



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材
全国高等学校教材

供基础、临床等专业用

肿瘤学概论

第2版

主 编 魏于全 张清媛
副主编 石远凯 姜文奇 周云峰



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床等专业用

肿瘤学概论

第2版

主 编 魏于全 张清媛

副主编 石远凯 姜文奇 周云峰

编 者 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|-----------------|-----|---------------|
| 于世英 | 华中科技大学同济医学院 | 张清媛 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 |
| 王绿化 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 邵志敏 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 石汉平 | 中山大学第一医院 | 林洪生 | 中国中医科学院广安门医院 |
| 石远凯 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 季加孚 | 北京大学肿瘤医院 |
| 申宝忠 | 哈尔滨医科大学附属第四临床医院 | 周纯武 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 任秀宝 | 天津医科大学肿瘤医院 | 周云峰 | 武汉大学中南医院 |
| 向 荣 | 南开大学医学院 | 庞 达 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 |
| 刘云鹏 | 中国医科大学附属第一医院 | 姜文奇 | 中山大学肿瘤医院 |
| 李 薇 | 吉林大学第一医院 | 徐瑞华 | 中山大学肿瘤防治中心 |
| 束永前 | 江苏省人民医院 | 唐丽丽 | 北京肿瘤医院 |
| 步 宏 | 四川大学华西医院 | 曹雪涛 | 中国医学科学院 |
| 吴一龙 | 广东省人民医院 | 梁 军 | 北京大学国际医院 |
| 沈 琳 | 北京大学肿瘤医院 | 游伟程 | 北京肿瘤医院 |
| 宋尔卫 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 魏于全 | 四川大学华西医院 |

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤学概论/魏于全,张清媛主编.—2版.—北京:人民
卫生出版社,2017

ISBN 978-7-117-24579-1

I. ①肿… II. ①魏… ②张… III. ①肿瘤学-概论
IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 131364 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

肿瘤学概论

第 2 版

主 编:魏于全 张清媛

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京机工印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:23 插页:4

字 数:574 千字

版 次:2010 年 9 月第 1 版 2017 年 8 月第 2 版

2017 年 8 月第 2 版第 1 次印刷(总第 2 次印刷)

标准书号:ISBN 978-7-117-24579-1/R·24580

定 价:62.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



前 言

肿瘤的发病率不断上升,已成为严重危害人类健康的常见疾病。肿瘤学是当今医学领域最为活跃的学科之一。近年来,随着对肿瘤疾病认识的深入,肿瘤学发展迅速,从基础研究到临床研究成果显著,使肿瘤的预防、诊断和治疗均取得长足进步。然而,肿瘤领域未知的和需要深入探索的问题还很多,对医学生是艰巨的挑战,同时也存在着巨大的发展空间。掌握必要的肿瘤学知识是对广大医务工作者的基本要求。

《肿瘤学概论》主要介绍肿瘤学的基础理论、基本知识及基本技能,按照有利于知识结构构建、有利于学生学习、有利于日后临床应用这3个目标进行系统整合。本书内容上力求推陈出新,文字上删繁就简,重点介绍了肿瘤的发生、发展、诊断和治疗等内容,使学生对肿瘤学建立起系统全面的认识。本书主要针对五年制医学生,为其从事临床及研究工作奠定基础;也有助于肿瘤专业的医生更新知识;还可作为研究生入学、执业医师考试等的重要参考书。

本书由国内肿瘤学领域著名专家教授编写,他们对医学生和肿瘤专业工作者的知识需求有着切身体会。在全书的编写过程中,编者秉承严谨求实的治学精神,结合自身临床及教学实践经验,力求表达清晰、定义准确、结构完整、层次分明、重点突出。

《肿瘤学概论》的编写倾注了编者大量的心血,在此谨向他们致敬。同时也感谢人民卫生出版社在成书过程中的大力支持。本书经过认真地编撰,但由于水平和时间有限,难免存在缺点及不足,敬请读者不吝指教。

魏于全 张清媛

2017年1月



目 录

绪论	1
第一节 肿瘤学的发展简史	1
第二节 肿瘤学的研究范畴及发展现状	3
第三节 临床肿瘤学的学习方法	5
第四节 临床肿瘤学展望	6

第一篇 肿瘤流行病学

第一章 概论	7
第一节 肿瘤流行病学定义	7
第二节 肿瘤流行病学发展简史	7
第三节 肿瘤流行病学应用	8
第四节 肿瘤流行特征及趋势	9
第五节 展望	10
第二章 肿瘤流行病学研究方法	12
第一节 恶性肿瘤的测量指标	12
第二节 肿瘤流行病学研究设计	13
第三节 肿瘤流行病学研究中的偏倚	20
第三章 肿瘤发生的危险因素	22
第一节 环境因素	22
第二节 遗传因素	26
第四章 肿瘤的预防	28
第一节 肿瘤的三级预防	28
第二节 肿瘤的化学干预	32
第三节 肿瘤的预防与控制策略	33

第二篇 肿瘤的发生发展机制

第一章 肿瘤发生的分子机制	38
第一节 肿瘤发生分子机制概述	38
第二节 肿瘤相关基因	42
第三节 细胞信号转导通路与肿瘤	46
第二章 肿瘤的生物行为	50
第一节 肿瘤细胞周期调控	50

第二节 细胞死亡	52
第三节 肿瘤转移	59
第四节 肿瘤血管生成	62
第五节 肿瘤干细胞	65
第三章 肿瘤与免疫	69
第一节 肿瘤免疫监视与肿瘤免疫编辑	69
第二节 肿瘤抗原	73
第三节 抗肿瘤免疫应答	75
第四节 肿瘤免疫逃逸机制	78

第三篇 肿瘤诊断

第一章 肿瘤病理学诊断	87
第一节 概述	87
第二节 肿瘤的病理学诊断方法	91
第三节 肿瘤病理学诊断常用技术及应用	94
第四节 肿瘤病理学诊断临床应用范例	100
第二章 肿瘤影像学诊断	103
第一节 概述	103
第二节 各种影像诊断技术原理及检查方法	103
第三节 常见肿瘤的影像学检查方法的优选及诊断	107
第三章 肿瘤标志物诊断	118
第一节 概述	118
第二节 肿瘤标志物的分类	119
第三节 肿瘤标志物临床应用	123
第四章 肿瘤的临床诊断及相关评估	129
第一节 肿瘤的临床诊断	129
第二节 肿瘤的治疗相关评估	133
第三节 肿瘤病人的随访	137

第四篇 肿瘤治疗

第一章 肿瘤的外科治疗	141
第一节 概述	141
第二节 肿瘤外科治疗原则	141
第三节 肿瘤的外科治疗	144
第四节 肿瘤外科的手术分类及应用	145
第五节 外科手术为主的综合治疗模式	148
第二章 肿瘤放射治疗	151
第一节 概述	151
第二节 放射物理学	151
第三节 放射生物学	159

第四节 临床放射治疗学·····	169
第三章 肿瘤药物治疗·····	185
第一节 细胞毒类药物治疗·····	185
第二节 肿瘤分子靶向治疗·····	197
第三节 肿瘤的抗体治疗·····	202
第四节 肿瘤内分泌治疗·····	215
第四章 肿瘤生物治疗·····	224
第一节 肿瘤生物治疗总论·····	224
第二节 肿瘤免疫治疗·····	232
第三节 肿瘤基因治疗·····	244
第五章 肿瘤中医药治疗·····	256
第一节 概述·····	256
第二节 肿瘤常用中医治则与治法·····	258
第三节 中医药在肿瘤治疗中的临床应用·····	262
第六章 肿瘤急症治疗·····	266
第一节 阻塞压迫性急症·····	266
第二节 结构破坏性急症·····	274
第三节 代谢性急症·····	276
第四节 肿瘤治疗相关急症·····	279
第七章 肿瘤介入及其他治疗·····	283
第一节 概述·····	283
第二节 肿瘤的介入治疗技术·····	284
第三节 常见肿瘤的介入治疗·····	292
第八章 肿瘤支持治疗·····	300
第一节 肿瘤姑息治疗和疼痛治疗·····	300
第二节 肿瘤营养治疗·····	318
第三节 肿瘤心理治疗·····	328
第四节 肿瘤康复治疗·····	335
第九章 多学科综合治疗·····	344
第一节 多学科综合治疗的概念·····	344
第二节 各种治疗方法的发展与评价·····	344
第三节 多学科综合治疗的基本条件与模式·····	347
第四节 肿瘤的精准医疗·····	350
参考文献·····	353
中英文名词对照索引·····	356



绪 论

肿瘤是严重危害人类健康的一类疾病。肿瘤(tumor/neoplasm)是指机体在各种致病因素作用下,局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致细胞异常增殖而形成的病变。按生物学特性及对身体的危害程度分三大类型:良性肿瘤(benign tumor)、恶性肿瘤(malignant tumor)以及介于良性和恶性之间的交界性肿瘤(borderline tumor)。恶性肿瘤根据其组织来源可分为两类:“癌”(carcinoma),即上皮组织来源的恶性肿瘤,以血运转移为主;“肉瘤”(sarcoma)则是来源于间叶组织的恶性肿瘤,以淋巴道转移多见。除肿瘤本身的持续生长外,恶性肿瘤还可侵犯邻近正常组织并经血管、淋巴管等转移到其他部位,转移是肿瘤致死的主要原因之一。

肿瘤是一类古老的疾病,又与现代化进程密切相关。恶性肿瘤的发现可以追溯到 3000 年前。然而直到显微镜应用后,现代肿瘤学才得以建立并逐渐形成目前的科学体系。随着现代医学的进步,恶性肿瘤的治愈率逐渐提高,然而恶性肿瘤的发病率及死亡率依然形势严峻。世界卫生组织公布,全世界每年罹患癌症人数大幅度增长,至今每年检验出的新增癌症病人数已经超过 1400 万名。据《2015 年中国癌症统计》数据显示,中国 2015 年新增约 429.2 万癌症病例,癌症死亡病例超过 281.4 万。也就是说,恶性肿瘤已在我国城乡居民的死因中排第一位。如果不采取有效措施,未来恶性肿瘤“灾情”将愈演愈烈。

肿瘤学在未来的发展中,应贯彻以预防为主、早期诊断、早期治疗的方针。阻断肿瘤发生的始动环节,寻找有效控制肿瘤的分子靶点,并针对靶点精准治疗;同时,对各种肿瘤治疗手段综合应用、优化组合,在不同阶段上实现对肿瘤的全面控制,达到降低肿瘤的发病率和死亡率的目的。

第一节 肿瘤学的发展简史

在我国古代,有文字记载时便对肿瘤的叙述。殷墟出土的 3500 年前的甲骨文中已出现“瘤”字的记载,即“对血聚为瘤,留聚不去之意”。我国最早的医书《黄帝内经》中记述了一些肿瘤的病状和治疗方法,如“肠覃”(可能为现代肠癌)、“石瘕”(可能为现代甲状腺癌)、“乳岩”(可能为现代乳腺癌)等。直至公元 1170 年,宋代的《卫济宝书》第一次应用“癌”字来描述恶性肿瘤。“癌”字中的“嵒”意为山岩,用来形容恶性肿瘤形状及坚硬程度好似山岩。此后,宋、元朝的医学家均用“岩”及以上词来指恶性肿瘤。直至明代才真正开始广泛应用“癌”字特指恶性肿瘤,并沿用至今。

祖国医学书籍中关于肿瘤诊治的论述很多。在现代肿瘤学中,中医药仍然具有其独特的地位与作用。很多广泛应用的抗肿瘤药物便来源于中药材,如羟喜树碱就是植物喜树中提取的一种生物碱,其属细胞周期非特异性药物,作用位点是 DNA 拓扑异构酶 I,可导致癌

细胞停止分裂进而死亡,对大肠癌、卵巢癌、肺癌等具有较好的疗效。紫杉醇是从短叶紫杉或我国的红豆杉的树皮中提取的有效成分,能够促进微管聚合,抑制微管解聚,使细胞的纺锤体失去正常功能,有丝分裂停止,对卵巢癌、乳腺癌、肺癌等疗效独特。

在西方医学中,几乎自医学史之始,即有关于肿瘤的记载。在公元前 1500 年,埃及不仅明确描绘了肿瘤,还用砷化物油膏对有溃疡的肿瘤进行了治疗。公元前 460—370 年,希波克拉底(Hippocrates)对肿瘤已有了比较明确的描述,发现恶性肿瘤形状似螃蟹,浸润生长,向外周扩散,难以除净,因而用“crab”(螃蟹)来命名此类疾病,并演变成了今天的“cancer”。公元 150 年的古罗马医生加伦(Galen)进一步扩展了有关癌症的理论和概念。

西方医学对肿瘤的认识在 Galen 之后的相当长时间里都没有实质性的突破。19 世纪 50 年代,通过显微镜的应用及改进,肿瘤研究开始进入细胞水平。1858 年,德国病理学家 Virchow 在《细胞病理学》一书中对肿瘤的本质进行了基本论述:“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规律,如有扰乱,就可以产生疾病;癌症是细胞的疾病”。Virchow 的理论为肿瘤学的建立和发展奠定了形态学基础。1836 年,德国的 Johannes Muller 进一步论证“癌症是由紊乱的异常细胞所组成”。这些研究为肿瘤病理解剖学及临床肿瘤学的发展奠定了基础。从此,人类开始探讨肿瘤的病因,并对恶性肿瘤的发病机制有了初步的认识,提出了以下主要学说:

(1)化学致癌学说:化学致癌理论的建立始于 1941 年,美国国立癌症研究所总结调查结果发现 169 种化学物质可能在动物体内导致肿瘤。1969 年,国际癌症研究总局认为对人类确有致癌性的或者有可能致癌的物质达 1000 种以上。

(2)物理致癌学说:物理因素能够致癌在 20 世纪逐步得到证实,如紫外线照射小鼠,成功诱发皮肤乳头状瘤和皮肤癌;20 世纪 40 年代日本的长崎和广岛市原子弹爆炸后幸存者及其后代中白血病发病率明显增高。

(3)感染致癌学说:1910 年,美国病理学家 Rous 发现鸡的肉瘤细胞滤液可致癌,并发现 Rous 肉瘤病毒,使得“病毒致癌学说”在 20 世纪得到了突破。但到目前为止,只有几种病毒与人类癌症的关系较为明确,如 Epstein-B 病毒与非洲儿童恶性淋巴瘤、白血病、传染性单核细胞增生症、鼻咽癌有关;人乳头状瘤病毒与 II 型疱疹病毒和人的子宫颈癌有关;肝炎病毒与肝癌有关;人类免疫缺陷病毒与卡波西肉瘤、淋巴瘤、白血病有关。

1931 年电子显微镜的出现使医学深入到亚细胞水平及分子水平阶段。1953 年 James Watson 和 Francis Crick 解开了 DNA 分子结构之谜。DNA 分子结构的发现使医学开始进入到分子水平时代。20 世纪 60 年代后多种癌基因和抑癌基因相继被发现,20 世纪 70 年代, Bishop 和 Vermus 从 Rous 肉瘤病毒中成功分离出第一个病毒癌基因 *src*, 癌基因学说被提出。20 世纪 80 年代,第一个抑癌基因 *Rb* 被成功克隆,并完成了测序;随后发现并克隆出抑癌基因 *P53*。20 世纪 70 年代“癌症是基因改变性疾病”的观点备受关注,肿瘤基因组中基因突变的发现被科学家们广泛探讨。20 世纪 80 年代后,表观遗传学创立并得到很大发展。表观遗传学研究的对象不是 DNA 序列的改变,而是细胞信息水平的改变,涉及 DNA 和组蛋白的共价修饰。DNA 甲基化可以调控基因的表达,甲基化水平降低使癌基因激活,从而诱导癌症的发生。表观遗传学的研究,使人们对肿瘤发生发展的认识进入到基因属性的另一个层面。20 世纪 90 年代,细胞凋亡相关基因端粒和端粒酶的研究使癌变机制研究更为深入。20 世纪末 21 世纪初,各种高通量检测技术,如 DNA 微阵列技术、组织芯片技术、蛋白质组分析技术的出现使人类对恶性肿瘤的认识愈加透彻。

人类对恶性肿瘤的认识大致经历表象认识阶段、细胞水平阶段、亚细胞水平及分子水平阶段。目前,科学家们认为恶性肿瘤的发生发展是多基因改变、多因素参与、多步骤演变的结果。但肿瘤发生发展机制及预防、诊治方法仍有待更深入的研究及更清晰的阐述。

第二节 肿瘤学的研究范畴及发展现状

一、肿瘤学的研究范畴

肿瘤学涉及从流行病学到分子生物学等众多学科。它们相互独立又相互关联。现代肿瘤学主要有三大范畴:一是基础研究;二是临床研究;三是流行病学、预防与干预试验研究。它的研究广度和深度完全覆盖了生命科学从宏观到微观的每一个领域。

临床肿瘤学(clinical oncology)是以人类肿瘤为研究对象,研究肿瘤的发生、发展及转归的本质与规律,探索肿瘤的诊断、治疗和预后方法的综合性学科。临床肿瘤学属于二级学科的综合体,主要分支包括:肿瘤内科学、肿瘤外科学、放射肿瘤学、妇科肿瘤学、儿科肿瘤学、中医肿瘤学、肿瘤病理学、影像诊断和内镜、介入诊治等学科。1965年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)成立,标志着临床肿瘤学诞生。这门年轻的临床医学学科发展迅猛,已成为医学研究最为活跃的领域之一,它不断揭示肿瘤的奥秘,并为人类认识肿瘤、战胜肿瘤作出贡献。

二、肿瘤诊断技术的发展及现状

恶性肿瘤诊断技术经历了从单一的病理诊断到病理、影像、标志物及内镜的综合诊断;从解剖部位、大体形态到分子的诊断水平。

1. 病理学诊断 19世纪50年代显微镜的出现,使医学进入到了细胞水平时代。Virchow首创细胞病理学,并认为肿瘤的发病基础是细胞的结构改变和功能障碍。20世纪40年代出现了脱落细胞学,组织学实验室技术也日趋成熟。20世纪50年代以后,由于电子显微技术、细胞生物学技术、免疫学技术、组织化学技术、分子生物学技术、现代遗传学技术等产生及发展,肿瘤病理学诊断已逐步深入到了亚细胞水平和分子水平。分子病理学从分子水平上研究肿瘤发病、侵袭转移的机制,指导肿瘤的诊断和治疗。现在的肿瘤病理学诊断是结合形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学等作出的综合诊断,精准的病理学诊断进一步指导肿瘤精准治疗,使病人获益更多。

2. 影像学诊断 1895年伦琴发现X线,奠定了医学影像学形成和发展的基础。近30年来,肿瘤影像学随着科学技术的发展由较原始的各种直接成像、间接成像和造影剂辅助成像,到今天的依靠计算机处理成像的各种技术,包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声显像、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、放射性核素扫描、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、及正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)等。新技术不断出现使肿瘤的诊断水平日益提高,尤其是PET技术,将细胞生物代谢功能与形态经过计算机处理达到了有机统一,使肿瘤影像学诊断达到功能影像成像水平。肿瘤影像诊断有了长足的发展,已从原有单纯的解剖形态学显像,深入到了组织、细胞、分子水平。

3. 肿瘤标志物诊断 自1848年, Henry Bence Jones 在多发性骨髓瘤病人尿液中发现了

世界上首个肿瘤标志物 Bence Jones 蛋白起,肿瘤标志物诊断逐渐展开。Tatarinov 于 1964 年发现了 AFP,次年 Gold 和 Freeman 在人结肠癌组织中发现了 CEA。随后糖抗原系列包括 CA19-9、CA125 等得以发现。1979 年英国第七届肿瘤发生生物学和医学会议确认肿瘤标志物(tumor marker)一词。20 世纪 30 年代,在肿瘤病人体液中发现与肿瘤相关的激素、酶类、胚胎抗原及糖蛋白等物质被定义为体液肿瘤标志物。20 世纪 70 年代,随着原癌基因 V-SRC 被发现,肿瘤标志物的检测深入到分子水平。近 20 年,生物芯片、质谱及组学技术的进步,新的分子标志物不断被发现。肿瘤标志物其在肿瘤发生发展过程中的作用不断被确认,进而起到帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断及指导治疗的作用。

4. 内镜诊断 自 20 世纪 50 年代后期纤维内镜应用于临床以来,内镜检查术给肿瘤诊断及治疗都带来了突破性的进展。随着内镜仪器的更新发展,从最初的硬式内镜、纤维内镜发展到现今的高清晰电子内镜及特殊内镜技术,无论从检查部位或深度均有长足的发展,使对肿瘤的定位定性诊断更加精确,甚至可直接观察到细胞结构。内镜下治疗使不少原本需要外科手术切除的肿瘤在微创手术下便可治疗。内镜已经从单纯的诊断工具发展为微创治疗的主要手段之一。

三、肿瘤治疗的发展及现状

恶性肿瘤的治疗已经从单一的手术治疗发展到了包括手术、放疗、化疗、生物治疗、介入治疗和姑息治疗等的多学科综合治疗,并强调个体化治疗及精准治疗。

1. 肿瘤的外科治疗 肿瘤外科治疗始于 19 世纪初,是最古老的肿瘤治疗方法。1809 年,美国医师 Mc Dowell 进行了卵巢肿瘤切除术;1882 年 Halsted 首创了乳腺癌根治术,并提出“整块切除和淋巴清扫”的两大肿瘤外科治疗基本原则。近几十年,随着腔镜技术的普及、机器人辅助手术技术的应用,肿瘤外科治疗更加精细、准确、微创化。治疗从传统的根治术到改良根治术,从功能破坏到减瘤、重建、康复等,覆盖了肿瘤治疗的各个方面。目前,肿瘤外科治疗不仅重视生存期的延长,同时合理兼顾生存质量的提高。

2. 肿瘤的放射治疗 放射治疗的历史可追溯到 19 世纪末。自 1895 年伦琴发现 X 线,居里夫妇发现镭以来,放射线开始逐渐应用于恶性肿瘤的临床治疗。20 世纪中后叶,随着技术进步,⁶⁰Co 治疗机和加速器问世,其所产生的射线穿透力强,能够治疗深部肿瘤,使放射治疗的应用范围更加广泛。近 20 年,随着放疗设备的改进和计算机发展,已形成集影像、计算机、加速器为一体的现代放疗技术。放射治疗从一维、二维时代,向着三维适形放射治疗、调强放射治疗、影像引导放射治疗时代迈进。近年来,生物靶区放射治疗、近距离治疗、立体定向放射治疗、调强放疗以及质子、重离子治疗设备的临床应用,使肿瘤放射治疗在提高肿瘤治愈率的同时也改善了病人的生活质量,使得放射治疗更加广泛地应用于肿瘤治疗领域中。

3. 肿瘤的药物治疗 肿瘤药物治疗起始于 1946 年,以 Gilman 和 Philips 用氮芥治疗恶性淋巴瘤并获得成功为标志。内分泌治疗也在此时开展,其标志是己烯雌酚用于治疗前列腺癌和乳腺癌。1965 年,Holland 等首次应用联合化疗(combination chemotherapy)治疗儿童急性淋巴细胞白血病,并获得了较长的疾病缓解期,奠定了肿瘤联合化疗的基础。20 世纪 80 年代,不同作用机制的新型药物不断问世,如蒽环类、紫杉类、拓扑异构酶抑制剂、新型抗代谢类药物等,使肿瘤药物治疗疗效进一步提高。抗肿瘤药物从细胞毒药物发展到内分泌药物、靶向药物和免疫药物,治疗方案从单一治疗发展到多药联合治疗,治疗理念从单纯化

疗发展到综合治疗。近年来更是由于肿瘤基因组学、蛋白组学和代谢组学的发展,逐步进入分子生物学特征指导的精准治疗时代。

4. 肿瘤的生物治疗 肿瘤生物治疗(biotherapy)是多种治疗方法的总称,被誉为继手术、化疗和放疗后的第四种治疗手段,在肿瘤治疗中发挥着日益重要的作用。肿瘤的生物治疗以免疫治疗为基础,逐步发展。19世纪末20世纪初,Coley将链球菌及黏质沙雷菌裂解物制备成Coley毒素并应用于治疗肿瘤。20世纪80年代,Oldham提出生物反应调节剂(biological response modifier, BRM)的概念,进一步确立了肿瘤生物治疗的地位。近年来,肿瘤免疫治疗、分子靶向治疗及基因治疗等在临床实践中取得了显著的疗效。美国“2000年国际肿瘤生物/免疫治疗年会”总结报告中提出“21世纪是肿瘤生物治疗的时代”。

5. 肿瘤的介入治疗 肿瘤介入治疗是近30年来新兴的肿瘤治疗模式,是介入放射学的一个重要组成部分。1953年,瑞典放射学家Seldinger发明的经皮血管穿刺插管术奠定了现代肿瘤血管性介入治疗的基础。我国自20世纪70年代末期开展介入放射学,20世纪80年代后,DSA设备使介入治疗蓬勃发展。随后,腔内支架置入术、肿瘤局部消融术、放射性粒子植入术的研发开启了非血管性介入治疗的新时代。目前,肿瘤的介入治疗已逐步具备了自己较为完整的理论体系,多种介入治疗技术的综合应用已成为肿瘤介入治疗发展的方向。

6. 肿瘤的其他治疗 肿瘤的支持治疗、心理治疗及中医中药治疗等综合应用于肿瘤治疗之中。这些治疗方法注重改善症状,提高病人生活质量,帮助病人延长生存期,与其他治疗方法相辅相成,是肿瘤综合治疗的重要组成部分。

第三节 临床肿瘤学的学习方法

肿瘤疾病具有特殊性、复杂性。肿瘤学发展迅速,涉及学科广泛,它不仅是一门纯自然科学,还涉及心理学、社会学、经济学等学科。肿瘤专科医生即要是肿瘤诊治方面的专家,具有一定的科研能力,还必须具备一定的心理学知识、社会人文知识和医患沟通技能。那么如何才能学好肿瘤学呢?

1. 理论知识和临床实践并重 《肿瘤学概论》参编专家们均具有深厚的理论基础,丰富的临床实践及教学经验。本教材概念清楚、结构严谨、临床实用性及可操作性强。以本教材为教学蓝本,可使医学生在较短时间内系统掌握肿瘤学的基本要领,为临床实践打下初步基础。临床接触具体病人时,首先要认真进行病史采集和体格检查,结合病人的临床表现,对教材中相关疾病的章节进行重点复习,为临床逻辑思维分析提供理论基础;经历了具体病人的诊治,增加感性认识后对病人所患疾病理论阐述的理解和记忆将更为深刻。遵循“理论-实践-再理论-再实践”的反复累积,理论知识和临床技能必将随之提高。

2. 遵照循证医学的原则及时更新知识 肿瘤学研究迅猛发展,新药、新技术及新临床方案不断更新。医师不仅要充分利用循证医学(evidence-based medicine, EBM)指南作为诊疗依据,还要保证知识的不断充实和更新,慎重、准确和明智地应用当前最新、最可靠的临床研究证据,结合自身专业技能和临床经验,重视病人的价值观和意愿,并将三者有机结合,从而保证病人得到最好的治疗效果。日渐普及的国内外的各种医学数据库,如NCCN指南、ASCO诊疗规范、PubMed、Medline、CNKI等,使研究证据及文献的查寻更为方便、简捷,有助于加强EBM的学习。

3. 掌握医学的科学和艺术 由于肿瘤本身的特点,其治疗费用高、治疗方案复杂,使得制订恶性肿瘤的临床决策具有更高的复杂性和特殊性。多学科协作的综合治疗及重视病人特点的个体化治疗是成功决策的保障,医患共享决策是临床决策的基本原则。医师不仅要重视躯体病痛的诊治,还应兼顾病人的心理活动和社会联系对疾病的影响。心理学、临床经济学知识和医患沟通技能是不可缺少的。在与病人不断接触、反复交流的过程中,建立良好的医患关系,医患之间在相互信任和充分沟通的基础上协同工作,制订最适当的医疗方案。

肿瘤是一种慢性病,这就为肿瘤的预防、早诊、早治提供了可能。WHO 很早就提出癌症三级预防的原则,并通过改善环境、健康饮食、锻炼身体、减少酒精摄入、戒烟、预防感染等方式来完成。医学生要认识到“预防是战胜恶性肿瘤的根本之计”,在此基础上运用科学的研究方法及临床思维,不断探索创新、实践求证、总结反思,最终达到战胜肿瘤的目标。

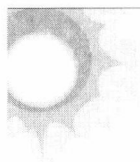
第四节 临床肿瘤学展望

恶性肿瘤并非是一种疾病,而是有近似特征的一大类疾病,其复杂性远远超乎人类的想象。积极探索隐藏于表型背后的分子基础,才能在恶性肿瘤的预防、筛查、诊断和治疗方面有所突破。

目前,临床肿瘤学已经自成体系,成为临床医学的二级学科。在未来的发展中,要开展交叉学科合作研究,促进基础研究与临床实践的成果转化。从肿瘤发生和发展的本质上进行干预,阻断肿瘤发生的始动环节。临床医学工作者应通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术,对于大样本人群与特定疾病类型进行靶点的分析与鉴定、验证与应用,从而精确寻找到疾病原因、明确临床诊断及治疗方案,为病人提供更具有针对性和有效性的个性化精准诊疗。同时应根据病人的机体情况、肿瘤的病理类型、侵犯范围和发展趋向,有计划地、合理地应用现有治疗手段,多学科协作综合治疗恶性肿瘤。科学合理地应用以上方法必将提高恶性肿瘤预防与诊治水平。

(魏于全)

第一篇 肿瘤流行病学



第一章

概 论

第一节 肿瘤流行病学定义

肿瘤流行病学(cancer epidemiology)是流行病学的重要分支,是研究恶性肿瘤在人群中的分布及其影响因素、探索病因、制定和评价相应预防策略和措施的科学,其最终目的是降低恶性肿瘤的发病率和死亡率。

肿瘤流行病学的研究内容可归纳为:

1. 掌握恶性肿瘤的发病或死亡情况及其在不同人群(who)、时间(when)和地区(where)的分布规律。
2. 阐明恶性肿瘤流行的影响因素,探索其发病机制。
3. 制订及评价相应的预防策略和措施,包括消除和避免暴露致癌因素、针对发病因素进行干预,加强早诊早治及筛查等。

第二节 肿瘤流行病学发展简史

肿瘤流行病学的形成可追溯至 18 世纪。1700 年,Ramazzini 观察到修女乳腺癌的发病率高于一般妇女,提示乳腺癌的发生可能与修女的独身生活有关。1775 年,英国医师 Pott 报道了清扫烟窗的儿童阴囊癌的发病率显著高于一般人群,首次发现职业暴露与肿瘤发生有关,在肿瘤流行病学发生史上具有里程碑的作用。随后,Henry Butlin 及 Waldron 证实清扫烟窗的童工阴囊癌的发生与不采取防护措施有关,采取防护措施后阴囊癌的发病率显著下降。

19 世纪以英国为代表的各个国家先后建立起人口和死亡的常规资料收集工作,人口统计学的发展为肿瘤流行病学的定量研究打下了坚实的理论基础,统计学的应用也促进了肿瘤流行病学的快速发展。1915 年 Hoffman 发表的世界癌症死亡统计资料,这是世界上最早的比较全面的肿瘤死亡资料。1926 年,在德国 Hamburg 建立了第一个以人群为基础的肿瘤登记处,其中包括癌症发病情况的资料,至 1955 年,世界上大约有 20 个国家建立了以人群为基础的肿瘤登记机构。

20 世纪 50 年代后,肿瘤流行病学进入了学科发展期。1954 年开展的两项队列研究是肿瘤流行病学发展史上经典的队列研究。一项是 Richard Doll 和 Austing Bradford Hill 在英

国注册医师中开展的关于吸烟和肺癌发病关系的研究。该研究为吸烟与肺癌发生的关联提供了最具说服力的流行病学证据,同时也通过队列研究开启了肿瘤病因学研究的新天地。另一项是 Case 和 Pearson 在英国化学生产行业开展的膀胱癌危险因素的流行病学调查,该调查揭示了职业暴露与肿瘤的关系。尽管队列研究需要大量的经费和复杂设计及统计分析的支持,但在发展中国家也相继开展了多项队列研究,其中值得一提的是 1982 年 Geser 等在 42 000 名乌干达儿童中开展的长达 7 年的关于 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染与 Burkitt 淋巴瘤关系的流行病学研究。一系列的队列研究不仅为探索肿瘤病因提供了确切的流行病学证据,同时也加深了人们对肿瘤自然史的理解。

最早肿瘤流行病学领域病例-对照研究要追溯到 1920 年, Broders 开展了关于唇部鳞状上皮细胞癌与使用烟斗吸烟的研究。然而,在这项研究中 Broders 未描述对照是如何选择的。1926 年, Lane-Clayton 报道了女性生育情况与乳腺癌关系的病例-对照研究,在这项研究中 Lane-Clayton 强调了设置对照的重要性并讨论了如何选择对照。随后直至 1950 年,相继有多项关于吸烟与肺癌、吸烟饮酒与食管癌、乙肝病毒感染与肝癌、己烯雌酚与阴道腺癌等病例-对照研究,在研究设计、统计分析方法等方面有了长足的进展。

随着对肿瘤病因和自然史认识的逐渐深入,自 20 世纪 70 年代开始,开展了多项以人群为基础的干预研究,如 1971 年 Shapiro 等开展的通过乳腺癌筛查降低乳腺癌发病率的干预研究,1987 年 Gambia 小组进行的接种乙肝疫苗预防肝癌的研究,另外还有多项营养素干预研究及在中国和哥伦比亚开展的几项根除幽门螺杆菌感染预防胃癌的干预研究。

自 20 世纪 90 年代后,肿瘤流行病学与其他学科交叉融合,极大促进了学科快速发展。在微观上,分子生物学研究方法广泛应用于肿瘤流行病学研究, BRCA1 突变与乳腺癌的关系、人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)与宫颈癌发生风险的关系等研究为肿瘤高危人群筛查和个体化预防提供了新的科学依据。在宏观上,强调从分子、个体和社会多个水平,以及历史、现在和未来多个维度研究肿瘤相关问题。

尽管在 20 世纪中后期才逐渐走向成熟,肿瘤流行病学已发展成为一门研究肿瘤分布、探索肿瘤病因及发病规律、制定预防对策和评价预防措施完整学科。

第三节 肿瘤流行病学应用

随着现代流行病学的迅速发展及统计学方法、分子生物学技术的进步,肿瘤流行病学的应用越来越广泛,肿瘤流行病学方法已渗入到医药卫生和公共卫生事业的各个层面。肿瘤流行病学的主要应用范围概括为以下几个方面:

1. 恶性肿瘤的预防与控制 肿瘤流行病学的主要研究内容和任务之一是肿瘤预防(cancer prevention)。肿瘤预防的最终目的是通过病因预防和早诊早治降低恶性肿瘤的发病率和死亡率,提高肿瘤病人的生活质量,这也是肿瘤三级预防的指导思想。

肿瘤流行病学在恶性肿瘤的预防与控制方面占有举足轻重的地位,并已取得令人瞩目的成就。如宫颈癌从病因的明确到积极采取有效地筛查及预防接种的过程中,肿瘤流行病学起了非常重要的作用。肿瘤流行病学不但在战术上为恶性肿瘤预防控制提供依据,而且在战略层面,也为肿瘤防控提供全局性参考。例如在美国,通过一系列乳腺癌筛查队列研究,将乳腺癌筛查的高危人群定义为年龄大于 40 岁,乳腺癌终生患病风险(Gail 评分) ≥ 1.67 者,这一标准不仅保证了有限医疗资源的合理配置,也使被筛查者能够获得较高的

收益。

2. 恶性肿瘤的监测 恶性肿瘤监测(cancer surveillance)是预防和控制恶性肿瘤的重要对策,是贯彻预防为主方针的一项重要措施。恶性肿瘤监测是指长期、连续、系统地收集恶性肿瘤的动态分布及其影响因素的资料,经过分析将信息上报和反馈,以便及时采取干预措施并评价其效果。我国目前已有国家卫生和计划生育委员会建立的监测地区恶性肿瘤发病和死亡监测系统,部分省市建立了恶性肿瘤发病和死亡登记报告制度及阶段性全人口死因调查等。自2010年起,我国逐渐建立起覆盖全国的恶性肿瘤发病和死亡登记系统,对掌握恶性肿瘤的流行状况和制定预防措施发挥了重要作用。

3. 肿瘤病因和危险因素的研究 恶性肿瘤的病因复杂,往往是多种因素交互作用的结果。运用现代流行病学方法,发掘恶性肿瘤的病因和危险因素,并对危险因素加以控制,是肿瘤流行病学的重要用途之一。而在实际应用中,通过肿瘤流行病学研究可以发现诸多肿瘤危险因素,有时虽然真正的致病机制并未完全阐明,但是通过对已知危险因素的控制,仍能收到很好的肿瘤预防效果。如吸烟是肺癌的主要危险因素之一,具体的致病机制并不十分明确,但是通过控制吸烟,仍可以有效地预防肺癌。因此,肿瘤流行病学工作并不拘泥于发现病因,阐明机制,而是从肿瘤防控的实际出发,以解决防病问题为着眼点,这也是肿瘤流行病学不同于一般肿瘤基础研究的一大特点。

我国幅员辽阔、人口众多,恶性肿瘤分布的地区差异大,为肿瘤病因及危险因素的流行病学研究创造了良好的条件。

4. 肿瘤的自然史 通过肿瘤流行病学方法研究肿瘤的发生发展规律,进一步将其应用于肿瘤预防。肿瘤在个体中有一个自然发展的过程,如食管鳞癌、肠型胃癌等在肿瘤发生前经历了由正常组织到癌前病变最终进展为恶性肿瘤的多阶段动态过程,这是个体的肿瘤自然史。而在群体水平,肿瘤也有其发生发展的自然规律。通过自然史观察,我们可以了解肿瘤及癌前病变在人群中的分布及其转归规律,明确癌前病变,确定高危人群,为实现肿瘤早诊断早治疗提供科学依据。

5. 恶性肿瘤防治效果的评价 恶性肿瘤的防治效果必须通过肿瘤流行病学来进行最终评价。如在全社会范围内减少吸烟是否能降低肺癌等恶性肿瘤的发病率,这项卫生措施效果的评价需要采用流行病学分析方法;在社区中实施大规模的营养干预是否能降低恶性肿瘤的发病率,也需要流行病学方法去评价。

总之,肿瘤流行病学的用途非常广泛,既涉及探讨恶性肿瘤病因又涉及防治效果的评价;既涉及基础研究又涉及临床研究,触及到医疗卫生领域的各个方面。

第四节 肿瘤流行特征及趋势

随着经济的发展和社会的进步,人类平均寿命延长,疾病谱也发生了巨大变化,多数传染性疾病得到了有效的控制,而慢性疾病如心脑血管病、恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的重要疾病。根据世界卫生组织-国际癌症研究机构(IARC)报告:2012年全球新发癌症病例1409万,死亡820万,现患3255万,其中57%的新发病例、65%的死亡病例和48%的现患病例发生在发展中国家。通过对IARC 1990年和2012年全球癌症发病和死亡的数据分析,癌症发病和死亡例数呈明显上升趋势,新发病例增加了73.9%,死亡病例增加了57.7%。

世界不同国家和地区恶性肿瘤的发病率明显不同,总的发病率以北美、澳大利亚、新西

兰和西欧最高,西非最低。发达国家男性前列腺癌和女性乳腺癌高居前位,肺癌、结直肠癌也在前五位之列,而发展中国家则以肺癌和消化道肿瘤如胃癌、肝癌和食道癌为高发癌种。随着经济的快速发展和人们生活水平的不断提高,发展中国家高发癌谱正逐渐向发达国家过渡,呈现出发展中国家与发达国家高发癌谱并存的局面。

从恶性肿瘤的流行趋势分析,肺癌无论发病率还是死亡率,均高居首位。2012年全球肺癌新发病例182万,占全部肿瘤新发病例的13.0%,死亡病例159万,占全部肿瘤死亡病例的19.4%。乳腺癌是女性第一位高发的恶性肿瘤,2012年全球新发病例167万,占全部肿瘤新发病例的11.9%,死亡病例52万,占全部肿瘤死亡病例的6.4%;与2000年全球新发病例105万相比,新发病例增加了59%。结直肠癌的发病率在全球有明显上升趋势,是发达国家高发而发展中国家发病率上升势头较快的恶性肿瘤。2012年全球结直肠癌新发病例136万,占全部肿瘤新发病例的9.7%,死亡病例69万,占全部肿瘤死亡病例的8.5%。

我国在过去的30年间,恶性肿瘤死亡率呈明显上升趋势,已成为城乡居民的第一位死因,平均每4个死亡的中国人中,就有1人死于恶性肿瘤。

根据中国肿瘤统计年报(2014),我国2011年新发癌症病例约337.2万,死亡病例约211.3万,与2010年相比,新发病例和死亡病例分别增长6.4%和5.4%。恶性肿瘤是我国居民的首位死因。男性以肺、肝、胃、食管、结直肠癌等为常见肿瘤,女性则以乳腺、肺、胃、结直肠、肝癌等为高发肿瘤。在消化道肿瘤高居不下的同时,肺癌、结直肠癌及乳腺癌等又呈显著上升趋势,使我国癌症的防治面临更大的困难。例如乳腺癌虽是欧美国家女性高发的恶性肿瘤,但是近10年来,我国已成为乳腺癌发病率增长最快的国家,近年来以每年2.4%的速度上升,成为女性发病率最高的恶性肿瘤。恶性肿瘤发病率和死亡率存在城乡差异。与农村地区相比,城市地区恶性肿瘤发病率高、死亡率低,但肿瘤发病率城乡差距正逐渐缩小,肺癌已经超过胃癌,成为我国农村地区发病第一位的恶性肿瘤;另一方面,农村地区的肿瘤五年生存率仍显著低于城市地区。

总之,恶性肿瘤的流行趋势不容乐观,全社会应积极努力,以预防为主,力争在肿瘤发生的第一点或在足够早期阶段加以控制,最终达到降低肿瘤发病率和死亡率、改善人类健康的目的。

第五节 展 望

肿瘤流行病学对恶性肿瘤病因的认识、预防及控制作出了重大贡献,与此同时,流行病学方法本身也有了快速发展。在新的时期,人类将面临经济全球化、人口老龄化、环境变化等问题,肿瘤研究将面临更多更新的机遇和挑战。

由于人类平均寿命的延长,中老年人比例的增高,慢性疾病如心血管病、恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的多发病和常见病。随着人们对肿瘤病因的不断认识,战略前移,把重点从治疗转向预防,已成为全球肿瘤研究工作者的共识。肿瘤的预防将成为肿瘤研究的焦点和主流之一。不断探索肿瘤病因、制定合理的预防策略并通过流行病学方法在人群中对实施效果进行评估,肿瘤流行病学将在肿瘤预防中具有不可替代的作用。

另外,随着人类基因组计划的完成和后基因组时代的到来,特别是近年来高通量分子生物学技术的快速发展,给肿瘤流行病学的发展提供了良好的机遇和空间。肿瘤流行病学应充分抓住这个机遇,充分利用人类基因组学研究成果和分子生物学技术,从微观上深入探索