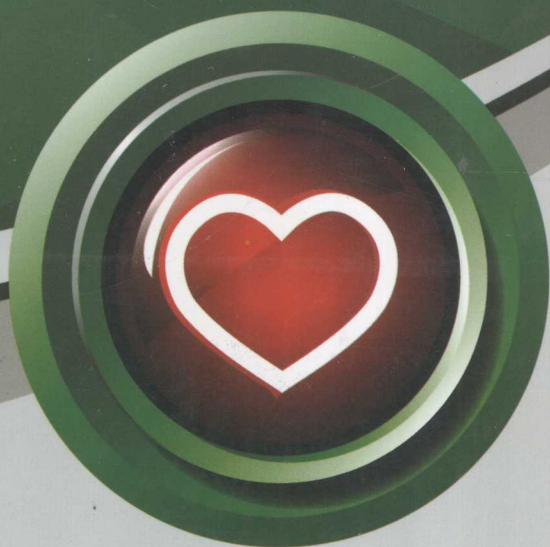


LIN CHUANG ZHONG LIU DE ZONG HE ZHI LIAO

临床肿瘤的综合治疗

主编 张延可 刘素娟 张莉莉 刘 晴 杜 欣



天津科学技术出版社

临床肿瘤的综合治疗

主编 张延可 刘素娟 张莉莉
刘 晴 杜 欣

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤的综合治疗/张延可等主编. —天津:
天津科学技术出版社, 2011. 5
ISBN 978 - 7 - 5308 - 6366 - 4

I. ①临… II. ①张… III. ①肿瘤—治疗学 IV.
①R730. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 099151 号

责任编辑:郑东红

责任印制:兰 毅

天津科学技术出版社出版

出版人:蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022)23332695(编辑室) 23332393(发行部)

网址:www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

泰安开发区成大印刷厂印刷

开本 787 × 1092 1/16 印张 22.5 字数 520 000

2011 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

定价:48.00 元

主 编 张延可 刘素娟 张莉莉 刘 晴 杜 欣

副主编 (按姓氏笔画为序)

马彦丽 朱国栋 朱绪臻 张红梅 赵 颖 徐 康

徐明林 夏希娟 贾雪峰 唐敏慧 曹 伟

编 委 (按姓氏笔画为序)

马彦丽 山东省兖矿集团总医院
王 敏 山东省兖矿集团总医院
尹明花 山东省兖矿集团总医院
刘 晴 山东省兖矿集团总医院
刘梦辉 山东省兖矿集团总医院
刘素娟 山东省邹城市人民医院
朱国栋 山东省兖矿集团总医院
朱绪臻 山东省兖矿集团总医院
张延可 山东省兖矿集团总医院
张莉莉 山东省兖矿集团总医院
张红梅 山东省济宁市第一人民医院
张亚娟 山东省兖矿集团总医院
杜 欣 山东省兖矿集团总医院
岳丽琴 山东省兖矿集团总医院
庞爱芳 山东省兖矿集团总医院
赵 颖 山东省兖矿集团总医院
赵风雪 山东省兖矿集团总医院
徐 康 山东省兖矿集团总医院
徐明林 山东省兖矿集团总医院
夏希娟 山东省兖矿集团总医院
高启强 山东省兖矿集团总医院
郭心雨 山东省兖矿集团总医院
唐敏慧 山东省兖矿集团总医院
贾雪峰 山东省济宁市第一人民医院
曹 伟 山东省莒县人民医院
臧文倩 山东省兖矿集团总医院

前 言

恶性肿瘤是威胁人类健康的重要疾病,它是一个古老的疾病,可追溯到3000年前。现代肿瘤学的建立主要是显微镜的应用后才逐渐形成其目前的框架。当传染病得到控制后,癌症和心脑血管病就成为人类死亡的前2位原因。这在发达国家,甚至我国,已成为现实。据最新统计。我国死于恶性肿瘤的前5位癌症依次为:肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、大肠癌。由于自然科学的发展、基础理论与新技术的应用,人类与癌症的斗争取得了令人鼓舞的成果。为了反映当前肿瘤医学最新研究成果,更好地为临床工作服务,我们在繁忙的工作之余,广泛收集国内外近期文献,认真总结自身经验,编写成《临床肿瘤的综合治疗》一书。

本书共分两篇,内容包括肿瘤基础及各系统肿瘤疾病的诊断与治疗。其编写宗旨是坚持面向临床,注重实用,理论与实践、普及与提高相结合的原则,努力反映国内外肿瘤系统疾病诊断和治疗的新水平。

由于每位编者的专业特点、撰稿及笔调不尽一致,同时由于我们经验有限,书中不可避免存在着一些不足之处,衷心希望同道们对书中不妥之处给予批评指正。

张延可

2011年3月

目 录

第一篇 总 论

第一章 概论	1
第一节 肿瘤病因学	1
第二节 肿瘤病理学	5
第三节 肿瘤实验室检查	20
第四节 肿瘤病理学检查	26
第五节 肿瘤影像学检查	28
第二章 肿瘤的化学治疗	36
第一节 肿瘤化学治疗的发展	36
第二节 肿瘤化疗药物的分类	38
第三节 化学治疗的适应证、禁忌证和注意事项	40
第四节 肿瘤化学治疗的给药途径、方法及护理	42
第五节 肿瘤化学治疗的毒副反应及处理	44
第三章 肿瘤放射治疗	48
第一节 放射物理学基础及常用放射治疗设备	48
第二节 临床放射生物学基础	56
第三节 放射治疗的临床应用	60
第四节 放射治疗新进展	70
第四章 肿瘤的生物治疗	72
第一节 肿瘤的免疫治疗	72
第二节 肿瘤的基因治疗	76
第三节 肿瘤抗新生血管生成疗法	77
第五章 肿瘤的中医治疗	79
第六章 肿瘤的介入治疗	84
第七章 肿瘤的外科治疗	91
第八章 肿瘤的姑息治疗与止痛	95
第一节 转移癌的治疗	95
第二节 肿瘤的止痛	100
第九章 肿瘤的预防	115
第十章 肿瘤急症和并发症	118
第一节 上腔静脉综合征	118

第二节	急性颅内压增高症	119
第三节	脊髓压迫症	122
第四节	鼻出血	123
第五节	喉梗阻	125
第六节	大咯血	126
第七节	放射性肺炎	129
第八节	急性左心衰竭	130
第九节	恶性心包积液	131
第十节	恶性胸腔积液	133
第十一节	恶性腹腔积液	135
第十二节	高尿酸血症	136
第十一章	肿瘤病人的护理	138
第一节	恶性肿瘤病人的心理护理	138
第二节	恶性肿瘤化学治疗的护理	140
第三节	恶性肿瘤免疫治疗的护理	143
第四节	肿瘤病人的外科护理	146
第五节	恶性肿瘤放疗的护理	151

第二篇 各 论

第十二章	头颈部肿瘤	155
第一节	眼部肿瘤	155
第二节	鼻及鼻窦肿瘤	158
第三节	咽喉部肿瘤	165
第四节	口腔颌面部肿瘤	174
第五节	甲状腺肿瘤	188
第六节	颅内肿瘤	193
第十三章	胸部肿瘤	204
第一节	肺癌	204
第二节	转移性肺癌	212
第三节	食管癌	213
第四节	乳腺癌	222
第五节	纵隔肿瘤	233
第六节	胸膜间皮瘤	239
第十四章	腹腔肿瘤	241
第一节	胃癌	241
第二节	原发性肝癌	251
第三节	大肠癌	260
第四节	小肠癌	267

第五节	胆囊癌·····	268
第六节	胰腺癌·····	270
第七节	壶腹部癌·····	276
第十五章	泌尿、男性生殖系统肿瘤·····	277
第一节	肾脏肿瘤·····	277
第二节	膀胱肿瘤·····	286
第三节	前列腺癌·····	291
第四节	阴茎癌·····	296
第五节	睾丸肿瘤·····	298
第十六章	妇科肿瘤·····	303
第一节	子宫颈癌·····	303
第二节	子宫内膜癌·····	308
第三节	子宫肉瘤·····	315
第四节	卵巢肿瘤·····	317
第十七章	免疫与血液系统恶性肿瘤·····	328
第一节	淋巴瘤·····	328
第二节	白血病·····	337

第一篇 总 论

第一章 概 论

第一节 肿瘤病因学

肿瘤的发病是涉及到多种因素多个步骤的病理过程,与一般的感染性疾病不同,肿瘤的恶性表型是多种因素相互作用导致正常细胞恶变的结果。与肿瘤发病相关的因素依其来源、性质与作用方式的差异可以分为内源性与外源性两大类。外源性因素来自外界环境,与自然环境和生活条件密切相关,包括化学因素、物理因素、致癌性病毒、霉菌毒素等;内源性因素则包括机体的免疫状态、遗传素质、激素水平以及 DNA 损伤修复能力等。

一、化学致癌因素

(一)化学致癌物的分类 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。

直接致癌物:是指这类化学物质进入体内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。

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烃、芳香胺类、亚硝胺及黄曲霉毒素等。

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。

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。

肯定致癌物:是指经流行病学调查确定并且临床医师和科学工作者都承认对人和动物有致癌作用,其致癌作用具有剂量反应关系的化学致癌物。**可疑致癌物:**具有体外转化能力,而且接触时间与发癌率相关,动物致癌实验阳性,但结果不恒定;此外,这类致癌物缺乏流行病学方面的证据。**潜在致癌物:**一般在动物实验中可获某些阳性结果,但在人群中尚无资料证明对人具有致癌性。

(二)常见的化学致癌物

1. 烷化剂 氮芥、硫芥、环磷酰胺、白消安(马利兰)、苯丁酸氮芥(瘤可宁)、米尔法

兰、噻替派。这类主要是化疗药物。

2. 多环芳烃化合物 3,4-苯并芘,这类主要是各种有机物的不完全燃烧产生的。

3. 芳香胺类化合物 联苯胺、 α -苯萘胺、4-氨基联苯、4-硝基联苯、甲苯胺、金胺、邻联茴香胺、N-2-乙酰胺等。

4. 氨基偶氮染料 氨基偶氮甲苯、4-二甲-偶氮苯,这一类主要是食品与饮料的染料或添加剂。

5. 亚硝基化合物 N-亚硝胺、N-亚硝酸胺、亚硝肟,这一类主要是工业有害物质。

6. 金属致癌物 砷、铍、镉、铬、钨是可能致癌物。钼、硒、镁、铜、锌则起双重作用,大剂量致癌,小剂量则抗癌发生。

(三)化学致癌物的致癌机制 化学致癌物有的直接作用于基因,称基因毒类;有的作用于基因水平以上,称基因水平以上致癌物。基因毒类表现直接基因毒性,使基因突变。而基因水平以上致癌物不直接作用于基因,而通过其他环节导致或诱导肿瘤发生或转移。基因毒类主要包括烷化剂、乙烯亚胺、二氯甲基醚、氯乙烯、苯并芘、2-萘胺以及金属离子镍、铬、砷、镉等。基因水平以上的致癌物包括镉、石棉、雌二酚、二乙基己烯雌酚、硫唑嘌呤、环孢素 A、氯贝丁酯(安妥明)等。

二、物理致癌因素

目前已明确电离辐射和紫外线能导致体细胞突变,实际上早在 18 世纪 Paracelsus 和 Agricola 就发现在欧洲 Joachimstal 和 Schneeberg 地区的矿工中肺癌较常见,此后的研究表明肿瘤可能是由于放射性元素铀和钍所致。1894 年 Unna 认为太阳照射与皮肤癌的发生有关。

目前一般认为,物理致癌因素主要与某些职业性癌症关系密切,对于人类肿瘤的总负荷而言,其重要性可能远远小于与生活方式有关的致癌因素如化学因素。然而,作为一类已经被肯定的致癌因素,临床医生必须对其有所了解。

(一)物理致癌因素分类

1. 异物刺激 已发生多种异物长期刺激可引起肿瘤,如玻璃纸、涤纶、尼龙、聚苯乙烯等。

2. 损伤 慢性损伤可引起肿瘤,如腹盆贴身取暖、烧伤瘢痕、龋齿、义齿、胃部瘢痕性溃疡、萎缩性胃炎、胃息肉、宫颈糜烂、溃疡型结肠炎、结肠腺瘤、结肠息肉等。

3. 电磁辐射 电磁辐射包括电离辐射和紫外线照射。电离辐射常见的有 X 线、 β 射线、粒子射线、彩电线、机场行李检查系统、夜光圆表盘、烟草及某些玻璃和陶瓷制品。阳光中紫外线、射频、微波、无线电波的照射以及原子弹爆炸区和核泄漏区辐射等均可使肿瘤的发生率增高。

(二)物理性致癌的机制 物理因素主要使癌基因激活和 DNA 损伤,引起癌基因启动,可以直接作用,也可使自由基间接作用。如碱基损伤、脱落、丢失、二聚体等,单、双链断裂、丢失而使碱基改变等,最终将导致癌症。引起的肿瘤有皮肤癌、白血病、骨肉瘤、肺癌、甲状腺癌、淋巴瘤、咽喉癌、乳腺癌及胃肠道肿瘤。

三、生物致癌因素

对人类癌症而言,病毒可能是生物致癌因素中最主要的因素。据估计,在全世界范围

内约有七分之一的人类癌症是因感染病毒所致,其中 80% 是由于感染乙型肝炎病毒(与肝细胞癌相关)和人乳头瘤病毒(与子宫颈癌相关)。病毒与肿瘤关系的研究发现,不但对肿瘤病因学有很大的贡献,而且为现代分子生物学的重要发展奠定了基础。例如,逆转录酶的发现、DNA 重组技术的发展、mRNA 剪接以及癌基因的发现都直接来自病毒肿瘤学的研究成果。

(一) 生物致癌因素分类

1. 乳头状瘤病毒 HPV 有 80 多个亚型,其中有些亚型与人类异常疣、尖锐湿疣、传染性软疣等三种良性肿瘤的形成有关,但与人宫颈癌发病相关的两个亚型是 HPV16 和 HPV18。在大约 90% 的宫颈癌组织中可检测到这两型核酸的同源序列,而且可以检测到 E6 和 E7 的转录产物,现认为 E6 和 E7 是 HPV 的瘤基因。研究证明,E6 和 E7 蛋白产物可以与 p53 结合、与 RB 结合,从而导致这两种重要的抑癌基因蛋白产物失活或降解。

2. 乙型肝炎病毒 乙型肝炎病毒与人类原发性肝细胞癌的发生有密切的关系,对 HBV 的流行病学调查证明 HBV 的感染与人原发性肝细胞癌的发生率呈平行关系;多数肝癌组织内有 HBV DNA 以及 HBV 病毒的 HBx,后者被认为是 HBV 的瘤基因,在转基因鼠中可诱发肿瘤。近年来的研究证明原发性肝癌中 p53 突变率很高;HBV 感染以及暴露于黄曲霉毒素被认为是原发性肝癌发病的主要原因。

3. EB 病毒 EBV 与多种人类肿瘤相关,如 Burkitt's 淋巴瘤、何奇金病(Hodgkin 病)、非何奇金淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤、移植后淋巴增生性紊乱淋巴瘤、致死性 X 性连锁淋巴细胞增生综合征、鼻咽 T/NK 细胞淋巴瘤、鼻咽癌、淋巴上皮样癌、胃腺癌、肺癌、乳癌、大肠癌等。其中关系最明确的是 Burkitt's 淋巴瘤以及鼻咽癌。新近研究发现在胸腺瘤、胆管癌、平滑肌瘤、肝肉瘤中也可以检测出 EBV。EBV 致癌谱的扩大使得对其机制的研究具有更广泛的意义。

4. 艾滋病病毒 艾滋病病毒可引起卡波济肉瘤,这种肉瘤是一种皮肤癌瘤。

5. 黄曲霉菌 黄曲霉菌污染的粮油,如花生、玉米、黄豆、大米、小米、棉籽及果仁等产生黄曲霉毒素,该毒素属剧毒,其毒性超过眼镜蛇和金环蛇的毒汁,比氰化钾毒性高 100 倍以上,比 1605、1059 毒性高 28~33 倍。黄曲霉菌毒素有数十种,其中以 AFB₁ 致癌作用最强,可引起肝癌、胃癌、肾癌、结直肠癌及卵巢癌。

(二) 生物致癌的机制 致癌病毒可分为 DNA 病毒和 RNA 病毒。DNA 病毒有多瘤病毒、腺病毒、疱疹病毒、兔乳头状瘤病毒。RNA 病毒有白血病毒、肉瘤病毒, RNA 病毒为反转录病毒。DNA 病毒和 RNA 病毒都会有癌基因,如 SV40 病毒中的基因,白血病毒的 onc 基因,是引起癌变的关键因素。DNA 病毒通过联结或整合酶与细胞 DNA 结合而插入到机体细胞 DNA 中,这一过程称为整合。整合使细胞遗传性状发生转变,代谢调节紊乱,从而使细胞分裂和增殖失控而发生转化。RNA 病毒不能直接整合到细胞 DNA 中,需先由病毒反转录酶以病毒 RNA 为模板,合成互补的单链 DNA,从而使细胞癌变。黄曲霉毒素中的 AFB₁ 在还原型辅酶 A 存在时,经肝微粒体混合功能氧化酶处理,使 AFB₁ 活化,最终形成致癌物——FAB₁-2,3-环氧化物,其 C-2 环具有很强亲电子性,它可与核酸中 G-N7 发生反应,生成 AFB₁-DNA 加成物,从而引起细胞癌变,发生肿瘤。

四、癌发生的机体因素

(一)遗传因素 在对肿瘤的认识过程中人们发现肿瘤的发病有种族差异、家族聚集现象,并且一些肿瘤患者有遗传缺陷,提示遗传因素在肿瘤的发病中起重要作用。而流行病学调查、家谱分析及遗传学研究进展为遗传因素在肿瘤发病中的作用提供了新的证据。

20 世纪 70 年代,Knudson 以视网膜母细胞瘤模型为代表提出了两次突变假说(two-hit hypothesis),该假说认为遗传性肿瘤第一次突变发生于生殖细胞,第二次突变发生于体细胞,因而遗传性肿瘤发病年龄早,肿瘤为多发性和双侧性;而散发性肿瘤的两次突变均发生于体细胞,因此肿瘤发病迟,多为单发或单侧性。到了 80 年代,视网膜母细胞瘤基因(Rb)的成功克隆从分子水平支持了两次突变假说,研究表明生殖细胞中该基因发生了突变。另一个例子是生殖细胞 p53 基因突变引起的 Li-Fraumeni 综合征,患者常常出现软组织肉瘤、乳腺癌和脑肿瘤。还有其他一些遗传性肿瘤综合征。

肿瘤的遗传因素中,基因的缺失、基因突变导致的原癌基因的激活、抑癌基因的失活以及与细胞生长代谢有关的各种酶的功能异常均与肿瘤的发生有关。

遗传、遗传性疾病与肿瘤发生的确切机制迄今未明。对大多数与遗传有关的肿瘤的发生而言,遗传仅是一种倾向,即由于遗传或遗传性疾病所具有的 DNA 或染色体改变,增加了对病毒、化学致癌物质或物理性致癌因素的敏感性,也影响了 DNA 分子的正常修复,加上某些免疫反应进而促进肿瘤的形成与发展。

(二)免疫因素 许多实验和临床研究表明,恶性肿瘤的发生、发展及转归均与机体免疫反应状态的好坏有关。当免疫功能降低时肿瘤的发生增加,发展加快,甚至病情急剧恶化而死亡。当免疫功能改善和提高时病情逐渐好转,乃至肿瘤消退。

(三)精神因素 国内国外均有报道,当高级中枢神经系统遭到破坏时,肿瘤发病率明显增加。临床也可以观察到一些肿瘤患者起病前常有严重的精神创伤,这点在动物实验中也获得证明。

(四)内分泌因素 内分泌功能的紊乱,可能引起某种肿瘤。例如激素失调与内分泌系统和副性腺器官(如甲状腺、前列腺、子宫、乳房)肿瘤的发生和发展有一定的关系。而这些器官患肿瘤时,用相应的激素或去势(即切除睾丸或卵巢)治疗亦有效果。

(五)年龄因素 据目前临床资料统计,癌瘤大多数发生在中老年人,这可能与抗病能力和环境因素致癌有关。

(六)生活习惯因素 全球六十多亿人口生活在二百多个国家和地区,受地域、习俗、宗教、政治、经济和文化不同影响,生活习惯相差甚大,因此与生活习惯有关的恶性肿瘤死亡率存在很大差异。

1. 烟草 吸烟比其他任何人类活动导致的肿瘤死亡人数都多,它除了与胰腺癌发生有关外,还与肺、口腔、咽喉、食管、膀胱、肾盂等部位的恶性肿瘤有关。尽管在 20 世纪 20 年代就有实验显示烟草焦油有致癌性,但直到 1939 年 Muller 才首先报道在德国吸烟与肺癌有关,此后的 10 年美国和英国的流行病学研究也证实吸烟与肺癌之间的因果关系。烟草中已确认的化学物质超过 3 000 种,其中至少有 30 种对动物有致癌性。烟草燃烧时产生的烟雾中含有数种致癌物或促癌物,包括二甲基亚硝胺、二烷基亚硝胺、氯化乙烯、丙烯醛、苯、儿茶酚和金属。烟雾微粒中器官特异性致癌物包括与食管癌和胰腺癌有

关的 N-亚硝胺、与肾癌和膀胱癌有关的芳香族氨基酸。

2. 酒 人类饮酒已经有几千年的历史,长期经验早已熟知少量饮酒可增强血液循环,使神经系统轻度兴奋,活络关节肌肉。过量饮酒使一些癌症的发病与死亡率增加。已证实饮酒能诱发肝癌、食管癌、咽喉癌等。

3. 食物烹调 1977 年,日本学者 Sugimura 报道了煎烤或烟熏的牛肉、鱼表面切下的焦痂物质有很强的致突变性,远远超过其中苯并芘或稠环芳烃类化合物所能引起的突变现象。这类食品热裂解产物总称为氨基咪唑并氮杂芳烃,也称杂环胺类化合物,其可分为四大类别:喹啉、喹啉、吡啶的衍生物和“含氧化合物”。

4. 药品 致癌药物中最主要的一类为烷化剂。其次有免疫抑制剂、激素等。

5. 腌制食品 腌鱼、咸菜、酸菜、泡菜均含有亚硝酸盐,硝酸盐能引起食管癌、胃癌等。

6. 嗜好 不良嗜好可引起肿瘤,如高脂肪饮食易患乳腺癌,维生素缺乏易患恶性肿瘤,缺硒易患恶性肿瘤。

(曹伟)

第二节 肿瘤病理学

肿瘤病理学是研究肿瘤的病因、发病机制、病理变化和转归的科学。从临床实践来看,肿瘤病理学是外科病理学的一个重要分支,其首要任务是对肿瘤病人做出明确的病理诊断,为临床治疗和预后估计提供客观依据。

一、肿瘤与机体的相互关系

肿瘤和机体的关系不是寄生物与宿主的关系;瘤性生长也不是独立自主的生长。肿瘤的生长与机体密切相关,互相影响。肿瘤摄取机体营养,依靠机体而存在,又给机体以轻重不良的影响。机体对肿瘤的生长也并非完全被动受害,而是在肿瘤一旦形成后,机体即发生一系列特异性及非特异性的抗肿瘤防御反应,以对抗肿瘤的生长,例如抗体的产生,局部淋巴细胞、巨噬细胞等的浸润以及纤维结缔组织的增生等等,都是机体抗肿瘤的防御反应。因此肿瘤与机体的抗肿瘤反应是对立统一的矛盾关系,临床在治疗肿瘤的原则上,既要尽可能有效地消灭肿瘤,又要采取有效方法维持并加强机体的抗肿瘤功能。

肿瘤对机体的影响,因其体积太小、发生部位、良恶性程度及机体不同状态等因素而异。一般说来,体积小的良性肿瘤,尤其发生在皮肤或黏膜表浅处,对机体的影响常不明显。但若在器官的狭小腔道,可造成通道的狭窄或梗阻;在要害部位可妨害器官的功能。体积较大的良性肿瘤对机体影响较显著,在皮肤或黏膜表面者,有的可溃破而引起出血、感染;在深部者,可挤压、推开其周围组织或器官,在器官的腔道者,可使通道阻塞;带蒂的肿瘤可发生蒂扭转。这些对于机体均可引起轻重不等的危害。机体对于良性肿瘤的反应,主要表现为局部产生纤维组织,形成包膜包围肿瘤。

恶性肿瘤生长较快,可发生浸润与转移,晚期常严重地扰乱机体的生理功能,导致患者衰弱、贫血、消瘦,甚至死亡。机体在局部也产生对浸润性肿瘤的一些防御性反应,例如,在癌巢周围产生多糖物质及嗜银纤维的“包裹”;在实质与间质中可出现显著的细胞

浸润,包括淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、肥大细胞的聚集,或在癌瘤周边产生包膜样的纤维组织,但并不形成完整的包膜。此外,如区域淋巴结内的组织细胞增生,也是对抗恶性肿瘤生长的形态学反映。在全身则产生抗体和动员神经体液以调节生理功能。在同类型恶性肿瘤的不同患者,或同一患者在肿瘤的不同发展阶段,机体和肿瘤之间可表现出不同程度的复杂的抗衡关系。

二、肿瘤病理在肿瘤学中的地位及分类的新趋向

肿瘤病理学是肿瘤学的重要组成部分,是一般病理学的一个大的分支。它的主要任务是研究肿瘤的发生发展规律;揭示各种肿瘤的共同性与特殊性;探讨肿瘤与机体的相互关系,确定肿瘤的良恶性,判断临床治疗效果以及研究肿瘤的转归等。因此,肿瘤病理学是肿瘤的基础研究与临床研究必不可少的重要手段之一,是基础与临床联系的桥梁。

随着医学进步,近年对于不少肿瘤的发生学有了一些基本认识,这些都是从细胞病理形态学开始认识的。如癌变的基础是细胞的增生,是通过细胞学的观察而获得信息。由于单纯形态学观察还远远不能提示肿瘤的发生发展规律。因此,目前出现许多新的病理学手段,如分子病理学、免疫病理学、超微结构、DNA 分析、癌基因的表达与扩增、抑癌基因的失活或突变等。从瘤细胞的内在结构与功能,深入揭示肿瘤的增生与癌变的规律,这些无疑是肿瘤病理学发展起来的,因而,肿瘤病理学也是病因学及肿瘤的发病机制不可缺少的手段之一。

肿瘤病理学另一个重要任务是肿瘤病理诊断,它不仅要确定肿瘤的组织学类型,良性抑或恶性,肿瘤的分化程度,肿瘤的生长方式,以及肿瘤的侵袭与扩散范围等,而且做到早期发现、早期诊断,尤其是揭示癌前病变及癌前疾病的类型等,以便为临床设计合理的治疗方案、观察治疗疗效、开展癌前的阻断治疗等提供重要依据。

目前,常规病理学处理,对绝大多数肿瘤可做出明确诊断,如鳞状细胞癌、腺癌等,但是,由于人们认识的不断深化等原因,某些肿瘤尚难确定它们的性质,尤其是由于新技术的应用,发现不少肿瘤是异质性的;不少肿瘤与内分泌或遗传密切相关。因此,以往以肿瘤的组织发生学为依据的分类,已经远远不能适应科学发展的需要,也不能适应临床的需要。

目前,由于免疫学的进展,发现淋巴细胞在功能上与形态上有两大组,一组为执行体液免疫的 B 淋巴细胞,另一组为执行细胞免疫的 T 淋巴细胞,两者不但功能不同,形态学也各有差异。因而,人们根据实践经验,根据瘤细胞的免疫学表达,将非霍奇金淋巴瘤分为 T 与 B 两种类型,又根据它的形态分为若干亚型。这是恶性淋巴瘤研究工作中的划时代进展。它们各有不同临床病理特点,不同的免疫学表达,不同的生物学行为,这种形态与功能相结合的分类,对临床制订合理的治疗方案,观察它们的预后,是很有价值的。又如垂体肿瘤,以往根据形态,将它分为嗜酸性细胞腺瘤,嗜碱性细胞腺瘤以及嫌色细胞腺瘤等。目前,由于超微结构的观察,特别免疫组织化学工作的进展,已经明确地将垂体腺瘤——特别是嫌色细胞腺瘤,根据其功能及亚显微结构特点,分为催乳素腺瘤、向甲状腺激素腺瘤、生长激素腺瘤、向肾上腺皮质激素腺瘤、向性腺激素腺瘤等。因而,形态与功能相结合的分类,已相继出现。另外,也有人将肿瘤,特别是恶性肿瘤分为激素依赖性肿瘤及非激素依赖性肿瘤,如乳腺癌等属于激素依赖性肿瘤,皮肤鳞状细胞癌等属于非激素依

赖性肿瘤。

三、肿瘤的分类和命名

(一)肿瘤的分类 肿瘤从不同角度出發,可作出不同的分类。如按原因、组织来源、生长方式、发展阶段、病理形态、解剖部位、生物学行为等方面。最基本而实用的分类就是配合肿瘤的组织来源和生物学行为方面的分类。从大类中尚可区分为若干亚型,称为亚型,这可根据大体或镜下形态,亦可按生长方式来分。世界卫生组织为肿瘤国际分类提出了被公认的三项原则:首先,广泛收集医学文献中某一组织、系统或器官的被公认的各种原发肿瘤及相关病变,不管其发生率,只考虑其组织学类型的有无;其次,在占有较大样本的基础上,由资深专家主持分类,诊断标准具体化、量化,有典型图片示意,有严谨的文字说明,以保证易被重复和便于推广应用;第三,采用《国际分类》中使用的解剖部位和命名,广泛收集各种组织学类型,分别列出各类肿瘤的恶性程度。

自 WHO 首次推出肿瘤组织学分类以来,随着近代病理诊断技术的发展,特别是免疫组织化学,电镜及分子生物学技术的应用和普及,以及对肿瘤患者长期随访资料的积累,使肿瘤诊断病理学获得了很大的发展。然而肿瘤不断被发现,对一些老的肿瘤也有了新的认识,这些进展都反映在近代数以千计的医学文献中,为新分类方案的提出奠定了坚实的基础。20 世纪 60 年代世界卫生组织(WHO)肿瘤组织学分类第一版问世,将肿瘤病理诊断标准化在全球范围内向前推进一大步。1990 年前后,WHO 肿瘤组织学分类陆续出版,受到了国内外病理学界的重视。WHO 肿瘤组织学新分类的特点:①肿瘤新分类中分类原则的一些新趋向。新分类中,改变了过去肿瘤组织学分类以肿瘤组织学起源为依据的观点,更强调以肿瘤的形态学(常规的及超微结构的)及免疫表型的变化为重点,即新分类按分化特点或方向划分,是将肿瘤与它最相近的正常细胞进行对照,而不必顾及是哪一种组织起源。②密切联系临床,强调肿瘤的组织学分级和肿瘤分期,补充了分级和分期的原则和具体方案。在肿瘤类型相同而分级不同时,这种肿瘤分级的意义在于用来提示肿瘤的不同程度的侵袭性;肿瘤分期可用来确定肿瘤处于其自然发展过程的特定阶段,这关系到患者的预后及治疗方案的选择。

肿瘤总体分为良性肿瘤和恶性肿瘤。良性肿瘤命名按其来源的组织名称后加一“瘤”字,如纤维结缔组织上发生的肿瘤称为“纤维瘤”,腺上皮发生的肿瘤称为“腺瘤”。恶性肿瘤又分为癌与肉瘤。癌来源于上皮组织,而肉瘤来源于间叶。常见的上皮恶性肿瘤有:肺鳞状细胞癌、尿路上皮癌。常见的恶性间叶组织肿瘤有:纤维肉瘤、脂肪肉瘤、骨肉瘤。

(二)肿瘤的命名

1. 一般命名法 主要依据肿瘤的生物学行为来命名,分为:①良性肿瘤,按部位+组织分化类型+瘤,如腮腺混合瘤、卵巢浆液性乳头状囊腺瘤和颈部神经鞘瘤等。②交界性肿瘤,按部位+交界性或非典型性或侵袭性+组织分化类型+瘤,如卵巢交界性浆液性乳头状囊腺瘤、面部非典型性纤维黄色瘤和跟骨侵袭性骨肉瘤等,部分交界性肿瘤根据临床和形态学特点采用描述性名称,如腹壁隆突性皮纤维肉瘤和上臂上皮样血管内皮瘤等。③恶性肿瘤,向上皮组织分化的恶性肿瘤,按部位+上皮组织分化类型+癌,如食管鳞状细胞癌、直肠腺癌、膀胱移行细胞癌和鼻翼基底细胞癌;向间叶组织分化的恶性肿瘤,

按部位 + 间叶组织分化类型 + 肉瘤,如腹膜后平滑肌肉瘤、头皮血管肉瘤和前臂上皮样肉瘤等;有些肿瘤采用恶性 + 组织分化类型 + 瘤,如恶性纤维组织细胞瘤、恶性黑色素瘤和恶性淋巴瘤等;向胚胎组织分化的肿瘤,按部位 + 母细胞瘤,多数为恶性,如肾母细胞瘤、肝母细胞瘤、胰母细胞瘤、视网膜母细胞瘤和神经母细胞瘤等,但少数为良性,如脂肪母细胞瘤和骨母细胞瘤;肿瘤内同时含有上皮和肉瘤成分时,按部位 + 癌或腺 + 肉瘤,如膀胱癌肉瘤和子宫腺肉瘤等;肿瘤内含有两种或两种胚层以上成分时,按部位 + 畸胎瘤或未成熟畸胎瘤,如卵巢成熟性囊性畸胎瘤和睾丸未成熟畸胎瘤等,或冠以恶性,如子宫恶性中胚叶混合瘤等。

2. 特殊命名法 有以下几种方式:①按传统习惯,如白血病和蕈样肉芽肿等。②按人名,如 Hodgkin(霍奇金)淋巴瘤、Ewing(尤因)肉瘤、Wilms(威尔姆)瘤、Askin(阿斯金)瘤、Paget(佩吉特)病、卵巢 Brenner(勃勒纳)瘤和 Merkel(麦克尔)细胞癌等。③按肿瘤的形态学特点,如肺小细胞癌、海绵状血管瘤、多囊性间皮瘤和丛状神经纤维瘤等。④按解剖部位,如迷走神经体瘤和颈动脉体瘤等。

四、肿瘤的一般形态结构

(一)大体形态 在肉眼观上,肿瘤的形状、大小和数目、颜色、结构和质地、包膜和蒂等形态特点多种多样,但有规律可循,并可在一定的程度上反映肿瘤的良、恶性。

1. 形状 肿瘤的形状多种多样,肿瘤形状上的差异一般与其发生部位、组织来源、生长方式和肿瘤的良恶性密切相关。①皮肤及空腔器官表面:外生性生长可呈息肉状、蕈伞状、乳头状、菜花状;浸润性生长可呈浅表扩展性、浸润性包块状、弥漫肥厚状(如革囊胃)、溃疡状等形状,若肿块表面坏死、脱落则呈溃疡型。②深部组织:膨胀性生长可呈结节状(球形、扁圆形、分叶形、长梭形、哑铃形、不规则形);浸润性生长可呈蟹足状。③实质性器官(如内分泌腺、外分泌腺、性腺):膨胀性生长可呈实性,若伴分泌物潴留,可呈囊状(单房、多房或蜂窝状)。囊状肿物与肿瘤坏死、囊性变含义不同。肿瘤外形,是大体分型的依据。在外形中,通常认为浸润型为恶性肿瘤所特有。

2. 大小 主要取决于病期,也与发生部位有关。原位癌肉眼难以察见,小者极小甚至在显微镜下才能发现。微小癌(tumorlet)通常指直径 $<0.5\text{cm}$ 。乳腺、甲状腺隐性癌以长径 $\leq 1.0\text{cm}$ 为限。黏膜内癌(包括胃一点癌)的发现主要基于临床医师的警惕性。小肝癌系指长径 $<3.0\text{cm}$ 者。发生于要害部位(如蝶鞍、声带、胆总管、心脏传导系统等)的肿瘤,由于较早即可引起明显症状,诊断时体积一般甚小。临床上,对癌症早期提高认识,有较大的现实意义。恶性肿瘤一般少有体积巨大者;而良性肿瘤 20 世纪 60 年代因为国内报道最大者逾 45kg。一般说来,肿瘤的大小与肿瘤的性质(良、恶性)、生长时间和发生部位有一定的关系。生长于体表或大的体腔(如腹腔)内的肿瘤有时可长得很大;生长于密闭的狭小腔道(如颅腔、椎管)内的肿瘤则一般较小。肿瘤极大者通常生长缓慢,生长时间较长,且多为良性。恶性肿瘤生长迅速,短期内即可带来不良后果,常长得不大。拒检时,肿瘤的体积一般以长 $\times$ 宽 $\times$ 高三个径、以厘米(cm)为单位,按大小先后为序记录(如 $7\text{cm}\times 5\text{cm}\times 3\text{cm}$);有时简略记述可仅取其最大径或长径。

3. 肿瘤的数目 肿瘤多为单中心性发生,形成单个肿块,少数可多中心发生,在一个器官内形成多个组织起源相同的肿瘤,如子宫多发性平滑肌瘤。也有少数情况肿瘤数目

可达数百甚至上千,例如,皮肤多发性神经纤维瘤和家族性结肠息肉病等。

4. 肿瘤的颜色 肿瘤一般与其起源组织颜色相同,多数呈灰白或灰红。富于血管的血管瘤或内分泌肿瘤呈灰红或暗红色,黑色素瘤呈棕褐色或黑色,脂肪瘤呈淡黄色,分泌黏液的肿瘤呈灰白半透明状。据此,可对肿瘤来源作初步估计。

5. 肿瘤的质地 肿瘤的硬度取决于来源组织、实质和间质的比例及有无变性坏死。肿瘤中如钙盐较多,或骨质形成、纤维成分多,则质硬;反之,当肿瘤的间质成分少、肿瘤实质成分多或有出血、坏死、囊性变者,则较软。

6. 肿瘤的结构 肿瘤的切面呈现为囊腔的有海绵状血管瘤、囊性淋巴管瘤、各种囊腺瘤、囊腺癌以及囊性变的肿瘤;切面呈裂隙状的有血管外皮瘤、纤维腺瘤、叶状囊肉瘤、导管内乳头状瘤等;切面呈编织状或漩涡状的有平滑肌瘤、纤维瘤病、神经纤维瘤等;如果切面均匀一致者多为高度恶性的肉瘤,如恶性淋巴瘤或未分化肉瘤;切面含有岛屿状的骨组织或软骨组织的可能多为各种良恶性的骨与软骨肿瘤。

(二)显微镜下形态 任何肿瘤的显微镜下结构都可分为实质与间质两部分。肿瘤的实质,或肿瘤细胞,为肿瘤的特征性部分。肿瘤的间质,即血管,结缔组织等,为肿瘤的支架及供应营养的部分。

1. 肿瘤的实质 瘤细胞发源于体内各种组织,故无论良性或恶性肿瘤的瘤细胞,在形态上均与其发源组织或多或少地相似。良性肿瘤的瘤细胞与其发源组织非常相似,而恶性肿瘤则多显示与其发源组织有相当程度的差异。这种差异的程度越大,表示瘤细胞的分化程度越低(或越不成熟),反映出肿瘤的恶性程度越高,反之,瘤细胞在形态上越接近发源组织,则瘤细胞的分化程度越高(或越成熟),反映出肿瘤的恶性程度越低。根据瘤细胞的形态表现,可识别肿瘤的组织来源,根据瘤细胞分化程度的不同,可衡量肿瘤的恶性程度。

良性肿瘤细胞分化成熟程度高,在形态学上被称为同型性或成熟型。同型性指瘤细胞与其发源组织很相似,细胞的形状、大小及排列结构与其仅有轻度差异。成熟型说明瘤细胞基本上已接近发源组织的成熟程度。

恶性肿瘤细胞分化成熟程度低,在形态学上的表现极为多样化,被不同地称为异型性、多形性或幼稚性。异型性意味着瘤细胞与其发源组织有显著的形态差异,如瘤细胞形状不规则,核浆比例大,核染色深,染色质颗粒粗,分布不均匀,核仁显著,核膜增厚,细胞排列紊乱等。多形性是指瘤细胞及其核的大小、形状、染色性等彼此很不一致,并可出现瘤巨细胞及多核细胞等奇形细胞。幼稚性说明瘤细胞与发育原始阶段的某些胚胎细胞的形态特征相接近。最幼稚型肿瘤的瘤细胞及核的大小、形状相当一致,多呈小圆形、染色较深、核相对较大,胞浆少,见于组织来源难以辨认的未分化恶性肿瘤。至于少数起源于间叶组织的未分化恶性肿瘤,可表现为星芒状黏液样细胞,其核小,胞浆突伸向淡蓝染色的黏液基质中。以上所述三种表现可单独出现,也可混杂存在。此外,在恶性肿瘤中,由于细胞繁殖迅速,因此核分裂相增多,并且可出现不对称分裂、三极分裂及多极分裂等的不典型核分裂相。

瘤细胞的排列结构亦与其发源组织的结构有不同程度的相似。分化成熟程度越高,其相似程度越大。