

新编 临床常见肿瘤诊断与处理

张子杰 总主编



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

新编临床常见肿瘤诊断与处理

总主编 张子杰



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

新编临床常见肿瘤诊断与处理 / 张子杰等编著. —西安: 西安交通大学出版社, 2014. 4 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6142-4

I. ①新… II. ①张… III. ①肿瘤—诊疗 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第081509号

书 名 新编临床常见肿瘤诊断与处理

总 主 编 张子杰

责任编辑 李 晶 郭泉泉

出版发行 西安交通大学出版社

(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029) 82668805 82668502 (医学分社)

(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/16 印张 29.375 字数 890千字

版次印次 2014年5月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6142-4/R·464

定 价 198.00元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82668805

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究

编 委 会

总主编 张子杰

主 编 张子杰 阿依努尔·买买提 徐 弘
周 立 杨洪霞 唐芳勇

副主编 (按姓氏笔画排序)

王 强 王延朋 牛东生 刘迎嘉
杜 珂 周庆云 胡东昊 唐富龙
郭 银 黄喜锋

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 强 (山东能源新矿莱芜中心医院)
王延朋 (河南省南阳市第二人民医院)
牛东生 (河北省邯郸市第一医院)
艾秀清 (新疆医科大学附属肿瘤医院)
刘迎嘉 (新疆医科大学第五附属医院)
李晓东 (山东省荣成市人民医院)
杜 珂 (湖北省襄阳市中心医院)
杨洪霞 (山东省青岛市肿瘤医院)
张子杰 (河南省南阳市中心医院)
阿依努尔·买买提 (新疆医科大学附属肿瘤医院)
周 立 (山东省潍坊市妇幼保健院)
周庆云 (甘肃省妇幼保健院)
胡东昊 (焦作职工医学院)
赵 鹏 (新乡医学院第一附属医院)
唐芳勇 (山东省寿光市人民医院)
唐富龙 (河北省张家口市涿鹿县医院)
徐 弘 (湖北省宜昌市第二人民医院)
郭 银 (河北医科大学第四医院)
黄喜锋 (湖北省荆门市石化医院)

前 言

恶性肿瘤的发病率和死亡率越来越高已成为不争的事实。在我国的一些主要大城市中,恶性肿瘤占死亡病因中的首位,已成为危害人民健康和生命的主要疾病。随着科学技术的发展,肿瘤治疗手段也有了长足的发展,放疗的疗效已经接近手术治疗的效果;化学治疗也有了质的改变;微创手术的开展使手术的安全和耐受性明显提高。而且随着肿瘤分子发病机制的阐明,针对这些发病机制的靶向治疗也逐步进入临床,正在改变着肿瘤的治疗策略。如何将已成熟的技术正确地应用于肿瘤防治工作中,规范我国肿瘤诊断与治疗的行为,提高肿瘤的诊治水平,成为当前临床肿瘤亟需解决的课题。为此,我们参阅了国内外最新、最权威的文献资料,特编撰了《新编临床常见肿瘤诊断与处理》一书。

本书资料翔实,内容丰富,观点新颖,集先进性、科学性、实用性于一体。前面的章节主要介绍了肿瘤学基础,包括肿瘤的病因学、病理诊断基础、病理诊断技术、细胞病理学、肿瘤标志物、肿瘤的鉴别诊断、细胞生物学、肿瘤的治疗的内容;后面的章节则对目前临床常见与高发肿瘤的临床表现、诊断与鉴别诊断、分期和治疗作了系统详细的阐述。本书是一本对广大临床工作者大有裨益的参考用书。

由于我们的知识水平有限,在编写过程中难免出现疏漏或错误,敬请广大读者和同道给予批评指正。

《新编临床常见肿瘤诊断与处理》编委会

2014年2月

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 肿瘤的概念	(1)
第二节 肿瘤的分类与命名	(1)
第三节 与肿瘤有关的病变	(4)
第二章 肿瘤病因学	(8)
第一节 化学致癌	(8)
第二节 物理致癌因素	(11)
第三节 生物性致癌因素	(13)
第四节 遗传因素	(17)
第五节 激素因素	(20)
第六节 免疫因素	(21)
第三章 肿瘤的形态学基础	(22)
第一节 肿瘤的定义、命名与分类	(22)
第二节 肿瘤的一般形态与结构	(24)
第三节 肿瘤细胞的超微结构	(25)
第四节 肿瘤的分化和异型性	(26)
第五节 肿瘤的生长与扩散	(27)
第六节 肿瘤的分级与临床分期	(29)
第七节 常见肿瘤的形态特征	(29)
第八节 肿瘤对机体的影响	(34)
第四章 常用的病理诊断方法	(36)
第一节 组织的取材和固定方法	(36)
第二节 组织切片技术	(45)
第三节 组织的常规染色	(49)
第四节 病理标本的特殊染色	(51)
第五节 免疫组织化学技术	(53)
第六节 原位杂交技术	(57)
第七节 生物芯片技术	(61)
第八节 透射电子显微镜技术	(63)
第九节 免疫电子显微镜技术	(65)

第十节 扫描电子显微镜技术	(72)
第十一节 扫描探针显微镜技术	(72)
第十二节 比较基因组杂交技术	(76)
第十三节 聚合酶链反应技术	(76)
第十四节 原位 PCR 实验技术及其应用前景	(79)
第十五节 组织切片显微切割技术在肿瘤研究中的应用	(81)
第五章 细胞病理学	(83)
第一节 概论	(83)
第二节 脱落细胞病理学	(86)
第三节 细针吸取病理学	(92)
第六章 肿瘤标志物	(100)
第一节 概述	(100)
第二节 肿瘤标志发展概况	(101)
第三节 肿瘤标志物的临床应用	(102)
第四节 肿瘤标志物的联合应用	(108)
第七章 肿瘤的鉴别诊断	(110)
第一节 肿瘤的炎症、增生性病变等的区别	(110)
第二节 良性肿瘤和恶性肿瘤的区别	(110)
第三节 肿瘤组织来源的鉴别诊断	(111)
第四节 癌与肉瘤的区别	(112)
第五节 原发瘤和转移瘤的区别	(113)
第八章 肿瘤细胞生物学	(114)
第一节 概述	(114)
第二节 体外培养及发展简史	(114)
第三节 肿瘤细胞生物学特征及观察方法	(117)
第四节 肿瘤细胞生物学的研究应用	(122)
第九章 肿瘤的治疗	(134)
第一节 肿瘤外科治疗	(134)
第二节 肿瘤内科治疗	(136)
第三节 肿瘤放射治疗物理学基础	(144)
第四节 肿瘤放射治疗生物学基础	(149)
第五节 肿瘤放射治疗的原则	(152)
第六节 远距离放射治疗	(153)
第七节 近距离放射治疗	(165)
第八节 立体定向治疗技术	(175)
第九节 X 刀治疗技术	(183)

第十节 质子治疗技术·····	(188)
第十一节 放射治疗的设计与实施·····	(195)
第十二节 肿瘤微创介入治疗·····	(201)
第十三节 肿瘤的生物治疗·····	(208)
第十章 神经系统肿瘤·····	(216)
第一节 神经胶质瘤·····	(216)
第二节 脑膜瘤·····	(236)
第十一章 头颈部肿瘤·····	(243)
第一节 鼻咽癌·····	(243)
第二节 上颌窦癌·····	(248)
第三节 喉癌·····	(252)
第四节 舌癌·····	(262)
第五节 甲状腺癌·····	(268)
第十二章 胸部肿瘤·····	(271)
第一节 支气管肺癌·····	(271)
第二节 原发性气管癌·····	(276)
第三节 胸膜肿瘤·····	(277)
第四节 食管癌·····	(280)
第十三章 腹部肿瘤·····	(291)
第一节 胃癌·····	(291)
第二节 胰腺癌·····	(306)
第三节 原发性肝癌·····	(315)
第十四章 淋巴造血系统肿瘤·····	(332)
第一节 淋巴瘤·····	(332)
第二节 白血病·····	(339)
第三节 多发性骨髓瘤·····	(350)
第十五章 乳腺癌病理学·····	(356)
第十六章 乳腺癌临床分期·····	(364)
第一节 乳腺癌 TNM 分期第 7 版与第 6 版的变化·····	(364)
第二节 TNM 分期系统介绍·····	(366)
第三节 TNM 的确定·····	(368)
第四节 TNM 的定义·····	(372)
第五节 组织病理学分期与分级·····	(374)
第十七章 乳腺癌的放疗·····	(376)
第一节 放射治疗简介·····	(376)
第二节 乳腺癌的放疗目的和方式·····	(377)

第三节	乳腺癌保乳术术后放疗·····	(378)
第四节	乳腺癌根治术术后放疗·····	(386)
第五节	远处转移的放射治疗·····	(393)
第六节	放射靶区选择及处方剂量·····	(394)
第七节	放射治疗的不良反应·····	(395)
第八节	放射治疗注意事项·····	(397)
第九节	三维适形放疗·····	(397)
第十八章	妇科生殖系统肿瘤·····	(399)
第一节	外阴良性肿瘤·····	(399)
第二节	外阴恶性肿瘤·····	(402)
第三节	阴道囊肿·····	(405)
第四节	阴道腺病·····	(407)
第五节	阴道实性良性肿瘤·····	(408)
第六节	阴道癌·····	(409)
第七节	阴道肉瘤·····	(413)
第八节	宫颈癌·····	(416)
第九节	子宫肌瘤·····	(421)
第十节	子宫内膜癌·····	(424)
第十一节	子宫肉瘤·····	(427)
第十二节	卵巢肿瘤·····	(429)
第十三节	输卵管肿瘤·····	(439)
第十九章	泌尿及男性生殖系统肿瘤·····	(442)
第一节	肾癌·····	(442)
第二节	肾上腺肿瘤·····	(447)
第三节	膀胱癌·····	(451)
参考文献 ·····		(459)

第一章 概论

恶性肿瘤已经成为人类死亡的第1位或第2位原因,每年全球约有700万人死于恶性肿瘤。我国恶性肿瘤在各种死亡原因中也已排在第2位。恶性肿瘤是当前危害人类健康的重大疾病之一,已越来越成为人们关注的重点。

第一节 肿瘤的概念

癌症泛指所有恶性肿瘤。肿瘤分为良性和恶性。癌是指起源于上皮组织来源的恶性肿瘤;而肉瘤是指间叶组织起源的恶性肿瘤。肿瘤不论是良性还是恶性,也不论是上皮来源还是间叶组织来源,本质表现为细胞失去控制地异常增生。

20世纪40年代Ewing提出:肿瘤是一种自主性过度生长的新生物。

现今,对肿瘤的基本概念可以描述为:肿瘤是一种以细胞分化异常,且呈现“自律性”的过度生长(表现为失控、相对无限制、不协调),并以遗传性方式产生子代细胞的新生物。

第二节 肿瘤的分类与命名

一、肿瘤的分类

肿瘤的分类繁多,可从病因、组织发生、病理形态和肿瘤发展阶段等诸方面分类。组织学分型是肿瘤分类的基础。恶性肿瘤还可以按肿瘤的发展阶段进行分类。

(一)肿瘤的组织学分类

为了有利于世界各国肿瘤工作者交流,促进临床、病理和流行病学研究资料的比较,世界卫生组织(WHO)从20世纪60年代开始,历时10余年,完成了WHO肿瘤组织学分类。20世纪80年代初,修订出版了新版WHO肿瘤组织学分类(第2版)。2000年起,WHO肿瘤分类从以常规组织病理学为基础的组织学分型,引入了肿瘤的免疫组织化学、细胞和分子遗传学特征进行分型,并更加强调了临床资料在肿瘤分类中的重要性。最近的WHO肿瘤分类将按神经系统、消化系统、造血和淋巴组织、乳腺和女性生殖器官、头颈部恶性肿瘤、骨和软组织、内分泌器官、皮肤、泌尿系统和男性生殖器官以及肺等陆续出版。肿瘤分类中每一类型将尽可能用形态学、免疫表型、遗传学特征和临床特点予以确定,使肿瘤的每个类型成为一个独立的病种。

根据各种组织的特点,可将肿瘤分别归类于下列组织学类型。

1. 上皮组织来源的肿瘤

可来自外胚层(如皮肤)、中胚层(如泌尿生殖道)及内胚层(如胃肠道)。可分为被覆上皮(表皮和被覆空腔管壁黏膜上皮)和腺上皮2种。良性肿瘤如鳞状细胞乳头瘤、腺瘤。恶性肿瘤如鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌。

2. 间叶组织来源的肿瘤

非淋巴造血间叶组织,包括软组织(包括纤维组织、脂肪组织、平滑肌组织、横纹肌组织、血管、淋巴管)、骨组织和软骨组织。良性肿瘤如纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、血管及淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤等。恶性肿瘤如纤维肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤(表 1-1)。

表 1-1 癌与肉瘤的区别

	癌	肉瘤
组织起源	上皮组织	间叶组织
发病情况	较常见,多见于 40 岁以上成年人	较少见,大多见于青少年
大体特点	质地较硬,色灰白,较干燥	质地软,色灰红,湿润,部分呈鱼肉状
镜下特点	肿瘤细胞大多形成癌巢结构,实质与间质分界清楚,纤维组织增生	肿瘤细胞多见弥漫分布,实质与间质分界不清,间质内血管丰富,纤维组织少
特殊染色	网状纤维围绕在瘤细胞成巢结构周围	网状纤维围绕瘤细胞周围
免疫组化	一般都表达上皮标记	一般都表达间叶标记
转移途径	多经淋巴道转移	多经血道转移

3. 淋巴造血组织来源的肿瘤

淋巴造血组织属于中胚层来源,包括淋巴组织、骨髓、脾脏、胸腺、血细胞等。淋巴组织肿瘤和骨髓原始造血组织肿瘤等多属于恶性肿瘤,如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。

4. 神经组织来源的肿瘤

属于神经外胚层来源的肿瘤,包括神经纤维、神经鞘膜、神经节、成神经细胞(神经母细胞)、神经胶质细胞等。良性肿瘤如中枢神经系统常见的神经胶质瘤以及周围神经常见的神经纤维瘤和神经鞘瘤等。恶性肿瘤如神经母细胞瘤、原始神经外胚层瘤、骨外 Ewing 肉瘤。恶性黑色素瘤一般认为也属于神经外胚层来源,起源于与神经组织有关的黑色素细胞。

5. 胚胎残余组织来源的肿瘤

胚胎残余组织来源的肿瘤如脊索瘤、肺壁细胞瘤、肝母细胞瘤、肾母细胞瘤等。

6. 其他

性索和生殖细胞肿瘤如卵黄囊瘤,神经内分泌肿瘤,混合性肿瘤如畸胎瘤和瘤肉瘤,以及组织来源尚未完全肯定的肿瘤。

同一类型肿瘤可有不同的亚型,这些不同亚型在临床、病理和遗传学方面均存在很大差异,此时应将不同亚型肿瘤看成不同类型的独立病种。例如,横纹肌肉瘤分为胚胎性横纹肌肉瘤、腺泡状横纹肌肉瘤和多形性横纹肌肉瘤 3 种亚型。腺泡状横纹肌肉瘤与胚胎性横纹肌肉瘤相比,前者发病年龄比后者大,更好发于四肢而不是头颈部;形态学上瘤细胞排列成腺泡状或实性巢状,背景无明显黏液样;易发生局部淋巴结转移而非血道转移,预后更差;细胞遗传学上大多数病例存在 t(2;13)(q35;q14)和 t(1;13)(p36;q14),涉及 PAX3/FKHR 和 PAX7/FKHR 基因融合,也不同于大多数胚胎性横纹肌肉瘤中在 11p15 存在等位基因的缺失。因此,腺泡状横纹肌肉瘤和胚胎性横纹肌肉瘤是 2 种不同的独立病种。有些肿瘤尽管在形态学上有差异,但其发病机制是相同的,如 Ewing 肉瘤与原始神经外胚层瘤均表达 CD99,都有相同的染色体异常 t(11;22)(q24;q12),均涉及 EWS/ETS 基因融合,故应属于同一独立病种的变异型或同一家族肿瘤的不同形态学表现。

(二)肿瘤的发展阶段分类

肿瘤的发生和发展往往要经历漫长的演变过程。正常细胞在致癌因子的刺激下,细胞内遗传物质会出现一系列改变。当调节细胞生长、增殖、分化和凋亡等基因发生突变、缺失或扩增,将导致基因表达调控失常。细胞的形态和功能发生改变,转化为瘤细胞。在恶性肿瘤形成之前,局部组织出现的形态改变,称为先兆或前驱,通常包括癌前病变和癌前状态,前者是组织病理学概念,后者是一个临床概念,其癌变倾向较小,有时为简便起见,将两者放在一起讨论。随着疾病的进展,有些癌前病变会进展为原位癌,最终发展

成为具有转移能力的浸润癌。研究表明,从癌前病变→原位癌→早期浸润癌→浸润癌→转移的逐步演变过程带有普遍规律。

二、肿瘤的命名

(一)一般命名法

肿瘤依据其生物学行为即良性、交界性和恶性来命名。

1. 良性和交界性肿瘤的命名

任何组织的良性肿瘤和交界性肿瘤都称为“瘤”,命名原则是组织来源+形态特征+瘤,如腺瘤、乳头瘤、囊腺瘤、脂肪瘤。交界性肿瘤则常在肿瘤前加上“交界性”、“中间性”、“非典型性”、“侵袭性”等,如卵巢交界性浆液性囊腺瘤、甲状腺非典型滤泡状腺瘤、侵袭性骨肉细胞瘤。

2. 恶性肿瘤的命名

来自上皮组织的恶性肿瘤称为癌,拉丁文称 cancer,希腊文为 carcinoma。可分为鳞状细胞癌、腺癌、尿路上皮癌、基底细胞癌和间变性癌等。癌约占恶性肿瘤的 90%。来自间叶组织的恶性肿瘤称为肉瘤(sarcoma),如纤维肉瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、骨肉瘤等,也可在肿瘤前加“恶性”,如恶性淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤。与癌相比,肉瘤总体来说发病年龄较轻,良恶性相对性较为突出,形态变化多端,成分复杂多样。肉瘤富于细胞,间质少而分散,血管较丰富,以致瘤组织切面如“鱼肉”,如纤维肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、骨肉瘤等。肉瘤容易发生浸润和血道转移。

(二)特殊命名法

按传统习惯、特殊情况约定俗成或人名来命名。例如白血病、蕈样肉芽肿、Hodgkin 淋巴瘤、Ewing 肉瘤、Wilms 瘤等。按肿瘤的形态学特点命名如肺小细胞癌、丛状神经纤维瘤和海绵状血管瘤。按解剖部位命名如速走神经体瘤和颈动脉体瘤。如肿瘤内含有癌和肉瘤 2 种成分时称为癌肉瘤。肿瘤内含有 2 种胚层以上成分时称为畸胎瘤或未成熟畸胎瘤,或冠以恶性如恶性中胚叶混合瘤。来自胚胎组织的肿瘤称为母细胞瘤,大多为恶性,如视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、肝母细胞瘤;少数为良性,如脂肪母细胞瘤、骨母细胞瘤。

(1)母细胞瘤(blastoma)现常译为“成细胞瘤”。该类肿瘤发生于胚胎性幼稚组织,其中来自神经、内脏的神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤、肺母细胞瘤等属恶性;来自间叶组织的平滑肌母细胞瘤、脂肪母细胞瘤、软骨母细胞瘤、骨母细胞瘤基本为良性。

(2)淋巴造血系统肿瘤极大多数属恶性,过去通常并不冠以“恶性”或缀以“肉瘤”。如淋巴瘤即代表间叶淋巴组织的恶性肿瘤。目前在实际工作中多用恶性淋巴瘤。

(3)一般而言来自生殖细胞的肿瘤也属恶性,如精原细胞瘤、无性细胞瘤,因此不必再加前缀“恶性”。来自胚胎残留组织的脊索瘤也属恶性。

(4)有些肿瘤的起源组织如脑膜、间皮,其所属胚层迄今未定,既不能称癌,也不能称肉瘤,而冠以“恶性”,如恶性脑膜瘤、恶性间皮瘤。

(5)有些肿瘤镜下见非一种胚层来源能囊括,或呈现多种组织表现。像畸胎瘤、多形性腺瘤、Brenner 瘤,如恶性者,应该注明,如恶性畸胎瘤、恶性多形性腺瘤、恶性 Brenner 瘤。

(6)对有些来自神经内分泌组织的肿瘤,恶性者要特别注明如恶性神经鞘瘤、恶性嗜铬细胞瘤、恶性副节瘤等。

(7)有些恶性肿瘤仍有其传统习惯名称,如白血病,而黑色素瘤目前通常称为恶性黑色素瘤。

第三节 与肿瘤有关的病变

一、癌前病变

广义的癌前病变是指凡有可能发展为癌的病变,实际上这一概念包括了癌前病变和癌前状态二类。广义的癌前病变概念有可能增加患者的精神负担,又加重医师定期随访的工作量,甚至过度治疗。狭义的癌前病变是一个组织病理学概念,指癌变倾向较大的病变,WHO 规定恶变可能性超过 20% 的病变才属癌前病变,但未加病变发展的时间限制。癌前病变是经组织病理学确诊的,随着活组织检查已被切取,通过定期(半年至一年)随访和反复活检,最后才能确定是否能变为癌。由于取材间隔时间较长,取材部位很难完全一致,要确定前后的因果关系则是建立在癌前病变在一定范围内各点病理改变基本同步化(同一时相)假设的基础上。

癌前病变的结局随病变的轻重、范围、部位以及致癌因子是否消除等因素而异。一般说来,病变进展、稳定和消退约各占 1/3,或分别为 1/4、1/2、1/4。

常见的癌前病变有以下几种。

(一)黏膜白斑

常发生在口腔、外阴等处黏膜,肉眼上呈白色斑块,镜下表现为鳞状上皮过度增生和过度角化,并出现一定的异型性。

(二)慢性炎症

慢性萎缩性胃炎伴肠腺化生,尤其伴不完全结肠化生与肠型胃癌关系密切;慢性宫颈炎,颈管内膜的单层柱状上皮在鳞状化生的基础上偶可发展成鳞状细胞癌;慢性胆囊炎伴胆石症和某些类型慢性膀胱炎也较容易发展成胆囊癌和膀胱癌。

(三)慢性溃疡

慢性胃溃疡和皮肤溃疡,溃疡边缘黏膜或鳞状上皮受刺激而增生,少数病例可发展成胃腺癌和皮肤鳞状细胞癌。

(四)乳腺纤维囊性病

乳腺小叶导管、腺泡上皮增生和乳头状增生、顶泌汗腺(大汗腺)化生以及导管囊性扩张,间质纤维可同时增生,偶可在此基础上发生乳腺癌。

(五)结肠多发性腺瘤性息肉病

本病有遗传性,约半数病例其息肉可恶变为腺癌。

(六)结节性肝硬化

在肝硬化增生结节基础上,增生的肝细胞可恶变为肝细胞肝癌。

(七)未降睾丸

位于腹腔内或腹股沟的未降睾丸易发生精原细胞瘤或其他睾丸肿瘤。

(八)皮肤病

光化性角化病、着色性干皮病和色素痣等皮肤病,表皮细胞或黑色素细胞增生和异型增生,继之可恶变为鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤。

二、瘤样病变

瘤样病变指组织增生,形成形态学上类似于真性实体瘤,但缺乏肿瘤应有特征的肿块。即指非肿瘤性增生所形成的肿块,如瘢痕疙瘩、男性乳腺增生、结节性肝细胞增生、各种囊肿、组织异位、错构瘤、疣、肉芽肿和炎性假瘤等,在临床上,甚至肉眼观察时类似肿瘤,但镜下通常易与真性肿瘤区别。瘤样病变主要依据临床和影像学诊断,有些于一般病理检查中也难定性质,由此可能造成误诊。有些病变在形态学与肿瘤相似,尤其与恶性肿瘤非常相似,但其本质为完全良性的非肿瘤性病变。例如,淋巴滤泡反应性增生易

与滤泡性淋巴瘤混淆;结节性筋膜炎、增生性肌炎和骨化性肌炎非常容易误诊为纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤。对于这些假恶性的瘤样病变必须结合临床、X线、光镜形态和特殊组织技术加以鉴别。

(一)瘤样纤维组织增生

包括误称的“硬纤维瘤”、“软纤维瘤”、“弹力纤维瘤”等。

(二)增殖性肌炎

指横纹肌组织中有大量成纤维细胞增生,后者可显示核分裂象,肿块边界不清。

(三)动静脉畸形(AVM)

即动静脉瘘,多位于脑组织。

(四)血管内乳头状内皮增生

也称“血管内增殖性血管内皮瘤”,可见血管内局部内皮细胞明显增生,略显异形,可能为血栓机化过程中的一种表现。

(五)瘤样钙化症

软组织局部钙化,含异物巨细胞,肿块质地坚硬,边界不清,其发生可能与局部损伤和钙磷代谢障碍有关。

(六)其他

如肝局灶性脂肪变等。

应当指出,有些根据临床或影像学检查发现的肿块,如囊肿、息肉、皮赘、脂垫等不属瘤样病变范畴。过去文献上称为瘤样病变的一些病变如纤维瘤病、炎性肌纤维母细胞假瘤,其生物学行为表现为局部侵袭性生长,切除后常局部复发,但通常不发生转移,这些病变不应称为瘤样病变,现已列为中间性肿瘤。最近,分子病理学研究表明,至少某些错构瘤,如肺错构瘤是真性肿瘤而不是瘤样病变。

组织病理学上正确区分瘤样病变与肿瘤,尤其假恶性病变与恶性肿瘤,具有非常重要的临床意义,可避免误诊而造成不必要的过度治疗,如化学治疗或根治性手术。瘤样病变的增生细胞呈多样性,通常不会向真性肿瘤方向发展,但如病因刺激持续存在,或手术切除不彻底,则可复发。

三、交界性病变和交界瘤

交界性病变指某些类似肿瘤,又有可能发展为肿瘤的病变。对交界性病变的认识、诊断和处理是肿瘤防治工作中的重要环节。

(一)可能转变为良性肿瘤的交界性病变

包括:①局限性乳腺小叶增生:可发展为纤维腺瘤;②乳腺腺病:可发展为纤维腺瘤;③肝结节再生性增生:可发展为肝腺瘤;④单发性外生骨疣:可发展为骨软骨瘤;⑤甲状腺增生结节:部分可发展为甲状腺腺瘤。

(二)可能转变为恶性肿瘤的交界性病变

包括:①黄色肉芽肿:多位于腹膜后,可发展为恶性纤维组织细胞瘤;②巨大湿疣:是一种可能与人乳头瘤病毒(HPV)感染有关的介于尖锐湿疣与疣状癌之间的病变;③浆细胞性肉芽肿:可发展为浆细胞肉瘤;④重度不典型子宫内膜增生症:可发展为子宫内膜腺癌;⑤间质性子官内膜异位症:可发展为子宫内间质肉瘤;⑥唾腺淋巴上皮样病变:可发展为淋巴瘤;⑦甲状腺桥本病:可发展为淋巴瘤;⑧重度淋巴结反应性增生:可发展为淋巴瘤;⑨水泡状胎块(葡萄胎):可发展为恶性水泡状胎块或绒毛膜细胞癌。

交界性肿瘤生物学行为介于良性和恶性肿瘤之间的肿瘤称为交界性或中间性肿瘤,也有人将主观上难以区别良恶性的肿瘤称为交界性肿瘤。属于交界性肿瘤的有卵巢交界性浆液性或黏液性囊腺瘤、膀胱尿路上皮乳头瘤、甲状腺非典型滤泡状腺瘤、非典型纤维黄色瘤、非典型脂肪瘤、血管内皮瘤、侵袭性骨肉瘤等。对于交界瘤,临床上应以积极处理为原则。

交界瘤种类甚多,典型的如:①腹壁纤维瘤病:旧称“韧带样瘤”或“带状瘤”,多次复发可发展为纤维肉瘤;②破骨细胞瘤(巨细胞瘤)Ⅱ级;③星形胶质细胞瘤Ⅱ~Ⅲ级;④成年人中“幼年性黑色素瘤”,细胞增生活跃的类型;⑤有一定数目核分裂象的平滑肌瘤。以上这些都属难定良恶性的交界瘤。

有些交界瘤属恶性,称癌或肉瘤。但往往侵袭轻、转移少、治疗后预后好,即“恶性肿瘤行为不恶”,如基底细胞癌、黏液表皮样癌、类癌、皮质旁软骨肉瘤等。

有些交界瘤属良性,但倾向于复发、浸润,甚至转移,即“良性形态恶性行为”,如喉、膀胱的乳头瘤,唾液腺多形性腺瘤等,可能影响预后,应在病理诊断中提请临床注意,术后密切随访。

软组织肿瘤 WHO 分类工作小组将介于良性和恶性之间的中间性肿瘤分为 2 类:局部侵袭性和罕有转移性。局部侵袭性中间性肿瘤常局部复发,伴有浸润性和局部破坏性生长方式,但无转移潜能。为了确保局部控制,需行广泛切除手术,切缘为正常组织。这类肿瘤如韧带样瘤型纤维瘤病,非典型脂肪瘤性肿瘤/分化好脂肪肉瘤和 Kaposi 样血管内皮瘤等。罕有转移性中间性肿瘤常局部复发,此外,还偶可发生远处转移,通常转移到淋巴结和肺。这种转移的概率低于 2%,且依据组织形态学表现无可靠的预测标准。这类肿瘤如孤立性纤维瘤、婴儿性纤维肉瘤、丛状纤维组织细胞瘤和卡波西(Kaposi)肉瘤等。

仔细的形态学观察和随访研究对肿瘤的生物行为有了更深入的了解。某些交界性肿瘤的诊断标准也随之发生一些改变。例如,间质浸润一直被视为上皮性恶性肿瘤的形态特征,但 WHO 最新分类将卵巢肿瘤中那些乳头“脱落”或“飘浮”在间质中的非破坏性浸润的浆液性肿瘤和颈管型黏液性肿瘤归为交界性肿瘤,只有那些破坏性间质浸润的肿瘤才诊断为浆液性癌和黏液性癌。又如,限于结直肠黏膜层内,形态学呈恶性特征的腺体(包括黏膜内浸润)现诊断为高级别腺体上皮内瘤变,而不诊断为黏膜内癌,只有恶性腺体突破黏膜肌层侵犯到黏膜下层才能明确诊断为结直肠癌。

四、上皮内瘤变

上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)、上皮内瘤形成指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。上皮内瘤变与异型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,涵盖的范围更广些,后者更强调形态学的改变。

宫颈上皮内瘤变(CIN)在 30 年前已提出,并广泛应用,现已扩展到其他部位(如胃、肠、前列腺等)。过去,上皮内瘤变与异型增生一样,分为 I、II、III 3 级。目前已趋向分为低级别和高级别 2 级。低级别上皮内瘤变的细胞学和结构异常较轻,仅累及上皮层的一半;高级别上皮内瘤变的细胞学和结构异常均非常显著,累及上皮层大部分或全部。许多研究显示重度异型增生和原位癌在形态学上不易严格区分,长期随访证实两者进展为浸润癌的危险性没有差别,临床处理也相同。最新 WHO 分类将重度异型增生和原位癌都归入高级别上皮内瘤变,并建议避免使用原位癌或原位腺癌。

应注意的是高级别上皮内瘤变常与浸润癌同时存在。活检时仅见到高级别上皮内瘤变表示患者同时存在浸润癌,病理医师和临床医师都应正确理解活检组织病理诊断报告为“高级别上皮内瘤变”的含义,以避免误诊和误治。

五、原位癌

原位癌指局限于皮肤和黏膜内,尚未突破基底膜的最早期上皮性恶性肿瘤,又称为上皮内癌或浸润前癌。原位癌最先用于子宫鳞状细胞癌,以后扩展到其他部位的黏膜和皮肤鳞状上皮或鳞化上皮。腺上皮的原位癌最常见于乳腺,可分为导管内癌和小叶原位癌 2 类。位于胃肠道的最早期的原位癌有时很难确定有无浸润,一般称为黏膜内癌。原位癌与重度异型增生的区别在于前者累及上皮的全层,而后者累及上皮的 2/3 以上。

原位癌的结局与异型增生相似,对一些未经治疗的子宫颈原位癌病例长期随访结果显示,并非所有原位癌均发展为浸润癌。随访 5 年左右,仅少数病例进展为浸润癌,而多数可消退。但随访 30 年以上,则多数病例进展为浸润癌。因此,对原位癌应争取及早治疗。

六、早期浸润癌

早期浸润癌指癌细胞突破黏膜腺体或皮肤鳞状上皮的基底膜,但侵犯周围组织局限在一定范围内,称为早期浸润癌。早期浸润癌的诊断标准一般以浸润深度为准,但不同器官或部位不完全一致。早期浸润癌转移危险性小,绝大多数能完全治愈。

(一)早期宫颈癌

一般指早期浸润性鳞状细胞癌的浸润深度在距基底膜 3~4 mm 以内。

(二)早期食管癌

癌组织累及黏膜下层以上的浅表部位而未侵及肌层,无淋巴结或远处转移。

(三)早期胃癌

癌组织仅累及黏膜层和(或)黏膜下层,不论癌的大小和有无淋巴结转移,均称为早期胃癌。

(四)早期大肠癌

癌组织穿过黏膜肌层累及黏膜下层,但尚未侵犯浅肌层,称为早期大肠癌。仅局限于大肠黏膜层内的恶性上皮内瘤变称为高级别上皮内瘤变,一般无淋巴结转移,但浸润至黏膜下层的早期大肠癌 5%~10% 有局部淋巴结转移。

(五)早期肝癌

单个癌结节或相邻 2 个癌结节直径之和小于 3 cm,称为早期肝癌。

(六)早期肺癌

经手术和病理证实的 I 期($T_1N_0M_0$ 或 $T_2N_0M_0$)肺癌称为早期肺癌。

七、副瘤综合征

副瘤综合征指由于肿瘤的产物或异常免疫反应或其他不明原因引起的内分泌、神经、消化、造血、骨关节、肾脏及皮肤等系统出现的与肿瘤相关的症状和体征。这些表现并非由原发肿瘤或转移灶直接引起,而是通过上述原因间接引起。如肺小细胞癌分泌 ACTH 引起类库欣(Cushing)综合征(异位内分泌综合征),血液的高凝状态引起的静脉血栓形成和心内膜炎、痛风、高血钙和自身免疫性关节炎等。

八、恶病质

恶病质为恶性肿瘤晚期的一系列临床特征,主要表现为食欲减低、极度消瘦、贫血乏力、全身衰竭的消耗综合征。可能的发病机制为机体新陈代谢异常、恶性肿瘤患者营养缺乏和肿瘤细胞产生的一些活性物质以及患者的精神状态所致。

(张子杰)

第二章 肿瘤病因学

第一节 化学致癌

最早观察到化学因素与人肿瘤的关系可以追溯到 1775 年。Percivall Pott 发现童年时当过烟筒清扫工的男性患阴囊癌的比例增高,虽然当时并不清楚致癌物的性质,但是 Pott 的这一发现提示职业暴露与某种特定类型肿瘤发病的联系。100 年之后,Volkman 和 Bell 观察到长期与石蜡油和焦油接触的工人易患皮肤癌。此外,德国的科学家 Rehn 报道接触苯胺的工人发生泌尿道膀胱肿瘤。这些早期的观察结果促进了化学诱癌的动物实验。1915 年,Yamagiwa 和 Ichikawa 反复用煤焦油涂擦兔耳成功地诱发了皮肤癌,从此科学家们开始致力于研究煤焦油中活化的致癌物并证实后者为多环芳香烃;此后,Cook 等多位科学家进一步证明多种化学致癌物与动物肿瘤的关系,从而为人类认识化学致癌提供了一系列的有意义的实验证据。

随着现代工业的迅速发展,新的化学物质与日俱增。目前,人们认为凡能引起人或动物肿瘤形成的化学物质,称为化学致癌物。近几年,通过肿瘤流行病学与病因学研究证实,对动物有致癌作用的化学物质已达 2 000 余种,其中有些可能和人类肿瘤的形成有关。

一、化学致癌物的分类

(一)根据化学致癌物的作用方式分类

根据化学致癌物的作用方式可将其分为直接致癌物、间接致癌物、促癌物三大类。

1. 直接致癌物

直接致癌物是指这类化学物质进入机体后能与体内细胞直接作用,不需代谢就能诱导正常细胞癌变的化学致癌物。这类化学致癌物的致癌力较强、致癌作用快速,常用于体外细胞的恶性转化研究。如各种致癌性烷化剂、亚硝酸胺类致癌物等。

2. 间接致癌物

间接致癌物是指这类化学物质进入体内后需经体内微粒体混合功能氧化酶活化,变成化学性质活泼的形式方具有致癌作用的化学致癌物。这类化学致癌物广泛存在于外环境,常见的有致癌性多环芳香烃、芳香胺类、亚硝胺及黄曲霉毒素等。

3. 促癌物

促癌物又称为肿瘤促进剂,促癌物单独作用于机体内无致癌作用,但能促进其他致癌物诱发肿瘤形成。常见的促癌物有巴豆油(佛波醇二酯)、糖精及苯巴比妥等。

(二)根据化学致癌物与人类肿瘤的关系分类

根据化学致癌物与人类肿瘤的关系又可将化学致癌物分为肯定致癌物、可疑致癌物以及潜在致癌物(表 2-1)。