

Dana-Farber Cancer Institute

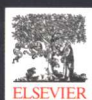
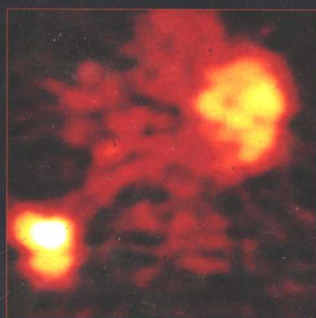
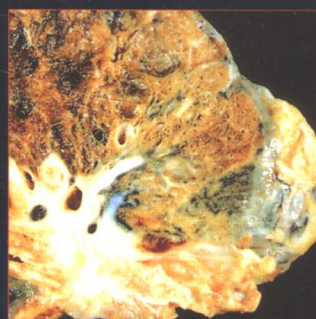
肿瘤学诊断图谱

Atlas of Diagnostic Oncology

第 3 版

原著 Arthur T Skarin

主译 吕 宁



北京大学医学出版社

Dana-Farber Cancer Institute

Atlas of
DIAGNOSTIC ONCOLOGY
肿瘤学诊断图谱

第3版

Atlas of Diagnostic Oncology, 3th edition

Arthur T Skarin

ISBN-13: 978-0-7234-3206-7

ISBN-10: 0-7234-3206-6

Copyright © 2004 by Elsevier Limited. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English Language edition published by the Proprietor.

978-981-259-241-5

981-259-241-5

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2007

2007 年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2007 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国大陆境内（不包括香港特别行政区及台湾）协议出版。本版仅限在中国境内（不包括香港特别行政区及台湾）出版及标价销售。未经许可之出口，是为违反著作权法，将受法律之制裁。

北京市版权局著作权合同登记号：图字：01-2004-5940

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤学诊断图谱 / (美) 斯卡里 (Skarin, A.T.) 著,

吕宁译. —北京: 北京大学医学出版社, 2007.2

书名原文: Atlas of Diagnostic Oncology

ISBN 978-7-81071-769-4

I. 肿… II. ①斯… ②吕… III. 肿瘤学—诊断—
图谱 IV. R73-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 141307 号

肿瘤学诊断图谱

主 译: 吕宁

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 张凌凌 责任校对: 杜悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 40.5 字数: 1410 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 987-7-81071-769-4

定 价: 450.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

Dana-Farber Cancer Institute

Atlas of Diagnostic Oncology

肿瘤学诊断图谱

第3版

原著主编 Arthur T Skarin

原著副主编 Kitt Shaffer, Tad Wieczorek

主 译 吕 宁

译(校)者 王建卫 任立群 刘 杉 刘 杰 毕 蕊 毕新刚
张 瑾 张柏林 杨 琳 邹霜梅 林冬梅 罗 巍
郑 闪 赵 宏 徐 泉 袁 峥 梁 晶 薛丽燕

北京大学医学出版社

Peking University Medical Press

原著者名单

Annick Van Den Abbeele, MD

Associate Professor of Radiology, Harvard Medical School
Director, Division of Nuclear Medicine
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Nuclear Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Kenneth C. Anderson, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Karen H. Antman, MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School Director, Solid Tumor
Autologous Marrow Program
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA
Present Position: Professor of Medicine &
Pharmacology
Director of Herbert Irving Comprehensive Cancer
Center
Chief, Division of Medical Oncology
Columbia University Medical Center
New York, NY, USA

Ramon Blanco, MD

Fellow in Surgical Pathology
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Department of Pathology
Falmouth Hospital
Falmouth, MA, USA

Susana Campos, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School
Gillette Center for Women's Cancer
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

John R. Clark, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School
Attending Physician, Head and Neck Tumor Clinic
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position:
Oral and Maxillofacial Surgery Division
Massachusetts General Hospital
Boston, MA, USA

A. Dimitrios Colevas, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School
Attending Physician, Head and Neck Tumor Center
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Senior Investigator
Investigational Drug Branch
National Cancer Institute, CTEP
Rockville, MD, USA

Christopher L. Corless, MD, PhD

Instructor of Pathology, Harvard Medical School
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Assistant Professor of Pathology
Oregon Health and Sciences University
Portland, Oregon
USA

Faith Davies, MBBCh, MRCP, MD

Blood Component Laboratory
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Department of Health Clinician
Scientist and Academic Specialist Registrar
University of Leeds and Leeds General Infirmary
Leeds, UK

George Demetri, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical
School
Director, Sarcoma Program
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

David Dorfman, MD, PhD

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical
School
Associate Pathologist
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Joseph Paul Eder, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical
School
Phase I Group
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Marc B. Garnick, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical
School
Associate in Medicine and Genitourinary Oncology
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Present Position: Clinical Professor of Medicine,
Harvard Medical School
Associate in Medicine and Genitourinary Oncology
Department of Hematology/Oncology
Beth Israel-Deaconess Medical Center
Boston, MA, USA

David R. Genest, MD

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical
School
Staff Pathologist
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Holcombe Grier, MD

Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical
School
Associate Chief, Pediatric Clinical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Children's Hospital
Boston, MA, USA

Daniel Hayes, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical
School
Gillette Center for Women's Cancers
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA, USA
Present Position: Assistant Professor of Medicine,
University of Michigan School
Clinical Director, Breast Cancer Program
University of Michigan Cancer Center
Ann Arbor, Michigan, USA

F. Stephen Hodl, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School
Cutaneous Oncology Program
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Frederic A. Hoffer, MD

Associate Professor of Radiology, Harvard Medical
School
Radiologist
Children's Hospital
Boston, MA, USA

Nancy E. Joste, MD

Instructor of Pathology, Harvard Medical School
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Present Position: Assistant Professor of Pathology
Department of Pathology
University of New Mexico School of Medicine
Albuquerque, New Mexico

Philip W. Kantoff, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director, Lank Center for Genitourinary Oncology
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Karen J. Krag, MD
Clinical Instructor in Medicine, Harvard Medical School
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: North Shore Cancer Center
Peabody, MA, USA

Matthew Kulke, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School
Gastrointestinal Cancer Program
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Janina Longtine, MD
Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School
Clinical Director Molecular Biology Laboratory
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Elizabeth A. Maher, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School
Neuro-Oncology Program
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Ursula Matulonis, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School
Gillette Center for Women's Cancers
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Ann C. McKee, MD
Instructor in Pathology, Harvard Medical School
Division of Neuropathology
Massachusetts General Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Associate Professor of Neurology and Pathology
Boston University School of Medicine
Bedford, MA, USA

Francis D. Moore, Jr, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief, Division of General and Gastrointestinal Surgery
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

William Oh, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School
Lank Center for Genitourinary Oncology
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Boston, MA, USA

Antonio Perez-Atayde, MD
Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School
Department of Pathology
Children's Hospital
Boston, MA, USA

Marshall Posner, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Head and Neck Cancer Program
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Ravi Salgia, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School
Lowe Center for Thoracic Oncology
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

David Scadden, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director, AIDS Hematology Oncology Research Unit
Deaconess Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director of Experimental Hematology AIDS Research
Massachusetts General Hospital
Boston, MA, USA

Kitt Shaffer, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Clinical Director of Oncology Radiology
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Radiology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Mark A. Socinski, MD
Medical Oncology Fellow, Harvard Medical School
Adult Oncology Division
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Assistant Professor of Medicine
Division of Medical Oncology
University of North Carolina
Chapel Hill, NC, USA

James N. Suojanen, MD
Instructor of Radiology, Harvard Medical School
Director of Neuroradiology
Deaconess Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Clinical Instructor of Radiology, Harvard Medical School
Department of Radiology
South Shore Hospital
South Weymouth, MA, USA

Jerold R. Turner, MD, PhD
Instructor in Pathology, Harvard Medical School
Staff Pathologist, Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Department of Pathology
Harper Hospital
Detroit, MI 48201

Michael M. Wick, MD, PhD
Associate Professor of Dermatology, Harvard Medical School
Laboratory of Molecular Dermatologic Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA
Present Position: Vice President
CV Therapeutics Inc.
Palo Alto, CA, USA

Tad Wiecezorek, MD
Clinical Fellow in Pathology, Harvard Medical School
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

译者前言

首先感谢我的好友白玲向我推荐了本版内容丰富的《肿瘤学诊断图谱》，使未来我们的显微镜旁又增加了一部以多种知识为载体形式的、提供最新综合学科理念的、能及时查阅经典例证的、富于教学性的肿瘤诊断图谱。这也是我的好友白玲的初衷。

在译校的过程中，我愈加感觉到本版图谱的精彩和精致之处。原著者不仅汇集了经典的可视性图片，而且对每个病例同时从肿瘤组织学、影像学、临床分期和表征方面进行讲解，对相关学科的临床医师有很好的实用性，最大限度地体现了不同学科的相关性和边缘性；新增的有关分子生物学在现代疾病分子诊断学中的应用等最新内容，也将大大拓展临床肿瘤医师在相关领域中的研究视野。此外，与同类图谱比较，进一步强调了在为病人评估和推荐治疗的多梯队中起关键作用的肿瘤临床医师的重要性。

本版《肿瘤学诊断图谱》是迄今三版中最好的，其诸多独到之功用在未来将为广大肿瘤临床学者所青睐。

在此，我对所有参加译校的我们医院的病理科、影像学科、头颈外科和腹部外科的全体医师表示由衷的感激。

吕宁

写于出版前

原著序言

本版肿瘤学诊断图谱是迄今三版中最好的。编者及其在放射影像学 and 病理学方面的合作者不仅编纂了极好的可视性图册，改进了那些与相应肿瘤有关的组织学、分期和临床表征的释文，而且列举的病例都是最新的。放射影像学 and 疾病的分子诊断方面取得了相当的进步，其中许多先进的方面也在本文中得以体现。作为经典图谱之一，本书将有助于肿瘤医师执业时或者人员培训时学习基础知识。

本书编写的编者来自哈佛医学院人员及 Dana-Farber 癌症研究院。他们在各自的专业领域中都是杰出的，并在 Arthur Skarin 医师的带领下完成工作。Arthur Skarin 是一位肿瘤内科的著名临床医师，并且是一位技术娴熟的医学图片摄影者。

第三版肿瘤学诊断图谱是现有的各种知识库的有益补充，无论是教科书、光盘或者以互联网为基础。读者现在有机会获得光盘而不是先前的35mm的幻灯片。这将大大提高临床医师研究相关领域的能力。关于分子生物学的新章节和其他领域相关章节的修改使得本版图谱尽可能地保持了先进性。本版图谱进一步强调了肿瘤临床医师的重要性，因而在为病人评估和推荐治疗的多梯队中起到关键作用。对于我来说，能为Skarin，我的一位多年的亲密同事，撰写序言真是一大荣幸。更令我感到骄傲的是参加编写第三版的38人中的17人都是来自于Dana-Farber 癌症研究院肿瘤内科临床一线的人员。有时，最有价值的产品恰恰是我们培养的人才，这版图谱将是这个事实的证言。

George P. Canellos, MD, DSc(Hons)
William Rosenberg Professor of Medicine
Harvard Medical School Senior Physician,
Dana-Farber Cancer Institute Boston, MA

原著前言

从第一版诊断肿瘤学图谱出版以来的十年间又出现了相当多的进展。因此，第二版除了扩充了原来的十四个章节，又增加了三个新的章节。新的章节为第一章“分子探针及其他标志物在诊断恶性肿瘤中的作用”，第二章“放射影像学对癌症的评估”和第十七章“辅助剂的相关危害”。在第二版的修订中一些其他的肿瘤专家做了协助工作。由于癌症领域中在诊断、分期和治疗上的进展使得第三版的出版成为必需。按照需求增加了额外的第十八章“化疗的系统性反应和皮肤黏膜反应”。编写其他十五个章节的专家作为编委参与了第三版的更新工作。他们在哈佛大学医学院、Dana-Farber 癌症研究院、Brigham 和妇科医院和（或）马萨诸塞州综合性医院享有学术地位。

章节内容的安排上保留了从前的格式：首先是概括的回顾，包括疾病发生率、流行病学、病因学、含有相关分子生物学内容的组织病理学，然后是临床特征、诊断研究以及当前临床及病理分期。采用详细的图表来阐述重要的病理学分类、诊断研究和预后因素。大量配有详细释文的图片用在组织病理学、分期、放射影像学、CT、MRI、PET及鉴别诊断中，同时包括大量的临床病例。如同前版，治疗建议是不包括的，因为这已经超出了编写本书的目的。读者可以参考标准的肿瘤教科书，并就癌症病人相关治疗的细节参考当前的评论文章。

需要注意的是，前版图谱有用于教学的 35mm 的幻灯片。先进的计算机技术使得本版图谱提供光盘成为可能。光盘包含了所有的释文和图表。我们感觉光盘将会提高图谱的适用范围，在讲座和其他的教学功能中发挥更广泛的作用。这将满足我们的初衷，能够提供一个独一无二的、例证性的、教育性的肿瘤诊断图谱。

Arthur T. Skarin, MD

2002 年 9 月

概 论

众所周知，癌症对于患者和经济的影响与日俱增。在美国，大约有1/3的人在一生中会被诊断为肿瘤，而且每分钟都有人死于肿瘤 (Calabresi *et al.*, 1995)。此外，大约 130 万新增病例将加入如今已经被诊断为癌症的超过 800 万人的病患大军中。被诊断为癌症的终身危险在图 1 中展示 (Stat Bite, 2001)。男性在一生中有 43% 的几率被诊断为各种肿瘤，而女性则有 38% 的几率。具有选择性的儿童肿瘤的发病率在图 2 中展示 (Stat Bite, 2001)。

在美国，关于患病和死亡的详细的统计学资料每年都由美国癌症学会 (ACS) 出版。2002 年预测新发病例和死亡病例的相关部位的数据在表 1、表 2 中展示 (Jemal *et al.*, 2002)。

然而，需要注意的是癌症发生率和死亡率连续上升的势头已被多个合作小组报道，包括NCI (国家癌症研究会) 和 ACS (Howe *et al.*, 2001)。数据显示，从 1992 年到 1998 年，总的癌症死亡率在男性和女性都呈下降趋势。特定部位的肿瘤中，由于在老年群体中的高比率，乳腺癌在女性的发病率略有上升。女性肺癌死亡率继续上升也是死亡的主要原因之一，但比前两年有所减慢。

许多癌症发病率上升可用已知的流行病学因素解释，诸如早期前列腺癌和乳腺癌的早发现、女性吸烟、在青年和中年男性中的 HIV 感染以及日光暴露模式 (Devesa *et al.*, 1995) 等。对癌症趋势的全面了解需要进一步对各种致癌因素暴露的变化进行研究，并研究分子流行病学的进展。

SEER 项目 (Surveillance, Epidemiology and End Result Programme) 是一项重要的评估和研究癌症趋势的数据库。Cancer 杂志一个最近的增刊显示了 1973 ~ 1987 年间 (Percy *et al.*, 1995) 超过 100 万例镜下证实的浸润癌和 98 000 个原位癌的数据 (Percy *et al.*, 1995)。这一特殊的增刊被冠以“癌症的组织学”的名称，涵盖了主要的解剖部位和器官，提供了重要的组织学发生率数据，及5年生存率数据。这对于本版肿瘤学诊断图谱是一个非常有用的补充。

另外两个对癌症病人有益的参考资料是对各种癌症预后因素的综述 (Burke *et al.*, 1993)，来自美国癌症

各部位被诊断患癌症的终身危险性

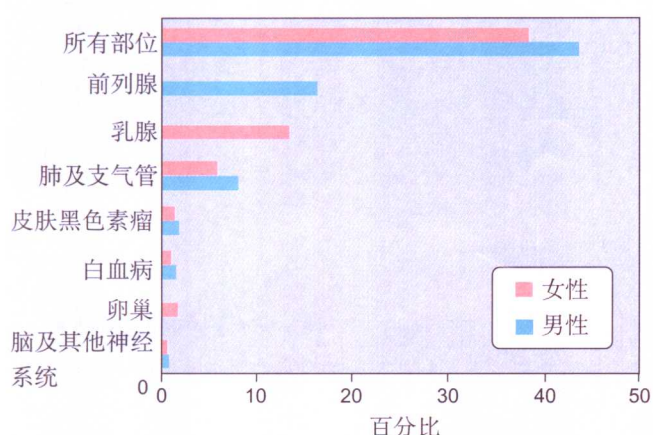


图 1 各部位被诊断患癌症的终身危险性。(Used with permission, JNCI, V. 93, No. 10, May 16, 2001, p. 742.)

美国选择性儿童肿瘤各年龄组发病率

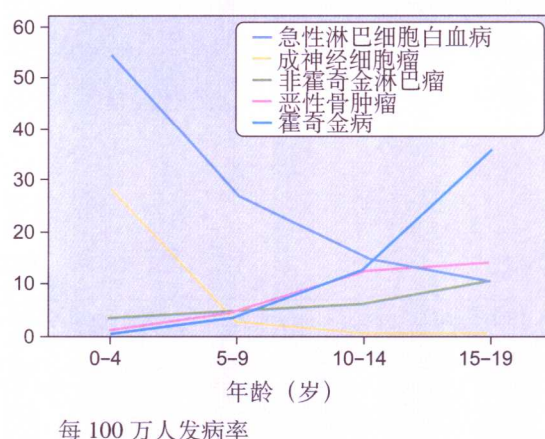


图 2 美国选择性儿童肿瘤的发病率。(Used with permission, JNCI, V. 93, No. 10, August 15, 2001, p.1201.)

联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）以及癌症分期手册（第六版, Greene *et al.*, 2002）。所有现行的癌症 TNM 分期标准都已经在 AJCC 和 UICC（International Union Against Cancer, 国际抗癌联盟）间达成一致。然而，分期的新变化仅仅出现在乳腺癌和黑色素瘤。

癌症易感基因（第一章）的发现为转化癌症控制研究（translational cancer control research）带来了新的机遇。例如，乳腺癌基因（*BRCA1*）携带者将有遗传乳腺癌和卵巢癌的高发危险性。这些携带者也是早期检测和化学预防研究的潜在人选，但与此同时，癌症的前期预警试验提出的重要的问题，不仅仅涉及伦理、法律和社会的漏洞，而且是关于技术、逻辑和经济的挑战（Li, 1995）。

同样，DNA 芯片新技术在肿瘤标本上的应用也非常重要（Ramaswamy, 2002）。通过多次的实践，这项技术将会使肿瘤诊断更加精确，同时能预测预后。

最后，在环境致癌因素领域的继续研究，包括降低癌症流行的合理方法（如戒烟）的作用也是不可低估的。

Arthur T. Skarin,MD

表 1 2002 年美国男性癌症预估统计学数据		
	癌症新发病例* 癌症死亡病例	
所有部位总病例	637 500	288 200
各部位百分比 (%)		
前列腺	30	10
肺	14	33
结直肠	11	10
泌尿系统	10	6
白血病和淋巴瘤	8	9
皮肤黑色素瘤	4	2
口腔	3	3
胰腺	2	5
胃	2	3
其他	16	19
* 除外皮肤基底及鳞状细胞癌和膀胱以外的原位癌。		

表 2 2002 年美国女性癌症预估统计学数据		
	癌症新发病例* 癌症死亡病例	
所有部位总病例	637 400	267 300
各部位百分比 (%)		
乳腺	31	15
肺	13	25
结直肠	12	11
子宫	8	4
白血病和淋巴瘤	7	8
卵巢	4	5
泌尿系统	4	4
皮肤黑色素瘤	4	1
口腔	2	1
胰腺	2	6
其他	13	20
* 除外皮肤基底及鳞状细胞癌和膀胱以外的原外癌。(From jemal et al, 2002).JNCI, V. 93, No. 10, May 16, 2001, p. 742		

参考文献

Burke HB, Henson DE: Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer* 1993; 72: 3131-3135.

Calabresi P (Chairman), Antman K, Bettinghaus E, et al: Cancer at a cross-roads: A report to Congress for the Nation. *Cancer* 1995; 76:135-148.

Devesa SD, Blot WJ, Stone BJ, et al: Recent cancer trends in the United States. *JNCI* 1995; 87:175-182.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Ed. Springer-Verlag, New York, 2002.

Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al: Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *JNCI* 2001; 93:824-842.

Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.

Li FP: Translational research on hereditary colon, breast, and ovarian caners. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995;17:1-4.

Percy C, Young, Jr., JL, Muir C, et al: Histology of cancer incidence and prognosis: SEER population-based data, 1973-1987. *Cancer* 1995; 75:140-421.

Ramaswamy S, Golub TR: DNA Microarrays in clinical oncology. *J Clin Oncol* 2002;20:1932-1941.

Stat Bite: Lifetime risk of being diagnosed with cancer. *JNCI* 2001; 93: 742.

Stat Bite: US Incidence Rates for Selected Childhood Cancers. *JNCI* 2001; 93: 1201.

目 录

概论

1. 分子探针及其他标记物在恶性肿瘤诊断中的作用	1
2. 癌症的影像学诊断	5
3. 头颈部肿瘤	27
4. 肺癌及心脏、纵隔肿瘤	65
5. 胃肠道肿瘤	119
6. 泌尿生殖系统肿瘤	174
7. 妇科肿瘤	213
8. 乳腺癌	253
9. 良性及恶性内分泌肿瘤	292
10. 软组织肉瘤和骨肉瘤	327
11. 皮肤癌	374
12. 中枢神经系统肿瘤	405
13. 急性和慢性白血病	446
14. 霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤	486
15. 多发性骨髓瘤和浆细胞恶性肿瘤	545
16. 儿童实体瘤	571
17. 艾滋病相关恶性肿瘤	595
18. 化疗的系统性反应和皮肤黏膜反应	608
索引	623

分子探针及其他标记物在恶性肿瘤诊断中的作用

Tad Wieczorek, Janina A. Longtine

组织病理学诊断是恶性肿瘤诊断、分类和分级的基石。光学显微镜下的评估再辅以组织化学染色，便足以给大多数病例的诊断及预后提供充分的信息。但是，对于那些分化很差的恶性肿瘤，原发灶不明的以及不常见的肿瘤，就大大受限于病理医生的主观判断以及各种不精确所造成的影响了。我们目前处于这样一个时代，治疗方案日益复杂，癌症生存率逐步提高，人们通过钻取活检（core biopsy）或细针穿刺（FNA）技术获取样本能力也在提高，辅助技术的发展增进了诊断的准确性及可重复性。这些技术是依靠细胞特异性超微结构特征、抗原表达或肿瘤遗传学的特异性改变得以实现的。

电子显微镜（EM）可以帮助我们对分化差的恶性肿瘤进行诊断，它能够显示肿瘤细胞的某些特异性超微结构，如黑色素瘤的黑色素小体，神经内分泌肿瘤的神经内分泌颗粒以及癌细胞的桥粒等结构。但由于电子显微镜要求使用特殊的戊二醛液体对组织进行固定，制片过程耗费人力财力多，还可能存在取材的偏差，使电子显微镜的使用受到限制。单克隆抗体与免疫过氧化物酶技术的出现实际上超越了电子显微镜技术，对于大多数病例应用单克隆抗体与细胞蛋白的特异性结合，可以更为准确地判定肿瘤的组织来源，如上皮组织、间叶组织、淋巴造血系统、神经内分泌源性或胶质细胞源性等。在这方面，细胞骨架中间丝在不同细胞类型中的不同免疫定位表达便是例证之一。表1.1列出了细胞骨架中间丝对于细胞来源的最为有用的鉴别诊断。细胞角蛋白是一族复杂的多肽家族，以各种各样的组合形式表达于不同的上皮细胞类型中。针对细胞角蛋白亚型的抗体有时可以用来鉴定原发灶不明的转移性肿瘤的上皮来源。例如，细胞角蛋白7（54kD）多表达于腺管和导管上皮及泌尿道的移行上皮，而细胞角蛋白20（46kD）表达的范围要窄得多，在鉴别来源方面非常有用。

除了细胞中间丝以外，还有其他的抗细胞或肿瘤抗原的单克隆抗体。经过以往十年的发展，免疫组织化学技术的进步已经使之成为外科病理标本诊断的常规可靠方法了。这些进步涵盖了抗原修复技术，包括蛋白的裂解消化和热修复；敏感性检测系统；自动化系统以及广谱性抗体的出现，所有这些使免疫组织化学技术在肿瘤

的诊断中起到了举足轻重的作用。表1.2列出了一组抗体，可以对常规福尔马林固定、石蜡包埋的组织在肿瘤分化差的情况下进行鉴别诊断。（有关白血病和淋巴瘤免疫表型的特殊标记物将在第十三章和第十四章进行讨论。）在临床资料和常规切片的基础上产生的鉴别诊断，可通过免疫组织化学技术得到明确。但是必须要认识到大多数抗体对细胞谱系确定并不是完全特异的，有时也能见到“异常的”染色。不仅如此，在分化很差的肿瘤也会存在生物学变异，从而导致蛋白表达的变异。因此，我们可以用一组抗体来确定细胞系或原发灶。这一理论的一项应用是在胸膜肿瘤中鉴别低分化腺癌与间皮瘤，如表1.3所示。

运用一组单克隆抗体标记能够极大地辅助某种特定肿瘤的诊断，而目前有三种恶性肿瘤可以仅仅通过一种高特异蛋白的表达而确诊，它们是：甲状腺球蛋白特异性针对甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡癌，前列腺癌可以通过前列腺特异性抗原而被证实，大约有50%~70%乳腺癌表达囊管状液体蛋白。值得注意的是后者在罕见的大汗腺癌中也有表达。其他特异性不高但有助于诊断的抗体有：鉴别尤文肉瘤/神经外胚叶肿瘤的CD99（由MIC2基因编码的细胞表面糖蛋白p30/32）；鉴别胃肠道间质瘤的CD117（c-kit），鉴别血管内皮细胞肿瘤的CD31（血小板内皮细胞黏附分子）。

体细胞突变，即发生在非胚系组织的基因突变，是癌症发生的中心环节。某些关键基因的一系列不同的突变可能是发生恶性病变的必需途径。这些突变可以是肿瘤前体细胞DNA的缺失、重组、点突变和（或）染色体异位。这些突变影响了细胞周期的调控、分化、凋亡、细胞与细胞之间或细胞与基质之间的反应。不同肿瘤有不同的基因变化的组合，并由此导致了细胞的克隆性增殖。基因的变化可作为诊断性标志应用于恶性肿瘤的诊断。淋巴瘤和白血病的诊断就是很好的例证，其基因的特异性易位导致了mRNA嵌合体和新蛋白质的生成。这些易位是某些白血病分类的必要条件，例如慢性髓性白血病的费城染色体（Philadelphia chromosome）t(9;22)(q34;q11)和急性前髓性白血病的t(15;17)(q22;q11-21)。（更多实例参见第13和14章。）染色体

易位在软组织肿瘤中也很常见。表 1.4 列出了有助于诊断的软组织肿瘤染色体易位。

完整的细胞遗传学分析要求新鲜的、有活力的肿瘤组织。免疫荧光原位杂交（FISH）技术作为一项肿瘤诊断的辅助手段，能够针对冰冻或石蜡包埋固定组织的间期细胞核鉴定其细胞遗传学的异常改变。例如，在尤文肉瘤中出现EWS基因重排时，用EWS基因区域两侧的序列的 FISH 探针做 FISH 检测，显示出“分裂”的信号（见图1.1）。很多肿瘤的细胞遗传学异常特性已经被克隆，以便于在诊断中可以运用像Southern blot杂交或聚合酶链式反应（PCR）等分子生物学技术。这些技术可以用冰冻的组织，PCR甚至可用于已经固定包埋的组织，并从分子水平通过鉴定染色体易位的特性来提高恶

性肿瘤的诊断率。一个特异的易位可以在十万分之一或百万分之一如此之少的细胞中被检测到。Southern blot杂交或 PCR 还能够作为淋巴瘤或淋巴瘤样白血病的辅助诊断方法，鉴定免疫球蛋白或T细胞受体基因的克隆性基因重排。

肿瘤的遗传学分析能够提供有关预后的信息，例如 bcr-abl基因重排在费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病（ALL）或N-myc基因扩增在神经母细胞瘤。癌症的遗传学研究扩展到了对一些家族的肿瘤遗传易感性的研究。这些综合征包括肿瘤抑癌基因的胚系突变，如家族性视网膜母细胞瘤；DNA 修复基因的突变，如共济失调性毛细血管扩张或遗传性非息肉病性结肠癌，如表1.5 所示。

表 1.1 细胞骨架中间丝

细胞类型	中间丝	分子量或亚型	所出现的肿瘤
上皮类	细胞角蛋白	40~67	角化及非角化上皮性癌
间叶类	波形蛋白	58	广泛分布：肉瘤，黑色素瘤,多种淋巴瘤，一些癌
肌肉类	肌丝蛋白	53	平滑肌肉瘤，横纹肌肉瘤
星形胶质细胞类	胶质纤维酸性蛋白	51	胶质瘤，室管膜瘤
神经元类	神经丝	68,160,200	神经肿瘤，神经母细胞瘤

表 1.2 恶性肿瘤鉴别诊断的免疫组化表型

恶性肿瘤	嗜铬粒 / 突触素	EMA	HMB-45	角蛋白	LCA	PLAP	SMA/ 肌丝蛋白	S100
癌	—	+	— /+	+	—	— /+	—	— /+
生殖细胞肿瘤	—	—	—	+/- *	—	+	—	—
淋巴瘤	—	—	—	—	+	—	—	—
黑色素瘤	—	—	+	—	—	—	—	+
神经内分泌肿瘤	+	—	—	+/-	—	—	—	—
肉瘤	—	— /+	— /+	— /+	—	—	+/-	— /+

+ 阳性；+/- 主要呈阳性，偶尔阴性
- 阴性；-/+ 主要呈阴性，偶尔阳性
*角蛋白在精原细胞瘤通常呈阴性，但在非精原细胞瘤性生殖细胞肿瘤中呈阳性。
EMA，上皮膜抗原；LCA，白细胞共同抗原
PLAP，胎盘碱性磷酸酶；SMA，平滑肌肌动蛋白

表 1.3 腺癌和间皮瘤的鉴别诊断的抗体组

恶性肿瘤	角蛋白 *	钙黏素	CD15(Leu-M1)	CEA
腺癌	+	—	+	+
间皮瘤	+	+	—	—

* 在一些临床病理情况下，角蛋白阳性会限制腺癌和间皮瘤的鉴别诊断。
+ 阳性；- 阴性

表 1.4 软组织肿瘤中细胞遗传学染色体易位的实例*

恶性肿瘤	细胞遗传学异常的特征	基因
腺泡状软组织肉瘤	t(X;17)(p11;q25)	未知
黏液型软骨肉瘤	t(9;22)(q22;q12)	TEC/EWS
透明细胞肉瘤 (MMSP)	t(12;22)(q13;q12)	ATF1/EWS
隆凸性皮肤纤维肉瘤	t(17;22)(q22;q13)	PDGFB/COL1A1
DSRCT	t(11;22)(p13;q12)	WT1/EWS
尤文肉瘤 /PNET	tt(11;22)(q24;q12)	FLI1/EWS
	t(21;22)(q22;q12)	ERG/EWS
	t(7;22)(p22;q12)	ETV1/EWS
	t(17;22)(q12;q12)	EIAF/EWS
	t(2;22)(q33;q12)	FEV/EWS
婴儿型纤维肉瘤	t(12;15)(p13;q25)	ETV6/NTRK3
黏液型脂肪肉瘤	t(12;16)(q13;p11)	CHOP/TLS
	t(12;22)(q13;q11-2)	CHOP/?
腺泡状横纹肌肉瘤	t(2;13)(q35-37;q14)	PAX3/FKHR
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7/FKHR
滑膜肉瘤	t(X;18)(p11,q11)	SSX1/SYT
		SSX2/SYT

*PNET, 原始神经外胚叶肿瘤
DSRCT, 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤
MMSP, 软组织恶性黑色素瘤

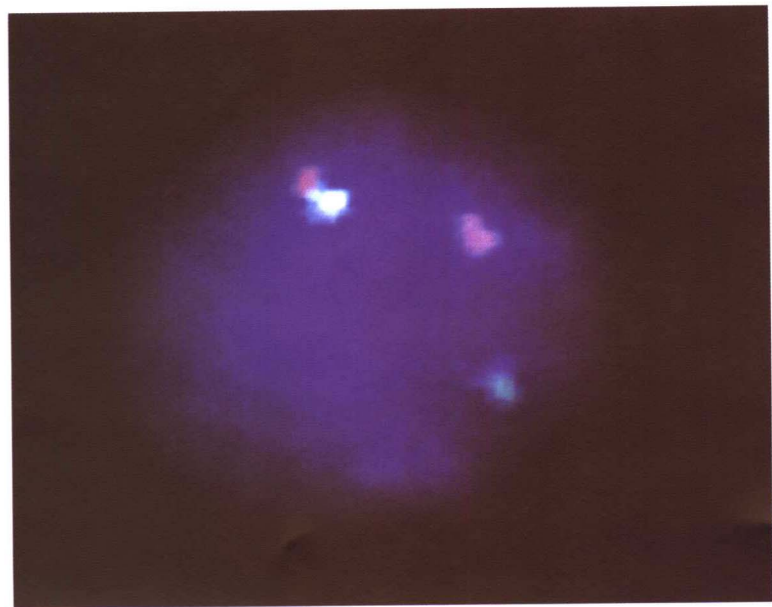


图 1.1 用EWS基因两侧序列的标记为红色和绿色的探针在一个间期核中进行免疫荧光原位杂交 (FISH) 检测，显示一个融合的和一个分裂的信号，后者表示 EWS 基因区有重排。(Courtesy of Dr Paola Dal Cin, Cytogenetics Laboratory, Brigham and Women's Hospital.)

表 1.5 遗传性癌症易感综合征实例

综合征	染色体位点	基因
共济失调性毛细血管扩张	11q22	ATM
遗传性乳腺癌 / 卵巢癌	17q21	BRCA-1
家族性腺瘤性息肉病	5q21	APC
家族性视网膜母细胞瘤	13q14	RBI
遗传性非息肉病性结直肠癌	2p2	hMSH2
(Lynch 综合征)	3p21-22	hMLH1
Li-Fraumeni	17p13	p53
多发性内分泌肿瘤, 1 型	11q13	MEN1
多发性内分泌肿瘤, 2 型	10q11.2	RET
神经纤维瘤病, 1 型	17q11	NF1
神经纤维瘤病, 2 型	22q12	NF2
von Hippel-Lindau 病	3p25	VHL

(刘杉 译, 吕宁 薛丽燕 校)

参考文献

Chan JKC: Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17 : 170-177.

Chu P, Wu E, Weiss LM: Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13(9):962-971.

Graadt van Roggen JF, Bovee JV, Morreau J, Hogendoorn PC: Diagnostic and prognostic implications of the unfolding molecular biology of bone and soft tissue tumors. *J Clin Pathol* 1999; 52 : 481-489.

Jones D, Fletcher CDM: How shall we apply the new biology to diagnostics in surgical pathology? *J Pathol* 1999; 187 : 147-154.

Lasko D, Cavenee W: Loss of constitutional heterozygosity in human cancer. *Ann Rev Genet* 1991; 25 : 281-314.

Moran CA, Wick MR, Shuster S: The role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17 : 178-183.

Raj GV, Moreno JG, Gomella LG: Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors. *Cancer* 1998; 82(8): 1419-1442.

Reese DM, Slamon DJ: HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. *Stem Cells* 1997; 15 : 1-8.

Ried T: Interphase cytogenetics and its role in molecular diagnostics of solid tumors. *Am J Pathol* 1998; 152(2):325-327.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, 2001.

Sreekantaiah C: The cytogenetic and molecular characterization of benign and malignant soft tissue tumors. *Cytogenet Cell Genet* 1998; 82 : 13-29.

Shuster S: Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17 : 225-235.

Vogelstein B, Kinzler K, eds: *The Genetic Basis of Human Cancers*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York, 1999.

Wick MR: Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17 : 194-203.

癌症的影像学诊断

Kitt Shaffer, Annick D. van den Abbeele

影像学目的

恶性肿瘤患者影像学诊断目的随患者的情况而有所不同，取决于患者是已经明确诊断，还是用来分期或随访。每一种恶性肿瘤都有各自不同的影像学表现，我们将在后续各章中具体介绍。本章，我们将总结影像诊断学的一般原则，并介绍一些将来可能对恶性肿瘤诊断和随访更有应用价值的新技术。本章将不特别介绍核医学、淋巴管造影、血管造影及骨髓造影，尽管这些技术常常对肿瘤诊断很有价值，有关其详细的内容可参阅肿瘤影像学

参考书 (Vanel and Stark, 1993; Stomper, 1993)。

肿瘤患者的影像表现可以非常不特异，也可以非常特异 (见图2.1)。为了给患者选择一项特异的影像检查方法，必须要考虑到所怀疑的肿瘤病变与该种检查方法是否有特异性和敏感性的关系，还要衡量该方法对患者的危险性，以及患者的实际消费能力。我们将逐个讨论各种常用方法的优缺点，并讨论影像学检查对活检的辅助作用，后者常常是确诊恶性肿瘤的最终途径。

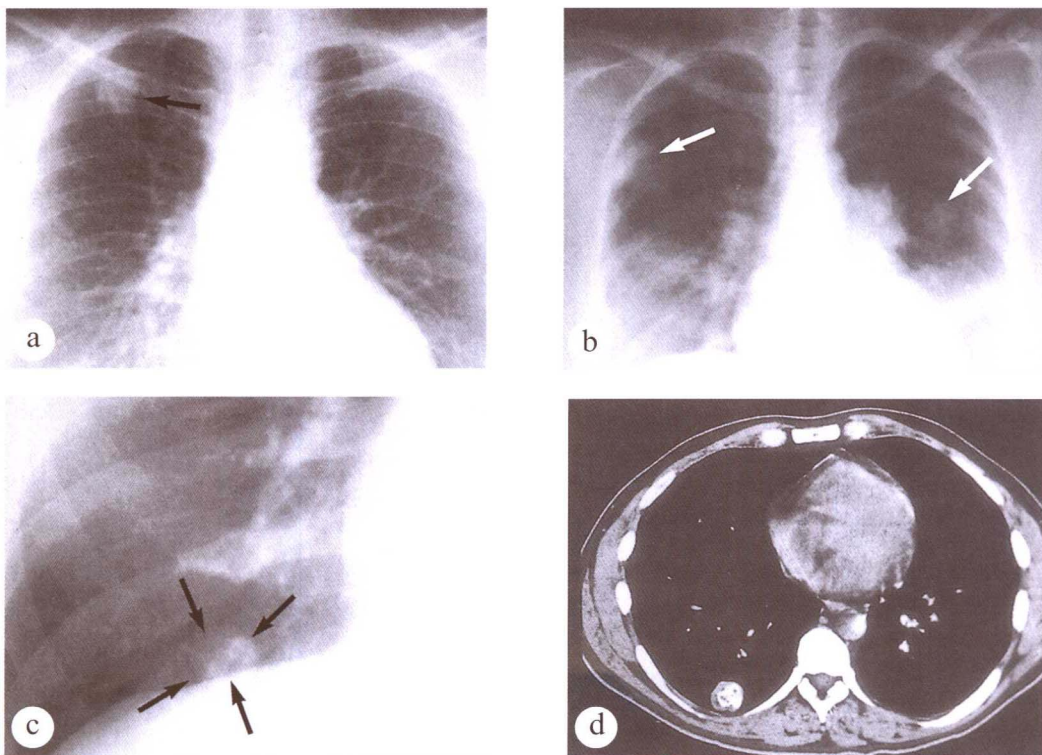


图 2.1 胸片对于发现肺部异常非常敏感，但往往特异性不高。(a) 女性 42 岁无症状患者的后前位胸片示右肺上叶一个 2cm 大小、轻度分叶状结节，从右锁骨后方突出。术中切除一非钙化性肉芽肿病变。这一病变从胸片上不能与肺的其他孤立性结节例如肺癌、肺淀粉样或风湿样结节相鉴别。(b) 女性 39 岁咳嗽患者的后前位胸片示双肺边界不清的结节 (箭头)，伴双侧肺门增大。开胸活检证实为肺泡性结节病。很多其他病变在胸片上也可以有相似的表现，例如双侧肺炎、肺转移瘤、肺淋巴瘤或细支气管肺泡细胞癌。(c) 男性 33 岁无症状患者就职前体检的后前位局部放大胸片，示右肺底部 1cm 大小的光滑圆形结节 (箭头)，其中粗大、弯曲之钙化提示为良性病变。(d) 与图 2.1c 同一患者右肺基底部的纵隔窗 CT 图像示钙化灶显示更加清晰，似“爆米花”状，为肺错构瘤之特征。本例的胸片及 CT 的敏感性 & 特异性均较高，易于作出准确诊断。