

前 言

肿瘤是人类面临的重大健康挑战之一，随着人口老龄化及环境、生活方式的变化，肿瘤的发病率和死亡率逐年上升。肿瘤的复杂性和多样性，使得其诊治成为现代医学中的一个永恒主题。本书的出版旨在为广大医学工作者，尤其是肿瘤领域的医生和科研人员，提供一个系统的肿瘤学知识框架，并为广大读者普及肿瘤相关的基本知识，以期更好地认识、预防与治疗肿瘤。

全书共分为七章，内容从肿瘤学的基础理论到肿瘤的临床诊治与管理，逐步展开。第一章对肿瘤的基本概念、分类、发生发展机制、流行病学和分子生物学基础以及免疫学进行了详细阐述，为读者打下坚实的理论基础。第二章则着重介绍了肿瘤的诊断与评估方法，包括临床表现与体征、影像学检查、分子诊断等，帮助读者更好地掌握肿瘤诊断的技术手段。第三章介绍了肿瘤的各种治疗方法，从外科手术到靶向治疗、免疫治疗等前沿治疗方式，为治疗提供了多维度的参考。

随着肿瘤学的发展，肿瘤的常见类型和相关并发症的管理逐渐成为临床实践中不可忽视的部分。第四章详细介绍了多种常见肿瘤类型，如肺癌、胃肠道肿瘤、乳腺癌等，分析了各类肿瘤的特点与治疗策略。第五章则关注肿瘤的并发症与管理，包括肿瘤相关疼痛的评估与管理、营养支持、心理支持等方面，为临床治疗提供综合的解决方案。第六章概述了肿瘤的预防和早期筛查，总结了肿瘤的危险因素与预防策略以及主要筛查方法，强调了个人行动和生活方式在肿瘤预防中的重要作用。最后，第七章展望了肿瘤学的前沿研究，包括精准医疗、基因组学及人工智能等技术在肿瘤诊疗中的应用。

本书力求简明扼要、深入浅出，既适合医学生和临床医生，也希望广大读者能够通过阅读，获得有关肿瘤防治的实用信息。肿瘤虽为复杂且充满挑战的疾病，但随着医学的进步和早期诊治策略的改进，治愈率不断提高。我们相信，科学的力量终将帮助人类战胜这一顽疾。

本书中如有不足或错误之处，恳请广大读者、同行专家给予批评指正。

编 者

2025 年 12 月

目 录

第一章 肿瘤学概述	1
第一节 肿瘤的定义与分类.....	1
第二节 肿瘤的发生与发展.....	5
第三节 肿瘤的流行病学.....	11
第四节 肿瘤的分子生物学基础.....	15
第五节 肿瘤免疫学概述.....	20
第二章 肿瘤的诊断与评估	27
第一节 临床症状与体征.....	27
第二节 实验室检查与肿瘤标志物.....	31
第三节 影像学检查.....	36
第四节 组织病理学检查与分子诊断.....	42
第五节 临床分期与肿瘤分型.....	46
第六节 多学科诊疗模式.....	49
第三章 肿瘤的治疗方法	55
第一节 外科治疗.....	55
第二节 放射治疗.....	59
第三节 化学治疗.....	64
第四节 靶向治疗.....	69
第五节 免疫治疗.....	73
第六节 姑息治疗.....	77
第四章 肿瘤的常见类型	82
第一节 头颈部肿瘤.....	82
第二节 胸部肿瘤.....	91
第三节 胃肠道肿瘤.....	98
第四节 乳腺癌.....	106
第五节 生殖系统肿瘤.....	111
第六节 泌尿系统肿瘤.....	118
第七节 血液系统肿瘤.....	128
第八节 骨与软组织肿瘤.....	137
第九节 内分泌系统肿瘤.....	145
第五章 肿瘤的并发症与管理	153
第一节 肿瘤相关疼痛的评估与管理.....	153
第二节 肿瘤患者的营养支持.....	157
第三节 肿瘤性血栓形成与抗凝治疗.....	162
第四节 肿瘤患者的心理支持与社会适应	166
第六章 肿瘤的预防与筛查	171
第一节 肿瘤的危险因素与预防策略.....	171

第二节 肿瘤的主要筛查方法与应用·····	175
第三节 生活方式与肿瘤预防·····	181
第四节 疫苗在肿瘤预防中的应用·····	185
第五节 个人行动参与肿瘤预防·····	189
第七章 肿瘤的研究与展望 ·····	194
第一节 肿瘤的精准医疗与基因组学·····	194
第二节 人工智能在肿瘤学中的应用·····	198
参考文献·····	202

第一章 肿瘤学概述

第一节 肿瘤的定义与分类

一、定义

(一) 定义

肿瘤 (tumor), 又称肿块或肿物, 是指由异常增生的细胞群体所形成的组织团块。肿瘤的形成通常是由于细胞的增殖失控, 超出了正常的细胞分裂和死亡的平衡。肿瘤的细胞通常与周围正常组织相比, 存在结构和功能的异常, 且通常具有较强的增殖和转移能力。根据肿瘤是否具有侵袭性和转移性, 可将其分为良性肿瘤和恶性肿瘤。

(二) 肿瘤的基本特征

1. 细胞增殖失控 肿瘤细胞最显著的特征之一便是增殖失去了正常的调控机制。在正常生理状况下, 细胞的增殖严格遵循精密且有序的细胞周期, 受到众多内源性 & 外源性信号的精细调控。然而, 肿瘤细胞却打破了这一平衡, 其细胞周期出现明显异常, 各阶段的进程不再受常规机制约束, 致使细胞分裂速度远超正常细胞, 能够不受节制地持续分裂、增殖, 进而导致肿瘤组织不断扩大, 破坏周围正常的组织结构和生理功能。

2. 抑制细胞死亡 正常细胞在机体的生理调控下, 会遵循程序性细胞死亡 (凋亡) 的机制。当细胞出现损伤、老化或不再为机体所需要时, 就会启动凋亡程序, 以维持细胞群体数量的稳定及组织器官的正常功能; 而肿瘤细胞往往可以通过改变基因表达的模式, 上调某些抗凋亡基因的表达或下调促凋亡基因的表达, 从而巧妙地避开正常的凋亡程序, 使得自身能够长期存活, 为肿瘤的持续发展和不断恶化奠定基础。

3. 血管生成 肿瘤的生长和发展高度依赖血管生成这一关键环节。随着肿瘤细胞不断地增殖、堆积, 其内部的细胞逐渐远离原有的血管供应系统, 导致营养物质和氧气供应相对不足。此时, 肿瘤细胞会通过分泌多种促血管生成因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等, 向周围的组织环境释放信号。这些因子能够刺激周围的内皮细胞进行增殖、迁移, 并逐步形成新的血管网络, 从而为肿瘤源源不断地输送所需的营养物质和氧气。

4. 侵袭和转移 是恶性肿瘤区别于良性肿瘤的典型且关键的特征。恶性肿瘤细胞并非仅仅局限于原发部位进行生长, 一方面, 肿瘤细胞能够凭借自身分泌的蛋白酶等物质, 降解周围组织的细胞外基质, 突破基底膜的限制, 逐渐向周围正常组织浸润生长; 另一方面, 还可以通过侵入血液、淋巴液等循环系统, 随着循环流动, 转移至身体的其他部位, 形成转移性肿瘤, 使病情变得更为复杂和严重。

二、分类

肿瘤可以依据不同的标准进行分类, 最常见的分类方式是根据肿瘤的组织来源、恶性程度及是否具有转移特性、发生部位来分类。具体如下。

(一) 按组织来源分类

1. 上皮组织来源的肿瘤 (上皮肿瘤)

(1) 良性上皮肿瘤

1) 腺瘤: 多起源于腺体组织, 如肠道内的腺瘤, 常由腺上皮细胞异常增生形成。其生长速度较为缓慢, 一般呈息肉样向腔内突出, 有着清晰的边界, 与周围正常组织界线分明, 对周围组织的压迫和侵犯作用极小, 多数情况下可通过内镜下切除等手术方式完整去除, 术后复发风险相

对较低，只要定期复查，通常对患者健康影响不大。

2) 表皮囊肿：通常是由皮肤的表皮细胞在胚胎发育过程中，陷入真皮层等部位后继续增殖，并包裹一些角质等分泌物而形成。外观上常表现为皮下的圆形或椭圆形肿物，质地可软可硬，边界清晰，触之有囊性感。一般不会引起疼痛等不适症状，除非发生感染等特殊情况，否则很少对机体产生严重影响。手术切除是主要的治疗手段，预后良好。

(2) 恶性上皮肿瘤（癌症）

1) 鳞状细胞癌：好发于皮肤、食管、子宫颈等部位，如皮肤的鳞状细胞癌，多因长期受紫外线照射、慢性炎症刺激等因素，致使皮肤的鳞状上皮细胞发生恶变。肿瘤细胞呈现多边形，类似鱼鳞状排列，具有较强的侵袭性，可向深层组织浸润生长，破坏周围正常的皮肤、肌肉等结构。治疗上常需综合手术、放疗、化疗等多种方式，以提高患者的生存率。

2) 腺癌：常见于乳腺、肺、胃肠道等多个脏器，如肺腺癌，起源于支气管黏膜上皮的腺细胞，其细胞形态多样，可分泌黏液等物质。这种癌症早期症状往往不明显，随着病情进展，会出现咳嗽、咯血、胸痛等表现，并且容易通过血行转移、淋巴转移等途径转移至远处器官。腺癌确诊后多根据分期采用手术治疗、靶向治疗、化疗等综合治疗方案。

3) 基底细胞癌：主要发生在头面部皮肤，尤其是鼻部、眼睑等部位较为多见。它起源于皮肤基底细胞，肿瘤细胞呈巢状排列，与周围组织的边界相对清晰，但具有局部浸润性，会慢慢侵袭周围皮肤、皮下组织，甚至侵犯骨骼等结构，不过其转移相对少见。早期通过手术切除可取得较好的治疗效果，若切除不彻底则容易复发。

2. 间叶组织来源的肿瘤（间叶肿瘤）

(1) 良性间叶肿瘤

1) 脂肪瘤：由成熟的脂肪细胞过度增生积聚而成，是最为常见的良性软组织肿瘤之一。可发生于身体各个有脂肪组织的部位，如皮下、腹膜后等。脂肪瘤多表现为质地柔软、边界清晰的肿块，一般呈分叶状，生长缓慢，多数患者无明显症状，只是偶尔摸到体表肿物前来就诊。若脂肪瘤体积较大或压迫周围组织、神经等，可考虑手术切除，切除后复发率较低。

2) 纤维瘤：由纤维结缔组织异常增生所形成的肿瘤，可发生在身体的各个部位，常见于皮肤、皮下组织等。其质地通常较硬，触摸时感觉边界清晰，活动度尚可，与周围组织没有明显的粘连，生长速度缓慢，一般不会恶变，但若影响美观或压迫周围组织产生疼痛等不适时，可通过手术切除，术后恢复较好，很少复发。

3) 软骨瘤：多发生在手足短骨的干骺端等部位，是由透明软骨组织构成的良性肿瘤。在局部形成缓慢生长的硬性肿块，通常无明显疼痛，只有当肿瘤增大到一定程度，压迫周围神经、血管或影响关节活动时，患者才会出现相应症状。临床上一一般采用手术刮除或切除的方式进行治疗，预后良好，但存在一定的复发可能，需要定期复查观察。

(2) 恶性间叶肿瘤（肉瘤）

1) 骨肉瘤：好发于青少年的长骨干骺端，如股骨下端、胫骨上端等部位，是一种恶性程度很高的骨肿瘤。肿瘤细胞能直接破坏骨质，使骨小梁结构紊乱、中断，导致局部疼痛、肿胀，随着病情发展，疼痛逐渐加重，还可伴有病理性骨折等情况。骨肉瘤早期容易发生血行转移，尤其是转移至肺部。治疗较为复杂，常需术前化疗、手术切除、术后继续化疗等综合治疗措施，以提高患者的生存率和生活质量。

2) 脂肪肉瘤：多发生在深部软组织，如腹膜后、大腿深部等部位，来源于脂肪组织中的间叶细胞恶变。其病理类型多样，不同类型的肿瘤生物学行为和预后有所差异。但总体来说，脂肪肉瘤具有较强的侵袭性，可侵犯周围的肌肉、血管、神经等组织，手术切除难度较大，且术后复发率较高，常需要配合放疗、化疗等辅助治疗手段来控制病情发展。

3. 神经组织来源的肿瘤（神经肿瘤）

(1) 良性神经肿瘤：如神经纤维瘤，常沿着神经干分布，可以是单发，也可能是多发性的，

多见于皮肤、皮下组织等部位。外观上表现为皮下的结节状肿物，大小不一，质地较软，一般生长缓慢，早期对神经功能的影响相对较小，多数患者没有明显的不适症状，只是体表能摸到肿物。不过，随着肿瘤的逐渐增大，可能会压迫周围神经，导致局部疼痛、麻木、感觉异常等情况，此时可考虑手术切除，但手术有损伤神经的风险，需要谨慎操作。

（2）恶性神经肿瘤

1) 神经胶质瘤：是颅内最为常见的原发性恶性肿瘤，根据肿瘤细胞的类型和分化程度又可细分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤等多种亚型。它起源于神经胶质细胞，在脑内呈浸润性生长，边界不清晰，很难通过手术完全切除干净，术后容易复发。同时，会引起颅内压增高，导致头痛、呕吐、视力减退等症状，还会影响神经系统的功能，如肢体运动、语言、认知等方面，治疗上常采用手术治疗、放疗、化疗等综合手段，但整体预后较差。

2) 神经母细胞瘤：常见于儿童，多起源于交感神经系统，如肾上腺髓质、腹膜后交感神经节等部位。这种肿瘤恶性程度高，生长迅速，早期就容易通过血行转移、淋巴转移等途径转移至肝脏、骨骼、骨髓等远处器官，导致患儿出现发热、贫血、骨痛、腹部肿块等多种症状。治疗需根据患儿的具体病情，采用手术治疗、化疗、放疗、干细胞移植等综合治疗，但总体生存率仍有待提高。

（二）按恶性程度分类

1. 良性肿瘤

（1）生长特性：良性肿瘤的细胞增殖在一定程度上可受到机体正常调控机制的限制，其增长速度通常比较缓慢，往往需要数年甚至数十年，肿瘤体积才会有较为明显的增大。例如，脂肪瘤可能在皮下存在多年后，才从最初的较小肿物逐渐增生至可能被明显察觉的程度。

（2）边界形态：在形态上，良性肿瘤与周围正常组织有着清晰明确的界线，边界较为规整，一般呈现圆形、椭圆形等规则形状，就像一个独立的“小岛”存在于正常组织“海洋”之中，不会像恶性肿瘤那样呈现不规则的、向周围组织浸润蔓延的生长方式，所以对周围组织的破坏和挤压作用相对较小。

（3）转移能力：良性肿瘤细胞不具备转移的特性，它们不会通过血液循环系统或淋巴系统等途径，迁移至身体的其他部位而形成新的肿瘤病灶。这也是良性肿瘤与恶性肿瘤在生物学行为上的一个关键区别，使得良性肿瘤在治疗后复发的风险相对较低，只要完整切除，多数情况下可以达到较好的治愈效果。

（4）治疗及预后：临床上，对于大多数良性肿瘤，手术切除是常用且有效的治疗手段。只要手术能够将肿瘤完整地切除，不残留肿瘤组织，患者的预后通常是良好的，复发率较低。例如，常见的纤维瘤在手术切除后患者基本可以恢复正常生活，只需按照医嘱定期进行复查，以观察手术部位的恢复情况及有无肿瘤复发迹象即可。

2. 恶性肿瘤（癌症）

（1）细胞增殖失控：恶性肿瘤细胞的一个核心特征是其增殖失去了正常的调控，仿佛“脱缰之马”，能够不受机体控制地持续快速分裂、增殖。以肺肿瘤细胞为例，它们在适宜的环境下，可以迅速进行有丝分裂，使得肿瘤组织不断增大，短时间内就可能从早期的微小病灶进展至较大的肿块，进而侵犯周围的组织和器官，影响其正常功能。

（2）侵袭性生长：恶性肿瘤细胞具有强大的侵袭性，它们会突破原有的正常组织之间的界线，主动向周围组织浸润生长，就像“树根”一样，错综复杂地穿插在正常组织之间，破坏组织结构，影响器官的正常生理功能。例如，胃肿瘤细胞会从胃黏膜层逐渐向黏膜下层、肌层、浆膜层浸润，甚至突破胃壁，侵犯到周围的肝脏、胰腺等邻近器官，导致病情越发复杂和严重。

（3）转移特性：更为棘手的是，恶性肿瘤细胞具备转移能力，它们能够借助血液或淋巴系统，转移至身体的其他部位，形成转移性肿瘤病灶。例如，乳腺肿瘤细胞可能通过淋巴转移至腋窝淋巴结，或者沿着血液循环转移至骨骼、肺部、肝脏等远处器官，一旦发生转移，治疗难度会大大

增加，患者的预后也往往较差。

(4) 治疗复杂性与方案多样性：鉴于恶性肿瘤的这些恶劣特性，其治疗难度极大，通常需要综合运用多种治疗手段。手术切除是重要的治疗方式之一，旨在尽可能去除原发肿瘤组织，但往往难以完全清除所有肿瘤细胞；化疗则是利用化学药物，通过血液循环作用于全身的肿瘤细胞，抑制其增殖和分裂；放疗是利用放射线对局部肿瘤组织进行杀伤；靶向治疗则是针对肿瘤细胞特有的靶点进行精准打击。这些治疗手段相互配合，可延长患者的生存期。

(三) 按转移特性分类

1. 原发性肿瘤

(1) 定义与形成机制：原发性肿瘤是指在肿瘤最初发生、起源的部位所形成的肿瘤，是整个肿瘤发生发展过程的起始源头。它是在机体的某个特定部位，在各种内源性（如基因突变、自身免疫状态异常等）和外源性（如长期接触致癌物质、不良生活习惯、环境因素等）因素的综合作用下，正常细胞的基因发生突变，致使细胞的生物学行为发生改变，开始不受控制地异常增殖，进而逐渐形成的肿瘤组织。

(2) 重要性：原发性肿瘤的准确诊断和早期发现对于整个肿瘤的治疗及患者的预后至关重要。因为早期的原发性肿瘤，往往局限在原发部位，还未发生转移，此时通过手术切除等积极有效的治疗手段，有可能实现根治性治疗，将肿瘤彻底清除，阻止病情的进一步恶化。例如，早期的肺癌，若能通过筛查及时发现并进行手术切除，则患者的5年生存率会显著提高，所以针对原发性肿瘤的早期筛查、诊断和治疗一直是肿瘤防治工作的重点内容之一。

2. 继发性肿瘤（转移性肿瘤）

(1) 转移途径与形成过程：继发性肿瘤是肿瘤细胞从原发部位扩散至身体其他部位后所形成的新的肿瘤病灶。其转移途径主要有两种，一是通过血液循环系统，肿瘤细胞进入血管后，随着血液流动，到达远处的器官组织；二是通过淋巴系统，肿瘤细胞侵入淋巴管，随着淋巴液的回流，在淋巴结等部位停留并增殖，形成转移性淋巴结，或者进一步突破淋巴结，进入血液循环，再转移至其他更远的部位。

(2) 特点及治疗挑战：继发性肿瘤具有病情更为复杂、治疗难度更大的特点。一方面，出现继发性肿瘤意味着肿瘤已经进入相对晚期阶段，对多个器官的功能都可能产生影响；另一方面，治疗上需要综合考虑各个转移部位的情况，制订个体化的治疗方案，而且由于涉及范围广，通常需要采用化疗、放疗、靶向治疗等多种手段进行综合治疗，即便如此，预后通常也相对较差。

(四) 按发生部位分类

1. 头颈部肿瘤 涵盖口腔、咽、喉、鼻腔及其附属器官发生的各类肿瘤。口腔肿瘤常与不良口腔习惯、烟酒刺激等因素相关，可能会影响口腔的相应功能，如舌癌会影响进食与语言功能；喉咽肿瘤可致声音嘶哑、吞咽困难，与用嗓过度、空气污染等有关；喉部肿瘤关乎呼吸与发音。鼻腔及其附属器官肿瘤受化学物质接触过多、炎症等影响，易引起鼻塞、鼻出血，因解剖复杂，故其手术切除及治疗难度较大。

2. 胸部肿瘤 主要包含肺癌和食管癌。肺癌发病多与吸烟、大气污染、职业暴露及遗传因素有关，病理类型多样，症状有咳嗽、咯血，治疗需综合多种手段但预后不佳。食管癌则和饮食习惯紧密相连，如长期食用过烫、腌制食物等，常出现吞咽梗阻感但逐渐加重，手术切除虽重要，但中晚期治疗效果仍有待提升，其周围解剖结构的复杂性增加了治疗难度。

3. 胃肠道肿瘤 包含胃癌、结肠癌、直肠癌等。胃癌受幽门螺杆菌感染、不良饮食习惯、胃部慢性病及遗传因素影响，早期症状隐匿，发展后可出现呕血、黑便等表现，胃镜结合病理活检是诊断关键。结肠癌与生活方式、饮食结构、遗传因素有关，早期有排便习惯及大便秘结改变，结肠镜检查对诊断起重要作用。直肠癌受类似因素作用，还因位置特点有里急后重等表现，治疗上需根据分期综合运用多种手段。

4. 乳腺癌 乳腺组织的恶性肿瘤，其发病受女性激素水平变化影响显著，如初潮过早、绝经

晚、未生育等情况会增加患病风险，遗传因素如特定基因突变也不容忽视，同时不良生活习惯同样与之相关。早期多表现为乳房无痛性肿块，还可有乳头溢液等症状，诊断依靠多种影像学检查及病理活检，治疗需综合多种方法且术后需康复管理与定期复查。

5. 生殖系统肿瘤 包括卵巢癌、前列腺癌、子宫癌等。卵巢癌病因与遗传、促排卵药物使用、未生育等有关，位于盆腔深部，早期无症状，确诊依靠多种检查及病理活检，治疗以手术为主结合化疗等方式。前列腺癌与年龄、遗传、生活方式有关，早期症状不明显，随病情进展有排尿困难等症状出现，诊断靠多项检查，根据分期选择不同的治疗手段。子宫癌分不同类型，各有其发病因素、症状及相应治疗方式。

6. 泌尿系统肿瘤 包含膀胱癌、肾癌等。膀胱癌与长期吸烟、接触化学物质、膀胱慢性炎症等因素密切相关，典型症状为无痛性肉眼血尿，诊断需综合多种检查手段，治疗依分期选择不同的手术方式并配合辅助治疗以降低复发风险。肾癌发病或与吸烟、肥胖等有关，早期无症状，进展至后期可出现血尿、腰痛等，诊断靠影像学检查及病理活检，治疗根据分期综合多种手段来控制病情与提高生活质量。

7. 血液系统肿瘤 如白血病、淋巴瘤等。白血病是造血干细胞恶性克隆性疾病，因基因突变致增殖失控，有多种类型，临床表现为贫血、发热、出血等，治疗靠化疗、放疗、移植等方法。淋巴瘤病因涉及病毒感染、免疫功能等多方面，分为霍奇金淋巴瘤与非霍奇金淋巴瘤，前者有特征性病理表现，后者类型繁多，二者临床表现与治疗各有特点，诊断需多项检查结合以明确分期与病理类型进而制订治疗方案。

8. 骨与软组织肿瘤 涵盖骨肉瘤、软骨肉瘤等。骨肉瘤好发于青少年长骨干骺端，与遗传、放射性物质接触等有关，疼痛呈进行性加重且伴局部肿胀，诊断靠影像学与病理活检，通常需进行综合治疗但预后较差。软骨肉瘤多源于软骨组织，分原发性和继发性两种，发病或与遗传、骨发育异常有关，生长缓慢，早期症状不明显，对放化疗不敏感，以手术切除为主，复发率较高，治疗较棘手，多以缓解症状为目的。

第二节 肿瘤的发生与发展

肿瘤的发生与发展是一个复杂的生物学过程，涉及细胞的基因突变、增殖失控、抑制死亡、侵袭和转移等多个阶段。肿瘤的发生并非是单一因素的结果，而是多因素的相互作用，通常需要遗传易感性与环境因素的共同作用。本部分将详述肿瘤的发生与发展过程。

一、基本概念

肿瘤的发生过程是指正常细胞经过一系列基因突变和表型改变，最终转变为肿瘤细胞的过程。这个过程包括启动（initiation）、促变（promotion）和进展（progression）三个主要阶段。

（一）启动阶段

1. 基因突变 启动阶段的核心是正常细胞发生基因突变，其触发因素主要分为外源性和内源性。外源性致癌因子涵盖多种类型，化学物质如多环芳烃类可与细胞内的DNA结合，破坏其结构；辐射包括紫外线、X射线等，能直接损伤DNA分子；病毒如人乳头瘤病毒（human papilloma virus, HPV）可整合宿主细胞基因组引发突变。内源性遗传缺陷则涉及一些先天性的基因不稳定因素或特定基因突变的遗传，这些因素使细胞在正常生理环境下易于发生基因变异。

2. 原癌基因与抑癌基因的改变 原癌基因激活是常见的突变结果之一，如RAS基因发生点突变后，其编码的蛋白持续处于激活状态，不断向细胞内传递增殖信号，推动细胞向肿瘤方向发展。抑癌基因失活同样关键，如P53基因若因突变失去功能，则细胞在DNA损伤时无法正常启动修复或凋亡程序，导致受损细胞继续存活并可能恶变。不过此时突变细胞受机体免疫系统的监视，免疫细胞可识别并清除部分异常细胞，所以通常不会在短期内形成可见肿瘤。

（二）促变阶段

1. 突变细胞增殖 在促变阶段，多种内外因素共同作用促使已突变细胞进一步增殖。在内在因素的影响下，细胞自身基因表达的改变使其获得了一定的增殖优势，如某些信号通路的异常激活，让细胞能够绕过正常的生长限制。外在因素如局部微环境中的生长因子浓度升高，为细胞提供了更丰富的营养支持；慢性炎症刺激也可释放多种细胞因子，促进细胞增殖并保护其免受凋亡。这些因素使得细胞不断分裂，数量逐渐增加，开始积累更多的遗传改变。

2. 恶性肿瘤特征显现 随着细胞的持续增殖和遗传改变的积累，其逐渐表现出恶性肿瘤的特征。增殖失控方面，细胞周期调控机制被严重破坏，细胞分裂速度远超正常细胞，不再遵循正常的增殖限制。抗凋亡能力增强，通过上调抗凋亡基因的表达或下调促凋亡基因的表达，使细胞在不利环境或受到损伤时仍能存活。随之而来的是，这些细胞开始聚集形成初期的肿瘤组织，但肿瘤体积相对较小，尚未具备明显的侵袭和转移能力。

（三）进展阶段

1. 肿瘤细胞增殖 在进展阶段，肿瘤细胞的增殖速度进一步加快，基因突变的频率和复杂性显著提高。细胞内的原癌基因持续激活，新的突变不断产生，同时抑癌基因的功能几乎完全丧失。例如，在一些晚期肿瘤中，可发现多个原癌基因同时处于高活性状态，且伴随着大片的染色体异常，如缺失、扩增和易位等，这些变化导致细胞的生物学行为发生极大改变，对各种生长抑制信号和化疗药物产生抵抗。

2. 侵袭性和转移性 肿瘤细胞在此阶段表现出强烈的侵袭性，它们能够分泌多种蛋白酶，降解细胞外基质，突破基底膜，向周围组织浸润生长。同时，通过进入血液或淋巴系统，肿瘤细胞获得远程转移的能力，可在远处器官定植并形成转移灶。一旦发生转移，肿瘤的治疗难度大幅增加，可导致多器官功能障碍综合征，如肺癌转移至脑部可引起神经功能异常，转移至肝脏可影响肝脏的代谢和解毒功能，严重威胁患者的生命健康，使病情进入极为严重的晚期状态。

二、发生机制

肿瘤的发生通常由细胞的基因组发生突变或重排，导致基因功能丧失或获得异常功能。以下是肿瘤发生中几个关键分子的作用。

（一）癌基因

1. 癌基因的形成过程 癌基因（*oncogene*）起源于正常基因，也就是原癌基因。在各种内外因素的作用下，原癌基因发生突变或出现过度表达的情况，进而转化为癌基因。这些因素包括化学物质的诱变、辐射的损伤或病毒的插入激活等。这种转化如同正常细胞内的一个“开关”被错误触发，使得原本受调控的细胞增殖过程失去控制，开启了异常增殖的通路，成为肿瘤发生的一个关键起始点。

2. 常见癌基因 如 *RAS*、*MYC*、*HER2* 等在细胞增殖过程中发挥着关键作用。*RAS* 基因参与细胞内的信号转导通路，一旦突变，会持续激活下游的增殖信号，让细胞像被持续加油的机器一样不断增殖。*MYC* 基因作为一种强大的转录因子，能够调节众多与细胞生长相关的基因表达，过度表达时会导致细胞增殖失控。人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*）基因主要在细胞表面发挥作用，其高度扩增使得细胞接收并传递过多的生长信号，推动细胞过度增殖。

3. 癌基因激活方式 癌基因激活主要有以下几种方式。点突变是一种常见的方式，如 *RAS* 基因可能在特定的位点发生突变，改变其编码的蛋白质结构，使其始终处于激活状态。基因扩增也是重要的激活方式，像在某些乳腺癌中，*HER2* 基因会出现大量拷贝，使得细胞表面 *HER2* 蛋白过量表达，不断激活增殖相关的信号通路。染色体重排同样可以激活癌基因，通过改变基因的位置和调控环境，使其表达异常，促进细胞增殖。

（二）抑癌基因

1. 抑癌基因的正常功能 抑癌基因（tumor suppressor gene）在正常细胞中起着至关重要的作用，它们就像是细胞内的“刹车装置”。主要负责抑制细胞的增殖，确保细胞不会无节制地分裂。同时，积极参与细胞周期的调控，使细胞周期能够按照正常的节奏进行，避免细胞过快地进入下一个增殖阶段。另外，还能诱导细胞死亡，当细胞出现异常或损伤而无法修复时，及时启动凋亡程序，清除这些可能会恶变的细胞，维持细胞群体的健康。

2. 作用机制 以 *P53* 基因为例，它被称为“基因组守护者”。当细胞的 DNA 受到损伤，如紫外线照射、化学物质诱变等情况时，*P53* 蛋白会被激活。它可以阻止细胞周期的进程，让细胞有时间进行 DNA 修复。如果损伤过于严重无法修复，*P53* 基因则会启动细胞凋亡程序，避免异常细胞的增殖。*RB* 基因在细胞周期的 G_1 期发挥关键的抑制作用，阻止细胞进入 S 期，防止细胞过度增殖。*APC* 基因主要通过调节细胞间的黏附及细胞信号转导，抑制细胞的异常增殖。

3. 抑癌基因失活 肿瘤发生的关键环节。当这些基因由于突变、缺失或其他原因失去功能时，细胞内的“刹车装置”就会失灵。例如，*P53* 基因如果发生突变，细胞在 DNA 损伤后就无法正常停止增殖进行修复，也不能启动凋亡程序，异常细胞就会继续增殖，从而增加肿瘤发生的风险。*RB* 基因失活会使细胞周期失控，细胞能够顺利进入 S 期进行 DNA 复制，导致细胞过度增殖，进而引发肿瘤。

（三）DNA 修复基因

1. 核心功能 DNA 修复基因的主要功能是维护基因组的完整性和稳定性。在细胞的日常活动中，DNA 会受到多种因素的损伤，如内源性的代谢产物、外源性的辐射和化学物质等。DNA 修复基因编码的蛋白质能够识别这些损伤，包括碱基的损伤、DNA 链的断裂等多种类型。然后，通过一系列复杂的修复机制，如碱基切除修复、核苷酸切除修复、同源重组修复等，将受损的 DNA 恢复至正常状态。

2. DNA 修复缺陷 在肿瘤细胞中，DNA 修复机制往往存在缺陷。这使得细胞在复制过程中积累的突变无法得到有效修复，导致基因突变不断增加。这些累积的突变可能会激活癌基因或失活抑癌基因，使细胞的增殖和凋亡等过程失去正常的控制。而且，由于 DNA 修复缺陷，肿瘤细胞能够在这些异常的状态下继续存活和增殖，逃避了因过多突变而应触发的凋亡程序，从而促进肿瘤的发生与发展。

3. 与癌症风险的关系 典型的 DNA 修复基因如乳腺癌相关基因 1（breast cancer-related gene1, *BRCA1*）和 *BRCA2* 与乳腺癌和卵巢癌的发生密切相关。这些基因参与 DNA 双链断裂的修复过程。当 *BRCA1* 或 *BRCA2* 基因发生突变时，细胞修复 DNA 双链断裂的能力会大大降低。在乳腺和卵巢细胞的复制过程中，双链断裂无法有效修复，会导致基因组不稳定，增加基因突变的概率，使得细胞更容易发生癌变，所以携带突变 *BRCA* 基因的个体患乳腺癌和卵巢癌的风险显著增加。

（四）肿瘤微环境

1. 组成成分 肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）是一个复杂的生态系统，由多种成分构成。其中，肿瘤细胞是核心成分，它们是整个微环境变化的始作俑者。免疫细胞也参与其中，包括肿瘤相关巨噬细胞、T 淋巴细胞等，它们与肿瘤细胞之间存在复杂的相互作用。血管为肿瘤提供必要的营养物质和氧气，同时也为肿瘤细胞的转移提供通道。成纤维细胞能够分泌细胞外基质成分，而细胞外基质则为细胞提供支撑和信号转导的基础。

2. 塑造微环境 肿瘤细胞通过分泌各种细胞因子和趋化因子来塑造肿瘤微环境。例如，肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子（VEGF），可以促进血管生成，使得肿瘤细胞能够获得足够的血液供应，以支持其不断生长。同时，肿瘤细胞还能分泌一些免疫抑制因子，如程序性死亡受体配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1），它可以与免疫细胞表面的程序性死亡受体 1（programmed

death-1, PD-1) 结合, 抑制免疫细胞的活性, 从而实现免疫逃逸, 让肿瘤细胞在免疫细胞的监视下仍能存活和增殖。

3. 肿瘤生长和扩散 在肿瘤微环境中, 血管生成不仅为肿瘤提供营养, 还为肿瘤细胞进入血液循环并发生远处转移创造条件。免疫逃逸使得肿瘤细胞能够躲避机体免疫系统的清除, 得以持续增殖。另外, 细胞外基质的重塑可以为肿瘤细胞的迁移提供通道, 肿瘤细胞可以沿着这些通道向周围组织浸润, 并且在合适的条件下, 通过血管或淋巴系统扩散至远处器官, 促进肿瘤的生长和扩散, 使病情进一步恶化。

三、关键事件

肿瘤的发生是一个多阶段、多因素作用的过程。以下是肿瘤发生过程中涉及的关键事件。

(一) 基因突变和遗传不稳定性

1. 基因突变的类型 基因突变在肿瘤发生中呈现多种类型, 包括点突变、缺失、插入、染色体易位等。其来源既有内源性因素, 如细胞代谢过程中产生的自由基可损伤 DNA 碱基, 导致基因突变; 也有外源性因素, 如化学致癌物质(如多环芳烃、亚硝胺等)能与 DNA 发生共价结合, 改变其结构与序列, 还有紫外线、电离辐射等物理因素可直接破坏 DNA 分子的化学键, 引发基因突变, 这些突变逐步累积破坏细胞的正常调控机制。

2. 分子机制 基因组不稳定性主要源于 DNA 修复机制的缺陷及染色体分离异常。在肿瘤细胞中, 某些 DNA 修复基因(如 *BRCA1*、*BRCA2* 等)发生突变, 使得细胞无法有效修复受损的 DNA, 导致基因突变不断累积。同时, 在细胞分裂过程中, 纺锤体组装异常或染色体着丝粒功能障碍等会引起染色体分离错误, 造成染色体数目异常或结构畸变, 进一步扰乱基因的正常表达与调控, 为肿瘤的发生发展提供更多的遗传变异基础。

3. 影响路径 基因突变可直接作用于关键的调控基因, 如原癌基因激活或抑癌基因失活。原癌基因激活后, 其编码的蛋白质可能持续处于激活状态, 过度刺激细胞增殖信号通路, 如 *RAS* 基因突变后持续激活丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路, 促使细胞不断分裂。抑癌基因失活则去除了对细胞增殖的抑制作用, 如 *P53* 基因突变后, 细胞在 DNA 损伤时无法正常启动修复或凋亡程序, 使得受损细胞得以继续增殖并逐渐恶变, 最终导致肿瘤细胞生长、分裂与凋亡的调控失衡。

(二) 细胞周期失控

1. 正常机制 正常细胞周期的有序推进依赖于一系列复杂的调控机制。细胞周期蛋白(cyclin)与周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)形成的复合物起着核心作用。在细胞周期的不同阶段, 特定的周期蛋白与 CDK 结合并激活, 通过磷酸化多种底物蛋白来调控细胞周期进程。例如, 在 G_1 期, 周期蛋白 D 与 CDK4/6 结合, 启动细胞从 G_1 期向 S 期的过渡; 在 S 期, 周期蛋白 A 与 CDK2 协同作用, 促进 DNA 复制等关键事件, 这些调控机制确保细胞周期各阶段精准衔接与有序进行。

2. 细胞周期蛋白与激酶失调 在肿瘤细胞里, 细胞周期蛋白与 CDK 常出现失调现象。某些肿瘤细胞中周期蛋白 D 基因可能发生扩增或过度表达, 使得周期蛋白 D 蛋白水平升高, 与 CDK4/6 形成的复合物活性增强, 导致细胞过早地从 G_1 期进入 S 期, 加速细胞周期进程。同时, CDK 抑制蛋白(如 p16INK4a 等)可能因基因突变或甲基化等原因失活, 无法有效抑制 CDK 的活性, 进一步加剧细胞周期调控的紊乱, 使得肿瘤细胞增殖速度远超正常细胞。

3. 具体影响 正常情况下, 当细胞受到 DNA 损伤或其他应激时, *P53* 基因被激活, 可诱导 P21 等 CDK 抑制蛋白的表达, 使细胞周期停滞在 G_1 期, 以便进行 DNA 修复或启动凋亡程序。然而, 在肿瘤细胞中, *P53* 突变后失去这一功能, 导致突变不断积累。*RB* 基因失活也类似, *RB* 蛋白可与 E2F 转录因子结合, 抑制其活性, 从而阻止细胞从 G_1 期进入 S 期。*RB* 基因失活后, *RB* 蛋白无法发挥作用, E2F 转录因子释放并激活相关基因, 推动细胞周期进展, 促进肿瘤细胞增殖。

（三）免疫逃逸

1. 表面抗原改变 肿瘤细胞可通过多种方式改变其表面抗原。一方面，基因突变可能导致肿瘤相关抗原的表达缺失或减少，使免疫细胞难以识别。例如，某些肿瘤细胞中编码肿瘤抗原的基因发生突变，产生的抗原结构变异，无法被机体免疫系统的 T 细胞受体或抗体有效识别。另一方面，肿瘤细胞可通过糖基化等修饰改变抗原的结构与免疫原性，如增加某些糖链的修饰，掩盖抗原表位，降低免疫细胞的识别效率，从而帮助肿瘤细胞躲避机体的免疫监视与攻击。

2. 作用机制 肿瘤细胞分泌的免疫抑制因子种类多样，其中包括转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等。TGF- β 可抑制 T 细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞) 等免疫细胞的活化与增殖，还能诱导免疫细胞向免疫抑制表型转化，如促使巨噬细胞向 M2 型转化，M2 型巨噬细胞可分泌更多的免疫抑制因子，进一步抑制免疫反应。IL-10 则主要通过抑制抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) (如树突状细胞) 的功能，减少其对肿瘤抗原的提呈，降低 T 细胞的活化水平，从而削弱机体免疫系统对肿瘤的免疫应答。

3. PD-L1 上调 肿瘤细胞上调 PD-L1 是其免疫逃逸的重要策略。PD-L1 是一种免疫检查点分子，当它在肿瘤细胞表面高表达时，可与 T 细胞表面的 PD-1 结合。这种结合会触发 T 细胞内的抑制信号通路，抑制 T 细胞的活化、增殖及细胞因子的分泌。例如，抑制 T 细胞分泌 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等效应分子，使得 T 细胞无法有效发挥杀伤肿瘤细胞的功能，从而让肿瘤细胞得以在免疫细胞的监视下依旧存活、生长与扩散。

（四）血管生成

1. 肿瘤血管生成因子 种类丰富，其中血管内皮生长因子 (VEGF) 是最为关键的一种。VEGF 主要由肿瘤细胞分泌，此外，肿瘤微环境中的巨噬细胞、成纤维细胞等也可在肿瘤细胞的刺激下产生 VEGF。除 VEGF 外，还有成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等也参与肿瘤血管生成过程。这些因子通过与血管内皮细胞表面的相应受体结合，激活内皮细胞内的信号通路，促进内皮细胞的增殖、迁移与管腔形成，为肿瘤血管生成奠定基础。

2. VEGF 刺激血管形成 VEGF 与血管内皮细胞表面的 VEGF 受体 (VEGFR) 结合后，激活一系列下游信号通路。首先，激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (PKB) 途径，通过抑制凋亡相关蛋白的表达，使其无法激活凋亡通路，确保内皮细胞在肿瘤微环境中的存活。同时，VEGF 还激活丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路，促进内皮细胞的迁移与管腔形成。在内皮细胞迁移过程中，VEGF 可诱导内皮细胞表达基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)，降解细胞外基质，为内皮细胞迁移开辟通道，最终形成新的血管网络，为肿瘤提供充足的营养与氧气供应。

3. 肿瘤生长 肿瘤血管生成与肿瘤生长密切相关、相互促进。肿瘤生长到一定体积后，由于缺乏足够的营养与氧气供应，会启动血管生成程序。新生成的血管为肿瘤带来丰富的营养物质（如葡萄糖、氨基酸等）和氧气，满足肿瘤细胞快速增殖的需求，促进肿瘤体积进一步增大。随着肿瘤体积增大，又会分泌更多的血管生成因子，刺激更多血管生成，形成一个恶性循环。此外，肿瘤血管结构与功能异常有利于肿瘤细胞获取营养，进一步加剧肿瘤的恶性进展。

（五）转移

1. 分子机制 肿瘤细胞侵入血管或淋巴管是转移的第一步，涉及多种分子机制。肿瘤细胞首先通过分泌 MMP，如 MMP-2、MMP-9 等，降解血管基底膜和细胞外基质，破坏血管或淋巴管的屏障结构。同时，肿瘤细胞表面的某些黏附分子（如整合素）表达发生改变，与血管内皮细胞表面的配体相互作用，促进肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附。例如，肿瘤细胞表面的整合素 $\alpha v \beta_3$ 可与血管内皮细胞表面的玻连蛋白结合，使肿瘤细胞得以牢固附着在血管壁上，随后通过变形运动穿过血管壁，进入血管或淋巴管腔。

2. 肿瘤细胞的存活机制 进入循环系统后,肿瘤细胞面临着诸多挑战,但也具备一些存活与播散的机制。肿瘤细胞可通过表达某些抗凋亡蛋白(如 BCL-2),抵抗循环系统中的剪切力和免疫细胞的攻击,维持自身存活。在播散方面,肿瘤细胞可与血液中的血小板相互作用,血小板可包裹肿瘤细胞,形成肿瘤细胞-血小板复合物。这种复合物一方面可保护肿瘤细胞免受免疫细胞攻击,另一方面有助于肿瘤细胞黏附在血管内皮细胞上,促进其在远处器官的定植。

3. 定植条件 肿瘤细胞在远处器官定植与生长需要满足一定条件。首先,远处器官的微环境要适宜肿瘤细胞存活与增殖,如某些器官的局部生长因子、细胞外基质成分等可支持肿瘤细胞生长。以肺肿瘤细胞转移至肝脏为例,肝脏微环境中的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)可促进肺肿瘤细胞的增殖。其次,肿瘤细胞需要与远处器官的细胞和组织建立相互作用关系,如肿瘤细胞可通过分泌细胞因子改变远处器官的微环境,促进血管生成和免疫抑制,为自身定植与生长创造条件。

四、影响因素

(一) 遗传易感性

1. 家族遗传因素 是肿瘤发生风险的重要组成部分。某些基因突变在家族中传递,使得家族成员携带这些突变基因后,患特定肿瘤的风险显著增加。以 *BRCA* 基因为例,它是一种重要的肿瘤抑制基因。当 *BRCA* 基因发生突变时,细胞的 DNA 修复功能受损。在乳腺和卵巢细胞等的分裂过程中,由于不能有效修复 DNA 双链断裂,基因组稳定性下降,容易引发基因突变,使得正常细胞更容易转变为肿瘤细胞,从而增加了乳腺癌和卵巢癌的发病概率。

2. 种族差异 在肿瘤发生中也起到一定作用。不同种族的人群在基因背景、生活环境、饮食习惯等方面存在差异,这些因素综合影响肿瘤的发生。例如,非洲裔人群中前列腺癌的发病率相对较高,这可能与他们的基因差异有关。一些研究发现,非洲裔人群中某些基因的多态性与前列腺癌的易感性相关,这些基因可能参与细胞增殖、激素代谢等过程,使得他们在相同的环境条件下,相较于其他种族更容易发生前列腺癌。

3. 遗传性肿瘤综合征 是一组由特定基因突变引起的、具有明显家族聚集性的癌症易患疾病。例如,利-弗劳梅尼(Li-Fraumeni)综合征,这是一种由 *P53* 基因突变导致的遗传性肿瘤综合征。*P53* 基因是“基因组守护者”,正常情况下它能防止细胞异常增殖。在 Li-Fraumeni 综合征患者中,*P53* 基因功能丧失,使得细胞在面对各种内外源性损伤时,无法正常启动细胞凋亡程序或使细胞周期停滞。这导致全身各器官的细胞更容易积累基因突变,进而引发多种肿瘤。

(二) 环境和生活方式

1. 环境污染 是肿瘤发生的重要外在因素之一。空气中的污染物,如工业废气中的多环芳烃、重金属颗粒等,可通过呼吸道进入人体。这些有害物质能够与细胞内的 DNA、蛋白质等生物大分子相互作用。例如,多环芳烃可在体内代谢激活后与 DNA 形成加合物,导致 DNA 损伤,干扰基因的正常表达和复制。长期暴露在污染环境中,细胞内的基因突变不断积累,增加了肿瘤发生的风险,特别是肺癌、膀胱癌等与环境接触密切相关的器官肿瘤的发病风险会显著提高。

2. 吸烟和饮酒 吸烟是导致多种肿瘤发生的主要危险因素之一。烟草燃烧产生的数千种化学物质中,含有多多种致癌物,如尼古丁、焦油、苯并芘等。尼古丁可促进肿瘤血管生成,为肿瘤生长提供有利条件;焦油中的多环芳烃等物质能够诱导细胞 DNA 突变。饮酒也与肿瘤发生密切相关,乙醇在体内代谢过程中会产生乙醛等有害物质,乙醛可直接损伤 DNA,并且会影响细胞的代谢和免疫功能,增加多种肿瘤的发病风险。

3. 肥胖 肥胖者体内脂肪组织增多,会导致一系列的生理变化。一方面,脂肪细胞能够分泌多种细胞因子,如瘦素、脂联素等。瘦素水平升高可刺激细胞增殖,脂联素水平降低则会减弱对细胞增殖的抑制作用。另一方面,肥胖还会导致人体处于慢性炎症状态,炎症因子如白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等水平升高。这些炎症因子可激活细