

癌症译丛之一

CANCER PRECURSORS

Epidemiology, Detection, and Prevention

Eduardo L. Franco · Thomas E. Rohan 编 著

癌前病变

流行病学、检测与预防

主 译 游伟程
副主译 李吉友

中国中医药出版社

Eduardo L. Franco · Thomas E. Rohan 编著

癌 前 病 变

——流行病学、检测与预防

主 译 游 伟 程

副主译 李 吉 友

中国中医药出版社

· 北 京 ·

Eduardo L. Franco, MPH, DrPH

加拿大 McGill 大学
肿瘤流行病学部主任, 肿瘤与流行病学系教授

Thomas E. Rohan, MB, BS, PhD

美国 Albert Einstein 医学院
流行病学与社会医学系主任、教授

共同编著

癌 前 病 变

——流行病学、检测与预防

Joseph F. Fraumeni, Jr., MD, MSc 撰写前言

(50 幅插图)



Springer

图书在版编目(CIP)数据

癌前病变 / (加拿大) 佛朗哥, (美) 罗翰编著; 游伟程主译.
—北京: 中国中医药出版社, 2006.5
(癌症译丛)
ISBN 7-80156-985-7

I. 癌... II. ①佛...②罗...③游... III. 癌前状态—瘤样病变—研究
IV. R730.231

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 016962 号

Translation from the English language edition:
Cancer Precursors edited by Eduardo L. Franco and Thomas E. Rohan
Copyright © 2002 Springer-Verlag New York, Inc.
All Rights Reserved

著作合同登记号: 图字: 01-2004-6727 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码: 100013

传真: 64405750

三河市宏达印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 787 × 960 1/16 印张 28.75 字数 553 千字

2006 年 5 月第 1 版 2006 年 5 月第 1 次印刷

书号 ISBN 7-80156-985-7/R · 985 册数 3000

*

定价: 48.00 元

网址: www.cptcm.com

如有质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

主 译 游伟程

副主译 李吉友

翻译人员（以下按姓氏笔画排列）

王 文	王玉珏	王超颖	马峻岭	刘毅强	孙 宇
邢宝才	张 联	李吉友	沈 琳	陈 沂	陈晋峰
欧阳涛	郝纯毅	郝建珍	钟文君	高雨农	龚继芳
游伟程	董 彬	董采萱	蒋国庆	潘凯枫	燕 鑫

译校 凌启柏

秘书 潘凯枫

北京大学临床肿瘤学院
以上译者工作单位为 北 京 肿 瘤 医 院
北京市肿瘤防治研究所

原著者

John A. Baron, MD, MS, MSc

Departments of Medicine and Community and Family Medicine,
Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH 03756, USA

Neil Caporaso, MD

Pharmacogenetic Section, Genetic Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Rockville, MD 20892, USA

Michael B. Cohen, MD

Department of Pathology, University of Iowa, Iowa City, IA 52242-1087, USA

Carlos Cordon-Cardo, MD

Department of Pathology, Division of Molecular Biology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA

Pelayo Correa, MD

Department of Pathology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA 70112-1393, USA

Janet R. Daling, MD

Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington, Seattle, WA 98109-1023, USA

Alex Ferenczy, MD

Department of Pathology, Jewish General Hospital, Montreal,

Quebec H3T 1E2, Canada

Eduardo L. Franco, MPH, DR PH

Departments of Epidemiology and Oncology, Division of Cancer Epidemiology, McGill University, Montreal, Quebec H2W 1S6, Canada

Richard P. Gallagher, MD

Cancer Control Research Program, BC Cancer Agency, Vancouver, British Columbia V5Z 4E6, Canada

Michael Goggins, MD

Departments of Pathology, Oncology, and Medicine, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 21287, USA

Ralph H. Hruban, MD

Departments of Pathology and Oncology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 21287 USA

Christine Iacobuzio-Donahue, MD, PhD

Department of Pathology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore MD 21287, USA

Rita A. Kandel, MD

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario M5G 1X5, Canada

Gary J. Kelloff, MD

Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

Tim K. Lee, MSc, PhD

Cancer Control Research Program, BC Cancer Agency, Vancouver, British Columbia V5Z 4E6, Canada

Margaret M. Madeleine, MS, PhD

Department of Epidemiology, Program in Epidemiology, Fred
Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington,
Seattle, WA 98109-1024, USA

Pamela M. Marcus, MS, PhD

Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Na-
tional Institutes of Health, Bethesda, MD 20895-7354, USA

James R. Marshall, PhD

Arizona Cancer Center, University of Arizona, Tucson, AZ
85724, USA

Anthony B. Miller, MB, ChB

Division of Clinical Epidemiology, Deutsches Krebsforschungzen-
trum, 69009 Heidelberg, Germany

Joel M. Palefsky, MD

Department of Laboratory Medicine, University of California,
San Francisco, San Francisco, CA 94143, USA

Kamal S. Pohar, MD

Department of Urology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
New York, NY 10021, USA

Thomas E. Rohan, MB, BS PhD

Department of Epidemiology and Social Medicine, Albert Einstein
College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA

R. Sankaranarayanan, MD

Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for
Research on Cancer, Lyon F-69372, France

Regina M. Santella, PhD

Division of Environmental Health Sciences, Mailman School of
Public Health of Columbia University, New York, NY 10032,
USA

Arthur Schatzkin, MD, DrPH

Nutritional Epidemiology Branch, National Cancer Institute,
National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

Joellen M. Schildkraut, PhD

Department of Community and Family Medicine, Cancer
Prevention, Detection, and Control Research Program, Duke
University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

Morris Sherman, MB, BCh, PhD

Departments of Medicine and Pathology, University of Toronto,
Toronto General Hospital, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada

Caroline C. Sigman, PhD

CCS Associates, Mountain view, CA 94034, USA

Thara Somanathan, MD

Department of Pathology, Regional Cancer Center, Trivandrum
695011, India

Hisham K. Tamimi, MD

Departments of Epidemiology and Obstetrics and Gynecology,
Program in Epidemiology, Fred Hutchinson Cancer Research
Center, University of Washington, Seattle, WA 98109-1024,
USA

William D. Travis, MD

Department of Pulmonary and Mediastinal Pathology, Armed
Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA

Thomas L. Vaughan, MD

Department of Epidemiology, Fred Hutchinson Cancer Research
Center, University of Washington, Seattle, WA 98109-1024,
USA

Jim Vaught, PhD

Division of Cancer Epidemiology and Genetics, Pharmacogenetic
Section, Genetic Epidemiology Branch, National Cancer Institute
National Institutes of Health, Rockville, MD 20892, USA

Ian Wanless, MD

University of Toronto, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario
M5G 2C4, Canada

David P. Wood, Jr., MD

Department of Urologic Oncology, Karmanos Cancer Institute,
Wayne State University, Harper Hospital, Detroit, MI, 48201,
USA

前 言

本书汇集了不同部位癌前病变的描述、分析和分子流行病学研究,并且对癌前病变的研究方法进行了讨论。本书也及时地反映了当前在癌症病因、发生自然史以及采用直接或间接替代性标志物检测癌前病变方面的研究进展。

本书共分五个部分,第一部分对后面各章节所涉及到的癌前病变的组织形态学及癌变的分子基础进行了概述。

第二部分论述了癌前病变的测量和评价以及相关方面的内容。这些章节涵盖了癌前病变的基本概念,以及如何获得、处理和分析癌前病变组织或显示癌前病变的生物标志物、中间标志物(终点替代标志物)在癌症研究中日益起到的重要作用。第二部分也包括了在肿瘤观察和实验研究中如何应用替代物的理论与实践的有关内容。该部分的最后章节则对癌前病变和测量误差的流行病学关联进行了评估。

第三部分为本书的主要部分,分述主要实体肿瘤的癌前病变,包括了流行病学如何对癌前病变实施早期发现和预防等内容。

第四部分各章节涉及关于癌前病变控制方面的内容。阐述了癌前病变二级预防的作用,特别是对普查方法应用比较成熟的宫颈癌和结直肠癌的癌前病变作了重点介绍。

在有关化学预防的章节中,对如何利用癌前病变和早期相关终点替代标志物确定化学预防的效应进行了讨论。该部分第3章总结评价了以循证医学原则为基础的不同国家和国际组织在癌症普查和预防,特别是癌前病变筛查和预防方面推荐的相关策略。

第五部分为本书的最后部分,主要对肿瘤病因、早诊和癌前病变预防研究领域的发展进行了展望。

本书由在生物学、流行病学和癌前病变控制研究领域中颇有建树的科学家编写,将对在癌症研究领域从事基础理论、流行病学、肿瘤学、分子生物学、病理学工作的研究者

和制定卫生政策人员以及在癌症研究相关领域中学习的研究生有所助益。

Eduardo L. Franco, MPH, DrPH
于蒙特利尔

Thomas E. Rohan, MB, BS, PhD
于纽约

2001 年 8 月

(游伟程 译)

序

在过去的20年,通过流行病学和实验室的研究工作,使我们对于癌症发生原因的理解有了惊人的进步。这些包括了对于癌症发生的多阶段过程,即从早期病变至浸润癌过程中的重要步骤的认识。

越来越多的流行病学家正在从事对于癌症发生和癌前病变自然史的研究,其中包括中间及替代终点的研究。随着分子生物学技术的发展,对于从正常细胞转化到癌细胞的理 解产生了巨大的变化,加速了研究的进展。

毫无疑问,这些新出现的知识不仅会进一步加深对癌变机制的了解,而且对于发展更为敏感的早期癌诊断及更加有效的预防策略有所推动。

在本著作中, Franco 和 Rohan 博士非常及时并成功地对癌前病变研究方面的进展进行了重要的评述。他们邀请了在不同肿瘤研究领域的专家撰写了不同癌前病变的章节,内容权威。这些内容强调了从正常细胞向癌变转化的过程,并包括环境和遗传因素在内的疾病病因和疾病自然史。

当然,流行病学资料应尽可能地与分子病理学以及经典的细胞病理学相结合,这样才能使我们对癌变发生的启动机制和病因有一个全貌的了解。

人们都知道预防远胜于治疗。虽然对于一些癌症的一级和二级预防存在机会,但我们对于癌症发病因素和癌前病变有限的认识,减缓了对癌症预防的步伐。随着对癌症发生机制突破性进展的了解,人们乐观地感到将分子和遗传技术应用到流行病学和临床研究中,将对癌变机制有更深入的了解。通过检测敏感的致癌物暴露生物标志物、易感基因和代谢的中间产物,我们可以更加精确地确认个体患癌症的风险,设计并检验预防性干预和诊断的方法。

然而,流行病学和多学科研究在寻找、选择、测量和确定生物标志物,在癌症风险的预测和预防方面还面临巨

大挑战。

本书对于癌前病变提供了丰富的信息,指出流行病学家正面临极为复杂的挑战,那些从事癌前病变研究的临床医生、分子生物学家和其他科学家应发展新的策略,在癌症继续发展和失去控制之前将其消除。

Joseph F. Fraumeni, Jr., MD, MSc

美国国立癌症研究所 遗传及流行病学研究部主任
美国国家卫生研究院 马里兰, 美国

(游伟程 译)

译者序

从上世纪末，各国癌症研究者对癌前病变的研究给与了极大的关注。癌前病变不仅仅是癌症发生、发展自然史中关键的阶段，而且是预防癌症的重要靶点，阻滞、逆转或延缓癌前病变对于降低肿瘤的发生具有重要的意义。

我们从上世纪八十年代在胃癌高发区自然人群中开始对胃癌的癌前病变进行研究，至今已有二十余年，期间感到在这个领域中应有一本专著，帮助研究者系统地了解癌前病变研究方法和存在的问题。

由Eduardo L. Franco 和Thomas E. Rohan 主编和一批长期从事癌前病变研究的权威学者编写的《Cancer Precursors》一书全面、系统地论述了有关癌前病变研究的内容、方法，是国内外难得的具有权威性、实用性和前沿性的专著。

我们向读者推荐此书，相信读者一定会从癌前病变的生物学基础，研究方法、人群选择、样品收集、保存和处理，病理学和分子水平的检测，以及相关统计方法等诸多论述中获益。

在此，对于参加编译的同事和编审凌启柏教授的辛勤劳动表示衷心的感谢。

主 译 游伟程

副主译 李吉友

北京大学临床肿瘤学院 北京肿瘤医院

北京市肿瘤防治研究所

2006年2月20日

简介

Thomas E. Rohan and Eduardo L. Franco

一般而言,癌症是源于突变干细胞克隆性生长及其后发生的一系列基因改变的多步骤过程^[1-4]。这些基因的改变经常伴有组织形态学上的改变,造成更为严重的细胞和核异型性。多年前,Foaldis^[5]描述癌前病变的过程,认为是可观察到的动态性癌变过程,这些病变可发展到或不发展到癌变的更晚期阶段。本书所述的癌前病变(cancer precursors)是指一切非浸润癌的病变。在此,我们基本上选择形态学上定义的癌前病变,同时,也包括对形态学上出现浸润性癌,但仅限于基底膜的原位癌的讨论。我们重点放在上皮肿瘤的癌前病变,因为对间质性、血液和淋巴系统肿瘤的癌前病变仍缺乏明确的定义。

半个世纪前,对于癌前病变的定义为“与肿瘤发生相关的一种状态”^[6],我们与其他一些前人一样^[7]同意这一定义。但这并非能真正解决在专业术语方面的困境和围绕这一状态产生的争议。确实,癌前病变并非一致使用的术语,其它术语包括早期肿瘤(incipient neoplasia)^[8]和癌前(precancer)^[9]也具有相似的病变。两者相比而言,癌前状态(precancerous states)是指不包括原位癌在内的其它全部病变^[10],而后者是指存在浸润性癌前状态而并非指癌前病变。这些围绕术语方面的困境提示我们需要改善或可能改变对这类病变的定义。更重要的是,应认识到与发生癌变相关的组织学异常并不意味着在这一部位发生的肿瘤一定来源于这一病变,也并不说明这种异常具有恶性特征,多数与子宫内膜癌相关的组织学异常就是一个例子。

近期出版的几本有关这类问题的专著表明^[8, 9, 11],对癌前病变的研究逐渐引起人们的关注。如其中一本专著所言“在已充分强调肿瘤的今天,我们对理解癌前仅仅开始”^[9]。

这至少反映出对于癌症发展自然史进行定义或确定病变为癌前病变仍有不少困难。的确,用确定的癌前病变作为癌症发生过程中的中间判定终点是一种挑战,因为组织取材必然会影响到改变对肿瘤发生自然史的认识。进而言之,尽管存在可获取重复取材的组织并对进展到更为严重的癌前病变进行进一步研究的可能性,但难度很大。有些替代取材技术(如宫颈细胞学)可避免这一问题,从而提供这种可能性。由于在组织取材上的误差造成细胞病理学、甚至组织学的检查也会出现误差。

尽管如此,研究癌前病变仍具有重要意义。首先阐明癌前病变的病因将对相应肿瘤的病因提供线索,因为如果癌前病变存在由暴露至浸润癌发生的因果关系,那么前者的病因因素必然会对肿瘤的发生有影响。其次,如能清楚定义癌前病变,可有助于以发现早期肿瘤为目的的普查并确定高危人群,提供对这些高危人群的临床处理。第三,如对癌前病变病因学的研究能明确潜在的危险因素,将提供对此类癌前病变和肿瘤进行一级预防的机会。最后,研究癌前病变的分子和遗传方面的改变能提供对于癌变发生自然过程的基本理解。

正如随后章节所揭示,我们对于癌前病变病因的了解来源于不同部位的肿瘤。一些部位组织不易取材(如胰腺癌),因此对于这些部位癌前病变的发现和诊断十分困难。对于某些肿瘤(如卵巢癌)因癌前阶段较短难以发现。而对于某些解剖部位,近期我们刚刚发现一些认为是对应于肿瘤的癌前病变,如前列腺上皮内瘤变。尽管如此,如前所述,对于癌前病变病因的线索部分来源于一些相对比较容易研究病因的肿瘤。

虽然普查的目的通常是发现相对早期阶段的癌变,但对某些部位的肿瘤,特别是宫颈和肠癌的普查,却发现了一定比例的癌前病变。原则上,治疗或切除这类病变可降低浸润癌发生的危险。随着将来普查方法的进步和改善,预计发现早期癌变阶段的癌前病变会有所增加。在一些情况下,会出现在诊断和治疗方面进退两难的情况,前者因为需要建立新的诊断条件(如过去不易获得的组织部位),确定是否为真正的癌前病变;后者如对于不会进展的病变进行不必要的过度治疗,这些问题可以通过随机试验进行评价,观察通过普查和治疗对肿瘤发病率和死亡率是否产生影响。