

藥學系二年級 病理學

應用病理學

Neoplasia

腫瘤

醫學系 病理學科

鄭建睿

學習目標

1. 瞭解腫瘤的定義與命名。
2. 瞭解良性腫瘤與惡性腫瘤的分別。
3. 瞭解惡性腫瘤的分級(grade)與分期(stage)。
4. 瞭解良性腫瘤與惡性腫瘤所造成的臨床問題。
5. 瞭解腫瘤生成的原因與分子機制。
6. 瞭解腫瘤與特定致癌因子的相關性。

(A) Neoplasia 腫瘤

Neoplasia：新生物

Tumor：由發炎或其他情況所引起

Cancer：專指惡性腫瘤，

特別是惡性的表皮性腫瘤

(A) Neoplasia 腫瘤

(1) 定義： Neoplasia 是一個組織團塊，
它的生長速度超過周邊正常組織，
在移除造成腫瘤的刺激物之後，
它仍然繼續保持過度生長。

(A) Neoplasia 腫瘤

(2) 特色:

- (a) 腫瘤細胞通常與發生地點的細胞類似
- (b) 腫瘤細胞會繼續執行一些母器官之功能
- (c) 大部份的腫瘤有組織學上的結構異常
- (d) 腫瘤細胞有可遺傳的基因改變
- (e) 腫瘤細胞仍然需依賴宿主與其血流供應
- (f) 惡性腫瘤有局部侵犯或轉移之傾向

(B) 腫瘤命名(Nomenclature)：

腫瘤的兩個基本成分：

增殖的腫瘤細胞

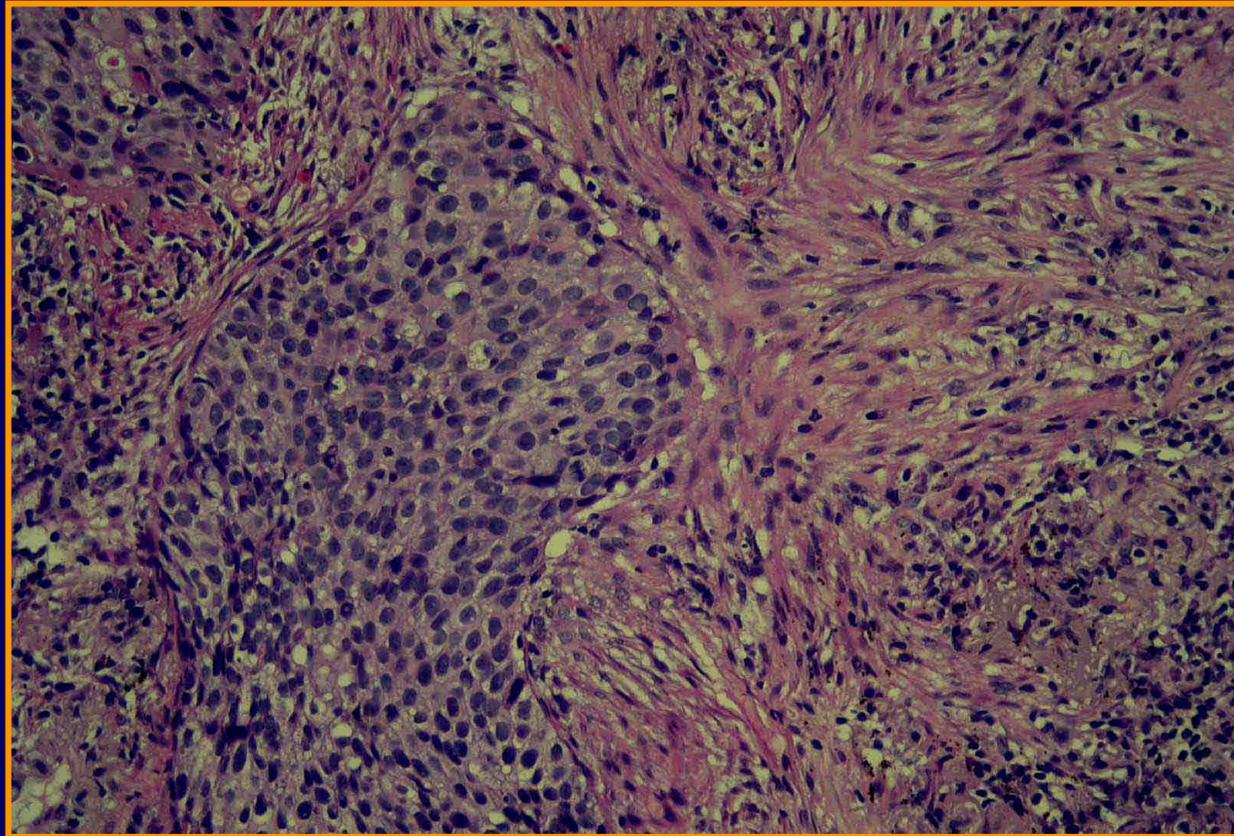
和支撐腫瘤細胞的間質

腫瘤的命名以增殖的腫瘤細胞來命名

Desmoplasia (纖維組織發生改變)：

是由於惡性腫瘤侵犯而造成

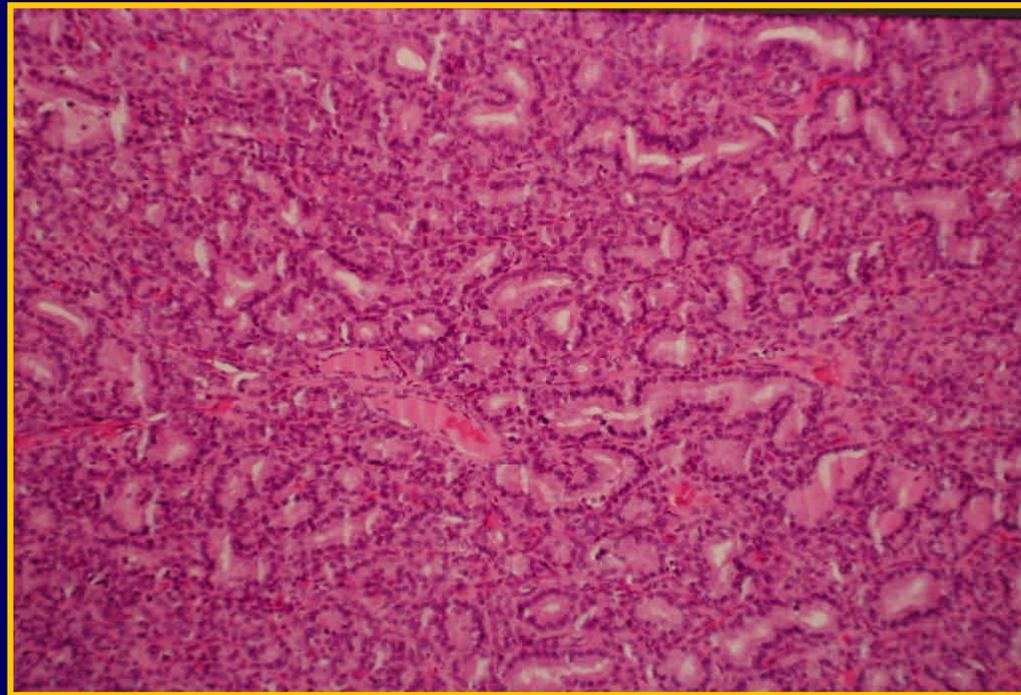
豐富膠原纖維性沈積



腫瘤命名(Nomenclature)：

(1) 瘤：(-oma)意思是“良性腫”

表皮性腫瘤：adenoma (腺瘤)



一些形容詞用以描述特有形態：

papilloma (乳突瘤)，**cystadenoma (囊腺瘤)**



間質性腫瘤：

Fibro- **fibroblasts**(纖維母細胞)

Fibroma (纖維瘤)

Chondro- **cartilage** (軟骨)

Chondroma (軟骨瘤)

Osteo- **osteoblasts** (骨細胞)

Osteoma (硬骨瘤)

Lipo- **fat** (脂肪)

Lipoma (脂肪瘤)

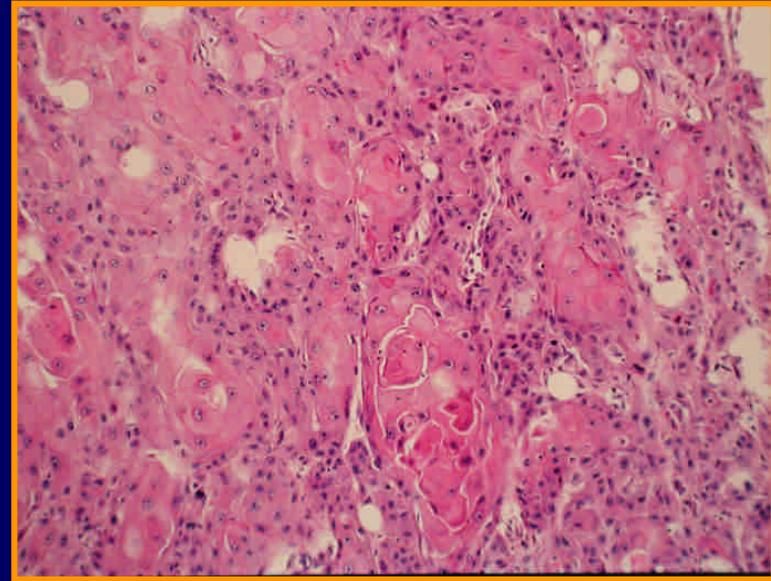
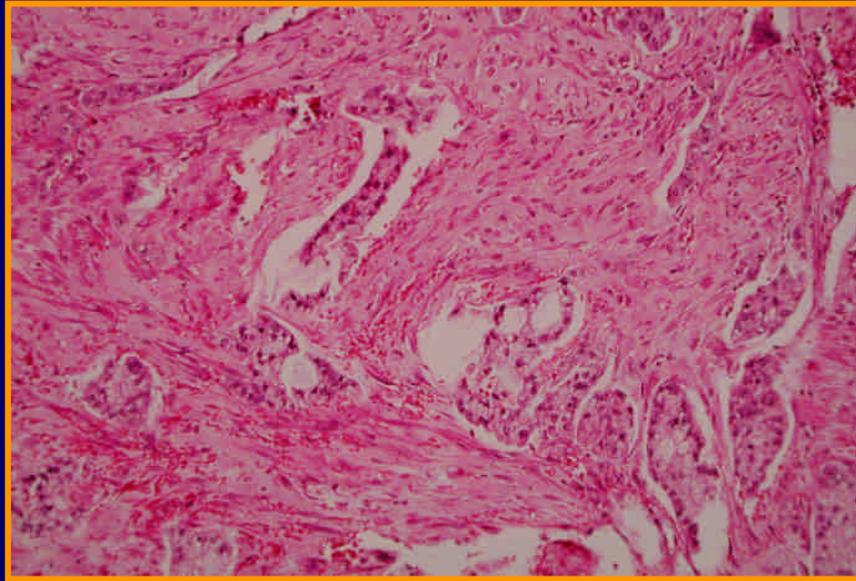
Leiomyo- **smooth muscle** (平滑肌)

Leiomyoma (平滑肌瘤)

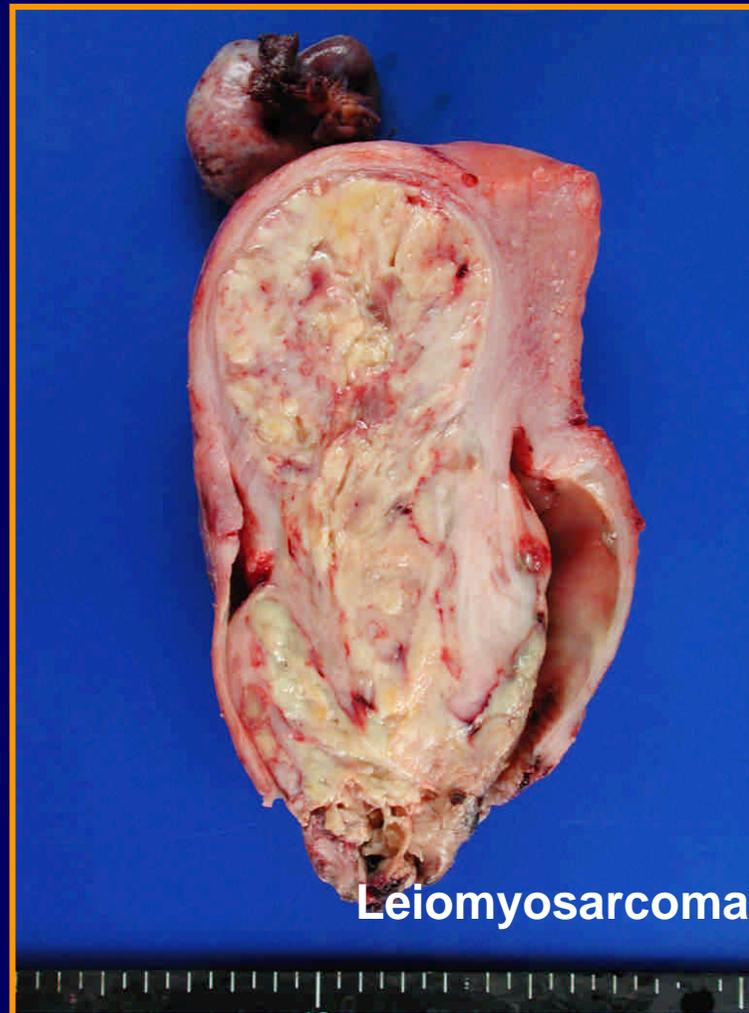
有些Non – neoplasia的情況也使用：
granuloma (肉芽腫)，hematoma (血腫)

(2) 癌：(- carcinoma) 表示惡性的表皮癌

Adenocarcinoma (腺癌)，**squamous cell carcinoma (鱗狀細胞癌)**



(3) 肉瘤：(- sarcoma) 惡性間質組織腫瘤
Fibrosarcoma (纖維肉瘤)，
Leiomyosarcoma (平滑肌肉瘤)



(4) 一些惡性腫瘤使用良性的名字:

如:

Lymphoma (淋巴瘤)

Malignant lymphoma

Astrocytoma (星狀細胞瘤)

Hepatoma (肝癌)

Hepatocellular carcinoma

Melanoma (黑色素細胞瘤)

Malignant melanoma

Seminoma (精細胞瘤)



Melanoma



Seminoma



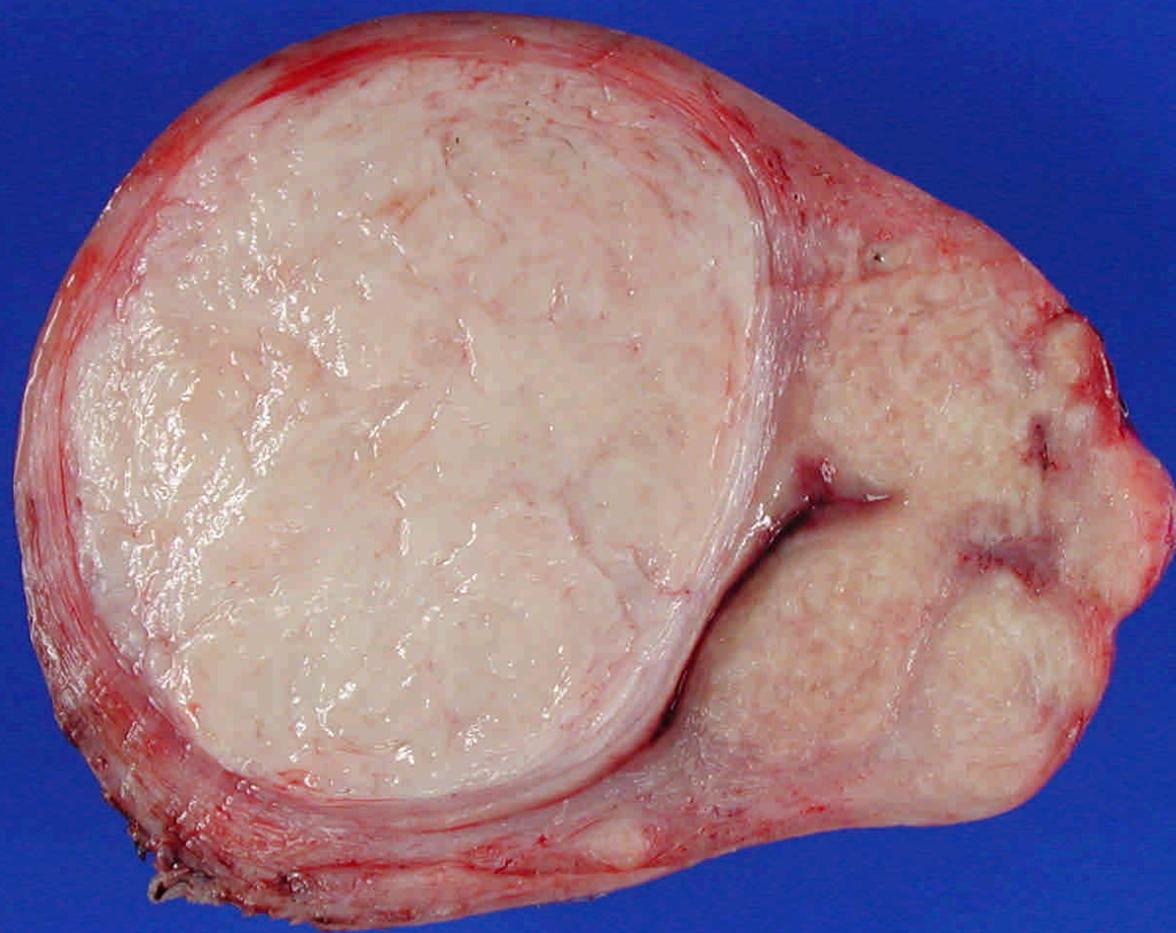
(C) 良性腫瘤與惡性腫瘤的分別：

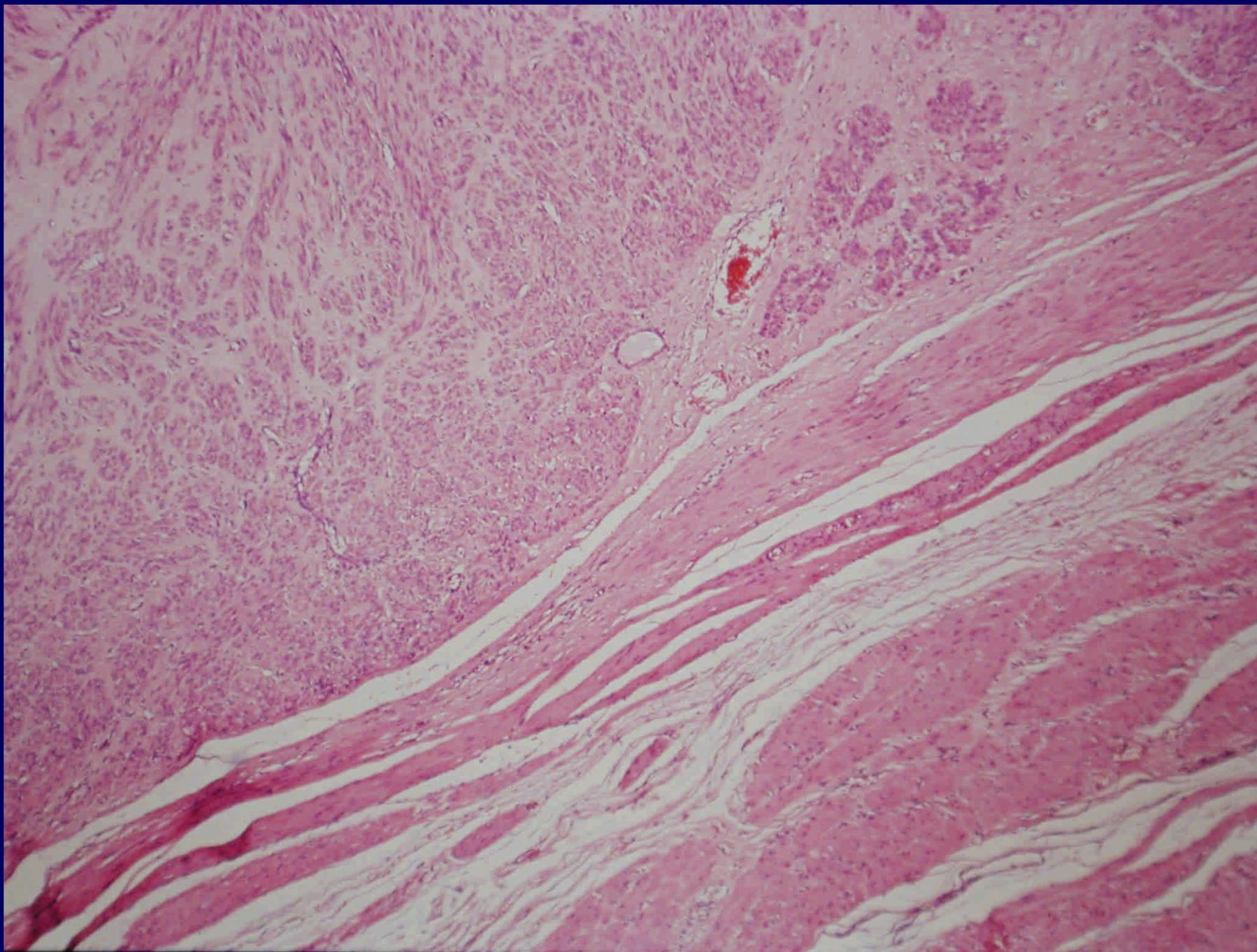
(1) 顯微鏡下觀察分化的程度：

每個細胞形態與腫瘤結構可能是

分化良好 (well-differentiated) -- 預後較好

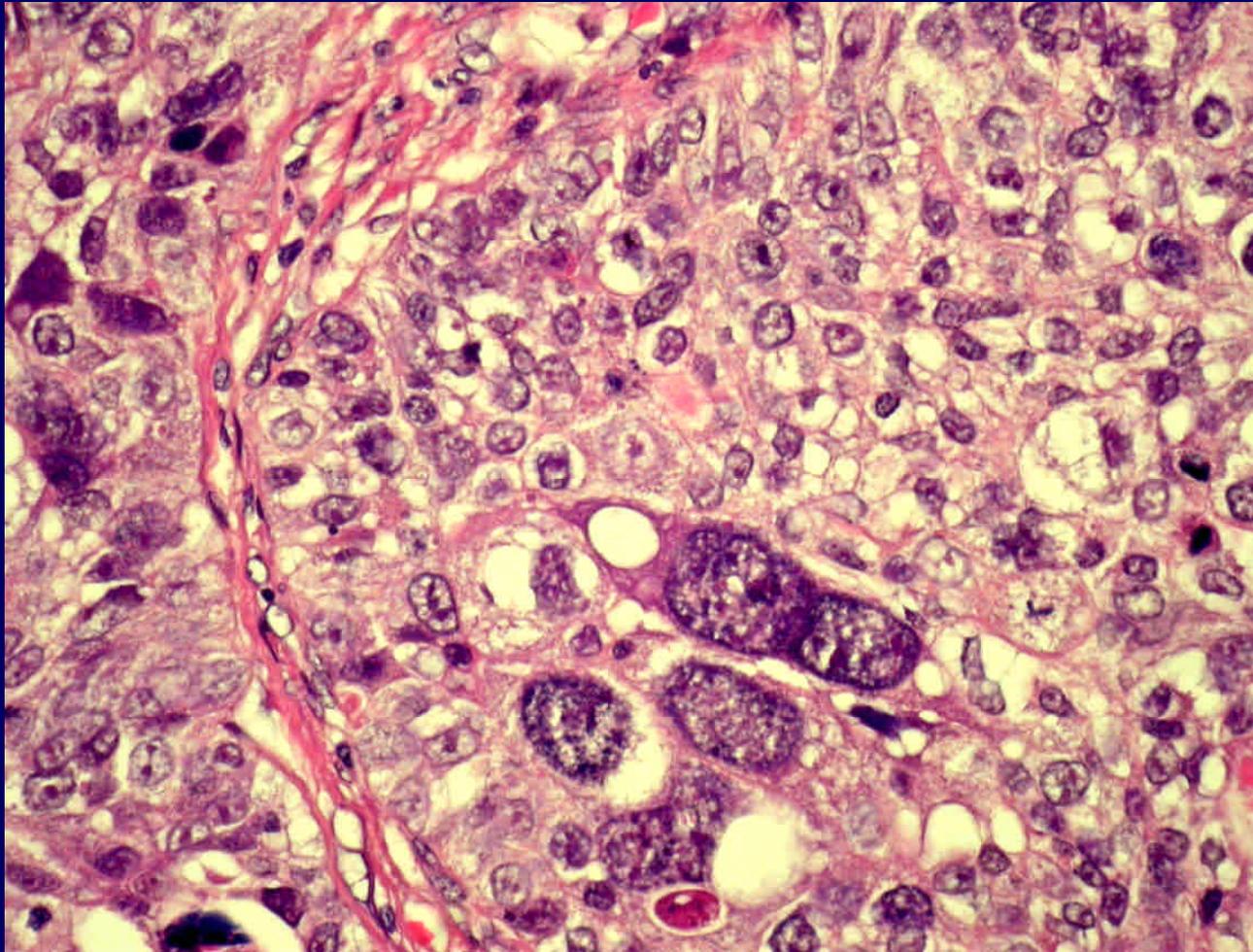
分化不佳 (poorly-differentiated or
anaplastic) -- 預後不佳



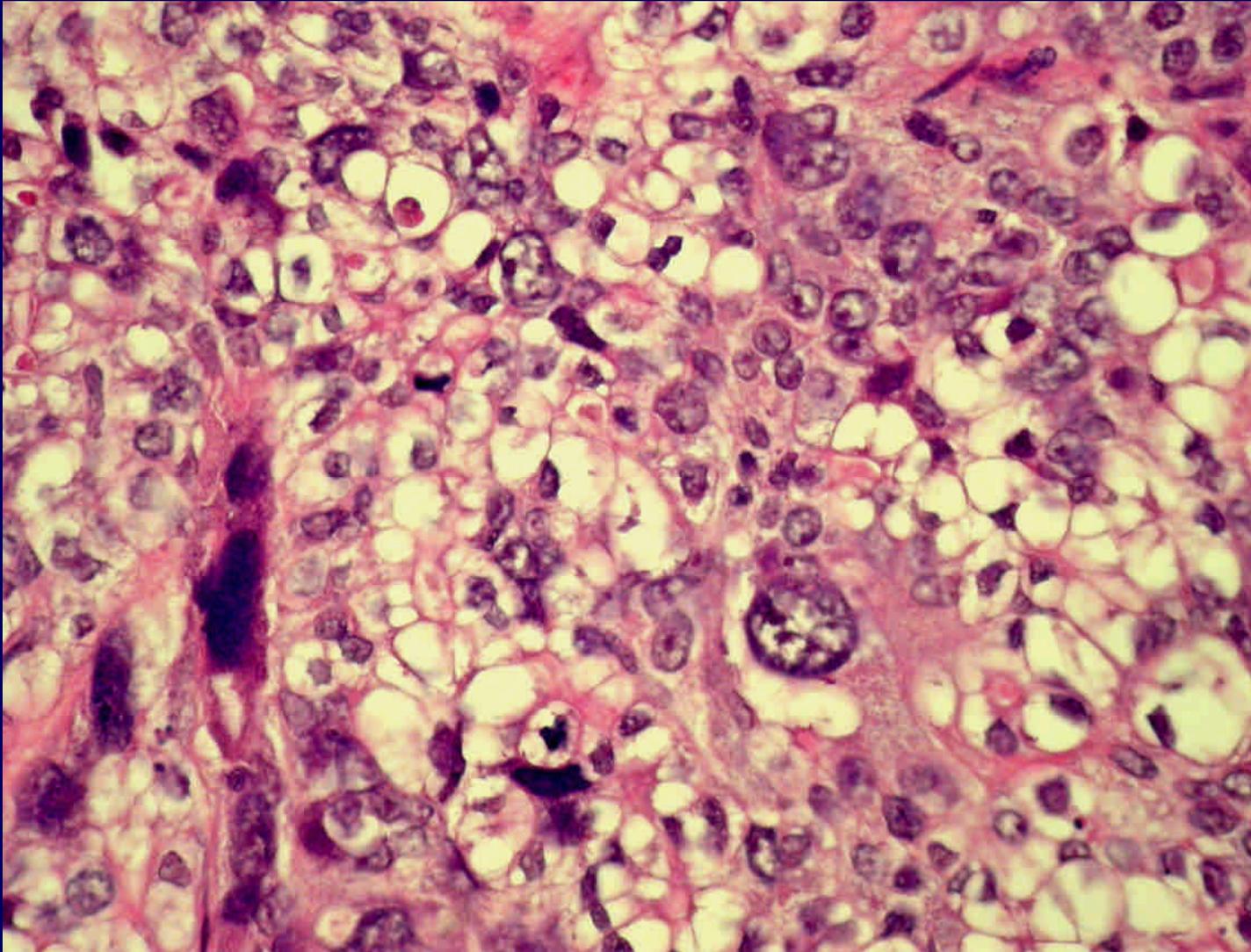


惡性細胞的形態:

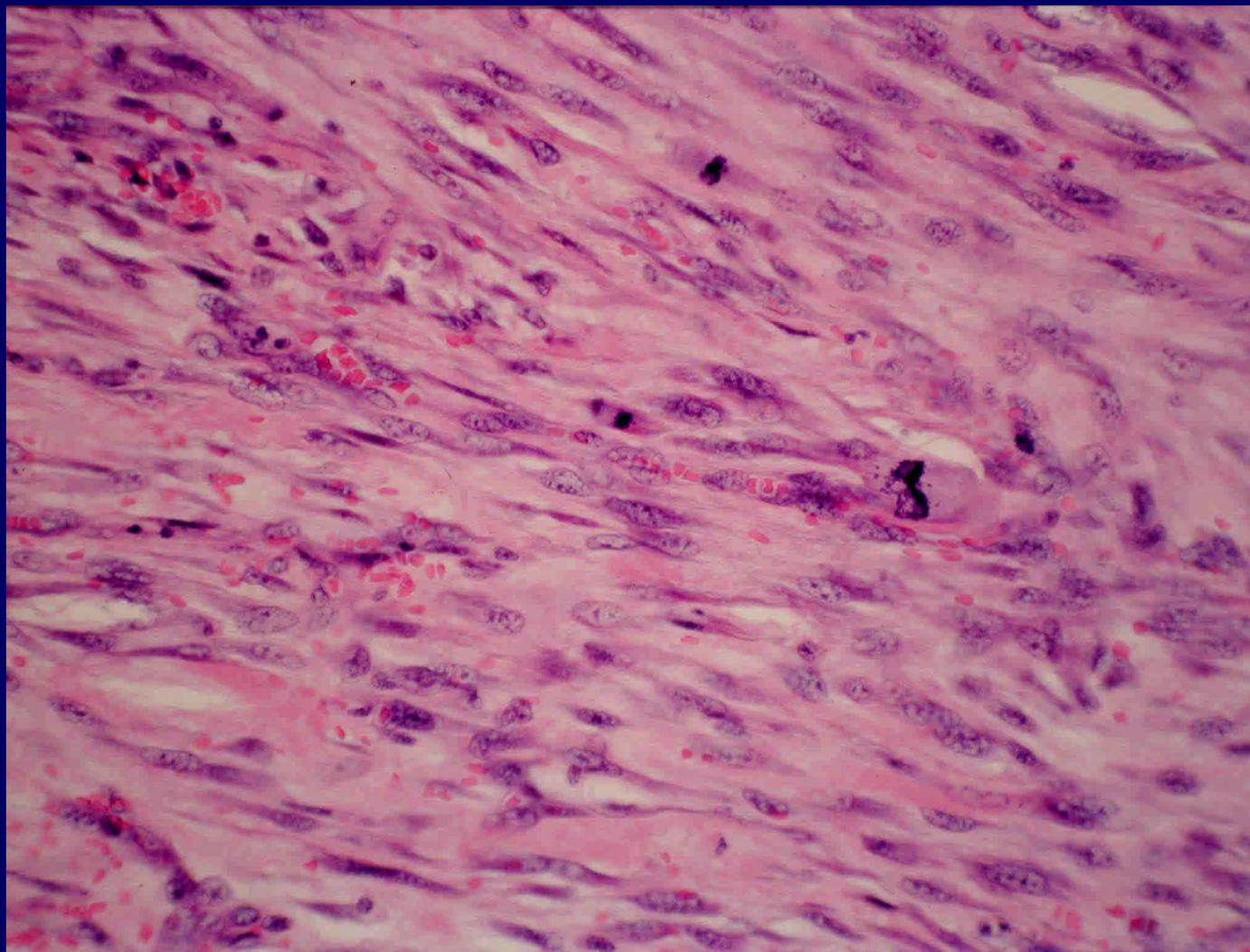
(a) 細胞大小差異很大 (pleomorphism)，核皺縮，多核。

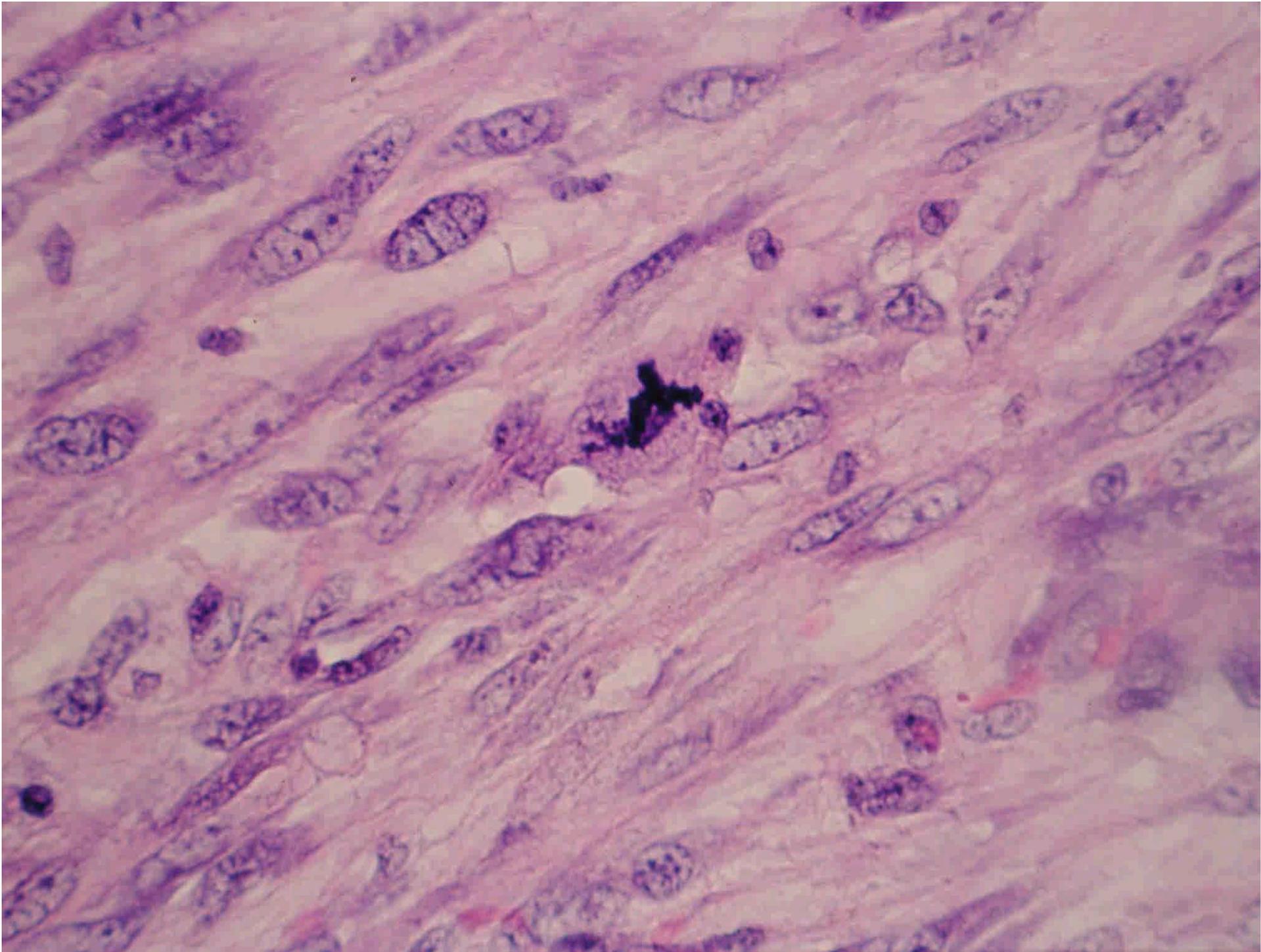


(b) 增加細胞核 DNA (hyperchromasia) 核濃染，增加核質比。

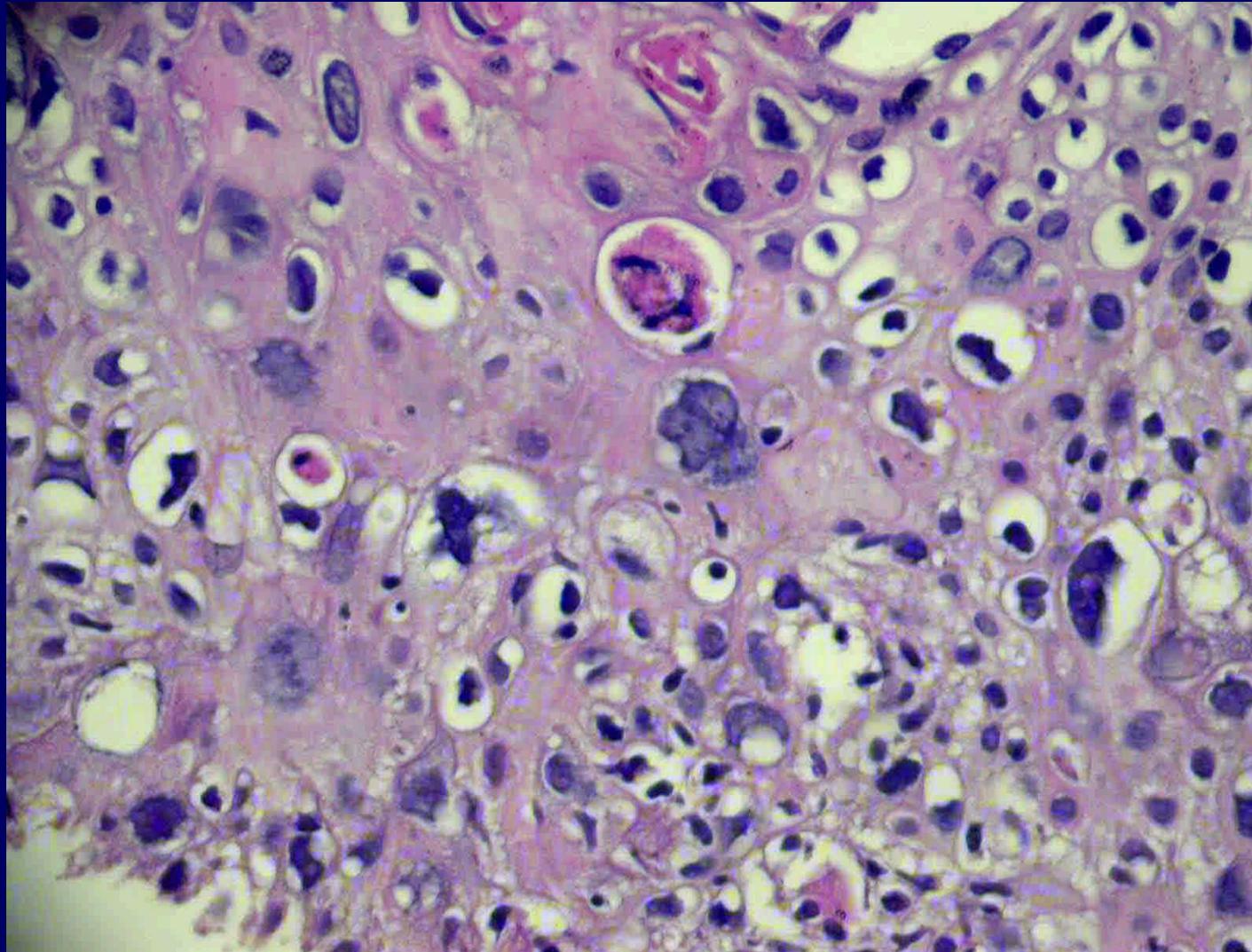


(c) 很多與奇怪的核分裂相





(d) 排列方式凌亂



- 通常在顯微鏡下愈不正常之形態，腫瘤長大愈快而且預後愈不好

(2) 生長速度

- (a) 一般良性腫瘤長的較慢，
一般惡性腫瘤長的較快
- (b) 取決於腫瘤細胞進行細胞分裂的比例
- (c) 生長速度會因時間而改變

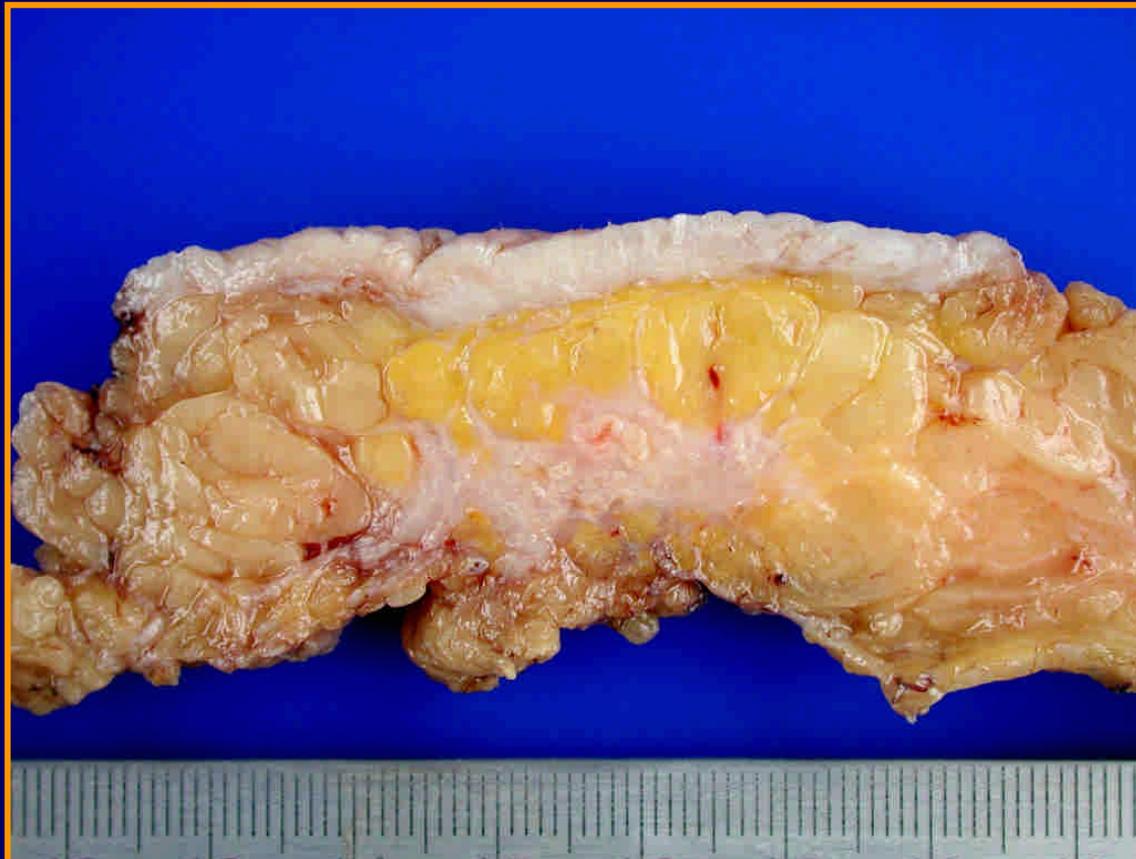
(3) 腫瘤的侵犯與轉移 (診斷惡性腫瘤重要的標準)

(a) 侵犯 (Invasion)

良性腫瘤：通常界線清楚而且壓迫周圍組織
(形成鞘膜樣)



惡性腫瘤：腫瘤細胞會局部侵犯，侵犯週圍組織同時造成 **Desmoplasia** (纖維組織發生改變)，是 **carcinoma** (拉丁文,"crab")的由來



(b) 轉移:

腫瘤由原發區域蔓延到解剖學上不連續的區域

惡性腫瘤：會轉移至遠方

(例外: 基底細胞癌(皮膚)與星狀細胞瘤(大腦))

而良性腫瘤不會轉移

(c) 惡性腫瘤轉移方式:

有四種路徑:

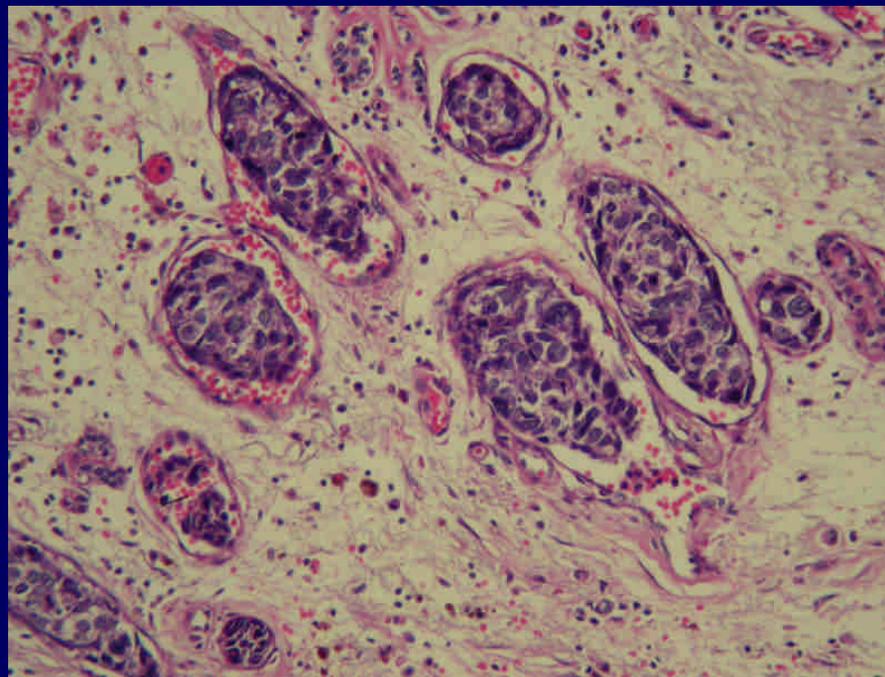
- (i) 散落在漿膜腔(胃癌) (腹膜假性黏液瘤，*pseudomyxoma peritonei*) 或腦脊髓液 (腦腫瘤)



(ii) 物理性移植

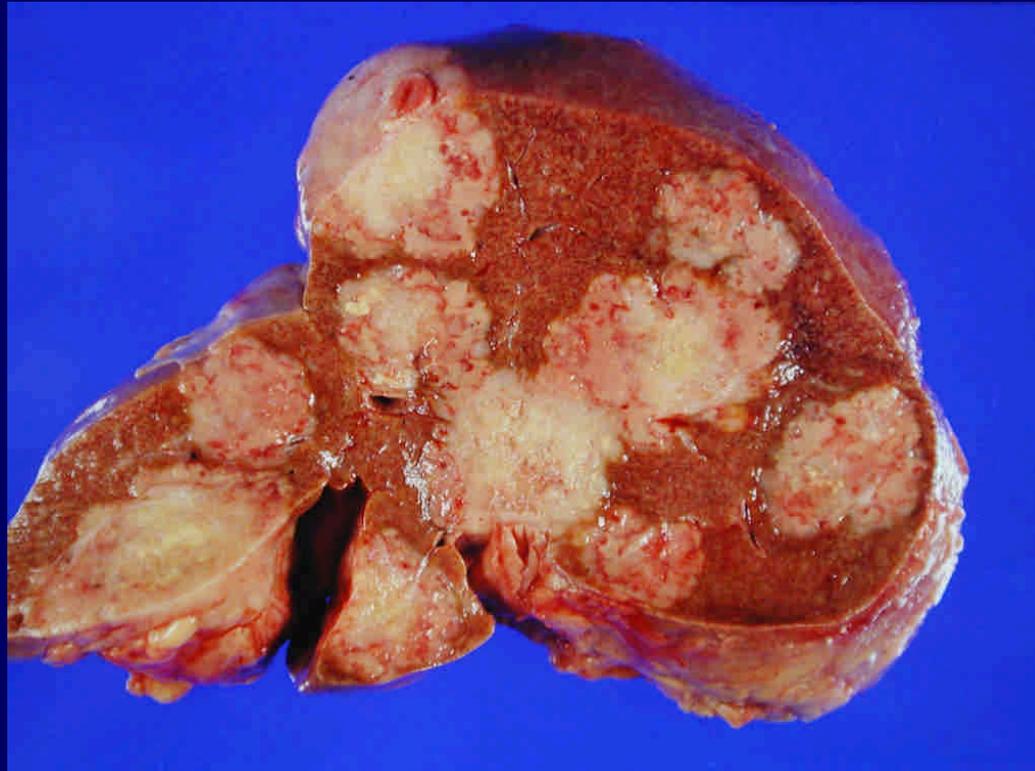
(iii) 經淋巴管轉移 (常是表皮性癌症)

沿著正常淋巴管的流向，首先轉移至
周圍淋巴結，接著破壞其結構而
蔓延至其它淋巴結與器官



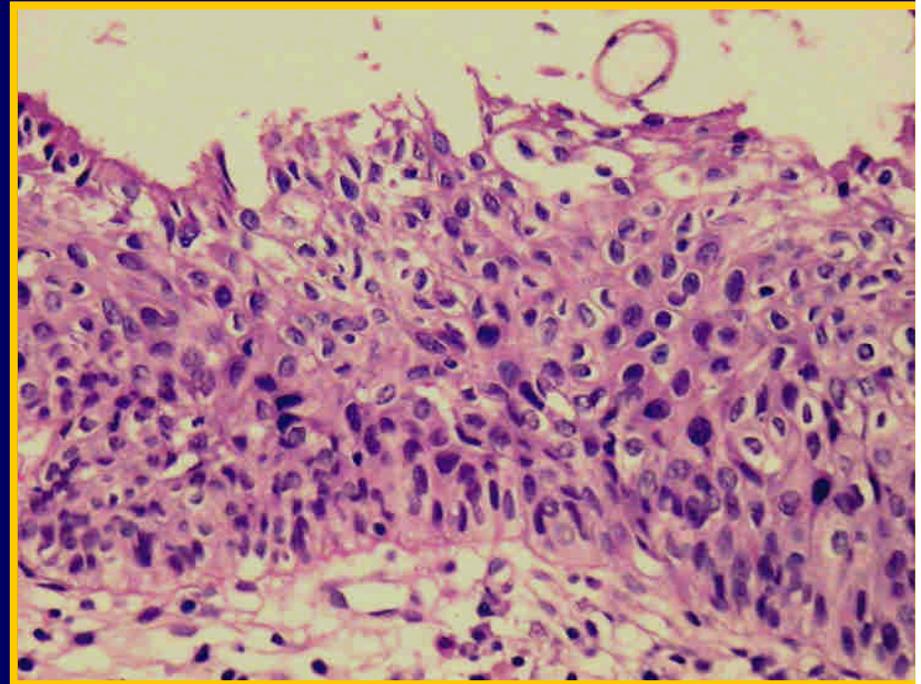
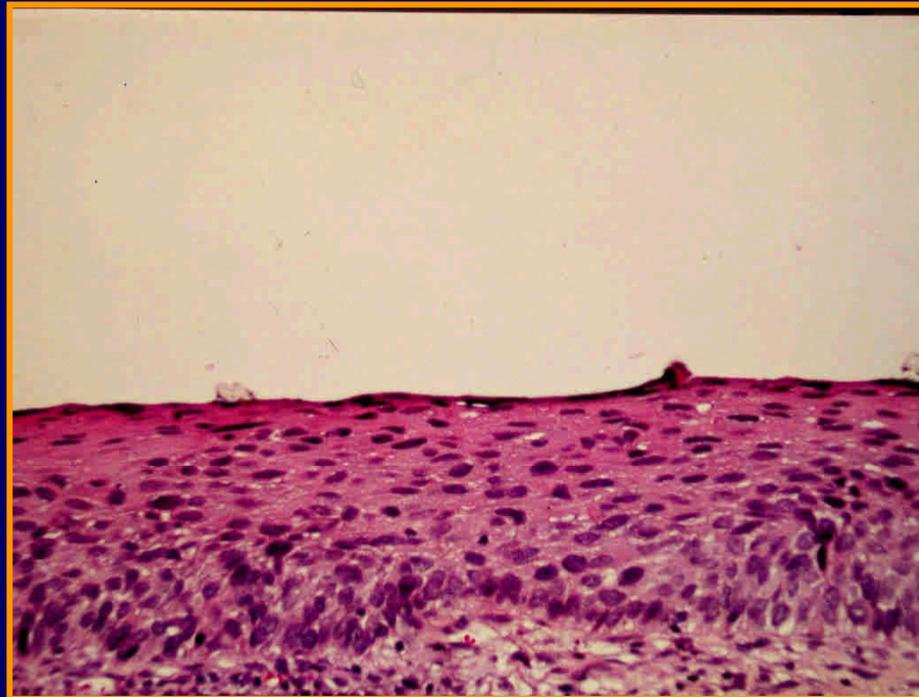
(iv) 經由血管(常是間質性癌症(肉瘤))

但一些癌症(如肝癌，腎細胞癌，甲狀腺濾泡癌與攝護腺癌)容易經由血管轉移



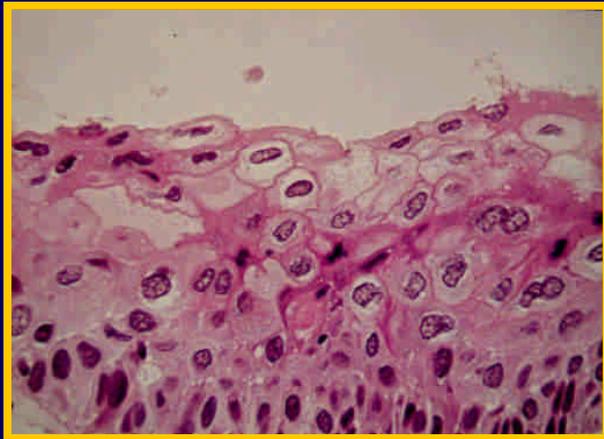
(D) Dysplasia (異生、異常生長)

常在侵犯性表皮性癌周邊出現
在表皮上細胞形態與排列方式凌亂

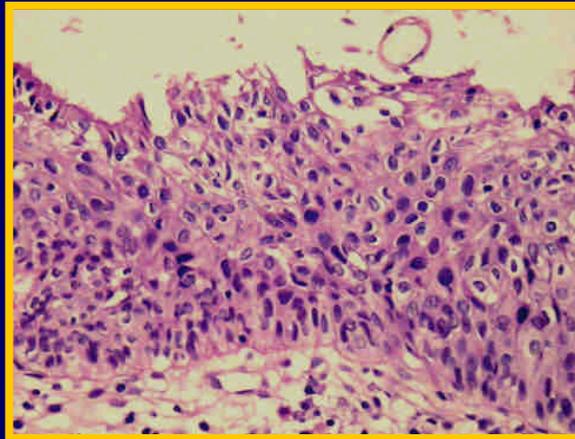


異生的程度 (由異生到原位癌(carcinoma in situ))

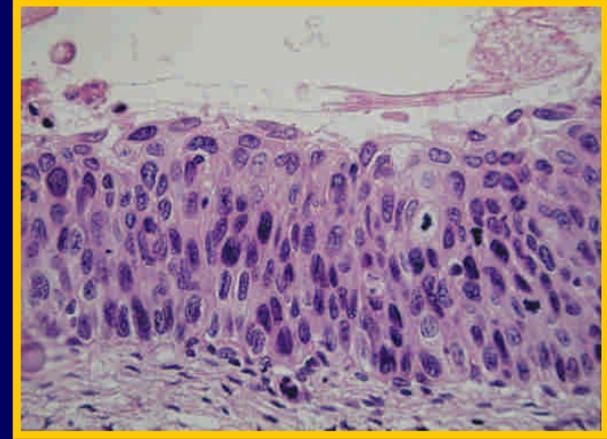
異生的程度關係未來異生病灶的進行與侵犯的進行



Mild dysplasia:
less than 1/3 of epithelium



Moderate dysplasia:
between 1/3 and 2/3 of
epithelium



Severe dysplasia:
more than 2/3 of epithelium
Carcinoma in situ:
involve the entire thickness

異生的發生是可逆的 (不一定以後會轉變成侵犯性癌症)

Outcome	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia
Regress	57%	43%	32%
Persist	32%	35%	<56%
Progress to CIS	11%	22%	-
Progress to invasive cancer	<1%	5%	>12%

From Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. Int J Gynecol Pathol 12:186, 1993

(E) 惡性腫瘤的分級(grade)與分期(stage)

腫瘤的grade與stage將決定預後與治療方向

藉以比較不同治療的不同

以羅馬數字表示 (I, II, III, or IV)或

阿拉伯數字表示 (1, 2 or 3)

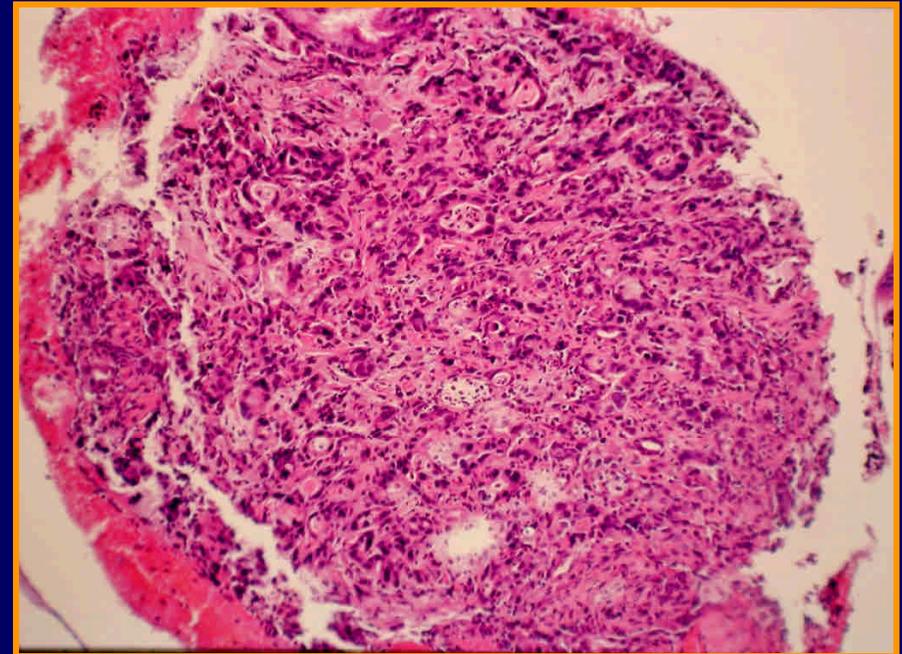
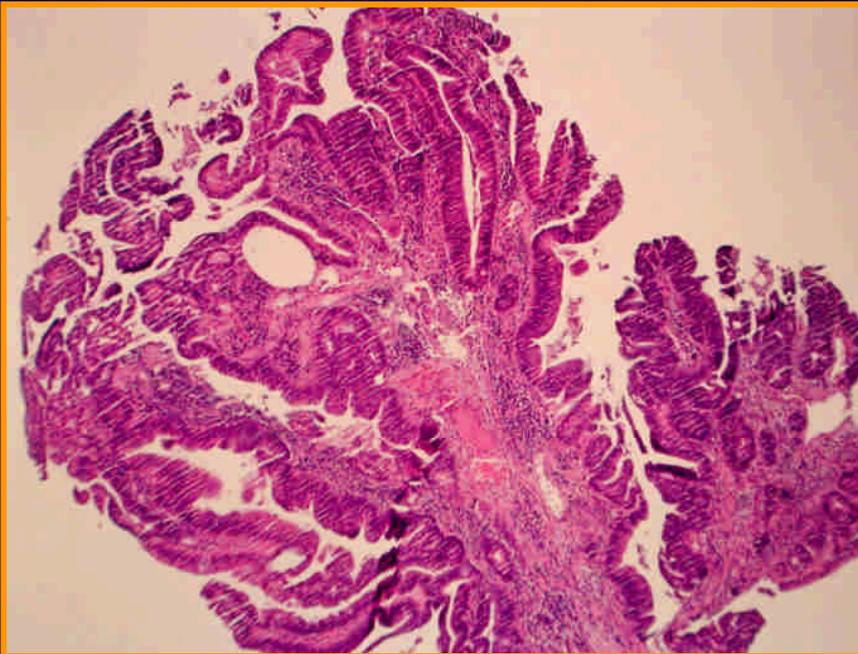
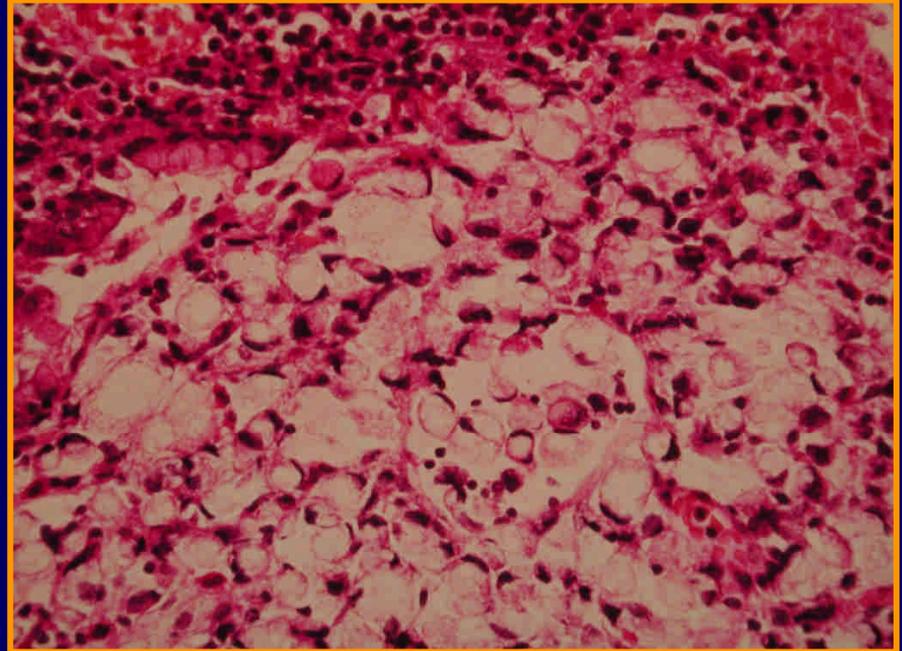
(1) 分級:

腫瘤的分化程度(與周邊正常組織的相似程度)

與腫瘤的侵襲性有關

判斷標準每種腫瘤不同

與分期比較起來臨床價值較低



(2) 分期: 臨床醫師依過去資料所建立之腫瘤
蔓延程度的分類

依 (1) 腫瘤大小與局部侵犯

(2) 淋巴結的侵犯程度

(3) 有無遠方轉移來判斷

(a) TNM 系統：(以乳癌為例)

(i) "T": 腫瘤大小與局部侵犯: 原發性腫瘤 (Tumor)

T1 腫瘤最大不超過2公分

T2 腫瘤大於2公分，但不超過5公分

T3 腫瘤最大超過5公分

T4 任何大小的腫瘤直接侵犯胸壁或波及皮膚

(ii)“N”指周邊淋巴腺：
局部淋巴結侵犯 (Node)

N0 同側腋部並沒有淋巴結侵犯

N1 轉移到**1-3**顆同側腋部淋巴結

N2 轉移到**4-9**顆同側腋部淋巴結

N3 轉移到**10**顆以上同側腋部淋巴結，
或同側內乳淋巴結有轉移

(iii) "M" 指轉移：遠處轉移 (Metastasis)

M0 沒有明確的遠處轉移

M1 有遠處轉移

(b) 美國癌症聯合委員會(AJCC)的分類 (以胃癌為例)

Stage 0, I, II, III and IV

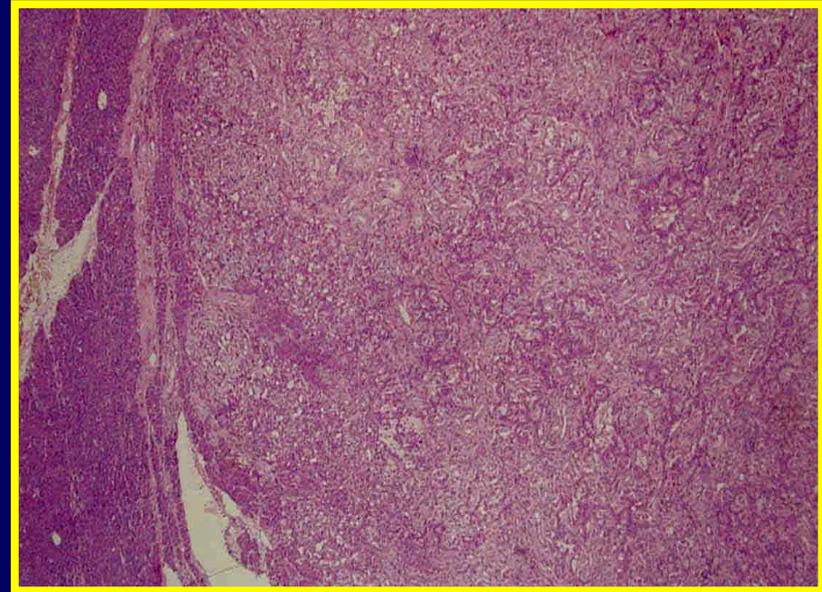
	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	
T3	II	IIIA	IIIB	
T4	IIIA	IIIB		
M1				IV

一般惡性程度(grade)愈高，其分期(stage)愈高

(F) 其它腫瘤所造成的問題:

(1) 良性腫瘤所造成的問題

(a) 腫瘤細胞分泌大量荷爾蒙: 胰島素



(b) 腫瘤壓迫周圍組織：
腦膜瘤(meningioma) 壓迫腦，
腦下垂體壓迫視神經



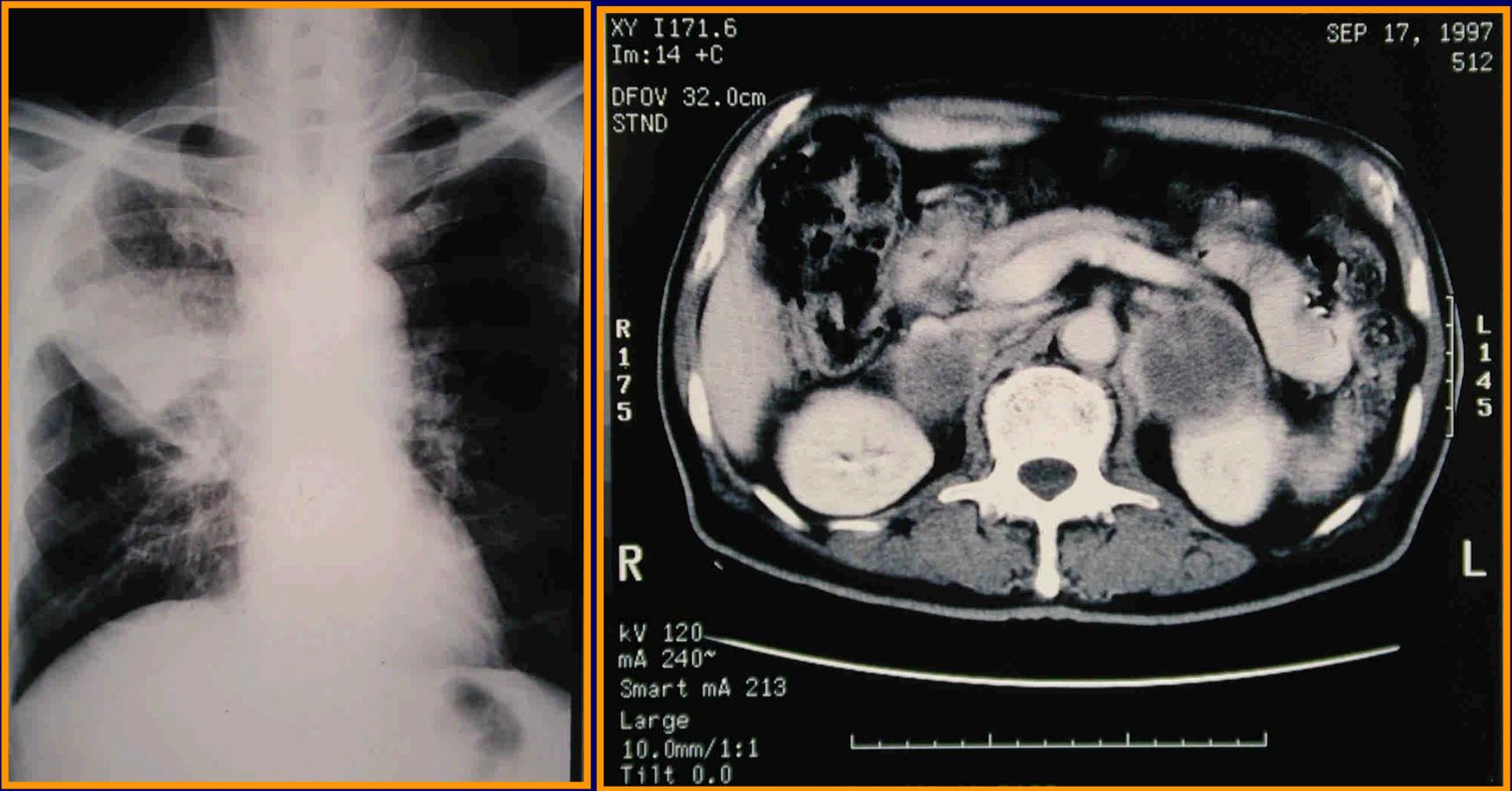
(c) 某些腫瘤可能是多發

(d) 腫瘤在腸胃道內造成阻塞，出血與腸套疊



(2) 惡性腫瘤所造成的問題:

(a) 惡性腫瘤細胞破壞內分泌產生荷爾蒙不足



(b) 惡性腫瘤產生副腫瘤症候群

(3) 副腫瘤症候群 (腫瘤產物的間接影響)-

無法用直接侵犯或遠方轉移來解釋的腫瘤相關症候，常因為腫瘤產生的產物間接產生

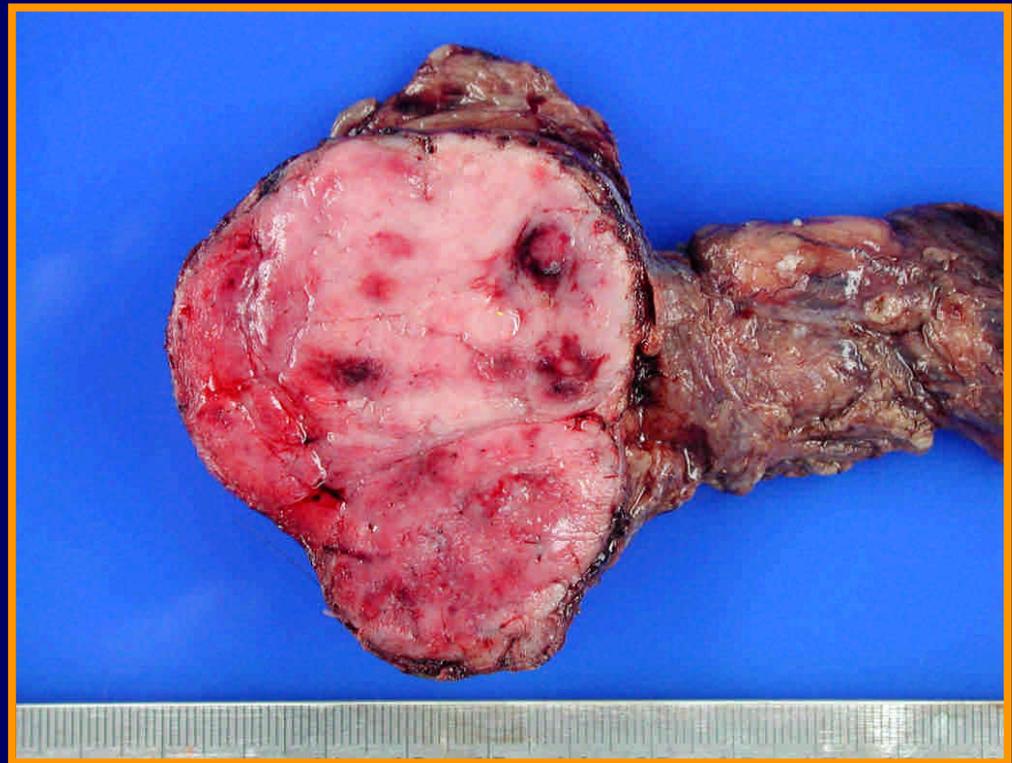
(a) 與荷爾蒙相關:

高血鈣症 (肺鱗狀細胞癌)

庫欣氏症 (Cushing Syndrome) (肺小細胞癌))

副腫瘤症候群

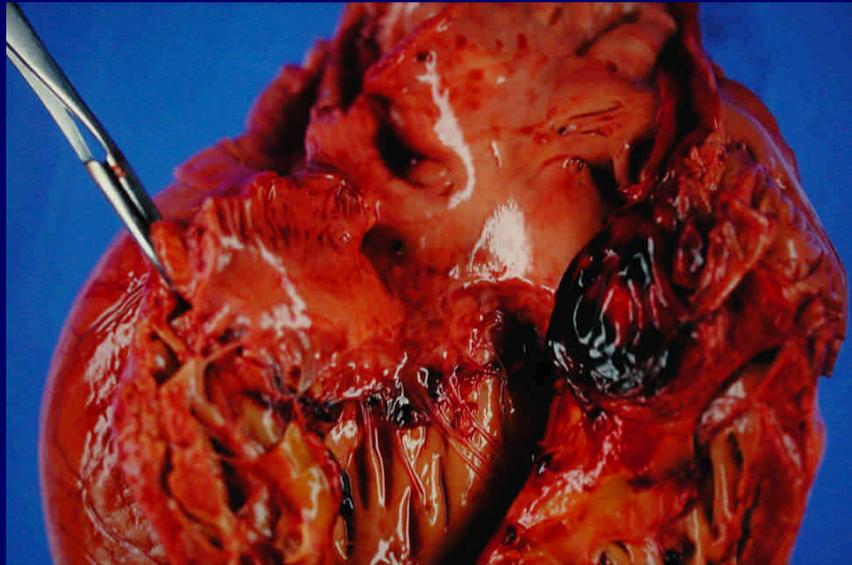
(b) 神經肌肉病變：重症肌無力 (胸腺腫瘤)



(c) 皮膚病變：肌皮炎(鼻咽癌)

(d) 心血管病變：無菌性血栓心內膜炎(*non-bacterial thrombotic endocarditis*)

(黏液分泌性腺癌)



(G) 腫瘤生成 (Tumorigenesis)

(1) 流行病調查 (在群體中腫瘤生成的模式，
種族產生的差異，環境產生的影響)

(2) 遺傳性腫瘤疾病：

(a) 成視網膜細胞瘤 (Retinoblastoma)：

Rb基因

增加10000倍產生成視網膜細胞瘤的機會，同時增加第二種惡性腫瘤的機會

(b) 家族性大腸瘻肉症 (*familial adenomatous poliposis*): APC 基因
90% 以上的患者，在四十五歲以前，瘻肉
會轉變成癌



(H) 腫瘤生成的分子機制:

非致死性的基因傷害:

環境中化學物，放射線或病毒

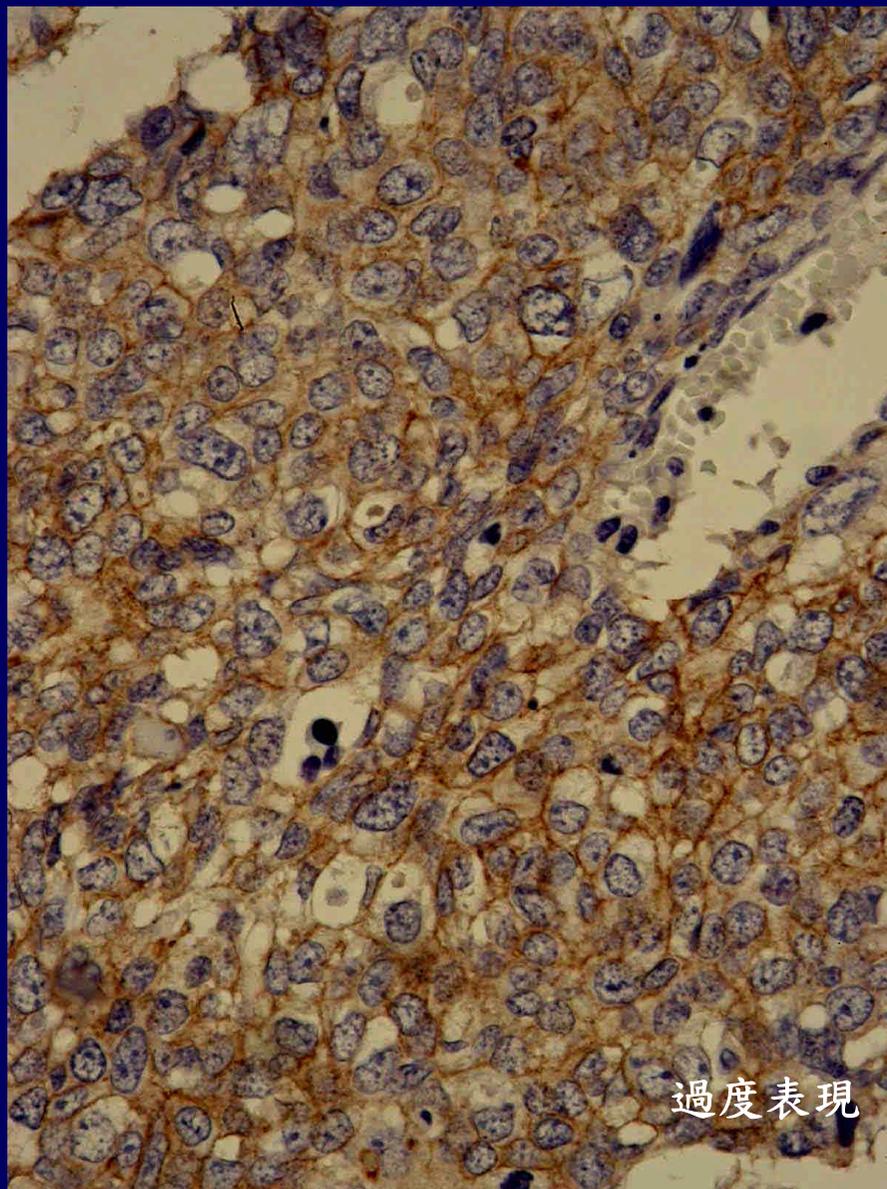
由腫瘤起始細胞的單株性增殖

(I) 腫瘤生成的相關基因

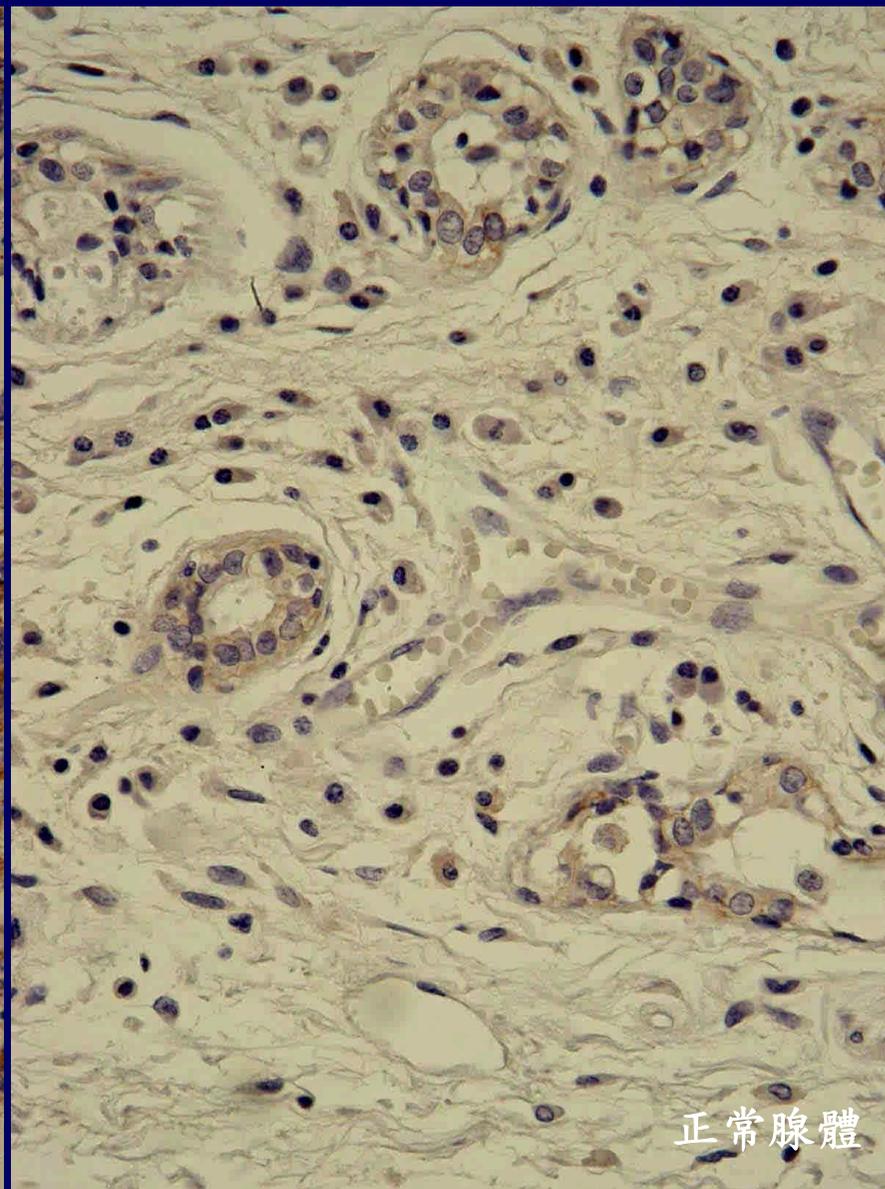
(1) 致癌基因

(a) 生長因子受體：

25%乳癌上有ErbB2 (Her-2/neu)的過度表現
基因放大(gene amplification) 放大或複製ErbB2
基因片段



過度表現



正常腺體

(b) 訊息傳遞路徑:

慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)

因第9對與第22對染色體基因發生轉位，演變為一個新的基因融合體BCR-ABL。

這種不正常的基因產生不正常的蛋白質，造成細胞內生長訊息持續活化，也就是細胞不斷在生長、分裂，細胞變化產生血癌細胞。

阻斷癌細胞訊息傳遞路徑的標靶治療(Glivec)

(2) 抑癌基因

雙重打擊的假說(*two-hit hypothesis*)

RB gene

(3) 與DNA修復的相關基因

(a) DNA配對錯誤修復基因的基因突變-
遺傳性非息肉性大腸直腸癌

(hereditary nonpolyposis colorectal cancer,
HNPCC)

(b) 核苷酸切除修復異常：

著色性乾皮症

(Xenoderma Pigmentosum)

容易產生皮膚癌

(c) 同源性重組異常：

Bloom Syndrome 與 Fanconi Anemia

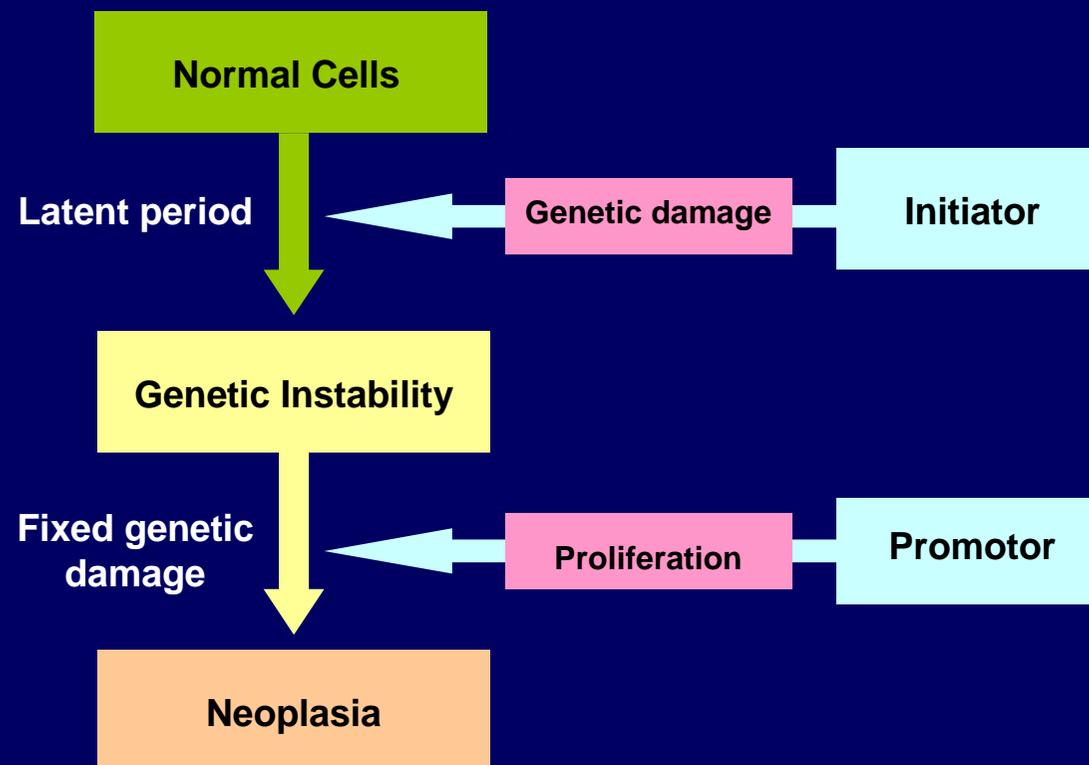
(J) 致癌因子與腫瘤

(1) 化學性致癌作用

Initiation-基因損傷

Promotion- 促進細胞增殖

Initiation與Promotion的順序與頻率



(1) 化學性致癌作用

煤焦油 --- 打掃煙囪工 (陰囊癌(鱗狀細胞癌))

2-萘胺(β -naphthylamine) (膀胱癌)

亞硝銨 (加上細菌作用) (胃癌)

(2) 外來致癌物理因素

輻射線---皮膚癌，肺癌甲狀腺癌或血癌

紫外光---使著色性乾皮症產生皮膚癌

(3) 荷爾蒙因素

動情激素 ---- 子宮內膜癌

睪丸素酮 ---- 前列腺癌



(4) 病毒因素

(a) DNA病毒:

(i) 人類乳突病毒 (human papilloma virus)

16與18型

子宮頸癌 (鱗狀細胞癌)

(ii) EB病毒(Epstein-Barr virus)

Burkitt's 淋巴瘤，鼻咽癌，與免疫不全病人產生的B-細胞淋巴瘤

(iii) B型肝炎病毒: 肝癌

(b) RNA病毒:

成人T細胞淋巴癌病毒第一型(HTLV-1)

成人T細胞淋巴癌/白血病

(6) 次發於慢性疾病所發生之癌症

慢性皮膚潰瘍 ----- 鱗狀細胞癌

肝病變 (硬化) ----- 肝癌

幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) --- 胃癌