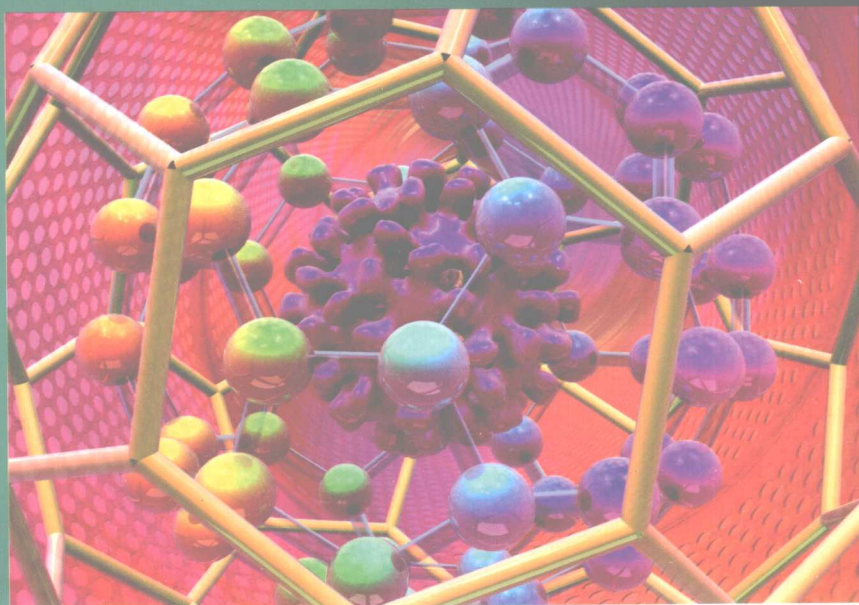


LIN CHUANG ZHONG LIU
ZHEN DUAN YU ZHI LIAO

临床肿瘤 诊断与治疗

主 编 王兴文



LIN CHUANG ZHONG LIU
ZHEN DUAN YU ZHI LIAO

天津科学技术出版社

临床肿瘤诊断与治疗

主编 王兴文

天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤诊断与治疗/王兴文主编. —天津:天津科学技术出版社,2009.5
ISBN 978-7-5308-2539-6

I. 临… II. 王… III. 肿瘤—诊疗 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 072671 号

责任编辑:张 跃

责任印制:王 莹

天津科学技术出版社出版

出版人:胡振泰

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022)23332693(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 26.25 字数 607 000

2009 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

定价:48.00 元

主 编 王兴文

副主编 (按姓氏笔画为序)

王鸿梅 许士峰 李兆沛 杨凤辉

吴云燕 郑爱民 韩俊庆

编 者 (按姓氏笔画为序)

王兴文 山东大学附属省立医院

王鸿梅 山东省淄博市临淄区妇幼保健院

许士峰 山东大学附属省立医院

刘本智 山东大学附属省立医院

李兆沛 山东大学附属省立医院

杨凤辉 山东大学附属省立医院

吴云燕 山东大学附属省立医院

孟祥文 山东大学附属省立医院

郑爱民 山东大学附属省立医院

韩俊庆 山东大学附属省立医院

前 言

肿瘤威胁着人类健康,影响着人生的生命质量。在全球范围内,每年约有700万人新患癌症,每年约有500万人死于癌症。在我国,肿瘤的患病率和死亡率近20年来显著上升,根据2007年部分市县疾病死亡率及死因构成的统计数据,肿瘤患者死亡占总死亡构成的26%,居死亡原因之首。随着医学科学技术的发展,对肿瘤患者的诊疗水平不断提高,为了反映当前肿瘤医学最新研究成果,更好地为临床工作服务,我们在繁忙的工作之余,广泛收集国内外近期文献,认真总结自身经验,编写成《临床肿瘤诊断与治疗》一书。

全书共分两篇,上篇着重论述肿瘤的病因、病理、诊断、治疗和预防等内容;下篇则按不同的肿瘤类型对各种常见肿瘤分别进行介绍,集中反映了国内外肿瘤专家学者们多年来辛勤耕耘的成就和综合治疗肿瘤的科研成果及进展。本书旨在实用,其题材新颖,结构严谨,言简意赅,为临床各科医务工作者及医护院校师生的重要参考书。

由于我们水平所限,加之肿瘤专业发展甚快,编写过程难免出现疏漏和不足之处,衷心希望同道们对书中不妥之处给予批评指正。

王兴文

2008年12月于山东省立医院

目 录

上篇 总论

第一章 绪论	1
第二章 肿瘤病因学	4
第一节 化学致癌因素	4
第二节 物理致癌因素	6
第三节 致瘤病毒	7
第四节 癌发生的机体因素	7
第三章 肿瘤病理学	9
第一节 概述	9
第二节 肿瘤的一般形态结构	12
第三节 肿瘤的生长与扩散	14
第四节 癌前病变及原位癌	17
第五节 良恶性肿瘤的区别	18
第六节 肿瘤的分级与分期	19
第七节 肿瘤对机体的影响	20
第八节 病理学在肿瘤疾病中的研究方法	21
第九节 病理学在肿瘤疾病的观察方法和新技术的应用	23
第十节 肿瘤的病理学诊断	25
第四章 肿瘤的诊断	35
第一节 肿瘤的临床诊断	35
第二节 肿瘤的实验室检查	36
第三节 肿瘤的影像学检查	44
第四节 内镜检查	114
第五章 肿瘤的外科治疗	117
第六章 肿瘤的化学治疗	121
第一节 肿瘤化学治疗的发展	121
第二节 抗肿瘤药物的分类	124
第三节 化学治疗的适应证、禁忌证和注意事项	126
第四节 肿瘤化学治疗的给药途径、方法及护理	128
第五节 肿瘤化学治疗的毒副反应及护理	130
第七章 肿瘤的放射治疗	134

第一节	临床放射物理基础·····	134
第二节	临床放射生物学基础·····	142
第三节	放射治疗的临床应用·····	145
第四节	放射治疗新进展·····	154
第八章	肿瘤的生物治疗·····	156
第一节	肿瘤的免疫治疗·····	156
第二节	肿瘤的基因治疗·····	160
第三节	肿瘤抗新生血管生成疗法·····	161
第九章	肿瘤的中医治疗·····	162
第十章	肿瘤的介入治疗·····	167
第十一章	肿瘤的姑息治疗与止痛·····	173
第一节	转移癌的治疗·····	173
第二节	肿瘤的止痛·····	177
第十二章	肿瘤的预防·····	192

下篇 各论

第十三章	头颈部肿瘤·····	196
第一节	眼部恶性肿瘤·····	196
第二节	鼻咽癌·····	200
第三节	上颌窦恶性肿瘤·····	204
第四节	喉癌·····	209
第五节	口腔恶性肿瘤·····	213
第六节	涎腺恶性肿瘤·····	219
第七节	甲状腺恶性肿瘤·····	222
第十四章	胸部肿瘤·····	228
第一节	乳腺癌·····	228
第二节	肺癌·····	239
第三节	转移性肺癌·····	251
第四节	食管癌·····	252
第五节	纵隔肿瘤·····	261
第六节	胸膜间皮瘤·····	267
第十五章	腹腔肿瘤·····	270
第一节	胃癌·····	270
第二节	胃肉瘤·····	279
第三节	原发性肝癌·····	281
第四节	继发性肝癌·····	293
第五节	胆囊癌·····	295
第六节	胰腺癌·····	297

第七节	壶腹部癌	304
第八节	小肠癌	305
第九节	大肠癌	306
第十六章	泌尿、男性生殖系统肿瘤	315
第一节	肾癌	315
第二节	肾盂癌	320
第三节	肾母细胞瘤	321
第四节	膀胱癌	324
第五节	前列腺癌	329
第六节	阴茎癌	336
第七节	睾丸肿瘤	338
第十七章	妇科肿瘤	342
第一节	子宫颈癌	342
第二节	子宫内膜癌	347
第三节	卵巢肿瘤	354
第十八章	免疫与血液系统恶性肿瘤	368
第一节	恶性淋巴瘤	368
第二节	白血病	378
第十九章	骨肿瘤	391
第一节	概述	391
第二节	恶性骨肿瘤	393
第三节	转移性骨肿瘤	399
第二十章	颅内肿瘤	401

上篇 总论

第一章 绪 论

近年来,恶性肿瘤的发病呈逐年上升趋势。据世界卫生组织统计,目前全世界每年新发生的癌症患者约 1000 万,死于癌症的人数约 600 万~700 万。在我国,每年新发生的癌症病例约 160 万,死于癌症的病例约 130 万。我国癌症死亡率与 20 年前相比增加了 29.4%。恶性肿瘤是威胁人类健康的严重疾病,当传染病得到控制后,心脑血管疾病和癌症就成为人类死亡的前 2 位原因。目前,癌症已成为城市居民第一死因,在农村居第二位。我国恶性肿瘤死因前 5 位依次是:胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、大肠癌。

由于肿瘤发病的潜伏期很长,各种外在因素对肿瘤发病的影响也需要相当长的时间才能显示出来。肺癌发病率的升高显然与工业化过程中出现的环境污染和吸烟有直接关系,已有报道发现烟草中致癌物质苯并芘在体外肺癌细胞株中诱发的 p53 突变与临床上肺癌组织中检测到的 p53 突变位点相同。人口的老化、生活节奏及生活方式的改变(如女性的哺乳行为)、饮食结构的变化(如食品的精细化)、各种工业化学物质的广泛使用等等,也都在某种程度上影响着肿瘤的发病。通过对这些环节的努力干预和控制,比如保护环境、控制吸烟、加强体育锻炼、调节生活习惯、预防病毒感染(接种乙型肝炎疫苗)等等,完全可能对许多肿瘤的发生起到预防作用,这也应当是人类控制肿瘤在目前阶段最有效和最重要的发展方向。

一、肿瘤的定义

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。

肿瘤组织一般具有以下三个特点:①肿瘤是机体变异细胞的过度增生,具有异常形态、代谢和功能,并在不同程度上失去了分化成熟的能力,与生理状态下的增生以及炎症和修复时的增生有着本质上的区别。②肿瘤组织的生长与机体不协调,往往不受机体的正常调控,具有相对的自主性。③肿瘤组织生长旺盛,即使在致癌因素去除以后,仍具有无限制性生长的能力。

肿瘤形态的异常,是肿瘤病理学诊断的依据。

二、良性肿瘤与恶性肿瘤

良性肿瘤:肿瘤通常生长缓慢,限于局部,呈膨胀性或外生性生长,边界清楚,常有包膜。肿瘤分化较成熟,色泽和质地接近相应的正常组织,组织和细胞形态变异较小,核分裂相不易见到。一般情况下,肿瘤不复发,也不转移。

恶性肿瘤:肿瘤通常生长迅速,呈浸润性或破坏性生长,边界不清,无包膜或仅为纤维

性假包膜,常伴有出血和坏死。肿瘤分化差,色泽和质地不同于相应的正常组织,组织和细胞形态变异大,显示异型性,核分裂相增多,并可见病理性核分裂。肿瘤常复发,容易转移,威胁生命。

癌症(cancer)泛指所有的恶性肿瘤,由古希腊的 Hippocrates 所命名,意即有爪样突起、横行侵犯的螃蟹;而肿瘤则包括良性肿瘤和恶性肿瘤,在希腊语中有坟墓之意(tumbos),在拉丁语中意为肿胀(tumere)。词尾加-oma,多表示某种组织的良性肿瘤,如纤维瘤(fibroma)、软骨瘤(chondroma)、腺瘤(adenoma)等;但也有例外,如神经母细胞瘤(neuroblastoma)、黑色素瘤(melanoma)和肝细胞瘤(hepatoma)等都是高度恶性的肿瘤。对于上皮组织来源的恶性肿瘤称之为癌,对间叶组织来源的恶性肿瘤则称之为肉瘤(sarcoma);这种区分除了肿瘤外观形态上的区别,还在于前者易于经淋巴道转移,而后者多经血液循环播散。血液系统肿瘤多起因于白细胞的恶性生长,使外周血中出现大量肿瘤性白细胞,血液呈现乳糜样颜色,故名白血病。

肿瘤不管是良性还是恶性,也不管是上皮组织来源还是间叶组织来源,本质上都表现为细胞失去控制的异常增殖,这种异常生长的能力除了表现为肿瘤本身的持续生长之外,在恶性肿瘤还表现为对邻近正常组织的侵犯及经血管、淋巴管和体腔转移到身体其他部位,而这往往是肿瘤致死的原因。异常增殖的肿瘤细胞在不同程度上具有与其来源组织和细胞相似的形态和功能,这种相似性亦即肿瘤的分化程度,低分化的肿瘤组织和细胞除了与其来源的正常组织和细胞在形态上存在差异外,还能表现出一些正常组织和细胞所没有的功能,如分泌激素、表达癌胚抗原等。

三、癌症发生的分子机制

每个人机体所有细胞均来源于单一受精卵,因此体内所有细胞都带有相同的基因信息。受精卵增殖和分化,形成胚胎,最后发育成为成熟的个体。其整个过程均涉及全部染色体组选择性和协调性的表达。在患恶性肿瘤时,在调节细胞活性中起关键作用的某些基因群发生突变或异常活动,导致细胞的正常调节过程受到破坏,细胞的增殖、分化与凋亡失去平衡,遂造成肿瘤的发生。

目前由于分子生物学的进展,使我们认识到肿瘤是许多组基因在分子水平发生异常的一组疾病。由于先天因素或环境因素的作用,导致控制细胞生长、分化及凋亡的多种基因发生变异,使正常细胞历经多阶段演化而成为癌细胞。这些基因涉及癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因、控制细胞周期的基因以及凋亡相关基因等。生长失控的细胞可抑制或逃避机体免疫机制的监控,最终侵袭或转移至重要器官危及生命。少数肿瘤是遗传的(约占1%~5%),这是由于变异基因存在于生殖细胞,遵循孟德尔遗传规律;大部分肿瘤呈散发,基因变异为后天获得,发生于体细胞,二者的本质并无根本不同。值得注意的是随着肿瘤基础学科研究的进步,临床肿瘤学知识也迅速地发展与更新,已成为发展最迅速的临床学科之一。例如,随着分子生物学特别是人类基因组学的进展,肿瘤的病理诊断和分类已从单纯形态学向分子病理学发展,不同分子水平的改变往往能更好地反映其生物学规律从而有助于指导治疗及预测预后,癌症的治疗方法也除传统的手术、放射治疗和细胞毒类化学治疗外,分子靶向治疗和基因治疗逐渐成为新的治疗方向。

四、肿瘤的诊断与治疗

由于恶性肿瘤(癌症)严重威胁人类的健康与生命,世界各国均投入大量人力物力从事癌症研究。癌症的病因和发病机制、影响发病的因素、病理类型、临床表现、治疗方法等都十分复杂,因此需要许多学科的共同研究。分子生物学、细胞遗传学、生物化学、病毒学、病理学、药理学、流行病学等学科,都积极参与癌症的研究,这些学科的研究对揭示癌症的本质,了解癌症发生发展的经过及癌症发生与环境因素的关系,寻找预防及治疗癌症的可能途径都是至关重要的。

肿瘤的诊断目前仍然必须依赖于临床诊断、仪器诊断、实验室和病理诊断的综合。近几十年来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。

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。

第二章 肿瘤病因学

目前认为肿瘤是环境与机体内外因素交互作用的结果。所有各种影响不外乎致癌因素与促癌因素,同时机体的内在因素在肿瘤的发生、发展中也起着重要作用,如遗传(遗传易感性)、内分泌与免疫机制等。体细胞中多基因改变并积累的结果使肿瘤形成。

目前引起人类肿瘤的致癌因素非常多。据流行病学家的估计,70%~80%的人类肿瘤与环境致癌因素直接或间接有关。按照通常的习惯,将环境致癌因素分为化学、生物和生理因素三大类。

第一节 化学致癌因素

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。

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,而且接触时间与发癌率相关,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

目前已知环境中的化学致癌物质已有二千余种,它们的化学性质千差万别,作用机制常不相同,致癌作用的强度相异常悬殊,各家对致癌物质的分类亦很不相同。按照它们的化学性质,主要包括下列一些种类的物质:

1. 烷化剂 芥子气、环氧乙烷、氯乙烯、苯、烷化抗癌药物等。
2. 多环芳香烃 苯丙芘、甲基胆蒎、沥青、煤焦油等。
3. 芳香胺 联苯胺、硝基联苯、乙萘胺等。
4. 亚硝胺 二乙基亚硝胺、甲基辛基亚硝胺等。
5. 金属元素 镍、铬、砷等。
6. 矿物类 某些石棉纤维等。
6. 药物 某些激素、某些抗癌药物等。
7. 生活嗜好物 香烟、槟榔等。

环境中致癌物质的来源甚广,有的采自自然界,也有来自人工合成。自然界存在的致癌物质可来自植物(如苏铁苷、黄樟素)、细菌(如大肠杆菌可合成乙硫氨酸、肠道菌群在某些条件下可合成亚硝胺类化合物)、真菌(如黄曲霉毒素、镰刀菌素)等。但更有许多是来自人工合成(如多环芳香烃、胺类化合物、抗癌药物等)、工业产物(如某些化工原料、染料、农药、药物等)或日常生活环境(如香烟烟雾、食品烹调的热裂解产物中都含有多种致癌物质)。

化学致癌物引起人体肿瘤的作用机制很复杂。环境中只有少数种类的致癌物质在进入人体后可以直接诱发肿瘤,这种物质称为直接致癌物;而大多数化学致癌物进入人体后,需要经过体内代谢活化或生物转化,成为具有致癌活性的最终致癌物,方可引起肿瘤发生,这种物质称为间接致癌物。

由于机体对致癌物质代谢活化的差别很大,所以有些化学物质对某种动物是致癌的而对人类或另一种动物则没有致癌性。即使都是致癌物质,它们的致癌能力相差亦非常悬殊。例如用 $10\mu\text{g/d}$ 浓度的黄曲霉毒 B_1 经口两周已经容易成功地诱发大鼠肝癌(或每日饲料中含 $0.001/100$ 万 $\sim 0.015/100$ 万($0.001 \sim 0.015\text{ppm}$),混入饲料中喂 6 个月后,肝癌诱发率达 80%),而用黄樟素饲料则需用 $2500/100$ 万 $\sim 10\,000/100$ 万($2500 \sim 10\,000\text{ppm}$) 的浓度方可诱发成功,两者相差达数十万倍之多。化学致癌物的作用强度相差

如此悬殊,对于估计它们的现实危害性有很大的实际意义。例如已经明确糖精是一种很弱的膀胱促癌物,据估计美国约有 5000 万人口应用糖精,推算出每年可能引起 50 例膀胱癌患者;但若禁用糖精,人们将转而大量应用食糖,则因糖尿病恶化、心血管疾病、肥胖症等所引起的死亡总数要比 50 例膀胱癌严重许多倍,所以美国并未严格禁用糖精。

环境中的化学致癌物进入人体的途径很多,其中主要是通过消化道、呼吸道和皮肤接触。许多间接致癌物可在细胞色素 P450 混合功能氧化酶、各种还原酶或水解酶的参与下,经过氧化、还原、水解等化学反应,激活成为最终致癌物。

第二节 物理致癌因素

人类对某些物理因素致癌的认识也已有近百年的历史。例如,在发现 X-线 6 年后,就有人提出辐射可致皮肤癌。到目前为止,已经肯定的物理致癌因素主要有电离辐射、紫外线辐射和一些矿物纤维。这些物质天然而普遍地存在于环境中,原本对人类是无害的,因为人类在进化过程中已经适应了它们的存在。这些物质之所以成为与人类癌症有关的危险因素,常常是由于人们的生活和生产活动所造成的。例如电离辐射,地球上的生物普遍暴露于而且适应于宇宙射线和地球本身放射性的辐射,但核工业和核医学等人为的使用核素却大大增加了辐射强度。一些矿物纤维如石棉之所以成为致癌物,更是与它们被开采和商业化使用密不可分。

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。

电离辐射是最主要的物理性致癌因素,主要包括以短波和高频为特征的电磁波的辐射以及电子、质子、中子、 α 粒子等的辐射。

长期接触镭、铀、钋、钴、铯等放射性同位素可引起恶性肿瘤。长期暴露于放射性钴、钋或其他放射性粉尘的矿工,肺癌发生率明显增高;原子弹爆炸后幸存的居民,白血病的发病率很高;用¹³¹I 治疗甲状腺癌可引起患者发生白血病,所以电离辐射也是引起医源性肿瘤的重要因素。

此外,紫外线照射引起的皮肤癌,与 DNA 中形成嘧啶二聚体有关。在正常情况下,细胞内有正常的 DNA 修复系统可以清除这种嘧啶二聚体,但在着色性干皮病病人由于缺乏切除嘧啶二聚体的修复酶类,从而无法有效地清除这种二聚体,导致基因结构改变、DNA 复制错误。紫外线诱导的皮肤肿瘤的形成和发生是一个复杂而连续的生物学行为,由不同波长的 UV 对 DNA 的影响机制是不一样的:中波紫外线(UVB)能直接被 DNA 吸收,直接损伤 DNA;长波紫外线(UVA)能产生氧活性物质而引起 DNA 的继发性损伤。另外,UV 照射后引起的直接 DNA 的损伤可引起 IL-10, TNF- α 水平的上调,导致局部及系统性免疫抑制,形成 UV 照射相关性肿瘤。

紫外线与黑色素瘤也有关系,有资料认为白人的黑色素细胞受紫外线作用而易致恶变,而黑人的黑色皮肤保护了黑色素的细胞,免受紫外线照射,因而减少其发病。有人还报道黑色素瘤的发生率与所在地球纬度有关,居住在赤道较近人群的发病率明显高于距

赤道较远人群。

第三节 致瘤病毒

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。

对病毒致癌作用的研究始于上世纪初。1908 年 Ellermann 和 Bang 首先证明白血病鸡的无细胞滤液可于健康鸡中诱发白血病,为病毒致癌的试验性研究奠定了基础。1911 年, Rous 用滤液成功地诱发了鸡的肉瘤。1933 年 Shope 将病毒所致的野兔乳头状瘤进行皮下移植实验,发生浸润性鳞癌;随后 1934 年 Luck' e 观察到可以通过冻干的无细胞提取物传播蛙肾癌;两年后 Bittner 首次证明含有致瘤病毒的乳汁可将鼠乳腺癌传给子代。到 20 世纪 50 年代,科学家已发现鼠白血病是由病毒引起的,60 年代初在电子显微镜下证实了这种病毒的形态。1962 年 Burkitt 发现病毒可以引起淋巴瘤。1964 年 Epstein 和 Barr 在 Burkitt 淋巴瘤细胞培养液中发现该病毒,命名为 EB 病毒,后证实该病毒与鼻咽癌密切相关,这是最早发现的与人肿瘤存在明显病因学关系的病毒。随着 20 世纪分子生物学的蓬勃发展,病毒瘤基因相继被克隆,功能被阐明。在此基础上,从信号转录与细胞周期的角度进一步探索致瘤病毒导致肿瘤发生的分子机制,已获得了环境因素如何与宿主基因相互作用的一些实验依据,这些进展极大地丰富了人们对病毒致瘤分子机制的认识。

综上所述,致瘤性病毒感染肯定与某些人类肿瘤发病有关,但是似乎单独病毒感染还不足以引起肿瘤,还需要其他一些因素参与,如细胞类型特异的丝裂原刺激,免疫抑制以及遗传因素等,还包括某些化学因素的协同作用。

第四节 癌发生的机体因素

长期生活、工作在同一环境,受到可能的相同刺激的群体中只有少数人患肿瘤,即使在某种恶性肿瘤的高发地区,该肿瘤的发病率也仅 0.1% ~ 0.2%。可见在肿瘤的形成过程中,宿主起着重要的作用。这种作用包括个体水平的遗传、免疫、年龄、性别、饮食营养等因素。所有这些因素都有一定的分子基础。

一、遗传因素

恶性肿瘤的种族分布差异、癌的家庭聚集现象、遗传性缺陷易致肿瘤形成都提示遗传因素在肿瘤发生中起重要作用,而肿瘤流行病学调查、家系分析、细胞遗传学与分子遗传学研究进展为人们了解肿瘤的遗传机制提供了新的证据,特别是 20 世纪 80 年代以来,瘤基因及抑瘤基因的相继发现,使肿瘤发生的遗传机制从染色体水平进入到分子水平。例如在中国人中,广东的鼻咽癌发生率最高。在新加坡的中国人、马来西亚人和印度人,其

鼻咽癌的发病率之比为 13.3: 3.2: 0.4, 又如日本人的松果体癌比其他民族高 11 ~ 12 倍, 提示遗传背景有区别。胃癌、膀胱癌、肝癌、男性乳腺癌、白血病和霍奇金病有家族聚集现象, 法国报告一家系中连续五代 24 个女性成员中有 10 人患乳腺癌。尽管遗传易感性有着不少客观资料, 但符合孟德尔遗传规律的单基因肿瘤(视网膜母细胞瘤、Wilm 氏瘤和神经母细胞瘤等)或肿瘤综合征(家族性结肠息肉、Gardner 综合征等), 毕竟是少见。90% 以上的肿瘤估计是环境与遗传两种因素相互作用的结果。

遗传、遗传性疾病与肿瘤发生的确切机制迄今未明。对大多数与遗传有关的肿瘤的发生而言, 遗传仅是一种倾向, 即由于遗传或遗传性疾病所具有的 DNA 或染色体改变, 增加了对病毒、化学致癌物质或物理性致癌因素的敏感性, 也影响了 DNA 分子的正常修复, 加上某些免疫反应进而促进肿瘤的形成与发展。

二、免疫因素

许多实验和临床研究表明, 恶性肿瘤的发生、发展及转归均与机体免疫反应状态的好坏有关。当免疫功能降低时肿瘤的发生增加, 发展加快, 甚至病情急剧恶化而死亡。当免疫功能改善和提高时病情逐渐好转, 乃至肿瘤消退。

三、精神因素

国内国外均有报道, 当高级中枢神经系统遭到破坏时, 肿瘤发病率明显增加。临床也可以观察到一些肿瘤患者起病前常有严重的精神创伤, 这点在动物实验中也获得证明。

四、内分泌因素

内分泌功能的紊乱, 可能引起某种肿瘤。例如激素失调与内分泌系统和副性腺器官(如甲状腺、前列腺、子宫、乳房)肿瘤的发生和发展有一定的关系。而这些器官患肿瘤时, 用相应的激素或去势(即切除睾丸或卵巢)治疗亦有效果。

五、年龄因素

据目前临床资料统计, 癌瘤大多数发生在中老年人, 这可能与抗病能力和环境因素致癌有关。

六、生活习惯因素

全球六十多亿人口生活在二百多个国家和地区, 受地域、习俗、宗教、政治、经济和文化不同影响, 生活习惯相差甚大, 因此与生活习惯有关的恶性肿瘤死亡率存在很大差异。

第三章 肿瘤病理学

病理学是研究疾病的原因、发生发展规律及其形态、功能变化的一门科学。诊断病理学是病理学的一个重要分支,其主要目的是对疾病作出正确的病理诊断,从而对疾病的预防、治疗及预后提供可靠的形态学依据。

随着医学科学和相关学科的发展,新的检查手段也越来越多,如B超、各种内镜、CT、MRI以及各种血清免疫、生化检测等,对不同疾病的诊断水平也相应提高。尽管如此,在大多数情况下,最终疾病的确切诊断,还要依靠诊断病理学,特别对肿瘤更是如此。

肿瘤诊断是诊断病理学的核心工作。肿瘤是目前威胁人类生命最严重的疾病之一。肿瘤病理诊断工作的重要内容包包括:区分肿瘤和非肿瘤性疾病;确定肿瘤的良恶性;确定恶性肿瘤的分级、分期;判断肿瘤的预后和疗效;判断肿瘤是否复发、扩散和转移。

第一节 概 述

肿瘤是机体细胞在不同致癌因素长期作用下,发生过度增生及分化异常而形成的新生物。其外形通常表现为肿块。

身体内任何组织的细胞均可由于过度增生而形成肿瘤,但增生细胞的起源是各种组织中分化较低、繁殖能力较强的细胞,如血管周围组织的细胞、表皮生发层的细胞、黏膜柱状上皮腺体陷窝处的细胞、腺排泄管及腺基底细胞等。有些肿瘤是由身体内残留的胚胎性细胞增生而形成。

由正常组织的细胞向肿瘤细胞演变,都要经过一个由量变到质变的转变过程。一旦肿瘤细胞形成后,其细胞增生即具有肿瘤的特性,与体内其他增生性病变,如在再生、化生及炎症等时所见到的非瘤性组织增生,有质的不同。一些非瘤性增生病变,在高度增生时,有的也可形成肿块,甚至呈所谓瘤样病变。但这些增生性病变在增生的原因除去后,细胞即停止增生,同时增生的细胞均能达到正常组织的分化成熟程度,例如,炎症终止后,增生的肉芽组织即成熟为纤维组织。表皮再生完成后,增生的基底细胞成熟变为正常表皮的复层鳞状上皮。因此所有非瘤性增生的细胞,均不失其发源组织的形态结构、功能及代谢特性。从增生意义上来讲,有些非瘤性增生,如再生、化生及炎症,有适应机体需要的代偿、适应及防御的意义。而肿瘤性增生则不然,当刺激增生的原因去除后,细胞仍可继续增生,并且与机体处于很不协调的过度增生状态。与此同时。肿瘤细胞不能达到其发源组织的分化成熟程度,有的甚至处于未分化状态。这就造成了肿瘤细胞在形态结构、功能及代谢等方面的异常性。

一、肿瘤与机体的相互关系

肿瘤和机体的关系不是寄生物与宿主的关系;瘤性生长也不是独立自主的生长。肿