

● 医学知识自测教程

美国医师协会—美国内科医师协会
医学继续教育用书

肿瘤学

美国医师协会—美国内科医师协会 原著
王林 主译

**MEDICAL KNOWLEDGE SELF-ASSESSMENT
PROGRAM:ONCOLOGY**

天津科学技术出版社

医学知识自测教程

肿 瘤 学

美国医师协会—美国内科医师协会 原著

王 林 主译



天津科学技术出版社

Original edition copyright 2001 by American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. All rights reserved. This is a translation of Medical Knowledge Self – Assessment Program; Oncology. Published by arrangement with American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. Chinese edition copyright 2005 by Tianjin Science & Technology Press. All rights reserved.

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤学/美国医师协会—美国内科医师协会著;王林译. —天津:天津科学技术出版社,2006
(医学知识自测教程)

书名原文:Medical Knowledge Self – Assessment Program:Oncology

ISBN 7-5308-3989-6

I. 肿... II. ①美...②王... III. 肿瘤学—教材 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 106405 号

著作权合同登记号:图字 02 – 2003 – 65 号

责任编辑:李 彬

版式设计:雒桂芬 邱 芳

责任印制:张军利

天津科学技术出版社出版

出版人:胡振泰

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话(022)23332393(发行部) 23332390(市场部) 27217980(邮购部)

网址:www.tjkjbs.com.cn

新华书店经销

唐山市润丰印务有限公司印刷

开本 880×1230 1/16 印张 9 字数 259 000

2006 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

定价:18.00 元

译 者 名 单

主译 王 林

译者 吕国义

马金萍

孙晋津

刘 彤

陈康寅

李曦铭

李永健

庞海燕

胡越成

译者序

MKSAP (medical knowledge self-assessment program) 中文译本终于问世, 回顾其翻译出版历程, 诸多感慨涌聚在心头。1997年在美国学习期间, 我初见此系列丛书, 即有“爱不释手”之感。念及20世纪80年代初在攻读研究生期间, 著名心血管专家、恩师石毓澍教授经常以这套丛书的试题形式来“难为”我们这些学生, 它既可考查临床知识的掌握, 又可检测英语水平。初时, 我们不大适应这种“似是而非”的试题, 面面相觑, 不敢轻易作选择。后来改为开卷, 可查书、可讨论, 师兄弟相互切磋, 常为一个答案引经据典地争论到“面红耳赤”的地步, 而结果往往是争论双方皆错, 方知此类考题并非那么容易“蒙混过关”, 也从中体会到导师培养我们的良苦用心, 使我们的临床思维、判断能力有了很大提高。

1999年初, 与天津科学技术出版社谈及此书, 于伯海副总编辑经多方努力、几番周折购得此书版权, 并组织天津医科大学总医院、第二医院十余名教授及博士、硕士生进行翻译。此套丛书的特点是涉及各专业的前沿进展, 通过具体的病例分析、试题及其点评来达到内科医师自评的目的。译者尽自己的努力, 力图在忠实于原著的基础上, 务使其条理清楚、明了易懂, 以期此书对内科各专业青年医师及临床导师指导学生的临床工作提供参考及帮助。这虽是译者翻译此书的初衷, 但限于译者的水平和国情的不同, 部分内容可能不适合我国的医疗现状, 不妥不足之处尚不为少, 恳请予以指正。

王 林

于天津医科大学第二医院

2005年5月9日

参 与 著 者

Contributors

Dan L. Longo, MD, FACP

Section Editor

Scientific Director, National Institute on Aging
National Institutes of Health
Gerontology Research Center
Baltimore, Maryland

Howard H. Weitz, MD, FACP

Associate Editor

Deputy Chairman, Department of Medicine
Associate Professor
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Louise B. Grochow, MD, FACP*

Chief, Investigational Drug Branch
National Cancer Institute
Associate Professor
Johns Hopkins University School of Medicine
Bethesda, Maryland

Daniel F. Hayes, MD*

Clinical Director, Breast Cancer Program
Lombardi Cancer Center
Professor of Medicine
Georgetown University Medical Center
Washington, DC

Bruce F. Johnson, MD, FACP*

Director, Lowe Center for Thoracic Oncology
Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and
Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School

Boston, Massachusetts

Barnett S. Kramer, MD, MPH, FACP*

Director, Office of Medical Applications of
Research
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Co-Editors in Chief

Charles J. Hatem, MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Cambridge, Massachusetts

William M. Kettyle, MD*

Associate Clinical Professor of Medicine
Harvard Medical School
Cambridge, Massachusetts

Consulting Editor

Ronald A. Arky, MD, MACP*

Charles Davidson Professor of Medicine
Harvard Medical School
Cambridge, Massachusetts

* Has no significant financial relationship with relevant commercial
companies/organizations.

目 录

基础知识	(1)	小细胞肺癌	(38)
问题的重要性	(3)	原发部位不明癌	(39)
癌症的危险因素	(3)	原发部位不明的腺癌	(41)
癌症的遗传危险因素	(4)	原发部位不明的低分化癌	(42)
癌基因	(4)	原发部位不明的鳞状细胞癌	(43)
癌症的基因遗传性危险因素	(4)	神经内分泌癌	(44)
癌症的环境危险因素	(7)	淋巴结病和淋巴瘤	(44)
癌症的预防与筛查	(8)	淋巴结病	(44)
癌症的预防	(8)	B细胞淋巴瘤	(45)
癌症的筛查	(14)	单克隆免疫球蛋白病和骨髓瘤	(47)
癌症的警告信号	(18)	单克隆免疫球蛋白病的诊断	(48)
癌症的治疗原则	(18)	骨髓瘤的病理生理和临床表现	(49)
癌症的诊断	(18)	骨髓瘤的治疗	(50)
癌症的预后	(19)	与单克隆免疫球蛋白病有关的其他异常	(50)
癌症的治疗计划	(20)	白细胞增多症和白血病	(51)
癌症及其治疗中的并发症	(20)	急性髓细胞白血病	(51)
姑息治疗	(20)	慢性髓细胞白血病	(52)
临床试验	(21)	慢性淋巴细胞白血病	(54)
乳腺癌	(21)	胰腺癌	(56)
乳腺肿物的诊断流程	(22)	胰腺癌的遗传学	(56)
乳腺癌的局部治疗	(23)	胰腺癌的诊断	(56)
乳腺癌的全身治疗	(24)	胰腺癌的治疗	(57)
乳腺癌的危险评估、筛查和预防性措施	(24)	前列腺癌	(57)
乳腺癌的治疗后随访	(26)	前列腺癌的治疗	(59)
结肠直肠癌	(26)	前列腺癌复发的治疗	(61)
结肠直肠癌的诊断	(26)	前列腺癌的转移	(61)
结肠直肠癌的筛查	(28)	睾丸癌	(62)
结肠直肠癌的治疗	(30)	睾丸癌的诊断	(62)
已转移的结肠直肠癌的治疗	(31)	睾丸癌的治疗	(63)
结肠直肠癌治疗后的长期随访	(32)	治疗的远期效果	(65)
结肠直肠癌复发的症状或体征	(32)	肿瘤学急症	(65)
结肠直肠癌治疗后的延迟并发症	(33)	恶性肿瘤引起的低钠血症	(65)
肺癌	(34)	恶性肿瘤引起的高钙血症	(66)
美国的吸烟和肺癌情况	(34)	脊髓压迫	(67)
非小细胞肺癌	(35)	上腔静脉综合征	(68)
咯血	(35)	心包填塞	(69)
可疑肺癌患者的评估	(35)	深静脉血栓形成和肺栓塞	(70)

发热性中性粒细胞减少症	(70)
癌症患者的生存质量	(71)
老年癌症患者的治疗	(71)
临终关怀	(72)
癌症患者的支持治疗	(73)
生长因子治疗	(73)
癌症患者的积液	(74)
癌症患者的疼痛	(74)
疼痛控制的评价	(75)
疼痛原因的鉴别	(75)

疼痛得以充分控制的障碍	(76)
疼痛控制不充分对生活质量的影响	(76)
传统的疼痛处理方法	(76)
辅助药物选择	(78)
其他选择	(79)

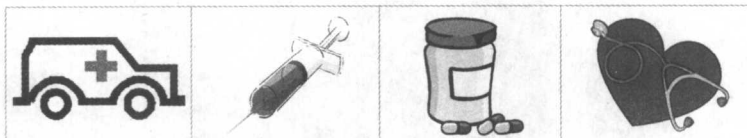
自测题	(81)
-----------	------

自测题答案及解析	(97)
----------------	------

索引	(129)
----------	-------

基础

知识



问题的重要性

据估计,2000年美国有新发癌症病例1 220 100例,552 200例死于癌症,即平均每天都超过1 500例(Greenlee et al.)。癌症已成为人类继心血管疾病之后的第二大死亡原因。令人欣慰的是,到20世纪90年代,癌症的发病率与死亡率都呈现轻度下降趋势。从1990年至1995年,癌症发病率以每年0.7%的速率递减,死亡率平均每年下降1.7%。就癌症类型而言,女性最常见的是乳腺癌,男性是前列腺癌。无论男女,癌症死亡的最常见原因均是肺癌(图1)。

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000;50:7-33. UI: 20199188.

癌症的危险因素

- 癌症的危险因素有哪些?
- 癌基因和抑癌基因有何不同?
- 能否确定个体的癌症危险因素?
- 哪些人应做癌症遗传易感性检测?

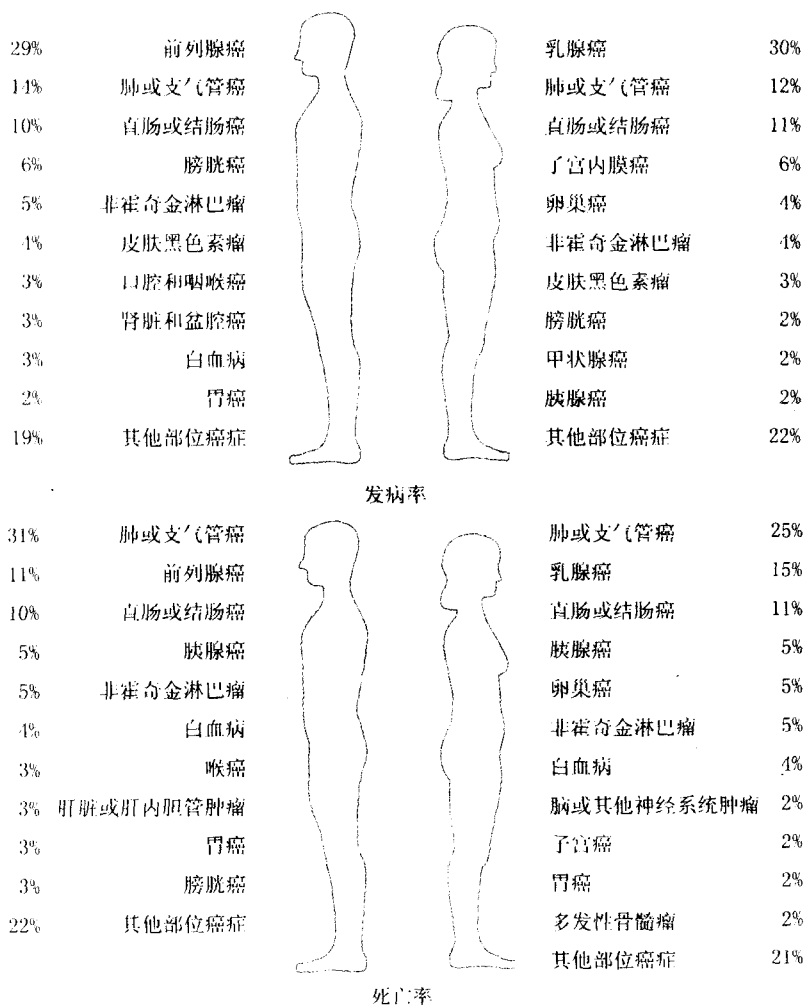


图1 2000年美国癌症发病率和死亡率

经允许选自:Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin. 2000; 50: 7-33.

癌症危险因素在人群中的分布并不均一,不同个体发生特定癌症的概率各异。易患因素源于两方面:遗传获得的基因易感性和后天接触环境中的致癌物。大多数癌症是基因和环境两方面因素相互作用的结果。几乎所有的人类癌症都与某些基因(约5~10个)损伤的累积效应有关。

癌症的遗传危险因素

癌基因

癌症的发生是遗传异常的结果,而遗传异常多为以下两种情况之一:“基因谱”异常,它存在于机体的每个细胞,个体或是从父母那里遗传了这种异常,或是源于受精卵的自发突变;“个体”基因异常,它发生于胚胎发育期某些特定组织。正常情况下,“个体”基因改变无论是随机发生,还是细胞分裂过程中接触环境致癌物所致,都能被人体的修复系统迅速修复。但它有可能逃过机体的正常修复程序,这可能是由于负责内稳态的基因发生了某些改变。这种情况下,缺陷基因(突变、扩增、缺失或插入)传代可导致细胞生物学行为异常而最终致癌。

与癌瘤发生有关的基因叫做癌基因。正常状态下的癌基因(野生型)被称作原癌基因。目前已识别的癌基因主要有两大类,即肿瘤激活基因和抑癌基因。肿瘤激活基因的作用包括诱导细胞生长、迁移及细胞的其他基本行为。一旦正常功能失控,可通过功能的“超活跃”(hyperactive state)而直接致癌(Perkins and Stern)。原癌抑制基因正常情况下可抑制癌瘤的发生。其作用机制多样,包括封闭原癌基因的启动子序列、直接介导癌基因蛋白产物的相互作用和(或)纠正有丝分裂过程中出现的错误。其中,最后一步是通过识别和修复DNA的错误或引发细胞程序性死亡而实现的。因此,抑癌基因的功能丧失可导致癌瘤的发生。

癌症的基因遗传性危险因素

癌症易感性的基因遗传性异常表现为抑癌基因等位基因中的一条等位基因发生了突变或缺失(Bale and Li)。由于突变或缺失的那条等位基因已丧失功能,所以另一条正常等位基因的损伤就极易致癌。

有些家族具有癌症的遗传易感性,并以孟德尔传代方式遗传。这些家族成员与常人相比,发生癌瘤的年龄更早,概率也更高。两次打击假说(two-hit hypothesis)就是基于上述观察结果而提出的。该假说始于20世纪70年代,认为体内存在特定基因,负责抑制异常基因的恶性表达。在多数个体中,这些基因的两条等位基因必须都经历随机或环境诱导的损伤才会完全丧失功能,即需要两次“打击”。相反,具有癌症遗传易感性的家族成员却早已从亲代遗传了抑癌基因两条异常等位基因中的一条。因此,已遭受“第一次打击”的个体更易于因第二次随机“打击”而发生癌症。

导致遗传易感性的第二种机制是特定的基因多态性现象。等位基

Perkins A, Stern D. Molecular biology of cancer: oncogenes. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:79-102. UI:9705198.

Bale A, Li F. Principles of cancer management: cancer genetics. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:285-94. UI: 9705198.

因多态性不一定意味着抑癌基因由于突变或缺失而丧失某些特定功能,但是可能导致细胞代谢或生化反应途径发生改变,使个体对环境致癌物如饮食或烟草中的某些成分变得异常敏感。

某些遗传性基因谱易感基因作用十分强大,可使携带者极易发生恶性表达。但是,可能由于进化选择的缘故,这些异常基因在整个人群中并不多见。如今,基因谱中某些作用不甚强大的易感基因将被一一分离鉴定,但其易感基因的致癌作用不一定能超过抑癌基因异常而丧失的保护作用。换句话说,不是所有携带这些易感基因多态性的个体均会发生恶性表达,但是人群中普遍存在这种多态性现象。因此,目前已鉴定的具有高外显率的基因谱易感基因其实在人类癌症的发生机制中并不占有重要地位。相反,那些外显率低、却在人群中普遍存在的基因谱易感基因可能通过彼此的相互作用、与特殊环境致癌物的相互作用,而在人类癌症发病中发挥重要作用。

从分子水平检测致癌易感基因的相关技术是近期刚开展起来的。迄今为止,在已识别的具有高外显率的遗传性易感基因中,部分是组织特异性的,如*BRCA1*和*BRCA2*(乳腺癌和卵巢癌)(Brody and Biesecker, Olopade and Weber, Olopade and Weber),以及*MSH2*、*PMS1*和*PMS2*(家族性非息肉型结肠癌,HNPCC)。在携带易感基因的患者中,如果其中一条等位基因存在先天性突变和(或)缺失,那么其将终生具有发生特定组织肿瘤的高危隐患,而其他组织常不受太大影响(Lindor and Greene)。相反,有些遗传性易感基因影响甚广,如基因谱*p53*的特异性改变(利-弗综合征,Li-Fraumeni Syndrome)可导致受累家族成员发生脑、乳腺、肺和软组织肿瘤的概率增加,且常为早期发病。

目前尚不能通过矫正基因谱遗传性易感基因的突变达到治疗或预防肿瘤的目的。但是,对具有癌症易患因素的高危人群有望采取一些目前可行的预防措施,如摘除高危器官、改变高危生活方式和(或)化学药物预防等。而且,对基因谱遗传特征的了解可影响个体的生育选择。因此,详细的家族史是常规询问病史和体格检查不可缺少的一部分,尤其需要留意家族中哪些成员患有哪种肿瘤、明确诊断的年龄、是否仍健在或已死于癌症等。尽管偶尔有某些个体会因基因谱的自发突变而增加癌症易感性,但大多数存在基因谱易感基因的高危人群都有明确的家族史以及遗传性基因异常。因此,对个人史或家族史未提示有基因谱异常基因的人群,不推荐做基因检测和(或)遗传咨询。

对于是否需要进行基因谱突变检测,以下几点相当重要:

1.仅那些具有阳性家族史或个人史而高度提示基因谱异常的个体需要做基因检测(Statement of the American Society of Clinical Oncology)。包含有家族史、种族背景和其他相关资料的公开化的人群模式有助于确定个体携带基因谱易感基因的可能性。而对于那些可能性不大的个体,基因检测既昂贵又缺乏实际价值,不应推荐实施。

2.即使发现基因谱异常基因,携带者发生恶性表达的确切危险性

Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes. *BRCA1* and *BRCA2*. *Medicine* (Baltimore). 1998;77:208-26. UI:98317314.

Olopade O, Weber B. Breast cancer genetics: toward molecular characterization of individuals at increased risk for breast cancer: Part I. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology: Update*. Vol. 12. Cedar Knolls, NJ: Lippincott-Raven; 1998:1-12.

Olopade O, Weber B. Breast cancer genetics: toward molecular characterization of individuals at increased risk for breast cancer: Part II. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology: Update*. Vol. 12. Cedar Knolls, NJ: Lippincott-Raven; 1998:1-8.

Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *Mayo Familial Cancer Program*. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1039-71. UI:98335998.

Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol*. 1996;14:1730-6. UI:96208855.

Olopade O, Cummings S. Genetic counseling for cancer. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology: Update. Vol. 10. Cedar Knolls, NJ: Lippincott-Raven;1996: 1-13.

(外显率)也无法确定。越来越多的资料已显示,外显率的人群差异取决于家族史、种族背景、接触环境致癌物等多种危险因素。而且,并不是所有的基因谱异常都会致癌,那些曾被认为至关重要的基因突变甚至缺失有可能并非如我们想像的那样名副其实。再者,即使易感基因的恶性表达率很高,也可能需要数年甚至几十年才显现出来。

3.不能除外基因检测结果阴性的个体发生癌瘤的危险性,有可能其体内潜在其他尚无法检测的基因谱易感基因。就目前的基因测定技术而言,他们发生癌瘤的危险性至少等同于那些具有特定癌瘤或其他恶性肿瘤隐患的普通人群。

4.基因检测可能会造成潜在的社会、文化、心理、法律和经济影响(Olopade and Cummings)。在检测开始之前,必须考虑可能对待测者造成的上述影响。临床医生应该明白对个体进行基因测定可能会影响到其家族中的其他成员,尤其出现阳性结果时。

有些专家认为,只有具备训练有素的遗传学顾问,才能进行基因测定。而且,深入研究该领域涉及的众多问题还要求研究人员能与显著受累家族保持联系,以便于这些家族成员能够参与实验室研究、个人行为研究甚至干预性研究。

有些个体虽然不存在遗传性基因谱异常,但其部分基因也会导致肿瘤的发生或发展,认识这一点很重要。这种情况下,基因多是在外源致癌物的作用下在机体组织中发生了改变。*p53*基因即属此范畴。现已证实,各种组织类型的恶性肿瘤中,50%可检测到*p53*基因的突变和(或)缺失。而多数患者具有正常(野生型)的基因谱*p53*基因。表1列举了目前已分离鉴定的与人类癌瘤有关的抑癌基因,以及已明确的基因突变导致的恶性肿瘤。

表1 已知的癌症遗传性易感基因及相关综合征		
基因	位置(染色体臂)	相关癌瘤综合征
BRCA1	17p	乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌
BRCA2	13q	乳腺癌、胰腺癌
MSH2	2p	遗传性非息肉型结肠直肠癌
PMS1	2p	遗传性非息肉型结肠直肠癌
PMS2	7q	遗传性非息肉型结肠直肠癌
APC	5q	家族性腺瘤性息肉型结肠癌
MLH1	3p	家族性腺瘤性息肉型结肠癌
ATM	11q	脑、乳腺、胃、卵巢癌;白血病;淋巴瘤
WT1	11p	肾母细胞瘤、肝母细胞瘤、神经母细胞瘤
RB1	13q	膀胱癌、乳腺癌、肺癌;视网膜母细胞瘤;肉瘤
p53	17p	脑、乳腺、肺、结肠癌;其他
MEN1	11q	I型多发性内分泌肿瘤(肺癌、胰腺胰岛细胞癌、肾上腺皮质癌等)
RET	10q	IIa、IIb型多发性内分泌肿瘤(甲状腺癌、嗜铬细胞瘤)
VHL	3p	脑视网膜血管瘤病(视网膜成血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、肾癌)
CDKN2(CMM2、p16、INK4)	9p	黑色素瘤

续表

基因	位置(染色体臂)	相关癌瘤综合征
NF1	17q	神经纤维瘤(神经纤维肉瘤、嗜铬细胞瘤、视神经胶质瘤)
NF2	22q	神经纤维瘤(胶质瘤)
FA-A,C,D	16q,9q,3p	范科尼(Fanconi)贫血(食道癌、肝癌、皮肤癌、白血病)
BLM	15q	布卢姆(Bloom)综合征(结肠癌、食道癌、舌癌、白血病;肾母细胞瘤)
XP	9q,2q,3p,19q,11p,16p,13q	干皮病(白血病、黑色素瘤、皮肤癌)
PTEN	10q	Cowden综合征(乳腺癌)
PTC	9q	Gorlin综合征(皮肤癌)
PRCA1	10q	前列腺癌
HPC1	1q	前列腺癌
MET	7q	肾乳头状细胞癌

癌症的环境危险因素

多数癌症的发生是由于个体后天接触一种或多种环境致癌物(或)肿瘤启动子(表2)导致的(Hall, Yuspa and Shields)。事实上,几乎所有新发癌瘤可能都是遗传易感性和环境因素相互作用的结果,因为没有任何一种遗传的基因型具有100%的外显率,也没有任何致癌物具有100%的致癌作用。

表2 常见的癌症危险因素*

癌瘤类型	危险因素
头颈部鳞状细胞癌	吸烟、饮酒
鼻咽癌	EB病毒感染
食道癌	吸烟、饮酒、Barrett食道
胃癌	亚硝酸盐、幽门螺杆菌感染
结肠癌	家族史、炎性肠道疾病
肝细胞癌	HBV、HCV感染
胰腺癌	吸烟
肺癌	吸烟、电离辐射、接触石棉(伴吸烟)
膀胱癌	吸烟、感染血吸虫及黑角蝇、接触芳香胺类
乳腺癌	生育史(初潮早、从未生育、高龄初产)、使用外源性雌激素、家族史、电离辐射
卵巢癌	从未生育
子宫内膜癌	肥胖、外源性非竞争性雌激素治疗、使用某些选择性雌激素受体调节剂[他莫昔芬(tamoxifen,三苯氧胺)]、生产次数少、糖尿病
宫颈癌	人类乳头状瘤病毒
前列腺癌	家族史
黑色素瘤、其他皮肤癌	日光暴露
间皮瘤	接触石棉
白血病	电离辐射、某些化疗药、接触苯、吸烟
淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤	人类嗜T淋巴细胞病毒感染、EB病毒感染、某些自身免疫综合征(Sjögren综合征、Felty综合征)、幽门螺杆菌感染(胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤)

*不考虑基因异常、年龄、种族、性别,除外HIV相关性恶性疾病。

Hall E. Etiology of cancer: physical factors. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 203-16. UI:9705198.

Yuspa S, Shields P. Etiology of cancer: chemical factors. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:185-202. UI:9705198.

因此,个体发生恶性肿瘤的危险性常是遗传因素和环境因素相互作用的结果。有些危险因素可被人为改变,如接触烟草中的致癌物等,有些是无法改变的,如视网膜母细胞瘤抑癌基因(RBI)突变的遗传。除遗传性基因易感性引发的癌瘤之外,与实质性恶性肿瘤(肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和卵巢癌)相关的最常见危险因素包括年龄、性别(某些癌瘤)。

人为可改变的癌症危险因素中,最常见的是吸烟,且已被明确证实是头颈部、食道、胃、膀胱、胰腺和呼吸道癌瘤的病因之一。每天吸1包烟,持续10年以上,可使肺癌发病的相对危险性增加10倍,超过85%的肺癌患者有吸烟史或仍在吸烟。由此可见,烟草是一种作用极为强大的致癌物,肺癌的发生很大程度上归咎于吸烟。

日光暴露是导致皮肤恶性肿瘤的重要危险因素之一。肌体暴露于日光的部位发生基底细胞癌或黑色素瘤的危险性显著高于非暴露部位,而长期日光暴露者也极易发生上述恶性肿瘤。

接触其他类型辐射,尤其是电离辐射,同样可增加恶性肿瘤发病的危险性。原子弹爆炸的幸存者发生白血病和实体瘤,尤其是肺癌和乳腺癌的危险性显著增加。青春期接触放射线可使患甲状腺癌的危险性增加。治疗性放射将使患者终生处于照射局部或邻近部位恶变的高危状态。

酒精也有致癌作用。酗酒是头颈部鳞状细胞癌和食道癌发病的一个重要协同因素。中重度饮酒和乳腺癌之间存在明确但较弱的相关性。

某些感染也被认为是人类恶性肿瘤的致病因素或相关因素。与人类疱疹病毒8(HHV-8)感染者相比,HIV感染者发生卡波西肉瘤和某些非霍奇金淋巴瘤的概率增加。无论是患有AIDS,还是未患已知免疫缺陷疾病的女性,人类乳头状瘤病毒感染均是宫颈癌的重要致病因素。肝细胞癌是常见于众多发展中国家的重要恶性肿瘤,乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染是其常见致病因素。在某些亚洲人群中相当常见EB病毒感染,这种现象现被认为与移植术后淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌有关。幽门螺杆菌感染已被证实是消化性溃疡的病因之一,可能也会增加胃癌和淋巴瘤发病的危险性。

有些化学物质也被认为与癌瘤的发生和进展有关。比如说,接触苯可增加急性白血病发病的危险性。同样,有些化疗药物,如烷化剂和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂可增加继发其他恶性肿瘤的危险性,尤其是急性髓样白血病。非竞争性雌激素替代治疗和某些选择性雌激素受体调节剂如他莫昔芬,可中度增加子宫内膜癌发病的危险性(Henderson et al.)。

癌症的预防与筛查

癌症的预防

国家癌症预防编委会医生信息咨询中心(PDQ)就如何评价癌症



- 对癌症的遗传易感性可能由于关键抑癌基因发生了点突变、缺失突变或者编码蛋白质控制代谢过程的等位基因出现多态性所致。

- 目前已确认了数个遗传综合征,而且其中许多已找到特异性的基因异常位点。

- 详细的家族史对于确定患者是否存在罹患恶性疾病的危险十分重要,并可依此来确定适合该患者的遗传检测、预防和筛查建议。

- 外在环境因素在癌症的发展中起作用。

- 吸烟是已确定的最常见的诱发癌症的环境危险因素。

Henderson B, Bernstein L, Ross R. Etiology of cancer: hormonal factors. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 219-30. UI:9705198

预防相关证据制定了一套标准(表3)。

表3 癌症初级预防的证据分级(按渐弱次序)

第1级 随机对照干预试验

第2级 非随机内部对照干预试验(如根据出生日期、图表号、住院床号等分组)

第3级 观察分析(队列、病例对照)流行病学研究

第4级 有/无干预(即假试验组)的多时段系列研究

第5级 生态观察研究(如国际模式、迁移研究)

第6级 权威机构或专家组基于临床经验和生物学原理的意见

上述5种研究方法包括3类研究终点:①癌症死亡率;②癌症发病率;③癌症病程中可接受的中间研究终点(例如大肠息肉病、宫颈高分化癌前病变及吸烟)。

在美国,绝大多数癌症是可以避免的。事实上,约25%~30%的癌症归因于吸烟,估计每年有170 000例此类癌症患者死亡。在世界范围内,癌症致死的初级预防措施就是戒烟(Cinciripini et al.)。吸烟是众多常见癌症的病因,包括肺癌、头颈部癌瘤、食道癌、胰腺癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌等。尽管避免接触烟草(戒烟)不属于1级证据,但自从1950年第1项病例对照研究把吸烟与肺癌发病联系起来,随后的大量文献报道从3、4、5级水平(观察性和流行病学研究)都证实吸烟是肺癌的病因之一。近期已证实烟草中的致癌物苯并芘可导致p53抑癌基因的特征性突变,从分子水平解释了烟草的致癌机制。至于被动吸烟是否与肺癌发病密切相关,目前尚有争议。就此进行的最大规模的病例对照研究显示,家庭和工作环境中的被动吸烟与肺癌发病危险性之间呈微弱的剂量反应关系(Boffetta et al.)。环保局已宣布被动吸烟是肺癌的致病因素之一。

卫生保健策略研究所于1996年公布了《戒烟临床实践指南》(The Agency for Health Care Policy and Research)。面向初级卫生保健医生的指南见表4。就每生存年节省的开支以及每校正生存年的开支而言,与几乎所有其他的临床预防措施如高血压筛查或乳腺X线检查相比,指南中估算的戒烟的成本-效益比具有显著的优势,也优于给64岁以上人群注射肺炎疫苗的成本-效益比。

避免日光暴露可降低黑色素瘤和非黑色素瘤性皮肤病发病的危险性。一项随机的安慰剂对照试验研究显示,规律使用防晒霜(SPF17)可降低皮肤病患者发生鳞状细胞癌前病变——日光角化病的危险性(证据分级1c)。但是,对于防晒霜是否具有预防黑色素瘤的保护作用仍然存在争议。事实上,几项病例对照研究结果显示,使用防晒霜可增加黑色素瘤和痣发病的危险性,可能是由于防晒霜可使人们更长时间地暴露于日光辐射而不致灼伤。因此,预防皮肤癌最重要的措施是避免日光暴露,尤其在日照强度最大的时间段,穿戴保护性衣物,如长袖衫、长裤和宽檐帽。

美国食品及药物管理局依据一项由该国进行的大样本安慰剂对照乳腺癌预防试验(BCPT)结果(Fisher et al.),批准有乳腺癌高危因素

Cinciripini PM, Hecht SS, Henning-field JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1852-67. UI:98074984

Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Darby SC, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1440-50. UI:98447304

The Agency for Health care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. JAMA. 1996;275:1270-80. UI:96186456

Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, Hasselblad V, Baker T. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. Agency for Health Care Policy and Research. JAMA. 1997;278:1759-66. UI:98047346

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-88. UI:98418640