

第一章 绪论

第一节 肿瘤的基本概念

一、定义

肿瘤是机体在各种致瘤因素作用下，局部组织细胞异常增生而形成的新生物，常表现为局部肿块。肿瘤细胞具有异常的形态、代谢和功能。它生长旺盛，常呈持续性生长。

二、分类

根据肿瘤对人体的危害程度将其分成良性肿瘤和恶性肿瘤。良性肿瘤，如子宫肌瘤、乳房腺瘤等。恶性肿瘤，包括“癌”与“肉瘤”等。来源于上皮组织的恶性肿瘤叫“癌”，如肺癌、宫颈癌；来源于间叶组织（包括结缔组织和肌肉）的恶性肿瘤叫“肉瘤”，如血管肉瘤、骨肉瘤。

三、良性肿瘤与恶性肿瘤的鉴别

良性肿瘤与恶性肿瘤的区别，一般如下：

1. 组织分化程度

良性肿瘤分化好，异型性小，与原有组织的形态相似；恶性肿瘤分化不好，异型性大，与原有组织的形态差别大。

2. 核分裂象

良性肿瘤核分裂象无或稀少，不见病理核分裂象；恶性肿瘤核分裂象多见，并可见病理核分裂象。

3. 生长速度

良性肿瘤生长缓慢；恶性肿瘤生长较快。

4. 生长方式

良性肿瘤多见膨胀性和外生性生长，前者常有包膜形成，与周围组织一般分界清楚，故通常可推动；恶性肿瘤为浸润性和外生性生长，前者无包膜形成，与周围组织一般分界不清楚，故通常不能推动，后者伴有浸润性生长。

5. 继发改变

良性肿瘤很少发生坏死和出血；恶性肿瘤常发生坏死、出血和溃疡形成。

6. 转移

良性肿瘤不转移；恶性肿瘤常有转移。

7. 复发

良性肿瘤手术后很少复发；恶性肿瘤手术等治疗后经常复发。

8. 对机体的影响

良性肿瘤较小，主要引起局部压迫或阻塞，如发生在重要器官也可引起严重后果；恶性肿瘤较大，除压迫、阻塞外，还可以破坏原发处和转移处的组织，引起坏死出血合并感染，甚至造成恶病质。其中，浸润和转移是恶性肿瘤的最主要特征。

四、肿瘤生长的生物学

局部浸润和远处转移是恶性肿瘤最重要的特点，并且是恶性肿瘤致人死亡的主要原因。

肿瘤是由一个转化细胞不断增生繁衍而成的，一个典型的恶性肿瘤的自然生长史可以分为几个阶段：一个细胞的恶性转化→转化细胞的克隆性增生→局部浸润远处转移。在此过程中，恶性转化细胞的内在特点（如肿瘤的生长分数）和宿主对肿瘤细胞及其产物的反应（如肿瘤血管形成）共同影响肿瘤的生长和演进。

1. 肿瘤生长的动力学

肿瘤的生长速度与以下三个因素有关：

(1) 倍增时间：肿瘤群体的细胞周期也分为 G_0 、 G_1 、 S 、 G_2 和 M 期。多数恶性肿瘤细胞的倍增时间并不比正常细胞更快，而是与正常细胞相似或比正常细胞更慢。

(2) 生长分数：指肿瘤细胞群体中处于增殖阶段（ S 期+ G_2 期）的细胞的比例。恶性转化初期，生长分数较高，但是随着肿瘤的持续增长，多数肿瘤细胞处于 G_0 期，即使是生长迅速的肿瘤生长分数也只有 20%。

(3) 肿瘤细胞的生长与丢失：营养供应不足、坏死脱落、机体抗肿瘤反应等因素会使肿瘤细胞丢失，肿瘤细胞的生成与丢失共同影响着肿瘤能否进行性生长及其生长速度。

2. 肿瘤的生长方式

肿瘤可以呈膨胀性生长、外生性生长和浸润性生长。

(1) 膨胀性生长：是大多数良性肿瘤所表现的生长方式，肿瘤生长缓慢，不侵袭周围组织，往往呈结节状，有完整的包膜，与周围组织分界明显，对周围的器官、组织主要起挤压或阻塞的作用。一般均不明显破坏器官的结构和功能。因

为其与周围组织分界清楚，手术容易摘除，摘除后不易复发。

(2) 外生性生长：发生在体表、体腔表面或管道器官（如消化道、泌尿生殖道）表面的肿瘤，常向表面生长，形成突起的乳头状、息肉状、菜花状的肿物，良性、恶性肿瘤都可呈外生性生长。但恶性肿瘤在外生性生长的同时，其基底部分也呈浸润性生长，且外生性生长的恶性肿瘤由于生长迅速、血供不足，容易发生坏死脱落而形成底部高低不平、边缘隆起的恶性溃疡。

(3) 浸润性生长：为大多数恶性肿瘤的生长方式。由于肿瘤生长迅速，侵入周围组织间隙、淋巴管、血管，如树根之长入泥土，浸润并破坏周围组织，肿瘤往往没有包膜或包膜不完整，与周围组织分界不明显。临床触诊时，肿瘤固定不活动，手术切除这种肿瘤时，为防止复发，切除范围应该比肉眼所见范围大，因为这些部位也可能有肿瘤细胞的浸润。

3. 肿瘤的扩散

具有浸润性生长的恶性肿瘤，不仅可以在原发部位生长、蔓延（直接蔓延），而且可以通过各种途径扩散到身体其他部位（转移）。

(1) 直接蔓延：瘤细胞沿组织间隙、淋巴管、血管或神经束浸润，破坏邻近正常组织、器官，并继续生长，称为直接蔓延。例如晚期子宫颈癌可蔓延至直肠和膀胱，晚期乳腺癌可以穿过胸肌和胸腔甚至达肺。

(2) 转移：瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管、体腔，迁移到他处而继续生长，形成与原发瘤同样类型的肿瘤，这个过程称为转移。良性肿瘤不转移，只有恶性肿瘤才转移，常见的转移途径有以下几种：①淋巴道转移。上皮组织的恶性肿瘤多经淋巴道转移。②血道转移。各种恶性肿瘤均可发生，尤多见于肉瘤、肾癌、肝癌、甲状腺滤泡性癌及绒毛膜癌。③种植性转移。常见于腹腔器官的癌瘤。

4. 恶性肿瘤的浸润和转移机制

(1) 局部浸润：浸润能力强的瘤细胞亚克隆的出现和肿瘤内血管形成对肿瘤的局部浸润都起重要作用。局部浸润的步骤：由细胞黏附分子介导的肿瘤细胞之间的黏附力减少；瘤细胞与基底膜紧密附着；细胞外基质降解。在癌细胞和基底膜紧密接触4~8小时后，细胞外基质的主要成分如LN、FN、蛋白多糖和胶原纤维可被癌细胞分泌的蛋白溶解酶溶解，使基底膜产生局部的缺损。癌细胞以阿米巴运动通过溶解的基底膜缺损处。癌细胞穿过基底膜后重复上述步骤溶解间质性的结缔组织，在间质中移动。到达血管壁时，再以同样的方式穿过血管的基底膜进入血管。

(2) 血行播散：单个癌细胞进入血管后，一般绝大多数被机体的免疫细胞所消灭，但被血小板凝集成团的瘤细胞团则不易被消灭，可以通过上述途径穿过血

管内皮和基底膜，形成新的转移灶。

转移的发生并不是随机的，而是具有明显的器官倾向性。血行转移的位置和器官分布，在某些肿瘤具有特殊的亲和性，如肺癌易转移到肾上腺和脑，甲状腺癌、肾癌和前列腺癌易转移到骨，乳腺癌常转移到肝、肺、骨。产生这种现象的原因还不清楚，可能是这些器官的血管内皮上有能与进入血循环的癌细胞表面的黏附分子特异性结合的配体，或由于这些器官能够释放吸引癌细胞的化学物质。

五、肿瘤性增生与非肿瘤性增生的区别

肿瘤细胞增生一般是单克隆性的。瘤细胞具有异常的形态、代谢和功能，并在不同程度上失去了分化成熟的能力。肿瘤生长旺盛，并具有相对的自主性，即使致癌因素已不存在，仍能持续性生长，提示肿瘤细胞的遗传异常可以传给子代细胞。每个肿瘤细胞都含有引起其异常生长的基因组的改变。肿瘤性增生不仅与机体不协调，而且有害。

非肿瘤性增生一般是多克隆性的。增生的细胞具有正常的形态、代谢和功能，能分化成熟，并能在一定程度上恢复原来正常组织的结构和功能。非肿瘤性增生有一定的限度，增生的原因一旦消除后就不再继续。非肿瘤性增生或者反应性增生有的属于正常新陈代谢所需的细胞更新；有的是针对一定刺激或损伤的防御性、修复性反应，对机体有利。

六、肿瘤的分级与分期

1. 肿瘤的分级

I级为分化良好，属低度恶性；II级为分化中等，属中度恶性；III级为分化很差，属高度恶性。

2. 肿瘤的分期

根据原发肿瘤的大小、浸润深度、范围以及是否累及邻近器官、有无淋巴结转移、有无血源性或其他远处转移确定肿瘤发展的程期或早晚。国际上广泛采用TNM分期系统。T是指肿瘤的原发灶，随着肿瘤的增大依次用了 $T_1 \sim T_4$ 来表示；N指局部淋巴结受累及，淋巴结未累及是用 N_0 表示，随着淋巴结受累及的程度和范围的扩大，依次用 $N_1 \sim N_3$ 表示；M指远处转移，无远处转移者用 M_0 表示，有远处转移用 M_1 表示。

七、肿瘤的异型性

肿瘤组织在细胞形态和组织结构上，都与其来源的正常组织有不同程度的差异，这种差异称为异型性。异型性的大小可用肿瘤组织分化成熟的程度来表示。分化在胚胎学中指原始幼稚细胞在胚胎发育过程中，向不同方向演化趋于成熟的程度。病理学将此术语引用过来，指肿瘤细胞与其发生部位成熟细胞的相似程度。肿瘤细胞异型性小，表示它和正常来源组织相似，分化程度高，则恶性程度

低。反之，肿瘤细胞异型性大，和正常来源组织相似性小，肿瘤细胞分化程度低，往往其恶性程度高。异型性是判断良、恶性肿瘤的重要组织学依据。间变在现代病理学中指肿瘤细胞缺乏分化的状态，由未分化细胞构成的恶性肿瘤称间变性肿瘤，间变性肿瘤多为高度恶性的肿瘤。

1. 肿瘤组织结构的异型性

肿瘤组织结构的异型性是指肿瘤实质和间质的关系紊乱，失去相应正常组织的结构和层次。良性肿瘤组织结构与其来源组织相似，较易判断其起源。例如肠腺瘤的腺体较丰富，腺腔可扩张，腺腔大小不一，但瘤细胞排列整齐。恶性肿瘤的组织结构异型性明显，细胞排列紊乱，失去正常的层次和结构。如肠腺癌的腺体大小不一，形态十分不规则，甚至不形成腺腔，排列紊乱，腺上皮细胞排列紧密或呈多层。

2. 肿瘤细胞的异型性

良性肿瘤细胞异型性小，与其来源的正常细胞相似，有时单从细胞学上无法同其来源的正常细胞相区别，其异型性主要表现在组织学方面。

恶性肿瘤的瘤细胞具明显的异型性，表现为：

(1) 肿瘤细胞的多形性：表现为瘤细胞大小不一，形态不规则，甚至出现胞体特大的瘤巨细胞。少数分化差的肿瘤细胞较相应组织的正常细胞小，圆形，且大小较一致。

(2) 核的多形性：细胞核大小不一，形态不规则，甚至出现多核、巨核、畸形核瘤细胞。肿瘤细胞核明显增大，因而使核/浆比例增大，从正常的1: (4~6)增至1: (1.5~2)甚至1: 1。核染色质呈粗大颗粒状，分布不均，常靠近核膜分布，使核膜增厚。核仁肥大，数目增多。核分裂象多见，并可出现病理性核分裂，即多极性、不对称性、顿挫型核分裂。恶性肿瘤细胞核多形性与染色体呈多倍体或非整倍体有关。以上这些改变均有助于病理诊断。

(3) 胞质的改变：恶性肿瘤细胞的胞质一般由于分化低而减少，但有时也可增多。由于胞质内核蛋白体增多，故多呈嗜碱性染色。有些肿瘤细胞内尚可出现黏液、糖原、脂质、色素等肿瘤分泌与代谢产物，并可作为肿瘤鉴别诊断的依据。

3. 肿瘤超微结构的异型性

肿瘤细胞同正常细胞之间或良、恶性肿瘤细胞间未发现有质的差别，而仅有量的差别。主要有以下几个特点：

(1) 同型性：即肿瘤细胞与其来源的正常组织的细胞在超微结构上有相似之处。如鳞状细胞癌有张力原纤维、桥粒，从而有助于诊断。

(2) 低分化性：恶性肿瘤细胞分化程度较低，甚至未分化，如有些横纹肌肉

瘤分化低，光镜下不见横纹，电镜下可见原始肌节，从而得以确诊。

(3) 异型性：瘤细胞特别是恶性肿瘤细胞的胞核、细胞器显示一定程度的畸形。一般而言，瘤细胞分化越低，细胞器越简单，包括线粒体、内质网、高尔基体、张力微丝等数量减少，发育不良。如鳞癌细胞之间桥粒减少，使瘤细胞易脱落、浸润。又如瘤细胞线粒体呈球形，而非杆状，线粒体嵴呈纵向平行排列，说明其无氧酵解供能的特点。

总的说来，鉴别肿瘤的良、恶性主要靠光学显微镜，而电镜则在鉴别肿瘤的类型和组织来源中发挥重要作用。

八、肿瘤细胞的代谢特点

同正常细胞相比，肿瘤细胞的核酸合成代谢明显增强，分解代谢减弱，有利于细胞的分裂和增殖。其糖代谢在有氧或无氧条件下，均以糖酵解过程占优势，该特性可能与线粒体功能障碍有关。肿瘤的蛋白质合成、分解与代谢均增强，合成代谢又超过分解代谢，并可夺取正常组织营养，这是造成恶病质的重要原因之一。肿瘤还可合成肿瘤蛋白，作为肿瘤特异抗原和相关抗原，引起机体免疫反应。有的肿瘤蛋白与胚胎组织有共同抗原性，称为肿瘤胚胎性抗原，如肝细胞癌能合成胎儿肝细胞所产生的甲种胎儿蛋白（AFP），又如大肠癌可产生癌胚抗原（CEA），临床上检测这些抗原有助于诊断相应的肿瘤和判断疗效。肿瘤的酶代谢活性多数无改变，少数情况表现酶活性增高，如前列腺癌患者酸性磷酸酶（ACP）增高，肝癌、骨肉瘤患者碱性磷酸酶（AKP）活性增高，临床血清学检查可作为辅助诊断。在一些细胞分化原始幼稚者，其酶变化特点主要表现为特殊功能酶接近或完全消失，从而导致酶谱的一致性，同胚胎细胞的酶谱相似。

（秦国峰）

第二节 恶性肿瘤的流行病学特点

恶性肿瘤是严重危害人类生命健康的多发病和难治病。据 WHO 调查资料显示，2000 年全球超过 750 万人死于恶性肿瘤，占全部死亡人数的 12%，在发展中国家占 9%，在发达国家占 21%。专家预测：到 2020 年，全球人口将达 80 亿人，而恶性肿瘤患者将达到 2000 万人，在发展中国家癌症总数将增加 73%，发达国家为 29%。目前我国约有 500 万名肿瘤患者，每年约新增 200 万人，死亡 130~170 多万人。恶性肿瘤发病率不断攀升，逐渐上升至全国大城市居民死因排序的第一位，平均每 4~5 名死者中就有 1 名死于恶性肿瘤。

一、恶性肿瘤对人类生存构成严重威胁

恶性肿瘤的发生发展涉及多种复杂因素，其不同阶段呈现不同的复杂性矛盾，环境和遗传因素交互作用，给科研及临床均带来重大挑战。通过临床流行病学及基础医学研究，揭示人类恶性肿瘤发生是环境危险因子与遗传因素交互作用的结果，纯遗传病因只占10%。

（一）世界恶性肿瘤流行趋势

世界上恶性肿瘤的发病率、死亡率，各个国家的报道各有不同。据有关方面的报道数据来看，发达国家以肺癌、结直肠癌、乳腺癌为主，肿瘤的死亡率在居民的常见死亡原因中占第一位；而发展中国家则仍以胃癌、肝癌、食管癌为常见，为引起居民死亡常见原因的第二位。2000年来，全世界肺癌的发病则有增加的趋势。

美国是全球最早实行肿瘤登记报告的国家，有比较好的肿瘤发病、死亡报告体系。其恶性肿瘤流行趋势变化引人注目。据报告，美国从20世纪90年代开始，恶性肿瘤发病及死亡率均呈下降趋势，2001年开始美国恶性肿瘤死亡总例数亦开始下降。2011年的《NCCN指南》就指出，目前的各种恶性肿瘤发病率、死亡率也较之以前有非常明显的变化。

表1 2011年NCCN临床实践指南各大疾病的流行病学情况

肿瘤名称	年份	新诊断病例		死亡人数	备注
		男	女		
非小细胞肺癌	2010	116750	105770	157300	在美国，肺癌是癌症死亡最主要的原因。只有15%的患者在确诊肺癌后能生存5年或以上。吸烟是肺癌的最主要危险因素，被动吸烟的危险因素也在增加。氡气是引起肺癌的第2病因。
直肠癌	2010	22620	17050	51370	在美国，结直肠癌发病率占所有癌症的第4位，而死亡率为第二位，大约有1/3的患者有家族聚集性倾向。在过去30年，结直肠癌的死亡率有下降趋势。下降原因可能是筛查的普及提高了早期诊断率及治疗手段的进步。
结肠癌	2009	106100			
乳腺癌	2010	-	209060	40230	乳腺癌是美国妇女最常见的恶性肿瘤，是仅次于肺癌的第2位癌症死亡原因。在过去的几十年里，在美国乳腺癌的发病率逐渐上升，而死亡率却在逐渐下降，得益于乳腺癌的早期诊断和有效治疗。

续表 1

肿瘤名称	年份	新诊断病例		死亡人数	备注
		男	女		
非霍奇金淋巴瘤	2008	66120		19160	NHL居男性和女性新发肿瘤病例的第5位, 占新发肿瘤病例的4%~5%和肿瘤相关死亡的3%。NHL也居男性肿瘤死亡原因的第9位及女性肿瘤死亡原因的第6位。
宫颈癌	2010	-	12200	4200	宫颈癌是世界范围内女性最常见的第3大肿瘤, 78%的病例发生于发展中国家, 成为当地女性肿瘤致死的第2位原因。
	2002全球		493200	273500	
卵巢癌	2010	-	21900	13900	卵巢癌的发病率随着年龄增大而上升, 在80~89岁达到发病高峰, 发病率达57/10万。诊断时的中位年龄约为63岁, 其中大约70%的患者初诊时已是晚期, 能获得治愈的上皮性卵巢癌的患者不到40%。
肾癌	2009	57760		12980	肾癌约占所有恶性肿瘤的2%~3%, 约占肾脏肿瘤的90%以上, 诊断时的中位年龄为65岁, 过去65年中, 肾癌的发病率以每年2%的速度增长。
头颈部肿瘤	2010	49260		11480	占美国新发肿瘤病例的3%, 饮酒和吸烟是口腔、口咽、喉咽及喉部癌症的共同病因。
胃癌	2009	21130		10620	第二次世界大战以来, 全世界胃癌的发病率有所下降, 目前世界范围内胃癌的发病率排在常见肿瘤的第4位, 而在北美胃癌为最少见的肿瘤之一。
胰腺癌	2010	-		36800	胰腺癌排名为美国男性及女性因癌症死亡原因的第4位。该病发病的高峰为70~80岁。尽管发病率两性中基本相等, 美国非洲裔似乎比白人有更高的发病率。吸烟、糖尿病、饮酒和慢性胰腺炎与胰腺癌的发病有一定的原因。

（二）中国恶性肿瘤流行趋势

我国人口约占全世界的20%，是最大的发展中国家。近年来肿瘤的发病率也有了新的变化。我国一些主要城市如上海、北京等地的癌症流行模式，出现与西方发达国家癌谱相类似的发展趋势，即肺癌、乳腺癌和肠癌的发病率和死亡率显著上升；而一些消化道肿瘤如食管癌、胃癌等则呈下降趋势；而广大农村地区仍保持着发展中国家的特色，主要以胃癌、食管癌、肝癌等消化道肿瘤为主，肺癌也有增长的趋势。总体来说癌症发病率位于心血管疾病之后，而死亡率则占居民死亡原因的19%，居常见死亡原因的首位，已经接近发达国家。但我国恶性肿瘤的发病率、死亡率又有自己的特点。

1959年，我国在河南省林县设立最早的肿瘤登记处，以后其他省市地区也逐步开展肿瘤登记工作，截至到2002年10月，我国大陆31个省（自治区、直辖市）中有20个开展了肿瘤登记工作，其报告也逐渐得到重视，但仍存在不全面之处。资料显示，新中国成立以后，特别是改革开放以来，我国恶性肿瘤的发病率有了质的变化。20世纪90年代初我国每年死于恶性肿瘤病例数约130万，发病估计为160万，居死因第2位，到2006年就上升到第1位。恶性肿瘤粗死亡率70年代为83.65/105，90年代为108.26/105，上升29.42%。调整死亡率70年代为84.58/105，90年代为94.36/105，上升11.56%。其中调整死亡率上升幅度最大的是肺癌，上升111.85%；调整死亡率下降幅度最大的是宫颈癌下降达69%。

表2 不同时期肿瘤在我国居民常见死亡原因的顺序

年代	北京市	全国
1950	11	-
1964	4	5
1976	2	3
1999	1	2
2005	1	2
2006	1	1

1. 地区发病率不平衡

我国地大物博，人口众多，但各个地区发展不平衡，肿瘤的发病情况，各个地区也大不相同。我国一直是世界范围内原发性肝癌的高发区，沿海地区高于内地，目前的发病人数约34.7万人，约占全球总发病人数的55%；死亡约32.3万人，约占全球总死亡人数的45%。食管癌、胃癌在我国广大农村地区也不少见，而在大

城市结直肠癌的发病率与死亡率已经超过了胃癌，这与饮食习惯的改变有很大的关系。

2. 恶性肿瘤谱变化

根据统计，国内肿瘤死亡率排序，70年代以胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、宫颈癌占前5位，而90年代则以胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、结直肠癌为前5位。目前我国处于前10位的恶性肿瘤依次为肺癌、肝癌、食管癌、胃癌、鼻咽癌、白血病、直肠癌、结肠癌、女性乳腺癌及子宫癌，其中前五大肿瘤的死亡数占恶性肿瘤总死亡数的77.02%，死亡率平均每年上升5.56%。

从1985到2005年，20年来广东地区大肠癌收治率增加102.0%，平均每年上升5.1%；发病中位年龄从50.2岁上升至58.6岁，上升了8.4岁；男女比例逐渐下降，从1.50下降到1.35；发病部位直肠癌比例从64.8%下降到49.7%，右半结肠癌比例则从18.0%上升到28.7%；组织学类型中，中高分化者所占的比例从70.1%上升到80.6%，低未分化者比例则从29.9%下降到19.4%；诊断Dukes A期的大肠癌比例从3.2%上升到9.8%。

在大城市，肺癌的发病率越来越高，广州市2000—2002年肺癌初发病率和死亡率分别为51.8/10万（其中男性68.8/10万，女性33.7/10万）和45.4/10万（其中男性60.6/10万，女性29.2/10万）。男性肺癌的发病率居所有恶性肿瘤之首，女性居第2位。男女肺癌的死亡率均居所有恶性肿瘤的第1位。无论男性或女性，肺癌发病率达到平均发病水平的年龄均为45~50岁，已经接近发达国家水平。

3. 恶性肿瘤发病率与死亡率人群分布变化

研究数据显示，20岁以前，恶性肿瘤的发病率和死亡率基本上在10.0/10万以下；从25岁开始，随着年龄增加而上升；而60~80岁各年龄组，20世纪明显高于19世纪，且随着年龄的增长差距也越来越大。50岁以后，恶性肿瘤的发病率与死亡率已经逐渐接近发达国家，这可能与我国经济实力的提高、生活条件的改善、人群逐步迈入老年化社会等因素有关。

4. 平均5年生存率仍然很低

近20年来，我国在恶性肿瘤的防治上取得了很大的进展，出现了许多新技术、新方法，特别是近年来中医药在恶性肿瘤的治疗方面发展很快。但从全国来看，恶性肿瘤患者的平均5年生存率仍然很低，仍徘徊在20%~30%。2000年10月由国家卫生部、中华医学会、中国抗癌协会联合主办和召开了以“我国肿瘤防治现状及对新世纪的展望”为主题的“2000年全国肿瘤学术大会”，其中由北京大学肿瘤临床学院、北京肿瘤医院联合做的大会报告《我国肿瘤防治的回顾与展望》一文中这样写道：“尽管我国的恶性肿瘤治疗取得了很大进展，但发展并不平衡，总体治疗水平还很低。据上海、北京两地居民1982—1992年期间常见肿瘤的

5年生存率统计，肝癌仅3%，肺癌及食道癌均在10%左右，胃癌稍高但也低于20%，结、直肠癌不到40%，乳腺癌70%。因此在肿瘤基因治疗尚未取得突破前，现阶段大力推广常见肿瘤的诊治规范，使每一位患者能享受到最佳方案的治疗，提高我国的恶性肿瘤治疗总体水平，实属当务之急”。

5. 累积死亡率高（0~64岁）

全球平均累积死亡率为10%，中国大城市累积死亡率为20%，高发区及农村为25%~50%。但各个疾病发展不相一致。与国内其他大城市相比，广州市区有较高的鼻咽癌发病率与死亡率。广州市2000—2002年鼻咽癌粗发病率为18.1/10万，其中男性24.0/10万，女性11.7/10万，居所有恶性肿瘤发病率的第三位。鼻咽癌粗死亡率为7.6/10万，其中男性11.0/10万，女性4.0/10万。鼻咽癌的发病率和死亡率均随年龄增长而上升。

城市恶性肿瘤死亡率幅度增长最大的是肺癌，在全部恶性肿瘤中占的位次，由原来的第4位逐渐上升至第1位，其次是肝癌，再次为结、直肠癌，肛门癌，白血病和女性乳腺癌。

农村恶性肿瘤上升幅度最大并高于城市的也是肺癌，但在全部恶性肿瘤死亡位次未变，仍为第4位，发病率上升幅度较大的还有肝癌、胃癌、白血病和食管癌。

6. 中国恶性肿瘤所致经济损失巨大

世界银行测算：1990年我国因恶性肿瘤造成的失能调整生命年占总失能调整生命年的9.2%，高于脑血管6.3%、心血管2.1%。全国因恶性肿瘤损失的失能调整生命年为185.1万人/年，经济损失高达1432.3亿元。用于诊治恶性肿瘤的医疗费用远高于其他慢性病，增长数目惊人。2000年我国用于恶性肿瘤患者医疗费约800亿元，占卫生总费用20%。到2007年用于恶性肿瘤患者医疗费平均约为62691元/例，全国约接近1600亿元，占总医药费用的39%~42%。但是相比恶性肿瘤发病率的增高，这个投入远远不够。

（三）恶性肿瘤的危险因素

1. 行为及生活方式

（1）吸烟

肺癌发病率与吸烟有关，吸烟者的发病率为85.2/10万，而不吸烟者仅为14.7/10万。据Hammond等44个月的调查发现，每天吸烟半包到1包，1包到2包及2包以上者鳞癌死亡率比不吸烟者的分别增高8.4、18和21倍。吸烟者又因为接触石棉、镍、铬、镉等，由于协同作用以致肺癌发病率更高。

据150多次流行病学调查报告均证实吸卷烟可致肺癌。从1939—1963年间经过30多次临床病例对照，7次大规模的定群调查证实吸烟与肺癌发病有剂量-反应

关系。一般认为吸卷烟可以提高10倍以上肺癌死亡率。吸烟年龄越早，数量越多，发生肺癌的机会越大，其间有明显相关。戒烟后肺癌危险度渐趋下降，5年后可保持在比一般人略高的水平。吸卷烟除导致肺癌外还可导致口腔、咽、喉、食管、胰腺、膀胱等多种癌症。

(2) 饮酒

饮酒与口腔癌、咽癌、喉癌、直肠癌有关。长期饮酒可导致肝硬化，继而可能导致肝癌。饮酒又吸烟者可增加某些呼吸道和消化道恶性肿瘤的危险性。

(3) 饮食

有人估计，发达国家男性癌症的30%~40%，女性癌症的60%可能与饮食有关。饮食致癌的可能途径、方式大约有下列几种：

①天然食物或食品添加剂中存在致癌物：如亚硝胺有强致癌作用，并不一定要长期慢性作用，而只需一次足够的“冲击量”即可诱发恶性肿瘤。亚硝胺前身（亚硝酸盐和二级胺）以稳定形式广泛存在于自然界中，特别在植物中亚硝酸盐很易由硝酸盐形成。过多使用硝酸盐肥料与土壤中缺钼都易造成植物中硝酸盐的积累。储存的蔬菜、水果中易存在高浓度的亚硝酸。

②食用色素中具致癌性的有二氨基偶氮苯（致肝、胆管、皮肤、膀胱癌）、邻氨基偶氮甲苯（致肝、肺、膀胱癌、肉瘤）、碱基菊烃（致肝癌、白血病、网状细胞肉瘤）等；香料及调味剂中具致癌作用的有黄樟素（致肝、肺、食管癌）、单宁酸（致肝癌、肉瘤）及甘素（即N-苯乙基脲致肝癌）。

③食物受致癌物污染：黄曲霉菌污染米、麦、高粱、玉米、花生、大豆，产生黄曲霉毒素（Aflatoxins，简称AF）。毒素有12种，其中AFB1致癌作用最强，在低剂量长时期作用下，几乎可使全部动物致癌。AF在紫外线及可见光照射下仅能部分分解；加热100℃，2小时后，只能减毒30%；180~185℃3小时可大部被破坏。15磅压力下120℃4小时方降至对肝脏无害的微量。

其他污染食物的致癌物还有展青霉素、黄米霉素、杂色曲霉素、环氯霉素、厌黄霉素等，它们的致癌力不及AF，如杂色曲霉素仅为AF的1/10，但其分布较AF广。由于它们一般都极为稳定，不易为高温破坏，故危险性大，不可忽视。

④食物加工或烹调过程中产生致癌物：烟熏、炙烤及高温烹煮食物时由于蛋白质热解，特别在烧焦的鱼、肉中可产生有致突变和致癌性的多环有机化合物。据估算，50g熏肠所含致癌物苯并芘的量相当于一包香烟烟雾中所含的量，或等于大工业中心居民在4~5昼夜期间所吸入污染空气中的数量。一盒油浸熏制鱼的苯并芘量相当于60包香烟或一年内所吸入空气中致癌物的数量。油被连续和重复加热及添加到未加热的油中都会促进致癌物及辅癌物生成。因此，多次或长时间使用过热油脂都有引起恶性肿瘤的危险。

⑤食物成分在胃肠道内形成致癌物：当胃肠道中细菌多时，细菌的代谢作用与硝酸盐的还原能力均加强（细菌的硝酸盐还原酶适于在中性环境中发挥作用），故胃酸减少或缺乏时，胃内亚硝酸盐浓度高，出现适于亚硝胺形成的胃内环境。

⑥营养缺乏时的间接致癌作用：食品粗糙，长期缺铁，营养不足时发生食管癌和胃癌的危险性增加。硒的平均摄入量、血硒水平、饮食中硒浓度均与发生恶性肿瘤的危险性呈负相关。长期缺碘或碘过多与甲状腺癌的发生有关。

⑦过多营养的间接致癌作用：食物热量过高、纤维素过少，特别是脂肪总摄入量过高，可使乳腺癌、结肠癌、前列腺癌发病率增加。动物实验表明，高脂肪膳食又缺乏胆碱、叶酸、维生素B₁及蛋氨酸时，可增强各种化学致癌物的致癌性。

2. 环境理化因素

(1) 环境化学物

世界卫生组织指出，人类恶性肿瘤的90%与环境因素有关，其中最主要的是与环境中的化学因素有关。据美国《化学文摘》登记的化学品已达50多万种，进入人类环境的有96000多种，每年新增加的化学物还有近千种，目前已证实可使动物致癌的有100多种，通过流行病学调查证实对人类有致癌作用的达30多种。

大城市空气污染物苯并芘与肺癌的密切关系。按一般浓度水平30~40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 推算，约有10%肺癌病例可由大气污染（包括与吸烟有联合作用）所引起。有的学者提出大气中苯并芘含量每增加一个单位（0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ），肺癌死亡率将增加5%。

(2) 电离辐射

电离辐射诱发人类癌症问题自16世纪以来一直受到人们关注。1945年8月原子弹在日本广岛和长崎爆炸后的幸存者中，白血病发病率明显增高，1950—1954年达到高峰，而且距爆炸中心越近，接受辐射剂量越大者，白血病发病率越高。又如1925—1943年美国放射科医生的白血病死亡率较一般医生高10倍以上。

电离辐射可引起人类多种癌症，如急性和慢性细胞白血病、其他类型急性白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、骨肉瘤、皮肤癌、肺癌、甲状腺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、喉癌、脑瘤、神经母细胞瘤、肾脏细胞瘤及鼻窦癌等。

3. 社会心理因素

(1) 感情生活

独特的感情生活史可导致癌症的发生。美国学者劳伦斯·莱什研究了500多名癌症病人的生活史，发现76%的病人具有同一类型的独特生活史。我国学者研究也发现家庭的不幸事件、工作学习紧张过度、人际关系不协调等这些独特的生活史大多影响或决定了病人以后的精神状态并可导致癌症的发生。儿童时期父母早亡、离异、不和睦、长期分离，成年后再遭挫折、丧偶、事业失败、理想破灭、难以宣泄的悲哀和持续紧张压力引致绝望都是导致癌症的重要社会心理因素。生

活中的巨大精神刺激引起的恶劣情绪往往是癌细胞的“激活剂”。

(2) 精神刺激

巨大的精神冲击发生在癌症发病前1年左右。据1902—1957年55年间75篇有关肿瘤病因及发病率研究报告发现，影响癌症发病的重大生活事件一般都先于癌症起病前6~8个月。另据乳腺癌患者的大量观察也证实了生离死别的忧郁、悲伤和焦虑多出现在发生癌症前1年左右。

(3) 性格特征

个体的性格特征与恶性肿瘤有一定关系。据研究，发现具有C型个性特征者患恶性肿瘤者较多。C型个性特征表现为性格内向、怪僻，时而小心翼翼，时而情绪冲动，多愁善感，要求的目标忽高忽低。我国学者研究发现具有下列性格特点者易患癌症：①多愁善感，精神抑郁者；②易躁易怒，忍耐性差者；③沉默寡言，对事物态度冷淡者；④性格孤僻，脾气古怪者。长期处于孤独、矛盾、失望、压抑状态，是促进恶性肿瘤生长的重要因素。

4. 药物因素

国际癌症研究中心（IARC）宣布的30种致癌物中已包括有被确认的致癌药物，目前已证实可诱发恶性肿瘤的药物有多种。

表3 已证实对人类有致癌作用的药物

药物	致癌作用
二乙基己烯雌酚（DES）	第二代阴道癌、子宫颈癌
雄激素、睾酮	肝细胞癌
偶合雌激素	子宫颈癌
砷剂	皮肤癌（鳞癌）
萘氮芥	膀胱癌
烷化剂类	急性非淋巴细胞性白血病
环磷酰胺	膀胱癌、白血病、乳腺癌
免疫抑制剂	组织细胞型淋巴瘤
放射性镭	骨肉瘤、鼻窦瘤
³² 磷、 ¹³¹ 碘	急性髓细胞性白血病
二氧化钍造影剂	肝血管瘤

5. 职业因素

职业肿瘤在全部恶性肿瘤中仅占1%~5%，男性较高。1979年及1982年IARC对美国国家癌症研究所（NIC）提交的368种可疑致癌物进行两次研究确定，仅有35

种具有充分流行病学证据和可靠动物实验资料，可被评为对人类致癌化学物质，其中职业性的共21种。它们是砷化合物、石棉、双氯甲醚与工业品氯甲醚、甲醚、镉的氧化物、铬（铬酸盐生产工业）、赤铁矿采矿（氢）、芥子气、镍（镍精炼）、多环芳烃（烟炱）、沥青焦油、矿物油、煤焦油煤气、4-氨基联苯、金胺制造、联苯胺、β萘胺、氯乙烯、苯、异丙基油、镍和镍化合物、制鞋、家具制造和橡胶工业中某些工种。美国NIC曾列出12种癌症高发职业。

表4 NIC规定的12种癌症多发职业

癌症多发职业	靶器官
煤矿工	胃
化学工作者	肝、淋巴结
铸造作业者	肺
纤维作业者	口腔、咽喉
报纸印刷工	口腔、咽喉
金属矿工	肺
焦炭副产品操作工	大肠、胰腺
镉制造作业者	肺、前列腺
橡胶工业生产过程 轮胎生产 轮胎干燥	膀胱、脑
家具工	鼻腔、鼻窦
制鞋（皮鞋）工	鼻腔、鼻窦、白血病
皮革工	膀胱

我国卫生部、劳动人事部、财政部及中华全国总工会曾于1987年颁布了《职业病范围和职业病者处理办法的规定》中规定的8种职业性肿瘤，它们是：石棉所致肺癌、间皮瘤；联苯胺所致膀胱癌；苯所致白血病；氯甲醛所致肺癌；砷所致肺癌、皮肤癌、氯乙烯所致肝血管肉瘤；焦炉工肺癌；铬酸盐制造工肺癌。

6. 病毒因素

目前认为与人类肿瘤可能有密切关系的是乙型肝炎病毒（原发性肝细胞癌）、EB病毒（Burkitt淋巴瘤、鼻咽癌）和单纯性疱疹病毒Ⅱ型（宫颈癌）。宿主的基因组和一些协同因素（化学致癌物、激素、免疫缺陷等）可能在病毒致癌中起到一定的作用，在一定条件下病毒基因组可部分或全部整合到宿主细胞染色体中，从而引致细胞恶变。

（张莉）

第三节 现代医学对肿瘤的认识

近年来，随着医药科学研究的迅速发展和卫生水平的提高，感染性疾病得到很好的控制，癌症已上升为当前人类的重要死亡原因。据世界卫生组织发表的《世界癌症报告》报道，全世界每年新增癌症患者达870万，每年癌症死亡病例有690万。根据目前的癌症发病趋势，到2020年全世界癌症发病率将比现在增加50%，全球每年新增癌症患者1500万人。中国有13亿多人口，估计我国每年约有130万人死于恶性肿瘤。目前，恶性肿瘤是中国人民的第二大主要死因。调查分析表明，各类恶性肿瘤均有不同程度的上升趋势。因此癌症已经严重危害到人民身心健康和社会经济的发展，成为患者、家庭和社会的沉重负担。

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下，局部组织的细胞异常增生而形成的新生物，常常表现为局部的肿块，我们通常称之为实体瘤。细胞癌变是一个相当长的过程，通常在接触致癌物质多年之后，逐步演变成癌。恶性肿瘤细胞由正常细胞突变而来，但两者往往却有着本质的区别。

随着现代细胞学说和基因学说的发展，人类对癌症的认识达到了一个新的高度。现代医学认为肿瘤是机体在各种致癌因素作用下，局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，导致其克隆性异常增生而形成的新生物。一般认为，肿瘤细胞是单克隆性的，即一个肿瘤中的所有瘤细胞均是一个突变的细胞的后代。

肿瘤在本质上是基因病。各种环境的和遗传的致癌因素以协同或序贯的方式引起DNA损害，从而激活原癌基因和/或灭活肿瘤抑制基因，加上凋亡调节基因和/或DNA修复基因的改变，继而引起表达水平的异常，使靶细胞发生转化。被转化的细胞先多呈克隆性的增生，经过一个漫长的多阶段的演进过程，其中一个克隆相对无限制的扩增，通过附加突变，选择性地形成具有不同特点的亚克隆（异质化），从而获得浸润和转移的能力（恶性转化），形成恶性肿瘤。

一、肿瘤发生的分子生物学基础

1. 癌基因

(1) 原癌基因、癌基因及其产物

癌基因是指具有潜在转化细胞能力的基因。细胞癌基因在正常细胞中以非激活的形式存在，称为原癌基因。原癌基因可被多种因素激活。原癌基因编码的蛋白质大都是对正常细胞生长十分重要的细胞生长因子和生长因子受体，如血小板生长因子（PGF）、纤维母细胞生长因子（FGF）、表皮细胞生长因子（EGF）、重要

的信号转导蛋白（如酪氨酸激酶）、核调节蛋白（如转录激活蛋白）和细胞周期调节蛋白（如周期素、周期素依赖激酶）等。

（2）原癌基因的激活

原癌基因的激活有两种方式：①发生结构改变（突变），产生具有异常功能的癌蛋白。②基因表达调节的改变（过度表达），产生过量的结构正常的生长促进蛋白。

基因水平的改变继而导致细胞生长刺激信号的过度或持续出现，使细胞发生转化。引起原癌基因突变的DNA结构改变有：点突变、染色体易位、基因扩增。突变的原癌基因编码的蛋白质与原癌基因的正常产物有结构上的不同，并失去正常产物的调节作用。通过以下方式影响其靶细胞：①生长因子增加；②生长因子受体增加；③产生突变的信号转导蛋白；④产生与DNA结合的转录因子。

2. 抑癌基因

肿瘤抑制基因的产物能抑制细胞的生长，其功能的丧失可能促进细胞的肿瘤性转化。肿瘤抑制基因的失活多是通过等位基因的两次突变或缺失的方式实现的。常见的肿瘤抑制基因有Rb基因、p53基因、神经纤维瘤病-1基因（NF-1）、结肠腺瘤性息肉基因（DCC）和Wilms瘤基因（WT-1）等。Rb基因的纯合性缺失见于所有的视网膜母细胞瘤及部分骨肉瘤、乳腺癌和小细胞肺癌等肿瘤，Rb基因定位于染色体13q14，Rb基因的两个等位基因必须都发生突变或缺失才能产生肿瘤，因此Rb基因是隐性癌基因。p53基因异常缺失包括纯合性缺失和点突变，超过50%的肿瘤有p53基因的突变。尤其是结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌中突变更为多见。

3. 凋亡调节基因和DNA修复调节基因

调节细胞进入程序性细胞死亡的基因及其产物对肿瘤的发生起重要作用，如bcl-2可以抑制凋亡，bax蛋白可以促进凋亡，DNA错配修复基因的缺失使DNA损害不能及时被修复，积累起来造成原癌基因和肿瘤抑制基因的突变，形成肿瘤，如遗传性非息肉性结肠癌综合征。

4. 端粒和肿瘤

端粒随着细胞的复制而缩短，没有端粒酶的修复，体细胞只能复制50次。肿瘤细胞端粒存在某种不会缩短的机制，几乎能够无限制地复制。实验表明，绝大多数的恶性肿瘤细胞都含有一定程度的端粒酶活性。

5. 多步癌变的分子基础

恶性肿瘤的形成是一个长期的多因素形成的分阶段的过程，要使细胞完全恶性转化，需要多个基因的转变，包括几个癌基因的突变和两个或更多肿瘤抑制基因的失活，以及凋亡调节和DNA修复基因的改变。