

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等医药院校教材 · 供临床医学、预防医学、基础医学、
口腔医学、影像学、麻醉学等专业使用

临床肿瘤学

于世英 主编



科学出版社

www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校教材

供临床医学、预防医学、基础医学、口腔医学、影像学、麻醉学等专业使用

临床肿瘤学

主 编 于世英
副主编 胡国清
袁响林

科学出版社
北 京

内 容 简 介

本书分四篇,分别介绍了恶性肿瘤的病因、流行病学、发病机制、预防及诊疗方法,重点介绍常见恶性肿瘤的诊断及综合治疗规范,对其他各种恶性肿瘤的诊疗规范亦有详细介绍,并着重叙述了恶性肿瘤的姑息治疗及对症处理。

本书内容新,重点突出,编写时主要参考2005年《美国肿瘤临床医师指南(NCCN)》的最新内容,强调手术、放疗、化疗等治疗手段有机结合的最佳综合治疗模式,强调恶性肿瘤的姑息治疗及对症处理,实用性及指导性强,具有指南功能。

本书既可作为高等医药院校本科生临床肿瘤学教材,又可作为临床肿瘤学专业研究生、临床医师的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤学/于世英主编. —北京:科学出版社,2006

(全国高等医药院校教材)

ISBN 7-03-016086-X

I. 临… II. 于… III. 肿瘤学-医学院校-教材 IV. R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第088633号

责任编辑:夏 宇 李国红/责任校对:鲁 素

责任印制:刘士平/封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用。

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年2月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2006年2月第一次印刷 印张:38

印数:1—4 000 字数:931 000

定 价: 69.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《临床肿瘤学》编委名单

主 编 于世英

副主编 胡国清 袁响林

编 者 (按姓氏拼音为序)

陈孝平

陈 元

程 晶

付 强

管竞贤

韩 娜

胡广原

胡国清

胡健莉

黄 河

姜永生

梁 昱

刘 莉

龙国贤

彭 纲

邱 红

王 海

王俊峰

吴红革

伍 钢

席青松

熊慧华

殷铁军

于世英

袁响林

张 莉

张孟贤

张 涛

邹燕梅

序 言

近年,随着医学科学技术的进步,各种疾病的诊断方法愈来愈先进,治疗的效果亦愈来愈满意,诸多细菌性、病毒性和寄生虫性疾病已基本得到控制。然而,人类征服癌症的斗争则不是一帆风顺。虽然对癌症的发生发展知识已深入到分子水平,癌症的诊断技术迅速提高,癌症的治疗方法不断创新,但是要清醒地认识到,癌症的整体诊断和治疗水平还十分有限,人类要征服癌症还有相当长的路要走。

随着社会经济的发展、环境污染的加剧、生活方式的改变、平均寿命的延长,癌症发病率正在逐年明显上升。最近世界卫生组织告诫,未来10年全球将有8400万人死于癌症。我国癌症的发病率和死亡率同样地呈逐年显著上升趋势,癌症已成为威胁我国人民健康的第一杀手,不仅严重影响我国人民的健康,而且也成为我国医疗费用负担增加的重要因素。因此,提高我国癌症诊断和治疗的整体水平,已成为我国医学教育及临床医疗亟待解决的难题。

有鉴于此,于世英教授组织撰写这本《临床肿瘤学》。本书系统全面地介绍了癌症的病因、流行病学、发病机制、预防方法、诊断、治疗和综合治疗规范。洋洋90余万字,内容新颖、重点突出,强调手术、放疗、化疗等治疗手段的有机结合,是最佳的综合治疗模式;强调恶性肿瘤的姑息治疗和症状处理,同样非常必要。这本《临床肿瘤学》反映了癌症的多学科规范化综合治疗的现状和最新进展,有较高的学术水平和实用价值,极具指南作用。

我乐于为本书作序,并热忱地向高等医药院校的医学生、临床肿瘤学专业研究生以及肿瘤学专科临床医师推荐此书,深信读之大有裨益。

裘法祖

中国科学院院士
中华医学会外科学分会
终身名誉主任委员
2006年春节

前 言

我国癌症发病及死亡率一直呈上升趋势,从20世纪70年代至90年代的20年间,癌症死亡率上升29.42%,年龄调整死亡率上升11.56%。2000年我国癌症年发病人数约180万~200万,癌症死亡已占我国城镇居民人口死因的首位。随着社会经济的发展,癌症的主要危险因素并未得以相应控制。我国肝癌、胃癌及食管癌等死亡率居高不下的同时,肺癌、大肠癌及乳腺癌等又呈显著上升趋势。特别值得重视的是,近年我国农村癌症死亡率的上升速度明显高于城市,癌症也位居农村人口死因的首位。在我国农村和西部地区的癌症高发区,其危害尤为严重,癌症是当地农民因病致贫及因病返贫的重要原因。癌症不仅严重影响劳动力人口健康,而且成为医疗费用上涨的重要因素。据有关部门估算,我国每年用于癌症病人的医疗费用达数百亿元。此外,由于中晚期癌症患者治疗效果尚不满意,其不良预后往往波及亲友及家庭,影响社会稳定。因此,加强癌症防治工作,规范癌症综合治疗,合理利用有限社会资源和医疗资源,提高我国癌症诊治整体水平已成为我国医学教育及临床医学的重要任务。

20世纪80年代以来,特别是近10年,恶性肿瘤的诊治技术取得了长足的发展。肿瘤分子生物学技术的革新加深了人们对恶性肿瘤发病机制的深入认识;分子病理学、医学影像学,特别是分子影像学的发展提高了恶性肿瘤的诊疗水平;调强放射治疗技术的发展使放射治疗在最大限度保护正常组织的情况下更加精确有效地攻击癌组织;分子靶向治疗则给众多的肿瘤患者带来新的希望;以循证医学为基础的规范化综合治疗模式提高了恶性肿瘤的整体治疗水平;癌症姑息治疗进展使人们更加重视癌症患者的生活质量。为适应疾病谱的变化及恶性肿瘤诊治技术的快速发展,全国大多数二级以上医院都设立了肿瘤学专科。为更好地培养适应目前医疗环境下的医学人才,进一步完善我国医学教育结构,许多医学院校逐步增设了本科生肿瘤学课程。为此,我们编写了这本《临床肿瘤学》教材,以满足临床肿瘤学教学的需要。

本教材重点介绍了恶性肿瘤的基础知识及常见肿瘤的诊疗规范,使学生能在有限的学时内尽快掌握肿瘤学的基本知识及常见肿瘤的诊疗常规。为使本教材具有实用性及指导性,我们在编写时参照了美国2005年《NCCN指南》。本教材在内容方面力求全面反映肿瘤学的新进展;在编纂方面力求不苟同其他教材中肿瘤章节的编排模式,强调把手术、放疗、化疗等手段有机结合,反映临床适用的恶性肿瘤最佳综合治疗模式,重视恶性肿瘤的姑息治疗。

在本书编写的过程中,尽管我们竭尽全力,但是恶性肿瘤的诊疗技术日新月异,加上编者自身水平局限,纰漏之处在所难免,恳请读者不吝赐教。

于世英

2006年1月于武汉

目 录

第一篇 临床肿瘤学基础

第一章 肿瘤流行病学	于世英 张孟贤 (1)
第二章 肿瘤生物学	于世英 张孟贤 (4)
第一节 肿瘤生长的细胞生物学	(4)
第二节 肿瘤基因	(4)
第三节 人类肿瘤的多阶段模型	(7)
第四节 肿瘤的浸润与转移	(9)
第五节 细胞周期与肿瘤	(12)
第三章 肿瘤病因	张 涛 伍 钢 (16)
第四章 肿瘤诊断	伍 钢 程 晶 彭 纲 (20)
第五章 肿瘤预防与普查	于世英 张孟贤 (38)
第一节 癌症的三级预防	(38)
第二节 癌症的预防策略	(38)
第六章 肿瘤治疗	(43)
第一节 综合治疗	于世英 (43)
第二节 外科治疗	陈孝平 王 海 (54)
第三节 放射物理治疗	胡国清 王俊峰 (58)
第四节 放射生物治疗	陈 元 (69)
第五节 放疗计划	袁响林 邱 红 (83)
第六节 投照技术及 QA 与 QC	胡国清 黄 河 (99)
第七节 化学药物治疗	于世英 刘 莉 (104)
第八节 分子靶向治疗及生物治疗	于世英 (117)
第九节 其他治疗	程 晶 胡健莉 (123)

第二篇 常见肿瘤

第七章 肺癌	胡国清 付 强 (127)
第八章 乳腺癌	袁响林 熊慧华 (143)
第九章 胃癌	管竞贤 胡广原 (164)
第十章 原发性肝癌	陈孝平 (179)
第十一章 食管癌	袁响林 张 莉 (186)
第十二章 大肠癌	管竞贤 胡广原 (197)
第十三章 鼻咽癌	胡国清 付 强 (212)
第十四章 宫颈癌	于世英 熊慧华 (223)
第十五章 恶性淋巴瘤	于世英 胡健莉 (240)

第一节	霍奇金淋巴瘤	(240)
第二节	非霍奇金淋巴瘤	(249)
第十六章	白血病	刘 莉 (259)
第一节	急性白血病	(268)
第二节	慢性粒细胞白血病	(280)
第三节	慢性淋巴细胞白血病	(289)

第三篇 其他肿瘤

第十七章	头颈部肿瘤	胡国清 付 强 (292)
第一节	外耳道癌及中耳癌	(292)
第二节	鼻腔癌	(293)
第三节	上颌窦癌	(296)
第四节	扁桃体癌	(300)
第五节	喉癌	(302)
第六节	舌癌	(306)
第七节	甲状腺癌	(309)
第十八章	胸部肿瘤	袁响林 姜永生 (314)
第一节	胸腺瘤	(314)
第二节	胸膜间皮瘤	(317)
第三节	肺转移癌	(320)
第十九章	腹部肿瘤	管竞贤 胡广原 (324)
第一节	胰腺癌	(324)
第二节	小肠肿瘤	(328)
第三节	胆道系统肿瘤	(331)
第四节	肝转移癌	(336)
第二十章	泌尿及男性生殖系统肿瘤	管竞贤 殷铁军 (338)
第一节	肾癌	(338)
第二节	恶性嗜铬细胞瘤	(341)
第三节	膀胱癌	(342)
第四节	尿道癌	(347)
第五节	前列腺癌	(350)
第六节	睾丸肿瘤	(355)
第七节	阴茎癌	(360)
第二十一章	女性生殖系统肿瘤	于世英 熊慧华 (363)
第一节	子宫体恶性肿瘤	(363)
第二节	卵巢恶性肿瘤	(371)
第三节	恶性滋养细胞肿瘤	(378)
第四节	外阴癌	(383)
第五节	阴道癌	(387)
第二十二章	血液系统肿瘤	刘 莉 (390)

第二十三章 神经系统肿瘤	袁响林 (403)
第一节 脑胶质瘤	(403)
第二节 脑膜瘤	(406)
第三节 松果体瘤	(408)
第四节 垂体腺瘤	(410)
第五节 脑转移瘤	(412)
第六节 椎管内肿瘤	(415)
第七节 全脑全脊髓放射治疗	(417)
第二十四章 骨、软组织及皮肤肿瘤	陈元 邱红 (421)
第一节 骨肿瘤	(421)
第二节 软组织肿瘤	(427)
第三节 皮肤及附件肿瘤	(433)
第四节 恶性黑色素瘤	(436)
第五节 骨转移癌	(440)
第二十五章 小儿肿瘤	伍钢 (444)
第一节 概述	(444)
第二节 神经母细胞瘤	(447)
第三节 肾母细胞瘤	(451)
第四节 视网膜母细胞瘤	(455)
第五节 肝母细胞瘤	(458)
第六节 横纹肌肉瘤	(460)
第二十六章 原发灶不明的转移癌	程晶 吴红革 (465)
第四篇 症状处理及姑息治疗	
第二十七章 癌症疼痛	于世英 (470)
第二十八章 消化系统症状	胡国清 席青松 (493)
第一节 恶心与呕吐	(493)
第二节 口腔黏膜炎	(495)
第三节 食管炎	(496)
第四节 腹泻	(497)
第五节 便秘	(498)
第六节 食欲不振	(499)
第二十九章 呼吸系统症状	胡国清 邱红 (501)
第三十章 血液及淋巴系统症状	袁响林 邹燕梅 (504)
第一节 肿瘤与白细胞	(504)
第二节 肿瘤与红细胞	(506)
第三节 肿瘤与血小板	(509)
第四节 凝血异常	(511)
第五节 淋巴水肿	(513)
第三十一章 精神及心理症状	袁响林 邱红 (515)

第三十二章 泌尿系统症状	管竞贤 胡广原 (519)
第一节 化疗所致的泌尿系统症状	(519)
第二节 肿瘤所致的泌尿系统症状	(521)
第三节 放疗所致的泌尿系统症状	(523)
第三十三章 皮肤症状	管竞贤 龙国贤 (528)
第一节 肿瘤的皮肤转移或浸润	(528)
第二节 皮肤副肿瘤综合征	(529)
第三节 类癌综合征	(531)
第四节 抗肿瘤治疗引起的皮肤损害	(532)
第三十四章 代谢紊乱症状	胡国清 付强 (539)
第一节 高钙血症	(539)
第二节 高尿酸血症	(541)
第三节 抗利尿激素异常综合征	(542)
第四节 其他	(543)
第三十五章 肿瘤急重症	袁响林 梁昱 (544)
第一节 上腔静脉综合征	(544)
第二节 恶性胸腔积液	(547)
第三节 恶性腹腔积液	(551)
第四节 感染	(553)
第五节 恶性心包积液	(555)
第六节 颅内压增高	(557)
第七节 脊髓压迫	(559)
第八节 药物过敏	(561)
附录	张莉 韩娜 (564)
附录 1 身体一般状况分级标准	(564)
附录 2 体表面积计算表	(565)
附录 3 化疗不良反应分级标准	(566)
附录 4 癌症信息资料国际网址	(570)
附录 5 临床证据分级	(572)
附录 6 实体肿瘤疗效及临床试验评价	(572)
附录 7 肿瘤化疗及生物治疗常用药物一览表	(574)
附录 8 肿瘤诊断中常用免疫组化指标一览表	(581)
附录 9 正常组织放射耐受剂量	(582)
附录 10 癌症疼痛程度评估表	(582)
附录 11 汉英名词对照	(585)

第一篇 临床肿瘤学基础

第一章 肿瘤流行病学

肿瘤流行病学是一门研究恶性肿瘤在人群中发生、发展以及分布流行规律,流行原因及条件,制定预防和控制学科。迄今,恶性肿瘤的病因尚不清楚,不同的恶性肿瘤其病因各有特点,并受到年龄、性别、种族、生活方式、遗传背景等多因素混杂影响。因而肿瘤流行病学在肿瘤病因和预防的研究上起着重要作用。

一、肿瘤流行病学常用统计指标

1. 死亡率 在我国当前肿瘤流行病学中仍为一个重要指标,而在国际上由于肿瘤诊断水平的提高,治疗方法的改进,1/3 的恶性肿瘤可以治愈,因此较少使用。

恶性肿瘤死亡率 = (某年某地恶性肿瘤死亡人数/该地区同年平均人口数) × 10 万

死亡率可按癌种、地区、年龄、性别、职业等分别计算,称死亡专率。

2. 发病率 常用来描述肿瘤分布,探索发病因素,提出病因假设和评价防治措施效果,表示在一定期间内(一般为一年)某一人群内某一肿瘤新发病例数。

恶性肿瘤发病率 = (某年某地区内恶性肿瘤新病例数/该地区同年平均人口数) × 10 万

3. 患病率 在现况调查中,难以区分新老病例,因此只能计算某一时点或时期的患病率。

恶性肿瘤患病率 = (某时期内某恶性肿瘤例数/该地区同期平均人口数) × 10 万

4. 年龄调整发病(死亡)率 由于恶性肿瘤在不同年龄组发病(死亡)差别甚大,不同地区不同人群中各年龄组比例亦不相同。因此在比较不同人群或不同时间恶性肿瘤发病(死亡)率时要进行年龄调整,调整后称为年龄调整发病(死亡)率。

调整方法有直接和间接的区别,间接标化法可参阅有关统计学教科书,这里只介绍直接标化法。

年龄调整发病(死亡)率 = [每一年龄组标准人口 × 年龄组别发病(死亡)率] / 标准人口

5. 性别比 表示同期内不同性别人群肿瘤危害程度的一种比较指标。

恶性肿瘤发病(死亡)性别比 = 某年男性某肿瘤发病(死亡)率 / 同期女性某肿瘤发病(死亡)率

二、世界恶性肿瘤发病及死亡情况

据 2003 年世界卫生组织/国际癌症机构报告公布,癌症是目前最常见的发病和死亡原因之一,全世界每年有 1000 多万新病例和 600 多万人死亡。全世界 2000 多万人经诊断患有癌症。在所有

癌症病例中,有半数以上发生在发展中国家。在工业化国家,癌症死亡率占有所有死亡的20%左右,而在发展中国家占10%。预计到2020年,每年将有1500万癌症新病例和1000万人死于癌症。

从全世界范围来看,目前发病率最高的癌症是肺癌,接下来依次是乳腺癌、大肠癌、胃癌、肝癌、子宫颈癌、食管癌、头颈部肿瘤、膀胱癌、非霍奇金淋巴瘤等。其中,肺癌、胃癌和肝癌的杀伤力最强,分别有17.8%、10.4%和8.8%的癌症患者死于这三种癌症。

1. 肺癌 目前全世界肺癌每年新增病例120万人,其中男性90万,女性33万。5年生存率为14%。吸烟是肺癌的明确致癌因素,对于男性,超过80%的肺癌发生与吸烟有关(包括主动吸烟和被动吸烟),对于女性,世界范围内,约为45%的肺癌发生与吸烟有关,而在北美和北欧,此比例超过70%。肺癌发病率在40岁以前较低,此后升高直到70或75岁。

女性吸烟者增多是重要的公共健康问题。在美国和一些北欧国家,死于吸烟所致的肺癌人数超过了乳腺癌。由于在一些欧洲国家,超过50%的年轻女性为规律吸烟者,因此在未来十年,吸烟所致的疾病负荷将显著增加。

2. 乳腺癌 全世界乳腺癌每年新发病例超过100万,其中发达国家58万[$>300/(10\text{万}\cdot\text{年})$]。2000年40万人死于乳腺癌,占女性死亡的1.6%(发达国家为2%,发展中国家为0.5%)。乳腺癌发病与生育、遗传、接触射线(特别是乳房发育期)、高脂饮食、肥胖等因素有关。在北美、西欧和澳大利亚,乳腺癌死亡率开始下降,这主要归功于早期诊断的进步以及包括化疗和内分泌治疗等治疗手段的发展。在大多数发达国家,乳腺癌的5年生存率已超过75%。

3. 结直肠癌 发达国家结直肠癌发病率高,发展中国家结直肠癌发病率也在上升。全世界年新发病例超过94万,年死亡病例为50万。结直肠癌与生活方式有关:饮食结构中富含脂肪、精制的碳水化合物,动物蛋白以及缺乏运动等。少于5%的病例与遗传易感性有关。结肠镜是早期检测结直肠癌的可靠手段。结直肠癌的五年生存率为50%。

4. 胃癌 胃癌死亡居世界癌症死亡的第二位,全世界年新新增胃癌病例87万,发展中国家的患病人数占65%,死亡病例为65万。发病率最高的地区是东亚、南美及东欧。胃癌的发病率有下降趋势,特别是瑞士以及邻近的欧洲国家,即使是在葡萄牙、巴西、日本、越南这样盐浸食品较多的国家,尽管胃癌发病率较高,但较前也开始明显下降,这主要与增加了新鲜蔬菜、水果的摄入有关。

5. 肝癌 全世界肝癌每年新增病例56万。发展中国家的肝癌发病率高,中国的肝癌患者占全世界肝癌病例的55%。肝癌男性病例数是女性的两倍。83%的肝癌与乙型肝炎病毒感染有关,肝癌也与过量饮酒有关。1996年全世界死于肝癌的人数达38.6万。肝癌的治疗效果差,五年生存率仅为6%。

6. 宫颈癌 全世界年新新增宫颈癌病例47万。宫颈癌是发展中国家女性最常见的恶性肿瘤,80%的宫颈癌患者分布于发展中国家。在发达国家,宫颈癌发病率和死亡率已显著降低,此进步主要归功于宫颈癌普查工作的成功实施。95%以上的宫颈癌患者与人类乳头瘤病毒感染有关。目前,正在研究抗该病毒的疫苗。宫颈癌的生存率取决于临床分期,早期宫颈癌的五年生存率达90%,晚期仅为10%。

7. 食管癌 全世界食管癌每年新增病例41万。85%的食管癌发生于发展中国家。吸烟和饮酒是食管癌发病的主要危险因素,两者同时存在时,患病的危险性显著增加。45%的男性和11%的女性食管癌患者有吸烟史。75%的食管癌患者在诊断后一年内死亡,五年生存率仅5%~10%。

8. 口腔癌 3/4的口腔癌病例分布于发展中国家。吸烟和饮酒是口腔癌发病的主要危险因素。摄入新鲜蔬菜和水果对预防口腔癌有积极作用。早期口腔癌的五年生存率可达80%,晚期病例仅为5%。

9. 其他 每年新增的其他癌症病例数:头颈癌39万,膀胱癌33万,非霍奇金淋巴瘤29万,白

血病 25 万,前列腺癌和睾丸肿瘤 25 万,胰腺癌 21.6 万,卵巢癌 19 万,肾癌 19 万,子宫内膜癌 18.8 万,神经系统肿瘤 17.5 万,恶性黑色素瘤 13.3 万,甲状腺癌 12.3 万,喉癌 6.5 万,霍奇金病 6.2 万。

三、中国恶性肿瘤发病及死亡情况

中国恶性肿瘤死亡全国抽样调查自 1992 年底开始,历时三年,结果显示:全国抽样地区恶性肿瘤占死亡原因的第二位;死亡率为 108.39/10 万,占总死亡人口的 17.94%,其中男性高于女性,分别为 134.99/10 万(占总死亡的 20.49%)和 80.23/10 万(占总死亡的 14.68%);前十位恶性肿瘤的死亡率依次为胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、直肠癌肛门癌、白血病、子宫颈癌、鼻咽癌、女性乳腺癌、膀胱癌。合计死亡率为 95.83/10 万,占全部恶性肿瘤死亡的 88.41%。

城市抽样地区恶性肿瘤死亡率为 112.57/10 万,占总死亡的 20.59%,其中男性为 139.89/10 万,占总死亡的 23.49%,女性为 83.29/10 万,占总死亡的 16.84%。前十种恶性肿瘤死亡率水平依次为肺癌、肝癌、食管癌、肺癌、直肠癌肛门癌、白血病、子宫颈癌、鼻咽癌、女性乳腺癌、膀胱癌。合计死亡率为 96.39/10 万,占全部恶性肿瘤死亡的 90.16%。

农村抽样地区恶性肿瘤死亡率为 106.91/10 万,占总死亡率的 17.12%,其中男性为 133.24/10 万,占总死亡的 19.56%,女性为 79.16/10 万,占总死亡的 14.02%。前十种恶性肿瘤死亡率水平依次为胃癌、肝癌、食管癌、肺癌、直肠癌肛门癌、白血病、子宫颈癌、鼻咽癌、女性乳腺癌、膀胱癌。合计死亡率为 96.39/10 万,占全部恶性肿瘤死亡的 90.16%。

1992 年中国恶性肿瘤死亡结果显示:我国恶性肿瘤死亡率为 108.39/10 万,男性高于女性,城市略高于农村。造成我国人口死亡的主要恶性肿瘤是胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、直肠癌肛门癌、白血病、子宫颈癌、鼻咽癌、女性乳腺癌、膀胱癌。前五位恶性肿瘤死亡率城乡差别大。城市前五位恶性肿瘤依次为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、直肠癌肛门癌,而农村则依次为胃癌、肝癌、食管癌、肺癌和直肠癌肛门癌。

据我国卫生部报告,1999 年我国癌症死亡已居人口死亡原因的首位。1999 年城市地区恶性肿瘤死亡率为 140.47/10 万,其中男性为 169.58/10 万,女性为 110.05/10 万。大城市恶性肿瘤死亡率为 148.90/10 万,其中男性为 178.98/10 万,女性为 117.69/10 万。中、小城市恶性肿瘤死亡率为 110.70/10 万,其中男性为 136.91/10 万,女性为 82.61/10 万。农村地区恶性肿瘤死亡率为 111.57/10 万,其中男性为 137.60/10 万,女性为 84.27/10 万。一类农村地区恶性肿瘤死亡率为 137.07/10 万,其中男性为 172.87/10 万,女性为 100.85/10 万。二类农村地区恶性肿瘤死亡率为 102.41/10 万,其中男性为 122.73/10 万,女性为 77.49/10 万。三类农村地区恶性肿瘤死亡率为 105.84/10 万,其中男性为 131.27/10 万,女性为 78.34/10 万。

2004 年 4 月,我国卫生部发布 2003 年中国卫生事业发展情况统计公报,癌症死亡已居中国城市居民死亡原因的第一位,城市居民每年死于恶性肿瘤的人数高达 134.5/10 万。恶性肿瘤也成为中国农村居民死因的第一位,农村居民每年死于恶性肿瘤的人数为 95.7/10 万。

总之,近年来我国城市和农村居民的癌症死亡率均呈上升趋势,其中,肺癌死亡率的上升最为迅速,在城市和农村中分别上升了 29.38% 和 47.73%。此外,肝癌、结肠癌、乳腺癌和膀胱癌死亡的上升趋势也较明显。

第二章 肿瘤生物学

随着分子生物学和细胞生物学理论和技术的发展,人们对癌症的认识已经进入一个崭新的阶段。目前研究认为,细胞癌变是多基因协同、多步骤发生的结果。在外界自然物质的作用下,细胞内遗传物质发生结构变化,从而使正常细胞获得新的遗传学特征,转变为癌细胞,表现为细胞增殖能力增强和分化能力减弱或异常。癌基因的激活、抑癌基因的失活、细胞周期调控机制的紊乱、肿瘤血管的生成是癌症的一些重要特征,本章将加以简要的介绍。

第一节 肿瘤生长的细胞生物学

通过对体外培养的动物和人类肿瘤细胞的观察,以及通过病毒感染、辐射或化学致癌物对正常细胞的体外转化的研究,人们逐步认识到肿瘤细胞有别于正常细胞的一些细胞生物学特性。

一、肿瘤细胞的形态学特征

肿瘤细胞的大小和形态不一,胞核的大小、形状及染色不一致,核质比例增加甚至倒置,核分裂象常增多,可出现病理性核分裂象。

二、肿瘤细胞的生长特点

1. 接触抑制的丧失 当体外培养时,正常细胞在培养基表面形成单层细胞群,但细胞间相互接触时,细胞分裂和运动即停止,这就是接触抑制(contact inhibition)。恶性肿瘤细胞即使相互接触仍能无序地生长、堆集,在培养基上形成多层细胞群,细胞间信号转导的调节作用丧失。

2. 生长的黏附依赖性丧失 当体外培养时,细胞必须直接接触或黏附于固体培养基表面才能生长,此现象称为生长的黏附依赖性。恶性肿瘤细胞失去这一特点,在液体或半固体(如软琼脂)中也能生长。纤维连接蛋白是一种黏附于生长基表面的重要蛋白,已发现恶性肿瘤的纤维连接蛋白明显减少。

3. 生长需求降低 培养基中的小牛血清浓度不低于5%才适宜正常细胞增殖,当浓度低于1%时,细胞虽能存活,但却不能增殖。而恶性肿瘤细胞对血清成分的需求降低,表现出自主生长的特点。恶性肿瘤细胞可以产生生长因子及其受体,有关这一过程的假说称为“恶性肿瘤自分泌刺激假说”。

4. 细胞永生性 正常细胞在体外传代培养中,分裂增殖到一定程度即停止增殖,而恶性肿瘤细胞则表现出无限增殖能力,称为“永生性”,目前认为端粒酶的重复表达在这一过程中起了关键作用。

第二节 肿瘤基因

肿瘤基因的发现是肿瘤研究领域的一次革命。癌基因与抑癌基因的研究近年来进展迅速,癌

基因已发现了 100 多个,抑癌基因的数量也逐渐增多,达十几个。它们的发现为进一步研究癌症的发生机制以及基因治疗,提供了有力的证据和目标。

一、癌 基 因

癌基因是由一类正常的、具有多种类型的基因(原癌基因)在 DNA 结构变化后功能异常激活而形成的。癌基因家族包括调控细胞增殖、分化及凋亡的基因。

(一) 癌基因蛋白产物分类

根据其基因产物在细胞内的定位和生物学功能可分为如下几种类型:

1. 生物因子相关蛋白 PDGFB/sis, INT2, HSTE1/HST1。
2. 酪氨酸蛋白激酶
 - (1) 受体样酪氨酸蛋白激酶: EPH, EGFR/ERBB, FMS, KIT, MET, HER2/NEU, YRK。
 - (2) 非受体酪氨酸蛋白激酶: ABL, FPS/FES。
 - (3) 膜连非受体酪氨酸蛋白激酶: SRC, FGR, FYN, HCK, LCK, YES。
3. 缺乏蛋白激酶活性的受体 MAS。
4. 膜连 G 蛋白 HRAS, KRAS2, NRAS, GSP, G1P2。
5. 胞质内丝氨酸蛋白激酶 BCR, MOS, PIM1, RAF/MIL。
6. 丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸蛋白激酶 Sty。
7. 胞质调节因子 CRK。
8. DNA 结合蛋白(转录因子)或大多数位于核内的蛋白 FOS, JUN, ETS, MYC, MYR, REL, ERBA。
9. 线粒体膜因子 BCL2。
10. 功能未知 LCO。

(二) 原癌基因的活化

有些原癌基因在发育成熟的个体内不表达(如 c-erbB2),但在癌变细胞中表达;有的表达本来应该受到严密的控制(如 c-myc),而在癌变细胞中不受控制;有些则是产物的作用发生了改变。所有这些都是因为正常的原癌基因转变成了具有致癌作用的癌基因。这种变化,就称为癌基因的激活。

原癌基因的活化主要包括以下几种方式:前病毒插入、癌基因突变、染色体易位(基因重排)和癌基因扩增。

(三) 几种主要类型的癌基因

1. v-sis v-sis 最初从引起猴肉瘤的反转录病毒中分离出来,它编码的蛋白质中包含与血小板源性生长因子(PDGF)同源的氨基酸序列,而 PDGF 具有促进纤维结缔组织细胞(如成纤维细胞)生长的功能。

2. erb-B2 erb-B2 癌基因又名 Her2/neu,是表皮生长因子受体家族中的一个成员。erb-B2 具有酪氨酸激酶活性,将其下游蛋白磷酸化后发挥重要的调节功能。在乳腺癌病人中,erb-B2 的基因扩增和蛋白过度表达常提示预后不良。近来,针对 erb-B2 蛋白的单克隆抗体——Herceptin(赫赛汀)用于治疗 erb-B2 过度表达和接受标准化疗后疾病进展的乳腺癌病人取得了令人鼓舞的结果。

3. ras ras 癌基因家族编码产物是 P21,其胞内端具有 GTP 酶活性,能调节细胞生长。GTP 酶可以阻断 P21 的促进生长功能。ras 癌基因突变,导致 GTP 酶活性降低,从而使 P21 失去正常的调节功能。许多人类肿瘤中都有 ras 癌基因的点突变激活,如结肠癌、肺癌、髓性白血病等。

4. myc myc 基因家族在人类肿瘤中的活化方式首次在 Burkitt 淋巴瘤中发现,可通过染色体易位而活化,最常见的是通过第 8 号染色体和第 14 号或第 2 号染色体间易位。myc 蛋白产物定位于核内,作为转录因子参与控制细胞生长,促进基因的表达。已发现在小细胞肺癌中有 c-myc 癌基因扩增,而有 c-myc 癌基因扩增的细胞增殖速度更快。在神经母细胞瘤中,有 n-myc 癌基因扩增,并且 n-myc 癌基因扩增是神经母细胞瘤的重要不良预后因素。

5. abl abl 与人白血病的发生密切相关。人慢性髓性白血病中 90% 以上都存在染色体易位 t(9;22),出现 ph1 染色体。这一易位导致原本位于第 9 号染色体的 abl 原癌基因易位到第 22 号染色体称为 bcr。由 bcr-abl 基因编码的蛋白具有酪氨酸激酶活性,能够调节生长因子刺激的细胞增殖。

6. bcl-2 bcl-2 与细胞凋亡相关,由染色体易位 t(14;18)易位而激活,其基因表达在淋巴瘤中具有特异性,并且 bcl-2 的过度表达与肿瘤耐药性相关。

二、抑癌基因

抑癌基因是正常细胞生长、增殖和分化的负性调节因子。当人们对癌基因的认识越来越深的时候,同时也认识到,一些肿瘤的发生可能是由于缺少“抑制”基因,即缺少在正常情况下抑制转化基因表达的基因所引起的,从而引出了抑癌基因的概念。与癌基因不同,抑癌基因一般只有当其两个等位基因都缺失或失活时才会致癌,因而又称为隐性癌基因。在目前已发现的抑癌基因中,研究最多的是 Rb 和 p53 基因。下面介绍几种常见的抑癌基因。

1. Rb 基因 是第一个被克隆的抑癌基因。1971 年,Knudson 系统研究了有时呈显性遗传的儿童视网膜母细胞瘤,提出了著名的肿瘤“两次突变”的假说。他认为,家族性视网膜母细胞瘤的发生是在受精妊娠时一个 Rb 位点发生突变,而另一次突变则发生于体细胞。散发型患者两次突变都发生于体细胞。Rb 基因有磷酸化及去磷酸化两种状态,随细胞周期阶段不同而变化。调节 Rb 功能最重要的磷酸化事件发生在 G₁ 期和 S 期交界处,磷酸化可使 Rb 与细胞内蛋白形成复合物的能力丧失。在病毒转化的宿主细胞中,腺病毒 E1A、SV40T 抗原、HPV E7 蛋白可与 Rb 蛋白结合并使其失活,同时发现细胞中也存在与上述 DNA 病毒蛋白在结构和功能上类似的蛋白,也可与低磷酸化的 Rb 蛋白结合,说明 DNA 病毒蛋白与 Rb 蛋白形成复合物后可使细胞摆脱 Rb 的负调节控制,使细胞表型发生变化,这可能是病毒的致癌机制之一。Rb 基因的异常主要表现为等位基因缺失和基因突变。除视网膜母细胞瘤外,Rb 基因的异常也常见于小细胞肺癌、骨肉瘤、乳腺癌、原发性肝癌中。

2. p53 基因 是基因研究最为广泛深入的肿瘤基因之一。p53 基因定位于人类第 17 号染色体短臂上,编码 53kDa 的内磷酸化蛋白。现已明确 p53 是细胞周期负性调节因子,与细胞周期的调控、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能有关。p53 基因分为野生型和突变型两种,野生型 p53 蛋白具有广谱的肿瘤抑制作用。p53 基因的缺失和突变已被证实与许多肿瘤的发生有关。存在 p53 异常的肿瘤包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、骨肉瘤、黑色素瘤等等。

3. p16 基因 是 Kamb1992 年在黑色素瘤细胞中运用染色体杂合性丢失分析中发现的。该基因位于 9p21 区,有三个外显子,两个内含子,外显子序列全长 8.5kb,编码蛋白质是分子质量为 15.84kD 的单链多肽,故得名 p16 基因,又称为多肿瘤抑制基因 (multiple tumor suppressor 1, MTS1)。p16 能与 cyclin-D 竞争性结合 CDK4,它与 CDK4 结合后抑制 PRb 的磷酸化,使其不能与转录因子分离,转录因子失活,阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期,从而抑制细胞增殖,阻止细胞生长。在正常情况下,两者处于平衡状态,当 p16 基因异常而不能正常表达时,cyclin-D 与 CDK 优势结合,细胞周期失控,细胞过度增殖。p16 基因在胶质瘤、黑色素瘤、食管癌、肺癌、肝癌等肿瘤中存在较高频率的异常。

4. DNA 修复基因 最近,抑癌基因家族又增添了一位新成员——DNA 修复基因。这一家族的成员可对外界因素,诸如射线、化学物质等引起的基因损伤进行修复。近来,在结肠癌和乳腺癌中,观察到了 DNA 修复基因作为抑癌基因发挥作用。在家族性结肠癌中,发现 DNA 修复基因中的等位基因的突变,其中包括 PMS1, PMS2, MLH1, MLH2 和 MLH6。同样,在家族性乳腺癌中,发现参与 DNA 修复的 BRCA1 或 BRCA2 的突变。

第三节 人类肿瘤的多阶段模型

关于细胞转化、转化细胞基因类型及表型,以及转化机制的研究为癌症的早期诊断及开发新的治疗手段开辟了广阔的前景。但是,这些研究多基于体外试验,还缺乏体内组织的相关细胞生物学资料。在组织内,癌症的多阶段发展过程包括癌症的触发、促进、进展,成为具有侵袭力的原发肿瘤,以及接下来的转移事件。

人类结肠癌的发生及发展过程中所发生的分子事件,为理解癌症的细胞生物学基础提供了一个很重要的模型。由于结肠癌的演进具有很明确的形态学时相,就有可能确定这种类型的肿瘤中基因突变发生的顺序。正常的结肠黏膜最初由上皮增生发展成为良性的腺瘤 I、II、III 级,再经腺癌发展为转移癌。Vogelstein 等研究了无癌变和有癌变的腺瘤以及结肠癌标本中抑癌基因与癌基因的变化,发现腺瘤中有 ras 基因突变和抑癌基因 APC 及 DCC 丢失,在腺癌中有 ras 基因突变以及抑癌基因 APC、DCC 与 p53 丢失。结肠肿瘤的发生似乎是由于抑癌基因 APC 的杂合性丢失而开始的,APC 的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。在良性腺瘤中常常有其中一个细胞发生 ras 癌基因突变而导致进一步的克隆性发展。随后发生的抑癌基因 DCC 和 p53 缺失促进了从良性到恶性的发展过程。从腺瘤到癌的演进过程中还伴有 DNA 损伤修复基因的突变以及 DNA 甲基化状态的改变,因此,结肠癌变的过程是一个多基因参与、多步骤的过程。这一认识为早期癌症的诊断以及遏制、逆转癌症的发生提供了重要的分子靶向参考。

癌症的发展过程还具有很多其他的重要特征,其中包括肿瘤细胞的异质性、肿瘤血管生成、肿瘤与宿主的相互作用等。

一、肿瘤细胞的异质性

大多数恶性肿瘤最初虽然属于单克隆起源,但它在不断增殖演进至临床明显的肿瘤,由于瘤细胞遗传性状的不稳定性(来自基因突变或缺失等)而不断的变异,造成该肿瘤内瘤细胞亚群表型的多样性,诸如瘤细胞的侵袭性、生长速率、转移能力和抗肿瘤药物的敏感性等,这些瘤细胞亚群