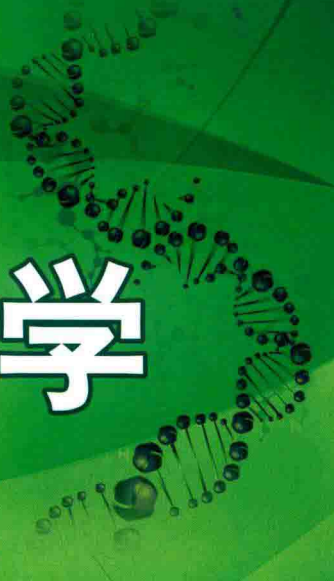




实用肿瘤学

(上)

夏重升等◎主编

实用肿瘤学

(上)

夏重升等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

实用肿瘤学 / 夏重升等主编. — 长春 : 吉林科学技术出版社, 2018.6

ISBN 978-7-5578-4948-1

I. ①实… II. ①夏… III. ①肿瘤学—医学院校—教材 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第155165号

实用肿瘤学

主 编 夏重升等
出 版 人 李 梁
责任编辑 史明忠 杨超然
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸 185mm×260mm
字 数 373千字
印 张 39.25
印 数 650册
版 次 2019年3月第2版
印 次 2019年3月第2版第1次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85651759
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-85677817
网 址 www.jlstp.net
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-4948-1
定 价 155.00元 (全二册)

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

目 录

第一章 概论.....	1
第二章 肿瘤病理学.....	17
第一节 肿瘤病理学概述.....	17
第二节 肿瘤的发病机制和病因学.....	53
第三节 肿瘤的研究方法.....	62
第四节 肿瘤基因治疗基本方法.....	75
第五节 呼吸系统肿瘤.....	81
第六节 消化系统肿瘤.....	90
第七节 神经系统常见肿瘤.....	117
第八节 淋巴造血系统肿瘤.....	122
第九节 内分泌系统肿瘤.....	129
第十节 头颈部肿瘤.....	133
第十一节 泌尿系统肿瘤.....	150
第十二节 软组织肿瘤.....	157
第十三节 骨肿瘤.....	193
第十四节 女性生殖系统肿瘤.....	212
第十五节 男性生殖系统肿瘤.....	230
第三章 肿瘤放射治疗.....	236
第四章 肿瘤化学治疗.....	240
第五章 常见肿瘤内科诊疗.....	251
第一节 鼻咽癌.....	251
第二节 脑瘤.....	258
第三节 口腔癌.....	268
第四节 舌癌.....	269
第五节 喉癌.....	270
第六节 甲状腺癌.....	272
第七节 恶性淋巴瘤.....	277
第八节 乳腺癌.....	289
第九节 肺癌.....	297
第十节 食管癌.....	310
第十一节 胃癌.....	317
第十二节 结直肠癌.....	321
第十三节 原发性肝癌.....	332
第十四节 胆囊癌及胆管癌.....	337
第十五节 胰腺癌.....	340
第十六节 肾癌.....	343
第十七节 肾母细胞瘤.....	348
第十八节 膀胱癌.....	351
第十九节 睾丸肿瘤.....	356

第二十二节	前列腺癌.....	360
第二十三节	卵巢癌.....	365
第二十四节	子宫内膜癌.....	381
第二十五节	骨肉瘤.....	387
第二十六节	横纹肌肉瘤.....	393
第二十七节	神经母细胞瘤.....	398
第六章	肿瘤中西医结合治疗.....	403
第一节	食管癌.....	403
第二节	原发性肝癌.....	411
第三节	胃癌.....	421
第四节	肾癌.....	430
第五节	前列腺癌.....	436
第六节	骨肉瘤.....	442
第七节	白血病.....	448
第八节	乳腺癌.....	461
第九节	肺癌.....	480
第十节	大肠癌.....	502
第七章	肿瘤分子靶向治疗.....	522
第一节	概述.....	522
第二节	分子靶向药物.....	535
第三节	乳腺癌的分子靶向治疗.....	556
第四节	食管癌的分子靶向治疗.....	577
第五节	非小细胞肺癌的分子靶向治疗.....	581
第六节	小细胞肺癌的分子靶向治疗.....	590
第七节	大肠癌的分子靶向治疗.....	599
第八节	原发性肝癌的分子靶向治疗.....	613

第一章 概论

肿瘤 (tumor) 是机体细胞在各种始动与促进因素作用下产生的增生与异常分化所形成的新生物。新生物一旦形成, 不因病因消除而停止增生。它的生长不受正常机体生理调节, 而是破坏正常组织与器官。

由于传染病逐渐被控制, 人类平均寿命延长, 恶性肿瘤对人类的威胁日益突出, 已成为目前最常见死亡原因之一。恶性肿瘤是男性第二位、女性第三位死因。全世界每年约有 900 余万人患恶性肿瘤。我国每年新发病例约 200 万, 死亡约 140 余万人。1999 年我国肿瘤死亡率为 94.4/10 万, 其中 60% 以上为消化系统恶性肿瘤。我国最常见的恶性肿瘤, 在城市依次为肺癌、胃癌、肝癌、肠癌与乳癌, 在农村为胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、肠癌。

一、病因

恶性肿瘤的病因尚未完全了解。多年来通过流行病学的调查研究及实验与临床观察, 发现环境与行为对人类恶性肿瘤的发生有重要影响 (表 1-1)。据估计约 80% 以上的恶性肿瘤与环境因素有关。环境因素可分为致癌因素与促癌因素。机体的内在因素在肿瘤的发生、发展中也起着重要作用。

表 1-1 环境、行为因素与相关恶性肿瘤的发生部位

因素		相关肿瘤发生部位
职业因素	接触石棉、沥青	肺、皮肤
	接触煤烟	阴囊、皮肤
生物因素	病毒、细菌	肝、胃、子宫颈、鼻咽
生活方式	烟草	肺、胰腺、膀胱、肾
	饮食 硝酸盐、亚硝酸盐、低维生素 C、真菌毒素高脂、低纤维、煎或烤焙食物	胃、肝 大肠、胰腺、乳腺、前列腺、卵巢、子宫内膜
多种因素	烟与酒	口腔、食管
	烟与石棉	肺、呼吸道
	酒与病毒	肝
医源性因素	放射线、药物	皮肤、造血系统

1. 外界因素

(1) 化学因素

① 烷化剂: 其生物学作用类似 X 射线, 如有机农药、硫芥、乙酯杂螯醇等, 可致肺癌及造血器官肿瘤等。

② 多环芳香烃类化合物: 与煤烟垢、煤焦油、沥青等物质经常接触的工人易患皮肤癌与

肺癌。

③氨基偶氮类：易诱发膀胱癌、肝癌。

④亚硝胺类：与食管癌、胃癌和肝癌的发生有关。

⑤真菌毒素和植物毒素：黄曲霉素易污染粮食，可致肝癌、肾癌、胃与结肠的腺癌。

⑥其他：金属（镍、铬、砷）可致肺癌等。氯乙烯能诱发肝血管肉瘤。二氯二苯基、三氯乙烷（DDT）和苯可致肝癌。

（2）物理因素

①电离辐射：由于X线防护不当所致的皮肤癌、白血病等。吸入放射污染粉尘可致骨肉瘤和甲状腺肿瘤等，也属医源性致癌的原因之一。

②紫外线：可引起皮肤癌，尤对易感性个体（着色性干皮病患者）作用明显。

③其他：烧伤深瘢痕长期存在易癌变，皮肤慢性溃疡可能致皮肤鳞癌。石棉纤维与肺癌有关，滑石粉与胃癌有关。

（3）生物因素：主要为病毒病因，致癌病毒可分为DNA肿瘤病毒与RNA肿瘤病毒两大类。前者如EB病毒与鼻咽癌、伯基特淋巴瘤相关，单纯疱疹病毒反复感染与宫颈癌有关，乙型肝炎病毒与肝癌有关等。C型RNA病毒则与白血病、霍奇金病有关。

此外，幽门螺杆菌感染与胃癌的发生有关。埃及血吸虫可致膀胱癌，华支睾吸虫与肝癌有关，日本血吸虫病对大肠癌有促癌作用。

2. 内在因素

（1）遗传因素：肿瘤有遗传倾向性，即遗传易感性（hereditary susceptibility），如结肠息肉病、乳癌、胃癌等。BRCA1基因突变者易患乳腺癌；APC基因突变者易患肠道息肉病。相当数量的食管癌、肝癌、鼻咽癌患者也有家族史。

（2）内分泌因素：与肿瘤发生有关的激素，较明确的有雌激素和催乳素与乳癌有关；雌激素与子宫内膜癌有关等。生长激素可以刺激癌的发展。

（3）免疫因素：先天或后天免疫缺陷者易发生恶性肿瘤，如丙种球蛋白缺乏症患者易患白血病和淋巴造血系统肿瘤，获得性免疫缺陷病（艾滋病）患者易患恶性肿瘤，肾移植后长期使用免疫抑制剂者肿瘤发生率较高。

二、发病机制

肿瘤是在机体内在因素与外界因素联合作用下，细胞中基因改变并积累而逐渐形成的（表1-1），从具有“正常上皮，腺瘤，癌”发展序列的经典大肠癌癌变分子改变机制模式图可见，癌变是一个多基因参与、多步骤发展的非常复杂的过程，其中的许多环节尚有待进一步研究来阐明和完善。

癌变分子机制主要包括：①癌基因（oncogene）激活、过度表达；②抑癌基因（tumor suppressor gene）突变、丢失；③微卫星不稳定（microsatellite instability, MSI），出现核苷酸异常的串联重复（1～6个碱基重复序列）分布于基因组；④修复相关基因功能丧失，如错配修复基因（mismatch repair gene）突变，该组修复DNA损伤的基因一旦发生突变，导致细胞遗传不稳定或致肿瘤易感性增加；⑤凋亡机制障碍；⑥端粒酶（telomerase）过度表达；⑦信号转导调控紊乱；⑧浸润转移相关分子改变等。

在各种内外因素致癌的具体机制研究中,以化学致癌和病毒致癌两方面最为深入,且两者最后都殊途同归地集中于癌基因/抑癌基因学说。

1. 化学致癌

主要包括启动 (initiation)、促进 (promotion) 和演进 (progression) 三个阶段。启动阶段是不可逆的过程,其中以化学致癌物的代谢活化、DNA 的损伤与修复和细胞增殖三个过程最为重要。启动剂或其代谢产物引起了癌基因和 (或) 抑癌基因的突变,但在形态学上却无法与正常细胞相区别。促进阶段主要干扰细胞的信号转导通路,这一阶段在基因表达水平和细胞水平都是可逆的,且促癌剂的剂量与效应有一可测的阈值和最大效应,而在启动阶段并无此阈值。演进阶段也是不可逆的,在形态学上出现了可辨认的改变;这一阶段主要特点是涉及细胞核型不稳定,同时可伴有基因突变,从而使肿瘤细胞获得新的遗传特征,增加其恶性程度。

2. 病毒致癌

DNA 肿瘤病毒与 RNA 肿瘤病毒的致癌机制不同。前者在感染宿主细胞后,其 DNA 可插入宿主细胞的 DNA 中形成转化基因 (transforming gene),这些基因编码的蛋白质可通过直接致癌、抑制抑癌基因间接致癌、反式激活同一条 DNA 链上其他基因表达等方式导致肿瘤发生。RNA 肿瘤病毒由于没有 DNA 而必须先由病毒反转录酶以病毒 RNA 为模板形成互补的 DNA (前病毒 DNA);再由 DNA 聚合酶形成 DNA 中间体 (双链前病毒 DNA),后者才能聚合到细胞 DNA 中进行复制。RNA 肿瘤病毒可将病毒来源的癌基因 (viral oncogene, v-onc) 携入细胞基因组内致癌,也可携入并非 v-onc 的其他特定序列,通过顺式或反式激活细胞内原有癌基因致癌。

与肿瘤生长到一定时间后才出现的理论相反,另一种学说认为肿瘤的异质性在肿瘤刚形成时即已产生,即“肿瘤干细胞学说”。肿瘤干细胞是肿瘤细胞中占有很小比例 (0.02% ~ 0.1%)、具有无限增殖能力和不定分化潜能的肿瘤细胞,是肿瘤形成的起始细胞,并由其维持肿瘤的生长。肿瘤干细胞对化疗和放疗均不敏感,可能是肿瘤复发转移的根源。目前认为,不同的肿瘤干细胞其表面标记不同。但肿瘤干细胞的来源,特异性标记,与复发转移,肿瘤多发耐药性的关系是今后研究的热点。

三、分类与命名

分类的目的在于明确肿瘤性质、组织来源,有助于选择治疗方案并能提示预后。根据肿瘤的形态及肿瘤对机体的影响即肿瘤的生物学行为,肿瘤可分为良性与恶性两大类。良性肿瘤,一般称为“瘤”。恶性肿瘤来自上皮组织者称为“癌” (carcinoma);来源于间叶组织者称为“肉瘤” (sarcoma);胚胎性肿瘤常称母细胞瘤,如神经母细胞瘤等。但某些恶性肿瘤仍沿用传统名称“瘤”或“病”,如恶性淋巴瘤、精原细胞瘤、白血病、霍奇金病等。

在临床上除良性与恶性肿瘤两大类以外,少数肿瘤形态上虽属良性,但常浸润性生长,切除后易复发,甚至出现转移,在生物学行为上介于良性与恶性之间,故称交界性或临界性肿瘤,如包膜不完整的纤维瘤、黏膜乳头状瘤、唾液腺多形性腺瘤等。有的肿瘤虽为良性,但由于生长部位与器官特性所致的恶性后果,而显示为恶性生物行为,如颅内良性肿瘤伴颅内高压、肾上腺髓质肿瘤伴恶性高血压及胰岛素瘤伴低血糖等。

临床上还将肿瘤分为实体瘤和非实体瘤。实体瘤常形成明确的肿块,主要应用以外科为主

的综合治疗。而非实体瘤大多为血液系统恶性肿瘤，在临床上常无明确肿块，治疗以化学治疗为主。

各种良性或恶性肿瘤，根据其组织及器官来源部位而冠以不同的名称，如背部脂肪瘤、乳腺癌、肺癌、结肠癌、股骨骨肉瘤等。相同器官或组织可发生不同细胞类型的肿瘤，如肺鳞状细胞癌与肺腺癌、子宫颈鳞状细胞癌与子宫颈腺角化癌、胃腺癌与胃类癌等。同一细胞类型的癌，由于细胞分化程度不一，又分为高分化、中分化及低（未）分化癌，如胃高分化腺癌、肺未分化癌等。

四、肿瘤的诊断

肿瘤的正确诊断是肿瘤治疗的先决条件，它不仅应该包括肿瘤的部位和病变的性质，对恶性肿瘤还应该包括病变的恶性程度以及分期，有助于确定合理的治疗方案。

（一）临床诊断

肿瘤的临床诊断决定于肿瘤性质、发生组织、所在部位以及发展程度。恶性肿瘤早期多无症状，即使有症状也常无特征性。待患者有特征性症状时病变常已属晚期。下列十项症状并非恶性肿瘤的特征性症状，但常被认为是恶性肿瘤的早期信号：①身体任何部位发现肿块并逐渐增大；②身体任何部位发现经久不愈的溃疡；③中年以上妇女出现阴道不规则流血或白带增多；④进食时胸骨后不适，灼痛、异物感或进行性吞咽困难；⑤久治不愈的干咳或痰中带血；⑥长期消化不良，进行性食欲减退，不明原因的消瘦；⑦大便习惯改变或便血；⑧鼻塞鼻出血；⑨黑痣增大或破溃出血；⑩无痛性血尿。注意到这些恶性肿瘤早期信号并及时进行必要的检查常可发现较早期的肿瘤患者。另外来自有特定功能器官或组织的肿瘤可有明显的症状，如肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤早期可出现高血压，胰岛细胞肿瘤伴低糖血症。

1. 局部表现

（1）肿块：位于体表或浅在的肿瘤，肿块常是第一表现，相应的可见扩张或增大增粗的静脉。因肿瘤性质不同而硬度、移动度及边界均可不同。位于深部或内脏的肿块不易触及，但可出现脏器受压或空腔器官梗阻症状。良性肿瘤多生长慢，恶性肿瘤则快，后者可出现相应的转移灶，如肿大淋巴结、骨和内脏的结节与肿块等表现。

（2）疼痛：肿块的膨胀性生长、破溃或感染等使末梢神经或神经干受刺激或压迫，可出现局部刺痛、跳痛、灼热痛、隐痛或放射痛，常难以忍受，尤以夜间更明显。肿瘤可致空腔脏器痉挛，产生绞痛，如肿瘤致肠梗阻后发生的肠绞痛。

（3）溃疡：体表或胃肠的肿瘤，若生长过快，可因血供不足而继发坏死，或因继发感染而形成溃烂。恶性者常呈菜花状，或肿块表面有溃疡，可有恶臭及血性分泌物。

（4）出血：体表及与体外相交通的肿瘤，发生破溃、血管破裂可致出血。上消化道肿瘤有呕血或黑便；下消化道肿瘤可有血便或黏液血便；泌尿道肿瘤除出现血尿外，常伴局部绞痛；肺癌可有咯血或痰中带血；子宫颈癌可有血性白带或阴道出血；肝癌破裂可致腹腔内出血。

（5）梗阻：肿瘤可导致空腔器官梗阻，随其部位不同可出现不同症状。如胰头癌、胆管癌可合并阻塞性黄疸，胃癌伴幽门梗阻可致呕吐，肠肿瘤可致肠梗阻，支气管癌可致肺不张。

（6）转移症状：如区域淋巴结肿大；相应部位静脉回流受阻，致肢体水肿或静脉曲张；骨转移可有疼痛或触及硬结，甚至发生病理性骨折；肺癌、肝癌、胃癌可致癌性胸、腹水等。

2. 全身症状

良性及早期恶性肿瘤多无明显的全身症状。恶性肿瘤患者常见的非特异性全身症状有贫血、低热、消瘦、乏力等。如肿瘤影响营养摄入(如消化道梗阻)或并发感染出血时,则可出现明显的全身症状。恶病质常是恶性肿瘤晚期全身衰竭的表现;不同部位肿瘤,恶病质出现迟早不一,消化道肿瘤者可较早发生。

某些部位的肿瘤可呈现相应的功能亢进或低下,继发全身性改变。例如:肾上腺嗜铬细胞瘤引起高血压;甲状旁腺腺瘤引起骨质改变;颅内肿瘤引起颅内压增高和定位症状等。

不少肿瘤患者是以全身症状作为就医的主诉。因此,对病因不明而有全身症状的患者,必须重视和深入检查。

3. 病史和体检应注意以下几方面:

(1) 年龄:儿童肿瘤多为胚胎性肿瘤或白血病。青少年肿瘤多为肉瘤,如骨、软组织及淋巴造血系统肉瘤。癌多发生于中年以上,青年癌症患者则往往发展迅速,常以转移灶或继发症状为主诉,应加以注意,以免误诊。

(2) 病程:良性者病程较长,恶性者较短。但良性肿瘤伴出血或感染时可突然增大,如有恶变也可增长迅速。低度恶性肿瘤发展较慢,如皮肤基底细胞癌、甲状腺乳头状癌。老年患者的恶性肿瘤发展速度较慢。

(3) 其他病史

①有些肿瘤有家族多发或遗传倾向。如可疑为胃癌、大肠癌、食管癌、乳癌、鼻咽癌者,需注意家族史。

②有的癌有明显的癌前期病变或相关疾患的病史。如胃癌与萎缩性胃炎、慢性胃溃疡、胃息肉有关,乳头状瘤或癌与黏膜白斑有关,大肠癌与肠道腺瘤性息肉病有关,肝癌与乙型肝炎相关,鼻咽癌与EB病毒感染等有关。

③在个人史中,行为与环境相关的情况,如吸烟、长期饮酒、饮食习惯、职业因素相关的接触与暴露史等,均应引起注意。

(4) 体格检查、全身体检:除肿瘤局部及全身一般常规体检外,对于肿瘤转移多见部位如颈、锁骨上、腹股沟淋巴结,以及对腹内肿瘤者肝脏触诊及直肠指诊等均不可疏漏。

局部检查:①肿块的部位:明确肿块所在解剖部位,有助于分析肿块的组织来源与性质,较大肿块需结合病史判断其始发部位。如颈部包括了各类组织,肿瘤增大后其始发部位常难肯定。②肿瘤的性状:肿瘤大小、外形、硬度、表面温度、血管分布、有无包膜及活动度常有助于诊断。良性者大多有包膜,质地接近相应的组织,如骨瘤质硬、脂肪瘤软可呈囊性感。恶性者多无包膜,质硬,表面血管丰富或表面温度较相应部位高,生长迅速扩展快,浸润生长者边界不清且肿块固定。恶性肿瘤可有坏死、液化、溃疡、出血等继发症状,少数巨大良性肿瘤,亦可出现浅表溃疡与出血。③区域淋巴结或转移灶的检查:如乳癌检查腋下与锁骨上淋巴结;咽部肿瘤需检查颈部淋巴结;肛管或阴道癌应检查腹股沟淋巴结;腹内肿瘤者需行肝触诊及直肠指诊等。

(二) 实验室诊断

1. 常规检查

包括血、尿及粪便常规检查。胃肠道肿瘤患者可伴贫血及大便隐血，大肠肿瘤者还可有黏液血便；白血病者血象明显改变；泌尿系统肿瘤可有血尿；多发性骨髓瘤尿中可见 Bence-Jones 蛋白。恶性肿瘤患者常可伴血沉加快。常规检查的异常发现并非恶性肿瘤的特异性标志，但该类阳性结果常可为诊断提供有价值的线索。

2. 血清学检查

用生化方法可测定人体内由肿瘤细胞产生的分布在血液、分泌物、排泄物中的肿瘤标记物 (tumor marker)。肿瘤标记物可以是酶、激素、糖蛋白、胚胎性抗原或肿瘤代谢产物。大多数肿瘤标记物在恶性肿瘤和正常组织之间并无质的差异而仅为量的差别，故特异性较差。但可作为辅助诊断，对疗效判定和随访具有一定的价值。

(1) 酶学检查：肝及成骨细胞可分泌碱性磷酸酶 (AKP)，故肝癌、骨肉瘤患者血清 AKP 常可增高，但伴有阻塞性黄疸者由于胆汁排泄受阻亦可增高。前列腺癌时可见血清酸性磷酸酶增高。前列腺癌骨转移伴增生性骨反应者，酸性和碱性磷酸酶均可增高。肝癌及恶性淋巴瘤有乳酸脱氢酶 (LD) 不同程度的增高。原发或转移性肝癌时可出现 5-核苷酸磷酸二酯酶同工酶和 γ -谷酰胺转移酶 II (GGT-II) 增高。

(2) 糖蛋白：肺癌者血清 α 酸性糖蛋白、消化系统癌 CA19-9、CA50 等增高。

(3) 激素类：内分泌器官肿瘤可出现激素分泌的增加，出现内分泌-肿瘤综合征。如垂体肿瘤致生长激素过高；胰岛细胞癌伴胰岛素分泌过多导致低血糖；甲状腺腺瘤可出现高钙血症；肺燕麦细胞癌出现抗利尿激素增高伴低血钠等。绒毛膜促性腺激素 (HCG) 已被广泛应用于绒毛膜上皮癌的诊断及治疗。

(4) 肿瘤相关抗原：癌胚抗原 (CEA) 是胎儿胃肠道产生的一组糖蛋白，在结肠癌、胃癌、肺癌、乳癌均可增高；大肠癌术后监测 CEA，对预测复发有较好的作用。甲胎蛋白 (AFP) 是动物胎儿期由卵黄囊、肝、胃肠道产生的一种球蛋白，肝癌及恶性畸胎瘤者均可增高，在我国用于肝癌普查，效果良好。抗 EB 病毒抗原的 IgA 抗体 (VCA-IgA 抗体) 对鼻咽癌特异，鼻咽癌者血清 VCA-IgA 抗体阳性率为 90% 左右，而正常人仅为 6% ~ 35%，可用于筛查。各种肿瘤还可制备其特异的抗原及对应的抗体或单克隆抗体，用以测定有无相应的抗原，如胃癌单抗、大肠癌单抗等均为目前正在进行的临床与实验研究的重要方面之一。此外近年来质谱 (mass spectrometry, MS) 技术在蛋白质组学中的应用也为筛选新的肿瘤标记物提供了新途径。

3. 流式细胞分析术 (flow cytometry, FCM)

是用以了解细胞分化的一种方法，分析染色体 DNA 倍体类型、DNA 指数等，结合肿瘤病理类型用以判断肿瘤恶性程度及推测其预后。

4. 基因或基因产物检查

核酸中碱基排列具有极严格的特异序列，基因诊断即利用此特征，根据有无特定序列以确定是否有肿瘤或癌变的特定基因存在，从而做出诊断。

(三) 影像学 and 内镜诊断

应用 X 线、超声波、各种造影、核素、X 线计算机断层扫描 (computerized tomography,

CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等各种方法所得成像, 检查有无肿块及其所在部位、阴影的形态与大小, 可以判断有无肿瘤及其性质。

1.X 线检查

(1) 透视与平片: 肺肿瘤、骨肿瘤可见特定的阴影。

(2) 造影检查

①普通造影: 应用对比剂如钡剂作钡餐与灌肠、碘剂 (泛影葡胺、碘苯酯等) 做造影, 根据显示的充盈缺损、组织破坏、有无狭窄等形态, 可获对比清晰的图像; 必要时可再加用发泡剂作气钡双重对比; 也可加用山莨菪碱使平滑肌弛张 (低张) 以观察较细小病变。

②插管造影: 应用特殊器械插管进行造影, 如逆行输尿管插管肾盂造影、纤维十二指肠镜下作胆道与胰管逆行造影。

③利用器官排泄特点进行造影, 如静脉肾盂造影等。

④血管造影: 经周围动脉插管行选择性动脉造影, 如肝动脉、颈动脉、腹腔动脉、肠系膜上、下动脉造影, 可显示患瘤器官或肿瘤的血管图像以帮助诊断。应用 X 线减数造影技术更可显示清晰的血管图像。

⑤空气造影: 对脑室、纵隔、腹膜后 (观察肾及肾上腺的肿瘤)、腹腔等肿瘤以空气为对比, 间接观察其图像, 但已应用不多。

(3) 特殊 X 线显影术: 硒静电 X 线 (干板摄影) 和钼靶 X 线球管摄影, 应用于软组织及乳腺组织, 不同软组织显示不同对比的影像, 图像清晰。

2. 超声显像

安全简便且无损伤, 目前广泛应用于肝、胆、胰、脾、甲状腺、乳房、颅脑、子宫、卵巢等部位肿瘤的诊断, 对判断囊性与实质性肿块很有价值。在超声引导下进行穿刺活检, 成功率可达 80% ~ 90%。目前常应用计算机辅助的超声诊断仪及彩色多普勒血流显像仪的声像图来帮助诊断。

3.CT

常用于颅内肿瘤、实质性脏器肿瘤、实质性肿块及淋巴结等的鉴别诊断。螺旋 CT 为 20 世纪 90 年代问世的新型 X 线摄影设备, X 线管作同一方向快速连续旋转扫描, 得到螺旋形的断面, 一次屏气可完成全胸或全腹部扫描, 经电脑工作站完成三维图像、CT 血管造影、仿真内镜检查等。

4. 放射性核素显像

常用于肿瘤诊断的放射性核素有 ^{99}Tc 、 ^{131}I 、 ^{198}Au 、 ^{32}P 、 ^{133}Xe 、 ^{67}Ga 、 ^{169}Yb 、 ^{113}In 等十余种。临床上甲状腺肿瘤、肝肿瘤、骨肿瘤、脑肿瘤及大肠癌等常用放射性核素检查, 一般可显示直径在 2 cm 以上的病灶。骨肿瘤诊断阳性率较高, 且可早于 X 线显影, 能较早发现骨转移瘤, 但易有假阳性。胃肠道肿瘤阳性率低。

5. MRI

利用人体内大量存在的氢原子核中的质子在强磁场下, 激发氢质子共振, 产生的电磁波被接收线圈接收并作空间定位, 形成人体组织的生理或病理 MRI 图像, 以供临床诊断, 对神经系统及软组织显像尤为清晰。

6. 正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET)

以正电子核素标记为示踪剂,通过正电子产生的 γ 光子,重建出示踪剂在体内的断层图像。其示踪剂为人体组织基本元素,在肿瘤学诊断中应用最多为氟化脱氧葡萄糖(18F-FDG),能根据肿瘤与正常组织对葡萄糖利用率的变化和差异做出显像,是一项无创、动态、定量分子水平的三维活体生化显像技术,对脑肿瘤、结肠癌、肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌等诊断率可高达90%左右。

7. 内镜检查

是应用内镜和内镜技术直接观察空腔脏器、胸腔、腹腔及纵隔的肿瘤或其他病变,并可取细胞或组织行病理学检查诊断,还能对小的病变做治疗,如摘除息肉;又可向输尿管、胆总管或胰管插入导管做X线造影检查。常用的有食管镜、胃镜、纤维肠镜、直肠镜、乙状结肠镜、气管镜、腹腔镜、纵隔镜、膀胱镜及阴道镜、子宫镜等。

(四) 病理学诊断

病理学诊断为目前确定肿瘤的直接而可靠依据。

1. 临床细胞学检查

此法取材方便、易被接受,被临床广泛应用。

①体液自然脱落细胞:肿瘤细胞易于脱落,标本取自胸腔积液、腹水、尿液沉渣及痰液与阴道涂片。

②黏膜细胞:食管拉网、胃黏膜洗脱液、宫颈刮片及内镜下肿瘤表面刷脱细胞。

③细针吸取:用针和注射器吸取肿瘤细胞进行涂片染色检查。细胞学检查优点是简便易行、花费低、不需麻醉,缺点是多数情况下仅能作细胞学定性诊断。分化较高的单个或少数肿瘤细胞,有时诊断较困难、诊断标准不易统一。

2. 病理组织学检查

根据肿瘤所在部位、大小及性质等,应用不同的取材方法。

①穿刺活检:用专门设计的针头在局麻下获取组织小块,所取得的标本可以作组织学诊断。穿刺活检通常用于皮下软组织或某些内脏的实性肿块。其缺点是穿刺活检有促进肿瘤转移的可能,因而应严格掌握适应证。穿刺时应避开大血管和空腔脏器。

②钳取活检:多应用于体表或腔道黏膜的表浅肿瘤,特别是外生性或溃疡性肿瘤。它适用于皮肤、口唇、口腔黏膜、鼻咽、子宫颈等处,也可在进行内镜检查时获取肿瘤组织。

③经手术能完整切除者则行切除活检,或于手术中切取部分组织作快速(冷冻)切片诊断。对色素性结节或痣,尤其疑有黑色素瘤者,一般不作切取或穿刺取材,应完整切除检查。各类活检有促使恶性肿瘤扩散的潜在可能,因此应在术前短期内或术中施行。

3. 免疫组织化学检查

其原理是利用特异抗体与组织切片中的相关抗原结合,经过荧光素、过氧化物酶、金属离子等显色剂的处理,使抗原-抗体结合物显现出来。具有特异性强、敏感性高、定位准确、形态与功能相结合等优点,对提高肿瘤诊断准确率、判别组织来源、发现微小癌灶、正确分期及恶性程度判断等有重要意义。

(五) 肿瘤分期

诊断对恶性肿瘤的分期有助于合理制订治疗方案,正确地评价疗效,判断预后。国际抗癌联盟提出的 TNM 分期法是目前被广泛采用的分期法。T 是指原发肿瘤(tumor)、N 为淋巴结(lymph node)、M 为远处转移(metastasis)。再根据病灶大小及浸润深度等在字母后标以 0 至 4 的数字,表示肿瘤发展程度。1 代表小,4 代表大,0 为无。以此三项决定其分期,不同 TNM 的组合,诊断为不同的期别。在临床无法判断肿瘤体积时则以 Tx 表示。肿瘤分期有临床分期(CTNM)及术后的临床病理分期(PINM)。各种肿瘤的 TNM 分类具体标准,是由各专业会议协定的,如乳腺癌分期如下:0 期为 T_{is} 、 $N_0 M_0$; I 期为 $T_1 N_0 M_0$; II 期为 $T_{0 \sim 1} N_1 M_0$ 、 $T_2 N_0 \sim 1 M_0$ 、 $T_3 N_0 M_0$; III A 期为 $T_{0 \sim 3} N_2 M_0$ 、 $T_3 N_1 \sim 2 M_0$; III B 期为 $T_4 N_0 \sim 3 M_0$ 、 $T_{0 \sim 4} N_3 M_0$; IV 期为包括 M_1 的任何 TN 组合。

五、实体肿瘤的常用治疗方法

良性肿瘤及临界性肿瘤以手术切除为主。临界性肿瘤必须彻底切除,否则极易复发或恶性变。恶性肿瘤主要有外科治疗、化学治疗、放射治疗三种手段,近年生物治疗及中医药在恶性肿瘤中的应用报道也日渐增多。具体治疗方案应经多学科医师参与的多学科协作诊疗模式(multiple disciplinary team, MDT)讨论,结合肿瘤性质、分期和患者全身状态而选择决定。一般认为,恶性实体瘤 I 期者以手术治疗为主。II 期以局部治疗为主,原发肿瘤切除或放疗,包括可能存在的转移灶的治疗,辅以有效的全身化疗。III 期者采取综合治疗,手术前、后及术中放疗或化疗。IV 期以全身治疗为主,辅以局部对症治疗。

(一) 肿瘤的外科治疗

肿瘤外科(surgical oncology)是用手术方法将肿瘤切除,对大多数早期和较早期实体肿瘤来说手术仍然是首选的治疗方法。良性肿瘤经完整切除后,可获得治愈。即使恶性实体瘤,只要癌细胞尚未扩散,手术治疗仍有较大的治愈机会。

肿瘤外科按其应用目的可以分为预防性手术、诊断性手术、根治性手术、姑息性手术和减灭手术等。

1. 预防性手术

用于治疗癌前病变,防止其发生恶变或发展成进展期癌。通过外科手术早期切除下述癌前病变可预防恶性肿瘤的发生,例如:隐睾症是与睾丸癌相关的危险因素,在幼年行睾丸复位术可降低睾丸癌发生的可能性。家族性结肠息肉病的患者可通过预防性结肠切除而获益。若这类患者不行预防性结肠切除术,到 40 岁时约有一半的患者将发展成结肠癌,而在 70 岁以后几乎 100% 会发展成结肠癌。

2. 诊断性手术

正确的诊断是肿瘤治疗的基础,它必须依据组织学诊断,需要有代表性的组织标本。另外肿瘤的放化疗也需要有病理学证据,故诊断性手术能为正确的诊断、精确的分期,进而进行恰当合理的治疗提供可靠的依据。

(1) 切除活检术:指将肿瘤完整切除进行诊断。切除活检适用于较小的或位置较浅的肿瘤,既达到活检目的,也是一种治疗措施,是肿瘤活检的首选方式。

(2) 切取活检术:指在病变部位切取一小块组织作组织学检查以明确诊断。切取活检多用

于病变体积较大、部位较深的肿瘤。也适用于开胸和剖腹探查时确定病变性质和肿瘤有无转移。

(3) 剖腹探查术：用其他方法无法明确诊断，又无法排除腹内恶性肿瘤时可考虑行剖腹探查术。剖腹探查可为肿瘤治疗赢得时间，获取组织学诊断以指导进一步治疗，同时也可识别非癌病变。

3. 根治性手术

指手术切除了全部肿瘤组织及肿瘤可能累及的周围组织和区域淋巴结，以求达到彻底治愈的目的。广义的根治性手术包括瘤切除术、广泛切除术、根治术和扩大根治术等。

(1) 瘤切除术：适用于良性肿瘤，因良性肿瘤常有完整包膜，可在包膜外将肿瘤完整切除。也适用于一些瘤样病变，如色素痣、血管瘤等。

(2) 广泛切除术：适用于软组织肉瘤和一些体表高分化癌。手术在肿瘤边缘之外适当切除周围正常组织，切除范围视肿瘤的分化程度及所在部位而定。皮肤恶性肿瘤应切除肿瘤的边缘3~5cm，深达肌膜一并切除。肿瘤来自肌肉，则将涉及的肌肉自起点达止点全部肌群切除，恶性程度高的则需行截肢或关节离断术。

(3) 根治术及扩大根治术：一般适用于转移主要发生在区域淋巴结的各类癌症。习惯将原发癌所在器官的部分或全部连同区域淋巴结整块切除的手术称为癌根治术，若切除的淋巴结扩大到习惯范围以外，则称为扩大根治术。如乳癌根治术切除全乳腺、腋下、锁骨下淋巴结、胸大小肌及乳房附近的软组织。乳癌扩大根治术则包括胸骨旁淋巴结清扫。根治术只是手术方式的一种，其所谓“根治”是针对切除范围而言，术后仍有不同程度的复发率；反之，其他手术方式也有一定的治愈率。对某一特定肿瘤选用何种手术应根据临床研究积累的证据而定。

4. 姑息性手术

目的是为了缓解症状、减轻痛苦、改善生存质量、延长生存期、减少和防止并发症。例如：晚期胃癌行姑息性胃大部切除术，以解除胃癌出血。直肠癌梗阻行乙状结肠造口术。卵巢切除治疗绝经前晚期乳癌或复发病例，尤其是雌激素受体阳性者。

5. 减灭手术

当肿瘤体积较大，单靠手术无法根治的恶性肿瘤，作大部切除，术后继以其他非手术治疗，诸如化疗、放疗、生物治疗等以控制残留的肿瘤细胞，称为减灭手术（减量手术）。减灭手术仅适用于原发病灶大部切除后，残余肿瘤能用其他治疗方法有效控制者，如卵巢癌、Burkitt淋巴瘤、睾丸癌等。

6. 复发或转移灶的手术治疗

复发和转移肿瘤的治疗比原发肿瘤更为困难，疗效也较差，但近年来对复发和转移瘤的手术治疗已受到重视。复发肿瘤应根据具体情况及手术、化疗、放疗对其疗效而定，凡能手术者应考虑再行手术。如软组织肉瘤术后复发多再行扩大切除乃至关节离断术、截肢术；乳癌术后局部复发可再行局部切除术。转移性肿瘤的手术切除适合于原发灶已能得到较好的控制，而仅有单个转移性病灶。

7. 重建和康复手术

对癌症患者来说，生活质量也是极其重要的问题，而外科手术在患者术后的重建和康复方面起着独特而重要的作用。乳癌改良根治术后经腹直肌皮瓣转移乳房重建，头颈部肿瘤术后局

部组织缺损的修复等均能提高肿瘤根治术后患者的生活质量。

8. 肿瘤外科的原则

实施肿瘤外科手术除遵循外科学一般原则外，还应遵循肿瘤外科的基本原则。这些原则自1894年Halsted发明了经典的乳癌根治术以来就已奠定，以后又有人提出了“无瘤技术”的概念，使这些原则不断得到发展和完善。其基本思想是防止术中肿瘤细胞的脱落种植和血行转移。

(1) 不切割原则：手术中不直接切割癌肿组织，由四周向中央解剖，一切操作均应在远离癌肿的正常组织中进行。

(2) 整块切除原则(en bloc resection)：将原发病灶和所属区域淋巴结做连续性的整块切除，而不应将其分别切除。

(3) 无瘤技术原则(no-touch)：无瘤技术的目的是防止手术过程中肿瘤的种植和转移。其主要内容为手术中的任何操作均不接触肿瘤本身，包括局部的转移病灶。

(二) 肿瘤的化学

治疗半个世纪来，肿瘤的化学治疗(chemotherapy)有了迅速发展，它已成为肿瘤的主要治疗手段之一。

1. 肿瘤化疗适应证根据化疗疗效的不同，其临床应用范围有下述几种。

(1) 首选化疗的恶性肿瘤：目前一些肿瘤单独应用化疗已可以治愈，这些肿瘤有恶性滋养细胞肿瘤(绒毛膜、恶性葡萄胎)、睾丸精原细胞瘤、Burkitt淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、小细胞肺癌、急性淋巴细胞白血病、胚胎性横纹肌肉瘤等。

(2) 可获长期缓解的肿瘤：应用化疗可使一些肿瘤获缓解或使肿瘤缩小，或可使手术范围缩小以尽可能多地保留器官功能，如颗粒细胞白血病、部分霍奇金病、肾母细胞瘤、乳癌、肛管癌、膀胱癌、喉癌、骨肉瘤及软组织肉瘤等。

(3) 化疗配合其他治疗有一定作用的肿瘤：一些肿瘤在手术或放疗后应用化疗可进一步提高疗效，如胃肠道癌、鼻咽癌、宫颈癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等。

2. 抗肿瘤药物

(1) 细胞毒素类药物：烷化剂类药物的氮芥基团可作用于DNA、RNA、酶和蛋白质，导致细胞死亡。如环磷酰胺、氮芥、卡莫司汀(卡氮芥)、白消安(马利兰)、洛莫司汀(环己亚硝脲)等。

(2) 抗代谢类药：此类药物对核酸代谢物与酶的结合反应有相互竞争作用，影响与阻断了核酸的合成。如氟尿嘧啶、替加氟(呋喃氟尿嘧啶)、甲氨蝶呤、巯嘌呤、阿糖胞苷等。

(3) 抗生素类：有抗肿瘤作用的抗生素如放线菌素D(更生霉素)、丝裂霉素、多柔比星、平阳霉素、博来霉素等。

(4) 生物碱类：长春碱类主要干扰细胞内纺锤体的形成，使细胞停留在有丝分裂中期。其他还有羟喜树碱、紫杉醇及鬼臼毒素类依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(VM-26)等。

(5) 激素和抗激素类：能改变内环境进而影响肿瘤生长，有的能增强机体对肿瘤侵害的抵抗力。常用的有他莫昔芬(三苯氧胺)、托瑞米芬(法乐通)、缓退瘤、己烯雌酚、黄体酮、丙酸睾酮、甲状腺素、泼尼松等。

(6) 其他：不属于以上诸类如丙卡巴肼、羟基脲、L-门冬酰胺酶、铂类、抗癌锑、达卡巴嗪等。

(7) 分子靶向药物：除了上述 6 类根据化学特性来分类的化疗药物外，近年出现了一些以肿瘤相关的特异分子作为靶点而尚未明确归类的药物。它们在化学特性上可以是单克隆抗体和小分子化合物。其作用靶点可以是细胞受体、信号转导和抗血管生成等。单抗类常用的有：赫赛汀、美罗华、西妥昔单抗等；小分子化合物常用的有：伊马替尼、吉非替尼等。由于分子靶向药物有较明确的作用靶点，因此治疗的选择性较强，副作用较轻。

根据化疗药物对细胞增殖周期作用分类。细胞增殖周期包含 DNA 合成的各时相 (G_1 、 G_2 、S、M 期)，另外尚有处于休眠状态的非增殖细胞 (G_0 期)，根据药物对细胞增殖周期作用的不同可分为：①细胞周期非特异性药物：该类药物对增殖或非增殖细胞均有作用，如氮芥类及抗生素类；②细胞周期特异性药物：作用于细胞增殖的整个或大部分周期时相者，如氟尿嘧啶等抗代谢类药物；③细胞周期时相特异药物：药物选择性作用于某一时相，如阿糖胞苷、羟基脲抑制 S 期，长春新碱对 M 期有抑制作用。

3. 化疗方式

从理论上讲化疗药物只能杀灭一定百分比的肿瘤细胞，如晚期白血病有 10^{12} 或 1 kg 的癌细胞，即使某一种药物能杀灭 99.99% 的肿瘤细胞，则尚存留 10^8 肿瘤细胞，仍可出现临床复发。多药物的联合应用是控制复发的可能途径。根据化疗在治疗中的地位和治疗对象的不同，其临床应用主要有以下四种。

(1) 诱导化疗 (induction chemotherapy)：常为静脉给药，用于可治愈肿瘤或晚期播散性肿瘤，此时化疗是首选的治疗或唯一可选的治疗。应用化疗希望达到治愈或使病情缓解后再选用其他治疗。

(2) 辅助化疗 (adjuvant chemotherapy)：国内也有人称为保驾化疗。常为静脉给药，用于肿瘤已被局部满意控制后的治疗，如在癌根治术后或治愈性放疗后，针对可能残留的微小病灶进行治疗，以达到进一步提高局部治疗效果的目的。

(3) 初始化疗 (primary chemotherapy)：初始化疗也被称为新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy)，用于尚可选用手术或放疗的局限性肿瘤，应用初始化疗后常可使肿瘤缩小，进而缩小手术范围、减少放疗剂量或提高局部治疗的疗效。

(4) 特殊途径化疗：化疗药物的用法一般是静脉滴注或注射、口服、肌内注射，均属全身性用药。为了提高药物在肿瘤局部的浓度，可将有效药物作腔内注射、动脉内注入、动脉隔离灌注或者门静脉灌注。

4. 化疗毒副反应

由于化疗药物对正常细胞也有一定的影响，尤其是处于增殖状态的正常细胞，所以用药后可能出现各种不良反应。

常见的有：①骨髓抑制：白细胞、血小板减少；②消化道反应，如恶心、呕吐、腹泻、口腔溃疡等；③毛发脱落；④血尿；⑤免疫功能降低，容易并发细菌或真菌感染。

(三) 肿瘤的放射治疗

放射治疗，简称放疗 (radiotherapy)，是肿瘤治疗的主要手段之一。目前，大约 70% 的肿瘤患者在病程不同时期因不同的目的需要接受放射治疗。