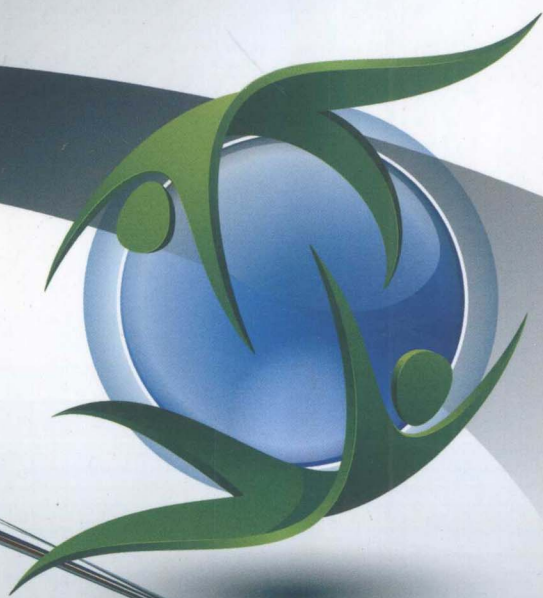


LIN CHUANG CHANG JIAN ZHONG LIU JI BING ZHEN DUAN YU ZHI LIAO

临床常见肿瘤疾病诊断与治疗

◎主 编 盛 巍
副主编 冯鑫至



天津科学技术出版社

临床常见肿瘤疾病诊断与治疗

主 编 盛 巍(山东大学附属省立医院)

副主编 冯鑫至(山东省医学影像研究所)

图书在版编目(CIP)数据

临床常见肿瘤疾病诊断与治疗 / 盛巍主编. — 天津: 天津科学技术出版社, 2011.
ISBN 978-7-304-07311-8

I. ①临… II. ①盛… III. ①肿瘤—诊断 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第069124号

责任编辑: 薛继升

策 划: 傅 明

天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颀

天津市西康路32号 邮编: 300042

电话: (022) 53335921 传真: 53335921

网址: www.tjke.cn

邮发代号: 12-110

天津科学技术出版社

临床常见肿瘤疾病诊断与治疗

(天津医科大学肿瘤医院) 盛巍 主编

(天津医科大学肿瘤医院) 王鑫 副主编

图书在版编目(CIP)数据

临床常见肿瘤疾病诊断与治疗/盛巍主编. —天津:

天津科学技术出版社, 2011.5

ISBN 978-7-5308-6371-8

I. ①临… II. ①盛… III. ①肿瘤—诊疗 IV.

①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 099154 号

责任编辑:郑东红

责任印制:兰 毅

天津科学技术出版社出版

出版人:蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022)23332695(编辑室) 23332393(发行部)

网址:www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

泰安开发区成大印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 23 字数 540 000

2011 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

定价:48.00 元

前 言

人类已经迈入 21 世纪。随着生活水平的提高和人类平均寿命的增长、现代生活节奏的加快、生活方式的改变、环境的污染,肿瘤已经成为严重危害人类健康和生命的常见病多发病,正超过心脑血管病成为致死原因的第一位,肿瘤的防治与研究正成为广大临床医师、科研工作者日益关注的问题。为此,我们特组织部分从事肿瘤临床、教学的专家学者,从实际出发,总结自己的临床经验并参阅大量国内外文献编写了《临床常见肿瘤疾病诊断与治疗》一书,以促进这一学科的发展。

本书共分 19 章,旨在介绍国内外肿瘤领域的基础研究和临床诊治的新进展和新技术、新知识、新理论。为满足临床、科研和教学等不同层次医务人员的需要,从肿瘤病因学、分子生物学、病理学与免疫学等基础研究入手,以临床常见肿瘤的临床诊断和治疗为主线,对当今国内外对肿瘤诊治研究的新进展、新技术做一概述,不但详细描述对肿瘤诊断的见解,而且包括放疗、化疗、介入、生物治疗等综合治疗方案,尽可能提供大量的基础研究资料和丰富的临床实践经验,涵盖相关疾病的鉴别诊断问题,期望本书能够反映当代对肿瘤疾病的研究、诊断及治疗水平,成为广大医务人员、医学院校研究生和医学生临床工作的重要参考书。

由于编者们经验不足,加之时间仓促,不足之处难免存在,恳请各位同仁给予批评指正,提出宝贵意见。

编者

2011 年 3 月

目 录

第一章 绪论	1
第二章 肿瘤的病因及发生发展	7
第一节 致癌因素	7
第二节 癌发生的机体因素	13
第三章 肿瘤流行病学和预防	15
第一节 肿瘤流行病学	15
第二节 肿瘤的预防	23
第三节 肿瘤的化学干预	28
第四章 肿瘤病理学及细胞学	30
第一节 肿瘤病理形态	30
第二节 肿瘤侵袭与转移	33
第三节 血管生成与肿瘤	42
第五章 肿瘤免疫学基础	46
第一节 肿瘤抗原及其呈递和识别	46
第二节 机体抗肿瘤的免疫效应机制	54
第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	57
第六章 肿瘤的诊断学	62
第一节 肿瘤的临床诊断	62
第二节 肿瘤的实验室检查	63
第三节 肿瘤的影像学检查	74
第四节 肿瘤 CT 和 MRI 检查	85
第五节 肿瘤超声影像学检查	103
第六节 内镜检查	125
第七节 单光子发射断层显像(ECT)检查	132
第七章 肿瘤的外科治疗	149
第八章 肿瘤的化学药物治疗	155
第一节 肿瘤化学治疗的发展概况	155
第二节 肿瘤化疗药物的分类	156
第三节 化疗药物的药理学基础	157
第四节 肿瘤化疗的临床应用	159
第五节 肿瘤化疗的不良反应及其处理	163
第九章 肿瘤的放射治疗	168

第一节	放射治疗的物理学基础	169
第二节	临床放射生物学基础	183
第三节	放射治疗的基本原则及临床应用	187
第四节	放射治疗的常见不良反应及处理	192
第五节	肿瘤放射治疗的进展	199
第十章	肿瘤的生物治疗	203
第一节	肿瘤的免疫治疗	203
第二节	肿瘤基因治疗	207
第十一章	肿瘤的中医治疗	210
第十二章	肿瘤的介入治疗	214
第十三章	肿瘤的热疗	223
第十四章	头颈部肿瘤	225
第一节	颅内肿瘤	225
第二节	鼻咽癌	236
第三节	喉癌	240
第四节	甲状腺癌	244
第十五章	胸部肿瘤	248
第一节	乳腺癌	248
第二节	食管癌	257
第三节	肺癌	265
第十六章	腹部肿瘤	275
第一节	胃癌	275
第二节	原发性肝癌	283
第三节	大肠癌	292
第四节	胰腺癌	298
第十七章	泌尿、男性生殖系统肿瘤	304
第一节	肾癌	304
第二节	膀胱癌	308
第三节	前列腺癌	314
第十八章	妇科肿瘤	322
第一节	子宫颈癌	322
第二节	子宫内膜癌	329
第三节	卵巢恶性肿瘤	335
第十九章	免疫与血液系统恶性肿瘤	341
第一节	恶性淋巴瘤	341
第二节	白血病	348

第一章 绪 论

肿瘤(tumor, neoplasm)是一类常见病、多发病,其中恶性肿瘤是目前危害人类健康最严重的一类疾病。在欧美一些国家,癌症的死亡率仅次于心血管系统疾病而居第二位。在我国,随着人口的老齡化,肿瘤的发病率和死亡率都有增加。据我国 1998 年全国卫生事业发展情况统计公报的资料,城市地区居民恶性肿瘤死亡率居死因第一位,为 139.28/10 万,男性为 166.92/10 万,女性为 109.99/10 万。农村地区居民恶性肿瘤死亡率居死因第三位,为 105.57/10 万,男性为 133.02/10 万,女性为 77.76/10 万。我国常见和危害性严重的肿瘤按照死亡率排列为胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、大肠癌、白血病及淋巴瘤、子宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌等。特别是肺癌发生率近年来有明显增加,值得重视。这些肿瘤的病因学、发病学及其防治,均是我国肿瘤研究的重点。

一、肿瘤的概念

肿瘤是机体在各种致癌因子长期相互作用下,局部组织的细胞因基因表达调控异常而失去了对细胞生长的正常调控,导致变异细胞过度增生而形成的新生物。

肿瘤细胞的克隆性异常增生与正常组织在生理状态下的增生,以及在炎症、修复等病理状态下的增生(非肿瘤性增生或者反应性增生)有本质的不同。二者的区别在临床上十分重要。肿瘤性增生一般是单克隆性的。瘤细胞具有异常的形态、代谢和功能,并在不同程度上失去了分化成熟的能力。肿瘤生长旺盛,并具有相对的自主性,即使致癌因素已不存在,仍能持续性生长,提示肿瘤细胞的遗传异常可以传给其子代细胞。肿瘤性增生不仅与机体不协调,而且有害。

非肿瘤性增生一般是多克隆性的。增生的细胞具有正常的形态、代谢和功能,能分化成熟,并在一定程度上能恢复原来正常组织的结构和功能。非肿瘤性增生有一定的限度,增生的原因一旦消除后就不再继续。非肿瘤性增生或者反应性增生有的属于正常新陈代谢所需的细胞更新;有的是针对一定刺激或损伤的防御性、修复性反应,对于机体有利。

根据肿瘤的生物学特性及其对机体危害性的不同,一般将肿瘤分为良性和恶性两大类。所有的恶性肿瘤总称为癌症(cancer)。有关肿瘤的医学分支称为肿瘤学。

二、肿瘤的命名与分类

(一)肿瘤的命名 人体任何部位、任何组织、任何器官几乎都可以发生肿瘤,其种类繁多,命名复杂,常根据其组织来源和生物学行为来命名。肿瘤的命名原则如下:

1. 良性肿瘤 在来源组织名称后加一“瘤”字,如纤维瘤(fibroma)、腺瘤(adenoma)。有时还结合肿瘤的形态特点命名,如乳头状囊腺瘤等。

2. 癌 上皮组织来源的恶性肿瘤统称为癌(carcinoma),在来源组织名称之后加一“癌”字,如鳞状细胞癌、腺癌。

3. 肉瘤 间叶组织发生的恶性肿瘤统称为肉瘤(sarcoma),在来源组织名称之后加

“肉瘤”二字,如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤等。

4. 母细胞瘤 母细胞瘤(blastoma)来源于胚胎,未成熟组织或神经组织的肿瘤称母细胞瘤,如肾母细胞瘤(wilms 瘤)、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、肝母细胞瘤等。良性的应冠以限定词“良性”二字,如良性脂肪母细胞瘤、良性软骨母细胞瘤等。

5. “恶性”肿瘤 有些恶性肿瘤成分复杂或由于习惯沿袭,则在肿瘤的名称前冠以“恶性”二字,如恶性畸胎瘤、恶性脑膜瘤、恶性神经鞘瘤等。

6. 其他 除以上几类外,尚有按姓名命名、按含有肿瘤的成分及习惯叫法等。如Hodgkin 病、癌肉瘤、卵巢交界性黏液性乳头状囊腺瘤、白血病、精原细胞瘤、蕈样霉菌病等。

(二)肿瘤的分类 肿瘤的分类通常以它的组织发生为依据(表1-1)。每一类别又按其分化成熟程度及对机体影响的不同而分为良性与恶性两大类。

表 1-1 肿瘤分类举例

组织来源	良性肿瘤	恶性肿瘤
一、上皮组织		
鳞状上皮	乳头状瘤	鳞状细胞癌
基底细胞		基底细胞癌
腺上皮	腺瘤	腺癌
	乳头状瘤	乳头状癌
	囊腺瘤	囊腺癌
	多形性腺瘤	恶性多形性腺瘤
移行上皮	乳头状瘤	移行上皮癌
二、间叶组织		
纤维结缔组织	纤维瘤	纤维肉瘤
纤维组织细胞	纤维组织细胞瘤	恶性纤维组织细胞瘤
脂肪组织	脂肪瘤	脂肪肉瘤
平滑肌组织	平滑肌瘤	平滑肌肉瘤
横纹肌组织	横纹肌瘤	横纹肌肉瘤
血管组织	血管瘤	血管肉瘤
淋巴管组织	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
骨组织	骨瘤	骨肉瘤
软骨组织	软骨瘤	软骨肉瘤
滑膜组织	滑膜瘤	滑膜肉瘤
间皮	间皮瘤	恶性间皮瘤
三、淋巴造血组织		
淋巴组织		淋巴瘤
造血组织		各种白血病
四、神经组织		
神经鞘膜组织	神经纤维瘤	神经纤维肉瘤
神经鞘细胞	神经鞘瘤	恶性神经鞘瘤
胶质细胞	胶质细胞瘤	恶性胶质细胞瘤

续

组织来源	良性肿瘤	恶性肿瘤
原始神经细胞		髓母细胞瘤
脑膜组织	脑膜瘤	恶性脑膜瘤
交感神经节	节细胞神经瘤	神经母细胞瘤
五、其他肿瘤		
黑色素细胞	色素痣	黑色素瘤
胎盘滋养叶细胞	葡萄胎	绒毛膜上皮癌,恶性葡萄胎
生殖细胞		精原细胞瘤
		无性细胞瘤
		胚胎性癌
性腺或胚胎剩件		
中全能细胞	畸胎瘤	恶性畸胎瘤

良性肿瘤和恶性肿瘤在生物学特点和对机体的影响上有明显的不同。良性肿瘤一般对机体影响小,易于治疗,效果好;恶性肿瘤危害较大,治疗措施复杂,效果也不够理想。如果把恶性肿瘤误诊为良性肿瘤,就会延误治疗,或者治疗不彻底造成复发、转移。相反,如把良性肿瘤误诊为恶性肿瘤,由于不必要的治疗,使患者遭受不应有的痛苦、伤害和精神负担。因此,区别良性肿瘤与恶性肿瘤,对于正确的诊断和治疗具有重要的实际意义。对于绝大多数肿瘤,尚未发现特异性的可以区别良、恶性肿瘤的单项形态学或者分子遗传学指标,目前二者的区别仍主要依据病理形态学改变,并结合生物学行为等多项指标。其中最重要的是细胞异型性、浸润与转移。表1-2是良性肿瘤与恶性肿瘤的区别要点。

表1-2 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

	良性肿瘤	恶性肿瘤
组织分化程度	分化好,异型性小,与原有组织的形态相似	分化差,异型性大,与原有组织的形态差别大
核分裂	不见病理核分裂象	多见,并可见病理核分裂象
生长速度	缓慢	迅速
生长状态	膨胀性和外生性生长(单发),前者常有包膜形成,与周围组织一般分界清楚,活动度好	浸润性和外生性生长(多发),前者无包膜,一般与周围组织分界不清楚,常有粘连,活动度差,后者常伴有浸润性生长
继发改变	偶尔有变性、坏死、出血	常发生出血、坏死、溃疡形成等
转移	无转移	常有转移
复发	多数无	多数有,常见
对机体影响	较小,主要为局部压迫或阻塞作用。如发生在重要器官也可引起严重后果	较大,除压迫、阻塞外,还可以破坏原发处和转移处的组织,引起坏死、出血、合并感染,甚至造成恶病质

常见肿瘤鉴别较易,而有些肿瘤鉴别困难,有的肿瘤良恶性之间并无绝对界限,有的

称交界性肿瘤。同一部位发生的肿瘤有的恶性程度高,有的恶性程度低,有的容易转移,有的很少转移,另外,肿瘤良恶性也并非一成不变,有的良性肿瘤变成恶性肿瘤,称为恶变,如结肠腺瘤性息肉可恶变为腺癌,而个别的恶性肿瘤可变成良性肿瘤或消退,如恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤。使恶性肿瘤转变成良性肿瘤或使恶性肿瘤自然消退,这是目前肿瘤研究的重要课题之一。

癌前病变、非典型增生及原位癌:

(1)癌前病变:癌前病变是指某些具有癌变的潜在可能性的病变,如长期存在即有可能转变为癌。癌的形成时间较长。平均为15~20年。而且并非所有的癌前病变都变成癌。目前被列为癌前病变的有:乳腺的囊性增生、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、家族性多发性大肠息肉、口腔白斑、慢性迁延性肝炎、子宫颈糜烂、各部位长期不愈合的溃疡和瘢痕等。

(2)原位癌:原位癌一般指黏膜鳞状上皮层内或皮肤表皮层内的重度非典型增生,可累及上皮的全层,但浸润尚未突破基底膜。原位癌是一种早期癌。

(3)非典型性增生:又称为异形增生、间变等。非典型性增生不但表现为细胞数量的增多,而且表现为细胞的异型性,但还不足以诊断为癌。根据其异型性程度和累及范围可分为轻、中、重三度。轻度和中度的非典型性增生只累及上皮下部的1/3~2/3处,病因消除后可恢复正常。而累及2/3以上的重度非典型性增生多转变为癌。病理学中所说的增生是指某种细胞数量上的增多,可伴有细胞肥大,但不伴异型增生。化生是指一处细胞或组织在某些因素刺激下转变成另一种同源性质的组织或细胞。

三、肿瘤学的发展

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的历史。临床医学的发展与基础研究的进步密切相关。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。

我国的中医药学对肿瘤已有大量的论述和记载,早在殷周时代,甲骨文上就已记有“瘤”的病名,两千多年前的《周礼》一书中也有肿瘤的记载,称之为“肿疡”,至今在日本和韩国的汉字中仍在使用。“癌”字自明代开始使用,源自宋代“岳”字,与窦汉卿《疮疡经验全书》中描述乳癌的“岩”字相通:“捻之内如山岩,故名之,早治得生,迟则内溃肉烂见五脏而死”。用“癌”字来翻译“cancer”,统指各种恶性肿瘤,则始于19世纪末和20世纪初。

(一)肿瘤诊断技术的发展 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。

仪器诊断技术和实验室检测指标的发展为肿瘤的早期发现起到了重要的作用,尤其是 CT、MRI、PET 技术的出现及一些肿瘤标志物在临床诊断中的应用。PCR 技术、基因芯片技术及其他基因检测手段可以比较准确地反映肿瘤组织或体液中一些基因的变化,对肿瘤的诊断及预后判断具有一定的意义。如何发展特异性更强、灵敏度更高的分子和免疫诊断及预后指标,通过对各种肿瘤基因表达谱的研究使目前临床上应用的 TNM 分期发展成为 TNMG(G 代表基因的变异)分期,将是未来肿瘤诊断学研究的一个方向。

(二)肿瘤治疗的进步 对于肿瘤的治疗,近几十年也取得了较大的进展。外科手术日臻完善,并日益重视外科的生物学概念,注重手术方式对肿瘤和患者比势的影响,提倡保持病人的生活质量。放射治疗在机制研究、设备和疗效方面均有明显进步,加速器的广泛使用、适形调强放疗技术的开展,使放疗的适应证增加、疗效提高而对正常组织的损伤减少。化学药物治疗是肿瘤治疗中发展最快的一个领域,大量的针对不同靶点的新药开始应用于临床,对药物作用机制及药代动力学研究的进展也使临床给药途径与方式更加适合于杀伤肿瘤细胞、保护正常组织。生物治疗(包括免疫治疗和基因治疗)在近年内蓬勃兴起,尽管其技术本身有待改善、疗效有待提高,但已经看到了希望。对于较晚期的肿瘤,根据每个病人的情况制定个体化的综合治疗方案已经越来越为临床医生们所重视,对于在目前条件下尽可能提高疗效、保持病人生活质量起到了一定作用。

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,20 世纪 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 20 世纪 70 年代以后兴起。

四、我国癌症的发病情况与趋势

癌症严重危害我国人民的健康与生命,而且癌症的发生率和死亡率逐渐上升。20 世纪 50 年代初期,我国人口主要死因以传染病、结核病与新生儿疾病为主,癌症仅占死亡原因的第 9~10 位。

根据 20 世纪 70 年代和 90 年代两次全国范围内死亡原因调查,表明近 20 年期间,我国肿瘤的死亡呈明显上升趋势,死亡率由 70 年代的 84.58/10 万上升至 90 年代的 94.36/10 万,恶性肿瘤死亡占全死因的百分率也由 70 年代的 12.57% 上升至 90 年代的 17.94%,仅次于呼吸系统疾病,占死因的第二位。现每年死亡约 130 万,估计发病在 160 万~200 万之间。1996 年以来,我国城市地区肿瘤的死亡率已超过脑血管病,上升为死因的第一位。而且,无论 70 年代还是 90 年代,在 35~59 岁年龄段,肿瘤一直是第一杀手。此外,癌谱也有所变化,宫颈癌及鼻咽癌的死亡率分别下降了 68.39% 及 33.79%,而肺癌及肝癌的死亡率分别上升了 115.07% 及 42.88%。消化道肿瘤死亡率居高不下及肺癌死

亡率的急剧上升,正使我国趋于发展中国家及发达国家高发癌谱并存的过渡态。我国目前九大肿瘤死亡的顺序为:胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、结肠癌、白血病、子宫颈癌、鼻咽癌及乳腺癌,合计占全肿瘤死因的88%以上。必须指出,上述癌症死亡每10年明显上升的趋势,并非不可逆转的。据美国的经验,过去癌症的发病及死亡也是每10年明显上升。但是,由于预防措施特别是控制吸烟以及治疗的进步,20世纪90年代首次实现了癌症死亡率的下降。可见积极采取有效预防措施,并实现癌症的三早,即早期发现、早期诊断、早期治疗,并努力提高治疗水平,癌症是可以逐步得到控制的。

1990年世界卫生组织(WHO)在日内瓦召开的第42届世界卫生大会,通过了《关于癌症预防的宣言》,指出:“癌症是可以预防的,预防癌症是每个人的责任。”

向一个一阶突触传递信息,其速率(突触传递速率)受多种因素影响,如突触前神经元的兴奋性、突触后神经元的兴奋性、突触间隙的pH值、突触膜的通透性等。

胃癌,即胃的恶性肿瘤,其发生率在发达国家为100/10万,而在发展中国家则为200/10万。胃癌的发病与多种因素有关,如幽门螺杆菌感染、吸烟、饮酒、饮食习惯等。胃癌的早期发现对于提高治愈率至关重要。胃癌的治疗包括手术、化疗、放疗等。胃癌的预后较差,5年生存率约为20%。

肝癌,即肝脏的恶性肿瘤,其发生率在发达国家为10/10万,而在发展中国家则为50/10万。肝癌的发病与多种因素有关,如慢性乙型肝炎、肝硬化、吸烟、饮酒等。肝癌的早期发现对于提高治愈率至关重要。肝癌的治疗包括手术、化疗、放疗等。肝癌的预后较差,5年生存率约为10%。

肺癌,即肺部的恶性肿瘤,其发生率在发达国家为40/10万,而在发展中国家则为20/10万。肺癌的发病与多种因素有关,如吸烟、空气污染、职业因素等。肺癌的早期发现对于提高治愈率至关重要。肺癌的治疗包括手术、化疗、放疗等。肺癌的预后较差,5年生存率约为15%。

食管癌,即食管部位的恶性肿瘤,其发生率在发达国家为10/10万,而在发展中国家则为50/10万。食管癌的发病与多种因素有关,如吸烟、饮酒、饮食习惯等。食管癌的早期发现对于提高治愈率至关重要。食管癌的治疗包括手术、化疗、放疗等。食管癌的预后较差,5年生存率约为10%。

结肠癌,即结肠部位的恶性肿瘤,其发生率在发达国家为20/10万,而在发展中国家则为10/10万。结肠癌的发病与多种因素有关,如吸烟、饮酒、饮食习惯等。结肠癌的早期发现对于提高治愈率至关重要。结肠癌的治疗包括手术、化疗、放疗等。结肠癌的预后较差,5年生存率约为30%。

第二章 肿瘤的病因及发生发展

肿瘤的病因学研究对于预防肿瘤发生、治疗和预后具有重要意义。但是多数肿瘤的病因还不十分清楚。人们认识到某些因素对肿瘤的发生有直接联系,有些是间接联系,目前认为环境污染是癌症发生的主要原因,动物试验也证明有千余种化学物质能诱发肿瘤。世界卫生组织国际肿瘤研究所已确定 50 多种化学物质是人的致癌物。肿瘤的病因相当复杂,有时多种因素起作用。虽然目前对肿瘤的病因研究还不十分明确,但科学家认为,癌症的发生 80% 与生活习惯和环境因素有关,据美国一项致癌因素分析表明,饮食因素占 35%,烟草占 30%,饮酒占 3%,药物及病毒各占 1%。人们估计采取适当预防措施,至少 65% 以上的癌症可以预防。按传统划分可把病因归纳为外因和内因,外因是主要的。外因可分为化学、物理、生物因素,而且化学性致癌物约占全部致癌因素的 90% 以上。内因主要与遗传有关。

在 18 世纪和 19 世纪时就已提出化学物质与人类癌症有关,长期职业接触煤烟、煤焦油、沥青、页岩和石油的人,皮肤癌、肺癌和其他癌症的发病率显著增加。20 世纪初,研究证实上述有机物中主要的致癌成分为多环芳烃类,直接涂抹这些致癌物可诱发啮齿类皮肤癌。在这个时期,还发现另一类化合物即芳香胺类也具有致癌性。当时这类化合物正作为合成染料的中间体和橡胶及润滑油的抗氧化剂被广泛使用。1895 年,德国医生 Ludwig Rehn 提出职业接触芳香胺可发生膀胱癌。他对芳香胺诱发膀胱癌的机制提出很有见地的设想。1938 年已证明芳香胺类可诱发狗的膀胱肿瘤。20 世纪人们通过动物实验或已知的人类暴露资料,又发现一些化合物也具有致癌性。目前认为,对人类总的癌症风险而言,最重要的化学致癌物是香烟中的许多致癌成分。其他的化学致癌物主要是燃烧和有机合成产物、某些食物成分、微生物污染产物或食品制备过程产生的物质。此外,人体本身的某些生理和病理过程如炎症、氧化应激反应、营养和激素失衡以及反复的组织损伤等,也可产生致癌的化学物质如氧自由基等。

据估计,大约 90% 的人类癌症是各种环境因素引起的,其中化学因素占主要地位。但是,与其说大多数人类癌症归因于外源性化学物质,不如说环境中那些具有与 DNA 相互作用能力的,以及那些对细胞增殖和功能有影响的化学物质,都可能对癌症的发生具有重要作用。

第一节 致癌因素

肿瘤的病因学研究对于预防肿瘤发生、治疗和预后具有重要意义。但是多数肿瘤的病因还不十分清楚。人们认识到某些因素对肿瘤的发生有直接联系,有些是间接联系,目前认为环境污染是癌症发生的主要原因,动物试验也证明有千余种化学物质能诱发肿瘤。

世界卫生组织国际肿瘤研究所已确定 50 多种化学物质是人的致癌物。肿瘤的病因相当复杂,有时多种因素起作用。虽然目前对肿瘤的病因研究还不十分明确,但科学家认为,癌症的发生 80% 与生活习惯和环境因素有关,据美国一项致癌因素分析表明,饮食因素占 35%,烟草占 30%,饮酒占 3%,药物及病毒各占 1%。人们估计采取适当预防措施,至少 65% 以上的癌症可以预防。按传统划分可把病因归纳为外因和内因,外因是主要的。外因可分为化学、物理、生物因素,而且化学性致癌物约占全部致癌因素的 90% 以上。内因主要与遗传有关。

一、化学致癌因素

(一) 化学致癌物的分类 根据化学致癌物的作用方式可将其分为直接致癌物、间接致癌物、促癌物三大类。

直接致癌物:是指这类化学物质进入体内后能与体内细胞直接作用,不需代谢就能诱导正常细胞癌变的化学致癌物。这类化学致癌物的致癌力较强、致癌作用快速,常用于体外细胞的恶性转化研究,如各种致癌性烷化剂、亚硝酸胺类致癌物等。

间接致癌物:是指这类化学物质进入体内后需经体内微粒体混合功能氧化酶活化,变成化学性质活泼的形式方具有致癌作用的化学致癌物。这类化学致癌物广泛存在于外环境,常见的有致癌性多环芳烃、芳香胺类、亚硝胺及黄曲霉毒素等。

促癌物:又称为肿瘤促进剂。促癌物单独作用于机体内无致癌作用,但能促进其他致癌物诱发肿瘤形成。常见的促癌物有巴豆油(佛波醇二酯)、糖精及苯巴比妥等。

根据化学致癌物与人类肿瘤的关系又可将化学致癌物分为肯定致癌物、可疑致癌物以及潜在致癌物。

肯定致癌物:是指经流行病学调查确定并且临床医师和科学工作者都承认对人和动物有致癌作用,其致癌作用具有剂量反应关系的化学致癌物。可疑致癌物:具有体外转化能力,而且接触时间与发病率相关,动物致癌实验阳性,但结果不恒定;此外,这类致癌物缺乏流行病学方面的证据。潜在致癌物:一般在动物实验中可获某些阳性结果,但在人群中尚无资料证明对人具有致癌性。

(二) 常见的化学致癌物 现已确知对动物有致癌作用的化学致癌物约有 1000 多种,其中有些可能和人类癌瘤有关。对化学致癌物的研究表明:①各种化学致癌物在结构上是多种多样的。其中少数不需在体内进行代谢转化即可致癌,称为直接作用的化学致癌物,如烷化剂。绝大多数则只有在体内(主要是在肝脏)进行代谢,活化后才能致癌,称为间接作用的化学致癌物或前致癌物。其代谢活化产物称为终末致癌物,如 3,4-苯并芘是间接致癌物,其终末致癌物是环氧化物;②所有的化学致癌物在化学上都具有亲电子结构的基团,如环氧化物,硫酸酯基团等。它们能与细胞大分子的亲核基团(如 DNA 分子中的鸟嘌呤的 N-7、C-8,腺嘌呤的 N-1、N-3,胞嘧啶的 N-3 等)共价结合,形成加合物,导致 DNA 的突变。化学致癌物大多数是致突变剂;③某些化学致癌物的致癌性可由于其它本身无致癌性的物质的协同作用而增大。这种增加致癌效应的物质叫做促癌物,如巴豆油、激素、酚和某些药物。致癌物引发的初始变化称为激发作用,而促癌物的协同作用称为促进作用。

主要的化学致癌物质有以下几类:

1. 间接作用的化学致癌物

(1) 多环芳烃: 存在于石油, 煤焦油中。致癌性特别强的有 3,4-苯并芘、1,2,5,6-双苯并蒽、3-甲基胆蒽及 9,10-二甲基苯蒽等。3,4-苯并芘是煤焦油的主要致癌成分, 可由有机物的燃烧产生。它存在于工厂排出的煤烟和烟草点燃后的烟雾中。近几十年来肺癌的发生率日益增加, 与吸烟和工业城市严重的大气污染有密切关系。此外, 据调查烟熏和烧烤的鱼、肉等食品中也含有多环芳烃, 这可能和某些地区胃癌的发病率较高有一定关系。多环芳烃在肝脏经细胞色素氧化酶 P450 系统氧化成环氧化物。后者以其亲电子基团(不饱和的 C-C 键)与核酸分子以共价键结合而引起突变。

(2) 芳香胺类与氨基偶氮染料: 致癌的芳香胺类, 如乙萘胺、联苯胺、4-氨基联苯等, 与印染厂工人和橡胶工人的膀胱癌发生率较高有关。氨基偶氮染料, 如以前在食品工业中曾使用过的奶油黄(二甲基氨基偶氮苯, 可将人工奶油染成黄色的染料)和猩红, 在动物实验可引起大白鼠的肝细胞性肝癌。以上两类化学致癌物主要在肝脏代谢: 芳香胺的活化是在肝脏通过细胞色素氧化酶 P450 系统使其 N 端羟化形成羟胺衍生物, 然后与葡萄糖醛酸结合成葡萄糖苷酸从泌尿道排出。因膀胱葡萄糖苷酸水解释放出活化的羟胺而致膀胱癌。

(3) 亚硝胺类: 亚硝胺类物质致癌谱很广, 可在许多实验动物诱发各种不同器官的肿瘤。近年来发现可能引起人胃肠道癌或其它肿瘤。亚硝酸盐可作为肉、鱼类食品的保存剂与着色剂进入人体; 也可由细菌分解硝酸盐产生。在胃内的酸性环境下, 亚硝酸盐与来自食物的各种二级胺合成亚硝胺。我国河南林县的流行病学调查表明, 该地食管癌发病率很高与食物中高含量的亚硝胺有关。亚硝胺在体内经过羟化作用而活化, 形成一个有很强反应性的烷化碳离子而致癌。

(4) 真菌毒素: 黄曲霉菌广泛存在于高温潮湿地区的霉变的食品中, 尤以霉变的花生、玉米及谷类含量最多。黄曲霉毒素有许多种, 其中黄曲霉毒素 B1(aflatoxin B1)的致癌性最强, 其化学结构为异环芳烃, 在肝脏通过肝细胞内的混合功能氧化酶氧化成为环氧化物而致突变。这种毒素主要诱发肝细胞性肝癌。我国和南非的肝癌高发地区的调查都显示黄曲霉毒素 B1 在食物的污染水平与肝癌的发病率有关。但这些地区同时也是乙型肝炎病毒(HBV)感染的高发区。对 HBV 感染与黄曲霉毒素 B1 污染之间的关系解释为: 黄曲霉毒素 B1 的致突变作用是使肿瘤抑制基因 p53 发生点突变而失去活性, 而 HBV 感染所致的肝细胞慢性损伤和由此引起的肝细胞持续再生为黄曲霉毒素 B1 的致突变作用提供了有利的条件。因此 HBV 感染与黄曲霉毒素 B1 的协同作用是我国肝癌高发地区的主要致癌因素。

2. 直接作用的化学致癌物 这类化学致癌物不需要体内代谢活化即可致癌, 一般为弱致癌剂, 致癌时间长。

(1) 烷化剂与酰化剂: 例如抗癌药中的环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、亚硝基脲等。这类抗癌性药物使用后可在相当长的时间以后诱发第二种恶性肿瘤。如在化学治疗痊愈或已控制的白血病、霍奇金淋巴瘤和卵巢癌的病人, 数年后可发生第二种恶性肿瘤, 通常是粒细胞性白血病。某些使用烷化剂的非肿瘤病人, 如类风湿性关节炎和 Wegener 肉芽肿的病人, 发生恶性肿瘤的几率大大高于正常人。因此这类药物应谨慎使用。

(2)其他直接致癌物:金属元素对人类也有致癌的作用,如镍、铬、镉、铍等。如炼镍的工人中,鼻癌和肺癌明显高发;镉与前列腺癌、肾癌的发生有关;铬可引起肺癌。其原因可能是金属的二价阳离子,如镍,镉,铅,铍,钴等,是亲电子的。因此可与细胞大分子,尤其是DNA反应。例如镍的二价离子可以使多聚核苷酸解聚。一些非金属元素和有机化合物也有致癌性,如砷诱发皮肤癌;氯乙烯可致塑料工人的肝血管肉瘤;苯致白血病等。

化学致癌大多与环境污染和职业因素有关,因此彻底的治理环境污染,防治职业病对于减少癌症的发病极其重要。目前发现的具有防癌或抗癌作用的稀有元素有钼、硒、锗、镁、铂等。

化学致癌物的致癌机制:化学致癌物有的直接作用于基因,称基因毒类;有的作用于基因水平以上,称基因水平以上致癌物。基因毒类表现直接基因毒性,使基因突变。而基因水平以上致癌物不直接作用于基因,而通过其他环节导致或诱导肿瘤发生或转移。基因毒类主要包括烷化剂、乙烯亚胺、二氯甲基醚、氯乙烯、苯并芘、2-萘胺以及金属离子镍、铬、砷、镉等。基因水平以上的致癌物包括镉、石棉、雌二酚、二乙基己烯雌酚、噻唑啉、环孢素A、氮贝丁酯(安妥明)等。

二、物理致癌因素

已证实的物理性致癌因素主要是离子辐射,包括X射线、 γ 射线、亚原子微粒(β 粒子、质子、中子或 α 粒子)的辐射以及紫外线照射。大量事实证明,长期接触X射线及镭、铀、钋、钴、铯等放射性同位素,可引起各种癌症。例如放射工作者长期接触X射线而又无必要的防护措施时,可发生手部放射性皮炎以致皮肤癌,其急性和慢性粒细胞性白血病的发生率亦较一般人高10倍以上。日本长崎、广岛在第二次世界大战时受原子弹爆炸影响的幸存居民,经过长期观察,发现慢性粒细胞白血病的发生率明显增高(照射后4~8年为发病高峰),甲状腺癌、乳腺癌、肺癌等的发生率亦较高。

目前一般认为,物理致癌因素主要与某些职业性癌症关系密切,对于人类肿瘤的总负荷而言,其重要性可能远远小于与生活方式有关的致癌因素如化学因素。然而,作为一类已经被肯定的致癌因素,临床医生必须对其有所了解。

(一)物理致癌因素分类

1. 异物刺激 已发生多种异物长期刺激可引起肿瘤,如玻璃纸、涤纶、尼龙、聚苯乙烯等。

2. 损伤 慢性损伤可引起肿瘤,如腹盆贴身取暖、烧伤瘢痕、龋齿、义齿、胃部瘢痕性溃疡、萎缩性胃炎、胃息肉、宫颈糜烂、溃疡型结肠炎、结肠腺瘤、结肠息肉等。

3. 电磁辐射 电磁辐射包括电离辐射和紫外线照射。电离辐射常见的有X线、 β 射线、粒子射线、彩电射线、机场行李检查系统、夜光圆表盘、烟草及某些玻璃和陶瓷制品。阳光中紫外线、射频、微波、无线电波的照射以及原子弹爆炸区和核泄漏区辐射等均可使肿瘤的发生率增高。

(二)物理性致癌的机制 物理因素主要使癌基因激活和DNA损伤,引起癌基因启动,可以直接作用,也可使自由基间接作用。如碱基损伤、脱落、丢失、二聚体等,单、双链断裂、丢失而使碱基改变等,最终将导致癌症。引起的肿瘤有皮肤癌、白血病、骨肉瘤、肺癌、甲状腺癌、淋巴瘤、咽喉癌、乳腺癌及胃肠道肿瘤。

三、生物致癌因素

对人类癌症而言,病毒可能是生物致癌因素中最主要的因素。据估计,在全世界范围内约有七分之一的人类癌症是因感染病毒所致,其中 80% 是由于感染乙型肝炎病毒(与肝细胞癌相关)和人乳头瘤病毒(与子宫颈癌相关)。病毒与肿瘤关系的研究发现,不但对肿瘤病因学有很大的贡献,而且为现代分子生物学的重要发展奠定了基础。例如,逆转录酶的发现、DNA 重组技术的发展、mRNA 剪接以及癌基因的发现都直接来自病毒肿瘤学的研究成果。

(一)生物致癌因素分类

1. 乙型肝炎病毒(hepatitis virusB, HBV) 慢性 HBV 感染与肝细胞性肝癌有密切的关系。台湾的调查发现,HBV 感染者发生肝细胞性肝癌的几率是未感染者的 200 倍。在癌细胞中,HBV 的整合是克隆性的,说明 HBV 和肝细胞性肝癌的发病有密切的关系。但是 HBV 本身并不含有可以编码任何转化蛋白(癌蛋白)的基因,而且病毒 DNA 的整合没有固定的模式,也不接近任何抑制的癌基因或者肿瘤抑制基因。因此 HBV 有关肝癌的发生是多因素的:①HBV 导致的慢性肝损伤使肝细胞不断再生,容易发生其他致癌因素(如黄曲霉毒素 B1)的致突变作用;②HBV 编码一种称为 HBx 蛋白,可以使受染的肝细胞的几种生长促进基因激活,如胰岛素样生长因子 II 和胰岛素样生长因子受体 I;③HBx 与 p53 结合干扰生长抑制功能。由此可见,肝细胞性肝癌的发生也是多步骤的。丙型肝炎病毒(HCV),虽然不是 DNA 病毒,但也发现与肝细胞性肝癌密切相关。其机制可能也是导致持续的肝细胞损伤和再生。

2. 幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP) 许多研究指出,幽门螺杆菌引起的慢性胃炎与胃低度恶性 B 细胞性淋巴瘤的发生有关。绝大多数的胃淋巴瘤伴有幽门螺杆菌的感染,而且对胃淋巴瘤病人的抗生素治疗,可以使部分病人的淋巴瘤消退。其机制可能为幽门螺杆菌的感染刺激 T 淋巴细胞的增生,T 细胞分泌的淋巴因子又导致多克隆性的 B 细胞增生。随着时间的推移,多克隆性增生变成单克隆性增生,但在此时,仍然需要 T 细胞产生的淋巴因子的支持,如果抗生素治疗使幽门螺杆菌消失,则减少了抗原对 T 细胞的刺激,B 细胞的增生就会停止。一旦 B 细胞发生其他的突变,可不依赖 T 细胞而增生时,抗生素治疗就不再有效。

3. 黄曲霉菌 黄曲霉菌污染的粮油,如花生、玉米、黄豆、大米、小米、棉籽及果仁等产生黄曲霉毒素,该毒素属剧毒,其毒性超过眼镜蛇和金环蛇的毒汁,比氰化钾毒性高 100 倍以上,比 1605、1059 毒性高 28~33 倍。黄曲霉毒素有数十种,其中以 AFB₁ 致癌作用最强,可引起肝癌、胃癌、肾癌、结直肠癌及卵巢癌。

4. 人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV) HPV 与人类上皮性肿瘤,主要是子宫颈和肛门生殖器区域的鳞状细胞癌的关系,近年来已得到证实。在约 85% 的宫颈癌以及其前期病变(重度非典型增生和原位癌)病例中发现 HPV 的 16、18 型的 DNA 序列。对低危险性的生殖道乳头状瘤和癌前病变的 HPV 研究表明,在低危险组,感染的 HPV 亚型为 HPV-6 和 HPV-11,且病毒的基因组尚未整合到宿主细胞的 DNA 中。而在宫颈癌,HPV-16 或 18 的 DNA 已整合到宿主细胞的 DNA 中。因此,病毒 DNA 的整合对于肿瘤的发生非常重要。不仅如此,整合的病毒 DNA 在同一肿瘤的所有癌细胞中均在