

恶性肿瘤 生物治疗学

EXING ZHONGLIU
SHENGWU ZHILIAOXUE

◆ 主 编 / 刘林林 龚守良 程 颖 孙宝胜



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

EXING ZHONGLIU SHENGWU ZHILIAOXUE

恶性肿瘤生物治疗学

主 编 刘林林 龚守良 程 颖 孙宝胜

副主编 (以姓氏笔画为序)

王志成 王铁君 尹光浩 刘 念

杨艳明 姜玉珍 龚平生



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤生物治疗学/刘林林等主编. —北京:人民军医出版社, 2013.11
ISBN 978-7-5091-7151-6

I. ①恶… II. ①刘… III. ①癌—生物疗法 IV. ①R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 259929 号

策划编辑:李玉梅 文字编辑:魏新陈鹏 责任审读:王三荣

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8746

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/16

印张:29.25·彩页 1 面 字数:843 千字

版、印次:2013 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—1500

定价:185.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



主编简介



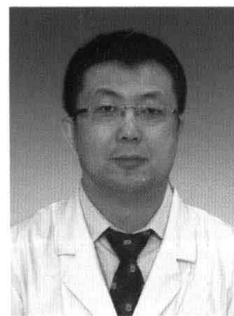
刘林林 吉林大学附属第二临床医院生物治疗中心主任、肿瘤微创治疗中心主任,教授,博士研究生导师。兼任中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会委员、中华医学会放射医学与防护学会青年专业委员会副主任委员、长春市医学会肿瘤学专业委员会主任委员、吉林省医师协会肿瘤专业委员会常委、吉林省放射医学与防护学会常务委员、吉林省放射治疗专业委员会委员、长春市医学会肿瘤放射治疗学专业委员会副主任委员。获省科学技术进步二等奖 1 项,省青年科学技术奖和市级科学技术进步奖多项。



龚守良 吉林大学教授、博士研究生导师,享受国务院特殊津贴。曾任或现任吉林大学卫生部放射生物学重点实验室主任、放射生物学教研室主任、吉林省核学会理事长和名誉理事长、中华预防医学会放射卫生专业委员会常委、国家自然科学基金委生命科学部评审组专家及中华医学科技奖评审委员会委员。获省部级科技进步奖、教学成果奖、优秀学术论文奖、优秀著作和教材奖 10 余项。

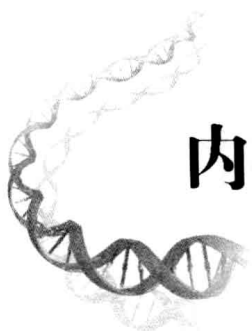


程颖 吉林省肿瘤医院院长、吉林省肿瘤研究所所长,教授、博士研究生导师,卫生部突出贡献中青年专家,享受国务院特殊津贴。兼任吉林省抗癌协会理事会理事长、中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)副主任委员、CSCO 小细胞肺癌专业委员会主任委员、CSCO 中国抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会副主任委员、全国医师定期考核肿瘤专业编辑专业委员会副主任委员、国家卫生计生委常见肿瘤规范化诊疗专家组成员、中国医师协会肺癌培训专业委员会副主任委员、吉林省医师协会肿瘤医师分会主任委员、吉林省医学会肿瘤专业委员会主任委员。获吉林省科技进步奖一等奖 1 项,吉林省自然科学学术成果奖一等奖 1 项,吉林省科技进步二等奖 2 项,三等奖 3 项。曾获全国“五一劳动奖章”“全国三八红旗手”“中国医师奖”等多个奖励和荣誉称号。



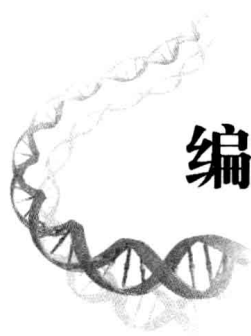
孙宝胜 放射医学博士,吉林省肿瘤医院妇瘤放疗科主任,副主任医师。兼任中国抗癌协会放疗专业委员会青年委员,吉林省抗癌协会妇瘤专业委员会副主任委员,长春市医学会第十二届理事会理事,长春市朝阳区政协委员等职。

获吉林省科技进步二等奖 2 项,吉林省科技进步三等奖 1 项。2010 年获“吉林省第三层次创新拔尖人才”。其领导的妇瘤放疗科在宫颈癌治疗中采用的国际治疗计划系统及三维适形调强放疗、同步放化疗、三维后装联合插植治疗等技术在国内外居领先水平。



内容提要

肿瘤生物治疗是继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗技术,被专家认为是肿瘤综合治疗的重要模式,是安全而有效的治疗手段。本书综合国内外近年的生物治疗研究进展,结合作者的科研成果和临床实践经验编撰而成。全书共 21 章,系统阐述了肿瘤分类、分期及其病因,肿瘤相关学科基础,肿瘤生物治疗的 13 种方法,如肿瘤的细胞因子治疗、免疫与疫苗治疗、靶向治疗、干细胞治疗等。本书可作为肿瘤基础研究人员、临床医师和相关专业医学生的参考用书和课程教材。



编者名单

主 编 刘林林 龚守良 程 颖 孙宝胜

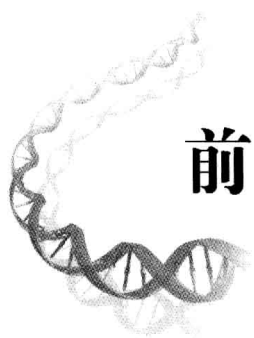
副主编 (以姓氏笔画为序)

王志成 王铁君 尹光浩 刘 念
杨艳明 姜玉珍 龚平生

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁宇霜	于鹏跃	王 欣	王 波	王 雷
王志成	王宏芳	王珍琦	王洪艳	王铁君
方 芳	尹光浩	曲志杰	刘 扬	刘 念
刘 颖	刘林林	刘威武	齐亚莉	关 锋
孙世龙	孙丽光	孙宝胜	李 戈	李金华
李函阳	李艳博	李新迪	杨艳明	吴嘉慧
邱 实	狄英波	张 天	张 奇	张 萱
张 楠	张伟静	张潮鹤	国 佳	金永龙
赵 刚	赵红光	南 钰	姜玉珍	贾晓晶
徐 爽	徐松柏	郭彩霞	龚平生	龚守良
梁 硕	程 颖	鲍 欣	管 薇	潘晨宇

秘 书 王志成 徐 爽



前 言

世界卫生组织最新数据显示,全球癌症发病率和死亡率都在逐年递增。而且,我国新发癌症病例占全球 20%,癌症死亡病例占 24%。因此,癌症已成为威胁人类健康的主要疾病之一,并已引起人们的高度重视。

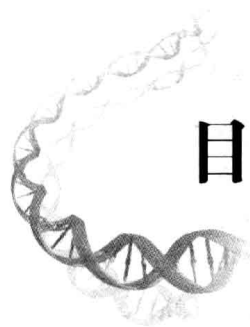
由于恶性肿瘤为多因素、多阶段和多基因疾病,对其研究与治疗将是一个渐进的较为漫长的过程。由于医学科学新技术、新理论和新概念的迅速发展,综合干预措施使肿瘤预防和治疗已经取得了许多令人瞩目的成果。在 21 世纪未来的 10 年中,癌基因与抑癌基因、肿瘤生长因子与肿瘤抑制因子、逆转癌细胞、抑制肿瘤转移和肿瘤血管形成、生物治疗、基因治疗及综合治疗等理论研究和实践,将为肿瘤防治带来不可估量的可观前景。

随着生物分子治疗技术和生物免疫实验技术的飞速发展,肿瘤生物治疗作为一种安全而有效的治疗手段,在肿瘤综合治疗中的作用越来越引起人们的关注,已逐步发展为继手术、化疗和放疗之后的第四大治疗方法,是一种新兴的、具有显著疗效的肿瘤治疗模式。肿瘤生物治疗具有提高肿瘤化疗、放疗的敏感性及减少肿瘤术后复发、转移的优势,是未来肿瘤治疗的发展方向,其前景广阔。

随着越来越多的生物治疗产品被批准并应用于临床,肿瘤生物治疗进入了迅猛发展阶段,已成为 21 世纪转化医学的重要组成部分。如何将肿瘤生物治疗与其他常规肿瘤治疗手段有机地结合起来,已成为目前肿瘤及其相关临床医生和研究人员迫切了解的问题,也是本书作者们的初衷。我们的团队结合基础研究和丰富的临床工作经验,搜集大量的最新相关文献,精心撰写了《恶性肿瘤生物治疗学》这一专著。该专著较系统全面地介绍了肿瘤的发生发展、肿瘤相关的基础理论研究、肿瘤生物治疗技术及其在临床各学科中的应用以及肿瘤生物治疗患者的临床护理等内容。本书中的不足和疏漏之处希望读者批评、指正,以便再版修订。

主 编

2013 年 4 月



目 录

第 1 章 绪论	(1)
第一节 肿瘤治疗的历史与现状	(1)
一、肿瘤治疗的历史	(1)
二、肿瘤治疗的现状	(2)
第二节 肿瘤生物治疗的发展	(2)
一、肿瘤免疫治疗的发展	(3)
二、肿瘤基因治疗的发展	(4)
第 2 章 肿瘤分类、分期及其病因	(9)
第一节 肿瘤的分类和分期	(9)
一、肿瘤的概念	(9)
二、肿瘤的分类	(9)
三、肿瘤的分期	(10)
第二节 化学病因	(11)
一、化学致癌物的分类	(11)
二、化学致癌作用的生物学特性	(13)
第三节 物理病因	(13)
一、电离辐射致癌	(14)
二、电磁辐射致癌	(14)
三、紫外线致癌	(15)
第四节 病毒病因	(16)
一、致癌病毒及其特性	(16)
二、RNA 肿瘤病毒及其致癌机制	(16)
三、DNA 肿瘤病毒及其致癌机制	(17)
第五节 遗传病因	(19)
一、不同遗传方式的肿瘤	(20)
二、基因组与肿瘤	(20)
三、DNA 甲基化与肿瘤	(21)
四、染色体异常与肿瘤	(24)
五、端粒和端粒酶异常与肿瘤	(26)
六、肿瘤发生的遗传学说	(28)
第 3 章 肿瘤相关学科基础	(31)
第一节 肿瘤细胞生物学	(31)
一、肿瘤细胞增殖动力学及增殖特性	(31)
二、细胞分化与肿瘤	(33)
三、细胞死亡与肿瘤	(34)
四、肿瘤细胞缺氧及再氧合	(35)
第二节 肿瘤病理学	(36)
一、肿瘤组织的形态特点	(36)
二、细胞的恶性转化	(37)
三、肿瘤细胞生长和扩散	(38)
四、肿瘤细胞侵袭及其机制	(40)
五、肿瘤细胞转移及其机制	(40)
第三节 肿瘤生物化学	(41)
一、肿瘤细胞代谢的生物化学	(41)
二、肿瘤细胞分化的生物化学	(43)
第四节 肿瘤免疫生物学	(43)
一、肿瘤抗原及其免疫原性	(44)
二、肿瘤抗体	(45)
三、机体对肿瘤的免疫应答	(46)
四、肿瘤免疫监视	(47)
五、肿瘤免疫逃逸	(48)
第五节 肿瘤分子生物学	(50)
一、癌基因	(50)
二、癌基因的分类与激活	(59)
三、肿瘤标志及其分类	(61)

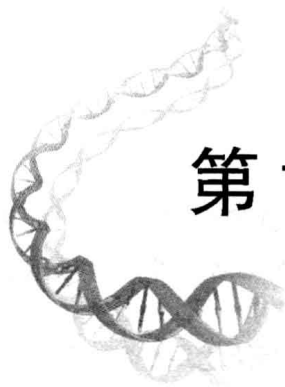
第4章 肿瘤基因治疗	(65)
第一节 基因治疗及其治疗途径和方法	(65)
一、基因治疗策略	(65)
二、肿瘤基因治疗	(66)
第二节 基因治疗载体	(66)
一、病毒介导的基因转移系统	(67)
二、非病毒介导的基因转移系统	(69)
三、基因治疗载体的有关问题	(74)
第三节 基因治疗中的基因表达	(76)
一、诱导基因表达系统	(76)
二、特异反应性启动子诱导表达系统	(77)
三、调控序列对基因表达的影响	(79)
四、目的基因体内长期表达	(80)
第四节 基因治疗中有待解决的问题	(80)
一、缺乏完善的载体系统	(80)
二、目的基因转染的靶向性及其表达调控	(81)
三、有效治疗基因的筛查	(81)
四、临床应用的安全性、伦理和专利权问题	(82)
第5章 反义基因、自杀基因及多耐药基因治疗	(86)
第一节 反义基因治疗	(86)
一、反义基因作用原理	(86)
二、反义基因治疗的分类	(86)
三、反义基因治疗的传输系统	(87)
四、反义基因治疗肿瘤	(88)
第二节 自杀基因治疗	(90)
一、自杀基因治疗机制	(90)
二、自杀基因治疗的有关基因	(90)
三、自杀基因治疗增强靶向作用	(92)
四、自杀基因的联合治疗	(93)
第三节 多药耐药基因治疗	(94)
一、多药耐药产生的机制	(94)
二、多药耐药的逆转	(97)
第6章 凋亡诱导基因治疗	(102)
第一节 TRAIL 基因治疗	(102)
一、TRAIL 的结构特点及表达调控	(102)
二、TRAIL 受体	(102)
三、TRAIL 诱导凋亡的机制	(103)
四、TRAIL 在肿瘤治疗中的应用	(104)
五、TRAIL 的安全性	(106)
第二节 Smac/DIABLO 基因治疗	(106)
一、Smac/DIABLO 的生物学特征及表达特点	(107)
二、Smac/DIABLO 促凋亡作用及机制	(107)
三、靶向 Smac/DIABLO 的肿瘤治疗	(108)
第三节 AIF 基因治疗	(109)
一、AIF 的生物学特征及其表达和定位	(109)
二、AIF 的功能	(109)
三、AIF 诱导细胞凋亡的机制	(110)
四、基于 AIF 的肿瘤治疗	(111)
第7章 抗肿瘤血管生成治疗	(114)
第一节 抗肿瘤血管生成肿瘤治疗理论	(114)
一、肿瘤血管生成	(114)
二、肿瘤血管生成的调控	(114)
三、肿瘤血管的病理生理	(115)
四、抗肿瘤血管生成治疗	(115)
第二节 血管内皮生长因子治疗	(116)
一、VEGF 家族成员及其受体	(116)
二、靶向 VEGF 及受体的肿瘤治疗	(116)
第三节 内皮抑素治疗	(117)
一、endostatin 的结构特点	(117)
二、endostatin 的组织分布及其抗血管生成作用	(117)
三、endostatin 与肿瘤治疗	(118)
第四节 血管抑素治疗	(119)
一、angiostatin 的结构及产生	(119)
二、angiostatin 抗肿瘤机制	(119)
三、angiostatin 的抗肿瘤作用	(120)

第 8 章 RNAi 与肿瘤治疗	(122)
第一节 siRNA 与肿瘤放射治疗	(122)
一、RNAi 和 siRNA 干扰	(122)
二、siRNA 与肿瘤放射治疗	(125)
第 9 章 肿瘤靶向治疗	(134)
第一节 肿瘤靶向纳米药物治疗	(134)
一、纳米药物	(134)
二、靶向纳米药物在肿瘤治疗中的应用	(135)
第二节 肿瘤靶向放射性药物治疗	(137)
一、放射免疫靶向治疗	(137)
二、受体介导的靶向治疗	(138)
三、放射性核素基因治疗	(138)
四、放射性核素微粒肿瘤组织间定向植 入治疗	(139)
第三节 基因重组免疫毒素的靶向治疗	(141)
一、免疫毒素及其治疗肿瘤的基本原理	(141)
二、免疫毒素治疗载体和弹头的选择	(142)
三、基因重组免疫毒素 LHRH-PE40 的 靶向治疗	(144)
第四节 多靶点联合阻断治疗	(139)
第五、多靶点联合阻断治疗	(139)
第六、抗新生血管靶向治疗	(140)
第 10 章 肿瘤的干细胞治疗	(148)
第一节 干细胞及其分类	(148)
一、干细胞	(148)
二、干细胞分类	(148)
第二节 成体干细胞表面标记及可塑性	(151)
一、成体干细胞表面标记	(151)
二、成体干细胞可塑性	(151)
第三节 基因修饰干细胞在肿瘤基因治 疗的作用	(152)
一、干细胞介导的基因治疗	(152)
二、胚胎干细胞在基因治疗中的作用	(153)
第四节 骨髓间充质干细胞与肿瘤	(153)
一、间充质干细胞转化形成恶性肿瘤 细胞	(154)
二、间充质干细胞移植促进肿瘤增殖和 生长	(154)
三、间充质干细胞移植抑制肿瘤增殖和 生长	(154)
第五节 造血干细胞移植与肿瘤	(155)
一、造血干细胞体外长期培养	(155)
二、造血干细胞定向诱导分化和扩增	(155)
三、造血干细胞移植	(156)
四、造血干细胞移植后免疫功能的重建	(157)
第六节 肿瘤干细胞及其靶向治疗	(157)
一、肿瘤干细胞的来源和特征	(157)
二、肿瘤干细胞的种类及分离和鉴定	(159)
三、针对肿瘤干细胞的靶向治疗	(161)
四、展望	(163)
第 11 章 肿瘤的中医药治疗	(167)
第一节 中医药对肿瘤认识的历史和 现状	(167)
一、中医药对肿瘤认识的历史	(167)
二、中医药对治疗肿瘤的新认识及发展 方向	(167)
第二节 抗癌中药的实验研究	(168)
一、人参皂苷的抗肿瘤作用	(168)
二、姜黄素的抗肿瘤及对辐射损伤的保 护作用	(169)
三、去甲斑蝥素合并放射治疗肿瘤	(171)
四、蝎毒对肿瘤细胞增殖的抑制作用	(172)

第 12 章 肿瘤基因放射治疗	(176)
第一节 肿瘤基因放射治疗的理论依据	(176)
一、利用辐射实现对转移基因体内表达的时空调控	(176)
二、辐射提高基因靶向转移的效率	(177)
三、基因治疗提高肿瘤对放射治疗的敏感性	(177)
第二节 肿瘤基因放射治疗进展	(178)
一、药物敏感基因系统与放射治疗的联合应用	(178)
二、肿瘤抑制基因与放射治疗的联合应用	(178)
三、免疫基因治疗与放射治疗的联合应用	(179)
四、辐射的敏感启动子与基因治疗	(180)
五、双(多)基因治疗与放射治疗的联合应用	(181)
六、放射保护性基因治疗	(181)
七、肿瘤基因放射治疗展望	(182)
第三节 肿瘤基因放射治疗实验技术	(183)
一、目的基因的获取	(183)
二、载体的连接	(184)
三、重组子导入宿主细胞技术	(186)
四、重组子的筛选和鉴定	(187)
五、基因的表达	(188)
六、RNA 干扰技术	(189)
第 13 章 肿瘤的综合治疗	(194)
第一节 肿瘤个体化综合治疗的原则与模式	(194)
一、肿瘤个体化综合治疗的原则	(194)
二、个体化病情判断	(198)
三、肿瘤个体化综合治疗的模式	(199)
第二节 肿瘤生物治疗与其他疗法的联合应用	(203)
一、肿瘤生物治疗与化疗联合应用	(203)
二、肿瘤生物治疗与放疗联合应用	(211)
三、肿瘤的生物治疗与手术联合应用	(215)
第三节 诱导分化与肿瘤治疗	(219)
一、诱导分化与诱导分化剂	(220)
二、肿瘤的诱导分化治疗	(222)
第 14 章 肺癌及胸(腹)腔积液的生物治疗	(229)
第一节 肺癌的生物治疗	(229)
一、病因	(229)
二、病理学分型	(229)
三、临床表现	(230)
四、诊断	(231)
五、临床分期	(232)
六、治疗	(233)
第二节 恶性胸(腹)腔积液的生物治疗	(247)
一、病因及发生机制	(247)
二、诊断	(247)
三、治疗	(248)
第 15 章 消化道肿瘤的生物治疗	(253)
第一节 食管癌的生物治疗	(253)
一、病因和发病机制	(253)
二、病理	(254)
三、临床表现	(255)
四、辅助检查	(255)
五、诊断与鉴别诊断	(255)
六、食管癌的分段、分类和分期	(256)
七、治疗	(258)
第二节 胃癌的生物治疗	(263)
一、病因与发病机制	(264)
二、病理	(265)
三、临床表现	(265)
四、诊断与分期	(266)
五、治疗	(267)
第三节 胃肠道间质瘤的生物治疗	(275)
一、临床病理特征及肿瘤危险分级	(275)
二、诊断	(276)
三、治疗	(276)
第四节 结直肠癌的生物治疗	(281)
一、病因	(281)

二、病理	(281)	五、分期	(283)
三、临床表现	(282)	六、治疗	(284)
四、诊断	(282)		
第 16 章 肝、胆和胰肿瘤的生物治疗	(292)		
第一节 原发性肝癌的生物治疗	(292)	四、临床分期	(304)
一、病因及生物学特点	(292)	五、诊断与鉴别诊断	(305)
二、临床表现	(292)	六、治疗	(306)
三、病理	(294)	第三节 胰腺癌的生物治疗	(308)
四、诊断与鉴别诊断	(294)	一、病因和发病机制	(309)
五、分期	(295)	二、病理及分期	(309)
六、治疗	(296)	三、临床表现	(310)
第二节 胆道肿瘤的生物治疗	(302)	四、辅助检查	(310)
一、病因及生物学特点	(302)	五、诊断与鉴别诊断	(310)
二、临床表现	(303)	六、治疗	(311)
三、疾病分型	(303)		
第 17 章 造血、血液及淋巴肿瘤的生物治疗	(317)		
第一节 多发性骨髓瘤的生物治疗	(317)	四、诊断	(326)
一、病因及发病机制	(317)	五、鉴别诊断	(328)
二、临床表现	(318)	六、治疗	(328)
三、诊断标准	(318)	七、生物治疗	(330)
四、病理类型	(319)	第三节 恶性淋巴瘤的生物治疗	(334)
五、临床分期	(320)	一、病因及发病机制	(334)
六、治疗	(320)	二、病理和分型	(335)
第二节 白血病的生物治疗	(323)	三、临床表现	(337)
一、病因和发病机制	(323)	四、辅助检查	(338)
二、临床表现	(324)	五、诊断及临床分期	(338)
三、辅助检查	(325)	六、治疗	(339)
第 18 章 泌尿生殖系统肿瘤的生物治疗	(347)		
第一节 前列腺癌的生物治疗	(347)	四、辅助检查	(358)
一、病因	(347)	五、诊断与鉴别诊断	(358)
二、病理及分类	(347)	六、临床分期	(359)
三、临床表现	(348)	七、治疗	(359)
四、辅助检查	(348)	第三节 膀胱癌的生物治疗	(363)
五、诊断与鉴别诊断	(349)	一、病因	(364)
六、临床分期	(349)	二、病理	(364)
七、治疗	(350)	三、临床表现	(365)
第二节 肾细胞癌的生物治疗	(355)	四、辅助检查	(366)
一、病因	(356)	五、诊断	(366)
二、病理	(356)	六、临床分期	(366)
三、临床表现	(357)	七、治疗	(367)

第 19 章 妇科肿瘤的生物治疗	(374)
第一节 乳腺癌的生物治疗	(374)
一、病因	(374)
二、病理	(374)
三、临床表现	(375)
四、辅助检查	(375)
五、诊断与临床分期	(376)
六、治疗	(377)
第二节 卵巢癌的生物治疗	(386)
一、病因	(387)
二、病理组织学	(387)
三、临床表现	(388)
四、辅助检查	(388)
五、诊断与鉴别诊断	(389)
六、临床分期	(389)
七、治疗	(390)
第三节 子宫颈癌的生物治疗	(399)
一、病因	(399)
二、病理	(399)
三、临床特征	(399)
四、诊断与鉴别诊断	(401)
五、临床分期	(401)
六、治疗	(402)
第 20 章 头颈及鼻咽部肿瘤的生物治疗	(409)
第一节 脑胶质瘤的生物治疗	(409)
一、病因及发病机制	(409)
二、病理	(410)
三、临床表现	(410)
四、诊断与鉴别诊断	(411)
五、治疗	(411)
第二节 头颈部鳞癌的生物治疗	(416)
一、病因和发病机制	(416)
二、病理	(417)
三、临床表现及诊断	(417)
四、治疗	(417)
第三节 鼻咽癌的生物治疗	(423)
一、病因	(424)
二、病理分类	(424)
三、临床表现	(424)
四、诊断与鉴别诊断	(425)
五、临床分期	(426)
六、治疗	(427)
第四节 甲状腺癌的生物治疗	(430)
一、病因	(430)
二、病理类型	(430)
三、临床表现	(431)
四、诊断与鉴别诊断	(431)
五、分期	(432)
六、治疗	(433)
七、预后	(435)
第 21 章 恶性黑色素瘤及肉瘤的生物治疗	(437)
第一节 恶性黑色素瘤的生物治疗	(437)
一、病因	(437)
二、病理分型	(437)
三、诊断	(438)
四、鉴别诊断	(439)
五、临床分期	(439)
六、治疗	(441)
第二节 软组织肉瘤与骨肉瘤的生物 治疗	(446)
一、病因及生物学特性	(447)
二、病理及临床分期	(447)
三、临床表现	(449)
四、诊断	(450)
五、治疗	(450)



第 1 章

绪 论

近几十年,随着经济的发展和社会的进步,人类疾病谱发生了明显的变化,多数传染性疾病得到了有效的控制;而慢性疾病,特别是肿瘤和心血管疾病等,成为严重威胁人类健康的主要疾病。因此,肿瘤防治将面临更大的挑战。恶性肿瘤(malignant tumor)是当前人类健康面临的主要威胁之一,而寻找其有效的治疗方案仍是国内外研究的热点。

第一节 肿瘤治疗的历史与现状

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下,局部组织细胞在基因水平上失去了对其生长的正常调控,导致异常增生而形成的新生物。人们认识肿瘤源远流长。早在 3500 年前殷墟出土的甲骨文中已有“瘤”字记载。2500 多年前,古希腊学者 Hippocrates 和 Galen 用 cancer 一词描述肿瘤,对肿瘤仅有初步的认识,但采取的治疗手段效果甚微。公元前 5—3 世纪,《黄帝内经》中对肿瘤病人的症状和发病原因作了一些阐述。然而,此后历经千余年,由于没有深入认识到肿瘤的病因和本质,其治疗手段也无进展。然而,现代肿瘤学的建立始于显微镜应用,也就是 17 世纪,人们对细胞,乃至肿瘤细胞有了一定的认识;到了 18 世纪后期,特别是 19 世纪后,人们对肿瘤病因逐步有了本质的认识,一些致癌理论相继得到确认,使肿瘤的治疗手段不断进展,疗效也越来越明显。

一、肿瘤治疗的历史

肿瘤治疗(oncotherapy,tumor therapy)经历了漫长的演变过程,即经历了以外治法为主的古代阶段,以内治法为主的中世纪阶段,以局部治疗为主的近代阶段以及向综合治疗演变的现代阶段。当前,肿瘤的治疗主要包括外科手术治疗、放射治疗、化学治疗及生物治疗等,并强调合理地选择综合治疗的模式。

古代,由于对内脏肿瘤缺乏了解,因而仅限于体表肿瘤的处理,即用外敷和烧灼的简易方法去除肿块。

在公元 200 年前,盖伦(Galen,公元 130—200 年)认为存在体内的体液全身流动,肿瘤可发生在机体的各个部位,因此,在外科去除局部肿瘤的同时,强调纠正“体液失调”为治疗肿瘤的主要途径。此后的 1000 多年,人们应用各种有机物或无机物,甚至用砷、锑、汞和铅等制剂治疗肿瘤,但无有效治疗的记录。

文艺复兴时期及其后,由于维萨里(Vesalius,1514—1564 年)出版《人体的结构》(*De Humani Corporis Fabrica*)一书而确立的解剖学基础,哈维(Harver,1578—1657 年)出版《心血运动论》(*The Movement of the Heart and the Blood*)一书而奠定的血液循环理论;特别是,显微镜的应用以及魏尔啸(Virchow,1821—1902 年)的细胞病理学的建立,乙醚麻醉和外科消毒法在临床的应用,促进了肿瘤外科学的发展。

二、肿瘤治疗的现状

进入 20 世纪后,人们认识到恶性肿瘤是一种全身性疾病,肿瘤的化学治疗得到了迅猛的发展,成为肿瘤治疗的三大手段之一。目前,肿瘤化疗的给药方法和途径以及联合化疗和辅助化疗等方面均取得了明显的进展。

在 20 世纪,随着肿瘤化疗发展的是肿瘤的放射治疗,也是肿瘤治疗的三大手段之一。20 世纪 80 年代后,随着计算机技术的飞速发展,使肿瘤放疗新技术不断出现,三维治疗计划系统、立体定向放疗和适形调强放疗等技术进一步降低了放疗的副作用,提高了放疗的效果,这也是 21 世纪放疗的发展方向。

20 世纪 60 年代后,随着生命科学的发展,分子生物学和肿瘤免疫学的深入,由肿瘤过继性免疫治疗、基因治疗和分子靶向治疗等而形成了肿瘤的生物治疗。并且,随着科学的进步,一些新的治疗方法应运而生,如冷冻技术(液氮冷冻和氩氦刀冷冻)、热疗技术(微波、射频消融、激光和全身热疗等)、介入治疗技术、超声聚焦技术和组织或器官移植技术等。这些新技术的应用,促进了肿瘤由单一治疗向综合治疗(synthetic therapy)发展;并且,强调了个体化综合治疗。

到了 21 世纪,肿瘤的治疗领域提出了一个新的概念,即肿瘤靶向治疗(targeted cancer therapy),并已证明肿瘤可以用特异性的药物来避免传统化疗的毒副作用。肿瘤靶向治疗分为器官靶向、细胞靶向和分子靶向治疗。癌基因的发现使肿瘤靶向治疗成为可能,引发了分子靶向治疗(molecular targeted therapy)这门学科。针对肿瘤的某些特异性分子靶点设计药物,进行抗肿瘤治疗,即分子靶向治疗,具有分子选择性、靶向性;能高效、选择性杀伤肿瘤细胞,具有非细胞毒性作用,可基本避免损伤正常组织;其特异性强,效果显著,具有调节作用和细胞稳定作用;临床研究中不一定要达到剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)和最大耐受剂量(maximum tolerated dose);毒性作用谱和临床表现与常用的细胞毒类药物有很大区别;与常规放疗和化疗合用可能有更好的协同作用。曲妥珠单克隆抗体是第一个用于分子靶向治疗的抗体,可以阻断表皮生长因子受体 2 的作用,发现其与常规化疗药物联合应用的效果明显优于单独应用化疗药物。另外,甲磺酸伊马替尼的出现进一步证实肿瘤靶向治疗的有效性。正是肿瘤靶向的出现,成为 21 世纪以来肿瘤治疗的新里程碑,已使许多肿瘤,包括乳腺癌、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、肾癌、白血病和胃肠间质瘤等患者生存延长,并在一定程度上实现了肿瘤诊疗的“个体化”。靶向免疫系统的治疗方法已成为实体肿瘤和血液系统肿瘤治疗的一种新的治疗手段,免疫治疗将很快整合至肿瘤的综合治疗。然而,由于实体肿瘤形成的机制复杂,多个正性和(或)负性调控因素影响肿瘤发生、发展和转归,分子靶向药物的近期疗效和联合化疗药物的研究结果仍存在诸多争议;同时,存在很多抗药性,出现耐药现象。

随着越来越多的靶向药物按照循证医学的原则,进入国际肿瘤学界公认的标准方案和规范,分子靶向治疗已成为现代肿瘤治疗策略中不可缺少的一部分,甚至可能取代传统的治疗方法,成为某些恶性肿瘤治疗的金标准。因此,人们相信,随着分子靶向治疗的发展,将使肿瘤的诊疗状况得到改善,较大幅度地提高治愈率;随着分子靶向治疗的不断推广和更多靶向药物的不断创新,肿瘤治疗必将跨入一个全新的时代。

第二节 肿瘤生物治疗的发展

肿瘤生物治疗已有 100 多年的历史。然而,近几十年来,由于细胞生物学、分子生物学、肿瘤免疫学和生物工程学等理论和技术的进展,肿瘤生物治疗已成为继手术、化疗和放疗之后的一种重要治疗手段,并且向纵深发展。肿瘤生物治疗是应用基因、小分子化合物(调节生物反应)、生物大分子(核酸和蛋白等)和细胞等,通过生物物质作用和机体防御功能,调节机体生物反应和干扰肿瘤的生物行为,以达到治疗肿瘤的目的。肿瘤生物治疗主要包括肿瘤免疫治疗、肿瘤基因治疗、细胞因子治疗和分子靶向治疗等。

一、肿瘤免疫治疗的发展

(一)肿瘤免疫治疗的历史

肿瘤生物治疗是在免疫治疗的基础上发展起来的。1891年,美国纽约纪念骨科医师 William B. Coley 创立的科莱毒素疗法,即用化脓链球菌和黏质沙雷菌的提取物代替原来用的细菌治疗肿瘤。因此,在18世纪出现了肿瘤生物治疗的雏形;后来,人们用短小棒状杆菌和卡介苗等治疗恶性肿瘤。在20世纪初(1902年),Leyden 和 blumenthal 首先进行全细胞肿瘤疫苗临床试验,并在以后的半个世纪均以肿瘤或其提取物治疗肿瘤,但其疗效未获肯定。进入50年代,Prehn 和 Klein 等应用化学致癌剂诱发小鼠肿瘤,初步证实具有肿瘤免疫原性的特异性移植抗原(tumor-specific transplantation antigen, TSTA)的存在。60年代,Burnet 提出了免疫监视理论。70年代,Kohler 和 Milstein 等建立了杂交瘤技术,人们又发现天然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell, NK 细胞)具有抗肿瘤活性。80年代,Rosenberg 等应用淋巴因子活化的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)和 IL-2 治疗肿瘤,开创了细胞因子和体细胞过继免疫治疗临床肿瘤病人的先河;后来,在应用细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)治疗肿瘤的基础上,又建立了 DD-CIK 和 HLA 半合子免疫细胞过继治疗技术。90年代,Boon 等成功分离了特异性细胞毒 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)识别生物人黑色素瘤抗原 MAGE-1,在肿瘤免疫学史上具有划时代意义;同时,建立了抗原呈递和免疫识别机制,阐明了 T 细胞活化的双信号模式,发展了树突状细胞免疫生物学理论,完成了人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)基因测序,这些成果使肿瘤特异性主动免疫跃上了新的台阶。

(二)肿瘤免疫相关重要理论的提出

随着基础免疫学发展和分子生物学技术在肿瘤免疫学领域研究中的广泛应用,有关肿瘤免疫学也得到空前的发展,对于免疫监视(immune surveillance)、免疫编辑(immunoediting)和免疫赦免(immune privilege)等理论的提出,不断地推动肿瘤免疫学及其治疗的发展和应用。

1. 免疫监视理论 早在1909年,Ehrlich 提出,癌细胞的突变累积可使免疫系统破坏癌细胞,清除改变的宿主成分,但在以后的一段时间这一观点并未得到足够的重视。进入20世纪50年代,Foley 证实,纯系小鼠诱发的肿瘤能在同系小鼠之间移植,形成移植瘤,如将其切除,小鼠对再次接种的肿瘤产生抵抗能力,使接种的肿瘤不再生长,或长到一定的大小便自行消退。60年代,Burnet 将上述观点系统化,提出了免疫监视理论,认为机体免疫系统具有十分完善的监视功能,能精确地识别“自己”和“非己”的成分,可清除外界侵入的各种微生物,排斥同种异体移植物,还能消灭机体内突变的细胞。随着基因打靶和转基因动物技术的成熟及高特异性单克隆抗体技术的发展,免疫监视理论在免疫缺陷小鼠模型中从分子水平得到明确的证实。免疫监视的作用关键在于识别和破坏那些在临床上不能识别的原位肿瘤;当肿瘤的生长超过机体免疫监视功能的控制时,肿瘤细胞可在体内继续生长,并形成肿瘤。

2. 免疫编辑理论 进入21世纪,Dunn 提出了免疫编辑理论,这是一个动态发展的过程,分为清除(elimination)、平衡(equilibrium)和逃逸(escape)3个阶段,形成了新一代肿瘤免疫治疗策略。这一过程的清除期是指免疫系统识别,并消除肿瘤;平衡期是指淋巴细胞或 IFN- γ 等因子对清除期末消除的肿瘤细胞进行选择性的杀伤,即识别和杀伤免疫原性强的肿瘤细胞;在平衡期产生弱免疫原性的新的肿瘤克隆,对免疫攻击具有很强的抗性,这种变异体的肿瘤细胞不受免疫系统控制,可继续生长,甚至转移,即进入了逃逸期。免疫监视理论只考虑免疫系统对机体的保护作用及在细胞恶性转化早期阶段的作用,未能全面描述肿瘤发生过程中肿瘤和免疫系统的相互作用。肿瘤免疫编辑理论更全面地阐述免疫系统既可能清除肿瘤细胞或对肿瘤细胞产生非保护性免疫反应,又可促进免疫无反应性或免疫耐受性的产生。因此,根据肿瘤免疫编辑理论,在重视抗肿瘤免疫应答的同时,兼顾肿瘤的免疫逃逸机制,包括非特异性免疫治疗、主动免疫治疗和被动免疫治疗。

3. 免疫赦免理论 在提出免疫监视和免疫编辑理论基础上,又逐步发展了免疫赦免理论。免疫赦

辑理论认为,肿瘤的发生、发展与机体的免疫系统之间是一个双向选择的过程。反过来,肿瘤又能影响免疫系统,诱导机体产生抗肿瘤免疫反应,并通过一系列机制对抗免疫系统,抑制抗肿瘤免疫应答,这种由免疫细胞诱导的免疫无反应性称为免疫赦免。免疫赦免理论认为,肿瘤组织局部在临床前期已处于很强的免疫抑制状态;随着肿瘤的进展,这种局部的免疫抑制状态可逐渐扩展至全身,并削弱那些抑制肿瘤转移的免疫屏障,从而进一步促进肿瘤生长和转移。因此,在肿瘤免疫治疗中,一旦肿瘤建立了局部的免疫赦免区域,肿瘤抗原相关疫苗则有可能引起调节性 T 细胞的扩增,从而在肿瘤局部微环境内阻断疫苗诱导效应 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力。

(三)肿瘤免疫治疗的发展前景

程序性死亡 1(PD-1)蛋白(一种 T 细胞共引发受体)及其配体 PD-L1 在肿瘤细胞中起重要的作用,即逃避宿主的免疫系统。阻断 PD-1 和 PD-L1 的相互作用,在体外可增强的免疫功能,并可作为临床前抗肿瘤活性的实验模型。

最近,美国多家医院用百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb)公司生产的一种抗体药物进行临床试验,发现效果很好。在 I 期临床试验中,PD-L1 抗体(增强剂量为 0.1~10mg/kg 体重)经静脉给予晚期癌症病人,每 2 周 1 个疗程。一组 207 例病人接受抗 PD-L1 抗体治疗时间的中位数为 12 周(2~111 周)。其中,发生 3 级或 4 级毒性效应为 9%。在完全或部分好转病人中,52 例黑色素瘤中 9 例,17 例肾细胞癌中 2 例,49 例非小细胞肺癌中 5 例,17 例卵巢癌中 1 例;好转持续 1 年,或更长时间。结果证实,客观有效率达 6%~17%,在 24 周病人持续稳定达 12%~41%。另一组 296 例晚期癌症病人,发生 3 级或 4 级毒性效应为 14%。在完全或部分好转病人中,76 例非小细胞肺癌中 14 例,94 例黑色素瘤中 26 例,33 例肾细胞癌中 9 例;在 31 例好转中,20 例持续 1 年或更长时间。在评价 42 例病人中 17 例 PD-L1 阴性无客观好转,25 例 PD-L1 阳性中的 9 例有客观好转。

目前,临床上开展的肿瘤生物治疗大多属于免疫治疗,免疫监视、免疫编辑和免疫赦免学说的提出,为肿瘤免疫治疗奠定了重要的理论基础。肿瘤具有免疫原性和免疫应答功能,肿瘤免疫治疗是通过人为的干预,激发和调动机体的免疫系统,增强抗肿瘤的免疫力,从而控制和杀伤肿瘤细胞。因此,所有的肿瘤免疫治疗遵从两个原则,即进行免疫调节(免疫激活、免疫刺激和免疫修饰等)和直接应用免疫相关细胞因子。

当今,手术、化疗和放疗是肿瘤治疗的支柱疗法;然而,其中的任何一项治疗过程都离不开生物疗法的参与。与化疗和放疗相比,肿瘤免疫治疗具有特异性强、副作用小等特点。近年来,在肿瘤免疫治疗领域,肿瘤疫苗、单克隆抗体、细胞因子和过继性细胞免疫治疗等的应用,为增强肿瘤免疫治疗的疗效发挥了重要作用。随着肿瘤免疫学、分子生物学及生物技术的发展,严格肿瘤的合理联合治疗方案,提供足够的抗原刺激,消除机体负性免疫反应,肿瘤免疫治疗前景可观,将会得到更大的发展。

二、肿瘤基因治疗的发展

(一)分子肿瘤学的发展

癌基因(oncogene)的发现在 20 世纪 60 年代末,人们对肿瘤的认识有了突破性进展,从癌基因和抑癌基因(tumor suppressor gene)分子水平上深刻认识肿瘤的发生和发展。1969 年,美国科学家 Huebner 和 Todaro 提出了癌基因的概念。70 年代初,Vogt 和 Martin 分离了缺失的和温度敏感的突变型 RSV。RSV 可诱发肉瘤,其癌基因命名为 Src,是第一个被鉴定的病毒癌基因。此后,应用基因转染技术和反转录酶,鉴定了 Ras 及其他癌基因,如 Heu、Met、Trk 和 Ret 等。染色体易位的发现也可以作为许多新的癌基因的标志性事件,随着分子克隆技术的发展,在各种肿瘤中发现了处于染色体断裂位点或其附近的原癌基因。

癌基因被导入永生化小鼠细胞系,能够诱导其恶性转化,这可解释许多有关肿瘤分子起源的基础问题。但是,如果将癌基因 Ras 导入非永生化仓鼠细胞中,其细胞不发生恶性转化,因而研究者推测,可能