分正在成熟过程中的骨髓细胞,而刺激保存下来的 G_0 期干细胞,使其重新进入细胞周期,可以重建骨髓细胞群。

有三种作用机制,其中任何一种都可使某个细胞群的数量增加:第一种机制是缩短细胞周期,使得单位时间内产生更多的细胞;第二种机制是降低细胞的死亡率,结果是可以将更多的细胞保存下来;第三种机制是使更多的细胞进入细胞周期,结果也是在单位时间内产生更多的细胞。在正常细胞和肿瘤细胞的生长中,这三种机制都可以起重要作用。通常,有一个非常复杂的蛋白网络,如周期素、激酶及其他一些肽类,调控着细胞周期。细胞内刺激信号和抑制信号之间的比例失调(刺激信号相对压倒抑制信号),可使细胞内部的“开关”打开,细胞进入无休止的分裂周期,其最终结果是细胞过度增殖,向肿瘤的发生接近一步。

所有细胞,包括正常细胞和肿瘤细胞,都有它们特有的细胞周期时间,也就是说,它们的细胞群体增加一倍需要的时间(称为倍增时间)。正常细胞的倍增时间是受到精确调节和监控的,而在肿瘤细胞,原发癌及其转移癌,细胞或肿瘤体积的倍增时间可以相差悬殊,而且相对自主。生长最快的肿瘤(如 Burkitt 淋巴瘤)的倍增时间还不到3天,一些生长速度居中的肿瘤,如尤文瘤的体积倍增时间约17天,乳腺癌的倍增时间约155天。有的结肠癌和直肠癌生长非常缓慢,其体积倍增时间长达600天以上。细胞和肿瘤体积的倍增时间是肿瘤侵袭性的一个重要衡量标志,因为这是一个可以动态测定的过程。而其他一些测定,如病理医生可在显微镜下看到的细胞分裂指数和间变程度,对于衡量肿瘤的侵袭性就没有那么明显。

一般而言,1克肿瘤中大约有 10^9 个肿瘤细胞,如果从一个肿瘤细胞算起,大约要经过30次的倍增方能达到这个数量。从理论上推算,如果不加治疗,肿瘤继续保持这样的指数生长,再有10次倍增就可能达到1千克。好在肿瘤虽然可以是单个细胞发展起来的,但未必每个肿瘤细胞都以同一方式进行增殖。我们知道,肿瘤中确有一些处于静止状态的不分裂的细胞,还有一些细胞继续分化、自发地转入凋亡。肿瘤内也有一部分区域会因为缺乏足够的营养或血液供应,而发生继发性坏死。所有这些生长变化,形成了 Gompertzian 曲线(图1.1),这对于预测肿瘤的生物行为有重要意义。

肿瘤是一种时序性的疾病

每个肿瘤和每一名肿瘤患者,都要相继经历几次重要事件,由一个称为启动的过程开始,使一个宿主细胞(往往是一个干细胞)发生严重的不可逆性改变,导致肿瘤发生。如不采取措施改变这个过程,或措施不力而失败,就会最终形成临床可见的肿瘤,并导致宿主死亡。这些时序性的过程归结起来称为自然病史,或肿瘤的生物演化。整个过程可以图1.3加以描述。

肿瘤的时序性生长可以分为临床前阶段和临床阶段两个时期。临床前阶段是一个隐匿的过程,其中包含肿瘤的诱导时间。在此时期内,现今已认识到有一系列分

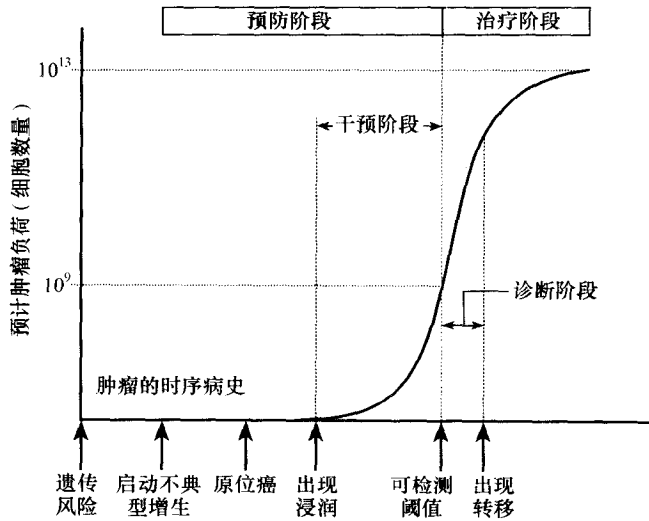


图 1.3 肿瘤是一种时序性的疾病。本图显示肿瘤发展必经的时间程序，包括开始不典型增生、原位癌以及通过进一步的遗传突变最终获得侵袭性表型的肿瘤。肿瘤发展的每个时期在预防、检测及治疗中各有影响。

子和细胞事件相继发生。由这些事件最终形成一个可以产生症状的、临床上可以觉察的肿瘤。这个临床前时期，从启动算起，短则数月，例如 Burkitt 淋巴瘤，也可长达多年，例如结肠癌、肺癌、乳腺癌或膀胱癌。据估计，多数人体肿瘤的临床前时期约为 8~20 年，但也可能长达 30~40 年。在这个临床前阶段，现在还无法在患者体内识别提示肿瘤的分子或细胞异常，病变过程隐匿，患者没有症状。据估计，在整个肿瘤发展的自然病史中，该临床前阶段占据的时间长达 75%。在这一无声无息的隐匿过程中，肿瘤毫无症状地生长，使患者错过了早期诊断的时机。需要再次提到的是一个启动细胞，大约经历 30 次的倍增之后，才形成一个大约包含有 10^9 个肿瘤细胞的肿块。粗略地说，肿瘤积累到 10^{13} 个肿瘤细胞时就到了致命的程度。在临床前阶段的后期，肿瘤虽然还小，也可能产生微小转移，使确诊时的预后变得更差。

关于肿瘤体积的倍增，也可参见图 1.4。如果肿瘤在生长到可察觉的体积之前，相当于倍增 20~25 次之前，就发生了转移，外科手术就难以根治了，这就需要给予有效的辅助治疗，该问题容后再作探讨。显然，肿瘤倍增时间对于肿瘤筛查也有重要意义。随着小肿瘤的检测技术不断进步，肿瘤普查也会得到改进。

自然病史的临床阶段从肿瘤确诊之时算起。正是此阶段，患者可能出现症状，需要寻求根治性或姑息性的治疗。人们对于临床期肿瘤的认识已经相当丰富了，这个较晚的阶段一般只占肿瘤患者自然病史最后 25% 的时间，如果肿瘤不能得到根除，患者最终难免死亡。

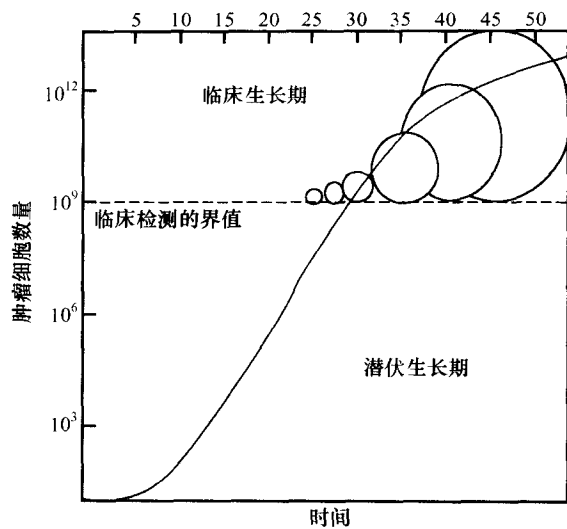


图 1.4 一个虚拟肿瘤的生长曲线。该示意图突出地显示了临床前阶段(潜伏期)占肿瘤发展过程的大部分时间(75%),而可以诊断的阶段在自然病史中已属很晚期的肿瘤。在出现症状和体征、引向诊断之前,大约经历了 30 次的倍增。肿瘤生长的临床阶段只经过很有限的若干次倍增,就成为机体难以承受的巨大肿块。肿瘤在达到可诊断阶段之前的多次倍增过程中,可能发生转移,也可能出现耐药的肿瘤细胞克隆。

肿瘤是一种多阶段的疾病

癌变这个名词是用来描述一个正常细胞是如何通过一连串连续发生的事件转变成成为肿瘤的。这个由遗传损伤和表遗传改变驱动的多阶段过程,可以用图 1.5 加以说明。可以用 3 个主要的阶段来描述癌变中依次发生的时序性事件:启动、促进(发生于隐匿期)及演进(肿瘤的临床期由此开始)。这些名词只能对细胞内的变化作一些概念性的描述,难以完整反映癌变的整个过程,但毕竟有助于我们认识肿瘤以及致癌物在肿瘤发生中所起的作用。

启动

肿瘤的启动阶段从细胞内开始,通常发生于干细胞内。细胞接触到不完全致癌物(如化学物质、紫外线或 X 线、病毒)后发生突变。这些初始因素只能使该起始阶段开一个头,一般认为这些初始因素使细胞核 DNA 碱基组成或结构成分发生不可逆的改变,从而开启了肿瘤的发生。突变细胞可能表现为对周围微环境的反应发生了改变,比周围的正常细胞显示出选择性的生长优势,但它们的表型与周围非

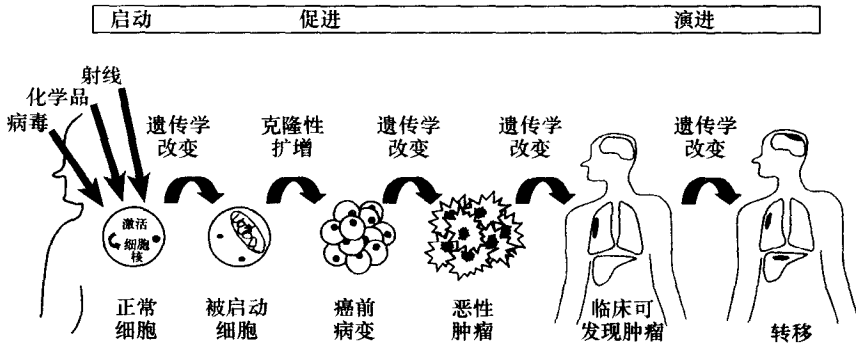


图1.5 癌变的多阶段与时序性模型。图示癌变的3个阶段，显示它们从正常细胞演变成为临床恶性肿瘤过程中的关系。

启动的同类细胞还是一样的。目前还认识到，某些潜在的启动事件可因为细胞DNA的修复机制而得以逆转复原。启动阶段有很多特点，该过程极为短暂，步骤简单，在零点几秒之中就得以完成，可能是一种不可逆的改变。目前所知，启动阶段没有阈值可言。在今天人们的生存环境里，接触潜在的启动因素是不可避免的，其作用可能是相加的。据认为，人的一生中，体内可能有许多细胞发生过启动，但最终都没有发展成肿瘤，它们或是死了，或是被机体的免疫机制所中和。

促进

肿瘤促进阶段包括基因表达的改变、选择性的克隆扩增以及启动了细胞的增殖。这个阶段有可逆性的特点，这是与启动阶段、演进阶段不同之处。例如，有些局灶性病变在脱离与促进因素的接触后，可能发生退缩；不过，如果再次接触到促进因素，这些病变可能再现。这也说明启动是一种不可逆的病变。促进还取决于多种不断变化的影响，如接触某些环境因子（包括数量、频度、类型）、宿主的年龄、膳食的成分等，都有一定的作用。如果考虑到促进的可逆性和许多促进物是通过细胞受体起作用的，可知要使启动细胞发生克隆扩增是受到一个阈值限制的。在癌变多阶段发生的理论中，启动虽然是非常重要的一步，但未发生启动的细胞持续地接触促进物质，在肿瘤发生过程中也是一个重要的风险因素，刺激增殖，发生遗传错误的机会增多，可能导致癌变。

促进的表现有若干特点：具有可逆性，其持续时间很长，可能存在一个作用阈值，促进不是相加性的，促进导致启动细胞的克隆扩增。人体与促进因素的接触程度可以是各种各样的。显然，上述启动与促进的特点，鲜明地说明了两者之间的明显不同，也说明它们属于两个不同的阶段。人们认识某些启动和促进阶段的特点已经50多年了，还提出了癌变两阶段的学说，指出启动（突变）之后还需要有一个促进（表遗传改变）阶段。现今的观念又有所改变，认为这种两阶段癌变虽然是一种重要的学说，但失之过于简单。有许多其他证据表明，在肿瘤形成之前，可能

发生过6个甚至更多独立的突变事件。

演进

癌变的最后阶段称为演进 (progression)。这个阶段的特点有：进一步的分子改变、原发瘤块继续增大、瘤块中有一些肿瘤细胞脱落并迁移到邻近的组织或器官，以及单个或小团肿瘤细胞进入循环系统，从而将它们输送到远处组织或器官，并在那里停留下来，继续增长，称为转移。演进阶段的一个很重要的特点是细胞核型发生可以度量的改变。伴随核型改变的是瘤块继续增长、细胞自主性更强、具有侵袭性以及转移能力。演进阶段结束了肿瘤发展的临床前阶段，转入了肿瘤发生的临床阶段。如果肿瘤在发生一般难以觉察的远处转移之前得以确诊，通过外科手术（或恰当的放射治疗）获得治愈的希望很大。但若在肿瘤确诊之前就已经发生多处微小转移，虽然有些肿瘤如睾丸癌仍然可能治愈，治愈的希望毕竟大为减少。为了控制转移性肿瘤，需要采取各种全身性的治疗，包括提高机体的免疫防卫功能，外源性的生物治疗和免疫治疗，引入化学治疗或激素治疗等。

肿瘤是一种分子疾病

现今已有大量证据表明，肿瘤是细胞发生遗传性改变的结果，需要经历多次突变才发生恶性转化。例如 Ames 首先发现，已知的致癌物质都是致突变的物质。按照这种思路，DNA 修复功能有缺损的患者，发生各种肿瘤的风险增高。某些类型的家族性发生的肿瘤（指那些可以像别的遗传特征一样发生遗传的肿瘤）以及肿瘤是克隆性生成的事实，都提示问题发生在 DNA 的缺损。也就是说，一个细胞要发生恶性转化，必然需要经过多次的遗传事件。这些遗传事件中，虽然某些可能是遗传性的（胚系突变），但大多数的遗传事件是机体在一生中后天获得的。

任何一种突变（点突变、插入或缺失、易位或扩增）都可能导致癌变。那些涉及转录、促进生长刺激的细胞信号转导的基因，称为癌基因（如 *myc*, *ras*, *fos*, *src*），这些基因的异常表达可能引起细胞的异常增殖和恶性转化。这可能来自基因扩增，也可能因为基因易位到不同的调节元件，导致刺激性蛋白的翻译增加所致。另一方面，抑制恶性转化的基因，称为抑癌基因或抗癌基因（如视网膜母细胞瘤基因 *Rb*、*p53*、结肠癌缺失基因 *deleted in colon cancer gene*, *DCC*），则因丢失或因突变而失活，促成恶性转化。简而言之，正是激活信号与抑制信号之间的失衡，使细胞处于持续不断的周期运动之中，任何增加的遗传事件都可能完成这个恶性转化。

近年来，癌变非常引人关注的另一个重要方面是凋亡。凋亡（细胞程序性死亡）是正常的细胞生理学中一个重要的细胞过程，用于胚胎发生、免疫耐受的发生、感染后免疫系统的下调、清除损伤细胞（如突变后的细胞或 DNA 异常的细胞）等。实际上，异常的凋亡倾向可能是肿瘤形成中的一个前提条件。一般说来，

一个细胞可以完成的有丝分裂的次数是受到严格控制的事件，受到多种因素的影响，如端粒酶的长度、抑癌基因的活性、凋亡启动受体（Fas 和 Fas 配体）表达的变化等。例如细胞分裂时，在每次 DNA 合成的末期，每个染色体的末端总要失去一小点。所幸的是，这些末端常由不同的称为端粒的重复碱基对构成，这些端粒并不编码任何相关的基因。但更多的分裂可能使端粒丢失，发生进一步的分裂，以至失去生命悠关的基因，细胞死亡。所以，端粒越长，细胞在死亡之前就可能进行更多的分裂。类似的情况是，能够通过端粒酶表达来“延长”端粒的细胞，可能获得不死性（即干细胞和肿瘤）。其他的因素，如抑癌基因 *p53*，也可启动 DNA 受损的细胞发生凋亡。纯合子丢失抑癌基因 *p53* 的人，容易由于积累 DNA 损伤而发生多种肿瘤不足为奇。另外有些基因抑制凋亡，这种基因过表达时，不能引起凋亡。这种类型的遗传病理学（例如 *bcl-2*）与某些恶性血液病如滤泡性 B 细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病有关。这也可能与存在更多的耐化学/激素表型有关，已知它们是结肠癌、前列腺癌和神经母细胞瘤预后不良的指标。

现在认为，凋亡可能也与肿瘤的侵袭、肿瘤诱发的免疫抑制以及癌性恶液质有关。例如，发现肿瘤细胞有 Fas 配体（FasL）表达，可使激活的淋巴细胞（它们表达 Fas 受体）发生凋亡。这可引发肿瘤特异的细胞毒性 T 细胞消减，有助于认识为何基于免疫的治疗没有发挥出人们预期的疗效，或为什么肿瘤会逃避免疫监视。又，大多数正常细胞表达 Fas 受体，肿瘤可能产生功能性的 FasL 促使局部侵袭和转移产生。还有，在败血症患者和某些恶性肿瘤如白血病患者的血清内曾发现可溶性的 FasL。败血症综合征和癌性恶液质也许可以用存在着功能性的、循环中的 FasL 来加以解释。

总之，许多步骤（一些前提性的事件）影响肿瘤的发生和演进过程。上述多是一种高度的简化。至今我们还仅仅是开始认识肿瘤发生过程中的复杂性，可以预见，随着时间的推进，我们对肿瘤生物学的认识会更深入，进而开启肿瘤治疗的新纪元。

肿瘤的恶性特性：侵袭与转移

如前所述，一个正常细胞转化成为肿瘤细胞，需要经过许多步骤（启动、促进与演进），该过程对于普查方案和降低风险策略具有重要意义。肿瘤的一个重要标志在于其侵袭与转移能力。虽然人们也常看到肿瘤已经大如篮球的患者，这些“良性”肿瘤显然也具有过度增殖的能力，但与恶性肿瘤细胞不同，它们并不侵袭或转移。看来这些肿瘤还没有获得侵袭的能力，说明还需要经过其他的步骤，方能进而发展成癌。这种现象也见于乳腺原位癌。通常我们把乳腺原位癌看作一个尚未具备转移潜能的克隆疾病。有的患者可见大片原位肿瘤中已有浸润性小癌灶，说明这个肿瘤已经变得“更加恶性”了。从理论上讲，必定发生过更多的遗传事件，才使原位癌获得侵袭性。已经有一些分子水平的研究证明

了这种联系。同样，侵袭前癌发展到侵袭性癌的转折时期，对于肿瘤的筛查与治疗也具有重要意义。

简而言之，如要发生转移，肿瘤细胞必先从原发肿瘤的瘤体上脱落，然后才能够侵入血管或淋巴管，流动到达新的地方，产生新的集落。虽然看起来这个步骤相当容易，其实该转移过程中每个步骤都存在着重重阻力。这种屏障很重要，它们常常可以成为我们治疗策略的新靶点。

图 1.6 显示侵袭与转移的过程。一个上皮来源的恶性肿瘤转移到肺，必须：(1) 获得运动性（分泌运动因子）；(2) 与相邻细胞间的粘附变得松动（钙依赖性粘附分子 E-cadherin 丢失）和从原发部位脱落；然后发生 (3) 突破其基底膜（利用降解酶）；(4) 再突破内皮细胞的基底膜，才能够最终进入血管内的血流中。这个肿瘤细胞还必须：(5) 当它在血液循环中流动、真正在某个毛细血管床定居下来之前，躲过免疫监视；(6) 穿越内皮细胞；(7) 再度穿越内皮细胞的基底膜，才能够形成新的集落。该集落的细胞要想存活下去，还必须 (8) 形成新的血管供应（血管生成），获得足够的生长因子、氧供应等营养支持。所以，大约每 10 000 个进入血液的肿瘤细胞中，只有 1 个肿瘤细胞能够存活下来，形成远处转移，也是不足为奇的。

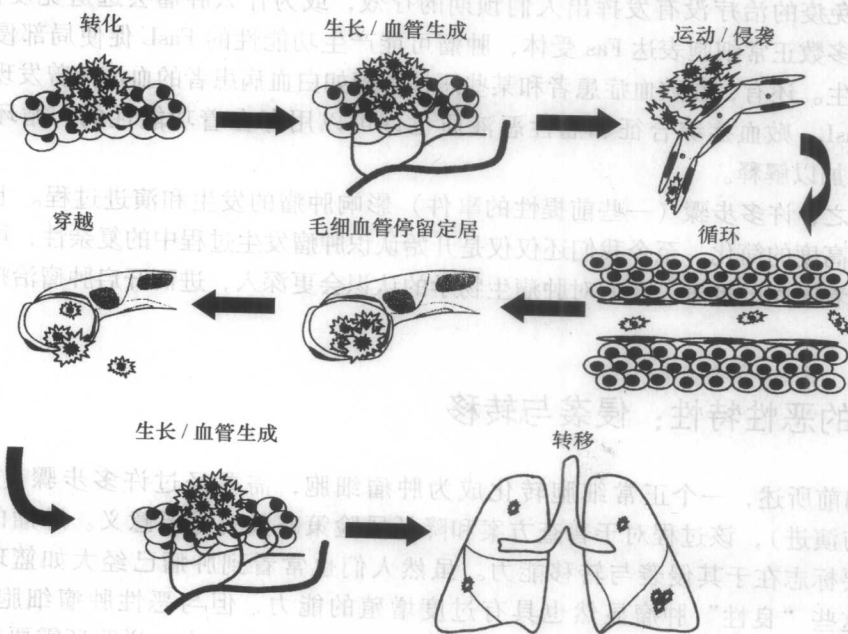


图 1.6 肿瘤的侵袭与转移。肿瘤发生转移，肿瘤细胞必须先主瘤块上脱落分离，然后穿越基底膜，进入循环系统。此时肿瘤细胞需要避开免疫监视，在远处某个毛细血管中定居下来，再次穿越内皮细胞层，重新进入细胞外基质。在新的微环境中，一定会分泌某些促进血管形成的因子，刺激血管形成与增长。如能完成所有这些步骤，方能形成转移。