



# 现代 肿瘤非手术治疗学

XIAN DAI ZHONG  
LIU FEI SHOU SHU ZHI LIAO XUE

主 编 孟令军 蔡新生 李瑞东 刘光秀



中国出版集团



世界图书出版公司

# 现代 XIAN DAI ZHONG LIU FEI SHOU SHU ZHI LIAO XUE 肿瘤非手术治疗学

主 编 孟令军 蔡新生 李瑞东 刘光秀

 中国出版集团

 世界图书出版公司

## 图书在版编目 (C I P) 数据

现代肿瘤非手术治疗学 / 孟令军等主编. — 广州:  
世界图书出版广东有限公司, 2012.5  
ISBN 978-7-5100-4617-9

I. ①现… II. ①孟… III. ①肿瘤—治疗学 IV.  
①R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 084943 号

## 现代肿瘤非手术治疗学

---

|      |                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------|
| 责任编辑 | 萧宿荣 康琬娟                                                     |
| 责任技编 | 刘上锦 冯 力                                                     |
| 出版发行 | 世界图书出版广东公司<br>(广州市新港西路大江冲 25 号 邮编 510300)                   |
| 电 话  | (020) 84469982                                              |
| 网 址  | <a href="http://www.gdst.com.cn">http://www.gdst.com.cn</a> |
| 印 刷  | 虎彩印艺股份有限公司                                                  |
| 版 次  | 2012 年 5 月第 1 版                                             |
| 印 次  | 2014 年 10 月第 2 次印刷                                          |
| 开 本  | 787mm×1092mm 1/16                                           |
| 印 张  | 22.875                                                      |
| 字 数  | 600 千                                                       |
| 书 号  | ISBN 978-7-5100-4617-9/R • 0184                             |
| 定 价  | 80.00 元                                                     |

---

若因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系退换。

# 《现代肿瘤非手术治疗学》

## 编 委 会

主 编 孟令军 蔡新生 李瑞东 刘光秀

副主编 刘秀平 高 炜 侯晓玮

梁 华 王志永

编 委 (按姓氏拼音排序)

蔡新生 潍坊市中医院

国风梅 阳谷县第二人民医院

高 炜 青岛市肿瘤医院

侯晓玮 中国人民解放军第401医院

刘光秀 高密市人民医院

刘秀平 青岛市肿瘤医院

梁 华 青岛市肿瘤医院

李瑞东 济宁医学院附属医院

孟令军 德州市人民医院

孙长青 德州市人民医院

孙长侠 聊城市中医院

王广春 潍坊市中医院

王志永 淄博市中心医院

# 《现代肿瘤非手术治疗学》

## 编 委 会

主 编 孟令军 孙长侠 李瑞东 刘光秀

副主编 王志永 高 炜 侯晓玮

梁 华 刘秀平

编 委 (按姓氏拼音排序)

蔡新生 潍坊市中医院

国风梅 阳谷县第二人民医院

高 炜 青岛市肿瘤医院

侯晓玮 中国人民解放军第401医院

刘光秀 高密市人民医院

刘秀平 青岛市肿瘤医院

梁 华 青岛市肿瘤医院

李瑞东 济宁医学院附属医院

孟令军 德州市人民医院

孙长青 德州市人民医院

孙长侠 聊城市中医院

王广春 潍坊市中医院

王志永 淄博市中心医院

# 前 言

现代社会，肿瘤的发病率不断增高，已经成为严重威胁人类生命的主要疾病之一。随着医学理论与技术的发展和人民生活水平的不断提高，肿瘤的诊治水平在新的时代得以飞速发展，使一些肿瘤在新技术的支持下能够得到有效的控制和治愈，并可延长患者的生存时间，给患者带来了新的生活希望。肿瘤的治疗临床大体分为手术治疗与非手术治疗，手术治疗有严格的适应证与禁忌证。对于临床没有手术适应证或者存在手术禁忌证的患者，非手术治疗显得尤为重要。非手术治疗范围广泛，放射治疗与化学治疗对于肿瘤患者仍然是最基本的治疗方法，它们是控制病情的发展、延长患者生命的重要手段。

本书突出科学性及临床实用性，共分十二章，对肿瘤非手术治疗方法进行了详细阐述，尤其对放射治疗作了详尽的介绍，并涉及了常见肿瘤的具体诊断、分期、分型、综合治疗规范和常用内科治疗方案。本书编写过程中参考了大量国内外资料，并吸收了大量的新技术、新进展、新理论，从而使其符合临床医生的需求，在此对原作者表示感谢。

随着肿瘤学日新月异地深入发展，本书中许多观点会变得陈旧，加之作者水平有限、经验不足，难免有纰漏错误之处，尚希望同道们提出意见和指正，以便今后修改完善，不胜感激。

《现代肿瘤非手术治疗学》编委会

2011年冬

# 目 录

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第一章 肿瘤的现代诊断技术               | 1   |
| 第一节 肿瘤的病理学诊断技术              | 1   |
| 第二节 肿瘤的内镜诊断技术               | 13  |
| 第三节 肿瘤的影像学诊断技术              | 37  |
| 第四节 肿瘤标志物诊断技术               | 62  |
| 第二章 放射治疗常用设备                | 72  |
| 第一节 远距离 <sup>60</sup> Co治疗机 | 72  |
| 第二节 医用电子直线加速器               | 81  |
| 第三节 近距离后装治疗机                | 88  |
| 第四节 立体定向照射设备                | 91  |
| 第五节 模拟定位设备                  | 96  |
| 第三章 放射治疗常用技术                | 114 |
| 第一节 放射源的种类及照射方法             | 114 |
| 第二节 远距离放射治疗                 | 114 |
| 第三节 近距离放射治疗                 | 127 |
| 第四节 放射治疗适应证                 | 139 |
| 第五节 放射治疗反应与损伤               | 139 |
| 第四章 特殊放射治疗技术                | 144 |
| 第一节 X ( $\gamma$ ) 刀治疗技术    | 144 |
| 第二节 立体定向治疗技术                | 149 |
| 第三节 质子治疗技术                  | 159 |
| 第五章 放射治疗技术的设计与实施            | 168 |
| 第六章 肿瘤的化疗                   | 175 |
| 第一节 肿瘤化疗的发展                 | 175 |
| 第二节 抗肿瘤药物的分类                | 177 |
| 第三节 化疗的适应证、禁忌证和注意事项         | 180 |
| 第四节 肿瘤化疗的给药途径、方法及护理         | 182 |
| 第五节 肿瘤化疗的毒副反应及护理            | 184 |
| 第七章 肿瘤微创介入治疗技术              | 188 |
| 第一节 绪论                      | 188 |
| 第二节 肿瘤微创介入治疗技术              | 191 |
| 第八章 肿瘤生物治疗技术                | 197 |
| 第一节 肿瘤分子靶向治疗的靶点             | 197 |
| 第二节 分子靶向药物                  | 199 |
| 第三节 肿瘤的免疫治疗                 | 205 |
| 第四节 肿瘤的基因治疗                 | 213 |
| 第九章 肿瘤热疗技术                  | 222 |



|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| 第一节 热疗的作用机制 .....              | 222        |
| 第二节 热疗的分类 .....                | 223        |
| 第三节 热疗的应用原则 .....              | 224        |
| 第四节 热疗的临床应用 .....              | 225        |
| 第五节 结论 .....                   | 229        |
| <b>第十章 肿瘤的中医药治疗</b> .....      | <b>230</b> |
| 第一节 肿瘤的中医个体化治则 .....           | 230        |
| 第二节 肿瘤的中医药治法 .....             | 232        |
| 第三节 肿瘤治疗的常用中药 .....            | 240        |
| 第四节 常见肿瘤的中医辨证论治 .....          | 243        |
| 第五节 肿瘤放化疗毒副作用的中医证治 .....       | 253        |
| <b>第十一章 肿瘤的综合治疗</b> .....      | <b>263</b> |
| <b>第十二章 临床常见肿瘤的非手术治疗</b> ..... | <b>269</b> |
| 第一节 恶性淋巴瘤 .....                | 269        |
| 第二节 肺癌 .....                   | 281        |
| 第三节 乳腺癌 .....                  | 292        |
| 第四节 浆细胞肿瘤 .....                | 295        |
| 第五节 消化道癌 .....                 | 298        |
| 第六节 男性生殖系统肿瘤 .....             | 311        |
| 第七节 女性生殖系统肿瘤 .....             | 318        |
| 第八节 泌尿系统肿瘤 .....               | 334        |
| 第九节 骨及软组织肉瘤 .....              | 340        |
| 第十节 恶性黑色素瘤 .....               | 345        |
| 第十一节 头颈部恶性肿瘤 .....             | 348        |
| 第十二节 肿瘤急症的处理 .....             | 351        |
| <b>参考文献</b> .....              | <b>359</b> |



# 第一章 肿瘤的现代诊断技术

## 第一节 肿瘤的病理学诊断技术

### 一、肿瘤病理学概述

#### （一）肿瘤病理发展历史及概况

病理学是人类探索和认识疾病过程中产生的，它的发展必然受到人类认识自然能力的制约。直到18世纪中叶，自然科学的兴起大大促进了医学自身的发展。尸体解剖对于人类认识疾病本质及其发展规律起到了非常重要的作用，做出了不可磨灭的贡献。根据大量尸检材料的积累，意大利医学家Morgagni首创了器官病理学（organ pathology），标志着病理形态学研究的开端。随着显微镜技术引入到医学领域，人们对疾病的认识进入了新的阶段。大约经历了1个世纪之后，19世纪中叶德国病理学家Virchow在显微镜的帮助下开创了细胞病理学（cellular pathology），这不仅对病理学而且对整个医学科学的发展做出了具有划时代的贡献。人类认识肿瘤以来，显微镜在病理学的应用愈加显得重要。19世纪末，在德国举行的科学大会上，一些著名外科学家及军队外科医师强调对怀疑为恶性肿瘤而需要广泛致残手术的病例，术前必须确立镜下诊断。而活体组织检查作为外科手术的一种必要的诊断方法在当时还颇有争议。尽管如此，病理诊断对肿瘤患者的外科手术的重要性已逐渐被人们所接受，此后不久冰冻切片机的问世，冰冻切片病理诊断对于肿瘤外科手术的好处促进了人们对病理诊断的接受。20世纪是科学技术发展最为迅速的一个世纪，病理学也取得了飞速发展，知识的不断更新，新技术的不断出现，学科间的相互渗透，出现了许多与病理学密切相关的分支学科。免疫学的发展使免疫学技术引入到病理学使之形成免疫病理学，免疫学及抗体克隆技术与组织化学相结合，使在组织切片上原位检测肿瘤相关抗原成为可能，由此形成的免疫组织化学技术对于肿瘤病理诊断产生了巨大变革。细胞培养、组织培养技术及动物模型的建立形成了实验病理学；电子显微镜技术的发展使病理学家能够观察到。

肿瘤细胞的超微结构改变，对肿瘤的鉴别诊断及其研究有很大帮助。也许最引人注目的是分子生物学技术对肿瘤研究的贡献，分子病理学应运而生。癌基因和肿瘤抑制基因的发现使肿瘤发生学的研究进入分子时代，使人类对肿瘤有了更为深刻的认识。这些新方法、新技术对肿瘤病因学及其发病机制的研究做出了不可磨灭的贡献，对肿瘤病理诊断也有相当大的帮助。但无论如何，传统的病理学方法即依靠显微镜的组织学诊断方法无疑仍然是肿瘤诊断的病理学基础。在目前无论是免疫组织化学、细胞遗传学还是分子生物学技术，只有与传统的组织病理学检查相结合，才能发挥其应有的作用，任何新技术单独使用而不考虑组织学改变，要做出正确诊断都是极不可靠的。

#### （二）病理诊断在肿瘤研究及治疗中的作用

病理医师应对收到的组织标本尽可能做出明确的诊断：①送检组织是否为肿瘤；②肿

瘤是良性还是恶性；③肿瘤属哪种类型、肿瘤的分化程度如何、浸润周围组织的程度以及有无淋巴结转移等。这些是临床医生希望且是他们应该获得的信息，临床医生根据这些信息制定合适的治疗方案。正确的诊断对患者来说是十分重要的，试想如果是良性肿瘤患者被误诊为恶性肿瘤而遭到过度治疗，患者受到的伤害不仅仅是身体，而且在经济上也会遭受不应有损失，而如果1个恶性肿瘤被误诊为良性，就会延误治疗，从而使本来有希望治愈的疾病失去治疗时机。可想而知病理医师的责任是多么重大，一个正确的病理诊断对于患者来说是多么重要。

病理诊断还可为临床医师提供更多信息，如恶性肿瘤的浸润深度、手术切缘有无肿瘤残留等，这些信息对手术后的进一步治疗有重要参考价值。此外肿瘤学的研究也必须是建立在病理诊断的基础之上。但是任何一项技术无论多么先进，都有不足之处，组织学诊断也有它的局限性，临床医师和病理医师都应充分认识这一点。病理医师的武断常常是造成错误诊断的原因，病理医师了解其专业的局限性如同了解其专业的作用和贡献具有同等重要的意义。临床医师如果认为只要把一小块组织交给病理医师，病理医师就应有能力做出正确的诊断，这种观点是非常不可取的。诚然，对于一部分病例，仅凭一张组织切片，病理医师有可能做出十分准确的诊断，但在某些病例这几乎是完全不可能的，甚至可能做出完全错误的诊断。此时病理医师需要临床医师提供必要的有关患者的准确信息，如患者的年龄、性别、取材部位、肿瘤大小、包膜是否完整、有无周边组织的累及等，而这些信息对于正确的病理诊断有时十分重要，甚至可能起决定性的作用，例如对于骨肿瘤来说，完整的临床病史和一系列的X线检查对于正确的诊断可能比活检材料更重要。对于一部分病例，尤其是小的活检组织，由于某些原因（如取材过小或组织破碎等），不足以做出病理诊断时，病理医师就不应勉强做出明确诊断，而应将不能明确诊断的原因反馈给临床医师，并建议重新取材以明确诊断。这样做尽管不能令临床医师满意，甚至可能遭到非议，但无疑这样做是安全的，也是对患者的负责。病理医师充分相信自己能力的同时也认识到自己知识的局限性有时是不容易的，知名专家有时也会遇到自己不熟悉的病例，要求每个病理医师对每个病例都做出明确的诊断是不可取的。因此，对于那些自己不能做出诊断的病例提请上级医生或其他医院的专家会诊无疑是一个好的解决方法。

## 二、病理学检查的一般方法

送检标本的良好固定是保证病理诊断的前提，不适当的固定可能导致组织微细结构的破坏从而失去诊断意义，这在小的活检标本是无可补救的。因此。及时的固定和选择合适的固定液非常重要，除特殊标本或用于特殊目的的标本之外，4%中性缓冲甲醛溶液是病理科最常用的固定液，因其比较经济，组织的微细结构也可以得到长期保存而不变质，且能满足日后的许多研究如免疫组化染色等目的。在标本固定之前，病理医师应该尽可能对送检标本进行检查，以决定是否需要做特殊检查以及做哪些特殊检查，如需做电镜检查或分子病理学检查者，应选择特殊固定液或低温冷冻保存标本。随同标本一起送至病理科的还应有病理检查申请单，该申请单原则上应由熟悉该患者病情的临床医师决定，但遗憾的是目前的情况并非如此，致使病理医师不能得到他们想要得到的一些信息，病理医师不得不回过头来费时费力与临床医师联系索要这些信息。申请单应包括患者的年龄、性别、尽可能详细的病史、病变所在部位、影像学检查结果、全身物理检查发现，如为手术切除标

本, 应包括术中所见, 如为妇科肿瘤, 还应尽量详细记载月经周期情况。尽管目前这项工作在许多医院并不令病理医师满意, 但耐心的解释是病理医师的职责, 相信通过细心的工作最终会得到临床医师的理解和支持。

### (一) 脱落细胞学检查

脱落细胞学检查是肿瘤病理学检查的部分, 此种检查简单易行, 而且对患者损伤极小, 患者很容易接受。细胞学诊断的原理是根据肿瘤细胞间连接结构发育不全, 容易从瘤体脱落, 进入胃、支气管腔、胸、腹腔等, 通过获得痰、尿、胸腹水及胃液标本而进行的检查。目前在绝大多数医院都可实行细胞学检查在大的医院一般多由训练有素的病理医师来完成, 但在国内许多小医院, 情况却不乐观, 这项工作往往是由技术人员通过短期培训之后来担任, 因此其诊断的可靠性可能会打些折扣。

细胞学检查不但可以用于临床肿瘤学检查, 也可用于高危人群大规模普查, 为肿瘤的预防和治疗提供重要信息。这种技术在宫颈癌普查中得到了有效的应用, 也是细胞学诊断在肿瘤普查中应用最为成功的一个范例, 在其他肿瘤也曾进行过尝试, 不过结果并不十分令人满意。我国肿瘤工作者在20世纪70—80年代进行的食管癌的拉网细胞学普查, 并在此基础上对于癌前病变给予预防性治疗, 取得了一定的效果。

细针吸取技术 (fine-needle aspiration, FNA) 是20世纪20年代在纽约Memorial医院建立的, 它给患者带来的损伤与其诊断作用相比, 无疑具有相当大的优越性, 其安全比和准确性目前也得到世界范围内的公认, 因此这项技术被越来越多的应用。细针穿刺可用于诸如乳腺、甲状腺、涎腺及前列腺等器官, 在此内脏器官, 如肺, 肝、胰腺等还可在影像学技术配合下进行操作, 在大多数情况下, 这项技术是经济、安全和有效的。

### (二) 活体组织检查

活体组织检查是肿瘤病理中最基本也是最重要的工作之一。活体组织检查有两种目的: 一种是完全出于诊断目的, 临床医师只切取部分肿瘤组织, 待明确肿瘤类型和良恶性后, 再决定手术方式及范围; 另一种是兼有诊断和治疗两种目的, 一般后者只适用于病变较小, 位置表浅易于切除的肿瘤, 而前者则适用于初诊时病变范围较大或完全切除有一定困难的病例。目前用于诊断目的的活检占病理科工作量的很大一部分, 原因是有些病理在决定治疗前不能确定是肿瘤性病变还是非肿瘤性病变, 或是癌前病变, 如为肿瘤, 是良性肿瘤还是恶性肿瘤。因为这些性质不同的病变在治疗方面是完全不同的, 如肺小细胞癌, 一般不主张手术治疗, 而采用化疗为主的治疗方案, 淋巴结外黏膜相关淋巴瘤也可采用化疗, 疗效也是比较满意的, 从而避免手术切除所造成的损伤。因此提倡在可能的情况下, 在决定治疗方案前应尽可能切除活体组织进行病理学检查。尽管临床的一些检查结果可以部分的提示肿瘤的性质, 甚至一些有经验的医生可能非常肯定的判断肿瘤的性质, 但是需要强调的是只有病理诊断才是作为治疗依据的最终诊断。

下面是有关活体组织检查的一些普通原则: ①一般来说, 对于较大肿瘤, 应切取尽可能多的活组织, 因为肿瘤越大, 形态可能越复杂, 而有些局部可能并不能完全代表整个肿瘤的病变; ②活检组织的深度要足够, 因为只有这样才有利于分析肿瘤实质与间质的关系; ③活检应尽可能避开出血和坏死组织, 如溃疡部位的活检可能仅显示坏死和炎症反应, 并不能反映肿瘤的实际情况, 而应取溃疡边缘组织; ④如有可能, 切取的组织应尽量包括肿瘤与正常组织交界部位, 这样可以反映肿瘤的包膜情况, 这对判断肿瘤的良恶性有时是至关重要的。

（三）术中冰冻组织病理检查

手术中冰冻切片病理诊断是病理科医师在实践中所做的最重要而又最困难的工作之一。因为这项工作需要病理医师具有相当的病理诊断经验、丰富的临床医学和病理学知识以及在压力之下能迅速做出决断的能力和良好的判断力。一般来说，在施行手术前，临床医师不能确切地知道病变是否为肿瘤，是良性肿瘤还是恶性肿瘤，因为部分病例可能不适合做活体组织检查，或者因为活检结果与临床医师对病变性质的判断不符合，临床医师就会申请做冰冻检查。因此手术中冰冻组织病理检查目的有下面几种情况：①确定一种病变的存在；②确定肿瘤的良恶性；③检查手术切缘是否足够。临床医师在决定是否申请做冰冻检查时应仔细考虑一个简单问题，那就是冰冻组织病理检查结果是否影响手术方式？如果对手术方式有影响，冰冻检查是必需的；但如果对手术方式并无影响，冰冻检查就大可不必了。与其他检查方法一样，冰冻检查也有它的局限性，由于费时及经济上的原因，冰冻切片不可能像石蜡切片那样做多个组织块的检查，加之冰冻切片和石蜡切片上组织和细胞的差异，使冰冻诊断的准确率受到一定限制。国外的一项统计结果表明，冰凉切片病理诊断的准确率最高为98. 5%，最低为90. 1%，延迟诊断率最高为6. 1%，错误率最高达3. 5%。表1-1提供了国外一些医院冰冻切片诊断的准确率的情况。

表1-1 冰冻切片诊断准确率的历史回顾

| 医院                                                        | 年份   | 例数   | 总准确率<br>(%) | 假阳性<br>(%) | 假阴性<br>(%) | 延迟诊断<br>(%) | 诊断错误<br>(%) |
|-----------------------------------------------------------|------|------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|
| University of Aberdeen                                    | 1976 | 3556 | 98. 5       | 0. 17      | 0. 61      | 0           | 1. 76       |
| Ristol Royal Infirmary                                    | 1985 | 1000 | 96. 5       | 1. 3       | 2. 2       |             |             |
| Oyal Aoyalhospital for children                           | 1985 | 520  | 90. 1       | 0. 40      | 0. 40      | 5. 6        | 3. 5        |
| Los Angeles County-university of Southern                 | 1987 | 1414 | 94. 8       | 0. 40      | 1. 1       | 3. 7        |             |
| Alifornia Medical Center university of Washington Seattle | 1989 | 1000 | 90. 4       | 0. 20      | 2. 3       | 6. 1        | 1. 0        |

对于少数难于明确诊断的病例，而这样的诊断又可能对手术方式产生很大影响，有一些建议可供参考：对于开胸手术，应尽可能做出诊断，因二次开胸对患者损伤可能很大，患者难以接受；而有些如乳腺手术，二次手术对患者损伤并不很大，延迟诊断、等待石蜡切片再做出确切诊断是可取的，切不可勉强做出一个并不恰当的诊断。这样可能造成无可挽回的错误。尽管这样做有时外科医师可能不理解，但对于这样困难的病理，病理医师应该像做出癌的诊断一样向外科医师说明不能诊断这事实，也可简单陈述不能诊断的理由，由外科医师决定是否需要再送典型标本，或是终止手术，等待石蜡切片诊断。病理医师还应充分认识到建议外科医师下步做什么比做出一个非常具体的诊断有时更为有用。最后需要强调的一点是为了更好地完成冰冻切片病理诊断，病理医师应该尽可能在术前简要了解患者的病史，在可能的情况下，与外科医师一起讨论病例可能更有利于一些困难病例和少见病例的术中病理诊断。

（四）肿瘤大体标本病理检查

大体标本的检查是病理学检查的第一步，标本的正确辨认和定位总是重要的，而且

是对一个病例进行充分的病理学评价所必需的。病理医师应对大体标本进行仔细的检查和描述,标本的剖割、大体描述和选择用于镜下研究的切面往往是病理学检查至关重要的部分,不经意的大体检查和取材的不充分有时可能使镜下诊断失去意义,但遗憾的是这一点并未被有些病理医师所重视。如果镜下观察和描述不够充分,可通过日后复习切片而得到弥补,而大体标本检查疏忽可能是无可挽回的,从而失去获得这些信息的机会。

首先病理医师应仔细阅读病理申请单,获得必要的信息,如临床检查资料、手术所见及送检的组织等。对于送检组织包括多个器官或器官间粘连而导致肿瘤定位困难时,应与外科医师联系,要求共同辨认位置、解剖学标志以及手术边缘等。大体标本观察包括肿瘤标本的类型和所包含的结构、肿瘤的位置、大小、外形、颜色、出血坏死、有无包膜等。如果是空腔器官,应记录肿瘤累及的范围及浸润深度等,如为肺部肿瘤则应仔细检查肿瘤与支气管的关系;对于较大的肿瘤,应尽可能多部位取材,包括肿瘤与周围组织交界部位,如卵巢肿瘤有时可能很大,而且病变往往比较复杂,一个部位可能只代表病变的一部分,甚至有时大部分为良性病变,而仅有少部分为恶性成分,如果取材不够就可能遗漏最有反映肿瘤性质的这部分病变,从而导致漏诊。对于软组织肿瘤也是如此,软组织肿瘤成分复杂,形态多样,取材不充分就不能真实反映肿瘤的性质或类型。对于截肢的骨肿瘤标本,应沿长轴锯开骨组织,并充分暴露肿瘤部分,以便能清楚地观察肿瘤的大体形态和浸润情况。

另外应保证送检标本的完整,因为只有这样才能保证资料的完整性和病理学评价的客观性。随着一些新的治疗手段的出现,有时出于治疗或保留标本的目的,外科医师需要切取标本的一部分,此时必须得到病理医师的同意,而且应该有病理医师在场,确保有足够的标本以供病理检查所用。

有时出于记录的目的,需要拍摄大体标本照片,这对于永久保存大体标本资料可能有好处,但要选择有代表性的切面,以更好的显示病变的大体特征。

### 三、特殊技术在肿瘤病理中的应用

病理标本HE染色技术是医学领域中经久不衰的技术之一,半个多世纪以来,除了某些步骤实行了自动化之外,几乎一直没有什么改变。这归功于它的很多优点,如快速、经济又易于掌握,且性能比较稳定,对于绝大多数送检标本都能做出准确的镜下诊断。然而,随着知识的不断更新,出现了一些不能解决的问题,特别是进行病因学、组织发生和发病机制研究时,它就更显不足。因此人们一直在寻找其他技术来补充,这就出现了特殊技术。之所以称其为特殊技术,仅仅是因为这些技术只是应用于某些特殊情况,而且应用这些技术时,对于结果的解释总是要回过头来参考常规切片的形态学作为标准。借用Gonzalez-Crussi的一句话,“如果一项新技术与依靠较为传统的方法所做出的诊断不一致时,这项技术就应当受到怀疑。”

#### (一) 特殊染色

1. PAS (Periodic acid-Schiff) 染色 用于显示中性黏液物质和糖原。当用淀粉酶消化后作为对照能得到特异性显示,可用于某些肿瘤的鉴别诊断。如软组织尤文(Ewing tumor)瘤,PAS染色常为阳性,而其他软组织小圆细胞肿瘤则为阴性。

2. 亲银和嗜银(argentaffin argyrophil)染色 亲银染色常用的方法是Fantana-Masson



法，嗜银染色需加入外源性还原剂，常用的是Grimelius技术，用于含神经内分泌成分肿瘤的鉴别诊断。

3. 网状纤维（reticulin）染色 常用以银为基础的染色技术，如Gomori、Wilder、Gordon-Sweet技术，在肿瘤病理中主要用于下列目的：①区分上皮性肿瘤与间叶源性肿瘤，这种差异在滑膜肉瘤的上皮性成分与间叶性成分之间可以清楚的显示；②原位癌与浸润癌的鉴别；③各种间叶源性肿瘤之间的鉴别诊断，如对血管内皮细胞肿瘤与血管周细胞瘤的鉴别有一定作用。

4. 三色染色（trichrome stain） 这种染色技术作用过去可能被夸大，现在已认识到三色中唯一具有特异性的是胶原纤维，其他染色都是非特异的。

5. 磷钨酸-苏木精（PTAH）染色 主要用来染肌细胞胞浆内的肌丝成分，如横纹肌中的横纹或纵纹，可用于横纹肌肉瘤的鉴别诊断，但敏感性较差。

6. 中性脂肪染色 肿瘤病理中脂肪染色的应用很少，其一是因为不能用于石蜡包埋组织，其二是对肿瘤的鉴别诊断作用不大，如脂肪肉瘤中几乎不含可着色脂肪，相反在一些非脂肪肿瘤中却含有相当数量的中性脂肪。

7. 黏液染色 Alcian Blue和PAS的结合可能是较好的广谱黏液染色技术，因为它可以显示中性、弱酸性和强酸性黏液。其次还有专门显示强酸性黏液的染色技术，如pH=1.0条件下的Alcian Blue染色，高铁二胺以及黏液卡红染色技术。主要用于显示癌组织中黏液分泌情况。

8. 吉姆萨（Giemsa）染色 在石蜡包埋的淋巴结切片中，Giemsa染色技术可清楚的显示细胞核的结构，欧美国家比较推崇此项技术，另外它还可以显示各种微生物。

## （二）细胞培养和组织培养

肿瘤细胞株的建立和传代培养，是肿瘤病理研究的一项重要技术。并通过建立动物模型可以研究肿瘤的生物学特性、药物对肿瘤的作用，并可应用任何一种现代技术，如免疫组化、电子显微镜及分子生物学技术，以研究肿瘤的免疫表型、超微结构改变、病因学及其发生学。它的优点是细胞纯；无间质细胞混杂、易于评价研究结果，但同时它也有很大不足，培养的细胞脱离了机体，没有了机体内环境对肿瘤的影响，难于真实反映体内肿瘤的情况。也曾有过用于人类肿瘤诊断目的的组织培养，其理论基础是体外培养的细胞可以表达体内肿瘤表现不出或觉察不到的分化特征。经典的例证是神经母细胞瘤在适当的培养基中，可以见到轴突生长。另一个引人注目的例证是无色素性黑色素瘤，有时在体外培养条件下可能出现色素。尽管如此，因细胞培养和组织培养费时费力。因而在肿瘤病理诊断中的应用受到限制。目前该技术主要用于肿瘤研究，而且是肿瘤研究中不可替代的一项技术。

## （三）电子显微镜技术在肿瘤病理中的应用

自电子显微镜技术问世以来，在肿瘤研究和病理诊断中发挥了一定作用。通过电子显微镜检查肿瘤细胞的超微结构，可能发现肿瘤组织起源的一些线索，主要用于某些分化较差的肿瘤的鉴别诊断和某些特殊肿瘤的特殊超微结构改变。在这一点上应用最成功的例证是神经内分泌肿瘤，此类肿瘤细胞质中可见致密核心颗粒。另外在无色素性恶性黑色素瘤，电镜下可发现黑色素小体。在一些分化差的肿瘤，光学显微镜下往往不能明确是癌还是肉瘤，然而电镜检查可能有重要作用。如桥粒等细胞连接结构的发现强烈提示为癌而不足肉瘤。目前由于免疫组化及其他技术的应用，电镜在肿瘤病理中的应用已经显著减少，

然而我们也应清楚地认识到,电镜在肿瘤病理中仍然具有相当大断价值,关键在于有选择地应用,当病理医师遇到一个肿瘤,在光镜下无法诊断,寄希望于电镜检查来发现某些有诊断价值的特征时,其结果多半会令人失望。然而如果把需要鉴别的范围缩小到2~3个肿瘤,然后对组织标本进行超微结构检查,以寻找每种肿瘤的特征性标志物,这样才能使电镜的应用更有效。

电镜检查同时具有相当大的局限性,首先电镜标本需要特殊固定液和复杂的染色操作过程,且试剂也比较昂贵;其次是电镜标本小,无论在哪一点取材,用于研究的只是肿瘤的一小部分,有时可能会把混杂在肿瘤中的非肿瘤细胞误认为肿瘤细胞,这在电镜检查中有时是难以避免的。因此电镜检查和其他方法,必须在光镜检查的基础上进行。只有和光镜检查紧密结合,才能使电镜发现得到合理的解释。

电镜检查最初应用新鲜标本才能进行,随着技术的进步,目前有些可以用于石蜡包埋标本,这使得电镜片用于回顾性研究成为可能。

#### (四) 免疫组织化学技术的应用

由于免疫学和单抗技术的发展,免疫组织化学技术在肿瘤研究和病理诊断中得到了广泛应用。在过去的半个世纪中,没有哪项技术像免疫组化技术那样,使得肿瘤研究领域产生如此大的进步。免疫组化目前已成为病理诊断中常规使用的辅助诊断手段。免疫组织化学是应用免疫学与组织化学原理的技术,利用抗原抗体结合的特异性和敏感性,以及肿瘤细胞在一定程度上可保留其起源组织的结构和特性,在细胞涂片和组织切片上检测细胞内某些抗原的存在,以研究肿瘤的组织起源和进行鉴别诊断。最初由Cooris设计的荧光探针标记法,经过不断改进,经历了过氧化物酶抗过氧化物酶免疫复合物(PAP)方法、生物素卵白素免疫酶复合物(ABC)法和生物素-链霉卵白素(SP)法等技术,因其中间步骤加入了桥接抗体,信号得到放大,使其检查敏感性大大提高。另外目前已设计出各种方法以提高敏感性,其目的是使被遮蔽的抗原得到充分暴露,这些方法包括蛋白水解酶消化、微波处理以及近年来采用高压锅的热处理等。免疫组化技术最初只能用于新鲜组织,同样由于技术的改进,目前商家生产的大多数抗体均能很好地用于石蜡包埋的组织块。也许它的最大优点应该是在组织切片上原位观察抗原的存在,可以很好地与肿瘤组织学结构结合进行评价。有一种新的固定和石蜡包埋方法(Amex法)能够有效地保存在常规技术中容易被破坏的多种抗原,另外一种快速标记法的发明使其可以在术中冰冻标本上实施免疫组化标记,可以在7min之内完成,但目前这些方法尚未普及。自动染色设备的开发,也使免疫组化技术实现了自动化,它可以一次完成很多种抗原检测,同时解放了人力,也减少了人工操作产生误差的可能性,但由于其设备昂贵和试剂的浪费,免疫组化技术自动化的普及还需时日。

最近发展的组织微阵列(tissue microarray)技术应用于免疫组化染色,是在一张组织切片上以阵列的方式排列数十甚至上百个组织标本,一次性检测这些肿瘤组织中的抗原,具有信息含量高,操作条件一致性好的特点。并可根据不同的需要进行组合和设计,受检标本在同一条件下进行检测,避免了操作所造成的结果上差异,因而受到普遍认同。但需要注意的是组织微阵列技术也具有它的局限性,因其每种肿瘤的取材相对普通取材要小的多,对于每一个肿瘤个体来说所包含的信息量少。肿瘤的异质性人所共知,不同部位的瘤组织其分化程度也有相当大的异,再有就是相对小的取材可能取不到有效组织,因此取材部位能否代表肿瘤的真实情况成为研究成功与否的关键。一种肿瘤组织多部位取材可能是



解决这一问题的有效方法。

对于免疫组化结果的解释是病理医师的一项重要工作，如何正确解释染色结果，使免疫组织化学技术对肿瘤研究和病理诊断有帮助，而不是起误导作用。一个值得引起重视的问题是抗体的特异性。一些抗体最初被认为对某一肿瘤是特异性的但随着时间的推移和经验的增加，发现有很多肿瘤中均可表达，一个明显的例证是S-100抗体，最初认为对神经系统肿瘤特异，但实际上在许多肿瘤中都有表达，包括黑色素肿瘤、脂肪肿瘤及软骨肿瘤。上皮膜抗原（EMA）是上皮性标记，但在某些具有上皮分化的间叶源性肿瘤如上皮样肉瘤、滑膜肉瘤甚至大细胞间变性淋巴瘤均可呈阳性。如果不熟悉这些情况，就可能导致解释错误而做出错误诊断。作为一个合格的病理医师应密切结合组织学切片的观察结果来解释免疫组化结果，切忌单凭免疫组化结果武断的下结论。

免疫组化假阳性和假阴性结果是造成最终病理诊断错误的隐患之一。很多情况下可能得到假阳性或假阴性结果。在其他条件相对稳定的情况下，下列因素可能是造成假阴性的常见原因：①抗体的质量是染色是否成功的关键，目前作为商品出售的抗体的质量基本上足可以保证的，但如果时间过长或保存不当造成抗体效价降低或失效，或抗体工作浓度不合适，可能是假阴性结果的一个常见原因。②由于各种原因导致的抗原丢失，这种情况在某些抗原（如Ⅷ因子相关抗原）比较明显。③组织内抗原量低于免疫组化试剂和技术所能检测到的水平。相对假阴性结果来说，假阳性结果有时具有更大的危险性。常见的引起假阳性结果的因素有：①交叉反应。这在目前是最常见的原因，有些交叉反应目前可能是未知的。②抗体与受检组织的非特异性结合和内源过氧化物酶的作用，在操作过程中有各种方法试图去除这一因素，但有时仍然不可避免。③在肿瘤生长和浸润过程中，少许正常组织可能残留在肿瘤组织中，被误认为肿瘤成分而误诊，一个常见的例子是软组织肿瘤中残留的骨骼肌成分—肌源性标记如Desmin，Myoglobin等呈阳性而被误诊为横纹肌肉瘤。④受肿瘤侵犯的正常组织可释放某些可溶性蛋白，这些蛋白渗入组织间隙，可能被肿瘤细胞非特异性吸附或被肿瘤细胞吞噬，造成假阳性结果，免疫球蛋白就可能表现出这种现象，如转移至甲状腺的其他肿瘤（肾透明细胞癌、淋巴瘤等）就可能呈甲状腺球蛋白染色阳性，这一现象应引起足够重视。

在应用免疫组化试图帮助诊断的实践中，病理医师还应熟知这样一种情况：一种肿瘤或一类肿瘤可能表达几种抗原，而不同抗原在某种肿瘤中表达率或敏感性有所不同，一种肿瘤可能只表达其中的1种或2种。因此合理地选择抗体既可减少资源的浪费，降低患者的医疗开支，又可减少不必要的工作量，几种抗体的合理组合会使免疫组化染色更有效。

鉴于目前所能应用抗体的数量之多，每个实验室不可能配备所有这些抗体，有些抗体可能应用的机会相对要少得多，因而比较现实的是配备一定数量最常用的抗体，作为初步鉴别诊断使用，而把相对应用机会较少或一些特异性较强的抗体作为补充来应用，以对肿瘤进行详细分类。有人把前者称为一线抗体，而把后者称为二线抗体，所谓一线抗体包括角蛋白（cytokeratin）、上皮膜抗原（EMA）、Vimentin、LCA、S-100等，这些一线抗体的应用大致可将肿瘤分为上皮源性肿瘤、间叶源性肿瘤、淋巴造血系统肿瘤和神经系统肿瘤等几个部分，这些并不能满足病理诊断的需要，对上述每一类肿瘤进一步分类，需要使用针对不同肿瘤的相对特异的抗体，此时应提倡组合使用抗体。根据光镜下观察，将需要鉴别肿瘤范围缩小至2~3种，然后选用对各自肿瘤有诊断意义的抗体进行标记。如小圆细胞

肿瘤的鉴别诊断包括淋巴瘤、神经内分泌瘤、神经母细胞瘤、尤文(Ewing)瘤/PNET、横纹肌肉瘤、圆细胞脂肪肉瘤等。如考虑淋巴瘤,首选LCA,如果LCA阳性,再进一步分型,用于B细胞的标记有CD<sub>20</sub>、CD<sub>79α</sub>、CD<sub>19</sub>、CD<sub>21</sub>等,T细胞标记有CD<sub>3</sub>、CD<sub>43</sub>、CD<sub>45RO</sub>等,各实验室可根据条件选择应用,提倡对T、B细胞进行双重标记,即每种细胞选用2种抗体,以确保结果的可靠性;NK/T细胞淋巴瘤CD<sub>56</sub>阳性,大细胞间变性淋巴瘤CD<sub>30</sub>和EMA均呈阳性,需注意的是大细胞间变性淋巴瘤有时LCA呈阴性,尤其对发生在软组织的大细胞间变性淋巴瘤应提高警惕,以防止漏诊或错诊。如考虑横纹肌肉瘤,应选用myoglobin、desmin、myosin等;神经母细胞瘤则应用NSE、Chromogranin及synaptophysin;对Ewing瘤的诊断,免疫组化基本是排除性的,而PAS染色可能有一定作用。在软组织多形细胞性肿瘤,需鉴别的主要有恶性纤维组织细胞瘤、多形性横纹肌肉瘤、多形性脂肪肉瘤、神经纤维肉瘤以及肉瘤样癌,可选用的抗体包括CK、EMA、Vimentin、Limentin、LysozymeCD<sub>68</sub>、myoglobin、desmin、S-100等,需要注意的是恶性纤维组织细胞瘤,除Lysozyme、CD<sub>68</sub>外,经常表达肌源性标记,是因为其中常见肌纤维母细胞增生,应注意与多形性横纹肌肉瘤的区别。较组织梭形细胞肿瘤也包含多种肿瘤,有纤维肉瘤、平滑肌肿瘤、外周神经肿瘤、间质肿瘤、血管源性肿瘤、滑膜肉瘤可选Actin、CD<sub>34</sub>、CD<sub>117</sub>。CD<sub>117</sub>是新近鉴定的一种蛋白,由*c-kit*基因编码,是胃肠道间质瘤相对特异的标记物;血管内皮细胞源性肿瘤CD<sub>34</sub>、FVIII阳性,滑膜肉瘤CK和Vimentin均呈阳性。

另外有一些抗体对某种肿瘤具有相对特异性,至少目前认为是如此,包括:PSA是前列腺癌的特异性标记物,Thyroglobulin是甲状腺癌的特异标记物,Calcitonin为甲状腺髓样癌的标记,HCG(绒毛膜促性腺激素)对滋养叶细胞肿瘤特异,Calretinin对间皮瘤具有特异性等。需要提及的是,现在认为对某种肿瘤特异的抗体,随着研究的深入和经验的增加,将来可能证明其不一定具有特异性。

### (五) 流式细胞术(flow-cytometry)

流式细胞技术的原理是通过恒定的探测装置检测流过一束光的细胞悬液的各种参数,这种仪器将样本室中的1个悬浮细胞进行流体动力学聚焦,并将单个细胞通过激光束,由细胞造成的各个角度的散射光被探测器自动记录并转换成电子信号,计算机将电子信号数字化,储存并分析制成直方图。流式细胞术每秒钟可分析5 000~10 000个细胞。应用流式细胞术可以评估的细胞参数有细胞大小、胞浆粒度、细胞活性、细胞周期(S期比率)、DNA含量(倍体)、表面标记物表型和酶含量等,这些参数可以单个检测,也可以同时检测几个参数。

流式细胞术目前广泛应用于淋巴造血系统肿瘤的研究,在西方国家的一些实验室已常规应用于各种血液病和淋巴瘤的诊断,在某些病例,对于诊断可能起决定性使用。在非造血组织实体瘤中的应用则受到一些限制,是因为在这些组织获得满意的标本相对比较困难,随着技术的不断进步和方法的完善,目前已有相应的技术使多数病例的样本制备比较满意,甚至可以在石蜡包埋的标本中提取细胞核悬液用于流式细胞分析,使流式细胞术应用于实体瘤的回顾性研究成为可能。尽管这项技术不断完善,但它在肿瘤的初始诊断中的应用仍然十分有限,大量的研究表明它似乎主要用于肿瘤患者的预后研究,对于预示肿瘤复发也有一定使用。

### (六) 细胞遗传学技术与肿瘤

肿瘤目前被认为是与遗传学异常关系密切的疾病。早在20世纪初,有人假设基因异