



现代临床 肿瘤治疗学

主 编 程序瑞 姜 玗 陈友山等

天津科学技术出版社

现代临床肿瘤治疗学

主 编 程序瑞 姜 巩 陈友山 等

天津科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

现代临床肿瘤治疗学/程序瑞等主编. —天津: 天津
科学技术出版社, 2011. 9
ISBN 978-7-5308-6591-0

I. ①现… II. ①程… III. ①肿瘤-治疗学 IV. ①
R730.5

中国版本图书馆CIP数据核字 (2011) 第203382号

责任编辑: 张 跃
责任印制: 兰 毅

天津科学技术出版社出版
出版人: 蔡 颢
天津市西康路35号 邮编 300051
电话 (022) 23332399 (编辑室) 23332393 (发行部)
网址: www.tjkjcs.com.cn
新华书店经销
山东省英华印刷厂印刷

开本 787×1 092 1/16 印张 29.5 字数 830 000
2011年9月第1版第1次印刷
定价: 88.00元

编 委 会

主 编

程序瑞（山东省肿瘤医院）
姜 巩（山东省单县中心医院）
陈友山（山东省菏泽市立医院）
王永顺（青岛市第八人民医院）
牛秀峰（济南军区总医院）
李锴男（济南军区总医院）
徐 扬（秦皇岛市第二医院）

副主编

褚红山（山东省巨野县中医院）
宋 建（湖北省襄阳市第一人民医院）
郭秋峰（河北省民政总医院）
隋晓梅（潍坊医学院附属医院）
梁 皓（河南省濮阳市人民医院）
朱青山（河南省安阳市肿瘤医院）

编委（按姓氏笔画排序）

王巧珍（新乡医学院第一附属医院）
李 焱（山东省肿瘤医院）
杨 帆（济南军区总医院）
赵立民（山东省肿瘤防治研究院）



程 瑞

男，41岁，1992年毕业于泰山医学院，一直在山东省肿瘤医院临床外科工作，专业基础扎实，临床经验丰富，擅长普外科肿瘤的诊断与外科治疗，先后在省级以上刊物发表论文二十余篇，撰写医学著作4部。

姜 巩

男，1992年本科毕业，学士学位。1998年在天津市肿瘤医院进修学习，2000年在中国医学科学院肿瘤医院进修学习。肿瘤科主任。济宁医学院兼职副教授，中国抗癌协会山东肿瘤临床协会分会常务委员，中国抗癌协会山东化疗、放疗分会委员。中华医学会菏泽分会委员。

毕业后一直从事肿瘤诊断治疗工作。对肺癌、乳腺癌、肝癌等实体瘤的诊断十分准确；对胸腹腔穿刺术、肺穿刺术、肝穿刺术等十分专业；对全身各处肿瘤的化、放疗更是十分专业。另外对粒子置入、聚焦超声亦颇有研究。对中西医结合治疗肿瘤、生物治疗、基因靶向治疗肿瘤亦很有造诣。发表省级以上论文二十余篇。地区级以上科研成果五项。出版医学书籍两部。多次参加国际及国家级会议。



陈友山

男，1968年2月生，1992年毕业于山东医科大学医疗系临床医学专业。现任菏泽市立医院肿瘤科主任，副主任医师，山东省医学会放疗分会委员，山东抗癌协会理事，山东抗癌协会肺癌分会常委，山东抗癌协会放疗分会常委，济宁医学院、菏泽医专兼职副教授。长期工作在临床、科研、教学第一线。发表专业学术论文二十余篇，著作两部，完成科研成果4项。

前 言

癌症是严重危害人类身体健康的常见病,我国每年癌症发病人数超过160万,死亡人数已上升为各种死亡原因中的第二位。能够早期正确地诊断和及时治疗是影响肿瘤患者临床疗效的关键。但是,并非所有临床医师都能做到这一点,原因在于对肿瘤的有关问题缺乏系统地了解。为此,我们参考大量的国内外文献,并结合多年的临床经验编写了这本《现代临床肿瘤治疗学》,以供广大医务工作者在工作中参考。

本书共分十八章。首先阐述了肿瘤的流行病学、病因、病理、遗传学、分子生物学等基础知识,肿瘤的预防、诊断和治疗基础,然后分别介绍了不同类型的肿瘤,如头颈部肿瘤、胸部肿瘤、腹部肿瘤、小儿肿瘤等。本书着眼于基础知识和临床实践融合,既有理论性指导,又有临床的实际应用。适用于从事肿瘤专业的临床医师和医学院校师生参考。

鉴于编者知识有限,加上时间仓促,书中难免有错漏之处,敬请读者不吝赐教。

《现代临床肿瘤治疗学》编委会

2011年8月

目 录

第一章 肿瘤流行病学	(1)
第二章 肿瘤病因	(11)
第一节 化学致癌	(11)
第二节 物理致癌	(15)
第三节 致癌病毒	(15)
第四节 遗传因素	(21)
第五节 激素因素	(23)
第六节 免疫因素	(23)
第三章 肿瘤病理学	(25)
第一节 肿瘤病理学概念	(25)
第二节 肿瘤病理诊断的方法	(28)
第四章 肿瘤遗传学	(33)
第一节 概 述	(33)
第二节 肿瘤中的染色体异常及意义	(34)
第三节 肿瘤中的端粒、端粒酶异常及意义	(39)
第四节 肿瘤的遗传易感性	(43)
第五章 肿瘤分子生物学	(50)
第一节 概 述	(50)
第二节 癌基因与抑癌基因	(52)
第三节 生长因子及其受体与信号转导途径	(58)
第六章 肿瘤的预防	(63)
第一节 肿瘤的三级预防	(63)
第二节 肿瘤的化学干预	(65)
第七章 肿瘤的诊断	(67)
第一节 肿瘤的早期诊断与筛查	(67)
第二节 肿瘤的核影像学检查	(70)
第三节 肿瘤标志物的临床应用	(76)

第八章 肿瘤的治疗基础	(84)
第一节 肿瘤的化疗	(84)
第二节 肿瘤的放疗	(93)
第三节 肿瘤的外科治疗	(104)
第四节 肿瘤的生物治疗	(107)
第五节 肿瘤急诊	(116)
第六节 肿瘤的综合治疗	(124)
第七节 肿瘤的中药治疗	(130)
第九章 头颈部肿瘤	(142)
第一节 鼻腔、副鼻窦癌	(142)
第二节 鼻咽癌	(146)
第三节 口咽癌	(157)
第四节 喉 癌	(168)
第五节 口腔癌	(181)
第十章 胸部肿瘤	(193)
第一节 肺 癌	(193)
第二节 胸膜肿瘤	(205)
第三节 纵隔肿瘤	(209)
第四节 食管癌和贲门癌	(214)
第十一章 乳腺癌	(223)
第一节 病因和危险因素	(223)
第二节 病理类型	(224)
第三节 临床表现及诊断	(225)
第四节 乳腺癌 TNM 分期	(230)
第五节 治 疗	(233)
第十二章 腹部肿瘤	(236)
第一节 胃 癌	(236)
第二节 原发性肝癌	(246)
第三节 结直肠癌	(265)
第四节 胰腺癌	(277)
第五节 胆管癌	(284)
第十三章 泌尿及男性生殖系统肿瘤	(294)
第一节 肾 癌	(294)

第二节	膀胱癌·····	(300)
第三节	前列腺癌·····	(308)
第四节	睾丸生殖细胞肿瘤·····	(316)
第五节	阴茎癌·····	(321)
第十四章	妇科肿瘤·····	(326)
第一节	子宫颈癌·····	(326)
第二节	卵巢肿瘤·····	(335)
第三节	外阴肿瘤·····	(342)
第四节	子宫内膜癌·····	(357)
第十五章	骨、皮肤、软组织肿瘤·····	(367)
第一节	骨软骨瘤·····	(367)
第二节	软骨肉瘤·····	(373)
第三节	皮肤癌·····	(378)
第四节	软组织肉瘤·····	(382)
第十六章	血液肿瘤·····	(389)
第一节	白血病·····	(389)
第二节	淋巴瘤·····	(405)
第三节	多发性骨髓瘤·····	(421)
第十七章	中枢神经肿瘤·····	(428)
第一节	神经胶质瘤·····	(428)
第二节	脑膜瘤·····	(436)
第三节	鞍区肿瘤·····	(444)
第十八章	小儿肿瘤·····	(452)
第一节	视网膜母细胞瘤·····	(452)
第二节	神经母细胞瘤·····	(455)
第三节	肾母细胞瘤·····	(465)
参考文献 ·····		(468)

第一章 肿瘤流行病学

肿瘤流行病学研究的基本任务是:查清肿瘤病情,描述肿瘤的三间(人间,时间,空间)分布特征,为病因学研究提供线索;分析影响肿瘤分布的因素,探讨肿瘤致病因素,针对致病因素拟定预防措施。

一、肿瘤流行病学研究的基本方法

肿瘤流行病学研究的基本设计类型种类很多,归纳起来可以分为三大类:观察性研究、实验性研究和理论性研究。

实验性研究可以人为地控制实验条件,有目的地设置各种对照,直接探讨某研究因素与疾病的关系。因此实验性研究的论证强度较高,结论比较可靠。

常用临床流行病学实验有:①随机对照实验;②非随机同期对照实验;③历史性对照实验、前后对照实验;④序贯实验;⑤交叉对照实验等。

观察性研究和实验性研究最主要的区别是前者不能人为地控制实验条件,分组系自然形成,只能尽量地控制非研究因素的影响,以求得结论的真实性。因此,研究的论证强度常不及试验性研究。

常用观察性研究有:①描述性研究;②横断面研究;③病例对照研究;④回顾性队列研究;⑤前瞻性队列研究等。描述性研究是对疾病或临床事件的各种特征进行描述,并进行初步分析和推论,为进一步研究提供线索。因此,描述性研究是流行病学研究的起步阶段。横断面研究通常归于描述性研究中,但其研究设计较其他描述性研究严格、规范,因此科学性较其他描述性研究为强。病例对照研究、回顾性与前瞻性队列研究设计较规范,并设立对照组进行比较,其论证强度较描述性研究和横断面研究为高,因此又统称为分析性研究,它进一步分析和推论、模拟试验性研究,尽可能使研究结果真实可靠。分析性研究和实验性研究是临床研究的深入阶段。

理论性研究是通过数理统计方法,对流行病学数据进行分析,建立数学模型,用以推论或判断某一因素或某些因素在疾病发生中的作用及其强度。

此外,流行病学科研设计的基本类型尚可依据研究过程或观察过程的时间顺序分为回顾性研究和前瞻性研究两大类。

(一)描述性研究

1. 概念

描述性研究是流行病学研究中最基本、最常用的一类方法。描述性研究是通过在特定人群中收集、归纳、整理资料及数据处理等客观地描述疾病、健康或有关卫生事件。主要是描述疾病或某种特征在人群中的分布特点及发生、发展的规律。通过比较,初步分析差异的原因,提出初步防治对策和进一步的研究方向。

2. 用途

(1)描述疾病、健康状况(或卫生事件)在人群中的分布及其特征,或进行社区诊断,即

对一个社区的某种疾病或健康状况进行考察与评价,为疾病防治或制订促进健康的对策与措施提供依据。

(2)描述、分析某些因素与疾病或健康状况之间的联系,从而为疾病病因、危险因素或与健康有关因素的研究提供进一步的线索。

(3)为评价疾病控制或促进健康的对策与措施的效果提供信息,即通过描述性研究,提供实施控制疾病或促进健康对策与措施前后的比较数据,从而可对该对策或措施作出评价。

3. 特点与分类

(1)特点:①描述性研究需要收集大量的、涉及范围较广的、原始的信息资料,并可对其进行初步分析,为进一步深入研究提供线索。但是仅据此得出的结论,在应用时必须慎重。②描述性研究不需设对照组,仅对所观察的事物或现象进行客观的反映,不作比较分析,不涉及客观事物的本质或因果联系。③描述性研究的特点指根据日常记录资料或通过特殊调查所得到的资料,包括实验室检查结果,按不同地区、不同时间及不同人群特征分组,将一个社区人群疾病、健康状况和某些危险因素的分布情况进行简单描述。常常是流行病学调查的第一步,也是分析流行病学的基础。它主要描述分布的三大特征,即:地区特征、时间特征和人群特征。进行描述性研究,设计时无需设立对照,它不能分析暴露与效应之间的因果联系。

(2)分类:恶性肿瘤描述性研究主要包括两类:现况研究和生态学研究。

现况研究亦称横断面研究或现患研究,是指运用某种手段获得在特定时间与特定范围内某人群在某个时点的信息,即在某个特定时间内进行的恶性肿瘤或某些特征及其有关因素的调查分析。因为调查的是疾病或事件在特定时间的现状,所以称作现况调查。原则上讲,所调查研究的时限应尽可能短,如1天、1周、1个月。因为这种研究方法获得的资料是调查当时的情况,调查时限如果拖得过长,有关情况就会发生变化,这将对所获结果的分析、解释带来困难。但是,根据恶性肿瘤的流行特点,调查研究的时限一般以年为单位。

现况研究有如下主要用途:①描述恶性肿瘤的发生情况及其分布特征,即通过对一个地区进行恶性肿瘤发病和死亡状况的调查,统计分析,找出该地区危害人群健康和生命的最严重的病种和问题,以便确定该地区防病工作的重点和重点人群,这就是所谓的社区诊断;②描述与恶性肿瘤发生有关的因素,为病因学研究提供线索和假说。如描述香烟消耗与肺癌等发病率的关系等;③可用于早期发现患者,以便早期诊断、早期治疗;④用于对恶性肿瘤的防治措施效果和医疗卫生工作质量进行评价;⑤可用于经常性的恶性肿瘤发病死亡情况的监测。

现况研究具有以下的特点:①该研究是根据研究目的来确定研究人群,再查明该人群中个体在某一特定时间点上暴露与疾病的状态。其研究对象包括人群整体,不需要将人群分组或设立对照。所调查的内容不是回顾和随访追踪所得,它包括所有新旧病例。②现况研究所关心的是在某一时点上,某人群中暴露与疾病的联系。这一特定的时点可以是某个固定队列随访起始的时间,也可是随访结束的时间。应该注意,现况研究的特定时点,并不强调具体的某一特定时间,对人群中的每个不同的个体来说,时点所指的具体时间也可能不同。③现况研究在许多情况下,不能将暴露与因果联系和影响患者存活的因素或疾病所导致的后果区分开来。同样,该研究很难回答是因为暴露了该因素而导致疾病(即暴露是疾病的病因),还是疾病导致了这样一种后果。也就是说该研究不能区分暴露与疾病的时间关系。④现况研究适用于那些不会因时间改变而发生变化的暴露因素的研究,如血型、种族、性别等。对这类因素来说,现况研究可以提供真实的暴露与疾病联系的证据。现况研究也适用于那些能发挥长期、慢性累积影响的暴露因素的研究,而

不适用于对可能发生变化的或只有短期效应且结果可逆转的危险因素的研究,对于那些可能会发生变化的暴露因素来说,现况研究主要用于提出假说,即暴露与疾病是否存在联系。⑤现况研究适用于持续时间较长和能定量测定疾病的研究,如高血压病,而不适用于持续时间短,且在人群中较常见的疾病的研究。一般而言,现况研究的结果,对卫生管理人员评价某特定人群健康状况,做出某种卫生决策,有着重要价值。

(二)生态学研究

生态学研究也属描述性流行病学研究的一种。它是在群体的水平上研究某种因素或特征与疾病之间的关系,以群体为观察、分析单位,通过描述不同人群中某种因素的暴露情况与疾病的频率,分析该因素与疾病的关系。该研究与其他研究方法不同之处,是其他研究方法均是以个体作为观察、分析单位进行研究的。

1. 生态学研究的目的

(1)产生或检验病因学假设:根据对人群中某疾病的频率与某种因素的暴露情况,产生和检验某种病因学假设。

(2)评价人群干预措施效果:通过对人群中某干预措施的实施情况及某种(些)疾病的频率的比较和分析,对该干预措施的效果予以评价。

2. 生态学研究的主要用途

(1)生态学研究常可应用常规资料或现成资料(如数据库)进行研究,因而省时间、人力、物力,可以很快得到结果。

(2)生态学研究可以从群体的角度提供病因假设的线索。这些病因可以是来自自然环境、心理或社会环境。如化学肥料、杀虫剂、除草剂等大量应用,许多新物质、人造物质进入自然环境,引致新的疾病和中毒。又如研究空气污染与肺癌的关系;脂肪摄入量与乳腺癌的关系等。

(3)生态趋势研究可以对生态比较研究中获得的病因,通过干预措施前后比较,从而肯定或否定原先的病因假设。如通过生态比较研究发现叶酸缺乏会导致胎儿患神经管畸形,在怀孕人群进行补充叶酸后,胎儿神经管畸形发生率明显下降。

(4)在疾病监测工作中主要应用生态趋势研究。

3. 生态学研究的优点和局限性

(1)优点:①生态学研究可应用常规资料或现成资料(如数据库)进行研究,因而节省时间、人力和物力,可以很快得到结果。②对于某些问题的研究,生态学研究优于其他研究方法,甚至目前只能用生态学研究方法进行。如研究空气污染与肺癌的关系,由于个体的暴露量目前尚无有效方法测量,一般只可作生态学研究。再如,若研究因素在一个人群中的暴露变异范围较小,在该人群中很难测量其与某种疾病的关系,这种情况下更适于应用多组比较生态学研究方法进行,如脂肪摄入量与乳腺癌关系的研究等。③对人群干预措施的评价,在某些情况下,我们不一定需要作出个体水平的评价,而是需要作出群体水平的评价,此时应用生态学研究方法更为适宜。例如,对已知干预有效的干预方案的效果评价;对不是直接控制危险因素,而是通过多种途径(如宣传、教育等)减少人群对一些危险因素暴露的干预措施的评价等。④生态学研究最显著的优点是在所研究的疾病病因不明、方向尚不清楚时,能提出病因线索供深入研究。⑤生态学研究在调查暴露与疾病间联系时,经常首先应用常规收集的疾病发病率、死亡率或健康服务及特别收集的有关人口学和产品消耗数据等资料。同样,从疾病监测或国家、国际疾病登记的可应用的数据也能用于不同区域疾病率的比较,常作为社区(人群)研究的起点。但是,生态学研究固有的

弱点却限制了对结果的解释。

(2)局限性:①生态学谬误是生态学研究的最大缺点。生态学的研究结果与事实不相符时,称为生态学谬误或生态学偏倚,由于生态学研究是以由各不同情况的个体“集合”而成的群体为观察、分析单位,以及存在混杂因素等原因,在一般情况下生态学谬误难以避免。因此,生态学研究发现的某种因素与某疾病分布的一致性,可能系两者间的真正联系,也可能两者间毫无关系。②生态学研究缺乏控制潜在混杂因素的能力。例如,研究1964年—1965年28个国家平均每日猪肉摄入量和乳腺癌死亡率之间的关系时,发现这两个变量间有很强的正相关,提出猪肉摄入量与乳腺癌死亡之间可能有联系。然而,猪肉消耗量的增加,可能仅仅是大量增加乳腺癌危险的其他因素的一个标志,诸如饮食中脂肪的增加、蔬菜摄入的减少或高的社会经济地位,不可能利用相关的资料把这些潜在混杂因素的影响分离出来。③人群组中的某些变量,特别是有关社会人口学及环境方面的一些变量,易于彼此相关,即存在多重共线性问题,影响对因素与疾病间关系的正确判断。④两变量间的因果关系有时难以确定。例如,在一生态学研究中发现口服避孕药与良性乳房疾病呈负相关,这一结果可能系患者被诊断该病后而不再服用此药的后果。⑤生态学研究疾病或暴露由于是非时间趋势设计,其时间关系不易确定,一般是用第二手的常规资料,疾病或暴露水平测量准确性相对较低。

鉴于上述生态学研究的局限性,应用时应注意以下几点:①研究目的应尽可能集中;②选择研究人群时,应尽可能使组间可比,应用较多的组、较小的组;③分析时尽可能用生态学回归分析(不只用相关分析),分析模型中应尽可能多的纳入一些变量;④有关病因学的研究结果,推论时应慎重,应尽量与其他非生态学研究(如病例对照研究等)结果相比较,并结合对所研究疾病的基础、临床知识,以及研究人群中有关的人类行为等综合分析、判断。

(三)病例对照研究

病例对照研究也称为回顾性研究或病例比较研究等。病例对照研究是最为常用的名称。病例对照研究是分析性流行病学的一种基本研究方法。自20世纪50年代,Doll和Hill进行了经典的吸烟与肺癌研究以来,随着研究方法、技术和手段的不断发展和改善,本研究被广泛的应用于流行病学研究。通过病例对照研究,已经阐明了己烯雌酚与年轻女性阴道腺癌的关系、外源性雌激素与子宫内膜癌的关系、高龄初产与乳腺癌的关系等。对于一些少见病、罕见病的病因研究,病例对照研究是其他研究所不能代替的研究方法。

1. 病例对照研究的概念

病例对照研究是以确诊为患有某种特定疾病的人作为病例组,以不患有该病但具有可比性的人作为对照组,通过调查、检查等手段,搜集两组过去对某一或某些因素的暴露史,比较病例组与对照组该因素的暴露率,若两组暴露率有统计学差别,则可以认为暴露因素与该病有关联,并评价该暴露因素与疾病之间的关联强度及其作用。

2. 病例对照研究的特点

- (1)本研究是在疾病发生以后,属于由果推因的研究。
- (2)研究对象按发病与否分成病例组与对照组。
- (3)被研究因素的暴露情况是经过回忆得到的,属于回顾性研究。
- (4)通过两组的暴露率或暴露水平来分析暴露和疾病之间的关系。
- (5)本研究不能计算发病率。
- (6)可以研究一种疾病与多种暴露因素之间的关系。

3. 病例对照研究的新设计类型

病例对照研究与队列研究作为疾病病因研究的主要方法,已经为国内外流行病学学者广泛使用。由于这两种方法有其各自的优势与不足,而且这些优势与不足正好相互补充。病例对照研究的优势正好是队列研究的不足,病例对照研究的不足又正好是队列研究的优势,因此,在实践中产生了一些新的研究类型,结合使用这两种方法,扬长避短。

巢式病例对照研究又称为套式或嵌入式病例对照研究,研究步骤是按队列研究的方式进行:选择一队列,收集基线资料,采集所研究的生物学标志的组织或体液标本储存备用,然后随访到出现能满足病例对照研究样本量的病例数为止。将这些病例作为病例组,按病例进入队列的时间、疾病出现的时间与性别、年龄等其他匹配条件的标本,从同一队列选择1个或数个非病例做对照,抽取病例与对照的基线资料并检测收集的标本,资料按匹配病例对照研究处理,其他的非病例及其资料、标本均可不用。

病例队列研究又称为病例参比式研究。研究开始时,在队列中随机选取一组样本作为对照;观察结束时,队列中出现被研究疾病的所有病例作为病例组,与上述随机对照组进行比较。这种研究模式,可以同时研究几种疾病,故不同的疾病有不同的病例组,但是对照组都是同一随机样本。

上述两种研究都是按队列研究设计进行,资料收集与生物学标本采集均在发病前,故因果关系清楚,资料可靠,论证程度高;而资料处理又是按病例对照研究进行,故省时、省力、省钱。兼有病例对照研究和队列研究的优点。这两种方法相比较:①巢式病例对照研究的优点:统计效率高;统计方法常用;资料收集简便。②病例队列研究的优点:对照随机选择,代表性好;对照选择不受时间限制,选择快;一组对照可以和几组病例组比较。

(四) 队列研究

队列研究又称为定群研究、前瞻性研究、纵向研究、发病率研究及随访研究等,但最为常用的名称为定群研究和队列研究。队列研究是分析性流行病学研究中常用的方法之一。

1. 队列研究的概念

队列研究属于观察性研究,在进行队列研究时,研究者将研究人群按是否暴露于某因素(或是否具有某特征)分为暴露队列和非暴露队列,随访一定的期间,比较两队列人群的某种或某些疾病的发病率或死亡率。如果两队列人群的发病率或死亡率的差别具有统计学意义,则认为暴露与疾病间存在联系。并且可进一步估计暴露与疾病的联系强度以及联系的性质。

2. 队列研究设计类型

根据研究开始时病例是否发生以及观察时间、队列研究分为三种类型。

(1)前瞻性队列研究:通常描述的队列研究是指前瞻性队列研究。研究开始时,暴露已经存在,但是疾病尚未发生,要随访一定时间才能得到发病资料。此类研究的特点是研究者可以直接获得第一手资料,资料可靠性较好,尤其是暴露水平或剂量。但如果所研究疾病发病率较低,需观察大量的人群,则需要较大的人力与物力;如果疾病的潜伏期或潜隐期较长,则需要长时间的随访,增加了研究的难度。

(2)历史性队列研究:通常是通过追溯过去的暴露与否,进行分组,研究暴露组与非暴露组自开始分组到目前的发病或死亡情况,比较两组的发病率或死亡率。此类型研究的起点是过去某个时间,研究对象的确定与分组是根据进入队列时的暴露情况进行的,研究的结局在研究的开始时已经发生,暴露到结局的方向是前瞻性的,并且分为暴露和非暴露两个队列,而研究工作的性

质是回顾性的。此类研究也称为非即时性队列研究。

(3)双向性队列研究:指进行历史性队列研究之后,继续进行前瞻性队列研究。这种研究的优点是在一定程度上弥补了前两种研究的不足。

3. 队列研究的特点

(1)由因到果的研究。

(2)研究分组是根据是否暴露于某因素。

(3)经过随访一定时间。

(4)研究结果为是否发病或死亡。

(5)可研究一种暴露与一种或多种疾病的关系。

(6)研究结论可作为验证病因的依据。

(五)实验性研究

以人群为研究对象进行的流行病学实验性研究最早始于 1747 年的英国,但直到 1919 年英国的 Topley 才首先提出并从而创立了实验流行病学,又称流行病学实验。

1. 概念

实验性研究是指将研究人群随机分为实验组与对照组,向实验组施加研究者所能控制的某种干预措施,而对照组则否,然后随访观察一定时间,并比较两组人群之间效应的差别,从而判断该措施效果的一种方法。这里所谓的“干预措施”,是指人为加入或去除某种因素,例如欲验证某一病因假设,可对实验组去除这一因素,对照组不去除,随访后观察比较两组的结局。若有差异,则认为该因素可能是病因。再比如考核某种疫苗对某病的预防效果,让实验组接种该种疫苗,对照组不接种,最后,比较两组发病情况,据此,对该疫苗的预防效果进行评价。

2. 特点

实验性研究与描述性及分析性研究不同,它是实验法而非观察法,它可以对研究人群人为地施加干预措施,研究人群的分组完全是按照随机化的原则来确定的,并且实验是在严格控制或基本控制的条件下进行的。因此,提高了结果的可比性,减少了误差和偏倚。

3. 类型

根据研究目的及研究对象的性质不同,实验性研究一般分为两种类型:临床实验和社区实验。

临床实验是以患者群为研究对象,并以患病个体为单位,研究考核药物或治疗方法在消除疾病症状、恢复健康或提高生存率等方面的效果。

社区实验是以某社区人群为整体,研究预防药物或措施的效果,或者在疾病发生前对可能增加疾病危险因素进行干预,并对干预的效果进行评价。

二、恶性肿瘤的流行特征

根据世界卫生组织有关资料,全世界恶性肿瘤在总体上是处于增长趋势,对人类造成严重危害,已成为重要死亡原因。2000 年全球恶性肿瘤新发病例已超过 1 000 万例,死亡 620 万例。

随着时间的推移,全球恶性肿瘤的发病与死亡数在不断增加,危害愈来愈大,引起全社会的广泛重视。2000 年全球人群死亡人数 5 600 万,其中癌症死亡约占 12%,在许多国家中癌症死亡已超过总死亡的 1/4,在一些发展中国家癌症增长也非常迅速,与发达的工业化国家一样已成为主要的公共卫生问题。

据世界卫生组织 2003 年发布的“世界癌症报告”提出如果不加强癌症的预防工作,到 2020

年全球全世界癌症发病有可能增加 50%，达到 1 500 万例。

(一) 恶性肿瘤的时间分布

1. 全球趋势

就全球而言,20 世纪后期近 20 年癌症的发病率一直呈逐年上升趋势,发病数以年均 3%~5% 的速度递增。1975 年全球癌症新增病例数为 582 万,而到 2000 年癌症的新增病例数已超过 1 005.55 万,与 1975 年相比上升了 72.77%。

(1) 多发肿瘤流行状况:自 1975 年以来,全球最多发的 4 种肿瘤即胃癌、肺癌、乳腺癌及结直肠癌一直保持较强的上升势头。1975 年—1980 年胃癌为全球最多发癌首位,而 1985 年以后,肺癌则升至第一位,其新病例数到 2000 年已高达 123.8 万,与 1990 年相比增加了 19.5%,其中男性增加了 16.8%,女性增加了 27.1%。乳腺癌的新病例数与发病率是增长速度最快的一种癌症。前列腺癌在 1975 年—1980 年间均居最多发癌症第 10 位,而 2000 年则跃居第 3 位,其新病例数和发病率均有较大幅度提高。肝癌自 1980 年以来则一直呈快速增长,到 2000 年新发病例数为 56.44 万,男性发病率 14.97/10 万,女性为 5.51/10 万。宫颈癌虽然仍是全球最多发肿瘤之一,但 1980 年以后新病例数及发病率则呈逐渐减少和下降,食管癌亦呈回落或慢增长。口/咽癌(包括鼻咽癌)及淋巴瘤在 5 个统计年度中其新病例数和发病率有升有降,但总的来说还是呈增长之势。

(2) 男性最多发的几种肿瘤:肺癌历来为男性最多发肿瘤,从 1975 年到 2000 年新病例数增加了近 40 万,其发病率也在逐年增长,1985 年后发病率增长尤为迅速。而胃癌(除 1985 年略有下降外),结直肠癌、前列腺癌、肝癌的新病例数及发病率从 1975 年—2000 年基本保持较大幅度增长。口/咽癌、食管癌、膀胱癌、淋巴瘤及白血病上升幅度略低或略有下降。

(3) 女性最多发的几种肿瘤:在 5 个统计年度中,乳腺癌均居女性最多发癌症首位,到 2000 年乳腺癌新病例数增加了 50.7 万,发病数增加了近 1 倍,发病率已高达 35.66/10 万,位居女性恶性肿瘤首位。增长最快的是女性肺癌,1975 年女性肺癌新病例数为 12.7 万,2000 年则增至 33.7 万,其年龄标化发病率也由 6.21/10 万上升到 11.05/10 万,发病率增长了 77.94%。到 2000 年宫颈癌的新病例数已从 1975 年的 45.9 万上升至 47.1 万,其发病率变化不明显,到 2000 年宫颈癌发病率为 16.12/10 万。女性结直肠癌、淋巴瘤继续保持上升,而胃癌、卵巢癌、宫颈癌、食管癌、口/咽癌及白血病的新病例数及发病率增长幅度不大或略有下降。

2. 我国趋势

2000 年,我国癌症新病例数约 190 万,占世界癌发病总数(1 006 万)的 18.8%,其中男性癌症新病例数 114.4 万,女性 74.8 万,分别占全球男、女性癌症发病总数的 21.5% 和 15.8%。与 1975 年患者数比较,上升了 56.20%,平均以每年 2.25% 的速度增加。

胃癌一直位居我国最多发肿瘤首位,在几个统计年度中,我国胃癌新发病例数基本上保持在世界胃癌发病总数的 1/3 以上。而肝癌、食管癌的新病例数则占了全球发病总数的一半以上。我国最常见的 9 种恶性肿瘤危害最大的是肝癌,其次为肺癌、胃癌和食管癌,2000 年前 5 种恶性肿瘤死亡占全部恶性肿瘤死亡的 78.63%。20 世纪 70 年代至 90 年代我国恶性肿瘤的死亡率上升了 11.56%,其中男性上升了 29.79%,女性下降 1.37%。从我国常见癌症死亡率变化趋势及城乡变化趋势图可见,肺癌的死亡率上升速度最快,还有肝癌、白血病、胃癌(农村上升,城市下降),并且农村的增长幅度均大于城市。尤其值得注意的是,我国女性肺癌的死亡率增幅已大于男性。预计在未来 20 年内肺癌将会取代胃癌,成为我国死亡率最高的癌症。而宫颈癌和食管癌

得到了普遍控制,死亡率下降明显。宫颈癌由女性恶性肿瘤死因的第3位跌至第6位,但乡村食管癌死亡率的下降幅度明显低于城市。

(1)我国男性最多发肿瘤:肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌是近20年来我国男性最多发肿瘤。与1975年相比,2000年男性肺癌新病例数增加了344.23%,肝癌增加了174.07%,胃癌新病例数增加了58.69%,结直肠癌增加了97.56%,食管癌增加了35.78%。同期相比,其发病率也有较大幅度增长,上升明显的是肺癌和肝癌,与1975年相比,2000年分别上升了575.00%和316.05%。尽管食管癌患者数有所增加,但食管癌发病率略有下降2.60%。

(2)我国女性最多发肿瘤:宫颈癌在20世纪70年代和80年代均为我国女性癌症首位,且占世界发病总数近1/3。1985年后不断下降,到2000年已降至女性多发癌症第7位。其新病例数和发病率与1975年相比分别下降了75.19%和81.51%。值得注意的是女性乳腺癌、肺癌、肝癌和胃癌呈逐年增加趋势,特别是乳腺癌、结直肠癌、肝癌和肺癌增加幅度更大。与20世纪70年代比较,乳腺癌、结直肠癌、肝癌和肺癌增发病率分别增加了39.02%、180.56%、368.97%和595.65%。总体看,食管癌呈逐年下降趋势,发病率从1975年的23.1/10万降低到2000年的22.5/10万。20世纪70年代中期到上世纪末发病率下降速度较快,下降了25.00%。

(二)恶性肿瘤的地理分布

1. 国家间分布

纵观所有肿瘤流行的地理分布,西欧、北美、北欧、东欧、太平洋地区的澳大利亚及新西兰仍然是全球男女两性癌症发病最高的地区,东欧、西欧、前苏联、温带及热带南美洲、加勒比地区、东亚及东南亚地区的癌症发病率也较高。不过,发病总数还是发达国家或地区少于发展中国家或地区,前者癌症新病例数占发病总数的48%,后者占52%。不同肿瘤其流行的地理分布也不尽相同,全球最常见、最多发肿瘤发病的地理分布简要叙述如下。

(1)肺癌:肺癌是欧洲、北美、加勒比地区、前苏联、南美洲、澳/新及东南亚最高发的一种肿瘤,整个发达国家肺癌发病率都较高,其新病例数占了全球肺癌发病总数的61%。

(2)胃癌:胃癌在世界各地都是最常见的一种肿瘤,但尤以日本、中国及其他东亚国家以及前苏联的发病率为最高。以1990年计,日本男性胃癌发病率仍然居全球首位77.87/10万,其次是朝鲜及韩国。俄罗斯和中国的男性胃癌发病率分别是45.52/10万和43.56/10万。

(3)结直肠癌:结直肠癌主要是西方人群和发达国家高发的一种肿瘤。男、女两性的新病例数及发病率均非常接近。1985年北美男性结直肠癌发病率为48.2/10万,女性为36.5/10万。此类癌症的发病总数约有三分之一是分布在发展中国家,前苏联、温带南美洲的男、女两性结直肠癌发病率也较高,除南非外,所有非洲国家的结直肠癌发病率均较低。

(4)肝癌:发展中国家此类肿瘤的新病例数约占全球发病总数的77.0%,而中国就占了全球发病总数的43.0%。肝癌高发地区主要集中在撒哈拉非洲、东亚及东南亚。

(5)食管癌:与其他肿瘤相比,食管癌发病的地理变化更明显。男性食管癌高发的南非其发病率是低发的西非的30~40倍,而南非和中国女性食管癌发病率则比东欧高出20倍以上。中国男女两性的食管癌发病数都较高,新病例数约占全球发病总数的54%。男性食管癌发病率最高的是南非(主要是黑人群)47.0/10万,中国22.1/10万。女性食管癌高发区也是南非和中国均为12.1/10万。

(6)口/咽癌:口/咽癌包括口腔和鼻咽癌,口腔癌主要分布在印度次大陆(约占全球发病总数的34.6%),鼻咽癌则是中国及华人人群众高发,唇癌在西方人群中最多见。