

中文翻译版

原书第7版

Manual of Clinical Oncology

临床肿瘤手册

主 编 Dennis A. Casciato

主 译 朱广卿 王伟夫 李 方



科学出版社

中文翻译版

临床肿瘤手册

Manual of Clinical Oncology

(原书第7版)

主 编 Dennis A. Casciato

主 译 朱广卿 王伟夫 李 方

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2013-2868 号

内 容 简 介

《临床肿瘤手册》第7版是在第6版基础上修订而成,内容覆盖了临床肿瘤疾病的所有领域,涵盖了临床上肿瘤疾病的症状、体征、诊断和治疗方法及预后,重点在于聚焦肿瘤患者的诊断和治疗方案的制订。本手册共分为四个部分。第一部分介绍肿瘤诊断和治疗的原则,第二部分和第三部分详细介绍各种特殊类型的肿瘤,第四部分介绍肿瘤所致的并发症。内容综合全面、简明扼要,并及时更新以保持新颖。

本手册可作为广大临床医生尤其是肿瘤专科医生的临床工具书,也可作为临床专业医学生的学习参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤手册:原书第7版/(美)卡夏托(Casciato, D. A.)主编;朱广卿等译. —北京:科学出版社,2015.6

书名原文:Manual of Clinical Oncology

ISBN 978-7-03-045078-4

I. 临… II. ①卡… ②朱… III. 肿瘤学-手册 IV. R73-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第131510号

责任编辑:董 林 杨小玲/责任校对:朱光兰

责任印制:肖 兴/封面设计:吴朝洪

(Dennis A. Casciato: Manual of Clinical Oncology, seventh edition)

ISBN: 978-1-4511-1560-4

Copyright© 2012 by Lippincott Williams & Wilkins, a WoltersKluwer business. All rights reserved.

This is a Chinese translation (or English reprint) published by arrangement with LippincottWilliams & Wilkins/ Wolters Kluwer Health, Inc., USA.

本书限中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾)销售。

本书封面贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签,无标签者不得销售。

本书中提到了一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盒内的使用说明书,并遵照医嘱使用,本书的作者、译者、编辑、出版者和销售商对相应的后果不承担任何法律责任。

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年6月第 一 版 开本:890×1240 A5

2015年6月第一次印刷 印张:34 1/8

字数:1 071 000

定价:138.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《临床肿瘤手册》(第7版)翻译人员

主 译 朱广卿 王伟夫 李 方

副主译 高 峰 魏智民

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

褚晓雨	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
高 峰	中办警卫局卫生保健处
胡 蓉	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
晋 颖	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
李 方	解放军 301 医院肿瘤内科
李仙晓	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
梁新政	中办警卫局卫生保健处
刘端祺	北京军区总医院
刘亚妮	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
莫红楠	医科院肿瘤医院
王丽虹	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
王伟夫	中办警卫局卫生保健处
魏智民	中办警卫局卫生保健处
元霄梅	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
张 森	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科
朱广卿	空军总医院肿瘤医院肿瘤内科

译者序

根据世界卫生组织发布的《全球癌症报告 2014》，2012 年全球癌症患者及死亡病例均有所增加，近一半新增癌症病例出现在亚洲，其中大部分在中国，中国新增癌症病例居第一位。《2012 年中国肿瘤登记年报》也表明，过去 30 年间，肺癌死亡率在中国上升了 465%，已取代肝癌成为中国首位恶性肿瘤死亡原因。报告预测，全球癌症病例将呈现迅猛增长态势，将由 2012 年的 1400 万人，逐年递增至 2025 年的 1900 万人；到 2035 年，将可能达到 2400 万人，即在 20 年时间内将增加近五成。该报告显示，全球癌症负担正以惊人的速度不断加重。此外，报告认为，全球癌症发病形式严峻，发病率与死亡率呈持续上升趋势，发展中国家首当其冲，占全球新增病例的六成，年度死亡病例的七成。

2015 年年初，美国总统奥巴马豪掷 2.15 亿美元，强势推出一项名为“精准医学 (precision medicine) 的计划”。何谓“精准医学”？美国国立癌症研究所给出的定义是：“精准医学是将个体疾病的遗传学信息用于指导其诊断治疗的医学”。其中关键词是“遗传学信息”和“诊断或治疗”。奥巴马甚至认为，“精准医学”赋予了人类一个实现全新医学突破的伟大机会，拯救生命的发现将迎来新时代。

我之所以推荐这本书，原因就如此书作者的一句话：“每一个病人都是独一无二的，几乎从来没有一个临床过程可遵循的统计学模式。癌症的复杂而不可预测的特性使其治疗决策成为一个高超的艺术、一个精确的科学平衡、一个个性化的经验凝练和常规理念与健康理念的综合。”我认为精准医学应该既涵盖了当代高科技理念，也应该体现每一个病人所特有的独一无二的特点。在医疗实践过程中，我们应该充分体现这一理念，才能做到真正的个体化的精准医学。本手册正是较好地体现了这一点，体现了肿瘤全程管理的理念和目前我国此类书籍所缺乏的对人文关怀的关注，为广大临床工作者提供了较好的工具。虽然本手册无论如何也难以赶上日新月异的研究成果，但全书贯穿了个体化治疗的理念，无论对于临床工作者，还是对于患者而言，无论是针对一个疾病诊断和治疗还是针对一个临床症状处理，都能较准确地找到操作性很强的答案。本书不但适合于肿瘤专科医

师,对于非肿瘤专科的临床医师和即将进入临床工作的医学生也是一本非常实用的工具书。

在翻译过程中,我们力争保留原著的语言风格和特征,以突出原著的特点,希望能够为读者提供一本简洁实用的临床工具书。但是译著中难免存在错误和不妥之处,欢迎各界同仁批评、指正。

朱广卿

2015年6月

前 言

《临床肿瘤手册》已普及为广大肿瘤专科同事、住院医师和医学生的参考书,现已完成第七版的修订。就像它以往的版本一样,手册继续聚焦于肿瘤病人的诊断和治疗方案制订等方面的有用信息。目标仍然是保持全面综合、通俗易懂和简明扼要,并防止知识快速过时和语言冗余。类似化疗的“月方案”这种逐渐退出历史舞台的内容则尽量避免。

本书分为四个部分。第一部分主要介绍肿瘤诊断和治疗的原则。第二和第三部分则以统一格式详细介绍各种特殊类型的肿瘤。第四部分则介绍根据受累终末器官或者受侵、转移、肿瘤伴随症候群或治疗肿瘤所致的各种并发症。

附录 A 定义细胞遗传学命名法。附录 B 列表汇总了评价临床试验用药的不良事件的标准。附录 C 介绍肿瘤标识符,如肿瘤起源的显微线索、免疫组织化学鉴别诊断和 WHO 的血液系统肿瘤分类。附录 D 则介绍了治疗淋巴瘤最有效的化疗方案。

手册的第 1 版几乎完全由 Dr. Barry Lowitz 和我所著。后续版本的作者明显扩大了专业知识分布和地域分布的范围。全书经编者一丝不苟的编辑,以确保在组织、内容、风格和思想方面的一致性。对于当前版本,Dr. Axel Grothey, Dr. Hyung Kim, Dr. Kenneth Kleinman, Dr. Ronald Mitsuyasu, Dr. Sumanta Pal, Dr. Maie St. John, Dr. Cristiane Takita, Dr. Lisa Thompson 和 Dr. Steven Wong 等作为第一次参编,做出了重要贡献,对此我们十分感激。

肿瘤管理包括很多临床和心理治疗的内容,那些基于任何有限的数据点的治疗都是显然不合逻辑的。每一个病人都是独一无二的,几乎从来没有一个临床过程可遵循的统计学模式。癌症的复杂且不可预测的特性使其治疗决策成为一个高超的艺术,一个精确的科学平衡,一个个性化的经验凝练和常规理念与健康理念的综合。第 7 版重申了独特的病人和医生之间的关系,并继续承诺营造一支具有良好判断力的、能提供现代干预措施的和对未来承诺谨慎而开放的医护队伍。

Dennis A. Casciato

(朱广卿 译)

目 录

第一部分 总 论

第一章 概念和原则	(1)
第二章 核医学	(19)
第三章 放射肿瘤学	(40)
第四章 肿瘤化学治疗药物	(58)
第五章 支持治疗	(150)
第六章 与肿瘤患者及其家属的交流	(191)

第二部分 实 体 瘤

第七章 头颈部肿瘤	(205)
第八章 肺癌	(250)
第九章 胃肠道肿瘤	(276)
第一节 食管癌	(276)
第二节 胃癌	(282)
第三节 结直肠癌	(291)
第四节 肛门癌	(313)
第五节 胰腺癌	(318)
第六节 肝癌	(326)
第七节 胆囊癌	(335)
第八节 胆管(肝内及肝外)癌	(340)
第九节 乏特(Vater)壶腹部癌	(344)
第十章 乳腺癌	(349)
第十一章 妇科肿瘤	(389)
第一节 概要	(389)

第二节	宫颈癌	(392)
第三节	子宫体癌	(402)
第四节	阴道癌	(409)
第五节	外阴癌	(412)
第六节	卵巢癌	(417)
第七节	妊娠性滋养细胞肿瘤	(428)
第十二章	睾丸癌	(437)
第十三章	泌尿系统肿瘤	(448)
第一节	肾癌	(448)
第二节	膀胱癌	(457)
第三节	尿道癌	(468)
第四节	前列腺癌	(469)
第五节	阴茎癌	(481)
第十四章	神经系统肿瘤	(487)
第十五章	内分泌肿瘤	(502)
第十六章	皮肤癌	(530)
第一节	恶性黑色素瘤	(530)
第二节	基底细胞和鳞状细胞癌	(544)
第三节	MERKEL 细胞癌	(549)
第十七章	肉瘤	(554)
第十八章	儿童肿瘤	(573)
第一节	发病率和随访监测	(573)
第二节	白血病和淋巴瘤	(575)
第三节	脑肿瘤	(577)
第四节	神经母细胞瘤	(578)
第五节	肾母细胞瘤(Wilms 肿瘤)	(582)
第六节	横纹肌肉瘤	(585)
第七节	尤文(Ewing)肉瘤和原始神经外胚层肿瘤(Ewing 家族 肿瘤)	(587)
第八节	视网膜母细胞瘤	(590)

第十九章 混合瘤	(594)
第二十章 原发灶未明的转移癌	(605)

第三部分 造血系统恶性肿瘤

第二十一章 霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤	(618)
第一节 可疑淋巴瘤的评估	(618)
第二节 霍奇金淋巴瘤	(624)
第三节 非霍奇金淋巴瘤	(639)
第二十二章 浆细胞恶性增生与 Waldenstrom 巨球蛋白血症	(670)
第二十三章 慢性白血病	(704)
第一节 慢性淋巴细胞白血病	(704)
第二节 毛细胞白血病	(713)
第三节 慢性髓细胞性白血病	(716)
第四节 慢性粒-单核细胞性白血病	(727)
第二十四章 骨髓增殖性疾病	(732)
第一节 共同特征	(732)
第二节 真性红细胞增多症	(738)
第三节 特发性血小板增多症	(743)
第四节 慢性特发性骨髓纤维化	(746)
第五节 慢性嗜酸细胞白血病(CEL)和嗜酸细胞增多症(HES) ...	(750)
第六节 肥大细胞增生病	(754)
第二十五章 急性白血病和骨髓异常增生性疾病	(760)
第一节 急性白血病	(760)
第二节 骨髓增生异常综合征	(779)

第四部分 并发症

第二十六章 性功能和妊娠	(788)
第二十七章 代谢并发症	(803)
第二十八章 皮肤并发症	(829)
第二十九章 胸部并发症	(845)

第三十章 腹部并发症	(871)
第三十一章 肾脏并发症	(886)
第三十二章 神经肌肉并发症	(906)
第三十三章 骨和关节并发症	(927)
第三十四章 血液系统并发症	(948)
第一节 血细胞计数增多	(948)
第二节 血细胞减少	(955)
第三节 凝血功能紊乱	(972)
第三十五章 感染并发症	(984)
第三十六章 艾滋病相关恶性肿瘤	(1021)
第三十七章 造血干细胞移植	(1034)
附录	(1047)
附录 A 细胞遗传学术语词汇表	(1048)
附录 B 国家癌症研究所常见不良事件(CTCAE)毒性标准, 精简版	(1049)
附录 C 肿瘤标识符	(1055)
附录 D 淋巴瘤化疗方案	(1075)

第一部分 总 论

第一章 概念和原则

“If two treatments are equally ineffective, and one has fewer side effects, use neither.”

B. B. L.

一、肿瘤生物学和肿瘤治疗的一些原则

(一) 正常细胞增殖

1. 细胞周期 图 1-1 描述了整个细胞周期,细胞复制过程要经过几个时相,这些时相由外界刺激引发、受到内部和外部生长因素调控。在这个过程中同时存在某些特定癌基因和细胞周期特异性蛋白的激活和失活。放疗或化疗主要对进入细胞周期的细胞具有杀伤作用。许多细胞毒性药物作用于细胞周期的多个时相,包括被分类为细胞周期特异性的药物。

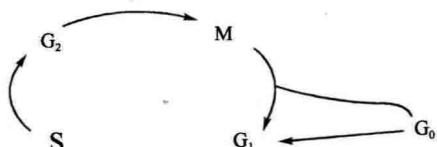


图 1-1 细胞周期

和失活。放疗或化疗主要对进入细胞周期的细胞具有杀伤作用。许多细胞毒性药物作用于细胞周期的多个时相,包括被分类为细胞周期特异性的药物。

(1) G₀ 期(gap 0 或休止期),细胞通常程序化的执行特定功能。作用于此期的特异性药物如对成熟淋巴细胞起作用的糖皮质激素。

(2) G₁ 期(gap1 或分裂间期),合成特定细胞功能的蛋白和 RNA。在 G₁ 期末, RNA 大量合成,并产生许多 DNA 合成所必需的酶。此期的代表性药物是左旋门冬酰胺酶。

(3) S 期(DNA 合成期),细胞内 DNA 含量倍增。此期的代表药物为甲基苄胍和抗代谢药物。

(4) G_2 期(gap2), DNA 合成停止, 蛋白和 RNA 合成继续, 有丝分裂纺锤体的微管前体已经形成。此期的代表药物是博来霉素和植物碱类。

(5) M 期(有丝分裂期), 遗传物质进入子代后, 蛋白质和 RNA 合成速率明显下降。有丝分裂完成后, 新的细胞进入 G_0 期或 G_1 期。此期的代表药物为植物碱类。

2. 细胞周期蛋白 可激活细胞周期的各个时相。大部分有复制能力的正常细胞可对外界刺激发生反应而增殖, 如生长因子、一些激素和组织相容性抗原复合体, 均可作用于细胞表面受体。这些受体通过传导信号导致细胞分裂。酪氨酸激酶(TKs)是从细胞外生长因子到细胞核的级联增殖信号通路中不可或缺的重要部分。细胞周期素可以结合、激活并调节特异性酪氨酸激酶的功能, 这些酶被称为细胞周期素依赖性激酶。

3. 细胞周期检测点 具有自我复制能力的细胞通常停止在细胞周期中的特定时期, 这些特定时期叫做检测点。其中, 最重要的是 DNA 合成起始点以及有丝分裂前检测点。这些组织学静止期可能与细胞周期素相关激酶的活性减低, 以及肿瘤抑制蛋白的调节相关。实际上, 此时细胞仍然有生物化学活性, 在为进入下一时期生产蛋白质, 并在自我复制前修复基因缺陷。

(1) 正常细胞具有检测 DNA 序列异常的机制。DNA 发生损伤时, 一系列修复机制可利用正常分子取代受损核苷酸。这些机制对于细胞的自我复制至关重要, 可确保子代细胞中的遗传物质与亲代细胞完全相同。

(2) 第一个检测点: 位于 G_1 期末、S 期前。即使接收到合适的细胞外信号, 而且 DNA 合成准备就绪, DNA 还必须处于无损伤的可复制状态, 细胞方可结束 G_1 期进入下一期。检测到损伤时, 细胞或者进行修复, 或者凋亡。该检测点是 p53 蛋白的作用点之一(见 p53 抑癌基因部分)。

(3) 第二个检测点: 在细胞进入 M 期前; 细胞周期抑制剂将细胞停滞在此处, 直到确认新的子代从母代精确无误地获得遗传信息。DNA 未能完全、精确复制, 或者蛋白质、纺锤体等准备不足时, 细胞将停在该检测点直到万事俱备, 细胞方进入有丝分裂期。

4. 正常的细胞群中有一小部分叫做“永生细胞” 可被身体其他部位的信号激活, 可自身复制, 并可产生成熟的子代细胞。后者可分化为特异性组织细胞以满足整个机体的功能需要。尽管某些组织细胞可发生去分化, 但是多数细胞分化后即失去永生能力, 进入衰老阶段, 最终死亡。真核细胞中可鉴定出如下四种正常的永生细胞:

(1) 生殖细胞: 能够无限期地自我复制, 可能与其进行减数分裂有关。

这些细胞必须通过减数分裂事件才能产生永生细胞系,这一点与肿瘤细胞不同。

(2) 干细胞:这种细胞只有两个功能,一是自我复制,二是产生分化成熟并执行宿主特殊功能的细胞。与肿瘤细胞不同的是这类细胞的增殖周期有限。

(3) 部分分化细胞:自我复制能力有限,最终产生分化完全、无再生能力的子代细胞。

(4) 完全成熟的特异性细胞:不能复制产生子代。

5. “分化”与“永生”是完全相反的细胞状态 与肿瘤细胞系的永生定义不同,分化正常的细胞具有生物钟,可计算细胞分裂次数,到达一定次数后细胞不再进行分裂。例如,培养的人类成纤维细胞可以分裂大约 50 次,此后无论提供何种养分及环境,均不再有细胞分裂发生。

(二) 肿瘤细胞的特征

肿瘤可被定义为以进行性的细胞团块积聚为特征的细胞紊乱,其结果是细胞的过度增殖超过正常细胞丢失;这些细胞会进行性侵入和破坏宿主的组织和器官。肿瘤细胞属于异常细胞,死亡速率快于正常细胞,但是死亡速度慢于新生细胞的速度。这种不平衡源于肿瘤细胞的基因异常和宿主不能检测和破坏这种细胞。肿瘤细胞的独特性如下:

1. 克隆起源 多数肿瘤细胞起源于单个异常细胞。某些肿瘤起源于多个恶性克隆系,可能与组织中大量细胞暴露于致癌物(如吸烟者的上呼吸道)所致的区域缺陷或特定基因的遗传缺陷相关。

2. 永生性和端粒 多数正常细胞成熟前增殖周期有限。然而肿瘤细胞可无限增殖,提供了永不枯竭的前体细胞群。位于染色体末端的端粒是永生的机制之一。大部分正常细胞的端粒在细胞分化的时候会进行性的缩短。相反,肿瘤细胞和干细胞的端粒可以由端粒酶进行补充。而这种酶通常随着细胞的分化而进行性减少,完全分化的细胞由于失去复制能力逐渐衰老并最终死亡。相反,多种类型的肿瘤细胞可产生并活化端粒酶,从而使端粒保持完整,使肿瘤细胞“永生”。

3. 基因不稳定性 由 DNA 修复或 DNA 错配的检测缺陷所致的基因不稳定性导致肿瘤细胞的异质性。肿瘤细胞产生的克隆对增殖调控机制的反应性进行性降低,而发生转移时,在异质环境中的生存能力增强。

4. 接触性生长抑制及锚定依赖性生长缺失 组织培养的正常细胞只有

锚定在其可附着的固体机制上才进行分裂。正常细胞融合成单细胞层后,即使培养液中富含细胞分裂所需的全部生长因子和营养物质,正常细胞亦停止分裂。肿瘤细胞可以不依赖于基质附着物而在半固体培养基上生长,并且在细胞培养形成单细胞层后仍可继续增殖。

5. 不赖于生长因子和营养物质的进行性增殖 在肿瘤细胞培养中可观察到这种现象。肿瘤细胞可在消耗掉培养液中生存所必需的全部营养因子后仍持续分裂,最终导致自我破坏。

6. 转移 是恶性肿瘤区别于正常组织和良性肿瘤的特征之一。肿瘤细胞的转移能力取决于细胞外基质的粘连相关蛋白的缺失或者异常、细胞间相互作用的异常、与基底膜的粘连异常、基底膜产物异常、基底膜被酶如金属蛋白酶(胶原酶)破坏以及许多其他因素。

(三) 肿瘤细胞过度生长的原因

1. 异常细胞凋亡失败 凋亡是程序化死亡。一个初始的刺激启动了一个非常复杂的级联反应最终导致了细胞凋亡。

(1) 凋亡发生于正常组织重吸收时:如蝌蚪尾巴的消失。在灵长类胚胎发生中,指(趾)间蹼消失形成单个指(趾)也源于细胞凋亡。通过凋亡也可清除无功能的正常老化细胞,亦可通过细胞的自我识别清除能识别自身的胸腺 T 细胞,从而避免宿主细胞受到免疫系统的攻击。

(2) 凋亡清除 DNA 异常细胞:而这种异常可能缘于不可修复的 DNA 损伤或者 DNA 的不精确、不完全或多余转录。这是维持特异性物种细胞中染色体数目、避免发生非整倍数复制的主要机制。该过程确保仅精确复制全部 DNA 的细胞方能进行有丝分裂。

(3) 可以通过显微镜来辨认凋亡细胞:凋亡细胞无坏死改变,并可见细胞内细胞器簇集。细胞核浓缩及片段化,细胞内结构消失和区室化。细胞裂解产生的碎片将被巨噬细胞吞噬。与细胞坏死不同,凋亡不引起炎症反应。需要合成进化中高度保守的特异蛋白合成。

(4) 在遗传学上调亡是可以调控的,但在恶性细胞中可能存在异常凋亡:肿瘤细胞和某些免疫细胞可产生导致正常组织发生异常凋亡的物质(可能导致恶性肿瘤患者的恶病质)。例如 p53 抑癌基因诱导凋亡。Bcl-2 癌基因可抑制凋亡,减少正常细胞死亡,从而增加细胞数量。凋亡可能是激素、细胞毒性化学治疗和放射治疗导致肿瘤细胞减少的主要作用机制。

(5) 半胱天冬蛋白酶:细胞各种死亡通路的最后阶段均由活化的半胱天

冬蛋白酶介导,半胱天冬蛋白酶代表半胱氨酸蛋白酶一族,其活化方式取决于细胞的外源性和内源性凋亡通路。

内源性通路为线粒体依赖性通路,由 Bcl-2 家族蛋白介导。细胞毒性刺激可破坏线粒体膜,从而导致蛋白酶激活剂的释放。半胱天冬蛋白酶-9 随后被激活,启动引起细胞凋亡的级联反应。

外源性通路是由肿瘤坏死因子(TNF)家族受体与其配体相结合介导的。这些配体包括肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体和其他配体,以及某些必要的接头蛋白。这些接头蛋白可募集多种蛋白酶,剪切半胱天冬蛋白酶-8 的 N 末端,从而激活半胱天冬蛋白酶级联反应。

2. 基因异常致不当刺激细胞增殖 受体或蛋白基因变异或过表达,均可导致细胞不依赖于生长因子或其他刺激因素而发生自主分裂。此类基因异常通常为显性的(例如正常细胞和异常细胞杂交后表现出恶性表型)。

3. 抑癌基因(抑制细胞分裂的基因)异常 可使宿主不能破坏基因异常的细胞,从而导致肿瘤的产生。此类基因是隐性的,恶性细胞与正常细胞杂交后可以变成正常细胞。

(1) 遗传性肿瘤:视网膜母细胞瘤基因(RB1)是人类发现的第一个异常基因。此后又发现了许多其他抑癌基因的异常,尤其多见于少见或罕见的遗传病中,例如肾胚胎瘤(WT1)、家族性肠息肉病(APC)、家族性黑素瘤(CDKN20)、家族性乳腺癌和卵巢癌(BRCA-1 和 BRCA-2)。

(2) p53 抑癌基因:抑癌基因最重要的例子为 p53 基因。其基因产物 p53 蛋白可通过多种机制抑制细胞周期,可检出包括由放疗和化疗所造成的 DNA 损伤,如核苷酸错配或者 DNA 链的断裂等。p53 的此项功能对于保证细胞基因组完整性是至关重要的。

1) 当检测到 DNA 损伤时,p53 蛋白会将细胞周期停止在休眠期 G_1 和 G_2 期,从而阻止细胞进入细胞周期的 DNA 合成期(S 期)。p53 随后还激活修复相关蛋白或凋亡相关蛋白。

2) 在缺乏完整的凋亡机制时,肿瘤细胞可以持续地进行细胞分裂,累积核苷酸错配和 DNA 的突变。

3) 体外研究显示化疗和放疗是通过损伤 DNA、触发 p53 蛋白诱导的细胞凋亡来杀灭肿瘤细胞。相反,p53 蛋白缺失的鼠胸腺细胞和静止期的淋巴细胞在接受辐射后仍然可以保持活性。

4) 许多人类肿瘤均发现有 p53 抑制基因的突变。Li-Fraumeni 综合征的重要特征即存在 p53 突变,它是一种常染色体显性遗传病,临床表现为幼年

时即出现多部位软组织和上皮细胞肿瘤。

4. 肿瘤新生血管生成 当肿瘤细胞团的直径大于 1mm 时即需要血液供应。即使无充足的血供,肿瘤细胞也不会处于静止期(不在 G_0 期);它们以增殖快、代偿性的细胞高死亡率为特征。一旦血液供应建立,细胞死亡率下降,肿瘤快速增殖。

(1) 正常组织的新生血管生成需要多种物质的参与。然而,几乎所有可测量的肿瘤均仅限于产生其中一种因子,被称为血管内皮生长因子(*vascular endothelial growth factor* VEGF),它可诱导血管形成。VEGF 有一些有趣的特性对于肿瘤治疗是有用的,概括如下:

1) VEGF 诱导成熟和非增殖的血管内皮细胞自身受体的表达。那些正常、静止的血管内皮细胞除非暴露在 VEGF 下才会产生 VEGF 受体。

2) VEGF 诱导产生并活化多种促进血管形成的其他生长因子。

3) VEGF 可以被 c-ras 或其他癌基因和生长因子诱导,并且可以进一步促进 VEGF 的生成。

4) 与需要其他因子才能形成的正常血管不同,VEGF 诱导产生的血管是渗漏性的。VEGF 诱导的血浆蛋白,如纤维蛋白原可从新生血管漏出,在肿瘤周围形成海绵凝胶。凝胶中的 VEGF 可进一步诱导血管形成。

5) VEGF 可抑制其诱导的内皮细胞凋亡。

(2) 肿瘤也有复杂的血管生成抑制因子:它们抑制远处肿瘤的生长。有一种鼠肺癌细胞可以产生抑制原发部位生长同时促进转移发生的因子,这种机制亦可用于解释某些肿瘤已发生转移,但原发灶定位困难或难以检出(原发灶不明的转移癌)。

5. 群体动力学 肿瘤生长取决于可增殖的细胞数量和自发性死亡的细胞数量。肿瘤组织越大,非分裂的细胞和死亡的细胞越多,细胞平均分裂所需的时间越长。图 1-2 是以肿瘤生长和退化的 Gompertzian 模型为基础的肿瘤生长理论曲线。该曲线呈 S 型,以对数细胞数为纵坐标,具有以下特征。

(1) 停滞期:在肿瘤发展的早期,一小团肿瘤增长速度不快。停滞期的工作假说为癌前细胞不断进行分裂,但是新细胞的生成与细胞死亡相抵。在此期中,分裂的细胞累积多种变异,这些变异有助于存活的细胞提高摄取养分的能力,增加变异细胞分裂的速度,降低凋亡敏感性及程度(如 c-kit 因子),提供侵袭特性,增强变异细胞对宿主因子的应答能力,产生血管生成因子。在表达血管生成因子之前,小的肿瘤没有自己的血供,依赖于局部因子获得生长必需的营养物质。尽管在图表上没有显示,动物实验显示这些微小