



LINCHUANG ZHONGLIU
ZHENDUAN YU ZHILIAO

临床肿瘤 诊断与治疗

主编 孙建海 庞丽娟 蒋德胜 薛永飞

临床肿瘤诊断与治疗

主编 孙建海 庞丽娟 蒋德胜 薛永飞



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤诊断与治疗 / 孙建海等主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2014.2
ISBN 978-7-5023-8552-1

I. ①临… II. ①孙… III. ①肿瘤—诊疗 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第006167号

临床肿瘤诊断与治疗

策划编辑: 薛士滨 责任编辑: 杜新杰 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 <http://www.stdp.com.cn>
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 天津午阳印刷有限公司
版 次 2014年2月第1版, 2014年2月第1次印刷
开 本 787×1092 1/16
字 数 702千
印 张 29.75
书 号 ISBN 978-7-5023-8552-1
定 价 88.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

《临床肿瘤诊断与治疗》编委会

主 编

孙建海 庞丽娟 蒋德胜 薛永飞

副主编

金家岩 任光辉 刘 伟

卜祥兆 刘大为 蒋 军

编委（按姓氏笔画排）

卜祥兆	徐州市中心医院
任光辉	新疆医科大学附属肿瘤医院
刘大为	沈阳军区总医院
刘 伟	内蒙古自治区人民医院
孙建海	湖北省中山医院
庞丽娟	新疆石河子大学医学院
金家岩	河南大学第一附属医院
徐国明	呼伦贝尔盟人民医院
蒋 军	广东省佛山市第一人民医院
蒋德胜	天水市第四人民医院
廖 薇	襄阳市中心医院
薛永飞	河南省南阳市中心医院

前 言

恶性肿瘤是目前严重危害人类身心健康的重要疾患之一。自 20 世纪 80 年代以来，包括我国在内的世界各国的肿瘤发病率与死亡率均有所提高，而且提高的程度和幅度较其他疾病更加迅猛，尤其在许多大中城市，恶性肿瘤已经成为人类致死的第一位死因。恶性肿瘤已经成为名副其实的常见病、多发病，甚至是一种慢性病。

在过去的 10 年里，肿瘤的诊断技术有了很大的发展，包括肿瘤的标记物、功能性磁共振成像（fMRI）、正电子断层扫描（PET）、肿瘤分子病理诊断等，使得肿瘤的诊断变得更精确，并向个体化的诊断发展。在治疗方面，传统的三大肿瘤治疗技术：外科手术、放射治疗和化学治疗都有了显著进步。除此之外，涌现出了许多新的肿瘤治疗手段，如局部肿瘤治疗的超声波聚焦、射频消融等。生物治疗包括免疫治疗、基因治疗和生物靶向治疗在迅速发展，对肿瘤患者的心理疏导和精神支持的学科也在发展中。治疗方法的进步，使对患者治疗的毒性和不良反应降低，治疗后生存期延长，生活质量改善。

虽然肿瘤的诊断和治疗技术有了显著进步，但恶性肿瘤的疗效远远不尽如人意，包括早期发现率很低、治疗后的生存率不高、治疗带来的不良反应和生活质量不好。因此，为进一步提高疗效，只有对绝大多数实体肿瘤联合目前已有的各种诊疗技术，才能为患者提供最佳的治疗，获得最佳的结果。

鉴于此，我们组织编写了《临床肿瘤诊断与治疗》一书。本书以贴近临床实践应用为特色，在内容上简要介绍了肿瘤的流行病学、病因学、病理学等内容；同时结合近年来肿瘤发展现状，介绍了肿瘤的多学科综合治疗、放射治疗、化学治疗、外科治疗、姑息治疗等治疗方法。着重阐述临床常见肿瘤的诊断和治疗，突出了新理论、新技术和新方法在临床上的应用。

本书立足于临床，实用性很强，内容系统、新颖、重点突出，是一本较为全面而实用的临床参考书，对临床肿瘤疾病的诊断和治疗具有指导意义，适合我国各级临床医生尤其低年资医生、研究生、实习医生阅读参考。

本书编写过程中得到了编者以及编者单位各级领导的大力支持，在此表示衷心感谢。

虽然我们尽了很大的努力，但由于恶性肿瘤的诊疗技术日新月异，编写人员较多、水平有限，而且时间仓促、工作繁忙等原因，加之收集、查阅的资料有限，难免存在不足之处。热忱希望读者及专家同道予以批评指正，以便本书逐渐趋于完善。

《临床肿瘤诊断与治疗》编委会

2014 年 2 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 肿瘤概述	1
第一节 肿瘤学简史	1
第二节 肿瘤学研究的范畴	5
第三节 肿瘤的发展趋势与治疗现状	7
第四节 肿瘤的流行病学	8
第五节 肿瘤发病的危险因素	11
第六节 肿瘤的预防	16
第二章 肿瘤的诊断	21
第三章 肿瘤多学科综合治疗	28
第一节 肿瘤多学科综合治疗概述	28
第二节 综合治疗所涉及的领域和参与的人员	29
第三节 肿瘤常用治疗方法在综合治疗中的地位	31
第四节 恶性肿瘤多学科综合治疗的基本原则	34
第五节 多学科综合治疗的模式	36
第六节 肿瘤多学科综合治疗存在问题与发展方向	40
第四章 肿瘤放射治疗	43
第一节 概述	43
第二节 放射物理学	45
第三节 放射生物学	53
第四节 临床放射治疗技术学	60
第五节 放射肿瘤学临床应用	65
第六节 放疗的不良反应和并发症	70
第七节 放疗和其他疗法的综合治疗	71
第八节 放疗的进展	75
第五章 肿瘤化学治疗	80
第一节 肿瘤化疗的发展历史	80
第二节 肿瘤细胞增殖动力学与细胞毒药物	81
第三节 抗肿瘤药物的药代动力学	82
第四节 抗肿瘤细胞毒药物的分类	83
第五节 肿瘤化疗药物的抗药性及多药耐药	85
第六节 肿瘤化疗的原则、目的及方法	87

第七节	肿瘤化疗的临床应用	92
第八节	肿瘤化疗在综合治疗中的作用	95
第九节	抗肿瘤细胞毒药物的常见毒性及处理	98
第六章	肿瘤外科治疗	105
第一节	概述	105
第二节	肿瘤外科的治疗原则	106
第三节	肿瘤外科的手术种类	110
第七章	肿瘤姑息治疗	116
第一节	肿瘤姑息治疗方法与应用原则	116
第二节	生活质量与症状评估	119
第三节	肿瘤相关症状处理与支持治疗	120

第二篇 肿瘤病理学

第八章	肿瘤的病理诊断	137
第一节	概述	137
第二节	肿瘤的命名及分级	143
第三节	肿瘤病理诊断的重要性、局限性和影响因素	144
第四节	肿瘤病理学常用术语	148
第五节	肿瘤的组织病理学诊断	151
第六节	肿瘤的细胞病理学诊断	155
第七节	肿瘤病理学诊断的常用技术	157
第九章	肿瘤分子诊断和分子病理学	170
第一节	肿瘤标记与分子诊断概述	170
第二节	用于肿瘤分子诊断的标记	171
第三节	肿瘤分子诊断的常用方法	175
第四节	肿瘤分子诊断的意义	180
第五节	肿瘤的分子病理学概述	188
第六节	原癌基因激活与细胞癌变	189
第七节	抑癌基因失活与细胞癌变	192
第八节	肿瘤逃避免疫攻击的分子机制	196
第九节	癌症基因治疗策略研究进展	199
第十章	临床常见肿瘤病理特点	204
第一节	鼻腔鼻窦肿瘤	204
第二节	鼻咽部肿瘤	206
第三节	肺肿瘤	207
第四节	食管肿瘤	215
第五节	胃肿瘤	218
第六节	乳腺肿瘤	222

第三篇 各 论

第十一章 肿瘤急症	227
第一节 结构破坏或阻塞压迫性急症	227
第二节 代谢性急症	234
第三节 肿瘤治疗相关急症	236
第十二章 头颈部肿瘤	238
第一节 鼻咽癌	238
第二节 鼻腔及鼻窦恶性肿瘤	242
第三节 喉癌	247
第四节 甲状腺癌	252
第五节 舌癌	257
第十三章 颅脑肿瘤	260
第一节 胶质瘤	260
第二节 脑膜瘤	264
第三节 垂体腺瘤	266
第四节 听神经瘤	270
第五节 颅咽管瘤	272
第六节 颅底肿瘤	275
第七节 脑转移瘤	277
第十四章 胸部肿瘤	280
第一节 原发性支气管肺癌	280
第二节 食管癌	295
第三节 乳腺癌	303
第四节 原发性纵隔肿瘤	312
第十五章 腹部肿瘤	315
第一节 胃癌	315
第二节 原发性肝癌	321
第三节 转移性肝肿瘤	329
第四节 胆囊癌	341
第五节 胆管癌	347
第六节 胰腺癌	354
第七节 结直肠癌	360
第十六章 胃肠道肿瘤代谢变化与临床营养支持	369
第一节 胃肠道肿瘤患者的代谢变化	369
第二节 胃肠道肿瘤患者营养支持的意义及基本原则	373
第三节 肠内营养的实施	376
第四节 肠外营养的实施	379

第五节	胃肠道肿瘤患者的营养支持·····	387
第十七章	泌尿及男性生殖系统肿瘤·····	390
第一节	肾癌·····	390
第二节	膀胱癌·····	396
第三节	前列腺癌·····	401
第四节	阴茎癌·····	404
第五节	睾丸肿瘤·····	406
第十八章	淋巴造血系统肿瘤·····	407
第一节	白血病·····	407
第二节	淋巴瘤·····	422
第三节	多发性骨髓瘤·····	433
第十九章	老年肿瘤·····	440
第一节	老年肿瘤的综合治疗·····	440
第二节	老年肺癌·····	444
第三节	老年胃癌·····	451
第四节	老年食管癌·····	456
参考文献	·····	462

第一篇 总 论

第一章 肿瘤概述

第一节 肿瘤学简史

一、肿瘤学在祖国医学中的历史

在我国古代，自有文字记载以来，即有对肿瘤的叙述。殷墟出土的甲骨文中已有“瘤”字。在《周礼》一书中把周代专治肿瘤的医生称为疡医。我国最早的医书《黄帝内经》中即有不少类似肿瘤的记载，如“肠覃”（可能为现代肠癌）、“石瘕”（可能为现代甲状腺癌）、“乳岩”（可能为现代乳腺癌）等。西汉刘熙诸学者之《释疾病》等篇记：磊肿也，凹凸起伏如山岩不平者，谓之磊。磊与岩通用，在元代窦汉卿的《疮疡经验全书》中描述“捻之内如山岩，故名之，早治得生，迟则内溃肉烂见五脏而死”。宋朝东轩居士所著《卫济宝书》痈疽五发篇中说：“一曰癌……”，首次使用了“癌”来描述肿瘤类的疾病。

祖国医学对肿瘤的病因认识在历代医书中记载颇多，认为肿瘤是由于阴阳失调、七情郁结、脏腑受损等原因，导致气滞血瘀，久之成为“积聚”。在《黄帝内经》中认为肿瘤的病因是“营卫不通”，“寒气客于肠外，与卫气相搏”，“喜怒不适……温寒不时，邪气胜之，积聚乃留。”隋代巢元方认为肿瘤的发病还与脏器的毒物累积有关，在他的《诸病源候论》中写道：“诸脏受邪，初未能成为积聚，留滞下去，乃成积聚。”此外，认为肿瘤形成与体质盛衰有关的观点逐步提出，在《景岳全书》中记载：“凡脾不足及虚弱失调之人多有积聚之病”，《医宗必读》：“积之成也，正气不足，而后邪气踞也”。

关于肿瘤的治疗，祖国医学书籍中论述更多，有单方与复方、药物与手术、内治与外治等丰富多彩的治疗方法。如《晋书》中记载“初帝目有瘤疾，使医割之”。这是我国手术治疗肿瘤的最早记载。

中医药在现代肿瘤学诊疗具有其独特的地位与作用。近年来出现的羟喜树碱的抗癌新药，就是从植物喜树中提取的一种生物碱。它的作用位点是 DNA 拓扑异构酶 I，可导致癌细胞停止分裂进而死亡。喜树碱类药物属细胞周期非特异性药物，抗癌谱广，对大肠癌、卵巢癌、肺癌等都有较好的疗效。紫杉醇是 20 世纪 90 年代出现的抗癌新药之一，是从短叶紫杉或我国的红豆杉的树皮中提取的有效成分。它能够促进微管聚合，同时抑制微管解聚，从而使纺锤体失去正常功能，细胞有丝分裂停止，临床上对卵巢癌和乳腺癌有独特的疗效。

二、肿瘤学在西方医学中的历史

在西方,“cancer(癌)”一词出现较“medicine(医学)”还要早。Cancer一词来源于 crab(蟹),形象的描述了癌症的浸润转移,由古希腊的 Hippocrates 最先提出并用于描述发生于胃和子宫的恶性肿瘤。古罗马医生 Galen 进一步扩展了有关癌症的理论和概念,他认为:“没有沸腾的黑色胆汁可引起癌症,如果是有腐蚀性的黑色胆汁,则会形成带有溃疡的癌症。”在治疗方面,虽然 Galen 也用外科手段去除某些肿瘤,但他相信最好的方式可能是不予处置。

西方医学对肿瘤的认识在 Galen 之后的相当长时间里都没有实质性的突破。1836年,通过应用改进的显微镜观察,德国的 Johannes Muller 发现并发表了“癌症是由紊乱的异常细胞所组成”,这使癌症研究进入了细胞水平,为肿瘤病理解剖学的蓬勃发展奠定了坚实的基础,也为临床诊断提供了可靠的依据。从此,人们才知道癌症是由一群癌细胞(异常细胞)异常增生所引起的难以治愈并置人于死地的恶疾。1858年 Virchow 的《细胞病理学》一书对肿瘤进行了基本论述:“癌是细胞的疾病”、“机体是一个有序的细胞社会,在发育过程中细胞要服从自然的规律,如有些扰乱,就可以产生疾病。”这些观点为临床肿瘤学的发展奠定了基础。

癌症的研究进入细胞水平后,学者们不禁对癌细胞的来源感到好奇:是什么因素导致了癌细胞的产生?1861年 Jone Hill 发表论文记述 6 种鼻部肿瘤的患者,都是重度使用鼻烟者。1875年,英国的医生 Percivall Pott 发现并报道了伦敦扫烟囱工人易患阴囊癌,解开了人类探索肿瘤病因的序幕,第一次把职业同癌症发生联系了起来。1915年日本的 Katsusaburo Yamagiwa 总结了前人经验并结合自己对肿瘤的理解,从焦油中提炼出某些物质,每隔 2~3 天便涂抹在 137 只兔子的皮肤上,持续 1 年后,其中有 7 只兔子涂过焦油的部位出现了浸润性肿瘤,这是人类有史以来第一次制造出癌症,而不是等待癌症自然出现。全世界数以千计的科学家受到 Yamagiwa 试验成功的鼓舞,利用各式各样的物质进行类似的实验,从而积累了丰富的数据。1941年,美国国立癌症研究所总结发表了对 696 种化学物质的调查结果,其中 169 种可能在动物体内导致肿瘤。从此,化学致癌理论建立起来。1969年,国际癌症研究总局认为对人类确有癌性的或者有可能致癌的物质达 1000 种以上。

“感染致癌学说”在 19 世纪曾得到人们的关注,但直到 20 世纪,生物致癌理论才得到了突破。事情源自 1908 年,两名丹麦科学家 Ellermann 和 Bang 发现一种非细胞因子可使白血病从一只鸡传染到另外一只鸡。1909 年,美国科学家 Peyton Rous 把一只鸡的肉瘤标本碾碎,再用可去除细菌的过滤器过滤以排除细胞或细菌种植的可能,结果被注射过滤液的鸡在数周后长出了类似的肿瘤,Rous 本人也在 1966 年因此获得了诺贝尔奖。1930 年,利特尔实验室发现一种病毒因子能使乳癌从一只小鼠传到另一只,也能由母乳传至后代。随后又确认出兔子的乳头状瘤病毒、鼠类白血病病毒。这一连串的发现使病毒致癌理论成立:癌症病毒入侵体内正常细胞,使它们转化成为癌细胞,癌细胞的大量繁殖形成肿瘤;并认为化学物质只是一种能够激活肿瘤病毒的因子,肿瘤病毒一旦活化,就会在不同组织引发肿瘤。然而,病毒致癌学说的专家们尝试着为人类常见的癌症寻找相关病毒的努力并未得到相应的回报,因为绝大部分的人类肿瘤中找不到相关的病毒踪迹。到目前为止,较为明确的也只有几种病毒被认为与人类癌症有关:如 Epstein-Barr

病毒与非洲儿童恶性淋巴瘤、白血病、传染性单核细胞增生症、鼻咽癌有关；人乳头状瘤病毒与Ⅱ型疱疹病毒和人的子宫颈癌有密切关系；肝炎病毒与肝癌；人类免疫缺陷病毒与卡波西肉瘤、淋巴瘤、白血病有关。

此外，物理致癌的切实实验依据也在 20 世纪逐步取得。1910 年 Marie 和 Clunet 等报告大剂量 X 线长期照射可引发大鼠肿瘤。1928 年 Findlay 等报告紫外线照射小鼠，成功诱发皮肤乳头状瘤和皮肤癌。20 世纪 40 年代日本的长崎和广岛原子弹爆炸后幸存者及其后代中白血病发病率明显增高。

1953 年，James Watson 和 Francis Crick 解开了 DNA 分子结构之谜，该中心理论强势地引导着生物学与医学研究的走向。20 世纪末的 40 年中，生物学前进的速度呈几十倍甚至百倍千倍的增长。癌症研究也搭上了时代的列车，进入分子水平。G.S.Martin 鉴定出来 Rous 病毒(RSV)对转化具有温度敏感性，这说明 RSV 包含癌基因。Peter Duesberg 和 Peter Vogt 不久就证实 RSV 基因组包含 RNA 序列。Michael Bishop 等用 cDNA 探针杂交证实 RSV 通过与鸡细胞 c-src 癌基因重组或转导获得了转化能力。接着，他们继续研究了 c-src 的基因产物，在鸡、鹌鹑、大鼠和人类的成纤维细胞中分离了一个 60kD 的磷酸化蛋白。该蛋白在化学性质和结构上与病毒都很相似，在功能上也类似于病毒蛋白的蛋白激酶途径。这些研究首次为健康脊椎动物基因组中存在与病毒癌基因相似的基因提供了证据，同时也证明了 Bishop 的著名假说——我们的体内有癌症种子。这些发现使癌基因研究空前火热，鉴定出了 40 多种癌基因，还为控制正常细胞生长的信号转导途径提供了一个框架。Bishop 等还为此获得了诺贝尔奖。“癌症是基因改变性疾病”这个观点在 20 世纪 70 年代被从事基础研究的科学家们广泛讨论，肿瘤基因组中基因突变的发现引起了科学家们的更加关注。到 20 世纪 70 年代末，众所周知反转录癌基因可以迅速使细胞发生转化，病毒可以从它们感染的哺乳动物和鸟类细胞基因组中获得这些基因。因此，这些基因的细胞同系物中的突变可以使细胞发生转化。Robert Weinberg 和 Geoffrey Cooper 分别在 1981 年的转基因实验中发现了 ras 癌基因，他们用从人肿瘤中提取的 DNA，转染培养小鼠 NIH/3T3 成纤维细胞，成功地诱发其转化，证明人肿瘤细胞中含有细胞癌基因，这是第一次在人中发现有生物学活性的细胞癌基因。

正当癌基因学说处在热潮时，另一条相反的路线也在形成当中。英国牛津大学教授 Henry Harris 认为在细胞癌化的过程中还会有另一种基因举足轻重，这种基因的作用是压抑肿瘤的恶性生长，他给其命名为“肿瘤抑制基因”（即后来的抑癌基因）。1971 年，美国的儿科肿瘤学家兼遗传学家 Alfred Knudson 发现视网膜母细胞瘤有两种形式：一种是家族性的，可以从亲代传给子代；另一种是偶发的，患者不会将疾病遗传给后代，其家族中也找不到类似的疾病。基于以上事实，Knudson 提出了“二次打击”学说。他认为视网膜母细胞瘤的发生，归结于两个受损基因（一个来自父亲，一个来自母亲）。在家族性案例中，孩童从亲代遗传了一个受损基因，如果另一个正常的相应基因遭受到随机损失而突变，细胞就会癌变。偶发性肿瘤的孩童，其出生时带有一对完好的基因，但这两个基因都在肿瘤发生前受到打击而突变。1974 年 Orye E 观察视网膜母细胞瘤的细胞中第 13 号染色体丢失了中间的一段。1986 年 Weinberg 实验室的 Friend S 寻找和克隆了视网膜母细胞瘤的基因—Rb 基因。不久，其他研究人员也证实了 Rb 基因的功能。随后的研究又发现在膀胱癌、青少年骨瘤、小细胞肺癌中都有 Rb 基因的丢失。从克隆 Rb 基

因到现在,人们又发现了 BRCA1、BRCA2、APC、P⁵³ 等肿瘤抑制基因,为全面认识癌症又迈出了坚实的一步。

1972 年 John Kerr、Andrew Wyllie 等发现了细胞凋亡现象,并认为凋亡不同于坏死,是一种正常的自杀的程序性死亡。重要的是 1988 年 David Waux 等发现 BCL2 基因(在滤泡性淋巴瘤中发现)可以促进去除生长因子的造血细胞存活。随后的研究认为 BCL2 不是促进细胞增殖,而是通过延长细胞的生命期限来促进细胞的存活。不久又发现了其他癌基因,如 ABL,可以抑制细胞凋亡。相反,一些研究者报道 MYC 过表达可以诱导凋亡,并提出 MYC 诱导凋亡是肿瘤抑制的一种机制。肿瘤抑制基因 p53 可以诱导凋亡,这更进一步支持了凋亡是限制肿瘤发生的一种机制。这些发现均表明诱导凋亡失败会产生超常增生,然而进一步的突变就会有明显的肿瘤形成。综上所述,细胞丧失功能到死亡会潜在的导致肿瘤发生,这个观念对肿瘤发生具有革命性意义,并且对肿瘤治疗产生了深远的影响。

20 世纪 80 年代初,肿瘤的表现遗传学创立并得到很大发展。所谓表现遗传学是指在细胞信息水平的改变,而不是 DNA 序列的改变,涉及 DNA 和组蛋白的共价修饰。有研究表明,癌基因和抑癌基因可以同时出现表现遗传学的改变,并最终导致了我们现在把表现遗传学的改变作为诊断和治疗的一个重要指标。表现遗传学认为 DNA 甲基化可以调控基因的表达,甲基化水平降低使癌基因激活,从而诱导癌症的发生。因此, DNA 甲基化的逆转逐渐成为治疗肿瘤的一个新策略。

对于不同的肿瘤类型采取不同的治疗方案,会使肿瘤的治疗达到最大的疗效、最小的毒不良反应。传统的肿瘤分类方法是根据形态学来分类的,但是具有相似的形态学和组织学特征的肿瘤对于治疗会有完全不同的反应。一种好的分类方法是能够预测临床结果和选择最适合的治疗方案。1999 年, Todd Gold 和 Donna Slonin 及其同事第一次提出了基因表达可以用来区分不同的肿瘤类型。他们将急性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病作为研究对象,基于这两种肿瘤不同的基因表达形式来区分肿瘤类型,并评价了这种分类方法的有效性。这种分类方法能很好的预测肿瘤对于化疗的反应。这种根据基因表达来区分肿瘤类型的方法可以用于区分不明种类的肿瘤。肿瘤基因表达谱还可以预测肿瘤的转移能力、不良预后,将肿瘤进一步的细化。肿瘤谱诊断已经用于临床。但是,这种分类方法在临床的应用价值还不能确定。这种基因芯片法的一个重要特征是不会受主观偏差的影响。因此,这种方法可以将肿瘤分类系统化,并不受我们先前生物知识的影响。

进入 21 世纪,肿瘤治疗领域逐渐提出一个新的概念——肿瘤靶向治疗。Tamoxifen 已经证明,肿瘤可以用特异性的药物治疗来避免传统化疗的毒不良反应。癌基因的发现使肿瘤靶向治疗成为可能。曲妥珠单抗是第一个用于分子靶向治疗的单克隆抗体,它可以阻断表皮生长因子受体 2 的作用。Dennis 和他的同事们发现曲妥珠单抗加常规化疗的效果要明显优于单独使用常规化疗。如果说曲妥珠单抗证明了分子靶向治疗的有效性,那么甲磺酸伊马替尼的出现使我们真正认识到了这种治疗的巨大潜力。甲磺酸伊马替尼阻断了 BCR 和 ABL 的活性位点,使 98% 的慢性粒细胞白血病患者血细胞计数恢复正常。George Demetri 和他的同事们应用甲磺酸伊马替尼阻断 C-KIT 基因用于治疗恶性胃肠道间质肿瘤,同样也取得了成功。然而,分子治疗存在很多抗药性,很多患者会出现耐药

现象,这是由于靶蛋白的突变所造成的。针对这些缺点,研究人员已经设计了一些新的药物,有些已经进入了临床。但是,“肿瘤之战”才刚刚开始,要想取得最终胜利还有很长的路要走,分子靶向治疗是我们能否取得胜利的重要转折点。

(孙建海)

第二节 肿瘤学研究的范畴

临床肿瘤学是研究肿瘤的发生、发展和转归的一门新兴学科。临床肿瘤学是肿瘤学在临床医学领域的重要分支,是一个全新的与主要临床病理、诊断、治疗相交叉的分支学科,主要探讨与临床相关的肿瘤学内容,寻求各种有效的肿瘤治疗手段,通过规范各种综合治疗、个体化治疗,以提高肿瘤的治愈率,提高肿瘤患者的生活质量。近年来,临床肿瘤学发展迅速,是临床医学中最为活跃的研究领域之一。

一、肿瘤的流行病学

肿瘤流行病学是研究肿瘤在人群中的分布,并探索影响肿瘤分布要素的学科,其目的在于识别与肿瘤发生有关的各种致癌因素,以便采取措施预防肿瘤的发生,同时也是形成致癌病因假说和检验假说的过程。近些年来,随着肿瘤学的发展,对肿瘤病因的认识正逐步加深,形成了一个新的研究领域,即肿瘤分子流行病学,其通过研究人类肿瘤的分布、变化趋势,以及影响这一分布和变化的因素,从分子水平上了解肿瘤的病因、发病机理和预防措施。

据统计,在我国男性居前十位的恶性肿瘤中,肺癌、肾癌、大肠癌和脑瘤呈上升趋势,其中肾癌升幅最大,累计上升 111.72%;食管癌、胃癌、肝癌则出现了下降趋势,其中食管癌降幅最大。而女性发病前十位的恶性肿瘤中,胰腺癌、乳腺癌、肺癌和卵巢癌发病率呈上升趋势,其中胰腺癌上升幅度最大;呈下降趋势的有宫颈癌、食管癌、胃癌和肝癌,其中,宫颈癌下降幅度最大。但近年来在一些地区,年轻人宫颈癌发病率也呈现了上升趋势,值得重视。虽然部分肿瘤发病率下降,但我国肿瘤总体发病率依然继续走高。现在,肺癌仍居我国癌症第一杀手的位置,女性乳腺癌增长迅速,将成为威胁我国女性健康的第一杀手,其次为肺癌、大肠癌、肝癌和卵巢癌。

病因预防是降低发病率的最重要方法之一,即确定影响恶性肿瘤发生的危险因素,寻找易感人群。肿瘤发病率的变化主要受人口年龄结构、营养、遗传、环境、生活方式和经济水平、教育程度等多方面因素影响,其中,吸烟、肥胖、糖尿病、病毒感染、不健康的饮食习惯更是首当其冲的原因。可见肿瘤是一种生活方式病,只要杜绝了不良生活习惯,便能做到对肿瘤的有效预防。此外,对肿瘤致病因素的研究已达到现场、临床与实验室相结合,部分病因研究工作已经深入到分子水平。总之,对肿瘤的一级和二级预防应当是现阶段人类控制肿瘤最有效和最重要的手段。

二、肿瘤的病因学

肿瘤病因学是研究肿瘤发病原因,预防癌症发生的学科,不仅注重于对肿瘤生物学过程的理解,还依赖于这些过程的流行病学证据,从根本上降低癌症对生命的危害具有重要的意义。肿瘤的病因分为内因和外因。环境因素、遗传因素和不良的生活习惯共同

组成了肿瘤病因的基础，肿瘤病因的最终目标是提供肿瘤预防的信息。

三、肿瘤的发病机制

随着分子生物学及相关技术在 20 世纪后半叶的突飞猛进，人们对肿瘤发病机制的认知逐渐从过去单一的物理致癌、化学致癌、病毒致癌、突变致癌等单因素学说上升到多因素多步骤的综合致癌理论。

对肿瘤发病机制研究最成功也最为经典的例子来源于美国霍普金斯大学 Vogelstein 实验室对结肠癌的研究。他们的研究发现，在结肠癌的自然病程中，从局部组织增生发展为良性肿瘤再到原位癌并最终进展为浸润癌的过程中，一系列分子生物学变化始终贯穿其中。他们发现来源于结肠的细胞在发展为良性肿瘤阶段，组织细胞中有 *ras* 基因突变和抑癌基因 *APC* 和 *DCC* 丢失；发展为浸润癌阶段时，细胞中有 *ras* 基因突变以及抑癌基因 *APC*、*DCC*、*P53* 丢失。结肠癌的发生似乎是抑癌基因 *APC* 的缺失为起点，*APC* 缺失可以发生于生殖细胞或体细胞，导致逐渐增大的良性腺瘤；在良性腺瘤中常有其中一个细胞发生 *Ras* 癌基因突变而导致进一步克隆性发展；随后发生的抑癌基因 *DCC* 和 *P53* 缺失促进了良性到恶性发展过程。从腺瘤到癌的演变过程中还伴有 *DNA* 损伤修复基因突变以及 *DNA* 甲基化状态的改变。通过 Vogelstein 实验室的一系列研究，证实了结肠癌变过程是一个多基因参与、多步骤的过程。该研究结果也对其他肿瘤发病机制的研究具有指导意义。

近年来，根据在多种肿瘤中进行的发病机制研究，科学家们总结认为细胞的癌变始于单个细胞，其过程可分为 3 个阶段，即启动、促进和演进阶段。这 3 个阶段是在机体内在因素与外界因素联合作用下，细胞中基因改变并积累而逐渐形成的。癌变分子机制主要包括：①癌基因激活、过度表达；②抑癌基因突变、丢失；③微卫星不稳定（*MSI*），出现核苷酸异常的串联重复（1~6 个碱基重复序列）分布于基因组；④修复相关基因功能丧失，如错配修复基因突变，该组修复 *DNA* 损伤的基因一旦发生突变，导致细胞遗传不稳定或致肿瘤易感性增加；⑤凋亡机制障碍；⑥端粒酶过度表达；⑦信号转导调控紊乱；⑧浸润转移相关分子等机制。目前，已知的癌基因较多，抑癌基因也有十余个，错配修复基因则主要有 6 个（*hMSH2*、*hMSH3*、*hMSH6*、*hMLH1*、*hPMS1* 和 *hPMS2*）。随着细胞内外信号传递系统研究的不断深入，肿瘤的形成和发病机制在不久的将来一定能够得到更为清晰的阐述。

四、肿瘤诊断学

肿瘤诊断学是肿瘤治疗的基础和前提，肿瘤病理学诊断是肿瘤诊断中最为有效、最为可靠的方法，也是临床医生对疾病明确诊断、实施治疗的主要依据。肿瘤诊断的正确与否与肿瘤的治疗、预后直接相关。为最大限度地获得正确的早期诊断，则需要临床医务工作者严格遵循肿瘤特殊的诊断程序，分析检查结果，随时补充或拓展新的、必要的诊查手段，才有可能获得最为接近于真实的诊断，并且以此依据制定正确的治疗方案和治疗措施，选择合理的治疗方法。分子诊断是近些年来肿瘤诊断中的一种新的诊断方法，分子诊断可以得到肿瘤的更加早期疾病诊断，并对肿瘤的病理进行进一步的病理亚型、分子病理亚型的分类，对指导治疗、预测治疗措施、提示预后具有积极的作用。

五、肿瘤治疗学

目前，肿瘤的临床治疗方法很多，常用的肿瘤治疗手段包括手术治疗、放射治疗、

化学治疗、介入治疗、免疫治疗、生物治疗、微创治疗、热疗和中医中药治疗等。特别是近些年来,随着肿瘤学基础研究的不断深入和拓展,很多新发展的治疗技术和治疗药物应用于临床,形成并完善了肿瘤综合治疗的基础。肿瘤综合治疗是目前临床肿瘤治疗的主要内容和方向,任何单一的治疗方法都无法满足现代肿瘤学概念、理论对肿瘤治疗的要求。合理应用各种治疗措施和治疗方法是有望提高肿瘤治疗疗效的重要手段。在临床肿瘤治疗过程中,需要明确患者的临床诊断,正确的疾病分期,较好地评估、分析患者的实际情况,完善各种必要的理化检查,对患者的一般情况做出正确的评估,实施与之相适应的、患者可以耐受的各种治疗措施。到目前为止,肿瘤综合治疗的观念已经渗透到肿瘤治疗的各个领域并取得了满意的治疗效果,通过综合治疗,提高了肿瘤患者的治愈率,改善了患者的生活质量。

六、肿瘤预防

肿瘤预防是肿瘤流行病学的最终目的,当前主张三级预防措施。一级预防,即病因预防,也是根本性预防,主要是鉴别、消除引发肿瘤的危险因素和病因,以提高机体的防癌能力,防患于未然;二级预防,是筛检癌前病变或者早期癌症病例,做到肿瘤防治的“三早”(早发现、早诊断、早治疗);三级预防,是对已患癌症者的积极治疗,减少其并发症,防止致残,提高生存率、康复率以及减轻由癌症引发的疼痛。肿瘤预防教育涵盖了对公众的防癌教育以及医务人员和患者及其家属的康复教育,是一种最为普遍的预防措施。

(薛永飞)

第三节 肿瘤的发展趋势与治疗现状

一、发展趋势

社会的发展给予人类所带来的不都是幸福和进步,近些年来,特别是近 30 年来,随着社会人口老龄化,环境污染的加重以及人们不良生活习惯的延续,使得恶性肿瘤的发病率正呈现出逐年升高的趋势。全球癌症死亡人口数已经占全部死亡人口数的 12%,在发展中国家占 9%,发达国家占 21%,中国为 19%。在我国,恶性肿瘤已经超过心脑血管疾病而占据国民死亡原因的首位,接近于欧美等发达国家水平。虽然目前我国少数沿海、沿江地区的经济发展迅速,但是我国仍属于发展中国家,环境污染极其严重;此外吸烟等问题的存在仍然十分严重,并且具有低龄化、女性化、“二手烟、三手烟”扩大化的趋势。因此,预计在 2025 年之前,癌症的总发病率不可能得到根本性的下降。

二、治疗观念的转变

近 40 年来,特别是近 20 年以来,肿瘤学及其相关专业的基础研究以及临床协作研究发展迅速,已经使得恶性肿瘤的临床诊疗水平有了一个较大的提高,临床肿瘤治疗取得了较大的进展。肿瘤患者的整体治疗疗效达 45%,得到明显提高。综合以往肿瘤治疗疗效与治疗手段、治疗方法进行比较分析显示:外科手术治疗途径提高比例约占 22%,放射治疗途径约占 18%,化学治疗约占 5%。肿瘤的治疗观念也发生了很大的变化。各种单一治疗手段的临床应用被逐渐弱化,肿瘤治疗的方法也随着大量临床研究的结果发

生了改变,越来越遵循循证医学的证据指导临床诊治,治疗疗效得到进一步提高。在此方面最具有代表性的治疗首推乳腺癌的外科手术治疗,1894年Halsted创立了“乳腺癌根治术”,在此后的一百多年中,尽管该术式经历了各种的变化和演进,手术范围从扩大的“扩大根治术”到手术范围极小的“保乳性手术”,甚至于“保乳修复手术”,尽管手术切除的范围具有显著的差异,但是,他们的基础理论未发生根本改变,就是在保证治疗疗效的基础上,合理实施肿瘤切除范围以及解剖相连的足够周围组织以及淋巴结引流区域。此外,综合治疗对于根治性手术切除范围的指导作用也具有积极的作用。这些措施实施的最大目的就是减少或预防复发。由此看来,综合治疗已经成为目前肿瘤治疗的主要内容和研究方向,合理应用各种治疗措施和治疗方法是有望提高肿瘤治疗疗效的重要手段。在临床肿瘤治疗过程中,需要明确患者的临床诊断,正确的疾病分期,较好地评估、分析患者的实际情况,完善各种必要的理化检查,对患者的一般情况做出正确的评估,实施与之相适应的、患者可以耐受的各种治疗措施。这也是目前倡导的肿瘤综合治疗的主要内容。

三、治疗手段的丰富

手术治疗、放射治疗、化学治疗和传统医药治疗是恶性肿瘤的常用治疗方法。近些年来,随着诊疗技术的发展,介入治疗、免疫治疗、生物治疗、肿瘤热疗、肿瘤微创治疗和肿瘤靶向药物治疗等技术也日臻完善。特别是近几年来,随着肿瘤学基础研究的不断深入和拓展,很多新发展的治疗技术和治疗药物应用于临床,逐步完善了肿瘤综合治疗的基础。

(刘大为)

第四节 肿瘤的流行病学

一、概述

随着人类平均寿命的延长和生活行为方式的改变,恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的重要疾病。根据国际癌症研究中心(IARC)报告:全球2002年恶性肿瘤新发病例为1090万,死亡670万,预计到2020年全球将有2000万新发病例,死亡病例将达1200万。恶性肿瘤已成为全球最大的公共卫生问题。肿瘤的发生是环境因素与遗传因素共同作用的结果,只有通过不断探索病因,采取积极的预防措施才能从根本上降低肿瘤发病率、改善人类健康。肿瘤流行病学在肿瘤的病因和防治研究方面作出了突出贡献。通过研究不同地区、人群之间肿瘤的分布,对包括生活方式在内的环境因素与肿瘤发生的关系进行研究,为深入探讨肿瘤发生的病因及发病机制奠定了基础。同时,肿瘤流行病学吸取了当代分子生物学、分子免疫学等先进技术、原理和方法形成了肿瘤分子流行病学,它将群体研究与微观研究有机地结合起来,通过研究多基因改变与肿瘤发病的关系,探讨基因—环境交互作用在肿瘤发病中的作用,为高危个体的筛选和预防提供依据。

二、肿瘤流行病学原理及应用

(一) 肿瘤流行病学的原理

恶性肿瘤在人群中是非随机分布的,表现出一定的时间、地区和人群分布的特征。