

临床肿瘤学总论

(临床医学和预防医学等专业)

上海医科大学

肿瘤学教研室

73
74

R73
2174

目 录

第一章 癌症流行病学.....	(1)
第二章 肿瘤的病因与发病机理.....	(9)
第三章 肿瘤的预防.....	(15)
第四章 肿瘤的分类、分级和分期.....	(22)
第五章 肿瘤的侵袭和转移.....	(33)
第六章 肿瘤的医源性扩散及其防治.....	(37)
第七章 肿瘤的临床诊断.....	(45)
第八章 肿瘤的病理学诊断.....	(50)
第九章 肿瘤的影像学诊断 (放射、超声、核医学).....	(59)
第十章 肿瘤的标志及其它实验室检查.....	(80)
第十一章 肿瘤的外科治疗.....	(88)
第十二章 肿瘤的放射治疗.....	(93)
第十三章 肿瘤的化学治疗.....	(101)
第十四章 肿瘤的中医治疗原则.....	(109)
第十五章 肿瘤的综合治疗.....	(115)
第十六章 终末期患者的医护.....	(120)
附 录	
1. 软组织肿瘤.....	(124)
2. 妇科恶性肿瘤.....	(133)
3. 恶性黑色素瘤.....	(140)

祝各位有志于肿瘤专业的
同志, 学习快乐

医九级 137



A0171909

王霞

河南省人民医院

006995159

15.00

254223

流行病学 } 学科与学科之间

肿瘤的流行病学特征

1. 地区分析 ① 区域性 ② 差异性
2. 人群分析 ① 年龄性别 ② 职业
3. 时间分析

研究对象

恶性肿瘤肿瘤学
妇科肿瘤 癌症
癌 Cancer

第一章 癌症流行病学

癌症流行病学是研究癌症在一定人群中的发病动态和分布规律，并为探索病因、开展预防工作及验证预防效果提供依据的一门学科。近年来它的研究工作发展很快，不仅在基础学科、预防医学及临床肿瘤学之间发挥着重要桥梁作用，而且还与一些边缘学科互相渗透和综合，形成了不少分支学科，从而有力地推动病因学和癌症预防研究。

近年来，随着我国医药科学研究的迅速发展和卫生水平的提高，过去危害较大的传染病已经得到有效的控制，癌症与心、脑血管疾病已上升为当前的主要死因。根据1973~1975年我国主要死因调查结果表明，男性癌症死亡仅次于呼吸系统，居第二位死因（11.3%），女性仅次于呼吸系统和心血管病，为第三位死因（8.85%）。从不同年龄组分析，癌症在0~14岁组仅占总死亡的0.80%，为第11位死因，在15~34岁组上升为第4位（7.88%），35~54岁组居死因首位（21.58%）。关于癌症的发病部位，胃癌、食管癌和肝癌分别居癌症死亡的前三位，合计占60.45%。

根据世界卫生组织报告，全世界每年有新癌症患者达870万，每年癌症死亡病例有690万。当前癌症总发病率日益增高，其原因可能是：（1）人群年龄构成的改变，即老年人比例增加。如1985年上海市居民寿命男性为72.54岁，女性76.85岁，60岁以上老人占全市总人口的13.4%。（2）社会经济发展导致生活方式的改变，如吸烟率日益剧增与肺癌发病率增高有密切关系。（3）日趋城市化、工业化所造成的环境污染。预期到2000年癌症死亡病例将达到800万。因此，控制癌症问题已越来越受到广泛的关注，它在环境科学、生物学及医学研究领域具有重要的战略意义。

在癌症研究中流行病学日益受到重视，并渗透到有关学科中去，近年来已经形成了临床流行病学这一分支学科。医学已从纯自然科学研究领域发展成为社会科学与自然科学相互渗透的领域，其模式也已从单纯的生物医学模式转化为环境、社会、心理、生物医学模式。临床肿瘤学已不仅限于诊断、治疗，还经常要涉及预防知识的普及、病因及危险因素的探索、普查方案的评价，随机试验的设计、医源性致癌等。为此，临床医师需要更新观念、开阔视野，结合工作实际，学习流行病学的理论和方法，以利于本专业研究领域的深化。

一、癌症的地理分布和时间趋势

癌症在世界各地区的分布有显著的差别，研究癌症地理的分布特点可为了解病因提供有价值的线索。

食管癌分布虽然遍及世界各地，但在不同国家、不同地区发病率的高低相差十分悬殊。最高与最低发病率可相差达数百倍以上。从我国华北太行山地区起经陕西、甘肃、新疆、苏联的哈萨克、土库曼、乌兹别克到阿富汗北部与伊朗北部里海沿岸，形成一个明显的高发地带。此外，南非的特兰斯凯、东非的肯尼亚、法国北部布列特尼以及拉丁美洲的波多黎各、智利北部等地区都有较为集中的高发区。高发区与低发区有时相距很近，如我国河南北部林县与范县相距仅200公里，而食管癌男性死亡率相差7倍，女性相差21倍。高发区大体形成一个不规则同心圆形，圆心发病率最高，由此向四周递减。在各种癌症中，以食管癌发病率的地区性变化最为突出。这种地理分布特点提示食管癌的发病，可能与地理环境、生活

习惯等密切相关。

癌症流行病学研究结果表明，有些癌症呈现随时间变动的趋势。1982年有作者指出世界范围内癌症发病动态主要是食管癌、胃癌和宫颈癌发病率下降，而肺癌、大肠癌、肺腺癌、前列腺癌和膀胱癌发病率上升。这些变化趋势在工业发达国家较为明显，其中特别是肺癌和胃癌的变化更为显著。从五十年代初期到七十年代中期，胃癌死亡率在美国下降了61%，即使在高发的日本和智利，也分别下降了37%和56%。肺癌死亡率变化则更为突出，七十年代中期美国肺癌死亡率比五十年代增长148%，日本增长408%。

六十年代初期以来，上海市癌症居死因的第二位，仅次于心、脑血管疾病。1986年上海市癌症标化发病率男性为222/10万，女性为147.8/10万。其中男性肺癌居首位，标化发病率为49.8/10万，占22.7%。女性首位为乳腺癌，标化发病率为23.8/10万，占14.9%。与七十年代相比，胰腺癌和结肠癌在男女性均有增长，前者在男女性分别增长46%及25%，后者分别增长25%及27%。男性肺癌增加12%，已超过过去一直居发病首位的胃癌。食管癌下降明显，在35%以上，胃癌亦略有下降，宫颈癌下降显著，已由女性发病首位降至第九位。

二、移民流行病学

移民流行病学是针对移民这一特定人群的发病情况为主要研究内容。移民是指离开原来居住地区长期移居外地或外国的人群。由于移民改变了定居地点，生活环境发生变化，不仅气候、土壤、用水、空气污染等环境因素有所不同，而且在饮食习惯、生活方式及社会活动等方面也逐渐发生变化，但移民人群的遗传因素则是相对稳定的。移民流行病学研究将有助于深入探讨影响癌症发病的一些环境因素。

日本胃癌发病率较高，占癌症发病率的首位，並居世界前列。日本胃癌死亡率是美国的8倍。而日本结肠癌死亡率较低。美国的情况与此相反，是胃癌低发国家之一，而结肠癌则是高发的。根据五十年代初期资料分析，在美国的日本移民的胃癌死亡率已在下降，仅为日本本土居民死亡率的80%，但仍比美国人高3倍。根据六十年代初期资料表明，在美国出生的第二代日本移民的胃癌死亡率明显低于第一代移民，而结肠癌死亡率则在上升，尤其是男性移民结肠癌死亡率已有接近美国人的趋势。上述研究表明结肠癌发病率的变化较胃癌更为明显和迅速，推测可能与胃癌的较长潜伏期有关，而与结肠癌发生的有关环境因素可能在20~30年期间就明显地影响发病。

三、代谢流行病学

代谢流行病学是一门实验流行病学，它主要是研究不同人群的有关代谢产物与发病的关系。多年来在大肠癌与脂肪代谢产物关系方面的研究进展较快。对促进大肠癌病因研究方面日益发挥着重要作用。

不少研究结果表明工业发达国家大肠癌死亡率与该国按人口平均脂肪消费量呈明显的正相关关系，这种相关关系需要通过多方面的实验研究进行探索和验证。七十年代初有研究比较了结肠癌高发并有高脂肪饮食人群与结肠癌低发、低脂肪饮食人群的粪便，发现前者厌氧细菌多，需氧细菌少，所排出的胆汁酸与胆固醇的代谢产物明显增多。同时观察到前者粪便中菌丛酶活性明显增高。以上说明高脂肪饮食不仅促使胆汁分泌增加，而且使肠道菌丛酶活性增强，从而显著增加肠道中胆固醇与胆汁酸的代谢产物，而这些代谢产物的化学结构与致癌的多环芳香烃化合物相似。它们之中有些能诱发实验动物的肉瘤，有些能增加实验动物大肠肿瘤的诱发率，因此认为有潜在的促癌活性。

六十年代中期 Burkitt 提出大肠癌的发生与饮食中富含精制碳水化合物、缺乏纤维有关

的“纤维假说”，认为高膳食纤维能增加粪便体积，稀释致癌物的浓度，加速肠道通过时间，减少致癌物与大肠粘膜的接触，从而减少患大肠癌的危险性。“纤维假说”得到代谢流行病学研究结果的支持，如丹麦哥本哈根男性居民大肠癌发病率是芬兰农村库奥皮欧地区男性的4倍。对比研究提示芬兰农民每日膳食纤维摄入量为30.9克，明显超过哥本哈根居民的17.2克。前者粪便量增加而且粪便胆汁酸、胆固醇浓度偏低，提示高膳食纤维摄入可能具有保护作用。

四、环境因素、生活方式与癌症

已有大量研究结果表明癌症发生与环境因素有密切关系，估计70-90%的癌症是由环境因素所引起的。广义的环境包括：(1)内环境，即机体本身的内环境，包括遗传、免疫、激素、代谢等内源性因素；(2)小环境，即个人居住、生活及工作的周围环境；(3)大环境，即一定地区或较大范围的外环境。从生态学的观点来看，环境与机体的相互作用能影响癌症的发生，同时机体的内源性因素或内环境在癌症发生发展过程中也起重要作用。

Berenblum等致癌与促癌两阶段学说和多因素致癌或协同致癌学说都提示在致癌过程中，可受多种因素的调节或影响，即可由促癌或辅助因素导致增强致癌作用，亦可由于某些因素或抑制剂，从而阻止或延缓致癌过程。为此，不仅需要研究有关的物理性、化学性、生物性或医源性致癌物或致癌因素，还需深入了解影响不同环境水平的许多因素，其中包括社会经济、文化、生活方式及饮食习惯等。近年来已提出了“生活方式癌”这一概念，并已成为极受瞩目的研究课题。根据工业发达国家的估计，“生活方式癌”约占癌症总数的80%（表1）。

表 1—1 与癌症发生有关的主要因素

-
- 一、35%与长期吸烟、饮烈性酒有关（约占90%的肺、口腔、喉、食管癌，40%膀胱癌）
 - 二、45%与营养因素有关：(1)热量过多；(2)脂肪摄入过多；(3)肥胖（超重40磅以上）；(4)营养不足（如膳食纤维、纤维素A）（主要为胃、结肠、乳腺癌与某些卵巢、宫体癌）
 - 三、5%与长期职业接触致癌物有关（鼻、咽、肺、肾、膀胱、胃、肝、血、淋巴系统与皮肤等癌中的一大部分）
 - 四、3%与电离辐射有关
 - 五、2%与良性病变有关，如乳腺病，溃疡性结肠炎、节段性回肠炎，慢性萎缩性胃炎等
 - 六、1%与医源性因素有关，如抗癌药、雌激素
-

随着移民流行病学、特定人群流行病学、代谢流行病学和实验肿瘤学研究的不断进展，饮食、营养因素与癌症的关系日益受到重视，并初步探索了饮食、营养因素对癌症发生的潜在影响（表1—2）。在改进生活方式方面，不少国家通过健康教育、营养教育开展控制吸烟运动和改进膳食结构。

表 1—2 营养对癌症发生的潜在影响

-
- 一、致癌物或前致癌物的来源

湖北医学院图书馆 254223

1. 植物的天然成分

2. 在加工或储藏过程中化学、细菌或霉菌作用的产物

3. 烹调的产物

4. 食品添加剂

5. 工业污染物的污染（燃烧和杀虫剂）

二、体内形成致癌物的基质

1. 胃和膀胱内亚硝胺的形成

2. 肠道内细菌对类固醇的作用

三、对致癌物的作用

1. 对运载的影响（酒精、纤维）

2. 对浓度的影响（维生素）

3. 对组织敏感性的影响（维生素G）

4. 对胃内亚硝胺形成的抑制（维生素G）

5. 肠道菌落的改变（纤维、肉、脂肪）

6. 对胆汁酸分泌的影响（脂肪）

7. 对致癌物代谢的影响（肉及脂肪、抗氧化剂）

8. 对酶形成的影响（微量元素）

9. 对雌激素形成的影响（脂肪、总热量）

五、癌症流行病学常用的测量指标和研究方法

研究癌症病情的统计分析指标很多，传统的流行病学研究方法都可用于癌症流行病学的研究。然而恶性肿瘤具有与传染病不同的特征，比如暴露于致病因子到临床症状的出现有一个较长的潜伏期、发病率较低、死亡率较高、诊断过程复杂等，癌症流行病学研究有其侧重点。

癌症流行病学研究可分为描述性研究、分析性（或病因）研究以及实验流行病学研究三大类。

1. 描述性研究：调查肿瘤在人群中发生的频率和时间趋势。描述性研究的基本方法是调查统计的方法，即在一定时间内调查某肿瘤的发病率、死亡率、患病率等指标，描述疾病发生的时间、地点、人群分布及其动态变化，为病因研究提供线索。

(1) 发病率 (incidence rate) 测量某一人群在一段时间内的新发病例数，一般以年为单位。

$$\text{某肿瘤的年发病率} = \frac{\text{一年内某肿瘤新发病例数}}{\text{同期平均人口数}} \times 10\text{万}/10\text{万}$$

这时得出的发病率亦称粗发病率 (crude incidence rate)，也可按年龄、性别或其他项目计算发病专率。在比较两个地区发病率时，需在标化后再进行比较。

目前国际统一将肿瘤的发病率、死亡率等以十万分之几表示。

(2) 患病率 (prevalence rate) 指某一特定时间内暴露人群中存在着某病病例所占的比例。

$$\text{患病率} = \frac{\text{特定时间内患某病病例数}}{\text{同期暴露人口数}} \times 100\%$$

生存率 = $\frac{\text{患某种 tumor 生存人数}}{\text{患 tumor 总人数}}$

发病率与患病率的不同在于发病率中的病例是单位时间中新发病例，而患病率中的病例应包括调查时存在的所有新老病例。

(3) 累积发病率 (cumulative incidence) 在一规定时间内，发生某病的病例数与原先暴露于危险因素下的人口数之比。

$$\text{累积发病率} = \frac{\text{某一时间内发病病例数}}{\text{该时间开始时的人口数}}$$

累积发病率是一个概率，常用%来表示。在前瞻性研究中累积发病率相当于平均得病危险性。另外，可用现有的发病率来估计将来个体的平均得病危险性。

(4) 死亡率 (mortality rate) 表示死于某种疾病者在人口中所占的比例。

$$\text{年死亡率} = \frac{\text{年内死亡总人数}}{\text{同期平均人口数}} \times 10 \text{万} / 10 \text{万}$$

(5) 病死率，是测量各种疾病最后转归为死亡的出现率。

$$\text{病死率} = \frac{\text{患某病死亡数}}{\text{患该病的总人数}} \times 100\%$$

在发病率较低，而病死率较高的恶性肿瘤中，死亡率和病死率的结果基本上代表该病的发生水平，分布规律及动态变化。

(6) 标化死亡比 (standardized mortality ratios, SMR) 是用来衡量某病的死亡率是否比标准人群高的指标。死亡率能受多种因素的影响，例如工厂职工的肿瘤发病率不能与一般人群比较，因为工厂里55岁以上职工都退休，而这年龄组正是肿瘤好发年龄。当发病率较低，研究对象人数较少，而研究其可疑因素对人群危险度大小时，发病(或死亡)频数改变(超额死亡)对结果影响极大，采用标化比比较合适。

$$\text{标化死亡比} = \frac{\text{实际死亡数}}{\text{期望死亡数}} \times 100$$

计算期望死亡数时，首先选择某一组人口的男女年龄别死亡率作为标准，然后按研究组人群中不同性别、年龄组的观察年数分别乘标准人口中相应的年龄组死亡率，得到各年龄组期望死亡数。计算结果如果SMR < 100，说明实际死亡人数比期望死亡人数少，即暴露于该“危险”因素不是致病因子，当SMR > 100，并达显著性水平时，则暴露因素可能是危险因素。

同时可采用标化发病比 (standardized incidence ratios, SIR)。

(7) 相对危险度 (relative risk, RR) 或比数比 (odds ratio, OR)，是测量某暴露因素与疾病的联系程度的指标。

$$RR = \frac{\text{暴露组发病率}}{\text{非暴露组发病率}}$$

相对危险度分析即暴露于某“危险”因素的大群发病机会比非暴露组高多少倍。如果某因素与肿瘤无关，则暴露组发病率与非暴露组相等，RR = 1；如果RR值显著大于1，则可认为该因素与肿瘤相关，RR值越大，说明该因素与肿瘤关系越密切。例如，每年新发肺癌病人每十万吸烟者中有80例，而每十万非吸烟者中有8例，那么吸烟者肺癌的相对危险度 = $\frac{80}{10 \text{万}} \div \frac{8}{10 \text{万}} = 10$ 。即可以说吸烟者得肺癌的可能是非吸烟者的10倍。

(8) 特异危险性，又称绝对危险性，归因危险度 (attributable risk)。指净由某因

素所致的危险性。

特异危险性 = 暴露组发病率 - 非暴露组发病率

2. 分析性 (或病因) 研究 从描述性研究或其他实验观察中对某一肿瘤有一定了解, 形成该病的病因假设后, 可通过分析性研究来证实或否定这样的假设, 检验此病的各种危险因素, 估计它们对疾病作用的大小。

分析性研究有回顾性研究、前瞻性研究。

(1) 回顾性研究 (retrospective study), 亦称病例-对照试验 (case-control study), 是分析流行病学研究中常用的一种调查分析方法。常用于疾病因果关系的调查。回顾性研究比较患病的病例与未患病的对照以往暴露于某些可疑危险因素的差异, 分析这些可疑因素是否可能与疾病发生有联系及联系的程度, 是一种由“果”推“因”的研究。

方法:

① 选择医院或自然人群中一组诊断明确、有代表性的病例组和另一组或几组与病例组相应的对照组 (年龄相差不超过5岁, 性别、种族、经济状况等相同但未患该病者)。

② 用同样的调查方式、时间、场合、调查内容了解两组过去是否暴露于可疑危险因素、暴露程度。

③ 统计学处理, 提供可疑病因与恶性肿瘤联系的线索, 从结果探索可能的病因。

回顾性研究分析表

因 素	例 数		合计
	病例组 (有病)	对照组 (无病)	
有	a	b	a + b
无	c	d	c + d
合计	a + c	b + d	N

比较 $\frac{a}{a+c}$ 和 $\frac{b}{b+d}$, 如果 $\frac{a}{a+c}$ 大于 $\frac{b}{b+d}$, 并有统计学意义时, 可推测该因素与疾病之间有关联。

回顾性研究的优点是适用于大量调查, 相对花费时间少、省人力, 经济, 能较快得到结果, 可用于调查少见病, 一次调查可得到多种暴露因素。缺点是不能直接估计暴露因素与疾病的因果关系; 一次不能同时调查多种疾病; 容易产生多种偏倚, 例如病例选择偏倚、生存观察偏倚, 过去事件遗忘, 调查者偏倚等。但由于回顾性研究花费少、收集资料相对简便, 所以在病因研究中, 常先应用它来进行检验, 如果检验结果肯定, 再作前瞻性研究。

(2) 前瞻性研究 (prospective study), 亦称队列研究 (cohort study), 是研究疾病因果关系的分析流行病学研究方法之一。前瞻性研究是为了研究某因素是否与疾病有关, 将研究人群在按照是否暴露于某一因素分两组, 随访若干时间后, 比较两组疾病的发生率和死亡率, 计算相对危险度和标化死亡比, 确定危险程度。前瞻性研究的意义大于回顾性

描述性、分析性、流行病学研究(三大研究类型)

研究,因为它能对病因的假设进行直接检验。

方法:

①明确调查因素,制定内容详细的计划。

②明确研究人群,正确选择暴露组和非暴露组,两组除要观察的暴露因素不同外,其他条件如年龄、性别、种族、职业、经济状况等都应有可比性。

③资料收集和定期随访。可通过调查表、谈话、检查或调查来收集数据,在随访中应注意失访问题。

④统计学处理,进行危险性分析。

前瞻性研究分析表

组别	病例组	非病例组	合计
暴露组	a	b	a + b
非暴露组	c	d	c + d
合计	a + c	b + d	N

比较 $\frac{a}{a+b}$ 和 $\frac{c}{c+d}$,计算相对危险度和特异危险性,如果 $\frac{a}{a+b}$ 大于 $\frac{c}{c+d}$,说明暴露因素与疾病有联系,如果联系程度大,有时甚至可以说是因果关系。

前瞻性研究的优点是能直接估计暴露因素与疾病的联系和联系程度,可较全面地描述疾病的自然史、病期和暴露的结果发病率和死亡率,资料的收集发生主观偏倚较少,结果有较强的说服力,还可观察一种因素对几种疾病的关系。缺点是观察恶性肿瘤时,需要观察的人数较多,随访时间长,需要大量的人力、物力,并且容易失访,影响结果分析。

3.实验流行病学研究(experimental study),是用严格控制的方法,对不同防治方法进行流行因素、预防措施和干预方法与疾病关系的研究。实验流行病学研究可分为实验室、临床试验和社区试验三种。

(1)实验室,应用实验室的实验技术和方法进行动物或现场人群的分析,例如血清流行病学、生化流行病学以及代谢流行病学等。

(2)临床试验(clinical trials),通过对个体的观察,评价药物或其他治疗方法的疗效或预防措施的效果。临床试验根据研究目的的不同可分成三种类型:①治疗性试验,在这种试验中,用药物或其他手段来减轻患者的症状或增加生存期。例如用手术、化疗药物或放射来治疗恶性肿瘤。②干预性试验,在疾病或症状发生前,用某种手段或卫生宣教等方法来减少危险因素,以阻止疾病或症状的发生或降低疾病的发病率,假如用止吐剂预防化疗药物的胃肠道反应,通过健康教育,减少吸烟,降低肺癌的发病率。③预防性试验,通过疫苗的应用,预防药物试验,观察对疾病发病率的影响。假如在肝癌高发区对新生儿进行乙肝疫苗的注射,降低乙肝发病率,观察对肝癌发病率的影响。

(3)社区试验(community trials),社区试验与临床试验的主要不同在于前者的试验对象是社区整体,而临床试验观察对象是个体。社区试验通过在两个或两个以上的自然

人群（社区）中，改变某种个人行为、生物学特征或某环境条件后，比较某病的发病率、死亡率的变化、死亡率的变化，测定可能获得的效益，结果可作为卫生决策的依据。上医大曾与江苏启东合作进行改变饮水水源预防原发性肝癌的社区试验，在改善了饮用水源的启东，肝癌死亡率趋向稳定，而邻近未改变饮水水源的居民的肝癌死亡率直线上升，超过了启东。

实验流行病学研究必须遵循随机化、对照和盲法的原则。

随机化分组是将试验的对象随机地分配到试验组或对照组去，使每个试验对象都有均等的机会被分到两组中任何一组，目的是使各种影响因素（已知的和未知的）均匀地分布于两组，使实验中的两组有可比性。

设立对照组是控制实验中除了试验因素外的其他影响因素和偏倚的重要手段。理想的对照组应该是除了试验的因素不同外，其他因素尽可能完全一致或基本一致，使得药物或其他治疗手段或干预措施试用的效果得以显露。

盲法可避免在试验中由研究者和病人造成的偏倚。单盲法中病人不知道自己属试验组或对照组；双盲法使研究者也不知道哪组病人为试验组，哪组为对照组。双盲法结果比较可靠，目前应用较广泛；三盲法指病人、研究者及统计分析人员都不知道哪一组为试验组，使结果更加客观。

（俞鲁谊、洪小南）

1. 行为因素: 吸烟 不合理膳食 油漆 烟草
 2. 理化因素:
 3. 病毒因素:
 4. 机械因素:

第二章 肿瘤的病因与发病机理

一 病因学

近年来人类肿瘤的发病率与死亡率较以前均有明显的增高, 研究肿瘤的病因学具有重大的理论意义和实践意义。从某些意义上说, 只有查清病因和发病机理, 才能找到根治恶性肿瘤的办法, 从流行病学与病因学研究结果来看, 肿瘤的发生可能是多因素的, 应该重视多因素的协同作用, 但为了便于说明问题起见, 目前多数研究是在单因素的致癌作用方面。

(一) 环境与肿瘤

通过大量流行病学的研究, 发现世界范围内肿瘤的发病率与死亡率有显著的地理性差别, 如胃癌在日本、智利、芬兰、奥地利、冰岛和我国高发, 鼻咽癌多见于东南亚国家和我国华南地区; 根据世界卫生组织1975年公布的死亡统计资料, 恶性肿瘤死亡率以西柏林最高, 达353.6/10万, 而泰国仅13.3/10万, 相差26倍。我国江苏省杨中县1983~1987年恶性肿瘤年平均死亡率高达297.16/10万, 占全国第一位。目前已有许多线索提示, 约80%的人类肿瘤可能由环境因素引起或与环境因素有关, 其中包括各种外界的可能涉及癌症发生的致癌物和致癌因素(表2-1)

表2-1 癌症的病因

类	型	%
I	职业性癌 鼻咽、肺、肾、膀胱、肝、胃、皮肤	1~5
II	隐源性癌 恶性淋巴瘤, 白血病, 肉瘤, (病毒?)	10~15
III	与生活方式有关的癌	
	1. 与烟草有关 肺, 胰, 膀胱, 肾	21
	2. 与饮食有关	
	(1) 硝酸盐-亚硝酸盐, 低维生素C量, 霉菌毒素, 胃, 肝	5
	(2) 高脂肪, 低纤维, 烤或炸的食物 大肠, 胰, 乳腺, 前列腺	45
	3. 多因素	
	(1) 烟草与酒精 口腔, 食管	5
	(2) 烟草-石棉, 烟草-采矿, 烟草-铀-镭 肺, 呼吸道	5
IV	医源性-放射, 药物	4
V	与慢性病变有关的癌, 如乳腺癌、溃疡性结肠炎、胃溃疡、萎缩性胃炎和疤痕等	2

外界环境与人体的相互作用可能影响肿瘤的发生与发展，但人体的内在因素，即生物、代谢、遗传和激素等也起重要作用。同时在分析环境致癌因素时，不仅要重视各种化学、物理、生物性等致癌物，也应注意饮食习惯和生活方式等，许多消化道的癌症，和饮食因素都有较为密切的关系。

(二) 化学致癌因素

远在18世纪已开始化学致癌的研究，1875年pott观察到扫烟囱工人易患阴囊皮肤癌与长期接触煤烟有关，1895年Rehn报道了染料工人与膀胱癌的关系，1915年山极、市川应用煤焦油涂擦兔耳诱发皮肤鳞癌成功，近年已证实对动物有致癌的化学物质达千余种，但通过人类流行病学证实，对人类有致癌作用的约廿种。

化学致癌物可根据其作用区分为三类：

1. 直接致癌物 能直接引起人和动物发生癌症的化学物质。
2. 前致癌物质 本身比较稳定，需通过体内代谢转化过程或酶触激活后才能起致癌作用。
3. 促癌因子 本身单独不能引起癌症，但能促进或加强直接致癌物或前致癌物的作用。

如按化学致癌物的致癌性质，一般可分为以下三种：

1. 肯定致癌物 其依据为经流行病学调查确定为人体致癌物；临床和科学工作者都承认此类物质对人和实验动物有致癌作用，对多种动物或同一种属不同品种动物以及在多个实验室，均证实其致癌作用具有剂量反应关系。据目前所知此类物质有：氮芥、芳香胺中联苯胺、萘胺、煤焦油中某些多环芳香烃、各种燃料不完全燃烧产物和润滑油、氯乙烯、石棉、砷、铬和镍等。

2. 可疑致癌物 虽已证实接触时间与发病率的关系，有体外转化等生物学证据，且动物诱癌试验阳性，但结果不恒定；虽有个别临床病例报告但无流行病学的证据。此类物质已知有：亚硝酸胺类化合物、黄曲霉毒素、碱性品红、邻二甲基联苯胺及二氯联苯胺、铍、镉和铁等。

3. 潜在致癌物 某些化学物质的化学结构与肯定致癌物相类似，动物实验中已有某些阳性结果与一些回复突变阳性结果，但尚无资料证明对人具有致癌性，提示这些物质可能是潜在致癌物，其中包括：烷化剂，硝基喹啉氧化物，N-2-乙酰氨基芴，邻位氨基偶氮甲苯，硫酸二甲酯，四氯化碳，胍，二甲基胍，钴，硒，铅和汞等。

随着工业的发展，与人可能发生接触的化学物质在品种上和数量上日益繁多，人们在日常生活中接触的化学物质，有些还性质不明，在体内形成致癌物的机理尚不清楚。因之研究化学物质在肿瘤发生中的作用，对肿瘤防治具有重大的理论和实践意义。

(三) 肿瘤病毒病因

1908年Ellermann和Bang首先发现鸡白血病可由无细胞滤液接种而传递，1911年Rous用鸡肉瘤的滤液接种成功，直至近廿年来肿瘤病毒是肿瘤病因学研究中很活跃的一个领域。病毒作为动物肿瘤的一种直接发病因子，已经完全肯定。但人类恶性肿瘤的病毒病因研究，虽近年来进行了许多研究，从超微结构、血清学、流行病学和生物化学等研究中都提示在某些恶性肿瘤中存在可能的致癌病毒（表2—2），但要肯定尚需进一步深入研究。

(五) 疱疹 → 开 → if tumor

(六) 青素 → 青曲酶 → if cancer

(七) 机械 → 表2-2 可能的人类肿瘤病毒与肿瘤类型

病毒种类	病毒名称	可能引起的肿瘤
DNA病毒	EB病毒(疱疹病毒类) ✓	Burkitt淋巴瘤、鼻咽癌
	单纯疱疹病毒 I 型	子宫颈癌
RNA病毒	C型病毒	白血病
	B型病毒	乳腺癌
	乙型肝炎病毒 ✓	肝癌

要确认某种人类肿瘤由某一病毒所引起，肿瘤与病毒间应存在直接因果关系，一般要以下列五点作为依据：

1. 病毒感染在肿瘤发生之前。
2. 肿瘤细胞中存在这种病毒颗粒或病毒有关的大分子。
3. 这种病毒能诱发动物肿瘤，或引起组织培养细胞的恶性转变。
4. 血清流行病学证明，这种肿瘤病人都有抗这种病毒的相关抗原的抗体，抗体滴度也比对照的正常人高。
5. 在肿瘤高发区人群接种这种病毒的疫苗，最终能降低此瘤发病率。

近年来在探索人类肿瘤病毒病因方面，基本上按照上述几方面逐步开展，在C型病毒与白血病、单纯疱疹病毒 I 型与宫颈癌、EB病毒与Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌的病因关系，都取得了一定的进展。我国学者在鼻咽癌、肝癌与EB病毒和乙型肝炎病毒的关系方面也做了不少工作。但目前仍存在不同的看法，一般地说，目前病毒学和肿瘤病毒学工作者多数倾向病毒是肿瘤的主要病因，而一些临床和病理学工作者则持比较保留的观点，认为对绝大多数肿瘤来说，致癌病毒至多在综合病因中起了部分作用而已。

(四) 物理致癌因素

肿瘤流行病学和实验研究已证实电离辐射、紫外线等有致癌作用，异物、疤痕、慢性刺激和创伤可能与致癌有关。

1. 电离辐射

1902年Frielen首先报道一例X线工作者在**手部慢性皮炎、溃疡基础上发生癌变**，此后陆续报道日益增多，往往是**双手多发性**，主要是**鳞状细胞癌和基底细胞癌**，也可发生**纤维肉瘤**，潜伏期10~40年。美国20年代涂夜光表面的女工，因摄入发光物质中的镭和钍选择性地沉积骨内，数年后不少人发生骨肉瘤。日本广岛、长崎在原子弹爆炸后的幸存者，在5~25年后白血病和其他肿瘤发生率显著增加。我国云南锡矿井下工肺癌死亡率为263/10万，而地面职工仅13.5/10万，认为是**氡和砷共同作用的结果**。

大剂量的电离辐射可使细胞核内染色体严重破坏，处于有丝分裂期的细胞最为敏感。适当剂量时能诱发分裂中的细胞突变；有的突变涉及DNA分子中调控细胞分裂和分化的基因，若不能自我修复，则可引起癌变。

2. 紫外线

紫外线照射能致突变性，亦有致癌性，以波长320~280nm范围内紫外光谱具有较强致癌性，白种人在热带地区长期从事户外工作易发生皮肤癌，以面、颈、手、前臂等外露部位

为多见，可为鳞状细胞癌，基底细胞癌，亦可发生恶性黑色素瘤。1960年Bonret证实细胞内DNA受紫外光照射后，DNA中相邻二个胸腺嘧啶可发生二聚体，妨害DNA分子的复制，故产生突变。

3. 异物、疤痕

异物或疤痕处偶可出现恶性肿瘤，但其因果关系尚无定论。在动物实验中，塑料、金属、玻璃和橡皮等片状异物理植，可引起肉瘤；石棉纤维长期吸入呼吸道后，可引起肺广泛纤维化，并可导致肺癌或间皮瘤。皮肤烧伤疤痕基础上发生癌早已引起注意，以后又陆续发现食管化学性灼伤疤痕、甲状腺纤维疤痕和肺内疤痕等并发癌，近年来肺疤痕癌受到国内外学者重视，其机理可能与炭尘是苯芘最强的载体有关。

4. 慢性刺激与创伤

1893年Virchow就提出慢性刺激致癌学说，例如皮肤慢性溃疡、慢性胃溃疡等基础上可能发生癌变；临床上有些肿瘤患者常诉述肿瘤发生前有局部外伤史，在动物实验中亦证明外伤可加速皮肤癌的发生。目前一般多倾向慢性刺激和创伤可能具有促癌作用。

(五) 医源性致癌

由于医学诊断、治疗或预防措施所引起的或与其有关的肿瘤，均可归纳为医源性致癌，兹简要介绍如下：

1. X线和同位素 长期、反复应用X线检查，可有累积作用，鉴于以前女性肺结核患者采用人工气胸疗法需每周透视，后期少数患者引起同侧乳腺癌，因之目前有人主张青年妇女不宜用乳腺造影术普查乳腺癌。30~50年代曾广泛应用的胶态 ThO_2 造影剂，因在60年代发现肝血管瘤等而停用。放射性同位素(^{32}P 、 ^{131}I)亦有引起白血病、甲状腺癌危险性的报道。

2. 止痛药 含有非那西丁的止痛药过量服用，可引起慢性肾盂肾炎和肾乳头坏死，在此基础上引起肾盂癌、膀胱癌。

3. 抗癌药 烷化剂和抗代谢药物能破坏DNA及RNA的合成或改变结构，故能致畸形、致突变和致癌作用。临床已有恶性淋巴瘤患者长期应用环磷酰胺而引起膀胱癌的报告。

4. 激素 Herbst等在70年代发现7例青少年患者阴道透明细胞腺癌，追查病史除1例外均与母亲在孕期服用己烯雌酚有关。长期应用口服避孕药的妇女，有增加肝细胞腺癌的危险性，甚至有进一步发展为肝细胞癌的报道。

此外，中华枝睾吸虫与肝原发性胆管细胞癌、血吸虫病与肠癌、吸烟与肺癌等均有一定的关系，并已为许多研究所证实。

二、发病机理

(一) 癌细胞的形成机理

肿瘤的病因可能多种多样，但最终导致细胞癌变的机理，基本上可归纳为二种基本学说：

1. 基因学说：强调基因(DNA碱基顺序)本身的改变。由于外来致癌因素，引起细胞基因改变，或由于外来基因(如肿瘤病毒的致癌基因)整合到细胞基因中，引起染色体畸变或基因突变等，导致癌变。基因学说的主要代表是体细胞突变说，目前实验室研究得到的证据如下：

- (1) 恶性肿瘤时可有染色体畸变或异常。
- (2) 许多癌细胞起源于单个无性细胞繁殖，即单克隆起源。
- (3) 多数致癌物为致突变物。
- (4) 致癌物与DNA结合导致DNA损伤。
- (5) DNA损伤修复快慢与癌变有关。
- (6) 病毒致癌是由于引进核酸，或原有肿瘤病毒被激活。
- (7) DNA碱基O原子烷化可使DNA碱基发生错误配对，在致癌机理中有重要意义。

2. 基因外学说 认为DNA结构基因本身未发生改变，而是基因调控和表达发生变化，导致细胞持续分裂和分化异常，基因外学说的主要证据如下：

- (1) 突变发生少而癌症较为普遍，突变迅速而癌变为渐进过程。
- (2) 有的致癌物并不引起突变，如石棉；同时有的强致突变物，如亚硝酸钠并不致癌。
- (3) 突变与癌变不一致，如紫外线所致细胞转化远较突变率高。
- (4) 恶性肿瘤多数有分化异常。
- (5) 临床上偶有恶性肿瘤有自然消退或逆转为良性的报道，说明DNA结构基因可能未受损，同时良性与恶性肿瘤之间，再生与恶变之间并无绝对界限。

有些作者认为，上述二种学说的争论，可能是从两个不同侧面来探讨癌变，不一定是相互排斥的。近来也有学说试图用基因和基因外相结合的观点，解释癌变，可称为综合机理。此外，尚有膜学说，Busch氏学说、病毒基因插入，潜伏基因活化和免疫监视逃避等学说和观点，这些研究将进一步促进癌细胞形成机理的阐明。

(二) 癌症的发展过程

癌症的形成，有一个时间和空间的发展过程，从个体接触致癌因素到因癌症死亡的整个过程中，可分成若干时间，根据Armitage和Doll等看法，列图如下（图2—1）：

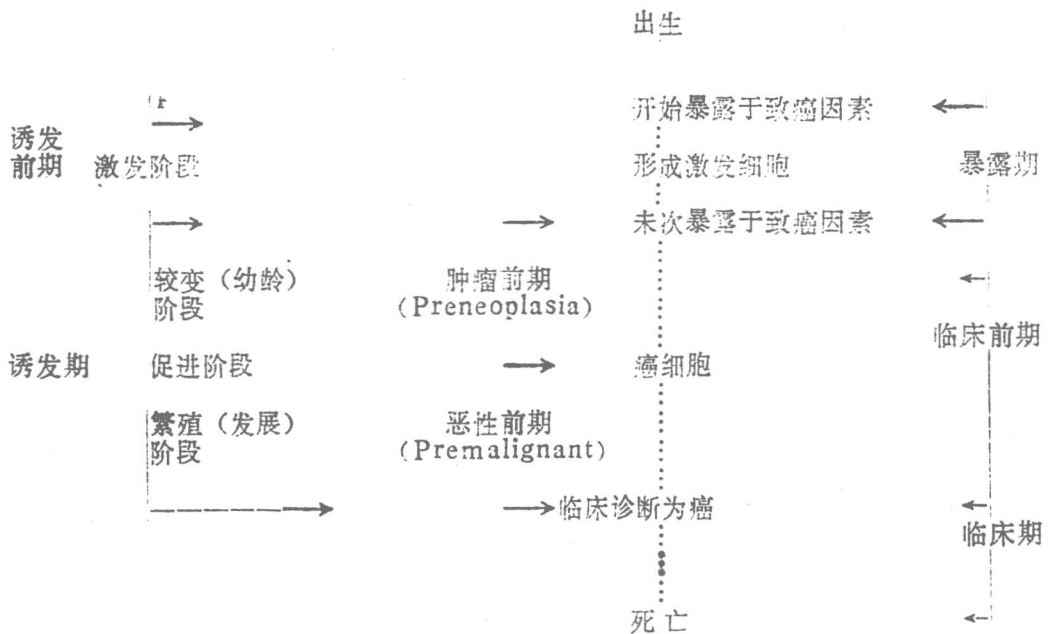


图2—1 癌症发展过程示意图

1. 癌变的二阶段学说

1941年Berenblum在小鼠实验性皮肤癌诱发过程中，以一次小剂量致癌性多环芳烃局部涂擦后并不能诱发肿瘤，若在局部再用巴豆油，则数周内即可长出乳头状瘤，部分再可能转变为鳞状细胞癌。Berenblum并指出癌变至少由二个阶段构成，第一个为特异的激发阶段，由使用一次小剂量的致癌物（称激发剂initiator）引起，使正常细胞转变为潜伏的癌细胞。第二个为比较非特异的促进阶段，较潜伏的癌细胞发展为癌症，可由巴豆油等促癌剂（Promoter）促成。上述二阶段既有联系又有区别，促进阶段又称为辅致癌过程（Cocarcinogenesis）。

2. 癌变的多击或多步学说

正常细胞转变为癌细胞，可以是一次飞跃式质变，也可以持续的逐步的改变，或者多次的飞跃式的质变，后面这种看法即称为癌变的多击或多步学说，此学说主要根据人类癌症的流行病学资料和数理统计方面的研究。

近年来一些研究者吸取了以上二种学说的长处进行研究，因此这二种学说正逐步趋向融合。

(沈铭昌)

批：入 预防战略

四、提高生存率 治愈率 生存率 生活质量

第三章 肿瘤的预防

国内外肿瘤防治工作实践证明，运用现有的医疗技术和方法能够有效地降低癌症的发病率和死亡率。世界卫生组织在1981年提出了预防癌症“三个三分之一”的总策略，并在第八次工作计划中强调：“三分之一的癌症是可以预防的，三分之一的癌症如能早期发现是可以治愈的，还有三分之一不能治愈的也可得到良好的生活质量和医护照顾而减轻痛苦及延长寿命”并指出“应用已有的，有前途的医学知识开展防治要比期待中的基础研究的突破将获得更大的突破”。近年来这一战略措施已逐渐为人们所接受。这就是人们所常说的“三级预防”。其中I、II级预防是本篇中所要叙述的，III级预防（Tertiary Prevention）是以促进病人康复，延长寿命，解除痛苦，提高生活质量为目的。基本上是属于医护人员的职责范围，当然也要病人的配合才能实现。

一、I级预防（Primary Prevention）

又称病因学预防。通过消除致癌病因或避免接触致癌物质来防止癌症的发生。主要研究癌症的病因和危险因素，包括易患癌症的生活方式及干预癌症的发生发展。

（一）加强环境保护，减少或消除致癌因素的作用

世界上已公认80%~90%的人类癌症是由化学、物理、生物等环境因素所致。环境致癌物中约有91%为化学物质，这些致癌物质遍布于人们的日常生活中。亦有人将环境因素分为两大类，一类是与人的生活方式密切有关的，如吸烟、饮酒、不良饮食和生活习惯；另一类是环境中的有害物质，如三废污染、职业性致癌因素及滥用医疗药物等。

1. 减少、消除工业生产中的污染

十八世纪七十年代英国外科医生Pott首先报道职业与癌的关系——扫烟囱工人的阴囊皮肤癌同长期接触煤烟有关；接着于十九世纪初日本人山板和市川也证实用煤焦油能引起皮肤癌；到二十世纪五十年代发现染料（联苯胺）同膀胱癌有关。以后又陆续发现氯甲甲醚、石棉、砷与肺癌的关系，氯乙烯与肝血管内皮肉瘤，铬、锡与肺癌，苯与白血病，镭与前列腺癌等的关系。在全国17个行业456个厂矿职业癌调查中证实，有关工厂癌症的发病率要比对照人群高4.74~25.11倍。

2. 防止或减少致癌物及三废污染

环境污染日益严重同肺癌的发病率的大幅度上升有关。如美国从40年代到70年代男性肺癌死亡率上升了18倍。全国26个城市大气污染与居民死亡率情况的调查表明，大气污染程度与居民肺癌死亡率高低分布一致。上海市区男性肺癌发病从60年代到80年代上升了11倍。自1983年起居男性恶性肿瘤的首位。

3. 减少食品及其加工中的污染

食品中的致癌物包括食物中直接含有的致癌物、促癌物或前致癌物，如天然污染物（黄曲霉毒素、霉菌）；食品添加剂（包括着色剂、增味剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂等）。其中含有苯胺染料、香精、甜精等一些致癌或致突变物质；添加剂的代谢物（亚硝胺）；营养素的代谢物（不饱和脂肪酸的环氧化物）。还有食品生产过程中的化合物（农药、化肥、除莠剂）及食物加工过程中的残留物（苯并芘、肉类中所发现的致突变物等）。因此，在白