

全国卫生专业技术资格考试专家委员会 | 编写

2010

全国卫生专业技术资格考试指导

肿瘤学

适用专业

[附赠考试大纲]

肿瘤内科学 (中级)

肿瘤外科学 (中级)

肿瘤放射治疗学 (中级)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

全国卫生专业技术资格考试专家委员会 | 编写

2010全国卫生专业技术资格考试指导

肿 瘤 学

适用专业

肿瘤内科学 (中级)

肿瘤外科学 (中级)

[附赠考试大纲]

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤学/全国卫生专业技术资格考试专家委员会编写. —北京:人民卫生出版社, 2009. 11

ISBN 978-7-117-12215-3

I. 肿… II. 全… III. 肿瘤学-医药卫生人员-资格考核-自学参考资料 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 185033 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

本书本印次封一贴有防伪标。请注意识别。

肿 瘤 学

编 写: 全国卫生专业技术资格考试专家委员会

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 31

字 数: 754 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12215-3/R · 12216

定 价: 66.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

出版说明

为贯彻国家人事部、卫生部《关于加强卫生专业技术职务评聘工作的通知》等相关文件的精神,自 2001 年全国卫生专业初、中级技术资格以考代评工作正式实施。通过考试取得的资格代表了相应级别技术职务要求的水平与能力,作为单位聘任相应技术职务的必要依据。

依据《关于 2009 年度卫生专业技术资格考试工作有关问题的通知》(人社厅发[2008]94 号)文件精神,自 2009 年度起卫生专业技术资格考试中级资格新增重症医学专业,卫生专业初中级技术资格考试专业增加至 114 个。其中,全科医学、临床医学等 65 个专业的“基础知识”、“相关专业知识”、“专业知识”、“专业实践能力”4 个科目全部实行人机对话考试。其他 49 个专业的 4 个科目仍采用纸笔作答的方式进行考试。

为了帮助广大考生做好考前复习工作,特组织国内有关专家、教授编写了《2010 全国卫生专业技术资格考试指导》肿瘤学部分。本书根据最新考试大纲中的具体要求,参考国内外权威著作,将考试大纲中的各知识点与学科的系统性结合起来,以便于考生理解、记忆。

肿瘤学考试专业设置肿瘤内科学、肿瘤外科学、肿瘤放射治疗学 3 个专业。考试共分四个科目,均采用人机对话的方式进行考试。其中“基础知识”、“相关专业知识”科目肿瘤学各亚专业考核内容一样。“专业知识”、“专业实践能力”科目各亚专业考核内容为本亚专业考试大纲所要掌握的内容。考生应根据所报考专业对照考试大纲选择复习相应专业的考核内容。全书内容与考试科目的关系如下:

“基础知识”:内容包括临床肿瘤学概论、肿瘤综合治疗的策略和计划、癌症疼痛和姑息治疗、肿瘤康复、生活质量。

“相关专业知识”:内容包括肿瘤流行病学、肿瘤的病因及发生发展、肿瘤分子生物学、肿瘤病理学、肿瘤免疫学基础、肿瘤影像学诊断、肿瘤核医学、临床研究方法、肿瘤外科学总论、肿瘤放疗学总论、肿瘤内科治疗总论、肿瘤生物治疗等。

“专业知识”:内容包括内科和外科各系统的常见肿瘤,考生应根据所报考专业对照考试大纲选择复习相应专业大纲所要求掌握的全部内容。

“专业实践能力”:考试内容为考试大纲中列出的常见病种。主要考核考生在临床工作中所应该具备的技能、思维方式和对已有知识的综合应用能力。这一部分将采用案例分析题的形式考核,沿时间或空间、病情进展、临床诊疗过程的顺序提问,侧重考查考生对病情的分析、判断及对临床症状的处理能力,还涉及到对循证医学的了解情况。考生的答题情况在很大程度上与临床实践中的积累有关。

欢迎广大考生或专业人士来信交流学习:zgks2009@163.com。

目 录

第一篇 肿瘤学概论

第一章	临床肿瘤学概论	1
	第一节 肿瘤的发生情况及近代肿瘤学的基本观点	1
	第二节 肿瘤的诊断及鉴别诊断	4
	第三节 肿瘤的病因	5
	第四节 肿瘤的形成和发展	9
	第五节 肿瘤的 TNM 分期	14
第二章	肿瘤综合治疗的策略和计划	19
	第一节 肿瘤综合治疗的策略	19
	第二节 综合治疗的组织	24
	第三节 肿瘤综合治疗的模式	28
	第四节 中西医结合	36
第三章	肿瘤疼痛和姑息治疗	46
	第一节 肿瘤疼痛	46
	第二节 姑息治疗	65
第四章	肿瘤康复、生活质量	78
	第一节 肿瘤康复	78
	第二节 生活质量	88

第二篇 临床肿瘤学基础

第一章	肿瘤学基础	93
	第一节 肿瘤流行病学	93
	第二节 肿瘤的病因及发生发展	97
	第三节 肿瘤分子生物学基础	99
	第四节 肿瘤病理及细胞学	110
	第五节 肿瘤免疫学基础	126
	第六节 肿瘤影像学诊断	132
	第七节 肿瘤核医学	175

	第八节 临床科研方法	183
第二章	肿瘤的治疗	193
	第一节 肿瘤外科学总论	193
	第二节 肿瘤放射治疗学总论	199
	第三节 肿瘤内科治疗总论	211
	第四节 肿瘤的生物治疗	221
	第三篇 肿瘤学各论	
第一章	头颈部肿瘤	233
	第一节 头颈肿瘤总论	233
	第二节 眼部肿瘤	240
	第三节 耳部及颞骨恶性肿瘤	241
	第四节 鼻腔及鼻旁窦恶性肿瘤	242
	第五节 颌骨恶性肿瘤	244
	第六节 涎腺恶性肿瘤	245
	第七节 口腔恶性肿瘤	248
	第八节 口咽癌	249
	第九节 喉癌	250
	第十节 喉咽及颈段食管癌	252
	第十一节 甲状腺癌	253
	第十二节 颈淋巴结转移癌	254
	第十三节 头颈肿瘤手术缺损的 I 期修复	256
	第十四节 鼻咽癌	257
第二章	胸部及纵隔肿瘤	268
	第一节 肺癌	268
	第二节 纵隔肿瘤	282
	第三节 胸膜间皮瘤	286
第三章	消化系统肿瘤	291
	第一节 食管癌	291
	第二节 胃癌	300
	第三节 大肠癌	307
	第四节 胰腺癌	319
	第五节 肝癌	323
	第六节 胃肠间质细胞瘤	330
第四章	乳腺癌	332
第五章	妇科肿瘤	342
	第一节 宫颈癌	342

	第二节 子宫内膜癌	350
	第三节 卵巢恶性肿瘤	353
	第四节 滋养细胞肿瘤	371
第 六 章	泌尿、男性生殖系统肿瘤	377
	第一节 肾细胞癌	377
	第二节 膀胱癌	383
	第三节 前列腺癌	388
	第四节 睾丸肿瘤	395
第 七 章	淋巴瘤	402
第 八 章	骨及软组织肿瘤	419
	第一节 总论	419
	第二节 良性骨肿瘤	423
	第三节 恶性骨肿瘤	425
	第四节 骨的类肿瘤疾患	427
	第五节 骨转移瘤	427
	第六节 软组织肿瘤	428
第 九 章	黑素瘤	439

第一章

临床肿瘤学概论

第一节 肿瘤的发生情况及近代肿瘤学的基本观点

一、肿瘤的发生情况

肿瘤虽然是一类古老的疾病,早在两三千年前,埃及和我国已有关于肿瘤的记载,但当时远不在常见病之列。在 20 世纪初,肿瘤在世界各国仍是比较罕见的疾病。我国直到 50 年代初,在北京市居民死亡率中肿瘤占第 9 位。但近半个世纪以来,肿瘤这类疾病在医学领域内的地位愈来愈重要,目前已成为多发病、常见病,为居民死亡原因的第一、二位,严重威胁人类的健康。其主要原因有 4 方面:

随着工业化的发展,环境里的致癌物愈来愈增多;空气和水的污染;吸烟;不良生活习惯,包括膳食的不平衡以及食品添加剂和某些药物的滥用。肿瘤在全世界范围内有增多趋向,如果人们不采取有效的措施,这一趋势将继续下去,在 21 世纪很多国家男性肿瘤死亡率将增加 20%~50%,女性将增加 12%~40%。英国的 R. Peto 教授甚至预言我国如不大力开展戒烟,到 2025 年将成为肺癌第一大国。

随着医学的发展,过去许多严重威胁人类健康的急性传染病、寄生虫病、营养不良和新生儿死亡等等由于找到了病因,采取了适当的预防措施和有效的治疗,因而得到了控制。它们的发病率和死亡率都已大大下降。而相对来说,一些病因比较复杂,尚无十分有效治疗方法的疾病,如心脑血管疾病和肿瘤,在医学领域内的地位就显得愈来愈重要了。如前所述,北京市肿瘤死亡在 1951 年为常见原因的第 9 位,1956 年为第 5 位,到了 1964 年以后就排在前 2 位了,1996 年以后已居第 1 位。上海市 1960 年肿瘤死亡排在第 6 位,1980 年以后成为第 1 位。20 世纪 90 年代第二次全国死亡率抽样调查的结果表明,我国无论城乡肿瘤均占常见死因的第 2 位,2006 年第三次全国居民死亡原因调查显示,肿瘤为城市居民死亡原因的第 1 位和农村居民死亡原因的第 2 位。这种相对地位的提高在很大程度上是由于其他疾病死亡率下降的结果。

近半个世纪以来,由于生活水平的提高和医药卫生领域取得的进步,人们的平均寿命延长了。以北京市为例,1947 年东城区居民平均寿命仅为 35 岁,而目前超过 70 岁。肿瘤的

发病年龄高峰在 40 岁以后,所以肿瘤发病率和死亡率也相应增高。世界卫生组织(WHO)1998 年报告,1980~1995 年间出生人口的平均年龄提高 4.6 岁,1996 年出生人口的预期平均年龄为 65 岁。在 1996~2020 年间 65 岁以上的老龄人口将增加 82%。肿瘤患者的数目无疑将会继续增多。

由于现代医学科学的发展,有了比较精确的现代化诊断方法。再加上肿瘤学知识的普及,肿瘤诊断率有所提高。这样,统计学上的数字也会有所增加。因此,不难理解大家愈来愈关心肿瘤这类疾病,一方面是由于它确是一类难于制服的疾病;另一方面也标志着我国卫生保健事业的不断发展,肿瘤学已引起各方面的重视。

美国和其他发达国家,在 1995 年以来由于开展戒烟和改善不良的生活习惯,肿瘤的发病率已经开始有所下降;由于早期发现、早期诊断和综合治疗,特别是术后辅助治疗和新药的临床应用,肿瘤死亡率也有所下降。这无疑都是十分令人鼓舞的事件。事实证明肿瘤不但可以治疗,也可以预防。

二、常见肿瘤的发生情况及动态变化

(一) 世界情况

1997~1998 年,WHO 和美国临床肿瘤学会(ASCO)有关学者统计全世界每年新发生的肿瘤患者为 1000 万,死于肿瘤的患者在 600 万~700 万之间。平均占死亡总数的 12%。在居民常见死亡原因中,在发达国家中居第 2 位(占总死亡数的 22.3%),在发展中国家居第 3 位(占总死亡数的 9.5%)。其中最重要的肿瘤是肺癌、胃癌、乳腺癌、大肠癌、口腔癌、肝癌、子宫颈癌和食管癌。这 8 种常见肿瘤虽然病因不同,但一般认为膳食、吸烟、感染、饮酒和内分泌失调可能是最重要的原因。

全世界每年约有 100 万~130 万患者死于肺癌,但肺癌本来是可以预防的。85%的男性肺癌和 46%的女性肺癌病例是由于吸烟引起。多数国家的男性肺癌病例仍在增多;同时在女性吸烟比较普遍的国家女性肺癌病例迅速增加。很多发展中国家吸烟的人越来越多,肺癌病例也日益增多,而在发达国家由于宣传戒烟,男性肺癌的发生率已经不再增高。乳腺癌每年新发病例为 90 万,死亡数为 37.6 万。几乎全世界各国的乳腺癌病例都有增多,在发展中国家已经和子宫颈癌同样重要。胃癌发病率在很多国家的常见肿瘤中仅次于肺癌居第二位,且 2/3 发生于发展中国家。大肠癌在比较富裕的国家较常见,但在很多发展中国家发病率也在增加。肝癌、口腔癌、食管癌和子宫颈癌主要发生在发展中国家。乳腺癌和大肠癌明显和经济情况相关,随着经济的发展发病率也会增高。1996 年,约有 1790 万诊断后生存 5 年以上的肿瘤患者,主要是乳腺癌、子宫颈癌、大肠癌、前列腺癌和肺癌。

(二) 我国情况

20 世纪下半叶以来,我国常见肿瘤谱有很多变化。我国分别在 20 世纪 70 年代、20 世纪 90 年代和 21 世纪初做了三次居民死亡原因的全国性调研,从中可以看到以下变化:

我国近半个世纪以来人口死亡原因及死亡率等发生了很大变化。1950~1992 年,按人口计算死亡人数平均每年递减 2.6%。2006 年开始的第三次全国居民死亡原因调查显示,调查地区标准化死亡率为 4.0‰(男性 4.9‰,女性 3.1‰)。

在此期间主要死亡原因变化很大,20 世纪 50 年代前 3 位为呼吸系统疾病、急性传染病和肺结核;20 世纪 70 年代为脑血管病、心脏病和恶性肿瘤;20 世纪 90 年代以恶性肿瘤、脑

血管病和呼吸系统疾病为主;21 世纪初则以脑血管病、恶性肿瘤、呼吸系统疾病和心脏病为主。目前我国城乡居民恶性肿瘤死亡率属于世界较高水平,而且呈持续增长趋势。第三次全国居民死亡原因调查显示,中国居民肿瘤的死亡率约为 136/10 万,比 20 世纪 70 年代中期增加了 83.1%,比 20 世纪 90 年代初期增加了 22.5%。恶性肿瘤在死亡总数中所占的比率也从 5.2%(1957 年)上升到 22.3%(2004~2005 年)。目前恶性肿瘤为城市首位死亡原因(占城市死亡总数的 25.0%),占农村死亡原因第二位(21.0%)。这意味着现在活着的人中,每 4~5 个人或迟或早就有一个将死于肿瘤。

目前我国城乡居民的肿瘤死亡构成也正在发生变化,部分恶性肿瘤死亡率出现明显下降,肿瘤构成日益趋向发达国家的肿瘤死亡模式。第三次全国居民死亡原因调查显示,我国恶性肿瘤变化趋势有三个特征:①食管癌、胃癌、子宫颈癌、鼻咽癌的死亡率及其构成呈明显下降趋势,其中子宫颈癌下降幅度最大;②与环境、生活方式有关的肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌死亡率及其构成呈明显上升趋势,其中肺癌和乳腺癌上升幅度最大,过去 30 年分别上升了 46.5%和 96%。从城乡前十位恶性肿瘤构成来看,肺癌已代替肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因(占全部恶性肿瘤死亡原因的 22.7%)。

肿瘤已被 WHO 和我国政府列为急需解决的重点问题之一,值得各界重视。

三、不同时代对肿瘤的认识

人类对肿瘤已经早有认识,但受当时哲学思想和医疗条件的影响,在相当长的年代里,中外医学都强调肿瘤是一种全身性疾病。细胞病理学虽然为肿瘤组织发生学奠定了科学基础,但在病因认识上具有一定局限性。近 100 年来,随着生物化学、免疫学和分子生物学等生命科学的发展,人们对肿瘤的认识越来越深入。首先,多年来的研究表明在癌变的初期即已具有了一系列基因的改变,如原癌基因的突变、重排、扩增,抑癌基因的丢失、失活;其次,肿瘤的发生发展也有生化和免疫学方面的改变,正常免疫功能的缺损是肿瘤发展的条件;再者,分子遗传学、分子生物学的发展不但为我们揭示了恶性肿瘤分子调控机制,也为临床判断预后、寻找新的治疗靶点提供了依据。因此,我们今天在临床上对肿瘤的认识正突破细胞水平达到分子水平,单纯形态学的描述已经远远不能满足临床的需要。基于肿瘤形态学、分子免疫学、分子遗传学以及基因分子生物学的由宏观到微观的全面认识,近年来对恶性肿瘤的诊断和治疗已取得突破性进展,分子诊断和分子靶向治疗已成为当代肿瘤学发展的标志,综合治疗原则以及规范化治疗指导下的个体化治疗是临床医师深入认识恶性肿瘤的良好体现,所以现代肿瘤学已真正进入生物医学时代。正因如此,经过专家们二十年的反复讨论论证,2006 年 WHO 正式把肿瘤确定为慢性可控制疾病,这对临床肿瘤学的发展必然会产生长远影响。

目前对肿瘤的形成有以下共识:

1. 肿瘤是由机体细胞而来的,不是外来的。
2. 肿瘤是一组细胞在多种外因包括物理、化学和生物因素长期作用下发生了质的变化,从而具备了异常过度活跃增殖的特性。这种增殖既不符合生理要求,也不受正常调控机制的控制。
3. 在肿瘤的形成过程中,内因也很重要。目前已经证实的有遗传、营养和内分泌失调、细胞免疫缺损和长期过度应激反应如精神紧张和其他不良刺激等。在长期内、外因的作用

下细胞发生一定变化,表现为难以治愈的炎性反应、增生或过度增生。一般这些癌前病变时期在一定程度上是可逆的。但如果已经恶变,虽可有一定阶段性,但一般是不可逆的。分子生物学研究正在阐明这种失控的原因。研究表明原癌基因的活化(基因突变、扩增、重排)或抑癌基因的失活(缺少、丢失、失活或变异)都会导致患者发生肿瘤或促进肿瘤的发展,同时,正常免疫功能的缺损也是肿瘤发生发展的条件。

4. 我们可以将肿瘤的病因和发展归纳为:肿瘤是正常细胞长期在很多外因和内因作用下发生了基因调控的质变,导致过度增殖的结果。为了防治,我们可以将肿瘤的发生发展分为以下5个阶段:癌前阶段细胞已发生一定程度改变,但仍然不是癌,可以双向发展;原位癌(一般称为0期),细胞刚刚发生恶变(例如上皮层);浸润癌(一般用T代表),细胞已由发生的部位向深处(如黏膜下)浸润;局部或区域性淋巴结转移(一般用N代表),细胞由发生的组织沿淋巴管转移到淋巴结;远处播散(一般用M代表),指肿瘤细胞随血流转移到远处器官。

5. 在临床上由于不同病期,我们可以在同一患者看到原发肿瘤、区域性淋巴结转移、远处播散的表现。有时还可以看到某些癌前病变和一些非特异性表现。

6. 由于免疫学和分子生物学的发展,我们对肿瘤形成过程中的受体、基因和信号传导有了比较深入的了解。在细胞水平上我们可以看到各种免疫细胞如巨噬细胞、T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)功能的失调;癌基因、抑癌基因、细胞周期相关基因及蛋白质、凋亡相关基因及分子、信号传导系统、转移相关基因、耐药相关基因等研究乃至人类基因组计划的蓬勃开展,使人们从分子水平的不同侧面观察和理解肿瘤成为可能。

7. 肿瘤是一类非常不均一的疾病,临床表现各异,治疗反应也很复杂,且不一致。从现有对肿瘤的认识来看,不可能靠一个简单的治疗方法或药物治愈所有肿瘤,强调综合治疗是现代肿瘤学的重要基石。

第二节 肿瘤的诊断及鉴别诊断

尽管肿瘤是一类病因复杂、表现很不一致的疾病,但也具有共性。认识这些共性就成了我们确定诊断和制订治疗方案的关键。

一、目前在肿瘤诊断方面的共识

1. 全身任何部位,除头发和指甲以外,都可以发生肿瘤。由于肿瘤是自体细胞发生的,机体对于它的反应不像细菌、病毒入侵反应那么强烈。

2. 肿瘤在其发生、发展过程中总的规律是不断发展的。

3. 肿瘤的早期症状常不明显,但只要重视还是可以发现的。肿瘤不能单靠症状判断,它的特异性很差,与很多疾病有相似的表现。但对出现的临床症状引起重视是我们诊断肿瘤的开端,例如不正常的出血、破溃常标志着黏膜不完整,应查明原因。病史可以代表肿瘤的发展过程,提供有价值的线索。体格检查可以发现很多有用的资料和数据,表浅部位的肿瘤很多可以通过体格检查、肛门指诊、内镜检查直接看到,并可取细胞涂片或活组织。因此,健康检查、肿瘤普查很重要。

4. 影像学检查发展很快,可提供肿瘤存在、播散范围的重要依据,为制订治疗方案及观

察疗效提供了依据。

5. 取得细胞或组织学证据仍然是当前肿瘤确定诊断的主要依据。

6. 有些肿瘤具有生物化学、免疫学方面的标志物,成为确定诊断的重要依据,但可靠的标志物不多,最常用的是 HCG、AFP、CEA 等。分子生物学的标志物正在发展,将愈来愈多地应用于临床。近年来发展起来的核酸分子杂交、组织细胞的原位杂交、PCR、基因重组等方法,所检测的对象直接深入到肿瘤细胞核内基因的水平,即直接涉及肿瘤生物学行为的控制中心,达到基因水平的诊断,因而有可能揭示肿瘤的奥秘,因此是肿瘤诊断的又一高度。

7. 了解机体的正气、免疫功能状况、提高生活质量是近年来一个新的重要课题。未来的诊断应当包括疾病和机体两个方面。

二、鉴别诊断

确定肿瘤的诊断,我们十分强调病理学及细胞学诊断的重要性。

1. 肿瘤不断进展的基本特征是与其他疾病鉴别的要点。绝大多数肿瘤是体细胞恶变,一般不引起发热和炎性反应,相对来说早期症状不多。有时有非特异性症状和免疫抑制,其他表现大多是功能性改变或肿瘤浸润压迫引起。

2. 重视癌前病变的存在、发展的程度和阶段,有的癌前病变可在一定阶段癌变,应特别注意不要满足于已有的病理结果。多发性结肠息肉的癌变、萎缩性胃炎和胃溃疡的癌变有时甚至是多发的,如能连续观察某些标记物包括慢性肝炎的 AFP、消化道慢性疾病的 CEA 对判断恶变都有帮助。目前,业已阐明在癌前病变即有 $p53$ 抑癌基因的失活或变异及某些癌基因的激活,将来有可能通过分子生物学早期发现癌变,及时治疗。

3. 转移灶和潜在亚临床转移的发现有助于正确制订综合治疗计划。

4. 不能在短时内确诊的患者,有时观察一段时间是必要的,对于大部分恶性肿瘤“诊断性”治疗有害无益。因为现有肿瘤的主要治疗手段都有双重性,可给患者带来一定的负担。在未确诊时一般不宜贸然开始治疗。

5. 患者可有其他合并症或继发于肿瘤的其他疾病,并可有第二原发肿瘤,在治疗前都应诊断清楚。

第三节 肿瘤的病因

肿瘤的病因非常复杂,常常是一种致癌因素可诱发多种肿瘤,而一种肿瘤又可能有多种病因。人类通常是暴露于复杂的致癌性混合物,而不是单一的致癌因素。此种复杂性使研究肿瘤病因面临极大的挑战。总的来说,到目前为止,大多数肿瘤的病因还没有被完全了解。现在普遍认为,绝大多数肿瘤是环境因素与细胞遗传物质相互作用引起的。“环境因素”是指诸如香烟、膳食成分、环境污染物、药物、辐射和感染原等(即化学因素、生物因素、物理因素)。肿瘤分布的地理差异、移民流行病学、动物致癌实验以及人类细胞体外恶性转化实验结果都支持环境因素是大多数肿瘤的病因。然而,同样暴露于特定的环境,有些人患肿瘤,而另一些人却能活过正常寿命期,提示个体自身因素如遗传特性、年龄、性别、免疫和营养状况等在肿瘤的发生中起重要作用。

20 世纪以来,通过流行病学、高发区和职业癌的研究为寻找和确定肿瘤病因提供了大

量可靠的线索和依据。其中比较重要的有：

一、物理因素

(一) 吸烟

有关肺癌的病因已有很多研究。吸烟与肺癌的关系已经大量事实证明。吸烟是肺癌公认的病因,但吸烟者患肺癌的比例低于 20%。吸烟不但可以导致肺癌,而且和口腔癌、下咽癌、食管癌、胃癌、膀胱癌以及心脑血管疾病的发生相关。令人担忧的是,根据最近的调查,我国城市中学生中吸烟的比例达 30%~40%。

(二) 放射线和紫外光

暴露于自然界或工业、医学及其他来源的电离辐射可引起各种肿瘤,包括白血病、乳腺癌和甲状腺癌。骨、造血系统、肺等是对放射线敏感的器官。日本原子弹受害者在急性期出现白血病,在慢性期的原子弹受害者和既往因患关节炎照射过脊椎的患者中发生甲状腺癌或肺癌的比率增高。

太阳光是紫外线辐射的主要来源,长期的紫外光照射可以引起皮肤癌,尤其是高度暴露的白种人人群。极低频电磁场也可能与肿瘤有关,但尚未定论。

二、化学因素

许多化合物具有致癌性。例如香烟中含有的苯并芘就具有强烈的致癌作用,可以引起皮肤癌和肺癌。黄曲霉污染食品产生的黄曲霉毒素可能引发肝癌。砷可引起皮肤癌、肺癌和肝癌。目前公认的化学致癌物还有石棉、铬、镍、煤焦油、芥子气、矿物油、二氯甲醚等等。

目前认为,对人类总的肿瘤风险而言,最重要的化学致癌物是香烟中的许多致癌成分。其他的化学致癌物主要是燃烧和有机合成产物、某些食物成分、微生物污染产物或食品制备过程产生的物质。此外,人体本身的某些生理和病理过程如炎症、氧化应激反应、营养和激素失衡以及反复的组织损伤等,也可产生致癌的化学物质如氧自由基等。据估计,在环境因素引起的人类肿瘤中,化学致癌因素占主要地位。

三、生物因素

虽然大多数肿瘤是不能传染的,但业已明确某些 RNA 病毒如人 T 细胞白血病病毒-1 (HTLV-1)和 HTLV-2 病毒可以引起白血病、淋巴瘤等;某些 DNA 病毒如乙型肝炎病毒 (HBV)和丙型肝炎病毒 (HCV)、EB 病毒、高危型人乳头瘤病毒 (HPV)分别可导致肝癌、Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤和子宫颈癌等。较近的资料还表明幽门螺杆菌 (*H. pylori*, Hp)也有致癌性,与胃淋巴瘤的发生有关。目前至少有 8 种病毒已被证明与人类一些肿瘤相关,虽然其相关性的确定程度不同。其他致癌生物因素包括一些细菌和寄生虫。据 1995 年资料估计,生物因素引起的肿瘤占人类肿瘤总数的 18%。

四、内分泌、营养、免疫、遗传等因素

(一) 内分泌

癌细胞在体内不是孤立的事物,它与周围组织和其他细胞有着千丝万缕的联系。因此,周围环境乃至全身状态对癌的发生和发展都有重要影响。例如,研究发现,炎症细胞旁分泌

产生的基质金属蛋白酶和各种细胞因子可能与鳞状细胞癌的发生有关,而人体组织中的基质金属蛋白酶活性呈遗传多态性差异。最近的资料还显示,血循环中雌二醇激素水平与乳腺癌发病风险相关;若干常见恶性肿瘤的发病风险与血循环中胰岛素样生长因子(IGF)水平相关,而血循环中 IGF-1 水平在一定程度上是由遗传决定的。不少资料说明,在慢性瘢痕的基础上易发肿瘤。如幽门螺杆菌感染引起的胃黏膜慢性炎症是胃癌发生的基础。皮肤长期不愈的慢性溃疡可能发生癌变。肺结核的瘢痕可发生“瘢痕癌”,在我国西北地区常将由于热炕烧伤瘢痕引起的皮肤癌称为“炕癌”,血吸虫病高发区大肠癌也多,这可能也是慢性感染的结果。

(二) 营养因素

营养与肿瘤也有密切关系。据估计,在全部人类肿瘤中 1/3 是由于营养因素造成的。进一步确定这些因素在人类肿瘤漫长而复杂的发生过程中的作用,无疑是十分必要和有益的。维生素 A 及其类似物(通称维甲类)与上皮细胞分化有关。食物中如缺少维甲类,实验动物对致癌物质的敏感性增强。如补充天然维甲类,实验动物的皮肤、子宫、胃、气管、支气管的上皮组织均有预防化学致癌的能力。维甲类能抑制正常细胞因受辐射、化学致癌物或病毒引起的细胞转化过程,能抑制由化学致癌物诱导的大鼠移行细胞癌和鳞状细胞癌。在组织培养中,加入维甲类可以使上皮的鳞状化生消失,抑制某些肿瘤细胞生长。进一步研究证明维甲类能作为抗氧化剂直接抑制一些致癌物的致癌作用和抑制某些致癌物与 DNA 的结合,拮抗促癌物的作用,因之可直接干扰癌变过程。此外,维甲类对控制许多上皮组织的正常分化和生长是必不可少的,对基因表达有调控作用,并对机体免疫系统有作用。在美国纽约和芝加哥开展的大规模前瞻性人群观察的结果也说明:食物中天然维甲类 β -胡萝卜素的摄入量与十几年后几种癌的发生呈负相关,而其中最突出的是肺癌。另一令人瞩目的是大肠癌与脂肪类膳食的关系,新加坡建国 30 余年大肠癌已经在常见肿瘤中居第二位,特别值得我国参考。已证明摄入过多的热量和肥胖会导致乳腺癌、大肠癌、胰腺癌的发生率增高。

(三) 免疫抑制

因器官移植长期需要应用免疫抑制剂的患者肿瘤发病率明显高于一般人群。艾滋病患者容易发生多发血管肉瘤(Kaposi 肉瘤)和淋巴瘤。各种疾病需要长期应用免疫抑制剂时应当小心衡量可能带来的危害。

免疫与肿瘤的关系一直是肿瘤研究领域的焦点之一。人们早就注意到在患免疫缺陷病和使用免疫抑制剂的人群中恶性肿瘤的发生率异常增高。随着认识的深入,对免疫与肿瘤关系的观念也进一步更新。目前认为,机体内随时发生着细胞恶变,但只有当恶变的细胞从免疫系统的监视下逃脱时,肿瘤才有可能发生。而肿瘤的进一步发展也必须成功的逃避免疫监视。肿瘤是免疫监视系统调节紊乱所导致的一种疾病。

在肿瘤免疫中,T 淋巴细胞在识别和攻击肿瘤细胞中发挥关键作用。而 T 淋巴细胞增殖和凋亡受一些关键基因和通路的调节。由于免疫系统在维持机体内环境稳定中发挥着至关重要的作用,这些免疫系统自我调节的关键基因一旦突变,往往引起罕见的致死性的免疫系统综合征。所幸的是,这些基因的突变非常罕见。然而,这些基因的遗传变异如单核苷酸多态性却是普遍现象。遗传变异与不同个体间免疫状态的差异相吻合,提示这些基因的常见遗传变异与生物表型变异之间有着密切联系。决定 T 淋巴细胞增殖和凋亡的重要分子

包括:

1. CD28 和 CTLA-4, 这 2 个分子作为 T 淋巴细胞与肿瘤抗原识别过程中的共刺激分子, 分别提供正负调节信号, 调控 T 淋巴细胞的增殖。
2. TNFR 超家族特别是 Fas 和 FasL, 这 2 个分子在 T 淋巴细胞激活增殖后结合引发“激活后细胞死亡”(activated induced cell death, AICD)。
3. caspase 级联反应的组分, 这些分子在 Fas 和 FasL 结合产生“死亡信号”后被激活, 把“死亡信号”传导至细胞核内引起凋亡。
4. IL-2 和 IL-2R, 两者共同调节 T 细胞对 Fas 介导的凋亡的敏感性。

上述这些分子对免疫系统负调节作用如果太弱, 可导致免疫细胞的异常增殖, 往往引起一些淋巴系统增殖性疾病和自身免疫病等。有关这些分子编码基因的单核苷酸多态性 (SNP) 与淋巴系统增殖性疾病和自身免疫病等的分子流行病学和分子生物学机制的研究是国内外近年来的热点。另一方面, 如果这些分子的负调节作用过强, 则可能抑制 T 淋巴细胞和其他免疫细胞的增殖, 从而影响免疫系统对肿瘤细胞的进攻和清除。也就是说, 这些免疫系统的调节通路关键基因中的遗传学变异可以通过影响机体的免疫状态, 从而影响个体的肿瘤易感性。

(四) 遗传因素

大多数人类肿瘤是环境因素引起的。然而, 同样暴露于特定致癌物, 有些人发病而其他人则不发病; 此外, 有些肿瘤具有明显的家族聚集现象。这些事实提示, 肿瘤的发生还与个体的遗传因素有关。目前认为, 环境因素是肿瘤发生的始动因素, 而个体的遗传特征决定肿瘤的易感性。越来越多的研究证明, 肿瘤不仅仅是环境因素引起的, 个体的遗传易感性也是导致肿瘤发生的重要原因。但是, 肿瘤的发生和发展涉及多因素作用、多步骤形成和多基因的参与, 因此, 不可能有哪一个人类种群对肿瘤不易感, 也不可能有一个人类种群始终比其他人类种群对肿瘤更易感。在论及肿瘤病因和遗传易感性时, 不能离开特定的人群和环境两个背景, 更不能把一个特定人群的研究结果简单地外延到另一个不同的人群。此外, 除了遗传因素, 个体的年龄、性别和营养状况等非遗传因素也可通过生理和病理状态以及激素作用等途径, 影响个体发生肿瘤的易感性。

目前医学和其他生物科学对肿瘤研究最热门也是最令人鼓舞的课题是基因研究。与癌发生有关的基因异常包括抑癌基因的变异或丢失, 或癌基因的激活。引起这些变异的原因很复杂, 包括病毒癌基因插入, 化学和物理因素引起基因突变和结构损伤。这些改变有的可以遗传, 使携带者易患肿瘤。

迄今, 和遗传病有关的肿瘤染色体异常和基因缺陷大部分已经阐明。但是这些与肿瘤易感相关的遗传病十分罕见, 由这些遗传病所引起的肿瘤只占全部肿瘤的 5%~10%, 90% 以上的常见肿瘤患者没有这些遗传学改变。大多数常见肿瘤的遗传易感因素是什么? 这个问题至今还不清楚。随着人类基因组计划的初步完成, SNP 与疾病易感性的关系已引起广泛重视。人类基因组计划研究结果证明, 不同个体的基因 99.9% 是一样的, 但在序列上有极小 (0.1%) 的遗传差异, 其中主要是 SNP。SNP 是指在人群中出现的频率 $\geq 1\%$ 的核苷酸突变。正是这 0.1% 的遗传差异赋予每个人特有的表型、对疾病 (肿瘤) 的易感性和对治疗 (化疗和放射治疗) 反应的差别。

近 10 年来, 国内外学者在研究 SNP 与肿瘤易感性方面进行了大量的探索, 并发现一些

多态等位基因与常见肿瘤易感性相关。概括而言,这些基因主要包括:①致癌物代谢酶基因;②DNA 修复基因;③针对感染原的免疫反应相关基因;④细胞凋亡和细胞周期调控基因。最近,尤其是药物通路基因 SNP 与肿瘤化疗和放疗敏感性以及毒副作用的关系也成为研究的热点。由于 SNP 是性质稳定的 DNA 水平生物标志、可用外周血淋巴细胞检测、取材容易、检测方法相对简单经济,所以学者们正在积极探讨利用 SNP 作为预测肿瘤发生和发展以及疗效和预后的生物标志的可能性。

阐明肿瘤遗传易感性机制有重要意义。通过对高度易感性的遗传癌综合征的研究,已经鉴定出一些“癌变通路”基因,而这些基因的改变也常见于非遗传的散发性肿瘤,这使得我们对肿瘤的发生和发展机制有了实质性认识。一些预测特定肿瘤风险的基因检测已成为医疗保健的重要部分。对基因-环境相互作用以及癌变通路以外的基因变异与肿瘤易感性的研究,有助于从更大的范围来认识肿瘤发生的相关过程,有助于鉴别环境危险因素和制订高风险人群的预防对策。

第四节 肿瘤的形成和发展

一、肿瘤是由机体细胞而来

人类对肿瘤已经早有认识,但受当时哲学思想和医疗条件的限制,在相当长年代里,中外医学都强调肿瘤是一种全身性疾病。细胞病理学虽然为组织发生学奠定了科学基础,但在病因认识上具有一定局限性。我们今天在临床上对肿瘤的认识仍然基本上停留在细胞水平。近 100 年来,随着生物化学、免疫学和分子生物学等生命科学的发展,人们对肿瘤的认识越来越深入。很可能在癌变的初期即已有了一系列基因的改变,如原癌基因的突变、重排、扩增,抑癌基因的失活、变异、丢失。同时也有生化和免疫学方面的改变。单纯形态学的描述已经远远不能满足临床上制订治疗方案、预测可能的治疗结果、判断有无残存肿瘤细胞及监测复发的需要。多数学者认为很可能在癌变的初期即有一系列基因的变化,破坏细胞生长的平衡调节,使细胞生长失去正常控制。同时,正常免疫功能的缺损也是肿瘤发展的条件。

目前对肿瘤的形成有以下共识:

1. 肿瘤是由机体细胞而来,不是外来的。

绝大部分肿瘤是来自于机体自身的组成细胞,这些细胞可以是因为先天存在缺陷而易于形成肿瘤,也可由外因的作用导致和促进形成肿瘤,但这些细胞在形成肿瘤之前都是机体的正常组成细胞,不是外来细胞。肿瘤不具有传染性,与细菌或病毒等外来生物感染有着根本的不同。细菌、病毒等外来感染可以引起强烈的免疫反应,而肿瘤来自于机体自身细胞,其免疫原性较弱,因而难以被自身免疫机制识别和消灭。肿瘤来自机体细胞,还表现在一些生物学行为上,如某些肿瘤有特定的组织倾向性或称归巢性,有些肿瘤常异常表达一些生理性存在的激素、细胞因子或蛋白质等。

极少数肿瘤不是来自于机体自身细胞,即滋养细胞肿瘤,这是一组胚胎滋养细胞来源的肿瘤,包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤。它们在组织发生学上与其他肿瘤完全不同,是来自于机体自身组织以外精卵结合而成的胚胎,其中部分成分来

自于异体,具有更多的抗原性。至于由现代科学技术创造的免疫缺陷动物移植瘤模型,则完全是由外来细胞形成肿瘤,但这不在我们讨论的自然发生肿瘤之列。此外,随着器官移植技术的进步,受者有可能长时间存活,其移植器官同样可能发生肿瘤,这些“外来的”肿瘤也将成为我们不得不面对的问题。

2. 肿瘤是一组细胞在多种外因包括物理性、化学性和生物性长期作用下发生了质变,从而具备了异常过度活跃增殖的特性。这种增殖既不符合生理要求,也不受正常调控机制的控制。传统的放疗或化疗由于选择性作用不强,必然对机体正常细胞尤其是那些增殖旺盛的组织也有杀伤性,也就是毒性。因之,常规放射治疗和化学治疗受照射部位正常组织的耐受性和重要脏器如骨髓、肝、肾、心脏功能和消化道黏膜耐受性的限制。

二、肿瘤形成过程及特征

归纳肿瘤的病因和发展,肿瘤可以说是正常细胞长期在多种外因和内因作用下发生了基因调控的质变,导致过度增殖的后果。

细胞癌变是一个多阶段的过程。Berenblum 和 Subik 根据小鼠皮肤癌变模型提出了癌变的二阶段学说,即启动阶段和促进阶段。进一步的研究表明,细胞癌变可分为三个阶段,即启动、促进和进展(详见本书病因学部分)。在动物实验中,可人为造成这种连续有序、而不重复的三个阶段,然而,对于暴露于复杂环境因素的人类,则不大可能存在这种界限明显的情形。人类结肠肿瘤是人类肿瘤多阶段发生模型的代表。在肿瘤的发生发展中出现一系列的分子事件,使细胞产生各种恶性表型。

而在临床上,我们可以将肿瘤的发生发展分为以下 5 个阶段:①癌前阶段:细胞已发生一定改变,但仍然不是癌,可以双向发展;②原位癌(一般称为 0 期):细胞刚刚发生恶变(例如上皮层);③浸润癌(一般用 T 代表):细胞已由发生的部位向深处(如黏膜下)浸润;④局部或区域性淋巴结转移(一般用 N 代表):细胞由发生的组织沿淋巴管转移到淋巴结;⑤远处播散(一般用 M 代表):指肿瘤细胞随血流转移到远处器官。

三、肿瘤形成过程中内因的作用

肿瘤的病因非常复杂,到目前为止,大多数肿瘤的病因还没有被完全了解,但我们已知绝大多数肿瘤是环境因素与细胞遗传物质相互作用引起的。个体自身因素如遗传特性、年龄、性别、免疫缺损、营养和内分泌失调、长期过度应激反应如精神紧张和其他不良刺激等,在肿瘤的发生中也起着重要作用。在长期内、外因作用下细胞发生一定变化,表现为难以治愈的炎性反应、增生或过度增生。人体本身的某些生理和病理过程如炎症、氧化应激反应、营养和激素失衡以及反复的组织损伤等,也可产生致癌的化学物质如氧自由基等。

(一) 遗传因素

大多数肿瘤是环境因素引起的,然而,并非所有人暴露于某些环境因素都会发病,有些肿瘤的发生并无明确的环境因素诱因,有些肿瘤还表现出家族聚集性。这些现象提示肿瘤的发生与个体自身的遗传因素有关,个体的遗传特征决定了肿瘤的易感性。

如今与家族性遗传病有关的肿瘤染色体异常和基因缺陷大部分已经阐明,如视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、家族性多发性结肠息肉病所致结肠癌,这些遗传性缺陷导致携带者对肿瘤高度易感。几十年来,正是通过对这些特殊的遗传癌综合征的研究,为我们打开了通向