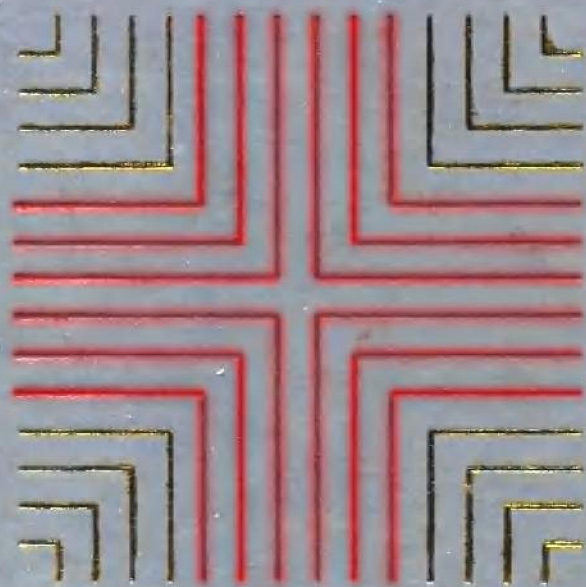


# 现代肿瘤学

汤钊猷主编



573  
Y-100/100

# 现代肿瘤学

主 编 汤钊猷  
副主编 朱世能 曹世龙  
赵 森 沈镇宙  
于尔辛  
顾 问 李月云 孙曾一  
刘泰福

上海医科大学出版社



A0048489

A circular library stamp is located in the bottom right corner of the page. It contains some text, including the number '573' at the bottom, but the rest is illegible due to fading and the quality of the scan.

### 图书在版编目 (CIP) 数据

现代肿瘤学/汤钊猷主编. —上海: 上海医科大学出版社, 1993. 6

ISBN 7-5627-0149-0

I. 现…

II. 汤…

III. 肿瘤学

IV. R73

上海医科大学出版社出版

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

上海医科大学印刷厂电脑排版

上海市浦江印刷厂印刷

开本: 787×1092 毫米 1/16 印张: 76 插页: 11 字数: 2 627 千字

1993 年 6 月第 1 版 1993 年 6 月第 1 次印刷

印数: 1—6 000 册

定价: 90.00 元

主 编 汤钊猷

副主编 朱世能 曹世龙 赵 森 沈镇宙 于尔辛

顾 问 李月云 孙曾一 刘泰福

编写者 (按章次先后排序)

|     |       |     |       |     |       |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 汤钊猷 | 教授    | 于尔辛 | 教授    | 朱世能 | 教授    |
| 张仁元 | 教授    | 许良中 | 教授    | 陈惠黎 | 教授    |
| 何开玲 | 教授    | 林芷英 | 教授    | 徐元鼎 | 教授    |
| 俞顺章 | 教授    | 薛寿征 | 教授    | 程 立 | 教授    |
| 许 荣 | 研究员   | 沈福民 | 研究员   | 杨秉辉 | 教授    |
| 陈星荣 | 教授    | 林祥通 | 教授    | 朱世亮 | 教授    |
| 蔡佩武 | 副教授   | 冯晓源 | 副教授   | 徐跃成 | 博士    |
| 唐开源 | 副主任医师 | 沈 俊 | 副主任医师 | 沈铭昌 | 教授    |
| 沈镇宙 | 教授    | 何少琴 | 研究员   | 王 颖 | 副研究员  |
| 赵体平 | 教授    | 林 贵 | 教授    | 周信达 | 教授    |
| 金杏泉 | 副教授   | 李其松 | 教授    | 许立功 | 副教授   |
| 马敏芝 | 主管护师  | 沈惠芳 | 主管护师  | 周鲁仪 | 主管护师  |
| 范敬莲 | 主管护师  | 丁桂芬 | 主管护师  | 邢兰芳 | 护师    |
| 刘丽芳 | 护师    | 凌妹新 | 护师    | 韩企夏 | 副教授   |
| 施学辉 | 副教授   | 范可成 | 副教授   | 吴永如 | 主治医师  |
| 朱慰祺 | 教授    | 廉养德 | 副教授   | 刘 瑛 | 副教授   |
| 刘守业 | 副教授   | 张有望 | 教授    | 缪毓玉 | 副主任医师 |
| 谢大业 | 教授    | 蒋国樑 | 副研究员  | 王丽娟 | 副教授   |
| 张锡珍 | 教授    | 张惜阴 | 教授    | 蔡树模 | 教授    |
| 丁训杰 | 教授    | 林果为 | 教授    | 王弘士 | 教授    |
| 环素兰 | 副教授   | 马东白 | 教授    | 邱杏仙 | 教授    |
| 丘明生 | 教授    | 高志宏 | 教授    | 黄鹤年 | 教授    |

|     |       |     |       |     |       |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 傅慈熹 | 副教授   | 王正敏 | 教授    | 倪 連 | 教授    |
| 祝荣芬 | 副教授   | 刘邦令 | 副教授   | 林守诚 | 副教授   |
| 吴肇汉 | 教授    | 李 澍 | 教授    | 繆中良 | 教授    |
| 张永康 | 副教授   | 张元芳 | 教授    | 章仁安 | 教授    |
| 王圣忠 | 研究员   | 张志毅 | 教授    | 江 森 | 教授    |
| 于慧霞 | 教授    | 俞绍音 | 教授    | 张廷璆 | 教授    |
| 唐惟瑜 | 教授    | 王凤英 | 副教授   | 朱雄增 | 副教授   |
| 孙曾一 | 教授    | 王懿龄 | 教授    | 张国桢 | 教授    |
| 钱水章 | 副主任医师 | 蒋知节 | 教授    | 张志玉 | 教授    |
| 黄煌渊 | 副教授   | 顾湘杰 | 副教授   | 俞永林 | 副教授   |
| 周建伟 | 副教授   | 鲍根喜 | 主治医师  | 史玉泉 | 教授    |
| 唐镇生 | 教授    | 周良辅 | 教授    | 徐伟民 | 副教授   |
| 杨德泰 | 教授    | 李士其 | 副主任医师 | 陈衍城 | 副主任医师 |
| 江澄川 | 教授    | 朱文炳 | 教授    | 周范民 | 副教授   |
| 徐启武 | 副主任医师 | 金百祥 | 教授    |     |       |

秘 书 秦 娟

责任编辑 阮天明 高敬泉  
封面设计 范一辛  
绘 图 陈丁惠

# 前 言

癌症是严重危害人民生命、健康的常见多发病，我国每年癌症发病人数约 160 万。癌症正超过心脑血管病成为致死原因的第 1 位。为此，癌症的防治与研究正成为全世界科学家日益关注的课题。

近年全世界的癌症防治与研究进展甚快，已初步摸清了各种癌症的流行情况，癌症的病因研究尤其在环境因素方面已颇深入。由于肿瘤标记、内镜、影象学等技术的应用，不少癌症已进入到亚临床癌的诊断阶段。生物疗法已成为继手术治疗、放射治疗、化学治疗后的又一新疗法，基因治疗已进入临床试验。基础研究由于分子生物学等进步而突飞猛进。

我国癌症研究 50 年代由临床起步；60 年代临床与基础并进；70 年代出现了临床、基础与现场相结合的特征，逐渐形成了我国的特色；80 年代在改革开放形势推动下，通过国家“六五”与“七五”攻关，我国癌症防治研究与国际水平的差距已明显缩短。近 30 年来，我国在鼻咽癌、食管癌、肝癌、宫颈癌等的防治研究中已逐渐形成特色，受到国际学术界的关注。近 10 年中基础研究正向世界先进水平靠近。70 年代通过全国性调查出版了《中华人民共和国恶性肿瘤地图资料集》，对我国多种常见癌症的地理分布有了初步了解，成为世界上少见的珍品。

我国较早较全面的肿瘤学专著当推 1978 年由人民卫生出版社出版的、由全国专家撰写的《实用肿瘤学》，惜由于种种原因至今尚未再版。为了满足国内日益增长的需要，上海医科大学以全国重点学科“肿瘤学科”为基础，组织了校内从事癌症临床与基础研究的各有关学科共百余专家、教授，以自己的工作为基础，结合国内外进展，撰写成本书。全书分基础篇、临床总论篇、常见肿瘤篇与其他肿瘤篇，其中常见肿瘤篇详细论述了 9 种我国常见肿瘤。在编排上以实用为主，重点突出，不拘泥于教科书的格局。为力求资料不失时效，本书在 1 年内写成。限于时间与经验，不足之处尚祈读者指正。

汤钊猷

1993 年 4 月

## 内 容 提 要

本书由国际抗癌联盟理事汤钊猷教授主编，由上海医科大学从事肿瘤临床与基础研究的百余名专家、教授撰写。全书分基础篇、临床总论篇、常见肿瘤篇与其他肿瘤篇，共71章，另有附录与索引。本书基础与临床并重，汇总了国内外肿瘤方面的最新信息与临床经验，并对我国9种常见肿瘤加以详细论述，适合国情，是临床各科医生和从事肿瘤基础研究工作者较好的参考书，亦可供有关研究生与医学生参用。

(沪)新登字207号

# 目 录

## 前言

|            |   |
|------------|---|
| 1 绪论 ..... | 1 |
|------------|---|

## 基 础 篇

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 2 肿瘤的病理形态 .....             | 11  |
| 3 肿瘤细胞生物学 .....             | 26  |
| 4 肿瘤分子生物学(一) 肿瘤酶学 .....     | 47  |
| 5 肿瘤分子生物学(二) 癌基因与生长因子 ..... | 71  |
| 6 肿瘤的浸润和转移 .....            | 98  |
| 7 肿瘤与宿主 .....               | 109 |
| * 8 肿瘤与免疫 .....             | 121 |
| 9 肿瘤的发病机理 .....             | 140 |
| 10 肿瘤逆转 .....               | 157 |
| * 11 肿瘤的实验研究 .....          | 168 |

## 临床总论篇

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 12 肿瘤流行病学 .....            | 191 |
| 13 肿瘤病因学 .....             | 211 |
| 14 肿瘤预防 .....              | 250 |
| 15 肿瘤的早期发现 .....           | 257 |
| 16 肿瘤标志及其他实验室检查 .....      | 263 |
| 17 肿瘤的影像学诊断 .....          | 282 |
| 18 肿瘤的内镜诊断与治疗 .....        | 321 |
| 19 肿瘤的病理学诊断 .....          | 337 |
| 20 肿瘤的外科治疗 .....           | 347 |
| 21 肿瘤的放射治疗 .....           | 357 |
| 22 肿瘤的化学治疗 .....           | 370 |
| * 23 生物反应修饰剂 .....         | 380 |
| 24 肿瘤的中医治疗 .....           | 390 |
| 25 肿瘤的介入放射学治疗 .....        | 396 |
| * 26 肿瘤的导向治疗 .....         | 402 |
| 27 冷冻、激光和微波在肿瘤治疗中的应用 ..... | 408 |
| * 28 肿瘤的临床试验 .....         | 419 |
| 29 癌痛的治疗 .....             | 429 |
| 30 肿瘤的并发症及处理 .....         | 438 |
| 31 肿瘤病人的护理 .....           | 444 |

## 常见肿瘤篇

|              |     |
|--------------|-----|
| 32 食管癌 ..... | 455 |
|--------------|-----|

|    |             |     |
|----|-------------|-----|
| 33 | 胃癌 .....    | 485 |
| 34 | 大肠癌 .....   | 521 |
| 35 | 原发性肝癌 ..... | 553 |
| 36 | 鼻咽癌 .....   | 586 |
| 37 | 肺癌 .....    | 611 |
| 38 | 乳腺癌 .....   | 643 |
| 39 | 宫颈癌 .....   | 679 |
| 40 | 白血病 .....   | 709 |

### 其他肿瘤篇

|      |                   |      |
|------|-------------------|------|
| 41   | 口腔癌 .....         | 743  |
| 42   | 唾液腺肿瘤 .....       | 762  |
| 43   | 鼻腔与鼻窦恶性肿瘤 .....   | 772  |
| 44   | 喉癌 .....          | 784  |
| 45   | 耳部肿瘤 .....        | 795  |
| 46   | 眼部肿瘤 .....        | 805  |
| 47   | 甲状腺肿瘤 .....       | 817  |
| 48   | 纵隔肿瘤 .....        | 832  |
| 49   | 胸壁、胸膜肿瘤 .....     | 837  |
| 50   | 小肠肿瘤 .....        | 844  |
| 51   | 胆系肿瘤 .....        | 852  |
| 52   | 胰腺与壶腹周围肿瘤 .....   | 857  |
| 53   | 肠系膜与腹膜后肿瘤 .....   | 867  |
| 54   | 肾肿瘤 .....         | 877  |
| 55   | 肾上腺肿瘤 .....       | 887  |
| 56   | 膀胱肿瘤 .....        | 900  |
| 57   | 前列腺癌 .....        | 911  |
| 58   | 睾丸肿瘤 .....        | 924  |
| 59   | 阴茎癌 .....         | 932  |
| 60   | 子宫体癌 .....        | 938  |
| 61   | 卵巢恶性肿瘤 .....      | 949  |
| 62   | 恶性滋养细胞肿瘤 .....    | 969  |
| 63   | 外阴与阴道癌 .....      | 979  |
| 64   | 恶性淋巴瘤 .....       | 989  |
| 65   | 多发性骨髓瘤 .....      | 1021 |
| 66   | 软组织肿瘤 .....       | 1028 |
| 67   | 骨肿瘤 .....         | 1048 |
| 68   | 皮肤及附件肿瘤 .....     | 1066 |
| 69   | 恶性黑素瘤 .....       | 1075 |
| ★ 70 | 神经系统肿瘤 .....      | 1086 |
| 71   | 小儿肿瘤 .....        | 1129 |
| 附录   | 常用化学治疗药物剂量表 ..... | 1158 |
| 索引   | .....             | 1167 |

# 1 绪 论

## 1.1 肿瘤的概念

## 1.2 肿瘤学的发展概要

### 1.2.1 临床肿瘤学的发展历史

### 1.2.2 肿瘤病因与实验研究的发展概要

## 1.3 现代肿瘤学的进展

### 1.3.1 肿瘤基础研究的主要进展

### 1.3.2 肿瘤流行病学研究的动态

### 1.3.3 肿瘤临床研究的进展

## 1.4 我国肿瘤防治与研究概述

### 1.4.1 我国 40 年来肿瘤防治事业发展概要

### 1.4.2 我国肿瘤病因流行病学与发病机理研究成果

### 1.4.3 我国肿瘤一级和二级预防的进展

### 1.4.4 我国肿瘤临床研究一览

### 1.4.5 我国肿瘤基础研究动态

## 1.5 展望

人类发现肿瘤已有 3 000 年以上历史。不仅人类患肿瘤,动、植物也有肿瘤。直到 19 世纪应用显微镜后,才建立了目前肿瘤学的框架。<sup>[1]</sup> 20 世纪以来,由于自然科学的发展、基础理论与新技术的应用,肿瘤学研究有了长足的进步。尽管恶性肿瘤已成为人类致死的第 1 或第 2 位原因,但肿瘤学的进展已使肿瘤患者的 1/3 有根治希望。

## 1.1 肿瘤的概念

肿瘤是一种细胞的异常增生。肿瘤细胞与正常细胞相比,有结构、功能和代谢的异常,它们具有超过正常的增生能力,这种增生和机体不相协调。非肿瘤性增生与肿瘤性增生不同,前者常有明显的刺激因素,且增生限于一定程度和一定时间,一旦此因素消除,即不再增生,但如超越一定限度,发生质变,则也可变为肿瘤性增生。

上皮性的恶性肿瘤称为癌,约占所有恶性肿瘤的 90% 以上。癌变是一个复杂的、多阶段的过程。多数癌肿可能从单个细胞演变而来。宿主受某些化学、物理、生物等因子的影响,细胞的 DNA 发生改变,形成变异细胞,此阶段称为启动阶段。再结合某些因素的影响,进入促进阶段,癌细胞开始形成。癌肿的形成,还受宿主因素的影响,如遗传因素、免疫功能等。癌细胞形成

后,生长并组成克隆。在克隆形成时,也可组成不少亚克隆,即为癌肿的异质性。<sup>[1~3]</sup>

癌细胞的特性包括细胞的无休止和无序的分裂,并有侵袭性(向周围组织浸润)和转移性。近年研究表明,细胞癌变与正常细胞内癌基因的激活表达以及抑癌基因的丢失或功能丧失有关。

癌症是一组疾病,其特征为异常细胞的失控生长,并由原发部位向它处播散,这种播散如无法控制,将侵犯要害器官和引起衰竭,最后导致死亡。<sup>[4]</sup>

## 1.2 肿瘤学的发展概要

恶性肿瘤是当前危害人类健康的主要疾病之一,在传染病得到基本控制的国家和地区,心脑血管疾病和恶性肿瘤已分别成为死亡原因的第 1 或第 2 位,全世界每年死于恶性肿瘤的有约 700 万人,其中中国约 100 万人。20 世纪以来对恶性肿瘤的流行病学、病因、预防、诊断、治疗以及基础研究的进步,肿瘤学不仅成为一门独立的学科,并已进一步形成若干分支。

### 1.2.1 临床肿瘤学的发展历史

在原始人的骨骼上曾发现肿瘤。自有文字记载以来,即有肿瘤的叙述。殷墟出土的甲骨文中,已有“瘤”字。我国最早的医籍《内经》中,记载不少肿瘤类疾病,

如“癰疽”、“积聚”、“噎膈”、“乳岩”等。在西方, cancer (癌)一词出现较 medicine(医学)为早。cancer 来源于 crab(蟹),可能是指癌肿易浸润转移而类似蟹的行为。“癌”字最早见于宋代(1171年)东轩居士所著的《卫济宝书》中,当时癌不一定指恶性肿瘤。而较明确的恶性肿瘤,古代常用“岩”字,象征其质坚,如“乳岩”(乳腺癌)。用“癌”来翻译 cancer 乃 19 世纪末和 20 世纪初的事。<sup>[3]</sup>

科学的肿瘤学则始于 19 世纪显微镜发现以后。1858 年 Virchow 在其《细胞病理学》一书中指出“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,如有扰乱,即可产生疾病”。<sup>[5]</sup> Virchow 建立了关于癌的基本知识,包括分类、癌与非癌的鉴别标准等。

组织病理学奠定了癌的现代诊断基础。本世纪 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。本世纪内镜的应用及其后光纤内镜的发展、X 线和造影剂的进步、放射性核素扫描技术、脉冲反射式超声仪的出现、选择性血管造影技术的问世等,使肿瘤临床诊断水平有了实质性的提高。60 年代免疫学的进步导致以甲胎蛋白(AFP)为代表的肿瘤标记研究,70 年代以电子计算机 X 线体层摄影(CT)为代表的影象学的兴起及其在 80 年代的突飞猛进,使肿瘤诊断进入“亚临床期诊断”,使 1cm 甚或 0.5cm 的内脏恶性肿瘤也能被查出。

古代虽有对癌的治疗,但现代治癌的三大方法——手术、放射治疗和化学治疗,均建立于 19 世纪或 20 世纪初。

就手术而言,古代已有简单的肿瘤手术。我国《内经》即有“急斩之”的记载,公元 7 世纪的《晋书》也有“初帝目有大瘤疾,使医割之”的记述。作为手术治疗的基础,古代对解剖学和麻醉学已有所研究。19 世纪前,我国已有手术用麻醉及食管癌患者死后作解剖的报道。

19 世纪初,开始了较“正规”的癌的手术,带有里程碑性质的事例如:1809 年 McDowell 切除卵巢肿瘤,1846 年 Warren 在乙醚麻醉下切除颌下腺癌,1881 年 Billroth 开展胃癌切除术,1890 年 Halstead 作乳腺癌的手术,1908 年 Miles 创经腹会阴直肠癌切除,本世纪 20 年代 Cushing 开展了脑肿瘤的手术,1935 年 Whipple 作胰腺肿瘤的胰十二指肠切除。至此人体的多数脏器和一些常见的癌,均已能用手术切除。<sup>[6]</sup>

放射治疗的历史较短,1895 年 Röntgen 发现了 X

线,其后 Curie 发现了镭,并于 20 世纪初开始了临床应用。放射线发现后,一是作为诊断工具,癌的诊断水平至此有了较大提高;二是用作癌的治疗。

应用化学药物治疗癌肿也已有很长的历史。我国古代即已用“砒”、“雄黄”、“轻粉”等治疗癌一类疾病。1865 年西方用砷剂治疗白血病,开始了化学药物治疗癌的先河。正规的化学治疗,始于本世纪 40 年代和 50 年代,1941 年用性激素治疗激素依赖性肿瘤,1945 年氮芥用于临床,1948 年应用抗代谢类化学药物。此后化学治疗有了巨大的发展。<sup>[7]</sup>

生物治疗或生物反应修饰剂(biological response modifier, BRM)治疗,主要包括免疫治疗,已被认为是癌的“第 4 种”疗法。但免疫治疗的思想起源颇早。我国古代即有“邪之所凑,其气必虚”之说,以后又有“扶正积自消”的论述。这些思想和免疫治疗的原理有共同之处。1893 年 Coley 用细菌制成 Coley 毒素治疗晚期肿瘤,为近代肿瘤免疫治疗的先驱。而免疫治疗的巨大发展,则是近 10 余年之事。

古代从植物、动物或矿物中寻找抗癌药物在不少民族中均存在。古埃及曾记载不少治癌的单方、草药。美洲印第安人也有治癌方药。还有不少关于肿瘤的营养和空气疗法。我国中医治癌经 2 000 年的实践,形成了自己的理论,包括对病因、病机的理解,以及一系列内治、外治方法。但其科学研究则始于本世纪 50 年代。

### 1. 2. 2 肿瘤病因与实验研究的发展概要<sup>[8]</sup>

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 年在大鼠体内诱发出肿瘤,从而建立了实验动物肿瘤学的基础。

20 世纪初,肿瘤的家族史被认为其可能与遗传有关,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。当时用一种雌鸡的肿瘤粗提液注入健康鸡而长出相同的肿瘤。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,开创化学诱癌的实验研究。1916 年还发现激素致癌。1928 年 Müller 证明 X 线对果蝇的诱变作用而于 1946 年获诺贝尔奖。1930 年发现从煤焦油中提取的二苯蒽可致癌。1931 年 Martland 报道了发光涂料与骨肉瘤、白血病有关,是肿瘤流行病学研究较早的例子。1941 年已提出多因素致癌的概念,包括启动

剂与促癌剂。同年 Turner 发现大鼠皮下埋入固体物如塑料、炭等可诱癌。1944 年 Rous 提出致癌包括启动过程与促癌过程。1947 年发现氨基偶氮染料可诱发大鼠肝癌,后者成为重要的肝癌模型。

50 年代初,吸烟是肺癌的主要病因已得到证明。1952 年 Boyland 发现致癌物主要作用于 DNA,著名的 Hela 细胞株——人宫颈癌细胞株也在同年建立。翌年发现了两种 DNA 肿瘤病毒,即 Gross 的多瘤病毒和 Rowe 的腺病毒。1953 年的另一重要发现乃 Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋结构,为其后的肿瘤基础研究打下基础。著名的“接触抑制”现象在 1954 年被发现,成为正常细胞与恶性细胞的重要行为区别。组织培养也在 50 年代奠定了基础。免疫监视是抑制肿瘤发展的一个重要因素也在 50 年代末被提出。

60 年代肿瘤研究发展加快,在慢性粒细胞白血病患者细胞中发现了第 1 个特异的异常染色体 Ph。1962 年发现了病毒引起的 Burkitt 淋巴瘤。翌年发现了放线菌素 D 对 Rous 肉瘤病毒生长的影响。目前广泛用于癌基因转染研究的 3T<sub>3</sub> 细胞为 1963 年由 Todaro 和 Green 所建立的小鼠胚胎细胞系。与鼻咽癌有密切联系的 EB 病毒,即 Epstein-Barr 病毒由 Epstein 于 1964 年在 Burkitt 淋巴瘤细胞培养液中所发现。1969 年 Huebner 与 Todaro 发现 RNA 肿瘤病毒的癌基因是产生肿瘤的重要因素,而致癌物、辐射和衰老过程均可能激活这些基因。

70 年代出现了一系列重要事件。Baltimore 和 Temin 因发现在 RNA 肿瘤病毒中有逆转录酶而于 1975 年获诺贝尔奖。1972 年制备出第 1 个重组 DNA 分子,这使肿瘤实验研究产生革命性变化。先天性免疫缺陷裸鼠肿瘤模型为在活体上研究人癌创造了条件,但 Stutman 发现 3-甲基胆蒽在裸鼠诱发肿瘤其发生率不高于正常鼠,使免疫监视学说受到冲击。近年常用以检测潜在致癌物的 Ames 试验乃 1975 年 Ames 创用的沙门菌测定法。目前广为应用的单克隆抗体则是 1975 年 Kohler 和 Milstein 所建立的,并因此获 1984 年诺贝尔奖。日益受到重视的疱疹病毒与人类肿瘤的关系也有了较全面的认识。1976 年 Bishop 与 Varmus 发现 src 癌基因顺序并于 1989 年获诺贝尔奖。

80 年代肿瘤基础研究进展更为迅速。目前仍未降温的乙型肝炎病毒(HBV)与肝细胞癌关系的研究始于 1981 年。多种癌基因的研究亦相继开展,诸如 myc、ras 等。癌基因的协同作用已在体内实验中得到证实。人类 DNA 肿瘤病毒除 HBV 外,还研究了人类乳头状瘤病毒(HPV)与宫颈癌的关系。近年的一个研究热点为

抗癌基因 P53 是细胞转化的抑制者。

1990 年 Wilms 肿瘤的基因被克隆(clone),神经纤维瘤 I 型基因被克隆,结直肠癌中染色体 18q 基因亦获得了鉴定。反映肿瘤基础研究在染色体基因水平已经有所深入。癌变机理研究亦由癌基因的激活发展到抗癌基因的失活方面。肿瘤细胞对化疗的耐药,其研究已深入到耐药基因方面。

总之,一个世纪以来肿瘤的病因与实验研究有了飞跃的发展,分子肿瘤学也许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,并在肿瘤的一级与二级预防中起作用。

### 1.3 现代肿瘤学的进展

现代肿瘤学有三大范畴,一是临床研究,二是流行病学、预防与干预试验研究,三是基础研究。现代肿瘤学的研究,其理论和技术几乎涉及从宏观的流行病学到微观的分子生物学的众多学科。

#### 1.3.1 肿瘤基础研究的主要进展

在肿瘤基础研究方面,Shimkin(1950)指出其面临 3 个基本问题,即:①癌的起因,正常细胞如何演变成癌细胞;②癌细胞的本质,癌细胞与正常细胞的差异;③癌肿和宿主的相互关系。<sup>[9]</sup>由于各有关学科,如生物化学、细胞生物学、分子生物学、分子免疫学的发展以及一些新的实验技术的采用,如细胞培养技术、杂交瘤技术、基因工程技术和纯系动物的建立,因而对上述 3 方面都已进行了深入的研究。

在肿瘤的起因方面,目前不少作者认为,癌的发生是一个多因子、多步骤的复杂生物学过程,而癌的自然发展史可以分为启动、促进和演进这 3 个不同而又连续的过程。<sup>[7]</sup> 癌的病因涉及遗传、免疫、营养、环境等多方面。而外界的致癌因素,即癌的病原学,又包括化学致癌物、物理因素与生物学因素等。生物学因素如 HBV、EB 病毒、人乳头状瘤病毒、肝吸虫、血吸虫卵等。癌的发生与发展近年的研究特点是从细胞遗传、变异、发育、分化、代偿、老化、衰亡等基本生物学规律入手,特别是研究癌基因与抗癌基因、影响肿瘤细胞生长的各种生长因子和抑制生长因子、肿瘤细胞的分化逆转等。对启动、促进机理的深入研究导致肿瘤一级预防的进步,如环境治理(消除或防护有害的化学、物理致癌因子)、消除公害(禁止吸烟,治理废气、废水)、预防病毒感染(如乙肝疫苗)等。

在癌细胞本质的研究方面,利用体外培养的癌细胞系和正常细胞进行了比较研究。其主要结果可概括为:①癌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,使癌细胞不断生长分裂而不发生功能分化;②癌细胞有变异性,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。癌细胞的变异性构成了癌细胞的异质性,其根源是癌细胞遗传的不稳定性。<sup>[5]</sup>近年这方面研究的特点是深入到细胞生物学、生物化学与分子生物学等方面。细胞生物学方面细胞膜的研究包括膜抗原、受体、离子通道、信息传递等,并对细胞核染色体组型、细胞动力学等进行了研究。生化方面如糖蛋白、糖脂、各种酶与同工酶、激素受体、凝集素受体等的研究也颇为深入。分子生物学中各种新技术的应用,如点突变、原位杂交、核酸序列分析等均已广为应用。

应用免疫学方法研究癌细胞也获得丰硕成果。发现了肿瘤发生后抗原或相关抗原的增多、丢失或异常抗原的出现。特别是一些胚胎性抗原如 AFP、癌胚抗原(CEA)等已成为重要的肿瘤标记。

在癌症与宿主的关系方面,研究了在启动、促进、演进过程中,宿主的遗传因素、免疫水平和各类激素对它的影响。一方面在细胞水平、分子水平方面深入探索,在基因、信使核糖核酸和蛋白质水平上研究癌和非癌细胞的生化及代谢调控;另一方面,又从整体角度,从癌和宿主的相互关系上,进行了深入的研究。

肿瘤的基础研究为肿瘤防治提供了理论依据和预防、诊断、治疗的各种措施。如癌细胞的生化异常,为肿瘤的早期诊断、治疗效果判定、预后判断提供了检测的方法;对肿瘤细胞群体行为的研究,提供了细胞动力学的测定方法,为放射治疗、化学治疗、免疫治疗的发展奠定了新的基石。同时,临床诊治中提出的问题,又为基础研究提供了新的思路和设想。

### 1.3.2 肿瘤流行病学研究的动态

现代肿瘤学另一个显著的特点是流行病学的研究和某些干预研究。近 20 年来的研究表明,肿瘤与人类的生活方式或环境有密切关系。在此基础上,提出了肿瘤的预防问题。一般将肿瘤预防分为一级和二级预防。一级预防指防止肿瘤的发生,二级预防则是早期发现肿瘤,积极治疗,提高疗效。前者包括对肿瘤发生的了解和在肿瘤发生机理的研究基础上提出对肿瘤发生的干预研究,包括采用某些药物阻断肿瘤的发生和发展。改变生活方式,增强宿主的抗癌功能以及干预研究,也成为预防肿瘤的重要环节。

### 1.3.3 肿瘤临床研究的进展

肿瘤的诊断方面从定性到定位都有长足进步。古老的病理诊断已有诸多引伸,如由常规切片发展到冰冻切片、超低温切片,免疫组织化学则有助显示各种成分。脱落细胞学检查成为多种肿瘤的诊断手段,并发展为电脑控制图象识别。电镜亦发展到扫描电镜与免疫电镜技术。

肿瘤标记的研究是肿瘤免疫、生化、酶学研究的结果,AFP 与 CEA 即其重要代表。各种有诊断价值的单克隆抗体日益增多。各种同工酶的研究亦日趋活跃。分子诊断和基因诊断亦已在临床显示其价值。

内镜是肿瘤诊断的重要工具,尤其是各种纤维内镜的应用,使空腔脏器与各种内腔肿瘤获得直视下诊治的可能。局限于粘膜的小癌已不难发现。

X 线及各种造影术曾成为肿瘤诊断的重要手段,但电脑与各种新技术的结合所导致的影像学崛起使肿瘤诊断进入到可能检出 0.5~1cm 大小内脏癌灶的水平。其中超声显象、CT、磁共振显象(MRI)、 $\gamma$ 照相、单光子发射计算机断层显象(SPECT)等已成为多种肿瘤定位诊断的手段,并有助于定性诊断。正电子发射断层显象(PET)更能反映活体肿瘤的生化改变。

治疗方面的进展同样使人鼓舞。不仅新的治疗设备、技术、药物不断问世,且治疗概念亦不断更新,尤其是从肿瘤生物学角度来考虑治疗,增强了整体观念,更强调综合治疗。

手术作为实体瘤单一治疗方法的时代已经过去。<sup>[6]</sup>随着基础研究与诊断的进步,出现了几个明显的趋势:①一方面对较大的肿瘤行更为扩大的根治术,一方面又对早期小癌实行缩小手术范围;②对复发癌的早期发现与再手术;③对不能切除肿瘤行综合治疗待缩小后再切除;④强调术前与术后的多种方法综合治疗,尤其是与放射疗法、化学疗法、生物疗法、中医中药等的综合治疗;⑤防止医源性扩散与术后整复已成为肿瘤外科的一项原则;⑥日益重视肿瘤外科学的生物学概念,注重宿主与肿瘤比势以及在不同情况下切除肿瘤对机体的影响。外科处理在肿瘤治疗中的地位亦由此进一步提高。

放射治疗方面,在设备、疗效、放射物理和放射生物学方面,都有很大进展。从深度 X 线到<sup>60</sup>Co,以至直线加速器,使深部肿瘤也可能达到有效的治疗剂量。中子加速器已开始临床试用,CT 作为放射治疗的辅助设备已广泛使用,模拟机、治疗计划系统也已应用于临床。对适用放射治疗的肿瘤,疗效正在提高,过去认为

对放射不敏感的某些肿瘤的治疗也已取得疗效。特别是近年强调了手术、放射、化疗等的综合治疗,使不少肿瘤的治疗效果又有了提高。

肿瘤的化学药物治疗是近年发展迅速的一个领域。在60年代以前,主要使用的药物只有少数烷化剂、抗代谢类药物和少数植物碱,并以单一使用为主,疗效不够理想,毒副作用较大。60年代以来,更多的新药付诸临床应用。此外,细胞动力学、药物代谢动力学、毒理学等的迅速发展,为化疗的联合用药提供了多种可供选择的方案,提高了疗效,使诸如急性淋巴细胞白血病、绒毛膜癌等肿瘤已有治愈的可能。

生物疗法的进展,已有可能使之跻身于手术、放疗、化疗之列,成为肿瘤的第四大疗法。近年提出的生物反应修饰剂(BRM)的概念,主要指某些物质能调节和加强宿主的免疫功能,或刺激免疫活性细胞产生生物活性物质,改变宿主的生物反应状态,进而达到抗癌的效果。临床使用的干扰素、白介素-2以及淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)等,已引起重视,并取得了一定的效果。其他像集落刺激因子(CSF)、肿瘤坏死因子(TNF)等,也已开始临床使用的探索。

对于晚期肿瘤的治疗,近年的进展也十分迅速。在支持治疗方面,胃肠道外全营养几可提供日常所需全部营养,使不少晚期肿瘤或有并发症的病人得以生存。在对症治疗方面,对晚期肿瘤常见的疼痛、骨转移、发热、食欲减退等,都有了不少治疗方法,已有可能使终末期患者无痛苦地度过其最后岁月。此外,还开办了晚期肿瘤疗养院,这是从生物-心理-社会医学模式考虑而建立起的机构,为晚期肿瘤患者提供了优良的服务。

近10年来还出现几种极有前途的疗法与趋势,有些虽尚未成熟,但已初露锋芒。通过向供应肿瘤的血管注入化疗药物和/或栓塞剂,已成为肝、肾等不能切除癌的有效治疗手段;主要使用抗体为“载体”,以放射性核素为“弹头”的导向治疗已在少数癌取得初步疗效;癌的局部疗法已成为一种趋势,诸如超声引导下无水酒精癌内注射等。

## 1.4 我国肿瘤防治与研究概述

1931年在上海虽建立了镭锭治疗院,但仅进行少数临床治疗。我国肿瘤事业的发展始于50年代,40年来已建立起较完整的基础研究基地、肿瘤医院与肿瘤防治机构,并形成了有我国特色的防治结合、基础与临床结合、中西医结合的肿瘤防治研究事业。

### 1.4.1 我国40年来肿瘤防治事业发展概要

50年代我国肿瘤防治工作由临床起步,逐步积累了较多的临床治疗经验,形成了较大系列的病例分析,并在50年代末召开了全国性肿瘤会议。

60年代的特点是基础与临床并进,我国已在世界上较早建立起肝癌细胞系,临床上积累了较大系列的肿瘤手术切除病例,肿瘤病理也有系统研究。这些工作的精华已反映在1962年召开的第8届国际癌症大会上。第2届全国肿瘤会议亦在60年代中期召开。1968年周恩来总理发出的征服癌症的号召,成为70年代我国肿瘤事业蓬勃发展的动员令。

70年代以现场、临床与基础研究三结合为特征,开展了肿瘤流行病学病因研究,开展了肿瘤的早期发现、早期诊断和早期治疗的工作,在食管癌、肝癌、鼻咽癌等方面作了不少有我国特色的工作,受到国际学术界的重视。1978年党的十一届三中全会以来的改革开放政策又为80年代我国肿瘤事业的深入发展铺平了道路。

80年代通过“六五”与“七五”攻关,我国肿瘤研究与国际水平的差距已明显缩短。基础方面如裸鼠人癌模型的建立、关于转移与逆转的研究、单克隆抗体、癌基因研究等。肿瘤一级预防已有不少实质内容,如乙型肝炎疫苗接种预防肝炎从而降低肝癌发病率;二级预防(早查、早诊、早治)在宫颈癌、肝癌、食管癌等防治中取得了初步效果;三级预防(临床治疗)方面各种新诊疗技术迅速用于临床。此外,有关晚期癌症的研究亦已起步。

### 1.4.2 我国肿瘤病因流行病学与发病机理研究成果

70年代通过全国性调查,出版了《中华人民共和国恶性肿瘤地图资料集》,对我国多种癌症的地理分布有了初步了解。<sup>[10]</sup>在此基础上,在常见癌症的高发区建立了相应机构,开展现场肿瘤防治工作,如江苏启东县的肝癌、河南林县的食管癌、广东中山县的鼻咽癌、浙江海宁县的大肠癌、山东临朐县的胃癌、云南个旧县的肺癌、江西靖安县的宫颈癌等。70年代我国恶性肿瘤为死因的第3位,而1990年在城市已占第1位,在农村占第2位;城市恶性肿瘤死亡率达128.03/10万,农村亦达112.36/10万;70年代我国恶性肿瘤发病率的前3位分别为胃癌、食管癌和肝癌,而1990年在城市的位次已变为肺癌、胃癌和肝癌,在农村的位次为胃癌、肝癌和食管癌。<sup>[11]</sup>

对肿瘤的病因与发病机理研究也有不少进展。在食管癌方面,发现甲基苄基亚硝胺能诱发出人胚食管上皮鳞癌,为人食管癌的亚硝胺病因提供了直接证据,并证明这种亚硝胺可激活食管上皮的原癌基因和使抗癌基因异常而诱发食管癌;某些霉菌与亚硝胺有协同致癌作用。此外,对肝癌的癌基因谱与乙型肝炎、鼻咽癌与EB病毒、宫颈癌与人乳头状瘤病毒、胃癌与N-亚硝酰胺、肺癌与吸烟之间的联系均有较深入的研究。<sup>[12]</sup>

#### 1.4.3 我国肿瘤一级和二级预防的进展

70年代开展了大量的流行病学调查,初步摸清了与几种常见肿瘤可能有关的病因,进行了一系列现场干预试验。如肝癌通过“改水、防霉、防肝炎”及用乙型肝炎疫苗和微量元素硒等进行预防;食管癌则通过用中药和维胺酯,使食管上皮细胞重度增生者的癌变率下降了50%。另发现绿茶中的表儿茶素有抑制多种致癌物的致癌作用。二级预防在提高宫颈癌、肝癌、鼻咽癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌的生存率中取得进展。以肝癌为例,以AFP检测和超声显象对有乙型肝炎背景人群作定期普查,已可能查出小至1~2cm的肝癌,小肝癌切除后5年生存率可达50%~70%。<sup>[12]</sup>

#### 1.4.4 我国肿瘤临床研究一览

50~60年代中我国肿瘤临床诊治已积累大系列资料,由于近年新技术、新设备的引进,加上我国特有的中医中药,使临床研究达到较高的水平。以肝癌为例,诊断上70年代初即使用AFP,80年代时超声显象、CT与肝动脉造影等已甚为普及,MRI亦迅速普及;治疗上,小肝癌的局部切除、对亚临床期复发与转移的再切除、对部分不能切除肝癌的缩小后切除等均具我国特色;通过小肝癌研究还形成了新的肝癌自然病程概念;使用HBV-DNA整合手段发现了肝癌既有单中心发生又有多中心发生;LAK细胞治疗已开展,较新的导向治疗也已取得初步疗效。上海医科大学肝癌研究所通过“早期、积极、综合、特异”治疗的方针,至1991年已有135位肝癌病人生存5年以上,为世界上最大系列,使不治之症变为部分可治之症。

我国肿瘤治疗的特色是早诊、早治、中西医结合与综合治疗等。目前早期胃癌、食管癌治疗后5年生存率达80%以上,早期宫颈癌、乳腺癌达90%以上。常用的化疗药物我国已能自行制造;放射治疗设施如<sup>60</sup>Co与直线加速器等在全国各大城市肿瘤医院均已普及;新技术如-196℃液氮冷冻治疗、高功率激光、微波刀、介

入疗法(包括栓塞治疗与动脉内化疗等)相继开展;生物反应修饰剂中如干扰素、白介素-2等也已应用于临床并能自行制造;中医中药研究包括有效抗癌成分的筛选,与手术、放疗、化疗的合并应用等也都积累了经验,近年实验研究还证明健脾理气中药有提高免疫功能等作用。综合治疗的研究已证明,如综合得当,治疗效果可能1+1>2,如在肝癌的综合治疗中使用肝动脉结扎、插管合并内或外放射治疗可使部分不能切除肝癌缩小而获切除。

#### 1.4.5 我国肿瘤基础研究动态

60年代建立了人肝癌细胞系,其后各种恶性肿瘤细胞系相继建成。70年代建立了多种肿瘤动物模型,80年代又陆续建成多个裸鼠人癌模型,为基础研究提供了条件。1984年顾健人等发现N-ras为肝癌转化基因,其后提出了肝癌的癌基因谱,并用逆转录病毒作载体,在体外组装含人N-ras反义序列的假型病毒导入肝癌细胞,发现能抑制肝癌细胞生长。<sup>[13]</sup>对肿瘤细胞本身也有颇多研究,如对细胞膜及其糖蛋白、糖脂、植物凝集素等的研究,对同工酶谱的改变和对染色体的研究等。在肿瘤细胞生长分化调控方面,发现红细胞去核调节因子可抑制癌基因的表达,诱导癌细胞向正常分化;维甲酸亦有类似作用。对癌转移的研究,已建立一系列高转移瘤系动物模型并通过糖肽阻断癌转移。肿瘤血管形成方面也研究了其促进因子与抑制因子。宿主的免疫状态与肿瘤的发展和转归关系的研究尤为深入。对肿瘤相关抗原及有关单克隆抗体的研究近年颇为重视。LAK与TIL细胞等也作了深入探索并与临床应用紧密联系。

### 1.5 展望

由于恶性肿瘤为多因素、多阶段形成,难以获得共同而单一的特异抗原,因此肿瘤研究将是一个渐进的过程。但近年新技术、新理论、新概念的迅速发展,将明显加快这一过程。综合干预措施使一级预防可能取得实效,三早仍将是未来相当长时期实体瘤获得大幅度提高疗效的方向,“积极、综合、相对特异”治疗将使一部分临床期肿瘤获得治愈。随着各国社会环境的变迁,恶性肿瘤谱亦随之变化,不同地区肿瘤研究的重点亦将随之改变。<sup>[14]</sup>在未来10年中,癌基因与抗癌基因、肿瘤生长因子与肿瘤抑制生长因子、癌细胞的逆转、抑制肿瘤转移、肿瘤间质、肿瘤血管形成的抑制、耐药基因、生物治疗、嵌合抗体的导向治疗、基因治疗以及综

合治疗理论等研究将给肿瘤防治带来直接或间接效益。

(于尔辛 汤钊猷 朱世能)

## 参考文献

1. Ackerman LV, del Regato JA. Cancer. 2nd ed. St Louis: CV Mosby, 1954: 33
2. Willis RA. Pathology of tumors. 3rd ed. London: Butterworths, 1960: 1
3. 朱世能主编. 肿瘤基础理论. 上海科学技术出版社, 1986: 151, 前言, 190
4. Holleb AI. Introduction. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP, eds. Clinical oncology. Atlanta: American Cancer Society, 1991
5. 于尔辛, 高令山. 中西医结合治疗癌症的研究. 上海科学技术出版社, 1985: 1
6. Eberlein TJ, Wilson RE. Principles in surgical oncology. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP, eds. Clinical oncology. Atlanta: American Cancer Society, 1991: 25
7. 姚鑫. 序言. 见: 江希明, 郑树, 丁仁端主编. 肿瘤生物学. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1990: 2
8. Witkowski JA, 刘培楠编译. 肿瘤研究历史回顾(1900~1990). 国外医学·肿瘤学分册 1991; 18: 193
9. Haskell CM. Cancer treatment. 3rd ed. New York: Saunders, 1990: 22
10. 中华人民共和国卫生部肿瘤防治办公室. 中华人民共和国恶性肿瘤地图资料集. 北京: 地图出版社, 1980
11. 中华人民共和国卫生部. 中国卫生统计资料摘编(1978~1990). 1991: 66
12. 李连弟, 鲁凤珠, 皇甫小梅. 评“七五”恶性肿瘤攻关研究成果. 中国肿瘤 1992; 1: 7
13. 李岱宗, 顾健人. 人原发性肝癌的分子生物学研究. 肿瘤 1991; 11: 123
14. Kurihara M, Aoki K, Hisamichi S. Cancer mortality statistics in the world (1950~1985). Nagoya: The University of Nagoya Press, 1989: 56

