

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

肿瘤学概论

主编 季加孚

An Introduction to Oncology



北京大学医学出版社

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

肿瘤学概论

An Introduction to Oncology

主 编 季加孚

副主编 罗荣城 徐向英 步召德

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

包永星 (新疆医科大学)	刘 联 (山东大学齐鲁医院)
步召德 (北京大学医学部)	罗荣城 (南方医科大学)
曹邦伟 (首都医科大学)	马秀梅 (内蒙古医科大学)
曹素梅 (中山大学)	潘凯枫 (北京大学医学部)
邓大君 (北京大学医学部)	钱朝南 (中山大学)
季加孚 (北京大学医学部)	文庆莲 (四川医科大学)
李 疆 (中山大学)	徐向英 (哈尔滨医科大学)
李贵新 (潍坊医学院)	张文敏 (福建医科大学)

北京大学医学出版社

ZHONGLIUXUE GAILUN

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤学概论 / 季加孚主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2016. 1
ISBN 978-7-5659-0770-8

I. ①肿… II. ①季… III. ①肿瘤学 - 医学院校 -
教材 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 317093 号

肿瘤学概论

主 编: 季加孚

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 杨 杰 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 850mm × 1168mm 1/16 印张: 17 字数: 474 千字

版 次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0770-8

定 价: 32.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程伯基

秘书长 陆银道 王凤廷

委 员 （按姓名汉语拼音排序）

- | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 白咸勇 | 曹德品 | 陈育民 | 崔慧先 | 董 志 |
| 郭志坤 | 韩 松 | 黄爱民 | 井西学 | 黎孟枫 |
| 刘传勇 | 刘志跃 | 宋焱峰 | 宋印利 | 宋远航 |
| 孙 莉 | 唐世英 | 王 宪 | 王维民 | 温小军 |
| 文民刚 | 线福华 | 袁聚祥 | 曾晓荣 | 张 宁 |
| 张建中 | 张金钟 | 张培功 | 张向阳 | 张晓杰 |
| 周增桓 | | | | |

序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5 + 3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳 柯杨

2013年11月

前言

恶性肿瘤的发病率不断攀升，不论在全球范围，还是在中国，都已成为严重威胁人类健康的首要疾病。近年来，肿瘤的临床和基础研究不断深入，突破性进展不断涌现。分子生物学和现代医学的发展，正在改变肿瘤的治疗模式，肿瘤学已经成为医学领域最为热门的学科。与之相对应，肿瘤学也成为了一门独立的临床医学课程。北京大学医学出版社在中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材中，适时增加了《肿瘤学概论》，恰恰满足了肿瘤学教学的迫切需求。

《肿瘤学概论》的编写遵循教材编写的总体思路，同时贯彻“简明”“精要”的原则，将十分庞杂的肿瘤学基础和临床知识凝练成一本本科教材。希望通过本教材的学习，帮助学生熟悉肿瘤发生的流行病学、病因、生物学行为和预防措施；掌握肿瘤临床、病理、内镜等诊断方法，理解手术、化学治疗、放射治疗、生物免疫治疗等肿瘤多学科综合治疗。我们希望本教材能够为医学生将来从事肿瘤诊治和研究工作奠定基础。

本教材的编者們都是在临床、教学和科研第一线工作的学者。在本职工作之余，他们挤出时间参与本教材的编写。本教材的出版凝结着他们的辛勤和汗水。在此向他们表示感谢！

限于编者的学识与能力，本书肯定会存在不足和缺憾，恳请广大师生批评、指正，以便我们不断地修订和完善。

季加孚

2015年8月

目 录

第一章 绪论	1	第三节 遗传性因素	46
第一节 肿瘤学基本概念	1	一、肿瘤的家族聚集现象	47
一、肿瘤的定义	1	二、家族性或遗传性肿瘤	47
二、肿瘤的良、恶性	2	三、遗传性肿瘤综合征	47
第二节 肿瘤学发展史	3	第四章 肿瘤恶性生物学行为	50
一、临床肿瘤学发展的历史	3	第一节 肿瘤的恶性临床行为	50
二、肿瘤基础研究发展史	5	一、在原发器官无限生长、占位	50
第三节 基础研究和临床诊疗现状	6	二、转移到远隔器官	50
一、肿瘤基础研究现状	6	三、诱导宿主出现恶病质	50
二、肿瘤临床诊疗现状	7	四、诱发严重感染	51
第四节 展望	8	五、破坏邻近的大血管	51
第二章 肿瘤流行病学	10	第二节 肿瘤的生物学特征	51
第一节 肿瘤流行病学定义及内容	10	一、基因组不稳定性	51
一、肿瘤流行病学的研究内容	10	二、能量代谢异常	53
二、肿瘤流行病学的主要应用	10	三、无限制地分裂	54
范围	10	四、生长因子信号转导通路持续	55
第二节 肿瘤的流行趋势	11	激活	55
一、全球恶性肿瘤发病的总体趋势	11	五、逃逸生长抑制	55
二、我国恶性肿瘤发病趋势	12	六、抗拒细胞死亡	56
第三节 肿瘤流行病学研究方法	14	七、迁移、侵袭和转移能力	56
一、描述流行病学	14	八、逃逸免疫攻击	56
二、分析流行病学	16	九、诱导肿瘤相关的炎症反应	57
三、实验流行病学	17	十、诱导肿瘤血管生成	58
第四节 肿瘤分子流行病学	19	第三节 肿瘤细胞的增殖与凋亡	60
一、肿瘤病因与癌变发生机制	19	一、肿瘤细胞的增殖	60
二、致癌物暴露的检测	19	二、肿瘤细胞的凋亡	65
三、肿瘤遗传易感性	20	第四节 肿瘤细胞的迁移、侵袭与	70
第三章 肿瘤病因学	22	转移	70
第一节 肿瘤病因学概述	22	一、肿瘤转移的过程	70
第二节 环境因素	23	二、肿瘤转移的器官选择性	72
一、肿瘤病因的分类	23	三、上皮-间质转化、间质-上皮	74
二、化学因素	26	转化与肿瘤转移	74
三、物理因素	31	四、肿瘤转移相关基因与肿瘤转移	76
四、生物因素	38	第五节 展望	81

第五章 肿瘤预防	82	一、肿瘤分子病理学诊断的意义	128
第一节 肿瘤的一级预防	82	二、基因改变与人类肿瘤	129
一、保护环境,减少和消除致癌因素	82	第五节 肿瘤标志物	132
二、改变易患癌症的生活方式	86	一、肿瘤标志物概述	132
三、化学预防剂的应用	87	二、肿瘤标志物分类	133
第二节 肿瘤的二级预防	91	三、肿瘤标志物常用的检测技术	139
一、防癌健康教育	91	四、多种肿瘤标志物联合应用	139
二、肿瘤的筛查	92	第八章 肿瘤影像诊断	141
三、癌前病变的治疗	97	一、肿瘤的超声影像诊断	141
四、早期癌症的合理治疗	98	二、肿瘤的 X 线影像诊断	141
第三节 癌症的三级预防	98	三、肿瘤的 CT 影像诊断	143
第六章 肿瘤临床诊断	100	四、肿瘤的 MRI 影像诊断	145
第一节 早期诊断	100	五、肿瘤的分子影像和放射性核素影像诊断	148
一、早期诊断的意义	100	第九章 肿瘤内镜诊断	151
二、早期诊断的病种及对象	101	第一节 医用内镜分类组成及作用	151
三、肿瘤早期发现的途径	101	一、按发展及成像构造分类	151
四、肿瘤早期发现工作的现状与前景	102	二、按功能分类	151
第二节 病史和体格检查	103	三、医用内镜系统组成	151
一、询问病史	103	四、内镜诊断的作用	151
二、体格检查	106	第二节 主要器官的内镜诊断检查	152
第三节 肿瘤的临床分期	110	一、上消化道内镜检查	152
一、肿瘤的分级及分类	110	二、结肠镜检查	153
二、TNM 分期	111	三、内镜逆行胰胆管造影检查	154
三、其他分期	113	四、消化道超声内镜检查	155
四、分子诊断对分期的影响	113	五、纤维支气管镜检查	156
五、肿瘤分期进展	114	六、消化道胶囊内镜检查	158
第四节 肿瘤诊断的其他辅助检查方法	115	七、腹腔镜检查	158
第七章 肿瘤病理诊断	116	八、胸腔镜检查	159
第一节 肿瘤的命名和分类	116	九、膀胱镜检查	159
一、肿瘤的命名	116	十、阴道镜检查	160
二、肿瘤的分类	117	十一、宫腔镜检查	160
第二节 肿瘤的形态学	121	第三节 常见肿瘤内镜诊断	161
一、肿瘤的生长方式和形态学	121	一、食管癌	161
二、良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	123	二、胃癌	162
第三节 肿瘤的病理学诊断	124	三、大肠癌	162
一、细胞病理学诊断	124	四、肺癌	163
二、组织病理学诊断	126	五、膀胱肿瘤	164
第四节 分子病理学诊断	128	六、宫颈癌	164

第十章 肿瘤外科治疗165**第一节 肿瘤外科的基本原则165**

一、明确病理诊断165

二、临床分期是外科治疗的基础165

三、手术适应证与禁忌证165

四、无瘤原则166

五、手术风险评估与并发症166

第二节 肿瘤外科的种类166

一、根治性手术166

二、姑息性手术166

三、保全器官功能与生活质量167

第三节 肿瘤外科的地位和作用167

一、预防作用168

二、诊断作用168

三、治疗作用168

四、重建与康复169

第四节 肿瘤外科的展望169

一、肿瘤外科的领域扩展169

二、手术微创化169

三、手术方案的个体化169

四、肿瘤外科与其他学科的交叉融合170

第十一章 肿瘤化学治疗171**第一节 细胞周期和肿瘤化疗药物171**

一、细胞周期171

二、化疗药物与细胞周期的关系172

三、化疗药物与肿瘤细胞增殖周期的关系173

第二节 抗肿瘤药物的分类173

一、干扰核酸生物合成的药物173

二、破坏DNA结构和功能的药物175

三、嵌入DNA干扰核酸合成的药物176

四、干扰蛋白质合成的药物177

五、影响激素功能的抗肿瘤药物178

六、靶向药物178

第三节 抗肿瘤药物的常见不良反应

和处理179

一、血液学毒性180

二、消化系统毒性181

三、泌尿系统毒性184

四、呼吸系统毒性185

五、心血管系统毒性186

六、神经系统毒性187

七、皮肤及其附件毒性188

八、过敏反应190

九、其他不良反应192

第四节 与细胞毒化疗有关的辅助

药物193

一、造血生长因子193

二、5-羟色胺受体拮抗药193

三、氯磷汀194

四、美司钠194

五、亚叶酸钙194

六、双膦酸盐类194

第五节 抗肿瘤药物合理使用的一般

原则194

一、严格把握适应证, 确保用药

安全194

二、合理配伍195

三、剂量合理195

四、规范化与个体化结合195

五、换药与重复用药195

六、合理应用辅助药物196

第十二章 肿瘤放射治疗197**第一节 放射物理学197**

一、放射线的种类197

二、放射治疗常用的治疗方法和设备198

三、放射治疗的剂量学概念202

第二节 放射生物学202

一、细胞和组织水平的生物学效应202

二、放射线治疗肿瘤的基本原理205

第三节 常见恶性肿瘤的放射治疗原则

及适应证206

一、放射治疗的适应证与禁忌证206

二、放射治疗的种类207

第四节 放射反应及放射损伤209

一、放射反应209

二、放射损伤210

第五节 放射肿瘤学进展211

一、放射治疗与分子靶向治疗211

二、放射治疗与射线增敏剂211

第十三章 肿瘤免疫与生物治疗	213	三、姑息治疗的方式	243
第一节 肿瘤生物治疗的定义与分类	213	四、姑息治疗的伦理学问题	244
第二节 肿瘤免疫逃逸与免疫治疗	214	五、姑息治疗的主要作用	244
一、肿瘤免疫逃逸	214	第四节 肿瘤的营养支持	245
二、免疫治疗	217	一、肿瘤患者营养不良的发生机制	245
第三节 其他肿瘤生物治疗	228	二、肿瘤患者营养不良的后果	246
一、单克隆抗体	228	三、肿瘤的营养治疗	247
二、抗血管生成药物	231	四、小结	248
三、小分子靶向药物	233		
四、细胞周期抑制药	234	第十五章 肿瘤多学科综合治疗与临床研究	249
五、肿瘤生物化疗	235	第一节 肿瘤多学科综合治疗与个体化治疗	249
六、结语	235	一、肿瘤多学科综合治疗	249
		二、肿瘤的个体化治疗	250
第十四章 肿瘤其他治疗	236	三、临床试验的分期	251
第一节 肿瘤介入治疗	236	四、临床试验的法规规范	252
一、经导管动脉内化疗	236	第二节 肿瘤转化医学研究	253
二、经导管动脉栓塞	237	一、基本概念与发展概况	253
第二节 肿瘤的局部治疗	239	二、肿瘤转化医学研究的应用范围	254
一、肿瘤消融治疗	239	三、转化医学在肿瘤研究中的应用实例	255
二、 ^{125}I 放射性粒子插植法治疗中、晚期肿瘤	240		
三、局部注射化疗药物治疗肿瘤	241	中英文专业词汇索引	257
四、管腔扩张成形及支架置入	241	主要参考文献	259
第三节 肿瘤的姑息治疗	242		
一、姑息治疗的三阶段原则	243		
二、姑息治疗的内容	243		

第一章 绪 论

第一节 肿瘤学基本概念

一、肿瘤的定义

肿瘤是机体在各种致癌因素的作用下,局部组织的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、代谢方式和功能。一般来说,肿瘤生长旺盛,并且呈持续性生长。根据肿瘤对人体的危害程度可将其分成两大类:良性肿瘤和恶性肿瘤。恶性肿瘤是当前严重影响人类健康、威胁人类生命的主要疾病之一。

根据世界卫生组织 2012 年的统计数据,全球恶性肿瘤年新发病例约 1410 万人,因恶性肿瘤死亡约 820 万人,恶性肿瘤患病人数约 3260 万人。其中,发展中国家占比例较大。新发病例的 57% (约 800 万人)、死亡病例的 65% (约 530 万人) 和患病病例的 48% (约 1560 万人) 都发生在发展中国家。

我国是世界上癌症发病和死亡人数最多的国家。目前,每年发病人数在 150 万~180 万,死亡约 120 万人,占我国人口总死亡数的 15%,是我国 20~64 岁人口的第一位死因。据统计,我国男性发病率前十位的恶性肿瘤中,肺癌、肾癌、大肠癌和脑癌呈上升趋势,其中肾癌上升幅度最大,累计上升 111.72%;食管癌、胃癌、肝癌则出现了下降趋势,其中食管癌下降幅度最大。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,其中宫颈癌降幅最大。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,这值得引起人们的重视。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。而且随着工业化、人口老龄化进程加快以及环境污染的日益严重,癌症发病率还有继续上升的趋势。

在各种不良因素的长期作用下,人体内正在发育或成熟的正常细胞,出现过度增生或异常分化而形成的新生物,就叫肿瘤。也就是说,肿瘤是由于外界各种因素,如不良饮食习惯、营养卫生条件差,以及物理、化学、生物等不良刺激,在机体失去调节和控制功能的情况下,所产生的一群不符合人体正常结构和生理功能的过度增殖的细胞集团。这些肿瘤细胞由于生长繁殖速度快,又无正常细胞的形态与功能,故而使正常组织和器官被破坏,功能受损,直至人体生命遭到威胁。肿瘤在其发病过程中,有不同的生长方式,常见的生长类型包括:

(1) 膨胀性生长:肿瘤细胞在分裂、繁殖、生长过程中不断膨胀增大,在肿瘤外周形成一层纤维组织包膜,与正常组织有明确界限,如纤维瘤、脂肪瘤等。良性肿瘤一般都以这种方式生长。

(2) 外生性生长:生长在皮肤或黏膜上的肿瘤,常向体表或腔内突出,形成外凸式的肿块,如食管平滑肌瘤、早期皮肤鳞状细胞癌等。良性和恶性肿瘤都可以这种方式生长。

(3) 浸润性生长:肿瘤细胞在正常细胞或组织间侵蚀性蔓延,与正常组织相互交织,彼此无界限,瘤体外更无完整的纤维包膜,如肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤多以这种方式

生长。

二、肿瘤的良、恶性

根据肿瘤的生物学特征和其对人体的危害,将肿瘤分为良性和恶性两大类。由于其在细胞形态、病理组织特点、起病及病程经过、治疗、预后等方面截然不同,所以,区别良、恶性肿瘤对诊断和治疗具有重要的意义。良、恶性肿瘤的区别主要鉴于以下三点:①良性肿瘤生长速度缓慢,有时可停止生长,肿瘤细胞呈膨胀性生长,常有包膜形成。因此与周围正常组织分界清楚,不粘连,包块偏软,移动度大,很少发生出血、坏死;恶性肿瘤生长速度快,多以浸润性和外生性方式生长,常无包膜形成,且与周围组织分界不清,多不能推动,常发生坏死、出血或溃疡。②良性肿瘤的组织分化程度好,异型性小,肿瘤细胞与周围正常组织细胞结构很近似,极少有细胞核分裂现象;恶性肿瘤的组织分化程度不好,异型性大,肿瘤细胞与周围正常组织细胞形态差异大,可见病理性细胞核分裂现象。③良性肿瘤不转移,治疗后很少复发,对人体的危害较小,主要是瘤体的局部压迫和阻塞作用带来的影响;而恶性肿瘤可发生转移,治疗后常复发,对机体的危害除压迫和阻塞带来的不良后果外,还可以破坏组织引起出血、感染,甚至造成恶病质。要准确判定所患肿瘤是良性还是恶性,是恶性肿瘤中的癌还是肉瘤,必须从病理检查中才能得到答案。

应该注意的是,有些良性肿瘤也可能发生出血、阻塞通道(如食管平滑肌瘤向食管腔内生长增大引起管腔狭窄,出现进食不畅、哽噎等症状)、损害器官功能(如颅内良性肿瘤可因压迫和阻塞导致颅内压升高)等并发症,加之少数良性肿瘤可以发展为恶性肿瘤,因此,对任何类型的肿瘤都不能忽视。

恶性肿瘤具有恶性特征可从以下几个方面说明。从组织形态上看,癌细胞幼稚,与正常细胞截然不同,且形态不一、大小不等、排列紊乱、染色深浅极不一致。从生长方式上看恶性肿瘤细胞以浸润性方式生长繁殖,侵犯正常组织器官且彼此交错,肿瘤无包膜或包膜不明显。从转移途径来看,恶性肿瘤可以通过三种途径扩散至身体其他部位。第一种是经淋巴转移:癌细胞在发病部位通过淋巴管内的淋巴液扩散到淋巴结。如鼻咽癌多伴有颈淋巴结肿大,肺癌及食管癌可有肺门纵隔淋巴结转移,妇科肿瘤多有盆腔淋巴结肿大等。第二是血行转移:癌细胞侵入血管,通过血液循环扩散到全身各部位,在所侵犯的器官组织中继续繁殖成病灶。如肺癌通过血液扩散到肝、脑、骨骼,乳腺癌易发生骨骼和肺转移,骨肉瘤可转移到肺部等。第三种是种植性转移:肿瘤表层的癌细胞脱落到其他部位继续生长。如胃癌外侵至胃浆膜后,癌细胞可能会脱落至腹腔、卵巢或直肠膀胱陷凹继续繁殖成新的病灶。乳腺癌手术时,脱落的癌细胞可能种植在胸壁上,引起种植性转移。

从患者临床症状和体征来看,恶性肿瘤患者可感觉乏力、食欲缺乏、体重减轻、低热或全身不适等。局部可有疼痛、出血、压迫阻塞、感染、淋巴结肿大或出现包块等。待患者出现严重消瘦无力、发热、贫血、卧床不起时,肿瘤多已发展到晚期了。

在中国,各地区恶性肿瘤的发病率并不一致,常见而又重要的恶性肿瘤有肺癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、肝癌、宫颈癌、乳腺癌、白血病、恶性淋巴瘤、鼻咽癌等。肿瘤可发生在任何年龄组,且随着年龄的增长患恶性肿瘤的危险增加,恶性肿瘤的多发年龄段为55~70岁,75岁以后有所下降(白血病在儿童期有一发病高峰,然后降低,以后再随年龄而有所增加)。近年来,乳腺癌、胃癌、肺癌等有发病年轻化的趋势,患者越年轻,肿瘤的恶性度越高。恶性肿瘤的发病率一般是男性高于女性,男性易患上消化道和呼吸道恶性肿瘤,女性易患乳腺癌、生殖器官恶性肿瘤和甲状腺癌,其他肿瘤男女发病率近似。

肿瘤在人体内生长的范围以及肿瘤细胞组织的分化程度,临床上通常用临床分期和肿瘤细胞分级来划分。临床分期是指肿瘤在人体侵犯的解剖范围,过去将肿瘤分为早期、中期和晚

期,但界限模糊,科学性差。目前国内外统一采用国际抗癌联盟制定的TNM分期法,T表示原发肿瘤,根据原发肿瘤的侵犯程度或者大小,由小到大依次用 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 表示;N表示区域淋巴结转移情况,从少到多依次用 N_0 、 N_1 、 N_2 和 N_3 表示;M表示肿瘤远处转移,从无到有依次用 M_0 和 M_1 表示。根据TNM的内容进行分期,一般划分为四个期别,分别用I期、II期、III期、IV期表示。比如乳腺癌 $T_1N_1M_0$,表示原发瘤最大径在2cm或2cm以下,腋下活动的转移淋巴结,没有远处转移,因此 $T_1N_1M_0$ 为II期乳腺癌。肿瘤的临床分期关系到确定治疗原则和方法,也为判断预后提供参考。

肿瘤细胞的分化程度用四个级别表示,即I级、II级、III级、IV级。一般来说癌细胞形态越接近正常其分化程度越好,细胞生长速度相对较慢。若为IV级则癌细胞分化程度较差,生长速度较快。临床上根据癌细胞分级考虑肿瘤的生物学行为,为治疗及预后提供参考。

第二节 肿瘤学发展史

一、临床肿瘤学发展的历史

从有癌症记载的历史来看,它已经陪伴了人类数千年之久,古希腊医生西普克轮特曾认为癌症是体液失衡的结果,现在我们知道癌症实质上应归咎为基因结构与功能的异常。回首过往,人们对癌症的认识终于从盲人摸象跨越到了管中窥豹。这其中,有很多值得我们记住的东西。

在西方,cancer(癌)一词出现甚至较medicine(医学)早,cancer来源于拉丁文crab(蟹),取其意于形似蟹,张牙舞爪,无限制地浸润生长,向外周扩散且难以除净。这就是说“癌”是一种癌症,是一组疾病,其特征为异常细胞的失控生长,并由原发部位向其他部位播散,这种播散如无法控制,将侵犯重要器官和引起衰竭,最后导致死亡。中文“癌”字最早见于宋代所著的《卫济宝书》之中,而用来翻译并特指cancer则是19世纪末、20世纪初之事。而科学的肿瘤学始于19世纪显微镜发明之后。进入20世纪以来,由于自然科学的发展,带动了整个医学领域的飞跃。基础理论研究的飞跃和新技术的问世,使肿瘤学成为一门独立的学科,并进而有若干分支。近代肿瘤学分为三大范畴:肿瘤的流行病学与预防、肿瘤的临床诊断与治疗 and 肿瘤的基础研究。

1858年,德国病理学家魏尔啸(Virchow)在其经典著作《细胞病理学》一书中首先指出:“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”。同期,光学显微镜问世。由此,组织病理学奠定了癌的现代诊断基础。

20世纪40年代,出现了脱落细胞学,加上50年代电子显微镜的应用,使肿瘤的病理诊断提高到细胞和亚细胞水平。而内镜的应用发展、X线和造影剂的进步,放射性核素扫描技术、脉冲反射式超声仪以及选择性血管造影技术的问世,使肿瘤临床诊断水平有了实质性提高。20世纪60年代免疫学的进步,导致以甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)为代表的肿瘤标记研究兴起;70年代以计算机断层扫描(computerized tomography, CT)为代表的影像学的新兴及其在80年代的突飞猛进,以及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术等,已经使肿瘤诊断进入“亚临床期诊断”,使得1cm甚或0.5cm的内脏恶性肿瘤也能被查出。近年来,正电子发射断层扫描(positron emission computerized tomography, PET)的问世,对肿瘤的临床诊断与治疗产生了巨大的影响。

古代虽有对癌症的治疗,但现代治疗癌症的三大主要方法——手术、放疗与化疗,均创立于19世纪末期或20世纪初期。

在肿瘤的治疗中,手术是第一个可用的治疗手段。1809年,McDowell Ephraim 在没有使用麻醉药的情况下摘除了一个卵巢肿瘤,这为肿瘤可以通过手术治疗提供了证据。1846年 John Collins Warren 第一次公开使用麻醉药的报道以及 1867 年 Joseph Lister 引入的消毒技术为 19 世纪到 20 世纪间许许多多的“第一例”外科癌症手术铺平了道路。这些具有创新精神的外科医生甚至表示任何部位的肿瘤都可以通过手术切除。

对肿瘤手术最深远的影响发生在 1894 年,William Stewar Halsted 医生将乳腺癌根治术引入到肿瘤手术治疗当中来。他施行该手术是基于乳腺癌以离心的方式从原发肿瘤向周围组织扩散这一假设而进行的。Halsted 建议整体切除周围组织,甚至切除累及肱骨的组织。尽管缺乏证据支持,整体切除似乎仍然成了公认的“癌症手术”。不过整体切除这种手术方式遭到了一位叫 Bernard Fisher 的外科医生的质疑。基于啮齿动物肿瘤试验,Fisher 提出乳腺癌早期是通过血液和淋巴传播的。他推测淋巴结受累仅仅是一个广义的疾病蔓延的迹象。根治性乳房切除术对小的肿块切除范围过大,对已经发生转移的大的肿块则切除范围过小。

在一系列由 Fisher 领导的美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组实施的临床试验中,他明确指出如果手术辅以化疗、放疗或联合化放疗,乳腺癌根治术和单纯切除肿瘤就没有什么差别。Fisher 的研究同时表明,范围较小的根治手术加化疗或者放疗同样可以降低复发率。这些研究革命性地改变了乳腺癌的治疗,癌症手术也变得更加有效,复发率更低。

放射治疗起步晚一些,放射治疗的年代开始于 1895 年,伦琴(Röntgen)当时发现了 X 射线;Pierre Curie 和 Marie Curie 于 1898 年发现了镭,该发现加速了放疗的进展。1928 年,分割放射治疗治愈了头颈部肿瘤,这是放疗的一个里程碑。现代放射治疗开始于 1950 年,引入了放射性钴远距离治疗。此后,借助于计算机技术的进步,放疗科医生可以精确地把电子束的能量定位到肿瘤所在部位而不伤及周围正常组织。手术和放疗已经成为更有效的手段。

但是,无论肿瘤手术切得多么彻底、放射治疗有多么好,或者用多高的放射剂量,通过手术、放疗或者两者结合治疗肿瘤,都只能使大约 1/3 的肿瘤治愈。

此后,化疗开始登上历史舞台。Paul Ehrlich 是 19 世纪末 20 世纪初利用化疗药物治疗癌症的第一人。自从 20 世纪初建立移植肿瘤的动物模型后,研究人员开始致力于在小鼠模型中建立可靠的能预测抗人类肿瘤活性的筛选系统。然而,他们的努力大部分没有成功。部分原因是测试人类新基因的能力有限。这期间有两件事为抗癌药物的未来带来了希望:1943 年耶鲁大学的研究人员用氮芥对淋巴瘤进行了治疗以及 1948 年 Farber 研究所的报道认为叶酸可以诱导儿童白血病的暂时缓解。1955 年,上述两个发现激起了国际其他研究机构开发抗肿瘤药物的热情。在这之后,肿瘤化疗在争议声中启动。在这期间科学家取得的重大进步包括 20 世纪 60 年代中期有确凿的证据表明联合化疗可以治疗儿童白血病和成人分化成熟的霍奇金淋巴瘤。

手术和放疗联合辅助化疗的治疗方案表明化疗有缓解症状的效果。医生们开始接受了化疗。20 世纪 70 年代中期,乳腺癌辅助化疗的两个具有里程碑意义的研究发表:一个来自 NSABP,1975 年 Fisher 和他的同事测试了一个单一的化疗药物方案。另一个来自意大利,1976 年 Bonadonna 对一个综合化疗药物方案进行了测试。后一个研究评估的是由美国 NIH 开发的一个组合化疗方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶),该研究是和米兰癌症研究所合作的。尽管可手术的乳腺癌患者大部分来自美国,但是当时美国却没有大的研究中心愿意把化疗作为辅助治疗。这两项研究的结果呈阳性,研究得以继续进行。到 1991 年,在化疗药物、激素、更好的早期诊断工具以及精心设计的临床试验的帮助下,乳腺癌的死亡率开始下降。

另一方面,乳腺癌辅助治疗的成功对其他癌症(如大肠癌)的术后药物治疗也有借鉴意

义。比如借助早期诊断、预防和辅助治疗的力量,在过去的40年中,大肠癌的死亡率已经下降了40%。

癌症治疗的另一个巨大革新发生在2006年,Druker等研究了靶向治疗药物(伊马替尼)在分子异常的慢性粒细胞白血病治疗中的疗效。该项研究证明针对特定异常分子的靶向治疗可以把某些癌症转变成可控制的慢性疾病。现在癌症靶向治疗的主要研究内容就是寻找针对特定分子的靶向药物。最近,利用靶向药物在治疗一些难治性肿瘤方面取得了相当的进展,其中就包括黑色素瘤、胃癌和肺癌。

手术、化疗和放疗是治疗癌症的三驾马车。在过去的40年中,免疫治疗也成为癌症治疗的重要组成部分。19世纪80年代科学家发现了抗体,尽管免疫学研究已经开展了将近100年,但是对癌症治疗的效果仍不明显。1975年,Khler和Milstein通过培养融合的骨髓瘤细胞和小鼠正常免疫B细胞的方法研制抗体,能够大量获得单一的抗体使抗体治疗癌症获得成功。自从1997年美国FDA批准利妥昔单抗治疗B细胞淋巴瘤以来,很多其他类型的抗体也获得了批准,这些抗体大部分是通过抑制肿瘤细胞表面生长因子受体来发挥作用的。

20世纪60年代初,虽然无法控制体外的T细胞严重妨碍了肿瘤免疫的研究,但明确了是细胞免疫而不是体液免疫在实验癌症的免疫杀伤中起重大作用。1976年T细胞生长因子(后来称为白细胞介素-2)的发现具有开创性意义,它刺激了之后大量关于这方面的试验以及人类癌症细胞免疫反应的研究。1985年,使用白细胞介素-2治疗转移性黑色素瘤和肾癌后复发的研究第一次清楚地表明,免疫治疗可抑制侵袭性转移性疾病的复发。白细胞介素-2在1992年被批准用于治疗转移性肾癌、1998年用于治疗转移性黑色素瘤。随着免疫治疗的深入研究以及广泛应用,免疫治疗成为癌症治疗的第四驾马车。

目前,肿瘤治疗已经进入综合治疗的时代。单独的某一种治疗方法,各有其长处,也有其不足。如果适当综合,就能发挥出较好的疗效。所谓综合治疗,是指根据患者的机体情况、肿瘤的病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋向,有计划、合理地应用现有手段,以期较大幅度地提高治愈率和改善患者的生活质量。综合治疗方案常需要多学科医师针对患者的具体情况,充分讨论后才可以决定。

二、肿瘤基础研究发展史

人类在与癌症斗争过程中所取得的进步,首先应归功于基础研究的进步,基础研究是提高肿瘤临床诊疗水平的根源。

19世纪显微镜的应用奠定了对肿瘤组织细胞水平的了解。1889年,在小鼠体内诱发出肿瘤,从而建立了实验动物肿瘤学的基础。20世纪初,肿瘤家族史被认为可能与遗传有关,并认识到煤灰、鼻烟可致癌。1902年,Freiben报道放射学医生的手因辐射诱发皮肤癌,这是关于肿瘤病因的最早记载。1911年发现了Rous肉瘤病毒,55年后Rous等因此获诺贝尔奖。1914年Boveri提出染色体异常与肿瘤有关。1914年,Yawagiwa和Ichikawa提出慢性机械或化学刺激可致癌,翌年用煤焦油成功地在兔耳诱发皮肤癌,开创了化学诱癌的实验研究。此后,肿瘤的基础研究进入了迅速发展时期。从内容和时间上,可分为四个阶段。

第一阶段是整体水平的研究阶段,时间上是从20世纪初至20世纪50年代,研究的主要成果包括:证明了化学物质、射线、病毒等外源因素和甾体激素等内源因素确能诱发动物肿瘤;发现了肿瘤形成过程中的促癌因素;不同动物、不同品系对同一致癌物有不同的反应,提示遗传因素参与肿瘤形成过程;建立了各种肿瘤的动物实验模型。总之,这个时期所提供的主要信息可概括为:肿瘤的发生是一个多因子、多步骤的复杂生物学过程,而肿瘤的自然发展史可以分为致癌、促癌和肿瘤的演进这三个不同而又连续的过程。这个规律已被临床观察和研究所验

证,证明人类和实验动物的肿瘤在发生和发展大体上是一致的。

第二阶段是细胞水平的研究阶段,应用体外培养的癌细胞系细胞和正常细胞进行。在时间上,大体包括 20 世纪 50—70 年代的工作。这个阶段的主要成果可概括为:肿瘤细胞在细胞增殖和细胞分化两个生物学过程之间的调节控制上发生了异常,使肿瘤细胞不断生长分裂而不发生功能分化。肿瘤细胞有易变性,包括核型、生长速率、分化程度、营养需求和浸润转移行为等方面的变异。肿瘤细胞的易变性在体外、体内的研究中以及在临床肿瘤中都有发现,它构成了肿瘤细胞的异质性,其根源是肿瘤细胞遗传的不稳定性。

第三阶段是分子遗传学研究阶段,始于 20 世纪 70 年代中期。随着 DNA 重组技术、基因转移技术和杂交瘤技术等相继建立和发展,生命科学已进入了新的历史阶段。主要研究趋向是分析肿瘤细胞的遗传改变,包括染色体易位、重排以及基因的点突变、扩增、重排和缺失等改变,寻找这些改变和肿瘤的发生、发展及肿瘤细胞生物学特性的因果关系。发现并深入研究癌基因、抑癌基因,证明了肿瘤发生是多因子、多基因作用和多步骤的演变过程。

第四阶段是后基因组学研究阶段。分子肿瘤学是肿瘤研究发展到今天的一个特征。基础研究已经并正在日益深远地促进临床肿瘤学的发展,并在肿瘤的预防中起重要作用。21 世纪伊始,经过全世界生物学和医学家的协作攻关和共同努力,终于绘制出人类基因草图。现今已经进入后基因组时代,对癌基因与抑癌基因、肿瘤生长因子与肿瘤生长抑制因子、癌细胞的逆转、抑制肿瘤转移、肿瘤间质、肿瘤血管形成与抑制、耐药基因、生物治疗、嵌合抗体的靶向治疗、基因治疗以及综合治疗理论的进一步深入研究,使肿瘤的预防和治疗发生了巨大变革。

第三节 基础研究和临床诊疗现状

一、肿瘤基础研究现状

肿瘤的发生是环境因素和遗传因素相互作用的结果。肿瘤进化各阶段由多基因联合作用所致,并非由单基因决定。不同基因产物相互作用的模块及其模块间调控研究是当今肿瘤生物学研究的主要内容之一。单核苷酸多态性、蛋白质组学、生物芯片技术应用是分子肿瘤学研究的热点内容。分子肿瘤学与临床科学结合将使恶性肿瘤研究取得突破性进展。

在研究层次上,肿瘤基础研究的微观化趋势将更加明显。在注重微观研究的同时,宏观的协作研究,特别是前瞻性研究和肿瘤现场工作将更加受到重视。未来临床肿瘤学的特征是生物学和临床的结合。今后几年,肿瘤生物学研究在多个方面将会取得显著进步,从而促进肿瘤的诊断和治疗,造福患者。

随着人类基因组计划的完成和癌症基因组解剖计划(cancer genome anatomy project)的成功实施,与特定肿瘤相关的基因逐渐明确。肿瘤发生、发展相关因子的多样性说明,绝大多数恶性肿瘤的发生、发展很可能取决于特定的基因表达谱,及其基因表达产物间的复杂相互作用,而非某一(或几个)基因的表达性状。因此,肿瘤与相应正常组织或癌前病变差异表达基因的鉴定,以及基因的相互作用研究,仍将是今后的一个研究热点。

由单基因改变所致的家族性遗传性肿瘤综合征所占比例不到所有肿瘤的 1%,绝大多数肿瘤的发生是环境因素与肿瘤易感因素共同作用的结果。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是肿瘤遗传易感性的物质基础之一。同样,肿瘤易感性是由一组基因不同多态性的组合效应所造成的,不同基因不同多态位点的作用是不同的。期望一个基因的多态性来解释肿瘤易感性是不切实际的。因此,精心设计和正确处理数据是分析基因多态性与特定肿瘤发生及发展相关性的基础。下列一些基因应该是分析的首要目标:①化学致癌代谢相关酶

基因；② DNA 损伤修复相关酶基因；③细胞增殖分化和凋亡相关基因；④机体抗肿瘤免疫及其相关基因；⑤激素敏感肿瘤的激素受体基因。SNP 已成为研究热点。我国特有的民族基因组中 SNP 筛查正在进行中，但远没有形成大规模系统研究。

基因的功能最终是通过蛋白质来表达的。蛋白质组学方法为鉴定肿瘤恶变、转移的物质基础提供了强有力的工具。肿瘤蛋白质表达谱的研究又会成为今后肿瘤生物学研究的又一重点。基因组序列、基因表达谱和蛋白质表达谱的对比分析，对阐明基因表达的调控非常重要。蛋白质比核酸更加复杂。蛋白质合成以后，要进行多种形式的翻译后修饰，如磷酸化、糖基化、乙酰化、硫酸化等。一个基因并非编码一个蛋白质，而是可以编码多个不同的蛋白质。因此，蛋白质组较之基因组要复杂得多，不仅数量庞大，而且蛋白质还会对其所处环境发生的改变进行应答，包括改变它们在细胞中的定位、被裂解成片段、调节它们的稳定性以及改变它们所结合的物质等。蛋白质总是与细胞中同该蛋白质一起完成一定生物学功能的其他蛋白质一起出现。质谱仪与酵母双杂交技术的结合将为解决蛋白质相互作用发挥巨大作用。从研究单基因与肿瘤的关系转向通过阐释多基因产物相互作用的模块（module），将有助于解决肿瘤的发生和发展问题。肿瘤中不同模块间的相互作用是肿瘤发生、发展的基础。模块犹如网络中的局域网，由多个局域网构成的互联网既具有个体的特异性，又具有肿瘤的特异性。可以预测，模块及其调控研究将成为今后一段时期研究肿瘤发生、发展机制的主要内容之一。

生物芯片（biochip）技术是近年才发展起来的生物技术系列，主要包括基因芯片、蛋白质芯片和组织芯片。不同的芯片具有不同的功能，它解决了一个高通量问题。临床上可用于肿瘤的诊断、分类和药物选择。肿瘤的分子分类将解决传统病理组织学分类和分型不能解决的问题，为实施正确、有效的治疗提供基础。目前芯片的制作成本很高，其结果的可靠分析还不够简便，离临床应用还需要有一定的时日。但可以相信，芯片的实际应用将会对肿瘤临床产生革命性的影响。

目前，分子生物学研究的成果正在极大地推动肿瘤学的研究，但不可否认，离全面阐明肿瘤发生、发展的机制，仍有很大的距离。

二、肿瘤临床诊疗现状

随着对肿瘤基础和临床研究的不断深化和拓展，对肿瘤的基础和发生、发展机制有了更加全面的认识，肿瘤临床诊疗的手段和方法也越来越丰富。近年来，肿瘤标志物的发现迅速增加，临床检测的技术和水平在迅速提高，超微、超敏的检测技术正逐渐应用于临床，分子和基因学水平的生物检测技术迅速成为肿瘤行为学临床评估和生物学治疗的重要依据。基于计算机背景的肿瘤影像学检查技术也快速发展，解剖和功能影像学的有机结合，进一步提高了肿瘤影像诊断的质量和水平。腔内超声技术的临床应用领域越来越广，尤其在消化道肿瘤应用方面已成为早期肿瘤治疗和局部分期的重要手段。临床治疗学的发展令人鼓舞，治疗技术的水平越来越高，治疗过程的标准化概念逐渐得到重视，传统外科治疗、放疗、化疗的水平、能力、内容和方法都发生了很大的变化。精准放疗、标准化综合化疗、精细化外科手术等新技术不断得到推广和应用。借助现代影像技术支持的各种介入性治疗方法和技术迅速发展和普及，并成为临床常用的治疗手段。肿瘤领域的腔镜外科手术正逐步成为肿瘤外科的常规技术之一。靶向、生物免疫治疗技术的研发和临床投入方兴未艾。可以说，当今医学在肿瘤临床诊疗过程中可供选择的方法和手段越来越多。

同时，多种医学模式共同参与、多种医学手段有机整合、多个治疗过程有序连贯已经成为肿瘤治疗的一种基本意识。根据肿瘤发生、发展过程的基本规律，更加科学地整合、应用现有的手段和技术，给予患者更加切合实际、更加全面、更加系统、更加完整和科学序贯的综合治