

# 现代肿瘤诊疗新方法

主 编 朱利楠 高 明 黄华忠 李向荣 彭 毅

XIANDAI  
ZHONGLIU ZHENLIAO  
XINFANGFA



科学技术文献出版社  
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

# 现代肿瘤诊疗新方法

主 编 朱利楠 高 明 黄华忠 李向荣 彭 毅

XIANDAI  
ZHONGLIU ZHENLIAO  
XINFANGFA

 科学技术文献出版社  
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

## 图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤诊疗新方法 / 朱利楠等主编. — 北京: 科学技术文献出版社, 2018.5  
ISBN 978-7-5189-4479-8

I. ①现… II. ①朱… III. ①肿瘤—诊疗 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第104402号

## 现代肿瘤诊疗新方法

策划编辑: 曹沧晔      责任编辑: 曹沧晔      责任校对: 赵 瑗      责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社  
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038  
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)  
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)  
邮 购 部 (010) 58882873  
官方网址 [www.stdp.com.cn](http://www.stdp.com.cn)  
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销  
印 刷 者 济南大地图文快印有限公司  
版 次 2018年5月第1版 2018年5月第1次印刷  
开 本 880 × 1230 1/16  
字 数 412千  
印 张 13  
书 号 ISBN 978-7-5189-4479-8  
定 价 148.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

## 前 言

近年来，随着人们对健康的愈加关注以及许多关于肿瘤诊治的新理论、新知识的不断涌现，使肿瘤临床诊疗与创新的发展愈加迅速。我们工作在临床一线的广大医务人员亟须更多地了解和掌握有关肿瘤诊治的新理论、新观点、新技巧，以便更加出色地完成肿瘤疾病相关的医疗工作。为此，我们广泛参考国内外文献，结合自身多年丰富的临床经验，编著了本书，希望能对广大同仁提供具有参考价值的信息和实用的诊疗方法。

本书首先总体概括了现代肿瘤的诊断基础、治疗方法等内容；其次详细介绍了临床常见肿瘤疾病的诊断和治疗手段，包括甲状腺肿瘤、乳腺肿瘤、消化道肿瘤、骨肿瘤等相关内容。书中内容简明实用、论述详尽、资料新颖、图文并茂，对肿瘤疾病的诊断和治疗具有指导意义，适合我国各级临床医生尤其低年资实习医生阅读参考。

本书的参编者有参与临床实践多年的专家，也有参与肿瘤疾病诊疗的后起之秀，他们均为本书的最后出版付出了巨大的心血，在此一并表示最真诚的谢意。由于编者的精力有限且编写时间仓促，书中难免存在不当之处，敬请广大读者批评斧正。

编 者  
2018年4月

# 目 录

第一章 肿瘤总论	1
第一节 概述	1
第二节 肿瘤的病因	6
第三节 肿瘤的诊断	8
第四节 肿瘤的外科治疗	14
第五节 肿瘤介入治疗	19
第六节 肿瘤的化疗	21
第二章 肿瘤病理学概论	24
第三章 常见肿瘤的病理诊断	27
第一节 良性骨肿瘤	27
第二节 恶性骨肿瘤	39
第三节 肿瘤样病变	48
第四章 肿瘤的内科治疗	52
第一节 肿瘤内科治疗的原则和地位	52
第二节 肿瘤化疗的基础理论	54
第三节 肿瘤药物的疗效评价	57
第五章 肿瘤的放射治疗	59
第一节 放射治疗发展简史	59
第二节 放射治疗的基础	60
第三节 临床放射物理	61
第四节 放射生物学	64
第五节 放射治疗原则与实施	72
第六节 放疗反应及处理	73
第七节 影响放射治疗效果的因素	74
第六章 肿瘤的介入治疗	76
第一节 血管性介入治疗技术	76
第二节 非血管性介入治疗技术	79
第三节 肿瘤的介入放射治疗	82
第七章 甲状腺肿瘤	91
第一节 甲状腺癌的治疗	91
第二节 甲状腺癌的微创治疗	97
第八章 乳腺癌	102
第九章 食管癌	114
第十章 胃癌	126
第十一章 胆囊癌	138
第十二章 胰腺癌	143

第十三章 宫颈癌	152
第十四章 结肠癌	160
第十五章 直肠癌	167
第十六章 白血病	181
第一节 急性淋巴细胞白血病	181
第二节 急性髓细胞白血病	188
第三节 慢性淋巴细胞性白血病	192
第十七章 骨肿瘤	198
第一节 骨肉瘤	198
第二节 骨软骨瘤	200
第三节 骨巨细胞瘤	204
参考文献	208

## 肿瘤总论

### 第一节 概述

#### (一) 定义

肿瘤 (tumor, neoplasm) 是指机体内易感细胞在各种致癌因子的作用下, 引起的遗传物质改变, 包括原癌基因突变或扩增, 抑癌基因失活或缺失, 基因易位或产生融合性基因等, 导致细胞内基因表达失常, 细胞异常增生而形成的新生物。肿瘤细胞失去正常生长调节功能, 具有自主或相对自主生长能力, 当致癌因子停止后仍能继续生长。

#### (二) 肿瘤的性质

根据肿瘤的生长特性和对身体危害程度可将肿瘤分为良性肿瘤、恶性肿瘤以及介于良、恶性肿瘤之间的交界性或中间性肿瘤 3 种类型。

1. 良性肿瘤 是指无浸润和转移能力的肿瘤, ICD-0 编码为 XXXX/0。肿瘤通常有包膜包绕, 或周界清楚, 多呈膨胀性生长, 生长速度缓慢, 瘤细胞分化成熟, 对机体危害小, 经局部切除后一般不会发生局部复发。少数良性肿瘤或瘤样病变所发生的局部复发多因切除不净或病变的再生所致, 对局部不会造成破坏性, 经完整切除后仍可获得治愈。极少数在组织学上看似良性的肿瘤可发生远处转移, 但并无可靠的组织学指标来预测转移, 如发生于皮肤的富于细胞性纤维组织细胞瘤。

2. 交界性或中间性肿瘤 (borderline or intermediate tumor) 是指组织学形态和生物学行为介于良性和恶性肿瘤之间的肿瘤, ICD-0 编码为 XXXX/1。在临床实践中, 良、恶性难以区分的肿瘤并不少见, 这类肿瘤的诊断标准往往不易确定。因此, 在作交界性或中间性肿瘤的诊断时, 常需附以描述和说明。

交界性肿瘤又分为局部侵袭型 (locally aggressive) 和偶有转移型 (rarely metastasizing) 两种亚型。前者是指肿瘤可在局部形成侵袭性和破坏性生长, 并易发生局部复发, 但不具备发生转移的潜能, 临床上常需作局部扩大切除以控制局部复发; 后者是指肿瘤除在局部呈侵袭性生长外, 还具备转移的能力, 多转移至区域淋巴结和肺, 但转移率多小于 2%, 并无可靠的组织学指标可供来预测转移。

3. 恶性肿瘤 是指具有浸润和转移能力的肿瘤。肿瘤通常无包膜, 周界不清, 向周围组织浸润性生长, 生长速度快, 瘤细胞分化不成熟, 有不同程度的异型性, 对机体危害大, 常可因复发或转移而导致患者死亡。ICD-0 编码有两种, XXXX/2 代表原位癌或Ⅲ级 (高级别) 上皮内瘤变, XXXX/3 代表恶性肿瘤。

#### (三) 肿瘤的相关术语

1. 增生 (hyperplasia) 组织中正常细胞的细胞数目异常增多称为增生。增生的细胞形态正常, 无异型性。引起增生的刺激因子 (物理性、化学性或生物性) 一旦去除, 组织可以恢复到正常状态。

2. 化生 (metaplasia) 一种终末分化的细胞转化为另一种分化成熟的细胞称为化生。现已知化生的细胞实际上来自正常细胞中的储备细胞, 并非终末分化的正常细胞。在化生的基础上, 化生细胞发

生异型增生可进展为恶性肿瘤。

3. 分化 (differentiation) 从胚胎到发育成熟过程中, 原始的幼稚细胞能向各种方向演化为成熟的细胞、组织和器官, 这一过程称为分化。肿瘤可以看成是细胞异常分化的结果, 不同肿瘤中瘤细胞分化的水平不同。良性肿瘤细胞分化成熟, 良性肿瘤在很大程度上相似于其相应的正常组织, 如脂肪瘤中的瘤细胞相似于正常的脂肪细胞, 有时甚至难以区别, 平滑肌瘤中的瘤细胞与正常的平滑肌细胞极为相似。恶性肿瘤根据其瘤细胞分化程度的不同, 与其相对应正常组织的相似程度各异, 如脂肪瘤样脂肪肉瘤中的瘤细胞相似于正常的脂肪细胞, 而多形性脂肪肉瘤中的瘤细胞在形态上与正常的脂肪细胞却相差甚远。一般来讲, 恶性肿瘤可分为分化好 (well differentiated)、中分化 (moderately differentiated) 和分化差 (poorly differentiated), 或分为 I 级、II 级和 III 级。少数肿瘤分化太差, 以至于无法确定分化方向时, 称为未分化 (undifferentiated)。偶尔, 部分恶性程度较低或分化良好的恶性肿瘤在发展过程中出现分化差的区域, 提示肿瘤向高度恶性的肿瘤转化或发生去分化 (dedifferentiation), 如在原发或复发的隆突性皮纤维肉瘤中, 有时可见到类似成年型纤维肉瘤的区域, 发生于腹膜后的分化良好的脂肪肉瘤可发生去分化。

4. 间变 (anaplasia) 恶性肿瘤细胞失去分化称为间变, 相当于未分化。间变性肿瘤 (anaplastic tumor) 通常用来指瘤细胞异型性非常显著, 如间变性脑膜瘤、大细胞间变性淋巴瘤和间变性横纹肌肉瘤等。

5. 癌前病变 (precancerous lesion) 是恶性肿瘤发生前的一个特殊阶段, 所有恶性肿瘤都有癌前病变, 但并非所有的癌前病变都会发展成恶性肿瘤。当致癌因素去除以后, 可以恢复到正常状态。如致癌因素持续存在, 可演变成恶性肿瘤。癌前病变不同于癌前疾病 (precancerous disease), 前者不是一个独立疾病, 后者是一种独立的疾病, 如黏膜白斑、慢性炎症、慢性溃疡、结节性肝硬化、未降睾丸、结肠多发性腺瘤性息肉病、色素痣和着色性干皮病等。

6. 非典型性 (atypia) 指细胞学上的异常, 在炎症、修复性增生和肿瘤性病变中, 可出现不同程度的非典型性。

7. 异型增生 (dysplasia) 一种以细胞学异常和结构异常为特征的癌前病变。细胞学异常主要体现在细胞核上, 包括细胞核增大、核形不规则、核仁明显、核质比例增大和核分裂象增多; 结构异常包括细胞排列紊乱, 极性丧失。

8. 上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia) 或称上皮内瘤形成, 是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个方面的异常。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, 后者强调形态学的改变。上皮内瘤变涵盖的范围也比异型增生要广些, 通常还包括原位癌。

9. 原位癌 (carcinoma in situ) 又称上皮内癌 (intraepithelial carcinoma) 或浸润性前癌, 是指细胞学上具有所有恶性特点, 但尚未突破上皮基底膜的肿瘤。

10. 早期浸润性癌 (early invasive carcinoma) 癌细胞突破上皮基底膜或黏膜腺体, 但侵犯周围组织局限在一定范围内, 成为早期浸润性癌。早期浸润性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。早期浸润性癌发生转移的危险性小, 绝大多数能完全治愈。

(1) 早期宫颈癌: 指浸润性鳞状细胞癌的浸润深度在距基底膜 3mm 以内。

(2) 早期食管癌: 指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。

(3) 早期胃癌: 指癌组织仅累及黏膜层和 (或) 黏膜下层, 不论癌的大小和有否淋巴结转移。

(4) 早期大肠癌: 指癌组织穿过黏膜肌层, 累及黏膜下层, 但尚未侵及浅肌层。仅局限于黏膜层内的黏膜内癌仍包括在高级别上皮内瘤变中, 一般无淋巴结转移, 但浸润至黏膜下层的早期大肠癌 5% ~ 10% 可发生局部淋巴结转移。

(5) 早期肝癌: 单个癌结节或相邻两个癌结节直径之和 < 3cm。

(6) 早期肺癌: 经手术和病理证实的 I 期 ( $T_1N_1M_1$  或  $T_2N_0M_0$ ) 肺癌。

11. 浸润性癌 (invasive carcinoma) 突破上皮基底膜侵犯间质的上皮性恶性肿瘤。依据浸润的深

度分为早期癌、中期癌和进展期（晚期）癌。

#### （四）良性肿瘤和恶性肿瘤的区别

良性肿瘤和恶性肿瘤的区别主要依据于肿瘤的分化。此外，复发和转移也是重要的依据，但这些区别均具有相对性，如发生于皮肤的富于细胞性纤维组织细胞瘤和发生于唾液腺的多形性腺瘤可转移至肺，依据目前的常规组织学无法预测其转移潜能。有时良性肿瘤与恶性肿瘤的界限并非截然可分，故要判断肿瘤的良好、恶性绝非易事，需要长期工作经验的积累。良性肿瘤和恶性肿瘤的一般区别点参见表1-1。

表 1-1 良性肿瘤和恶性肿瘤的区别

	良性肿瘤	恶性肿瘤
生长速度	缓慢	快
生长方式	膨胀性	浸润性，破坏性
包膜	常有包膜	无包膜或包膜不完整，或为假包膜
色泽和质地	接近相应的正常组织	与相应的正常组织相差甚远
分化	好	差
细胞形态和组织结构	变异较小	有明显的异型性，排列紊乱或极性丧失
核分裂象	不易见到	明显增多
肿瘤性坏死	无	常有
复发和转移	一般无	常复发，易转移

#### （五）恶性肿瘤的病理分级和分期

1. 恶性肿瘤的病理分级 国际上普遍采用的是3级分级法，有些肿瘤采用4级或2级或不作进一步分级。

Broders 将鳞状细胞癌分成4级，代表由低到高逐步递增的恶性程度。Ⅰ级：未分化间变细胞在25%以下。Ⅱ级：未分化间变细胞在25%~50%。Ⅲ级：未分化间变细胞在50%~75%。Ⅳ级：未分化间变细胞在75%以上。这种分级法曾被普遍应用于其他肿瘤，但由于4级法较烦琐，现已普遍采用3级法。

以皮肤鳞状细胞癌为例，Ⅰ级：癌细胞排列仍显示皮肤各层细胞的相似形态，可见到基底细胞、棘细胞和角化细胞，并有细胞间桥和角化珠；Ⅱ级：细胞分化较差，各层细胞区别不明显，仍可见到角化不良细胞；Ⅲ级：无棘细胞，无细胞间桥，无角化珠，少数细胞略具鳞状细胞癌形态。3级法可用Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ级表示，也可用高分化、中分化和低分化表示。

种类型的腺癌也可根据其腺管结构和细胞形态分为3级。Ⅰ级的癌细胞相似于正常的腺上皮，异型性小，且有明显的腺管形成；Ⅱ级的癌细胞显示中等程度的异型性，有少量腺管形成；Ⅲ级的癌细胞异型性大，且无腺管形成，呈巢状或条索状生长。

神经胶质瘤（星形细胞瘤、少突胶质瘤、室管膜瘤）分为4级，Ⅰ级为良性，Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级分别为低度、中度和高度恶性。

畸胎瘤也分为4级，0级：全部组织分化成熟；Ⅰ级：有小灶性的胚胎性或未成熟组织；Ⅱ级：中等量胚胎性或未成熟组织，可见到核分裂象；Ⅲ级：大量胚胎性或未成熟组织，核分裂象多。

法国癌症中心联合会（French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, FNCLCC）根据软组织肉瘤的分化、有无肿瘤性坏死及其在肿瘤内所占的比例以及核分裂象的计数将其分为3级，详见表1-2和表1-3。

表 1-2 FNCLCC 评分及分级标准

组织学参数	评分
<b>I. 肿瘤分化</b>	
肉瘤与正常成人组织极其相似（如分化良好的脂肪肉瘤，低度恶性的纤维肉瘤、恶性周围神经鞘膜瘤、平滑肌肉瘤和软骨肉瘤）	1
组织学类型确定的肉瘤（如黏液性脂肪肉瘤，经典型纤维肉瘤和恶性周围神经鞘膜瘤，分化良好的恶性血管外皮瘤，黏液性和席纹状恶性纤维组织细胞瘤，黏液性软骨肉瘤，经典型血管肉瘤）	2
组织学类型不能确定的肉瘤（如差分化和上皮样恶性周围神经鞘膜瘤，巨细胞和炎症型恶性纤维组织细胞瘤，横纹肌肉瘤，滑膜肉瘤，差分化平滑肌肉瘤，圆细胞、多形性及去分化性脂肪肉瘤，骨外尤因肉瘤/外周原始神经外胚瘤，骨外骨肉瘤，腺泡状软组织肉瘤，上皮样肉瘤，透明细胞肉瘤，差分化/上皮样血管肉瘤，间叶性软骨肉瘤）	3
<b>II. 肿瘤性坏死</b>	
无	0
≤50%	1
>50%	2
<b>III. 核分裂象计数</b>	
0~9/10 高倍视野	1
10~19/高倍视野	2
≥20/高倍视野	3
<b>组织学分级</b>	<b>总分</b>
1	2, 3
2	4, 5
3	6, 7, 8

表 1-3 软组织肉瘤的 FNCLCC 分级

组织学类型	分级
分化良好的脂肪肉瘤	1
黏液性脂肪肉瘤	2
圆细胞脂肪肉瘤	3
多形性脂肪肉瘤	3
去分化脂肪肉瘤	3
分化良好的纤维肉瘤	1
经典型纤维肉瘤	2
差分化纤维肉瘤	3
分化良好的恶性周围神经鞘膜瘤	1
经典型恶性周围神经鞘膜瘤	2
差分化恶性周围神经鞘膜瘤	3
上皮样恶性周围神经鞘膜瘤	3
恶性蝶螺瘤	3
恶性颗粒细胞瘤	3
分化良好的恶性血管外皮瘤	2
经典型恶性血管外皮瘤	3
黏液性恶性纤维组织细胞瘤	2
经典型席纹状/多形性恶性纤维组织细胞瘤	3

续表

组织学类型	分级
巨细胞型/炎症性恶性纤维组织细胞瘤	3
分化良好的平滑肌肉瘤	1
经典型平滑肌肉瘤	2
差分化/多形性/上皮样平滑肌肉瘤	3
双相型/单相纤维型滑膜肉瘤	3
胚胎性/腺泡状/多形性横纹肌肉瘤	3
分化良好的软骨肉瘤	1
黏液性软骨肉瘤	2
间叶性软骨肉瘤	3
经典型血管肉瘤	2
差分化/上皮样血管肉瘤	3
骨外骨肉瘤	3
尤因肉瘤/原始神经外胚层瘤	3
腺泡状软组织肉瘤	3
上皮样肉瘤	3
恶性横纹肌样瘤	3
透明细胞肉瘤	3
未分化肉瘤	3

2. 恶性肿瘤的病理分期 国际抗癌联盟 (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) 建立了一套国际上能普遍接受的分期标准, 即 TNM (Tumor - Node - Me - tastasis) 分期, 其目的是: ①帮助临床医师制订治疗计划; ②在一定程度上提供预后指标; ③协助评价治疗效果; ④便于肿瘤学家之间相互交流。美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 与 UICC 在软组织肿瘤的分期上意见基本一致。

分期系统必须对所有不同部位的肿瘤都适用, 且在手术后获得病理报告予以补充。为此, 设立了两种分期方法: 临床分期 (治疗前临床分期), 又称 TNM 分期; 病理分期 (手术后病理分期), 又称 pTNM 分期。pTNM 分期是在治疗前获得的证据再加上手术和病理学检查获得新的证据予以补充和更正而成的分期。pT 能更准确地确定原发性肿瘤的范围, 浸润深度和局部播散情况; pN 能更准确地确定切除的淋巴结有无转移以及淋巴结转移的数目和范围; pM 可在显微镜下确定有无远处转移 (表 1-4)。

表 1-4 恶性肿瘤的 pTNM 分期

pT: 原发性肿瘤
pTx 原发性肿瘤不能评估
pT <sub>0</sub> 无原发性肿瘤证据
pTis 原位癌
pT <sub>1</sub> 、pT <sub>2</sub> 、pT <sub>3</sub> 、pT <sub>4</sub> 组织学上原发性肿瘤体积增大和 (或) 局部范围扩大
pN: 区域淋巴结
pNx 区域淋巴结不能评估
pN <sub>0</sub> 区域淋巴结无肿瘤转移
pN <sub>1</sub> 、pN <sub>2</sub> 、pN <sub>3</sub> 组织学上区域淋巴结累及增多
pM: 远处转移
pMx 远处转移灶不能评估

pM <sub>0</sub>	无远处转移
pM <sub>1</sub>	有远处转移 (根据转移部位可用下列字母表示: pul = 肺, OSS = 骨, hep = 肝, bra = 脑, lym = 淋巴结, pleu = 胸膜, per = 腹膜, ski = 皮肤, oth = 其他)
G:	组织病理学分级术
G <sub>x</sub>	分化程度不能确定
G <sub>1</sub>	分化好
G <sub>2</sub>	中等分化
G <sub>3</sub>	低分化
G <sub>4</sub>	未分化

(朱利楠)

## 第二节 肿瘤的病因

近年来,恶性肿瘤的总体发病情况在世界各国多呈上升趋势,估计到2015年,全世界肿瘤死亡人数可达900万,发病人数可达1500万,其中三分之二将发生在发展中国家。在我国,恶性肿瘤在不同地区分别列入第一位、第二位死因。肿瘤是一种体细胞遗传病,其发生是一个复杂的多步骤过程,是环境因素和遗传因素相互作用的结果,不同的肿瘤,环境因素和遗传因素所起的作用大小各异。

### (一) 遗传因素

随着肿瘤遗传学的研究,人们逐渐认识到肿瘤是一种遗传学疾病,其实质为原癌基因的活化和抑癌基因的失活,通过改变控制和调节正常细胞生长发育的协调性,导致细胞的恶性增生。癌变的复杂性体现在它是一个多因素、多基因和多途径的过程,相关基因的改变发生在癌变的每一阶段,它促进了具有生存优势克隆的选择性扩增及其恶性程度的提高。在不同类型的癌,甚至同一种癌的独立起源癌灶间,所发生遗传学改变的基因的种类、数目和顺序都可能是不同的,因而肿瘤的发生存在多种遗传学途径。癌基因是一大类基因族,通常是以原癌基因的形式普遍存在于正常基因组内,其在生物进化过程中高度保守,编码的蛋白质介导细胞生长、信号传递和核转录,调控机体的生长、发育和组织分化。已知的原癌基因有90多种,根据其功能不同可分为:①生长因子类,如编码血小板源性生长因子的c-sis基因;②生长因子受体类,如编码上皮生长因子受体的erbB基因;③主要在生长信号的传递和细胞分裂中发挥作用的蛋白激酶类,如编码酪氨酸蛋白激酶的src、abl、yes\_xfgr基因等;④使G蛋白结构发生改变,不能与细胞调节因子结合导致恶性转化的,如编码p21蛋白的ras基因;⑤主要参与基因的表达或复制的调控的DNA结合蛋白,如myc基因。原癌基因的活化是一个复杂的过程,有多种诱因可导致原癌基因的活化,如:①病毒的插入或染色体重排;②抑制因子的消除;③碱基序列突变。抑癌基因是人类正常细胞中所具有的一类基因,具有促使细胞的终末分化、维持遗传的稳定性、控制衰老、调节细胞生长、抑制蛋白酶、调节组织相容抗原、调节血管生成等作用。常见的有Rb1、WT1、p53、NF、MCC、DCC、APC和MEN-1。仅在少数遗传性肿瘤和遗传性肿瘤前疾病中起作用,特异性较高,多为实体瘤,如乳腺癌、结肠癌、肝癌、骨肉瘤、视网膜母细胞瘤、肾癌、神经纤维瘤病等。目前,细胞癌基因激活和抑癌基因的失活作用理论已用于解释各种环境因素(病毒、化学、物理等)的共同致癌机制。

### (二) 病毒因素

1911年Rous报道了白血病鸡的无细胞滤液可于健康鸡中诱发细胞表型相同的白血病,为病毒致癌的实验性研究奠定了基础。但直到1964年Epstein等从Burkitt淋巴瘤患者的淋巴母细胞中分离出疱疹病毒样颗粒,才真正开始了人类肿瘤病毒病因学研究。近年来随着科技迅猛发展,肿瘤病毒病因的研究已深入到分子机制水平。病毒按其所含核酸不同分为两大类:DNA病毒和RNA病毒。DNA病毒一般为水

平传播,病毒感染机体进入细胞后可有两种反应。一种为 DNA 病毒大量复制,同时细胞发生溶解死亡;另一种为 DNA 病毒整合于细胞内,通过编码转化蛋白,使细胞转化恶变。嗜肝 DNA 病毒科的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染和肝癌的发病有关;疱疹病毒科的 EB 病毒 (Epstein - Barr virus, EBV) 感染和 Burkitt 淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤,平滑肌肉瘤及胃癌的发病有关,人疱疹病毒 (human herpesvirus, HHV) - 8 感染和 Kaposi 肉瘤 (Kaposi's sarcoma, KS)、Castleman 病发病有关;乳头状病毒科的人乳头状病毒 (human papillomavirus, HPV) - 16, - 18, - 33, - 39 感染和肛门生殖器肿瘤、上呼吸道肿瘤的发病有关。

人类只有两类 RNA 病毒家族 (反转录病毒科和黄病毒科) 和肿瘤的发生有关,前者包括人 T 细胞白血病病毒 (human T - lymphotropic virus, HTLV) 和 HIV,后者包括丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)。RNA 病毒的复制过程可简略表示为 RNA→DNA→RNA→蛋白质,通过前病毒 DNA 整合到宿主细胞 DNA,参与病毒的复制、转录,并传递其遗传信息。外源性 RNA 病毒以水平传播方式感染宿主相应的细胞,并有病毒的复制和颗粒形成,但不引起宿主细胞的死亡。其中 HTLV - 1 直接介导成人 T 细胞白血病 (adult T - cell leukemia, ATL) 的发生,而 HIV 和 HCV 对肿瘤的发生只起间接作用。血清学检测证实 100% 的 ATL 患者携带 HTLV - 1,患者的白血病细胞中含有 HTLV - 1 原病毒,而患者体内其他细胞却不含有此原病毒,虽然 HTLV - 1 在 ATL 发生中的分子病理学机制还不明了,但是 HTLV - 1 基因组所编码的 Tax 蛋白和 p12<sup>1</sup> 蛋白通过和细胞蛋白的相互作用,在转录、细胞 - 细胞间调节、细胞增殖和凋亡中起重要作用。HIV - 1 和 HIV - 2 属于反转录病毒科的慢病毒属,感染人体后都可引起获得性免疫缺乏综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS),但现在绝大多数的 AIDS 患者是 HIV - 1 感染者。虽然 HIV 感染所致的免疫缺陷和肿瘤的发生相关,但现无证据支持 HIV 本身可直接导致肿瘤发生。AIDS 患者可伴发非霍奇金淋巴瘤 (non - Hodgkin's lymphoma, NHL)、KS、宫颈癌和肛管鳞癌,但这些肿瘤也和某些 DNA 病毒感染有关,如 HHV - 8、EBV 和 HPV。约 1% ~ 5% 的 HCV 患者可发展为肝癌,但有明显的地域性,在意大利、西班牙和日本,约 50% ~ 70% 的肝癌患者和 HCV 感染有关,而在中国主要和 HBV 感染相关。现在已可通过注射疫苗预防 HCV 感染,而对已感染的患者联合应用干扰素 -  $\alpha$  和利巴韦林可有效减低病毒复制,改善肝细胞的组织改变,其有效率为 50% ~ 80%。除了肝细胞, HCV 也可感染造血细胞,如淋巴细胞和 CD34<sup>+</sup> 前体细胞,感染者为 B 细胞 NHL 的高危人群。

### (三) 化学因素

自从 1775 年英国医师 Pott 发现扫烟囱工人的阴囊癌与多年接触煤烟灰和沥青有关,人们逐渐认识到肿瘤的发生和某些化学物质有关,并已被大量的体外实验和动物模型予以证实。化学致癌物通过引起基因的点突变、染色体易位、DNA 重排、DNA 缺失和 DNA 甲基化能力缺失,从而激活癌基因,并使抑癌基因失活,它具有明显的器官特异性。在动物和人类中已知有上百种化学致癌物。通过降低某些致癌物如己烯雌酚的摄入和特异性致癌物,例如氯乙烯、苯和芳香胺的接触,使肿瘤的发病率下降;并可通过给予某些肿瘤干预剂,如维 A 酸、抗雌激素药、花生四烯酸降低高危人群的肿瘤发病率。

在这中间吸烟和多种肿瘤的发病有关,如肺癌、喉癌、膀胱癌、食管癌、肾癌、口腔癌、胰腺癌和胃癌,且可能和白血病、宫颈癌、大肠癌、肝癌、前列腺癌、肾上腺癌、胆囊癌及甲状腺癌有关。吸烟者的肿瘤发生率较非吸烟者高 3 ~ 10 倍,在肺癌中甚至可高达 20 倍,且和吸烟的剂量和烟龄呈正相关,二手烟也可提高非吸烟人群肺癌的发病率。戒烟可降低肿瘤发生的危险性,在戒烟后的 2 年起患癌的危险度即开始下降,随着戒烟时间的延长其患癌的危险度逐渐下降。雪茄和烟斗可能要较香烟的危险性和成瘾性低,但有研究表明其也可提高肺癌、口腔癌、喉癌、肝癌、胰腺癌和膀胱癌的发病率。

### (四) 物理因素

物理致癌因素主要包括:电离辐射和紫外线。在自然界如土壤、岩石、植物和建筑材料中,广泛存在电离辐射,最常见的是氡。尽管理论上电离辐射可诱导各种类型的肿瘤,但某些器官、组织和细胞类型对电离辐射较敏感,最常见的为白血病、甲状腺癌、乳腺癌和肺癌,其次为唾液腺肿瘤、食管癌、胃

癌、结肠癌、肝癌、卵巢癌、膀胱癌、皮肤癌和中枢神经系统肿瘤。潜伏期的长短和发病概率受多种因素影响,包括受辐射时的年龄、剂量、宿主的易感基因及肿瘤类型,如白血病在受辐射后2年即可发生,4~8年时的发生率最高;而实体瘤的潜伏期可长达5~20年。现在低剂量射线广泛应用于医学诊疗,相关的放射学工作人员及接受放射诊疗的患者的安全性正越来越受到关注,特别是随着肿瘤放疗的发展,长期生存的患者逐渐增多,放疗后的继发肿瘤的报道逐渐增多。一组研究发现宫颈癌患者接受大剂量的放疗后其照射野区的膀胱癌、直肠癌、小肠癌、骨肿瘤的发病率较手术组的高,最早于放疗后2年即可发生第二原发肿瘤;另一组研究发现前列腺癌患者放疗后第10年起其照射野区的软组织肿瘤、膀胱癌和直肠癌的发病率较手术组提高。电离辐射致癌是由于放射线能量直接或间接通过细胞内的水分子产生自由基作用于DNA,导致碱基损伤, DNA链断裂。

紫外线 (ultraviolet, UV) 根据波长可分为 UVC (240~290nm)、UVB (290~320nm) 和 UVA (320~400nm)。太阳产生的 UVC 在大气层中已被吸收,并没有到达地球,而导致皮肤癌的是太阳光中的 UVB 和 UVA。UVB 和 DNA 相互作用可引起一系列的分子学改变,最常见的是相邻的嘧啶形成二聚体,其中环丁烷二聚体和 6-4 光产物具有强烈的致癌性和致突变性。UVA 很少被大气层吸收,可作用于皮肤,但 DNA 和蛋白质很少吸收 UVA,主要是通过和生色团相互作用后间接导致 DNA 损伤,但是已证明它有致癌性。因而皮肤癌常见于暴露于日光的部位,如头颈和手臂。

虽然石棉纤维是一化学物质,由于其致癌作用主要是由于它和细胞间的物理作用,而不是化学作用,所以现在将其归入物理致癌物。石棉是纤维结晶后形成的硅酮,可致间皮瘤。有石棉接触史者间皮瘤的发病率可高达2%,且肺癌、咽部肿瘤、喉癌、肾癌、食管癌和膀胱癌的发病率亦有所上升。石棉纤维通过引起双链断裂、突变和染色体损伤导致 DNA 损伤,同时还可影响有丝分裂和染色体分离,从而形成异倍体;同时石棉还可诱导炎症反应,导致细胞因子的释放,从而促进细胞的生长和克隆的选择。

(朱利楠)

### 第三节 肿瘤的诊断

#### (一) 细胞学诊断

1. 方法 正确采集肿瘤细胞是诊断的先决条件,也是提高确诊率的关键。采集样本要尽可能从疾病处直接取样方能代表主要病变。采集方法要安全、简便,患者不适感小,并不至引起严重的并发症或促进肿瘤播散。

(1) 脱落细胞学检查:对体表、体腔或与体表相通的管腔内的肿瘤,利用肿瘤细胞易于脱落的特点,取其自然脱落或分泌排出物,或利用特殊器具吸取、刮取、刷取表明细胞进行涂片检查,也可在冲洗后取冲洗液或抽取胸、腹离心沉淀涂片检查。用于脱落细胞学检查的标本有痰液、尿液、乳头排液、阴道液涂片;宫颈刮片、鼻咽涂片、管拉网涂片、各种内镜片。抽取胸腔积液、腹腔积液、心包积液和脑脊液离心涂片;支气管冲洗液沉淀涂片。

(2) 穿刺细胞学检查:用直径<1mm的细针刺入实体瘤内吸取细胞进行涂片检查。对浅表肿瘤可用手固定肿块后直接穿刺,如淋巴结、唾液腺、甲状腺、乳腺、前列腺以及体表软组织等处的肿块穿刺。对深部肿瘤则需在B超或CT扫描引导下进行穿刺,如肺、纵隔和腹腔等处的肿块穿刺。

(3) 涂片制片:取材后立即涂片,操作应轻巧,避免损伤细胞,涂片须厚薄均匀。涂片后应在干燥前立即置于95%乙醇或乙醇乙醚(各50%)固定15分钟,以保持良好的细胞形态,避免自溶变形。常用的染色方法有苏木精伊红法(HE)、巴氏法(Papanicolaou)和瑞氏法(Wright)等,应用薄层涂片和自动染色技术可获得背景清晰的高质量涂片,且可以对玻片进行自动扫描来区分出正常或异常改变。

2. 诊断报告 如下所述。

(1) 三级法:分阳性、可疑和阴性。阳性为找见肯定的癌细胞,临床医师可依据细胞学报告行手

术切除或化学治疗；可疑为找见难以确认的异型细胞，临床医师应重复细胞学检查或做活检，如临床表现和 X 线影像强烈提示恶性，也可进行治疗；阴性为仅找见正常或炎症细胞。

(2) 四级法：分为阳性、可疑、非典型性和阴性。非典型性属于狭义的癌前病变中见到细胞，在细胞学诊断中还可能包括异型显著的炎症变性细胞，甚至数量很少、形态不典型的癌细胞。非典型细胞的临床意义不明确，需进一步检查，不能单独依据此结果进行治疗。

(3) 五级法：Ⅰ级为无异型或不正常细胞；Ⅱ级为细胞学有异型，但无恶性证据；Ⅲ级为细胞学怀疑为恶性，但不能肯定；Ⅳ级为细胞学高度怀疑为恶性；Ⅴ级为细胞学确定为恶性。

(4) Bethesda 系统分级法：用于宫颈和阴道涂片，采用巴氏染色法的诊断报告。

WHO 推荐细胞学报告应采用诊断名称，如有可能还应说明类型（鳞癌、腺癌、小细胞癌等），不宜采用数字式分级诊断。细胞学诊断报告力戒或避免诊断过头，而阴性报告决不能解释为没有肿瘤。

3. 应用 肿瘤的细胞学诊断阳性率较高，对宫颈癌、食管癌和淋巴结转移癌的诊断阳性率可高达 90% 以上，对乳腺癌、肺癌、肝癌和淋巴瘤的诊断阳性率也可高达 80% ~ 90%。多数病例通过细胞学检查还可确定肿瘤的组织学类型。

细胞学检查还适用于宫颈癌和食管癌的普查；也可用来观察女性内分泌激素水平的变化，指导乳腺癌患者术前化疗；以及了解癌症患者的放疗反应和食管癌癌前病变及其演变过程的前瞻性研究等。

细胞学检查取材方便，所需设备较简单，操作、制片和检查过程快速，给患者造成的痛苦小，易于推广和重复检查，是一种较为理想的肿瘤诊断方法。然而，肿瘤的细胞学诊断有一定的局限性，阴性结果并不能否定肿瘤的存在；深部肿瘤如肝癌、肺癌、胰腺癌和肾癌等，常难以取得较为理想的标本，早期食管癌、贲门癌和肺癌，尽管拉网或痰液细胞学检查为阳性，因影像学检查不能显示出肿瘤的部位，难以精确定位而影响治疗，还需进一步做内镜检查确定肿瘤的部位。

## (二) 病理学诊断

所有的病变组织均应送病理检查，绝对不允许将标本丢弃，以致延误病情而影响诊断。如本院或本地无病理科时，应及时将标本送外院或外地申请病理检验。路程遥远又不能很好地使标本保持在新鲜状态时，可事先将标本固定在 10% 的中性福尔马林固定液中，以避免标本腐败或干枯。

1. 标本的获取 如下所述。

(1) 空心针活检标本：空心针活检 (core-needle biopsy, CNB) 是采用套管类活检针采集约 1mm × 10mm 的细长组织条，适用于位于深部的软组织肿瘤。CNB 采集的组织量虽比采用 FNA 者多，但对病理诊断来说仍有相当大的难度，特别是在未取到肿瘤性的组织时。过去认为，空心针活检可能会引起血肿形成或导致肿瘤播散，这一观点现在看来似无根据。与开放式活检对照性研究显示，90% 的病例通过空心针活检能确定组织学类型及分级。在 CT 引导下 CNB 将会得到比较广泛的应用。

(2) 切取活检标本：切取活检 (incisional biopsy) 是采用手术方法切取的小块肿瘤组织。切取活检适用于肿瘤体积较大或位置较深的部位，如位于躯干或四肢等部位的巨大肿瘤。切取活检的目的在于获取肿瘤组织并得到明确的病理诊断，以便选择下一步治疗方案。

(3) 切除活检或摘除标本：切除活检或摘除 (excisional biopsy or enucleation) 是采用手术方法切除整个肿瘤组织，常附带少量正常的周边组织。切除活检或摘除适用于位置浅表、体积较小的肿瘤，对多数良性肿瘤而言，多能达到诊断和治疗的双重目的，对恶性肿瘤则根据肿瘤的病理类型决定下一步的治疗方案，如补行局部扩大切除等。

(4) 咬取活检标本：咬取活检 (bite biopsy) 标本是采用咬检钳咬取的少量肿瘤实质。咬取活检适用于暴露、有破溃的浅表肿瘤。

(5) 手术切除标本：是经外科手术切除的标本，包括局部切除标本、局部扩大切除标本、间室切除 (compartmentectomy) 标本、根治性切除标本和截肢 (amputation) 标本等多种类型。

无论选择何种活检方法，均以不导致肿瘤播散为原则，除手术中予以保护措施外，活检后如考虑肉瘤可能，应及时应用化疗药物预防。

2. 标本的处理 对于各种活检标本应全部送病理检查，其他检查可待根治性切除以后再做。对于

手术标本，特别是恶性肿瘤，如肿瘤的体积相对较大（如 $>1\text{cm}$ ），建议在肿瘤尚处于新鲜时，在不影响病理诊断的前提下，在无菌状态下切取少量肿瘤组织，存入组织库，以备日后所需。如需做电镜检测，则还需切取 $1\text{mm}^3$ 的组织块，并及时固定在戊二醛固定液中。然后将标本及时固定在甲醛固定液中。在标本固定前，外科医师除对标本进行拍摄外，应对标本作适当标记，特别是提供病变的解剖方向，包括上、下、内、外切缘和基底切缘，并记载于病理申请单上。

病理科医师在接受标本后，应拍摄标本的大体形态，标本旁应附带标尺。对所有的小标本应用染料（如印度墨汁或碳素墨汁）标识。对手术切除标本应标识出各个切缘，并用染料标识（如宫颈锥形切除标本和前列腺切除标本），并测量离肿瘤最近切缘的距离。观察肿瘤的外观形状，包括形状、色泽、有无包膜和周界情况，测量肿瘤的大小（长径 $\times$ 横径 $\times$ 纵径）并记录。沿肿瘤的最大径纵行切开以暴露最大切面，观察切面情况，包括色泽、质地、有无出血、坏死、囊性变、钙化和骨化，若有坏死，应估算坏死的范围在整个肿瘤中所占的百分比。

### 3. 标本的取材 如下所述。

（1）活检小标本：对内镜和穿刺活检的标本应全部包埋，如组织太小，可用染料标识，并用软纸或细纱布包好，以防脱水过程中丢失。对活体小组织或小标本，取其最大剖面，注意连带四周切缘，剩余部分留存备查或必要时补取材。

（2）手术大标本：依据各种脏器或组织的取材规范进行，可参考《中国常见肿瘤诊治规范》、《阿克曼外科病理学》或相关书籍，必须做好详细的记录。有条件者，可对所取材的标本进行拍摄或复印，并标明各自的取材部位。也可对标本描绘简图，并标明具体的取材部位。对取材部位较多者或附有区域淋巴结者，可采用编号，并注明各编号所代表的组织，常用者有英文字母和阿拉伯数字，例如2012-1A、2012-1B、2012-1C……，或2012-1（1）、2012-1（2）、2012-1（3）……。对骨化明显的组织或骨肿瘤，在取材前可经脱钙处理。对伴有坏死的肿瘤组织，在取材前应估算坏死的区域在整个肿瘤中所占的比例，取材时不仅要取肿瘤的实性区域，也要取肿瘤连带坏死的区域。

### 4. 病理切片的类型 如下所述。

（1）常规石蜡切片：是病理学中最常用的制片方法。各种病理标本固定后，经取材、脱水、浸蜡、包埋、切片、染色和封片后光镜下观察。全部制片过程一般1天左右完成，3天内就可以做出病理诊断。石蜡切片的优点是取材广泛而全面，制片质量稳定，阅片清晰，适用于钳取、切取和切除等各种标本的组织学检查。

（2）快速石蜡切片：将上述常规切片过程简化，在加温下进行。通常用甲醛固定，丙酮脱水和软石蜡浸蜡后包埋、切片、染色和封片后光镜下观察。整个制片过程仅20分钟左右，约30分钟即可做出病理诊断。缺点是制片质量不易掌握，现多已被冷冻切片代替。

（3）冷冻切片：整个切片过程在恒冷箱内进行，制片质量稳定良好，接近于常规石蜡切片，出片速度快，仅需15分钟左右即可出片并做出病理诊断。

（4）印片：将玻片与肿瘤组织接触制成印片，做出快速诊断，此法可与冷冻切片同时应用，以提高确诊率，也可作为无法进行冷冻切片时的应急措施。

5. 病理诊断报告 组织学诊断应包括标本类型、大体形态、组织学类型或亚型、病理分级、浸润深度、脉管（血管和淋巴管）、神经侵犯情况及各组淋巴结转移情况，切除标本的切缘和（或）另送切缘有无肿瘤累及等情况。对于罕见或特殊类型的肿瘤、交界性肿瘤或生物学行为不明确的肿瘤，应加以备注，或提供参考文献，以供临床参考。部分病例的诊断报告中还需包括特殊检查（免疫组织化学、电镜、分子病理学等）的结果和相关解释。病理学报告还提供恶性肿瘤的预后相关性指标（癌基因、抑癌基因的表达情况和增殖活性等），以及供临床进一步治疗选择的指标，如ER、PR、c-erbB2、CD20、MUM-1和CD117等表达情况。

## （三）肿瘤病理诊断的辅助技术

1. 特殊染色 ①苦味酸-酸性品红染色（Van Gieson, VG）：用来区分胶原纤维和肌纤维，结果：胶原纤维呈鲜红色，肌纤维、细胞质和红细胞呈黄色，细胞核呈蓝褐色或棕蓝色。②Mallory三色染色：

胶原纤维、网状纤维呈深蓝色，黏液、软骨和淀粉样物质呈淡蓝色，肌纤维呈鲜艳的红色或粉红色，胞核呈蓝黑色。③Masson 改良三色染色：主要用于鉴别胶原纤维和肌纤维，尤适用于平滑肌肿瘤的诊断，结果：平滑肌纤维染成红色，而胶原纤维呈蓝色，细胞核呈蓝褐色。④弹力纤维染色：用来显示皮肤组织中弹力纤维的变化（如增生、卷曲、变性和崩解）、观察心血管疾病中弹力纤维的变化（如异常增多、弹力板变性、增厚、崩解、断裂或发生灶性破坏等）。在软组织肿瘤中，主要用来证实弹力纤维瘤。⑤网状纤维染色：可用来鉴别癌和肉瘤，前者网状纤维围绕在癌细胞巢的周围，巢内癌细胞周围无网状纤维分布，后者则围绕在瘤细胞之间。此外，网状纤维染色还多用来显示一些特殊的排列结构（巢团状、器官样、腺泡状、血管外皮瘤样和管腔样），这些结构可分别出现在“滑膜”肉瘤、透明细胞肉瘤、副神经节瘤、腺泡状软组织肉瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、血管外皮瘤、具有血管周上皮样细胞分化的肿瘤（PEComa）和上皮样血管肉瘤等。⑥Mallory 磷钨酸苏木素染色：也称 PTAH 染色（phosphotrichrome acid-hematoxylin），能显示骨骼肌细胞中的横纹，用于辅助诊断横纹肌瘤、横纹肌肉瘤和一些含有横纹肌母细胞分化的肿瘤。⑦黏液染色：可显示糖原和中性黏液物质。如肿瘤内含有糖原和中性黏液，过碘酸雪夫那（Periodic-acid-Schiff, PAS）染色可呈阳性反应，前者能被淀粉酶消化。软组织肿瘤中能显示 PAS 阳性的肿瘤包括横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、间皮瘤、透明细胞肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、骨外尤因肉瘤和具有血管周上皮样细胞分化的肿瘤等。在腺泡状软组织肉瘤的瘤细胞内可见到具有特征性的 PAS 阳性、耐淀粉酶消化的菱形或针状结晶物。在卡波西肉瘤和肝胚胎性肉瘤中，于细胞内外均可见到 PAS 阳性并耐淀粉酶消化的嗜伊红小体，恶性横纹肌样瘤中的胞质内玻璃样内含物或包涵体，PAS 染色也可呈阳性反应。⑧脂肪染色：常用油红 O、苏丹Ⅲ或苏丹黑来显示细胞内的脂质。除脂肪肉瘤中的脂肪母细胞外，纤维黄色瘤、幼年性黄色肉芽肿和黄色瘤中的泡沫样组织细胞也可呈阳性反应。⑨其他：Masson Fontana 银染色可用来区别含铁血黄素和黑色素颗粒，刚果红和甲基紫染色可显示组织和脏器中的淀粉样变性以及淀粉样瘤中的淀粉样物质，Giemsa 染色显示肥大细胞胞质内的颗粒，嗜铬细胞染色可用来显示嗜铬细胞瘤胞质内棕黄色的颗粒。

2. 电子显微镜 电子显微镜能观察到细胞的超微结构，不仅能观察到细胞质内的细胞器和分泌颗粒，还能观察到细胞膜表面特殊结构和细胞间的连接结构，对肿瘤的诊断和鉴别诊断有一定的辅助价值。主要用于：①区别分化差的鳞癌和腺癌：鳞癌有发育良好的桥粒和张力微丝，腺癌有微绒毛、连接复合体、细胞质内黏液颗粒或酶原颗粒；②区别分化差的癌和肉瘤：癌有细胞连接和基底膜；③无色素性黑色素瘤：细胞质内存在黑色素小体和前黑色素小体；④区别肺腺癌和间皮瘤：间皮瘤有很大细长的微绒毛，细胞质内不含黏液颗粒或酶原颗粒；⑤神经内分泌肿瘤：细胞质内可见不同类型的神经内分泌颗粒；⑥软组织梭形细胞肿瘤和小圆形细胞肿瘤的鉴别诊断；⑦其他：如在朗格汉斯细胞组织细胞增生症中能见到特征性的 Birbeck 颗粒，精原细胞瘤中可见显著的核仁丝。

3. 免疫组织化学 依据抗原-抗体特异性结合原理，用已知抗体检测肿瘤组织和细胞内是否存在相应抗原的方法。在肿瘤病理学诊断中的应用主要有以下几种：①差分化恶性肿瘤的诊断和鉴别诊断：应用 cytokeratin（上皮性）、vimentin 等（间叶性）、LCA（淋巴细胞性）、S100 蛋白和 HMB45 可将癌、肉瘤、淋巴瘤和恶性黑色素瘤区分开来；②确定转移性恶性肿瘤的原发部位：实际应用比较有限，目前仅限于甲状腺癌（TG）、前列腺癌（PSA）、肝癌（AFP, Hepa）和精原细胞瘤（PLAP）等少数几个恶性肿瘤；③淋巴造血系统肿瘤的分类：确定霍奇金或非霍奇金淋巴瘤，在非霍奇金淋巴瘤中，再根据相应的抗体确定 B 细胞性（CD20）、T 细胞性（CD3）、间变性（CD30, ALK1）或 NK 细胞性（CD56），并具体分出若干亚型；④协助临床进一步治疗的指标：如乳腺癌患者 ER 和 PR 阳性，应用内分泌治疗（他莫昔芬），c-erbB2 阳性表达为 ++ + 者应用赫赛汀，胃肠道间质瘤 CD117 阳性者应用格列卫，多药耐药基因产物 P170 表达提示肿瘤对化疗药物有耐药性等；⑤内分泌肿瘤的激素测定：用于诊断和分类内分泌肿瘤；⑥探讨肿瘤的分化方向：如伴有血管周上皮样细胞分化的肿瘤（PEComa），除可表达 actin 外，还表达色素性标志物；⑦探讨肿瘤与某些病毒的关系：如鼻咽癌、鼻腔 NK 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤和 EBV 相关性平滑肌肉瘤与 EBV 的关系，卡波西肉瘤与人类疱疹病毒 8（HHV8）的关系，宫颈 CIN 与人类乳头状瘤病毒（HPV）的关系，肝癌与 HBV 的关系等；⑧肿瘤的预