

临床肿瘤学概论

主编：朱雄增 蒋国梁

编委(按编写章节排序)：

朱雄增	施达仁	杨文涛	蔡三军	杜 祥	韩启夏
洪小南	周正荣	彭卫军	黄雅芳	章英剑	沈 俊
郭 林	师英强	印季良	曹军宁	蒋国梁	胡超苏
刘鲁明	李 进	胡 震	邵志敏		

复旦大学出版社

■ 前 言 ■

肿瘤的发病率正在不断地上升,已成为严重危害人类健康的常见疾病。据世界卫生组织报道,全球在2000年癌症的发病人数达1000万,死亡人数达620万;并预测到2020年,癌症的发病人数将增加50%,达1500万。我国卫生部最近公布的资料显示,无论是在城市或农村,癌症的发病率已超过了心血管疾病,上升到第一位。

20世纪以来,尤其是近20多年,肿瘤学发展迅速,从流行病学、病因、诊断、治疗到预防等基础和临床研究均取得了显著成果。肿瘤分子生物学的研究更是突飞猛进,科学家们已从基因和分子水平来阐明肿瘤的发生、发展规律,深刻地了解到肿瘤细胞与正常细胞之间的差异,认识到绝大多数肿瘤是体细胞突变导致后天获得的一种遗传性疾病。对肿瘤本质认识的深化,促使了临床肿瘤学中的许多观念发生重大变化。

在肿瘤诊断方面,病理学诊断仍具有不可替代的重要地位,严格的肿瘤诊断是病理学诊断。定义和分类一个肿瘤已从单独的形态学描述转变为依据临床表现、病理特点、免疫表型及遗传学特征等综合判断而作出的描述。因此,每一种类型肿瘤应视为不同于其他类型肿瘤的独立病种(disease entity)。本书对临床肿瘤医师必须掌握的病理知识和分类原则作了较详细的介绍。

影像学 and 核医学诊断发展很快,除了常规的X线、B超诊断外,还有CT、MRI、PET、SPECT等。内镜诊断的应用也十分普遍,临床检验、免疫诊断和基因诊断也为肿瘤诊断提供了一些新方法。

作为一名临床肿瘤医师,除了基本的病史和体格检查外,还需要合理地选择应用各种诊断手段,进行综合判断,作出正确诊断。肿瘤的临床分期和病理分期也是肿瘤诊断的一个重要方面,正确的分期既可提示临床预后,也是不同肿瘤中心比较治疗效果的依据。

肿瘤的治疗是建立在正确诊断的基础上。手术治疗、放射治疗和化学治疗仍然是肿瘤治疗的三大主要手段。本书对各种治疗方法的原理、适应证及不良反应等作了比较详细说明,同时也简要介绍了各方面的最新进展。

应用中医中药治疗肿瘤在我国具有悠久的历史,它可以控制肿瘤,减轻由其他治疗方法引起的不良反应,改善症状,提高生存质量,在肿瘤的综合治疗中具有其独特地位。本书还对激

素治疗、免疫治疗、生物治疗和基因治疗等予以简略的介绍。

肿瘤的治疗方法众多,肿瘤科医师必须具备综合治疗的观念。本书对肿瘤的多学科综合治疗和循证医学的新概念也作了特别阐述。

原上海医科大学临床医学专业五年制本科生试用的内部教材《肿瘤学总论》编写于20世纪80年代,著名肿瘤学家于尔辛、俞鲁谊、沈铭昌和韩企夏等教授为本教材的编写付出了辛勤的劳动。之后曾修订过二次,这次修订出版的新教材作了较大修改,除了书名变动之外,参编人员增加了一些年纪较轻的知名专家教授,凭借多年的医、教、研经验,他们在本教材的编写中发挥了重要作用。由于编者专业水平与编写能力有限,本书疏漏和不当之处在所难免,希望广大师生在使用过程中,对书中内容和编排形式等方面提出宝贵意见,供我们今后修订时参考。

朱雄增 蒋国梁

2005年3月

目 录

第 一 章	绪 论	1
	第一节 肿瘤的基本概念	1
	一、肿瘤的定义.....	1
	二、肿瘤的良、恶性	1
	三、肿瘤的基本术语和相关术语.....	1
	第二节 肿瘤学发展的历史和现状	3
	一、肿瘤学发展的历史.....	3
	二、肿瘤学发展的现状.....	4
	第三节 临床肿瘤学及其课程设置	5
	一、临床肿瘤学和相关学科.....	5
	二、临床肿瘤学的课程设置.....	5
第 二 章	肿瘤的生物学行为	7
	第一节 肿瘤的生长生物学	7
	一、肿瘤细胞动力学.....	7
	二、肿瘤间质和血管、淋巴管形成.....	14
	三、肿瘤的异质性	16
	第二节 癌基因和抑癌基因	17
	一、癌基因	17
	二、抑癌基因	18
	三、癌基因和抑癌基因的协同致癌作用	19
	第三节 肿瘤的播散	19
	一、肿瘤的侵袭	19
	二、肿瘤的局部浸润	20

	三、肿瘤的转移	21
第四节	肿瘤与宿主	24
	一、肿瘤对宿主的影响	24
	二、宿主对肿瘤的反应	25
第 三 章	肿瘤病因学	29
第一节	肿瘤病因学概述	29
第二节	肿瘤的环境因素	29
	一、化学因素	29
	二、物理因素	31
	三、生物因素	32
	四、医源性因素	36
第三节	肿瘤的遗传性因素	37
	一、家族性癌与癌家族	37
	二、遗传性综合征与肿瘤	38
	三、肿瘤的家族聚集现象	38
第四节	肿瘤与基因	38
	一、癌基因	39
	二、抑癌基因	40
	三、错配修复基因	41
第 四 章	肿瘤流行病学	42
第一节	临床流行病学的发展简史和基础概念	42
第二节	肿瘤流行病学的主要研究内容	43
第三节	肿瘤流行病学的研究方法	44
	一、描述流行病学	44
	二、分析流行病学	45
	三、实验流行病学研究	46
	四、理论流行病学	47
第四节	肿瘤流行病学的发展和演化	47
	一、移民流行病学	48
	二、代谢流行病学	48
	三、营养流行病学	48
	四、职业流行病学	48

	五、癌症的遗传流行病学	48
	六、肿瘤流行病学发展的前沿——分子流行病学	49
第五节	肿瘤流行病学采用的一些统计方法	52
	一、Meta 分析的应用	52
	二、广义线性回归模型	53
	三、APC 模型	53
第六节	研究肿瘤流行病学的意义	53
	一、描述癌症的地理分布和时间发展趋势	53
	二、探讨环境因素、生活方式与癌的关系	54
	三、探讨肿瘤发病率升高的原因	55
	四、疾病谱和肿瘤谱的变化趋势及对策	55
第 五 章	肿瘤的预防	58
第一节	肿瘤的 I 级预防	58
	一、保护环境 ,减少和消除致癌因素	58
	二、改变易患癌症的生活方式	60
	三、化学预防剂的应用	61
第二节	肿瘤的 II 级预防	62
	一、开展健康教育	62
	二、警惕癌症的早期信号	63
	三、健康检查	64
	四、癌症的筛查	64
	五、遗传学知识在肿瘤预防中的应用	65
	六、及时治疗癌前期病变	66
	七、早期肿瘤的合理治疗	67
第三节	三级预防	67
第 六 章	肿瘤病理学	68
第一节	肿瘤的一般形态学特征	68
	一、肿瘤的大体形态	68
	二、肿瘤的组织形态	69
	三、良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	70
第二节	肿瘤的命名和分类	71

	一、肿瘤的命名	71
	二、肿瘤的分类	71
第三节	恶性肿瘤的病理分级和分期	79
	一、恶性肿瘤的病理分级	79
	二、恶性肿瘤的病理分期	80
第四节	肿瘤的病理学诊断	81
	一、肿瘤病理学诊断在肿瘤诊断中的地位	81
	二、细胞病理学诊断	82
	三、组织病理学诊断	84
	四、肿瘤病理诊断的特殊技术	86
第七章	肿瘤诊断学	91
第一节	肿瘤的临床诊断	91
	一、概述	91
	二、高危人群	91
	三、早期诊断的意义	92
	四、病史	92
	五、体格检查	93
	六、综合诊断	93
	七、肿瘤的临床分期	94
	八、肿瘤病人的功能状态	94
	九、肿瘤病人的随访	95
第二节	肿瘤的影像学诊断	96
	一、肿瘤的 X 线影像学诊断	96
	二、CT 机成像的原理和发展	99
	三、CT 扫描技术和检查方法	101
	四、MRI 原理及技术发展	103
第三节	肿瘤的超声诊断	107
	一、常用超声诊断的种类	107
	二、超声诊断检查范围	108
	三、超声观察分析的主要病变	109
	四、各脏器的超声检查	109
	五、介入超声	119
	六、高强度聚焦超声	119

第四节	肿瘤的放射性核素诊断	120
一、	显像仪器和放射性药物	120
二、	常见肿瘤的显像	121
第五节	肿瘤的内镜诊断	127
一、	内镜的类型	127
二、	内镜诊断的方法	128
三、	内镜的发展	129
四、	常用内镜	130
第六节	肿瘤标志物和相关临床检验	137
一、	肿瘤标志物的分类	137
二、	肿瘤标志物的检测	141
三、	肿瘤相关临床检验	143
第八章	肿瘤外科治疗	145
第一节	概述	145
一、	历史	145
二、	肿瘤外科的定义	145
三、	肿瘤外科医师的责任与义务	145
第二节	肿瘤外科的固有特点	146
一、	与病理学密切结合	146
二、	“无瘤原则”	146
三、	综合治疗	147
四、	循证医学	147
第三节	肿瘤外科的种类	148
一、	诊断性手术	148
二、	原发肿瘤切除与根治性手术	148
三、	淋巴结清扫与根治性手术	148
四、	保全器官功能的肿瘤根治术	149
五、	姑息性手术	149
六、	综合治疗中的外科选择	150
七、	其他外科治疗	150
第九章	肿瘤的化学治疗	152
第一节	肿瘤化疗的发展	152

第二节	细胞增殖动力学和肿瘤化疗药物	153
第三节	抗肿瘤药物药代动力学	154
第四节	抗肿瘤药物的分类	155
第五节	抗肿瘤药物的常见毒性	157
第六节	抗癌药物的耐药性	161
第七节	与细胞毒化疗有关的辅助药物	161
	一、氨磷汀	161
	二、造血细胞集落刺激因子	162
	三、白细胞介素 11	162
	四、5-羟色胺 3(5-HT ₃)受体拮抗剂	163
第八节	化疗的适应证和禁忌证	163
	一、化疗的适应证	163
	二、化疗的禁忌证	163
第九节	联合化疗	163
	一、联合化疗的原则	163
	二、剂量强度	164
	三、剂量调整	165
第十节	临床应用中化疗策略的选择	166
	一、治疗目的	166
	二、制订个体化的治疗方案	167
	三、化疗的方法	167
第十一节	肿瘤化疗的疗效及疗效判断标准	169
	一、肿瘤化疗的疗效	169
	二、疗效判断标准	169
	三、体力状况评分标准	170
第 十 章	肿瘤的放射治疗	171
第一节	历史的回顾	171
第二节	放射物理学	171
	一、放射线的种类	171
	二、放疗常用的治疗方式和放疗设备	172
	三、放疗辅助设备	173
	四、放疗的剂量学概念	174
	五、临床放疗中对放射线的选择	174

第三节	放射生物学	175
一、	细胞水平的生物效应	175
二、	组织水平的放射效应	176
三、	放射线治疗肿瘤的基本原理	176
四、	正常组织和肿瘤的放射敏感性和放射治愈性	177
第四节	临床放疗学	178
一、	根治性放疗	178
二、	姑息性放疗	179
第五节	放疗的不良反应和并发症	180
第六节	放疗和其他疗法的综合治疗	180
一、	放疗和手术的综合治疗	180
二、	放疗和化疗的综合治疗	183
第七节	进展	185
一、	非常规分割放疗	185
二、	立体适形和束流调强的适形放疗	186
三、	立体定向放疗和立体定向伽马刀治疗	188
第十一章	肿瘤的中医药治疗	190
第一节	肿瘤的中医药治疗原则	190
一、	异病同治与同病异治	190
二、	虚实补泻治则	190
三、	保“后天之本”与固“先天之本”	191
四、	扶正与祛邪的关系	191
五、	辨证与辨病相结合	192
第二节	肿瘤的中医药治疗方法	192
一、	内治法	192
二、	外治法	195
三、	中西医综合治疗	195
第十二章	肿瘤的生物治疗	200
第一节	肿瘤的免疫治疗	200
一、	生物因子	200
二、	单克隆抗体	201
三、	过继免疫治疗	202
四、	肿瘤疫苗	202

	第二节 基因治疗	204
	一、基因治疗的概念、策略和途径	204
	二、目前常用的肿瘤基因治疗方法	205
	三、基因治疗中存在的问题与展望	207
第十三章	肿瘤的多学科综合治疗	209
	第一节 肿瘤多学科综合治疗的概念	209
	第二节 综合治疗所涉及的领域和参与的人员	209
	第三节 不同治疗方法在肿瘤学中的地位	211
	第四节 恶性肿瘤多学科综合治疗的基本原则	212
	一、局部与全身并重的原则	213
	二、分期治疗的原则	213
	三、个体化治疗的原则	214
	四、生存率与生活质量并重的原则	214
	五、成本与效果并重的原则	215
	六、中西医并重的原则	215
	第五节 综合治疗的模式	215
	一、传统模式[术后化疗和(或)放疗]	216
	二、术前化疗和(或)放疗	217
	三、通过化疗和(或)放疗等手段使不能手术者变为可以手术	218
	四、不能手术者——化疗和放疗同时应用	218
	五、生物治疗与其他治疗相结合	220
	第六节 肿瘤多学科综合治疗的发展趋势和展望	220
第十四章	肿瘤终末期医护	223
	第一节 终末期病人的特点和医护的重要性	223
	一、终末期病人的定义	223
	二、终末期病人的医护内容	224
	三、终末期病人的特点	224
	第二节 终末期病人的处理原则	226
	一、建立专职处理终末期病人的机构	226
	二、治疗的目的	226
	三、治疗的原则	227

第三节	终末期病人的权利	227
第四节	终末期病人的医护	228
	一、树立临终关怀的意识	228
	二、提高医疗质量 ,减轻终末期病人的痛苦	228
	三、给终末期病人留下安排后事的机会	229
	四、家属是终末期病人医护的重要组织者	229
	五、帮助终末期病人摆脱死亡的恐惧	229
	六、尽量满足终末期病人的要求	230
第五节	终末期病人常见症状的处理	230
	一、止痛	230
	二、发热	230
	三、厌食	231
	四、支持治疗	231
第六节	安乐死问题的讨论	231
	一、安乐死的提出	231
	二、安乐死的争论	231
第十五章	循证医学和肿瘤学	233
	一、循证医学的概念	233
	二、最佳证据	233
	三、系统综述	234
	四、临床实践指南	236
	五、循证医学在肿瘤学中的应用	236
参考文献		238

第一章 绪论

第一节 肿瘤的基本概念

一、肿瘤的定义

肿瘤(tumor, neoplasm)是机体在各种致瘤因子作用下,引起细胞遗传物质改变[包括原癌基因突变、扩增和(或)抑癌基因丢失、失活等],导致基因表达失常,细胞异常增殖而形成的新生物。肿瘤细胞失去正常生长调节功能,具有自主或相对自主生长能力,当致瘤因子停止后仍能继续生长。

二、肿瘤的良、恶性

依据肿瘤的生长特性和对身体危害程度可将肿瘤分为良性肿瘤、恶性肿瘤以及介于良、恶性肿瘤之间的交界性肿瘤 3 种类型。

1. 良性肿瘤(benign tumor) 无浸润和转移能力的肿瘤。肿瘤通常有包膜或边界清楚,呈膨胀性生长,生长速度缓慢,瘤细胞分化成熟,对机体危害小。

2. 恶性肿瘤(malignant tumor) 具有浸润和转移能力的肿瘤。肿瘤通常无包膜,边界不清,向周围组织浸润性生长,生长速度快,瘤细胞分化不成熟,有不同程度异型性,对机体危害大,常可因复发、转移而导致死亡。

3. 交界性肿瘤(borderline tumor) 组织形态和生物学行为介于良性和恶性之间的肿瘤,也可称为中间性肿瘤(intermediate tumor)。在肿瘤临床实践中,良、恶性难以区分的肿瘤并不少见,这类肿瘤的诊断标准往往不易明确确定。因此,在作交界性肿瘤诊断时,常需附以描述和说明。交界性肿瘤还可分为局部侵袭性(locally aggressive)和偶有转移性(rarely metastasizing)两类。前者常局部复发,伴有浸润性和局部破坏性生长,但无转移潜能;后者除经常局部复发外,还偶可发生远处转移,转移的概率 $<2\%$ 。

三、肿瘤的基本术语和相关术语

1. 乳头状瘤(papilloma) 非腺上皮或非分泌性上皮,如鳞状上皮或尿路上皮的良性肿瘤。

2. 腺瘤(adenoma) 腺上皮或分泌性上皮,如结肠或甲状腺的良性肿瘤。

3. 癌(carcinoma) 上皮性恶性肿瘤。包括鳞状细胞癌、尿路上皮癌、腺癌和囊腺癌以及基底细胞癌等。

4. 肉瘤(sarcoma) 间叶来源的恶性肿瘤,通常包括纤维组织、脂肪、平滑肌、横纹肌、脉管、间皮、滑膜、骨和软骨等间叶组织的恶性肿瘤。

5. 淋巴瘤(lymphoma) 又称为恶性淋巴瘤(malignant lymphoma),是一种在造血和淋巴组织中主要累及淋巴结和(或)结外,通常形成明显肿块的淋巴细胞恶性肿瘤。淋巴瘤包括非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)和霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)。

6. 白血病(leukemia) 一种在造血和淋巴组织中主要累及骨髓和周围血,不形成肿块的髓细胞或淋巴细胞及其前体的恶性肿瘤。

7. 癌症(cancer) 泛指一切恶性肿瘤,包括癌和肉瘤,但常被用作癌(carcinoma)的同义词。当恶性肿瘤广泛播散,称作癌病(carcinomatosis,carcinosis)。

8. 母细胞瘤(blastoma) 通常指组织学相似于器官胚基组织形成的恶性肿瘤,如起自视网膜胚基的视网膜母细胞瘤。偶尔,母细胞瘤起自某些幼稚细胞的良性肿瘤,如脂肪母细胞瘤。

9. 畸胎瘤(teratoma) 发生在性腺(卵巢、睾丸)和性腺外中线部位(纵隔、骶尾部、松果体等),由外、中、内3个胚层的胚细胞所形成的肿瘤。

10. 混合瘤(mixed tumor) 由多种类型细胞的结合所形成的肿瘤,如涎腺多形性腺瘤、乳腺纤维腺瘤、子宫恶性中胚叶混合瘤等。

11. 间叶瘤(mesenchymoma) 由除纤维组织以外的两种或两种以上间叶成分(脂肪、平滑肌、骨和软骨等)所形成的肿瘤。

12. 癌肉瘤(carcinosarcoma) 由癌和肉瘤两种不同成分所形成的肿瘤。

13. 碰撞瘤(collision tumor) 两种不同的肿瘤发生在同一部位而形成的肿瘤。

14. 瘤样病变(tumor-like lesion) 非肿瘤性增生所形成的瘤样肿块,如瘢痕疙瘩,骨化性肌炎、结节性肝细胞增生、男性乳腺增生等。瘤样病变与真性肿瘤的区别在于前者缺乏自主性生长的能力,有自限性。

15. 错构瘤(hamartoma) 正常器官原有的两种或两种以上细胞增生且排列紊乱所形成的肿块,如肾脏血管平滑肌脂肪瘤、肺错构瘤等。

16. 迷离瘤(choristoma) 胚胎发育过程中,某些组织异位到正常部位增生形成的肿块。

17. 囊肿(cyst) 一种衬复上皮,充满液体的腔隙所形成的肿块。囊肿可为肿瘤性(如囊腺瘤)、先天性(如甲状腺舌管囊肿)、寄生虫性(如包虫囊肿)、潴留性或种植性囊肿。

18. 增生(hyperplasia) 组织中正常排列的细胞数目异常增多称为增生。增生的细胞形态正常,无异型性。引起增生的刺激因子(物理性、化学性或生物性)一旦去除,组织可以恢复到正常状态。

19. 化生(metaplasia) 一种终末分化的细胞转变成另一种分化成熟的细胞称为化生。现已知化生的细胞实际上来自正常细胞中的储备细胞,并非是终末分化的正常细胞。在化生的基础上,化生细胞发生异形增生可进展成恶性肿瘤。

20. 分化(differentiation) 从胚胎到发育成熟过程中,原始的幼稚细胞能向各种方向演化为成熟的细胞、组织和器官,这一过程称为分化。肿瘤可以看成是细胞异常分化的结果,不同肿瘤中瘤细胞分化的水平不同。良性肿瘤细胞分化成熟,而恶性肿瘤细胞分化不成熟。按

照恶性肿瘤细胞分化程度可分为分化好(well differentiated)、中分化(moderately differentiated)和分化差(poorly differentiated)。少数肿瘤分化太差,以至于无法确定分化方向时,称为未分化(undifferentiated)肿瘤。偶尔,分化好的恶性肿瘤,在发展过程中出现分化差的高度恶性区域,称为去分化(dedifferentiated)肿瘤。

21. 间变(anaplasia) 恶性肿瘤细胞失去分化称为间变,相当于未分化。间变性肿瘤(anaplastic tumor)通常用来指瘤细胞异型性非常显著的未分化肿瘤。

22. 癌前病变(precancerous lesion) 是恶性肿瘤发生前的一个特殊阶段。所有恶性肿瘤都有癌前病变,但并非所有癌前病变都会发展成恶性肿瘤。当致癌因素去除,可以恢复到正常状态;如致癌因素持续存在,可变成恶性肿瘤。癌前病变不同于癌前疾病(precancerous disease),前者不是一个独立疾病,后者是一种独立疾病,如慢性溃疡、着色性干皮病等。这些疾病在某些因素作用下,可以变成恶性肿瘤。

23. 非典型(atypia) 细胞学上的异常,表现为细胞,尤其细胞核的不规则性。炎性或修复性增生细胞以及肿瘤细胞,在形态学上都可出现不同程度非典型。

24. 异型增生(dysplasia) 一种以细胞学和结构异常为特征的癌前病变。细胞学异常包括细胞核增大、不规则,核仁明显,核浆比例增大。核分裂象增多;结构异常包括细胞排列紊乱,极性丧失。

英文“dysplasia”还可用来表示器官发育异常而依然处于原始胚胎性结构的状态。为避免误解和误用,此时最好译为“分化不良”(maldifferentiation)或“发育不全”(dysgenesis)。

25. 原位癌(carcinoma in situ) 又称上皮内癌(intraepithelial carcinoma)或浸润前癌,是指细胞学上具有所有恶性特点,但尚未突破上皮基膜的肿瘤。

26. 瘤形成(neoplasia) 从字义上讲,瘤形成是指肿瘤形成的过程,瘤形成所产生的病变则为肿瘤(neoplasm)。在临床使用上,两者常混用,未严加区分。

27. 上皮内瘤形成、上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia) 上皮性恶性肿瘤浸润前的肿瘤性改变,包括细胞学和结构两方面的异常。上皮内瘤变与异性增生的含义非常近似,有时可互用,但前者更强调肿瘤形成的过程,后者更强调形态学的改变。上皮内瘤变涵盖的范围也比异型增生广些,通常还包括原位癌。

28. 浸润性癌(invasive carcinoma) 突破基膜侵犯间质的上皮性恶性肿瘤。依据浸润的深度分为早期癌、中期癌和进展期(晚期)癌。

第二节 肿瘤学发展的历史和现状

一、肿瘤学发展的历史

人类肿瘤的历史,可以追溯到公元前1500年,古埃及草纸文中已有一些肿瘤的记载。我国殷墟出土的甲骨文也有“瘤”字的记载,而“癌”字最早见于宋代《卫济宝书》中。隋代巢元方所著《诸病侯原论》对肿瘤症状已有较详细的描述,而唐代《千金要方》和《外台秘要》记载有治疗肿瘤的各种方药。在西方,“癌症”(“cancer”)一字出现较“医学”(“medicine”)早,

其意为“crab”(“蟹”),形象地将癌向周围组织的浸润比喻为蟹的横行。古希腊 Hippocrates 和古罗马 Galen 分别对一些肿瘤作了描述和分类。但是,直到 19 世纪显微镜发现后,尤其在 1858 年, Virchow 所著的《细胞病理学》对肿瘤进行科学的描述,才为肿瘤学的建立和发展奠定了基础。

在肿瘤的病因方面,1775 年,英国医师 Pott 发现长期清扫烟囱的男孩易发生阴囊癌;之后又有学者发现从事苯胺染料工业的工人易发生膀胱癌;1918 年,日本学者 Yamagiwa 和 Ichikawa 用煤焦油涂在兔耳上成功地诱发皮肤癌。这些发现和研究确立了化学致癌学说和化学致癌的实验研究。1911 年, Rous 证明一种鸡的白血病能通过无细胞滤液传染健康鸡,之后其他学者采用电镜证实滤液内含有病毒,即 Rous 肉瘤病毒,从而确立了病毒致癌学说。1928 年, Findley 等用紫外线照射小鼠诱发皮肤乳头状瘤和皮肤癌;20 世纪 40 年代日本广岛和长崎原子弹爆炸后,幸存者中各种癌症,尤其白血病发病率显著增高;各种放射性核素致癌作用也一一被发现,确立了物理致癌学说。1993, Vogelstein 和 Kinzler 对结肠癌研究证实其发生发展涉及一系列基因突变的多因素多步骤发病机制。

20 世纪 50 年代, Wastson 和 Crick(1953)发现了 DNA 双螺旋结构,为肿瘤研究奠定了分子生物学基础。科学家证实致癌物主要作用于 DNA,还证实了吸烟与肺癌的关系。此外,还建立了人宫颈癌的细胞株——HeLa 细胞株以及发现两种致癌病毒,即多瘤病毒和腺病毒。

20 世纪 60 年代,发现了慢性粒细胞白血病中存在异常的 Ph 染色体,同时还发现了 EB 病毒与鼻咽癌和 Burkitt 淋巴瘤的关系。建立了可用于癌基因转染研究的小鼠胚胎细胞系 3T3 细胞。此外,还证实了 RNA 肿瘤病毒的癌基因是致癌的重要因素。

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 Sac; Kundson 提出肿瘤发生的“二次打击”学术论点。此外,还制备出供肿瘤实验研究的重组 DNA 分子,以及建立了制备单克隆抗体的杂交瘤技术。

20 世纪 80 年代,成功地克隆出第一个抑癌基因 Rb,并完成了序列的测定;发现并克隆出抑癌基因 p53。在癌变机制方面,对癌基因与抑癌基因、生长因子及其受体学说进行了深入研究。

20 世纪 90 年代,细胞凋亡相关基因、端粒和端粒酶的研究,对癌变机制的了解更加深入。此外,还克隆数十种癌基因和抑癌基因,包括 Wilms 的 WT 基因、家族性结肠多发性腺瘤病的 APC 基因、乳腺癌的易感基因 BRCA-1 等。

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,对阐明肿瘤发病机制、肿瘤诊断和治疗选择提供极为有效的手段。

二、肿瘤学发展的现状

人类对肿瘤发病机制的认识从过去单一的化学致癌、病毒致癌、物理致癌、突变致癌发展到多因素、多步骤致癌。最典型的例子是结直肠黏膜上皮从增生、腺瘤形成、癌变,最后发展为浸润性癌的过程中,涉及 APC、Ras、p53 和 DCC 等一系列因子的突变。此外,还涉及 DNA 修复基因突变和 DNA 甲基化状态的改变,这为癌症发生发展提供了一个极好的模式。

现代肿瘤学从基因和分子水平来阐明肿瘤发生发展的规律,对肿瘤的本质有了更深刻的理解。人们认识到“癌症是一种遗传性疾病”,绝大多数肿瘤是由体细胞突变而后天获得的遗

传性疾病,不同于种系细胞异常而引起的先天性遗传性疾病。

在肿瘤诊断方面,细胞和组织病理学诊断仍然是肿瘤诊断的基础。肿瘤标记物、内镜、超声、放射性核素、X线、计算机体层摄影(CT)、磁共振显像(MRI)和正电子发射断层显像(PET)等诊断技术的发展,大大提高了肿瘤临床诊断的准确性。近年来,运用分子生物学、细胞和分子遗传学技术已能对某些肿瘤作出分子诊断和基因诊断。

在肿瘤治疗方面,三大疗法——外科手术、放射治疗和化学治疗在肿瘤治疗中仍然起着不可替代的作用,而成为肿瘤第四疗法的生物治疗也已开始进入临床,发挥越来越重要的作用。针对肿瘤细胞特有分子靶点的靶向治疗以及针对肿瘤细胞内特有基因变异的基因治疗将成为肿瘤治疗新的突破口。一些新型药物如血管生成抑制剂 angiostatin 和 endostatin 对抑制肿瘤生长和血管生成的作用已初见成效;针对 CD20 的单克隆抗体美罗华(Rituximab)治疗 B 细胞淋巴瘤,针对 neu 基因的赫赛汀(Herceptin)治疗乳腺癌以及针对酪氨酸激酶抑制剂的格列卫(STI 571)治疗慢性粒细胞性白血病和胃肠道间质瘤等在临床上都已取得了显著的疗效。

在我国,肿瘤治疗的专门机构始于 1931 年上海镭锭医院。迄今为止,全国各省市都已成立了肿瘤医院、肿瘤科、肿瘤研究所和肿瘤防治机构,形成了预防和治疗结合、基础和临床结合、西医和中医结合的肿瘤防治网。我国在肝癌、鼻咽癌、食管癌和宫颈癌等常见恶性肿瘤的研究、诊治和预防已进入国际先进行列。

第三节 临床肿瘤学及其课程设置

一、临床肿瘤学和相关学科

肿瘤学(oncology)是研究肿瘤的学科。所有生物,无论动物还是植物都可发生肿瘤,而以人类肿瘤为研究对象,研究人类肿瘤发生、发展及其转归的规律,尤其临床特点、诊断、治疗和预后的学科,称为临床肿瘤学(clinical oncology)。

临床肿瘤学与其他临床医学学科关系十分密切,如外科学、内科学、放射医学、妇产科学、儿科学和病理学等。临床肿瘤学还可进一步分为肿瘤外科学(surgical oncology)、肿瘤内科学(medical oncology)、肿瘤放射学(radiation oncology)、肿瘤妇科学(gynecological oncology)、肿瘤儿科学(pediatric oncology)和肿瘤病理学(cancer pathology)等。临床肿瘤学还与其他学科,如影像诊断、超声诊断、放射性核素诊断、内镜诊断、临床检验、眼科、耳鼻喉科、口腔科、皮肤科、骨科和神经科等也都关系密切,且相互交叉。

二、临床肿瘤学的课程设置

肿瘤是一个常见病和多发病。我国近年统计资料显示,无论在城市或农村,恶性肿瘤死亡均居各种死因的首位,严重危害人类的健康和生命。与其他疾病相比,肿瘤的发生发展、临床规律,尤其诊断和治疗方法等方面有很大区别。此外,随着肿瘤的研究和诊治等手段的进步,人们对肿瘤的认识也发生了很大变化。因此,在临床医学中,“临床肿瘤学”是医学生必修