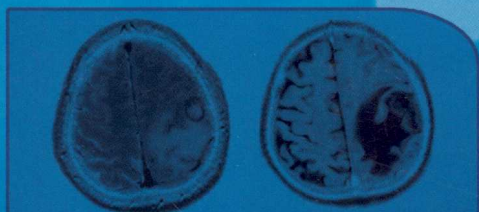


21 世纪高等院校教材

临床肿瘤学

——基本理论与诊疗路径



刘宝瑞 钱晓萍 主编



科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高等院校教材

临床肿瘤学

——基本理论与诊疗路径

刘宝瑞 钱晓萍 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

临床肿瘤学是当今发展最为迅速的临床学科之一,随着大量新的临床研究结果的发布,肿瘤临床诊疗路径也在循证基础上不断更新。本书在参考美国 NCCN 2007 版临床诊疗指南、美国 NCI 临床分期治疗原则的基础上,结合我国临床肿瘤学实践,系统介绍了肿瘤学基本理论、诊疗方法、抗肿瘤药物的合理应用。

全书按照临床肿瘤相关的内容,分为 5 篇展开论述,分别是基础篇、诊断篇、治疗篇、药物篇、各论篇。各论篇根据临床工作的实际需要进行编写,注重系统性和临床指导性,以简洁的路径图形式概括了常见肿瘤的临床诊疗流程,有利于读者在短时间内获取新颖、全面的临床肿瘤学知识。

本书可供普通高等医学院校作为教材使用,也可作为肿瘤专科医师及其他相关专业医师的实用参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤学:基本理论与诊疗路径/刘宝瑞,钱晓萍主编. —北京:科学出版社,2007

(21 世纪高等院校教材)

ISBN 978-7-03-020210-9

I. 临… II. ①刘…②钱… III. 肿瘤学-高等学校-教材 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 146018 号

责任编辑:单冉东 乐俊河 / 责任校对:赵桂芬

责任印制:张克忠 / 封面设计:耕者设计工作室

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>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 9 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 9 月第一次印刷 印张:28 1/4

印数:1—4 000 字数:651 000

定价:39.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

编写委员会

主 编 刘宝瑞 钱晓萍

副 主 编 陈龙邦 刘文超 冯继锋

编 者 (按姓氏拼音排序)

陈龙邦 陈 蓉 陈 衍 杜 娟 冯继锋

葛少华 郭宏骞 郭万华 胡 静 胡文静

孔炜伟 乐 翔 李 丽 李茹恬 李苏宜

刘宝瑞 刘文超 南克俊 钱晓萍 任 伟

孙 婧 孙雪梅 陶 敏 王科明 王立峰

王婷婷 魏 嘉 杨静悦 杨 觅 杨 阳

殷海涛 尤向辉 臧秦川 张 冰 张 微

周晓军 朱丽晶 朱锡旭 邹 玺 邹征云

学术秘书 孔炜伟 王婷婷

前 言

恶性肿瘤的诊断和治疗需要多学科参与，涉及到的学科范围很广。以循证医学为依据的临床肿瘤学基本理论和诊疗路径是规范化肿瘤诊断与治疗的基础，对年轻的医学学生和临床医生形成正确的肿瘤临床思维十分必要。

本书编写过程中，在保持肿瘤学系统性和完整性的同时，对临床实践中容易忽视的方面给予了充分关注，力图体现以下特点：

1. 紧密结合临床实践进行恶性肿瘤基本理论的描述，通过基本理论的学习可以使临床肿瘤的诊疗获得深层次的理解；
2. 全面而简要地描述肿瘤诊断与治疗的各種方法，对各种方法如 CT、MRI 和 PET-CT 等进行了客观评价，为肿瘤综合诊治的科学运用提供基础；
3. 重视药物的合理使用与疗效评价，给出药物使用方式、疗效与毒副作用的评价标准；
4. 各论的撰写以美国 NCCN 2007 版临床诊疗指南、美国 NCI 临床分期治疗原则为基本参考，结合我国临床肿瘤学实践，对常见肿瘤的诊疗路径辅以图表进行论述，力求体现清晰的肿瘤诊治流程。

临床肿瘤学是迄今为止发展最为迅速的临床学科之一。肿瘤的诊断与治疗一直处于发展与完善之中，需要及时对已有的知识进行调整与补充。尽管编者在撰写本书过程中做了大量细致的工作，仍难免有错误和疏漏之处，敬请读者谅解指正。

刘宝瑞

教授 主任医师 博士生导师

2007 年 7 月

目 录

前言

第一篇

基础篇

第一章 肿瘤的基本特征	1
第一节 肿瘤的基本概念	1
第二节 实体瘤的结构与特征	2
第二章 肿瘤发生原理	5
第一节 肿瘤发生的原因	5
第二节 癌基因与抑癌基因	8
第三节 信号传导与肿瘤	9
第三章 肿瘤细胞动力学	13
第一节 肿瘤生长曲线	13
第二节 肿瘤细胞动力学	13
第三节 细胞周期与肿瘤	14
第四节 细胞凋亡与肿瘤	16
第四章 肿瘤的侵袭和转移	18
第一节 肿瘤转移的基本过程	18
第二节 肿瘤转移的分子基础	20
第五章 肿瘤与宿主	23
第一节 肿瘤对机体的影响	23
第二节 机体对肿瘤的反应	24
第一篇主要参考文献	27

第二篇

诊断篇

第六章 肿瘤诊断的基本原则	29
第一节 肿瘤的筛查	29
第二节 肿瘤的早期发现	30
第三节 肿瘤的临床诊断	30
第四节 肿瘤的病情评估	31
第七章 肿瘤的病理学诊断	33
第一节 肿瘤的组织病理学诊断	33

第二节 肿瘤的细胞病理学诊断	34
第三节 肿瘤病理诊断的特殊检查技术	35
第四节 临床与病理的联系	37
第八章 肿瘤的影像学检查	39
第一节 X线检查	39
第二节 CT检查	40
第三节 磁共振检查	42
第四节 超声及腔内超声检查	45
第五节 ECT及PET-CT检查	45
第九章 肿瘤血清标志物	47
第一节 肿瘤标志物的概念	47
第二节 肿瘤标志物的分类	47
第三节 肿瘤标志物的用途	50
第四节 肿瘤标志物的联合应用	51
第二篇主要参考文献	52

第三篇

治 疗 篇

第十章 肿瘤的综合治疗原则	53
第一节 肿瘤治疗的基本原则	53
第二节 肿瘤治疗的基本模式	54
第十一章 肿瘤的基本治疗方法	56
第一节 肿瘤的外科治疗	56
第二节 肿瘤的放射治疗	57
第三节 肿瘤的化学治疗	60
第十二章 肿瘤综合治疗方法	64
第一节 肿瘤生物治疗	64
第二节 肿瘤热疗	69
第三节 肿瘤介入治疗	74
第四节 肿瘤中医药治疗	76
第五节 肿瘤靶向治疗	80
第六节 肿瘤抗血管生成化疗	85
第十三章 肿瘤的支持治疗	89
第一节 营养支持治疗	89
第二节 癌性疼痛治疗	95
第三篇主要参考文献	98

第十四章 常用抗肿瘤药物	101
第一节 化疗药物	101
第二节 内分泌治疗药物	106
第三节 分子靶向药物	109
第四节 中药	111
第十五章 药物疗效的评价标准	113
第一节 近期疗效	113
第二节 远期疗效	119
第十六章 药物的不良反应及其处理	121
第一节 评价标准	121
第二节 常见不良反应及处理	124
第十七章 抗肿瘤药物的临床试验	129
第四篇主要参考文献	139

第十八章 中枢神经系统肿瘤	141
第一节 概述	141
第二节 神经胶质瘤	148
第三节 脑膜瘤	150
第四节 其他中枢神经系统肿瘤	152
主要参考文献	156
第十九章 头颈部肿瘤	158
第一节 鼻咽癌	158
第二节 喉癌	166
第三节 涎腺肿瘤	172
第四节 口咽癌	176
主要参考文献	179
第二十章 胸部肿瘤	181
第一节 肺癌	181
第二节 食管癌	194
第三节 纵隔肿瘤	201
主要参考文献	205
第二十一章 乳腺癌	208

主要参考文献·····	219
第二十二章 腹部肿瘤·····	221
第一节 胃癌·····	221
第二节 大肠癌·····	233
第三节 原发性肝癌·····	240
第四节 胆囊癌·····	247
第五节 胰腺癌·····	253
第六节 原发性腹膜后肿瘤·····	261
主要参考文献·····	266
第二十三章 泌尿及男性生殖系统肿瘤·····	268
第一节 肾癌·····	268
第二节 膀胱癌·····	273
第三节 前列腺癌·····	277
第四节 睾丸肿瘤·····	281
主要参考文献·····	286
第二十四章 妇科肿瘤·····	288
第一节 卵巢恶性肿瘤·····	288
第二节 宫颈癌·····	296
第三节 子宫内膜癌·····	305
第四节 妊娠性滋养细胞肿瘤·····	312
主要参考文献·····	318
第二十五章 皮肤、软组织肿瘤·····	321
第一节 恶性黑色素瘤·····	321
第二节 皮肤癌·····	328
第三节 软组织肉瘤·····	333
主要参考文献·····	339
第二十六章 骨肿瘤·····	341
第一节 概述·····	341
第二节 骨肉瘤·····	344
第三节 骨转移瘤·····	345
主要参考文献·····	348
第二十七章 淋巴瘤·····	349
第一节 霍奇金淋巴瘤·····	349
第二节 非霍奇金淋巴瘤·····	353
主要参考文献·····	359
第二十八章 造血系统肿瘤·····	361
第一节 白血病概述·····	361
第二节 急性白血病·····	364
第三节 慢性髓细胞白血病·····	372

第四节	慢性淋巴细胞白血病·····	375
第五节	多发性骨髓瘤·····	379
	主要参考文献·····	385
第二十九章	内分泌肿瘤·····	386
第一节	甲状腺癌·····	386
第二节	肾上腺皮质癌·····	391
第三节	类癌·····	394
	主要参考文献·····	398
第三十章	儿童肿瘤·····	400
第一节	畸胎瘤·····	400
第二节	神经母细胞瘤·····	402
第三节	肾母细胞瘤·····	405
第四节	肝母细胞瘤·····	408
第五节	横纹肌肉瘤·····	410
第六节	视网膜母细胞瘤·····	413
	主要参考文献·····	415
第三十一章	原发灶不明的转移癌·····	417
	主要参考文献·····	422
第三十二章	恶性浆膜腔积液·····	423
第一节	恶性胸腔积液·····	423
第二节	恶性腹腔积液·····	426
第三节	恶性心包积液·····	428
	主要参考文献·····	429
第三十三章	临床肿瘤急症·····	431
第一节	上腔静脉综合征·····	431
第二节	肿瘤溶解综合征·····	433
第三节	恶性心包填塞·····	434
第四节	脊髓压迫·····	435
第五节	高钙血症·····	436
第六节	细胞因子释放综合征·····	437
第七节	癌性发热·····	437
	主要参考文献·····	438

第一篇 基础篇

第一章 肿瘤的基本特征

第一节 肿瘤的基本概念

一、肿瘤的定义

肿瘤(tumor, neoplasm)是机体在致癌因子作用下,细胞遗传物质改变导致基因表达失常,细胞异常增殖而形成的新生物。该定义包括以下观点:①从正常细胞到肿瘤细胞的变化具有遗传学物质基础,可以由肿瘤细胞传递至后代细胞;②肿瘤细胞不受正常细胞生长调控的制约,具有相对自主生长能力。

二、肿瘤的基本术语

- **良性肿瘤(benign tumor)**:无浸润和转移能力的肿瘤。通常呈膨胀性生长,生长速度缓慢,边界清楚或有包膜,瘤细胞分化成熟,对机体危害主要表现为局部占位压迫效应。
- **恶性肿瘤(malignant tumor)**:具有浸润和转移能力的肿瘤。通常呈浸润性生长,生长速度快,边界不清或无包膜,瘤细胞分化不成熟,常因局部复发、远处转移而导致死亡。
- **交界性肿瘤(borderline tumor)**:组织形态和生物学行为介于良、恶性之间的肿瘤,也称中间性肿瘤(intermediate tumor)。这类肿瘤具有局部侵袭性,转移的发生率 $<2\%$ 。
- **癌症(cancer)**:泛指一切恶性肿瘤,包括癌和肉瘤。常被用作癌(carcinoma)的同义词。
- **癌(carcinoma)**:上皮性恶性肿瘤。如果癌变仅限于黏膜上皮层或皮肤表皮层内尚未浸润到黏膜下层或真皮,称为原位癌(carcinoma in situ);如果突破基膜侵犯间质,称为浸润性癌(invasive carcinoma)。浸润性癌可根据浸润的深度分为早期癌和进展期癌。
- **间变(anaplasia)**:恶性肿瘤细胞失去分化,称为间变。间变性肿瘤(anaplastic tumor)通常指瘤细胞异型性非常显著的未分化肿瘤。
- **肉瘤(sarcoma)**:间叶来源的恶性肿瘤。
- **畸胎瘤(teratoma)**:发生在性腺(卵巢、睾丸)和性腺外中线部位,由外、中、内3个胚层的胚细胞所形成的肿瘤。
- **错构瘤(hamartoma)**:正常器官原有的两种或两种以上细胞增殖且排列紊乱形成的肿块。
- **癌肉瘤(carcinosarcoma)**:由癌和肉瘤两种不同成分形成的肿瘤。
- **碰撞瘤(collision tumor)**:两种不同的肿瘤发生在同一部位。

- **迷离瘤(choristoma)**: 胚胎发育过程中,某些组织异位到正常部位增生形成的肿块。
- **上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)**: 指上皮性恶性肿瘤浸润前的肿瘤性改变,其含义与异型增生非常近似,有时可以互用。
- **瘤样病变(tumor-like lesion)**: 指非肿瘤性增生所形成的肿块。

第二节 实体瘤的结构与特征

恶性实体瘤由实质(parenchyma)和间质(stroma)两部分组成,实质为恶性肿瘤细胞,间质则是分布于恶性肿瘤细胞之间的正常宿主组织。

一、恶性肿瘤细胞的生物学特征

- **细胞分化异常**: 肿瘤细胞缺乏成熟的细胞形态,缺乏成熟细胞的完整功能。
- **细胞增殖失控**: 控制正常细胞增殖的神经体液调节因素,对肿瘤细胞不能发挥有效的控制作用,表现为肿瘤细胞的自主性增长。即使宿主体内多种组织细胞处于消耗性萎缩状态,肿瘤细胞也能摄取宿主的营养物质而不断增殖。
- **接触抑制丧失**: 在体外培养的正常细胞,当细胞相互接触时,细胞分裂和运动即行停止,称为接触抑制。肿瘤细胞则不同,即使细胞间相互接触仍能继续生长、堆积,形成多层细胞群。肿瘤细胞之间相关的信号传导调节作用丧失。
- **密度依赖性抑制降低**: 体外培养的正常细胞增殖到一定细胞密度后,由于培养液中血清营养成分的消耗导致细胞停止生长,称为细胞密度依赖性抑制作用。肿瘤细胞的生长对血清需求降低,细胞密度依赖性抑制作用降低。肿瘤细胞可以分泌某些生长因子并可表达相应受体,表现为分泌刺激作用,对外界的依赖降低。
- **贴壁依赖性生长丧失**: 正常细胞必须依附于适宜的表面才能生长。肿瘤细胞却可以在液体特别是半固体(如软琼脂)中生长。该特点与体内成瘤性具有相关性,是判断肿瘤细胞体内成瘤性的可靠指征。
- **可移植性**: 将肿瘤细胞移植于同种或同基因动物或免疫缺陷动物体内,细胞能不断增长繁殖形成移植瘤。
- **侵袭性和转移性**: 肿瘤细胞表面的黏附分子表达下降,与细胞外基质的附着减弱;癌细胞能够分泌蛋白酶降解细胞外基质;分泌生长因子促进血管和淋巴管生成。这些变化导致了恶性肿瘤细胞的侵袭和转移。

二、实体瘤间质的组成与作用

间质是由肿瘤细胞诱导产生的正常组织,是肿瘤细胞与宿主相互作用的产物。肿瘤的间质包括组织液、血管、淋巴管、间质细胞(纤维母细胞、肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及其他炎性细胞)和细胞外基质。

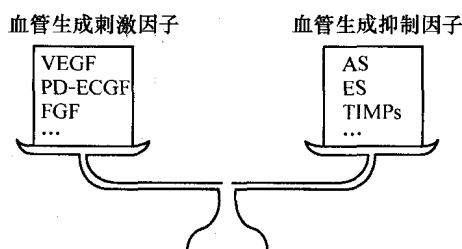
肿瘤间质构成肿瘤细胞的微环境,对肿瘤生长、侵袭与转移具有重大影响。间质的作用可以表现为以下两方面:其一,为肿瘤提供营养和支架,促进瘤细胞的生长。其二,为机体提供纤维屏障、免疫活性细胞和抗体,对肿瘤具有一定防御作用。

1. 肿瘤血管生成(angiogenesis)

早在 20 世纪 70 年代,Folkman 就提出了肿瘤的生长和转移依赖于肿瘤组织的新生血管。肿瘤的生长可分为无血管期和血管期,前者肿瘤细胞依赖周围组织的弥散获取营养,当肿瘤直径达到 2mm 之后即进入血管期,肿瘤细胞周围出现新生毛细血管,细胞获得营养支持,并可进一步发生转移。

肿瘤血管生成包括以下步骤:①肿瘤附近血管的内皮基质膜溶解;②内皮细胞向肿瘤组织迁移;③内皮细胞在迁移前沿增殖;④内皮细胞管道化、分支形成血管环;⑤形成新的基底膜。

肿瘤血管生成是由一系列的血管刺激因子和抑制因子调控作用的综合结果。①血管生长刺激因子:主要有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF)和成纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)。目前研究最深入的是 VEGF,肿瘤细胞可分泌大量 VEGF,能特异地结合血管内皮细胞,促进其增殖,并有促进内皮基质膜溶解的作用。肿瘤细胞分泌的 PD-ECGF 和 FGF 等因子也有促进内皮细胞增殖的作用。②血管生成抑制因子:主要有血管抑素(angiostatin, AS)、内皮抑素(endostatin, ES)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)。它们通过不同机制抑制内皮细胞增殖和迁移。设法通过抑制肿瘤新生血管的生成来治疗肿瘤,是肿瘤治疗领域的一个新策略。



2. 肿瘤淋巴管形成(lymphangiogenesis)

肿瘤间质内存在条索状的淋巴管,肿瘤组织周围淋巴管呈管腔状,密度增加。肿瘤毛细淋巴管生成的研究在近年开始受到重视,发现在结构上毛细淋巴管缺乏完整的基底膜,淋巴管内皮细胞间有裂隙。这些特点使淋巴管通透性增高,有利于瘤细胞进入。

肿瘤淋巴管生成的分子调控机制尚不清晰。有研究表明 VEGF-C 和 VEGF-D 在促进肿瘤内淋巴管新生中发挥一定作用。对淋巴管生成的进一步研究,有可能开辟肿瘤治疗的一个新的领域。

3. 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)

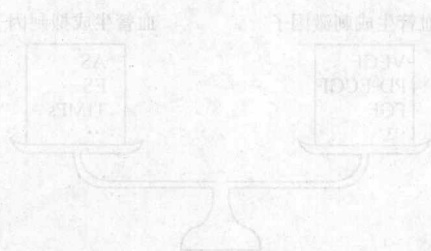
ECM 主要包括胶原、蛋白多糖、糖蛋白、糖胺多糖和弹力纤维 5 大类物质,在肿瘤细胞间构成栅栏状的网,形成分隔。ECM 在上皮或内皮细胞的基底部特化形成基底膜(basement membranes, BM)。BM 主要有 IV 型胶原,此外还有 VII 型胶原、糖蛋白如层粘连蛋白、接触蛋白等成分。BM 除了起分隔作用外,在肿瘤细胞侵袭和转移过程中发挥重要作用。肿瘤细胞或间质细胞可以通过分泌 ECM 降解酶,破坏 ECM 网络与分隔,促进细胞移动和转移。已知与肿瘤细胞侵袭有关的 ECM 降解酶主要有尿激酶(urine-type plas-

minogen activator,u-PA)、组织蛋白酶 B(cathepsin B)、组织蛋白酶 D(cathepsin D)和基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteases,MMPs)。对上述诸酶的检查有助于判断肿瘤细胞的侵袭性,抑制其活性是抑制癌细胞转移的一种治疗思路。

三、肿瘤的异质性

肿瘤细胞源于正常细胞恶性转化后的克隆性增生。在细胞生长与演进过程中,可能由于不同的附加基因作用于不同的细胞亚群,赋予肿瘤的异质性(heterogeneity)特征,表现为细胞形态学、表面标志、分化程度、增殖能力、转移潜能、药物敏感性等多方面差异。因此,不同肿瘤患者之间、肿瘤病灶内部不同细胞之间,均可以表现出以上各方面的差别。同样是胃癌,有的生长较为缓慢,有的则早期就表现出远处器官转移;一部分患者对化疗反应良好,另一部分则难以见效。迄今,临床上肿瘤治疗任一手段只能够解决一部分问题。充分认识肿瘤的异质性特征,对肿瘤的治疗采取多种治疗方式的综合措施必将有深一层次的认识。

(刘宝瑞)



第二章 肿瘤发生原理

第一节 肿瘤发生的原因

一、环境因素

根据流行病学调查,发现人类常见多数肿瘤的发生是外源性多种致癌因素作用于正常细胞,经过多步骤病理过程产生的细胞恶变。引起肿瘤的环境因素有化学致癌、物理致癌和生物致癌 3 类。根据国际癌症中心(IARC)公布的报告,在化学致癌方面,对人类有致癌作用的化学物质有 75 种,可以通过以下 3 种方式引起肿瘤的发生:第一,生活方式与肿瘤发生有密切关联,如烟草与肺癌、口腔癌、咽喉癌、食管癌和膀胱癌关系密切;黄曲霉素与肝癌发生有关等。在长期饮用污染的水或长期食用腌鱼的地区,食管癌和胃癌发生率显著升高。第二,职业性接触是化学致癌的另一重要途径。由于工作环境中长期接触某些致癌物质而发生的特定部位的肿瘤,称为职业性肿瘤。我国政府 1986 年规定的职业性肿瘤的致癌物有 8 种,分别是联苯胺、石棉、氯乙烯、砷、苯、铬酸盐、氯甲醚和焦炉逸散物。第三,长期接触某些具有致癌作用的药品,如环磷酰胺、塞替派、米尔法兰、乙烯雌酚及口服避孕药等。常见环境致癌因素及其引起相应的肿瘤见表 2-1。

表 2-1 环境因素与相关的肿瘤

分 类	致 癌 物	肿 瘤
化学致癌	联苯胺	膀胱癌
	石棉	肺癌,间皮瘤
	氯乙烯	肝血管肉瘤
	砷	肺癌,皮肤癌
	苯	白血病
	铬酸盐	肺癌
	氯甲醚	肺癌
	焦炉逸散物	肺癌
	电离辐射	甲状腺癌,骨髓瘤,肺癌,乳腺癌
	紫外线	皮肤癌
物理致癌		
生物致癌	乳头状瘤病毒(HPV)	宫颈癌
	肝炎病毒(HBV, HCV)	肝癌
	EB 病毒(EBV)	鼻咽癌,淋巴瘤
	人类 T 细胞白血病病毒(HTLV)	人类 T 细胞白血病
	幽门螺杆菌(HP)	胃癌
	黄曲霉毒素(AT)	肝癌

二、遗传性因素

随着对肿瘤细胞生物与分子遗传学研究的深入,通过对肿瘤的种族分布差异、癌的民族聚集倾向和遗传缺陷易致肿瘤形成等现象的深层次研究,已有越来越多的证据表明肿

瘤与遗传因素有关。但是,肿瘤不同于一般遗传性疾病,符合孟德尔遗传规律的单基因遗传性肿瘤或肿瘤综合征只占少数,90%以上的肿瘤是环境因素与遗传因素相互作用的结果,属于多基因遗传范畴。遗传因素在肿瘤发病中起多大的作用,因不同类型的肿瘤而异。此外,不同个体对环境致癌因素反应的遗传差异也与肿瘤发生有关。

1. 遗传性肿瘤与遗传性肿瘤综合征

遗传性肿瘤是以常染色体显性遗传方式传递的肿瘤,遗传性肿瘤综合征指除了原发肿瘤之外,常伴发其他病症。遗传性肿瘤综合征通常具有以下特点:①家族成员患某种肿瘤的危险明显高于一般人群,发病年龄显著低于一般人群,且可患有一些罕见肿瘤;②对可累及双侧器官的肿瘤,肿瘤常为双侧独立发生;③遗传的不是肿瘤本身,而是肿瘤易感性。常见的遗传性肿瘤与遗传性肿瘤综合征见表 2-2。

表 2-2 遗传性肿瘤与遗传性肿瘤综合征

名 称	原发肿瘤	伴发肿瘤	基 因
视网膜母细胞瘤	视网膜母细胞瘤	骨肉瘤	<i>Rb</i>
Wilms 瘤	肾母细胞瘤	WAGR 综合征	<i>WT1</i>
遗传性非腺瘤病性结直肠癌	结直肠癌	子宫内膜癌,输尿管癌肾孟癌,小肠癌	<i>hMLH</i>
家族性结肠息肉病	结直肠腺瘤恶变		<i>APC</i>
Gardner 综合征	结肠多发腺瘤恶变	胃、小肠、软组织肿瘤	<i>FPC</i>
Peutz-Jegher 综合征	小肠多发息肉	胃、结肠息肉	<i>PJS</i>
		黏膜、手足色素斑	
Li-Fraumeni 综合征	肉瘤、乳腺癌	白血病,脑肿瘤	<i>p53</i>
神经纤维瘤病 I 型	神经纤维瘤	神经鞘瘤,白血病	<i>NF2</i>
神经纤维瘤病 II 型	神经纤维瘤,脑膜瘤	胶质细胞瘤,室管膜瘤	<i>NF2</i>
家族性乳腺癌 1	乳腺癌	卵巢癌	<i>BRCA1</i>
家族性乳腺癌 2	乳腺癌	胰腺癌	<i>BRCA2</i>
家族性黑色素瘤	黑色素瘤	胰腺癌	<i>p16</i>
Von Hippel-Lindau 综合征	肾癌	嗜铬细胞瘤,血管瘤	<i>VHL</i>
多发性内分泌腺瘤 I 型	胰岛细胞瘤	甲状旁腺瘤,垂体瘤	<i>MEN1</i>
多发性内分泌腺瘤 II 型	甲状腺癌	甲状旁腺瘤,嗜铬细胞瘤	<i>MEN2</i>

2. 肿瘤的家族聚集现象

人类常见肿瘤大多数呈散发,只有少数具有家族聚集现象,其近亲发病率高于一般人群。根据文献报道,美国患乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、结肠癌、前列腺癌和黑色素瘤的成年患者中,其一级亲属发生同一种癌比一般人群高 3 倍。肿瘤的这种家族聚集现象多数不符合孟德尔遗传规律,通常由包括环境因素在内的多因素引起。

三、肿瘤发生的学说

揭示肿瘤发生的本质是人类彻底征服癌症的关键。在研究肿瘤发生过程中,由于研究的侧重点不同,曾经出现过很多学说。到目前为止,被学术界肯定并沿用至今的有以下几种。

1. 三阶段学说

该学说是在研究化学致癌过程中总结出来的肿瘤发生过程,包括 3 阶段。①启动阶段:一般是外界因素引起正常细胞关键性的基因突变,形成变异细胞;②促进阶段:在促癌剂作用下,已经形成的变异细胞分裂增长形成癌前期病变;③发展阶段:变异细胞获得不

可逆转的遗传物质的重大改变,导致细胞获得肿瘤的恶性特征。

2. 两次突变学说

两次突变学说又称克隆起源学说,是在研究遗传性肿瘤发生过程中总结来的细胞癌变规律。遗传性肿瘤第一次关键基因的突变发生于生殖细胞,成为该基因的杂合子,但不足以引起细胞恶性变,第二次突变发生于体细胞,两次突变相加,完成癌变的启动过程,正常细胞转变为恶性细胞。恶性细胞在一定条件下形成增殖优势,进而形成恶性细胞克隆。故遗传型肿瘤发病年龄早,肿瘤表现为多发性和双侧性;散发性肿瘤的两次突变均发生于体细胞,需要经过漫长的过程积累,肿瘤发生迟,多为单发或单侧性。

3. 多阶段学说

随着细胞分子生物学的迅速发展,人们对肿瘤发生的认识发展到了新的阶段。人类肿瘤的发生具有多阶段性,是癌基因、抑癌基因和错配修复基因等多个细胞生长调控基因异常共同作用的结果。对某些肿瘤的研究已经相当深入,并形成了肿瘤发病分子谱的新概念。以结肠癌为例,细胞在良性增生、早期癌变、肿瘤进展的不同阶段,发生了 APC 基因突变, DNA 甲基化异常, RAS、DCC 和 p53 基因异常等变化,构成了结肠癌发生的分子谱,使人们对结肠癌发生的认识已经达到了分子水平(图 2-1)。

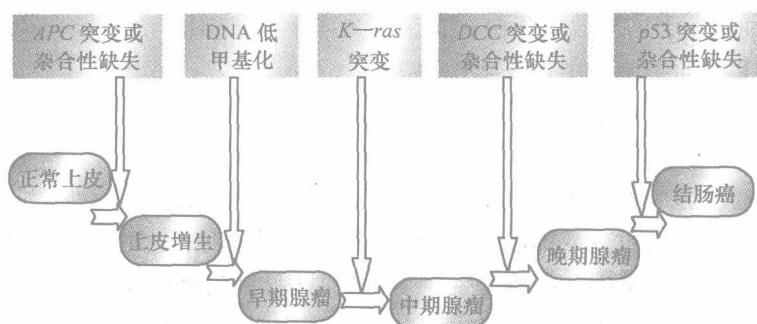


图 2-1 结肠癌的多阶段分子事件

4. 干细胞起源学说

近年研究证实,正常组织器官存在有一定数量的干细胞,具有潜在自我更新和分化能力。通过比较正常组织干细胞与恶性肿瘤细胞的生物学特点,发现两者有极其相似的生长调控机制。肿瘤的发生与组织干细胞有密切联系,有以下特点支持肿瘤细胞源于组织干细胞恶性转化:①肿瘤细胞具有无限增殖能力,而已经丧失这种能力的成体细胞若要发生恶性转化必定需要一系列基因突变才能重新获得。相对而言,组织干细胞本身具有自我更新机制,比成体细胞容易发生恶性转化。②一个正常细胞成为转化细胞至少需要 4~7 次突变,需要几年甚至几十年时间。正常组织中的分化细胞通过自我更新不断被替代,而干细胞通过自我更新可以长期存在,使得突变更容易在干细胞中得以积累。

肿瘤组织内部不同细胞之间存在“等级现象”。在肿瘤细胞体外培养时通常只有少数肿瘤细胞(1/5000~1/1000)可以形成细胞克隆,在动物体内可以移植成瘤的细胞更少(1/1 000 000~1/10 000)。肿瘤组织中绝大多数肿瘤细胞增殖能力有限,少数细胞具有干细胞特征,称为肿瘤干细胞(tumor stem cell)。肿瘤干细胞是肿瘤无限增殖的源泉,也是肿瘤治疗的新的靶标。