

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

临床病理学

Diagnostic Pathology

主编 | 陈 杰 步 宏

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

临床病理学

1. 内科学 心血管内科分册
2. 内科学 呼吸与危重症医学科分册
3. 内科学 消化内科分册
4. 内科学 血液内科分册
5. 内科学 肾脏内科分册
6. 内科学 内分泌科分册
7. 内科学 风湿免疫科分册
8. 内科学 感染科分册
9. 儿科学
10. 急诊医学
11. 皮肤性病学
12. 精神病学
13. 神经病学
14. 全科医学
15. 康复医学
16. 外科学 普通外科分册

17. 外科学 神经外科分册
18. 外科学 胸心外科分册
19. 外科学 泌尿外科分册
20. 外科学 整形外科分册
21. 骨科学
22. 小儿外科学
23. 妇产科学
24. 眼科学
25. 耳鼻咽喉头颈外科学
26. 麻醉学

27. 临床病理学

28. 临床检验医学
29. 放射影像学
30. 超声医学
31. 核医学
32. 肿瘤放射治疗学

33. 医学遗传学
34. 预防医学
35. 口腔医学 口腔全科分册
36. 口腔医学 口腔内科分册
37. 口腔医学 口腔颌面外科分册
38. 口腔医学 口腔修复科分册
39. 口腔医学 口腔正畸科分册
40. 口腔医学 口腔病理科分册
41. 口腔医学 口腔颌面影像科分册
42. 重症医学
43. 循证医学
44. 医学科研方法
45. 医学伦理学实践
46. 医患沟通技能训练
47. 住院医师英语手册

策划编辑 潘 丽
责任编辑 董 旭

封面设计 李 蹊
版式设计 陈 旻



人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书

人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

ISBN 978-7-117-21241-0



9 787117 212410 >

定 价: 119.00 元

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

临床病理学

Diagnostic Pathology

主 编 陈 杰 步 宏

副 主 编 王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍

编 委 (以姓氏笔画为序)

王丽萍 吉林大学中日联谊医院

王连唐 中山大学附属第一医院

王恩华 中国医科大学附属第一医院

王银萍 吉林大学白求恩第一医院

韦立新 中国人民解放军总医院

卢朝辉 北京协和医院

朱明华 上海长海医院

刘冬戈 北京医院

刘红刚 首都医科大学附属北京同仁医院

孙保存 天津医科大学总医院

李 挺 北京大学第一医院

杨开选 四川大学华西第二医院

步 宏 四川大学华西医院

吴 强 安徽医科大学第一附属医院

张祥宏 河北医科大学第二医院

陈 杰 北京协和医院

范钦和 南京医科大学第一附属医院

周庚寅 山东大学齐鲁医院

郑 杰 北京大学医学部

高 岩 北京大学口腔医院

戚基萍 哈尔滨医科大学附属第一医院

滕晓东 浙江大学附属第一医院

编写秘书 卢朝辉 北京协和医院

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床病理学/陈杰,步宏主编. —北京:人民卫生出版社,2015

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

ISBN 978-7-117-21241-0

I. ①临… II. ①陈…②步… III. ①病理学-职业培训-教材 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 197417 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询,在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

临床病理学

主 编:陈杰 步宏

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:38

字 数:1046 千字

版 次:2015 年 12 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21241-0/R·21242

定 价:119.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

出版说明

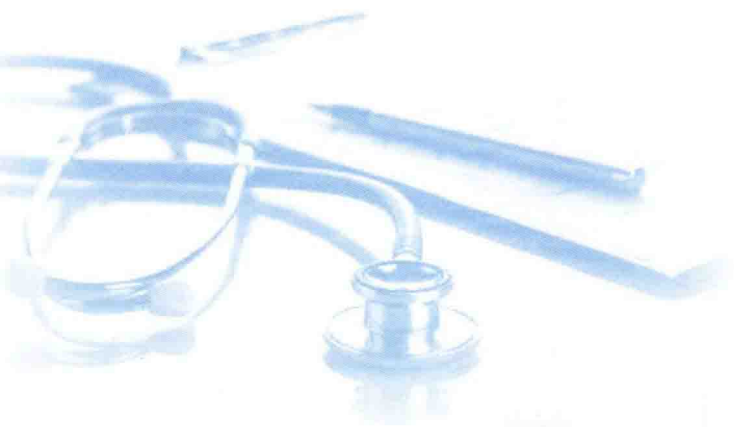
为深入贯彻国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》文件精神,满足全国各地住院医师规范化培训的要求,在国家卫生和计划生育委员会科教司领导和支持下,全国高等医药教材建设研究会、全国住院医师规范化培养教材评审委员会组织编写了《住院医师规范化培训规划教材》,人民卫生出版社正式出版。

本套教材的编写原则是:①坚持“三个对接”:与5年制的院校教育对接,与执业医师考试对接,与专科医师的准入和培训对接;②强调“三个转化”:在院校教育强调“三基”的基础上,本阶段强调把基本理论转化为临床实践、基本知识转化为临床思维、基本技能转化为临床能力;③强化“三个临床”:早临床、多临床、反复临床;④提高“四种能力”:职业道德、专业能力、人际沟通与团队合作能力、教学与科研的能力;⑤培养“三种素质”:职业素质、人文素质、综合素质;⑥实现“三医目标”:医病、医身、医心。不仅要诊治单个疾病,而且要关注患者整体,更要关爱患者心理。

本套教材强调“规范化”和“普适性”,实现培训过程与内容的统一标准和规范化。其中临床流程、思维与诊治均按照各学科临床诊疗指南、临床路径、专家共识及编写专家组一致认可的诊疗规范进行编写。在编写过程中不断地征集带教老师和学员意见并不断完善,实现“从临床中来,到临床中去”。本套教材的编写模式不同于本科院校教材的传统模式,注重体现PBL和CBL的教学方法,符合毕业后教育特点,并为下一阶段专科医师培训打下坚实的基础。

本套教材共47种。根据新近印发的《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》的文件要求,分为临床学科(42种)、医学人文(5种)两类。本套教材充分考虑各学科内亚专科的培训特点,能够满足不同地区、不同层次的培训要求。

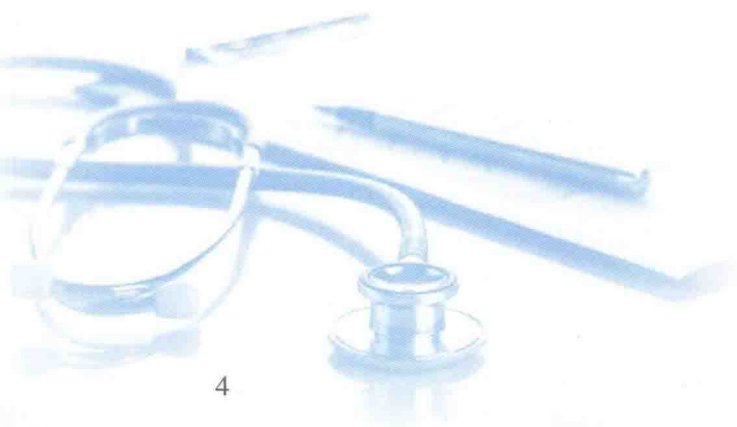
本套教材是在全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系,深化医学教育改革,培养和建设一支适应人民群众健康保障需要的临床医师队伍的背景下组织编写的,希望全国广大住院医师培训基地在使用过程中提供宝贵意见。



国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

教材目录

序号	教材名称	主编	副主编
1	内科学 心血管内科分册	张 澍 霍 勇	陈 红 高海青 何 奔 周玉杰
2	内科学 呼吸与危重症医学科分册	王 辰 高占成	康 健 王 虹 李海潮 代华平
3	内科学 消化内科分册	唐承薇 张澍田	陈旻湖 房静远 陈卫昌 王蔚虹
4	内科学 血液内科分册	黄晓军 吴德沛	王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞
5	内科学 肾脏内科分册	梅长林 余学清	陈江华 陈 楠 付 平 倪兆慧
6	内科学 内分泌科分册	童南伟 邢小平	郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵
7	内科学 风湿免疫科分册	张奉春 栗占国	鲍春德 刘 毅 毕黎琦 杨念生
8	内科学 感染科分册	魏 来 李太生	范学工 张文宏 党双锁 赵龙凤
9	儿科学	申昆玲 黄国英	母得志 薛辛东 罗小平 黄松明
10	急诊医学	于学忠 黄子通	陆一鸣 陈玉国 陈旭岩 张连阳
11	皮肤性病学	张学军 涂 平	徐金华 高兴华 陆前进 晋红中
12	精神病学	唐宏宇 方贻儒	李占江 刘铁桥 胡 建 贾福军
13	神经病学	贾建平 陈生弟	黄一宁 洪 震 周 东 唐北沙
14	全科医学	于晓松 季国忠	霍洪军 赵 钢 李双庆 王 敏
15	康复医学	励建安 黄晓琳	燕铁斌 何成奇 岳寿伟 吴 毅
16	外科学 普通外科分册	刘玉村 朱正纲	王 杉 胡三元 刘青光 程南生
17	外科学 神经外科分册	李新钢 王任直	赵世光 游 潮 刘建民 康德智
18	外科学 胸心外科分册	胡盛寿 王 俊	孙立忠 高长青 庄 建 肖颖彬
19	外科学 泌尿外科分册	叶章群 周利群	黄翼然 张小东 吴 斌 黄 翔





序号	教材名称	主编	副主编
20	外科学 整形外科分册	祁佐良 李青峰	郭树忠 王晓军 郭 澍 江 华
21	骨科学	裴福兴 陈安民	翁习生 阎作勤 林建华 贺西京
22	小儿外科学	孙 宁 郑 珊	冯杰雄 刘文英 高 亚 董 蓓
23	妇产科学	杨慧霞 狄 文	王建六 赵 霞 薛凤霞 漆洪波
24	眼科学	黎晓新 王宁利	许 迅 刘奕志 刘 平 沈 晔
25	耳鼻咽喉头颈外科学	韩东一 肖水芳	许 庚 唐安洲 张 榕 潘新良
26	麻醉学	刘 进 于布为	王国林 李文志 赵国庆 任家顺
27	临床病理学	陈 杰 步 宏	王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍
28	临床检验医学	王 前 王建中	府伟灵 李 莉 续 薇 欧启水
29	放射影像学	郭启勇 王振常	胡道予 龚启勇 滕皋军 刘士远
30	超声医学	姜玉新 张 运	王金锐 田家玮 唐 杰 李建初
31	核医学	黄 钢 李亚明	李 方 王全师 石洪成 王 铁
32	肿瘤放射治疗学	王绿化 朱广迎	郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬
33	医学遗传学	邬玲仟 张 学	赵彦艳 张咸宁 余细勇 刘睿智
34	预防医学	朱启星 傅 华	张正东 王 彤 宿 庄
35	口腔医学 口腔全科分册	周学东 白玉兴	宋宇锋 刘洪臣 章锦才 徐 欣
36	口腔医学 口腔内科分册	凌均荣 陈 智	孙 正 牛玉梅 俞立英 潘亚萍
37	口腔医学 口腔颌面外科分册	俞光岩 王慧明	王佐林 周 诺 胡勤刚 董福生
38	口腔医学 口腔修复科分册	周延民 陈吉华	高 平 陈 江 余占海 麻健丰
39	口腔医学 口腔正畸科分册	王 林 沈 刚	周 洪 邓 锋 毛 靖 王建国
40	口腔医学 口腔病理科分册	钟 鸣 王 洁	李铁军 陈 宇 周 峻 肖 晶
41	口腔医学 口腔颌面影像科分册	王铁梅 余 强	郑广宁 傅开元 程 勇 曾东林
42	重症医学	于凯江 杜 斌	管向东 王祥瑞 马晓春 康 焰
43	循证医学	王吉耀 何 耀	徐佩茹 祁艳波 王聪霞 王小钦
44	医学科研方法	陈世耀 刘晓清	张宏家 吕 明 肖志波
45	医学伦理学实践	邹和建 陈晓阳	纪宗正 张 欣 杨 薇 王兆良
46	医患沟通技能训练	李惠君 郭 媛	王 颖 刘惠军 韩新生 曹素艳
47	住院医师英语手册	唐熠达 冉志华	蔡世荣 潘 慧 金泽宁 李 刚

全国住院医师规范化培养教材

评审委员会名单

总 顾 问 赵玉沛 沈晓明 王德炳 刘德培 吴孟超
刘允怡 陈灏珠 钟南山 杨宝峰

顾 问 (按姓氏笔画排序)

冯友梅 武汉大学
吕兆丰 首都医科大学
闫剑群 西安交通大学
步 宏 四川大学
张英泽 河北医科大学
张学军 安徽医科大学
汪建平 中山大学
郑树森 浙江大学医学院

赵 群 中国医科大学
柯 杨 北京大学
桂永浩 复旦大学
陶立坚 中南大学
黄 钢 上海交通大学医学院
雷 寒 重庆医科大学
腾皋军 东南大学医学院
瞿 佳 温州医科大学

主任委员 王 辰 陈贤义

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

于晓松 中国医科大学第一附属医院
万学红 四川大学华西临床医学院 / 华西医院
王 虹 南京医科大学第一附属医院
刘继红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 青 国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心
杜 贤 人民卫生出版社
邵 洁 上海交通大学医学院附属瑞金医院

陈 红 北京大学人民医院
陈旻湖 中山大学附属第一医院
林建华 福建医科大学附属第一医院
唐安洲 广西医科大学附属一院
郭启勇 中国医科大学附属盛京医院
高海青 山东大学齐鲁医院
阎作勤 复旦大学附属中山医院



委员 (按姓氏笔画排序)

于凯江	哈尔滨医科大学附属第二医院	陈 椿	福建医科大学附属协和医院
毛 颖	复旦大学附属华山医院	陈卫昌	苏州大学附属第一医院
王 前	南方医科大学南方医院	陈昕煜	国家卫生和计划生育委员会科技教育司
王以朋	北京协和医院	周玉杰	首都医科大学附属北京安贞医院
王共先	南昌大学第一附属医院	罗天友	重庆医科大学附属第一医院
占伊扬	江苏省人民医院	胡娅莉	南京大学医学院附属鼓楼医院
申昆玲	首都医科大学附属北京儿童医院	费广鹤	安徽医科大学第一附属医院
伍伟锋	广西医科大学第一附属医院	赵龙凤	山西医科大学第一临床医院
刘 彬	吉林大学第一医院	赵增仁	河北医科大学第一医院
刘建国	天津医科大学总医院	唐北沙	中南大学湘雅医院
刘青光	西安交通大学医学院第一附属医院	徐剑铖	第三军医大学第二附属医院 (新桥医院)
朱晒红	中南大学湘雅三医院	贾建国	首都医科大学宣武医院
汤宝鹏	新疆医科大学第一附属医院	贾明艳	北京医学教育协会
许 迅	上海市第一人民医院	高 亚	西安交通大学医学院第二附属医院 (西北医院)
吴一龙	广东省人民医院	高 炜	北京大学第三医院
张东华	哈尔滨医科大学附属第一医院	高长青	中国人民解放军总医院
张成普	中国医科大学附属盛京医院	诸葛启钊	温州医科大学附属第一医院
张学文	吉林大学中日联谊医院	龚启勇	四川大学华西临床医学院 / 华西医院
李占江	首都医科大学附属北京安定医院	董 蓓	青岛大学医学院附属医院
李海潮	北京大学第一医院	谢苗荣	首都医科大学附属北京友谊医院
沈 晔	浙江大学医学院附属第一医院		
狄 文	上海交通大学医学院附属仁济医院		
邱海波	东南大学附属中大医院		

主 编 简 介



陈杰

主任医师,教授,博士生导师。现任北京协和医院党委副书记,中华医学会病理学分会名誉主任委员,中华医学会理事,教育部科学技术委员会生物与医学学部委员,国家卫生计生委病理质控评价中心主任和专家委员会主任委员,全国病理医师定考专家委员会主任委员,北京医师协会病理医师分会会长,北京医学会病理学分会主任委员,《中华病理学杂志》总编辑。

从事教学工作37年,1994年晋升主任医师、教授,在临床病理诊断方面有很高造诣。多次主持国家自然科学基金项目,1996年获国家杰出青年基金和国家教委跨世纪人才基金,作为课题牵头人主持国家“十一五”科技支撑课题和国家行业基金课题。在国内外期刊发表学术论文300余篇,其中SCI收录论文70余篇。作为第二完成人获国家科技进步二等奖1项、卫生部科技进步二等奖2项;作为第一完成人获卫生部科技进步三等奖1项;作为第三完成人获中华医学科技奖二等奖1项、教育部科技进步一等奖1项、北京市科技进步一等奖1项。主编、参编医学专著20余部。主编长学制《病理学》规划教材,其第2版获北京市及教育部“精品教材”。曾获国家教委霍英东基金会“青年教师奖”一等奖、国务院政府特殊津贴,以及国家四部委“青年科技之星”“卫生部有突出贡献专家”“全国抗击非典型肺炎先进科技工作者”“北京协和医学院教学名师”等称号。



步宏

主任医师,医学博士,教授,博士生导师。现任四川大学华西医院病理研究室主任,四川大学副校长,中华医学会病理学分会候任主任委员、医学教育分会常委,中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会主任委员,教育部医学人文教学指导委员会副主任委员、学科建设及专业设置委员会委员,国家卫生计生委全国肿瘤规范化诊疗专家委员会委员、病理质控评价中心专家委员会副主任委员,国家自然科学基金委员会第四届和第五届专家委员会委员,全国高等医药教材建设研究会副理事长,全国高等学校临床医学专业第六届教材评审委员会委员,四川省医学会病理学专业委员会主任委员,《中华病理学杂志》《临床与实验病理学杂志》《中国肺癌杂志》《诊断病理学杂志》等期刊常务编委和编委。

从事病理学教学工作30余年,长于乳腺病理及分子病理学诊断和研究。作为负责人和主研人员近年获国家“973”计划项目、国家自然科学基金重大项目、国家自然科学基金面上项目、教育部博士点基金等资助10余项。以第一作者和通讯作者发表SCI收录论文80余篇。曾获国家教学成果二等奖和四川省科技进步一等奖及二等奖多项。主编多部国家级精品教材和“十一五”“十二五”规划教材。获“全国百篇优秀博士论文”指导教师以及“四川省学术和技术带头人”“四川省有突出贡献的优秀专家”“四川省医药卫生学术技术带头人”“四川省有突出贡献的博士学位获得者”等多项荣誉称号。

副主编简介



王连唐

主任医师,医学博士,教授,博士生导师。现任广东省医学会病理学分会主任委员,广东省临床病理质量控制中心主任,中山大学住院医师规范化培训基地(病理学)、病理专业委员会、病理会诊中心主任,中山大学中山医学院病理教研室主任、附属第一医院病理科主任。国家科技奖和中华医学科技奖评审专家,京、国家自然科学基金及粤、浙等省(市)科技厅(局、委)项目评审专家,《中华病理学杂志》编委。

从事临床和教学工作 30 余年,发表 SCI 论文 40 余篇。主编“十一五”和“十二五”《病理学》国家级规划教材。2009 年荣获教育部“宝钢优秀教师奖”。



李挺

主任医师,教授,博士生导师。现任北京大学第一医院病理科主任,中国医师协会病理医师分会常委、总干事,中华医学会北京分会病理专业委员会常委,北京大学病理学临床专业学位点学科召集人,北京大学住院医师规范化培训专家委员会病理学组组长。

主要专长于淋巴造血系统疾病研究和病理学诊断、乳腺疾病病理学、肺癌病理学、皮肤黑色素肿瘤病理学诊断。主持国家自然科学基金 4 项,国家卫生计生委、国家教委等科研课题 10 余项。在国内外期刊发表论文 100 余篇,其中 SCI 收录论文 20 余篇。



吴强

主任医师,医学博士,教授,博士生导师。现任安徽医科大学国际教育学院院长,外事办、港澳台办主任,临床病理系主任及第二附属医院病理科主任。兼任安徽省抗癌协会肿瘤病理专业委员会主任委员,安徽省乳腺癌专业委员会副主任委员,安徽省医学会病理学分会常委,《临床与实验病理学杂志》常务编委,是安徽省学术和技术带头人后备人选。

从事病理学临床、教学和科研工作 25 年,发表学术论文 100 余篇。近年来主持国家自然科学基金项目 3 项,获中国发明专利优秀奖 1 项、省级科学技术奖 3 项、省级教学成果奖二等奖和三等奖各 1 项。参编本科和研究生《病理学》国家级规划及相关教材多部。



戚基萍

主任医师,医学博士,教授,博士生导师。现任哈尔滨医科大学附属第一医院病理科主任,中华医学会病理学分会常委,黑龙江省医学会病理学分会主任委员,黑龙江省病理医疗质量控制中心主任,国家自然科学基金评审专家,《中华病理学杂志》《诊断病理学杂志》编委。

从事教学工作 30 年。先后承担国家级和省级自然科学基金项目 10 余项,发表学术论文 100 余篇,其中 SCI 收录论文 30 余篇。获省级奖项 6 项,2011 年获得黑龙江省卫生系统“有突出贡献中青年专家”荣誉称号,2012 年被评为“黑龙江省龙江学者”。

前 言

住院医师规范化培训是医学生向合格临床医师转变的必经阶段,是医学生将大学学习的知识逐渐转变为熟练执业技能的重要过程。就医学院校的毕业生而言,在大学中学习的主要是认识和诊治疾病的基本知识,要想成为一名病理医生,还需要重新进行系统的学习和实践训练,除重温大学时代学习过的各种知识外,重要的是通过正规的住院医师培训,系统学习各种疾病的形态学表现及分子改变,掌握常见疾病的病理学诊断和鉴别诊断。在培训过程中,需要不断学习,以使自己在面对一个具体病例时,能够运用所掌握的组织病理形态学、免疫组织化学、分子生物学等的基础知识及技术手段,紧密结合患者的临床资料信息,作出疾病的正确诊断。

一名合格的病理医生,除应具有广博的医学基础知识、扎实的病理形态学功底外,还必须具有良好的人文素养及与临床医师和患者沟通的能力,从纷繁的形态学现象中找到疾病的主要特征,进而作出疾病的病理诊断。

作为国家卫生计生委住院医师规范化培训规划教材之一,《临床病理学》是病理住院医师培训中重要的培训教材。本书邀请了国内具有丰富临床病理诊断经验且从事多年病理学教学的临床专家教授负责编写;参与整理工作的年轻医师也完成了住院医师规范化培训,他们的经验和体会在本书中得到了充分体现。在内容的选择上,我们尽量从住院医师第一阶段培训的需求入手,重点强调培训中应该掌握的疾病概念、诊断要点以及重要的鉴别诊断,力求做到深入浅出、精练易学、图文并茂。通过此阶段培训为下一段病理医师的专科培训及成为一名合格的病理医师打下坚实的基础。

在此,我们要特别感谢北京协和医院卢朝辉教授,作为本书的编写秘书,他做了大量的组织、协调和整理工作,对本教材的编写有很大贡献。参与本书编写和整理工作的还有王雪梅、刘岩、王洋、王殿军、李月红、姚伟凯、曲丽梅、刘野、张成斌、韩博、董红岩、张璋、贡其星、张智泓、王卓、刘跃华,在此对他们为本书的付出表示衷心的感谢!

尽管各位编者都尽了最大的努力,但由于编写时间紧迫,又是初次尝试创新教材的编写,书中的错误和不足在所难免。希望广大病理医师,尤其是参与住院医师培训的指导教师及接受培训的住院医师,能提出宝贵的意见和建议,并对书中的错误给予批评指正,以使本教材能不断完善,真正成为广大病理住院医师及从业医师满意的教材。

陈杰 步宏

2015年12月

目 录

第一章 常规病理技术	1
第一节 组织处理的流程:从大体标本到组织切片	1
一、送检病理标本的接收与登记	1
二、组织固定	1
三、组织脱水、透明和浸蜡	1
四、组织石蜡包埋	2
五、石蜡切片	3
六、苏木素-伊红染色	3
七、封固	3
八、冷冻切片	4
第二节 病理报告的登记及发送	4
第三节 病理档案管理	4
一、病理档案资料的基本内容及用途	4
二、病理档案资料的管理	5
三、病理档案资料的销毁	5
第二章 特殊染色技术	6
第一节 各类间叶组织染色	6
一、结缔组织多色染色	6
二、胶原纤维染色	6
三、网状纤维染色	7
四、弹力纤维染色	7
五、横纹肌染色	8
第二节 神经组织染色	8
一、尼氏小体染色	8
二、神经元和神经纤维染色	8
三、神经髓鞘染色	8
四、神经胶质细胞染色	8
第三节 各类聚集物质染色	9
一、脂类物质染色	9
二、黏液物质染色	9
三、黑色素染色	10
四、淀粉样物质染色	10
第四节 病原菌染色	10
一、抗酸杆菌染色	10
二、真菌染色	11
三、螺旋体染色	11
第三章 免疫组织化学	13
第一节 免疫组织化学的定义	13



第二节 免疫组织化学方法	13
一、免疫荧光	13
二、免疫酶技术	13
三、免疫电镜	13
第三节 免疫组织化学在病理实践中的应用和注意事项	15
一、免疫组织化学在病理实践中的应用	15
二、免疫组织化学在应用中的注意事项	16
第四节 免疫组织化学的标准化	21
一、内部质控	21
二、外部质控	21
第四章 分子病理技术	22
第一节 分子病理学的技术平台	22
一、原位杂交	22
二、核酸提取和聚合酶链反应	23
三、基因序列分析	24
四、实时荧光 PCR	25
第二节 分子病理学的临床实践	27
一、肿瘤诊断与靶向治疗	27
二、感染因子的检测	30
三、遗传学分析	31
四、表观遗传学分析——DNA 甲基化检测	33
第五章 细胞学基本技术与诊断原则	34
第一节 细胞学申请单和标本的验收	34
第二节 申请单和标本的编号、登记	34
第三节 细胞病理学基本技术操作	35
一、取材和制片	35
二、涂片的染色	35
三、细胞学印片	35
四、细胞学新技术	35
第四节 细针吸取细胞学操作技术	35
一、适应证	35
二、禁忌证	35
三、穿刺前准备	36
四、细针穿刺操作程序	36
五、操作记录	36
第五节 细胞病理学室的基本设施及安全管理	37
第六节 细胞病理学诊断报告的发送	37
第七节 细胞学资料管理	38
第八节 细胞学诊断的基本原则	38
一、妇科细胞病理学	38
二、非妇科和细针穿刺细胞学	40
第九节 呼吸道细胞学诊断	41



一、标本种类	41
二、标本常见细胞成分	41
三、恶性肿瘤	41
第十节 浆膜腔积液细胞学诊断	42
一、标本种类及处理	42
二、标本常见良性细胞成分	42
三、原发恶性肿瘤	42
四、转移性肿瘤	43
第十一节 泌尿道细胞学诊断	43
一、标本种类及常见良性细胞成分	43
二、标本处理	44
三、泌尿道恶性肿瘤	44
第十二节 脑脊液细胞学诊断	44
一、正常细胞成分	44
二、良性病变	44
三、恶性肿瘤	45
第十三节 细针穿刺细胞学诊断	45
一、概述	45
二、报告方式	45
三、诊断原则	45
四、细针穿刺常见的恶性肿瘤类型及细胞学诊断要点	45
第六章 病理标本送检及检查原则	47
一、标本送检及送检申请单的填写	47
二、送检标本的核对及验收	47
三、申请单和标本的编号、登记	47
四、送检标本的固定	48
五、标本的巨检、组织学取材和记录	49
第七章 外检取材方法及规范	51
第一节 通用取材规则	51
第二节 病理大体标本摄影	52
第三节 各系统标本取材规范	52
一、小活检及穿刺标本	52
二、消化系统	53
三、呼吸系统	55
四、泌尿及男性生殖系统	57
五、女性生殖系统	58
六、乳腺	61
七、内分泌系统	63
八、皮肤	63
九、淋巴结与脾	64
第八章 尸体剖检及规范	65
第一节 尸检概述	65



一、尸检简史	65
二、尸检的目的和意义	65
三、尸检的有关条例	65
第二节 尸检操作的一般原则	66
一、设备及消毒	66
二、尸检送检的相关文书	67
三、生物安全及防护	67
第三节 尸体剖检方法	67
一、一般性检查	67
二、体腔剖开类型	68
三、胸腔剖检及脏器取出方法	68
四、腹腔和盆腔剖检及脏器取出方法	69
五、颈部剖检及脏器取出方法	70
六、头颅剖检及脏器取出方法	70
七、脊髓剖检及脏器取出方法	71
八、骨、关节剖检及骨髓采取	71
九、局部剖检和微创尸检	71
第四节 主要脏器的大体检查要点和记录	71
一、记录的方式	71
二、主要脏器的大体检查要点	72
第五节 死胎和新生儿尸检注意要点	73
一、体表检查	74
二、胎盘和脐带	74
三、先天性畸形	74
第六节 老年人尸检注意要点	74
一、区分衰老性变化和病理变化	74
二、老年人常发生多种疾病	75
三、老年人死亡原因分析	75
第七节 特殊疾病死亡尸检注意要点	75
一、猝死	75
二、器官移植后死亡	76
三、肿瘤性疾病死亡	77
四、传染病死亡	77
五、医疗纠纷相关尸检	77
第八节 尸检外观的整复	78
第九节 其他检查	78
一、毒物	78
二、微生物与寄生虫	78
第十节 尸检的组织学检查	79
一、标本固定和取材	79
二、组织学检查和记录	80
第十一节 尸检病理报告及规范	82
一、尸检病理报告组成要素	82



二、死亡原因分析	82
三、临床-病理联系	82
四、文献检索	83
第十二节 尸检资料的保存及管理	83
一、尸检资料	83
二、尸检资料的保存及管理	83
第九章 术中快速病理诊断原则	85
一、术中快速病理诊断流程	85
二、诊断评价标准	85
三、冷冻切片的用途与局限性	86
四、手术中病理诊断误诊原因分析	86
五、如何提高术中冷冻切片诊断的准确率	87
六、冷冻切片中基本病变的辨认	87
七、冷冻切片诊断的注意事项	89
第十章 口腔及涎腺疾病	90
第一节 口和口咽部黏膜病	90
一、扁平苔藓	90
二、慢性盘状红斑狼疮	90
三、白斑	90
四、红斑	91
五、复发性阿弗他溃疡	91
六、念珠菌病	91
七、口腔黑斑	91
八、口腔黏膜下纤维化	92
九、天疱疮	92
十、良性黏膜类天疱疮	93
十一、白色海绵状斑痣	93
十二、肉芽肿性唇炎	93
第二节 口和口咽部肿瘤	93
一、鳞状细胞乳头状瘤	93
二、原位癌	94
三、鳞状细胞癌	94
四、疣状癌	95
五、颗粒细胞瘤	95
六、血管畸形	95
七、淋巴管畸形	96
第三节 口腔和口咽部其他病变	96
一、纤维上皮息肉	96
二、牙龈瘤	96
三、放线菌病	96
四、淀粉样变	97
五、疣状黄瘤	97
六、嗜酸性淋巴肉芽肿	97



七、坏死性唾液腺化生	98
八、黏液囊肿及舌下囊肿	98
九、鳃裂囊肿	98
十、皮样和表皮样囊肿	98
十一、甲状舌管囊肿	99
第四节 唾液腺疾病	99
一、慢性硬化性唾液腺炎	99
二、慢性阻塞性唾液腺炎	99
三、淋巴上皮性唾液腺炎和舍格伦综合征	100
四、多形性腺瘤	100
五、肌上皮瘤	100
六、基底细胞腺瘤	100
七、Warthin 瘤	101
八、嗜酸细胞瘤	101
九、囊腺瘤	102
十、腺泡细胞癌	102
十一、黏液表皮样癌	103
十二、腺样囊性癌	103
十三、上皮肌上皮癌	103
十四、囊腺癌	104
十五、唾液腺导管癌	104
十六、癌在多形性腺瘤中	105
十七、肌上皮癌	105
十八、多形性低度恶性腺癌	106
第五节 颌骨病	107
一、根尖周肉芽肿	107
二、根尖囊肿及残余囊肿	107
三、含牙囊肿及萌出囊肿	107
四、鼻腭管囊肿	107
五、骨纤维异常增殖症(骨纤维结构不良)	108
六、骨化性纤维瘤	108
七、朗格汉斯细胞组织细胞增生症	108
八、成釉细胞瘤	108
九、牙源性腺样瘤	109
十、牙源性角化囊性瘤	110
十一、成釉细胞纤维瘤	111
十二、牙源性钙化囊性瘤	111
十三、成牙骨质细胞瘤	112
十四、牙源性黏液瘤	112
十五、牙瘤	113
十六、成釉细胞癌	113
第十一章 消化道疾病	115
第一节 食管	115



一、反流性食管炎	115
二、Barrett 食管	116
三、上皮内瘤变	117
四、食管鳞状细胞癌	117
五、食管腺癌	119
六、食管腺鳞癌	120
七、食管神经内分泌肿瘤	120
八、癌肉瘤	121
九、食管平滑肌瘤	121
十、颗粒细胞瘤	122
十一、食管胃肠间质瘤	122
十二、恶性黑色素瘤	122
第二节 胃	122
一、胰腺异位	122
二、慢性浅表性胃炎	122
三、慢性萎缩性胃炎	122
四、胃黏膜肠上皮化生	123
五、胃黏膜上皮内瘤变	123
六、胃腺瘤	124
七、增生性息肉	124
八、胃底腺息肉	124
九、胃腺癌	124
十、印戒细胞癌	126
十一、神经内分泌肿瘤	126
十二、胃肠间质瘤	128
十三、胃黏膜相关淋巴组织边缘区细胞淋巴瘤	129
十四、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	130
十五、胃黄斑瘤	130
第三节 小肠	130
一、嗜酸细胞性胃肠炎	130
二、肠结核	131
三、克罗恩病	131
四、十二指肠腺腺瘤	132
五、Peutz-Jeghers 综合征	132
六、小肠神经内分泌肿瘤	133
七、节细胞性副神经节瘤	133
第四节 阑尾	133
一、急性阑尾炎	133
二、亚急性阑尾炎	134
三、慢性阑尾炎	134
四、阑尾腺癌	134
五、腹膜假黏液瘤	135
第五节 大肠和肛门	135



一、先天性巨结肠	135
二、溃疡性结肠炎	135
三、克罗恩病	136
四、肠结核	137
五、结直肠腺瘤	137
六、结直肠上皮内瘤变	138
七、Peutz-Jeghers 综合征	139
八、幼年性息肉	139
九、结直肠癌	139
十、肛管恶性黑色素瘤	140
十一、结肠黑变病	141
十二、痔	141
十三、结直肠间叶组织肿瘤	142
第十二章 鼻腔及咽喉疾病	143
第一节 鼻腔、鼻窦	143
一、慢性鼻窦炎及鼻息肉	143
二、Wegener 肉芽肿病	144
三、特殊感染	144
四、被覆上皮良性肿瘤及瘤样病变	146
五、被覆上皮恶性肿瘤	147
六、腺上皮肿瘤及瘤样病变	148
七、神经外胚层肿瘤及瘤样病变	149
八、软组织良性肿瘤及瘤样病变	151
九、软组织交界性及潜在低度恶性肿瘤	154
十、软组织恶性肿瘤	155
十一、骨和软骨组织肿瘤	155
十二、淋巴造血系统肿瘤及瘤样病变	155
十三、神经内分泌肿瘤	156
十四、生殖细胞肿瘤	156
十五、继发性肿瘤	157
第二节 咽	157
一、炎症	157
二、上皮性良性肿瘤及瘤样病变	159
三、上皮性恶性肿瘤	159
四、软组织肿瘤及瘤样病变	160
五、淋巴组织增生疾病	161
六、继发性肿瘤	162
第三节 喉	162
一、炎症	162
二、喉囊肿	162
三、声带小结和声带息肉	162
四、接触性溃疡	163
五、淀粉样变	163



六、类脂质蛋白沉积症	163
七、被覆上皮肿瘤及瘤样病变	163
八、神经内分泌肿瘤	166
九、涎腺型肿瘤	166
十、软组织良性肿瘤	166
十一、肉瘤	167
十二、淋巴造血系统肿瘤	167
十三、继发性肿瘤	167
第十三章 气管及肺疾病	168
第一节 非肿瘤性肺疾病	168
一、先天性发育异常性及其他非肿瘤性疾病	168
二、自身物质异常沉积引起的疾病	171
三、间质性肺疾病	173
四、特殊感染性疾病	180
第二节 上皮组织肿瘤	183
一、恶性上皮性肿瘤	183
二、良性上皮性肿瘤	197
第三节 非上皮组织肿瘤	201
一、良性软组织肿瘤	201
二、恶性软组织肿瘤	204
第四节 淋巴组织肿瘤和瘤样病变	205
一、黏膜相关淋巴组织(MALT)型边缘区 B 细胞淋巴瘤	205
二、肺原发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	205
三、淋巴瘤样肉芽肿病	206
第五节 转移性肿瘤	206
第十四章 心脏、纵隔及胸膜疾病	207
第一节 心脏	207
一、心包囊肿	207
二、心脏黏液瘤	207
三、横纹肌瘤	208
第二节 纵隔	208
一、纵隔囊肿	208
二、胸腺瘤	210
三、胸腺癌	214
四、纵隔生殖细胞肿瘤	217
五、原发性纵隔淋巴瘤及淋巴结 Castleman 病	218
六、纵隔软组织肿瘤	222
第三节 胸膜	223
一、胸膜炎和胸膜结核	223
二、淋巴增生性病变	223
三、孤立性纤维性肿瘤	224
四、恶性间皮瘤	225



五、高分化乳头状间皮瘤	226
第十五章 肝、胆及胰腺疾病	227
第一节 肝脏	227
一、病毒性肝炎	227
二、自身免疫性肝病	230
三、酒精性肝病	233
四、非酒精性脂性肝炎	234
五、其他感染性疾病	234
六、代谢性疾病	237
七、肝硬化	238
八、肝移植后排斥反应	239
九、肝肿瘤和瘤样病变	240
第二节 胆囊和肝外胆管疾病	247
一、胆囊炎	247
二、胆固醇沉积症	248
三、胆囊和肝外胆管肿瘤及瘤样病变	249
第三节 胰腺疾病	252
一、胰腺炎	252
二、外分泌胰腺肿瘤及瘤样病变	255
第十六章 腹膜、网膜及肠系膜疾病	263
第一节 腹膜疾病	263
一、多囊性间皮瘤	263
二、分化好的乳头状间皮瘤	263
三、恶性间皮瘤	264
四、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤	264
五、腹膜假黏液瘤	265
第二节 网膜、肠系膜和腹膜后疾病	266
一、髓脂肪瘤	266
二、脂肪肉瘤	266
三、纤维瘤病	267
四、特发性腹膜后纤维化	268
五、炎症性恶性纤维组织细胞瘤	269
六、神经母细胞瘤	269
七、节细胞神经瘤	270
八、节细胞神经母细胞瘤	271
九、副神经节瘤	271
十、生殖细胞肿瘤	271
十一、卵黄囊瘤	272
十二、胃肠道外间质瘤	272
十三、腹膜后结核	272
第十七章 内分泌系统	274
第一节 垂体疾病	274



一、垂体卒中	274
二、淋巴细胞性垂体炎	274
三、Rathke 裂囊肿	274
四、垂体腺瘤和不典型腺瘤	275
五、垂体癌	276
六、神经节细胞瘤	276
七、颗粒细胞瘤	276
八、垂体细胞瘤	277
九、脊索瘤	277
十、颅咽管瘤	277
十一、生殖细胞肿瘤	278
第二节 甲状腺疾病	279
一、甲状舌管囊肿	279
二、亚急性甲状腺炎	279
三、淋巴细胞性甲状腺炎和桥本甲状腺炎	279
四、Riedel 甲状腺炎	280
五、非毒性甲状腺肿	280
六、毒性甲状腺肿	280
七、甲状腺腺瘤	281
八、甲状腺乳头状癌	281
九、甲状腺滤泡癌	282
十、甲状腺未分化癌	284
十一、甲状腺髓样癌	284
第三节 甲状旁腺疾病	285
一、甲状旁腺增生	285
二、甲状旁腺腺瘤	285
三、甲状旁腺不典型腺瘤	286
四、甲状旁腺癌	286
第四节 肾上腺疾病	287
一、肾上腺皮质结节状增生	287
二、肾上腺皮质腺瘤	287
三、嗜铬细胞瘤	288
四、副神经节瘤	289
五、神经母细胞瘤	290
六、神经节瘤	290
七、髓脂肪瘤	291
八、肾上腺囊肿	291
第十八章 泌尿系统疾病	292
第一节 肾脏疾病	292
一、肾结核	292
二、肾细胞癌	292
三、肾盂尿路上皮癌	300
四、肾母细胞瘤	300



五、嗜酸细胞瘤	302
六、后肾腺瘤	303
七、血管平滑肌脂肪瘤	304
第二节 输尿管及膀胱	306
一、上皮性肿瘤	306
二、非上皮性肿瘤	313
三、腺性膀胱炎	315
第十九章 男性生殖系统疾病	316
第一节 睾丸和附件	316
一、炎症	316
二、生殖细胞肿瘤	316
三、性索-间质细胞肿瘤	319
四、睾丸淋巴瘤造血系统肿瘤	320
五、睾丸其他肿瘤和瘤样病变	320
第二节 前列腺	322
一、前列腺炎	322
二、良性前列腺病变	322
三、前列腺肿瘤	325
第三节 阴茎	329
一、尖锐湿疣	329
二、阴茎上皮内瘤变	329
三、鳞状细胞癌	329
第二十章 女性生殖系统疾病	331
第一节 外阴	331
一、尖锐湿疣	331
二、慢性单纯性苔癣	331
三、硬化性苔藓	332
四、乳头状瘤	333
五、外阴上皮内肿瘤	333
六、鳞状细胞癌	334
七、Paget 病	335
八、恶性黑色素瘤	335
九、纤维上皮息肉	336
十、血管肌成纤维细胞瘤	337
十一、深部血管黏液瘤	337
第二节 阴道	338
一、阴道腺病	338
二、子宫内膜异位症	339
三、鳞状细胞癌	339
四、葡萄状肉瘤	340
第三节 宫颈	341
一、尖锐湿疣	341



二、CIN I、II、III累腺,微小浸润癌	341
三、浸润性鳞状细胞癌	343
四、原位腺癌	345
五、宫颈息肉	346
六、蓝痣	346
第四节 子宫	346
一、子宫内膜周期性改变	346
二、子宫内膜腺体与间质比例及腺体结构异常	349
三、子宫内膜增生	351
四、子宫内膜上皮内癌	352
五、子宫内膜癌	353
六、子宫平滑肌瘤	357
七、子宫平滑肌肉瘤	359
八、恶性潜能未定的平滑肌肿瘤	360
九、子宫内膜间质肿瘤	361
十、腺肉瘤	362
十一、恶性米勒管混合瘤	363
第五节 输卵管	365
一、输卵管炎	365
二、输卵管异位妊娠	368
三、输卵管癌	370
第六节 滋养叶细胞肿瘤	371
一、葡萄胎	371
二、绒毛膜癌	373
三、中间型滋养细胞肿瘤	374
第七节 卵巢	375
一、浆液性囊腺瘤	375
二、交界性浆液性肿瘤	375
三、恶性浆液性肿瘤	375
四、良性黏液性肿瘤	377
五、交界性黏液性肿瘤	377
六、恶性黏液性肿瘤	377
七、子宫内膜样肿瘤	378
八、透明细胞肿瘤	379
九、Brenner 细胞肿瘤	380
十、支持-间质细胞瘤	381
十一、粒层细胞瘤	382
十二、纤维瘤	383
十三、卵泡膜细胞瘤	384
十四、无性细胞瘤	385
十五、两性母细胞瘤	386
十六、内胚窦瘤	386
十七、胚胎性癌	387



十八、囊性成熟性畸胎瘤	388
十九、未成熟性畸胎瘤	388
二十、卵巢甲状腺肿	389
二十一、卵巢类癌	389
二十二、转移性肿瘤	390
第二十一章 乳腺疾病	392
第一节 概述	392
第二节 浸润性乳腺癌	392
一、乳腺癌概述:影响肿瘤预后和预测的相关因素	392
二、常见的浸润性乳腺癌组织学类型	396
三、浸润性乳腺癌治疗后的病理改变	402
第三节 非浸润性乳腺癌	403
一、导管原位癌	404
二、小叶癌变	406
三、乳头区 Paget 病	406
第四节 导管内增生性病变	407
一、非典型导管增生	407
二、非典型小叶增生	407
三、普通型导管增生	407
四、柱状细胞增生	408
第五节 其他常见的乳腺病变	408
一、脂肪坏死	408
二、导管扩张症	408
三、纤维囊性乳腺病	408
四、纤维腺瘤	409
五、叶状肿瘤	410
六、导管内乳头状瘤	410
七、硬化性腺病	411
八、放射状瘢痕/复杂硬化性病变	411
第六节 淋巴结转移	412
第二十二章 淋巴结、脾及骨髓	413
第一节 淋巴结	413
一、总论	413
二、反应性增生疾病和淋巴结炎	414
三、恶性淋巴瘤	420
第二节 脾脏	435
一、发育性疾病	435
二、脾功能亢进	435
三、炎症	435
四、淋巴造血组织增生性疾病	436
五、非造血系统肿瘤和其他	438
第三节 骨髓	439



一、总论	439
二、骨髓活检常见的非肿瘤性病变	440
三、急性白血病和骨髓异常增生综合征	442
四、慢性骨髓增生性肿瘤	442
五、慢性淋巴增生性疾病	444
六、浆细胞增生性疾病	444
七、肥大细胞增生症	446
八、组织细胞和树突细胞增生性疾病	446
第二十三章 软组织疾病	447
第一节 成纤维细胞/肌成纤维细胞肿瘤	447
一、良性肿瘤/瘤样病变	447
二、纤维瘤病	448
三、孤立性纤维性肿瘤	449
四、炎性肌成纤维细胞瘤	450
五、隆突性皮肤纤维肉瘤	451
六、纤维肉瘤	452
第二节 所谓的纤维组织细胞性肿瘤	453
一、纤维组织细胞瘤	453
二、滑膜腱鞘巨细胞瘤	454
三、恶性纤维组织细胞瘤或未分化/不能分类的肉瘤	454
第三节 脂肪组织肿瘤	455
一、良性肿瘤	455
二、非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤	456
三、恶性肿瘤	457
第四节 平滑肌肿瘤	459
一、平滑肌瘤	459
二、平滑肌肉瘤	459
第五节 横纹肌肿瘤	461
横纹肌肉瘤	461
第六节 脉管肿瘤	463
一、良性肿瘤	463
二、中间型肿瘤	465
三、恶性肿瘤	467
第七节 血管周细胞肿瘤	468
一、血管球瘤	468
二、血管平滑肌瘤	469
第八节 周围神经肿瘤	470
一、神经鞘瘤	470
二、神经纤维瘤	471
三、恶性外周神经鞘膜瘤	472
第九节 起源未定的软组织肿瘤	473
一、滑膜肉瘤	473
二、上皮样肉瘤	474



第二十四章 骨和关节疾病	476
第一节 成软骨性肿瘤	476
一、骨软骨瘤	476
二、软骨瘤	477
三、软骨母细胞瘤	479
四、软骨黏液样纤维瘤	480
五、软骨肉瘤	481
六、特殊类型的软骨肉瘤	482
第二节 成骨性肿瘤	484
一、骨样骨瘤	484
二、骨母细胞瘤	485
三、骨肉瘤	486
第三节 骨巨细胞瘤	489
第四节 组织细胞及纤维组织细胞性病变	491
一、骨的良性纤维组织细胞瘤	491
二、骨的恶性纤维组织细胞瘤	492
三、骨嗜酸性肉芽肿	493
第五节 骨的瘤样病变	494
一、骨的纤维结构不良	494
二、骨化性纤维瘤	495
三、非骨化性纤维瘤	496
四、动脉瘤样骨囊肿	497
五、孤立性骨囊肿	498
六、甲状旁腺功能亢进性棕色瘤	499
第六节 关节与滑膜病变	500
一、变性性关节病	500
二、类风湿关节炎	501
三、滑膜骨软骨瘤病	502
第二十五章 神经系统	504
第一节 神经系统非肿瘤性病变	504
一、脑血管病	504
二、颅内出血和血肿	505
三、神经系统感染性疾病	506
第二节 神经系统肿瘤	507
一、神经上皮肿瘤	507
二、脑神经和外周神经肿瘤	519
三、生殖细胞肿瘤	520
四、鞍区颅咽管瘤	520
五、颅内恶性淋巴瘤和造血细胞肿瘤	521
六、颅内转移瘤和其他继发性肿瘤	521
第二十六章 皮肤疾病	522
第一节 感染性皮肤病	522



一、寻常疣	522
二、传染性软疣	522
三、麻风	522
四、皮肤结核病	522
第二节 变态反应性皮肤病及神经功能障碍性皮肤病	523
一、湿疹	523
二、荨麻疹	523
三、丘疹性荨麻疹	523
四、药疹	523
五、慢性单纯性苔藓	524
六、结节性痒疹	524
第三节 结缔组织病	524
一、红斑狼疮	524
二、皮炎炎	524
三、硬皮病	525
第四节 红斑鳞屑性皮肤病	525
一、银屑病	525
二、副银屑病	525
三、扁平苔藓	525
四、玫瑰糠疹	526
五、单纯糠疹	526
六、毛发红糠疹	526
七、多形红斑	526
八、离心性环状红斑	526
九、线状苔藓	526
十、光泽苔藓	527
十一、硬化萎缩性苔藓	527
第五节 大疱与疱疹性皮肤病	527
一、天疱疮	527
二、疱疹样天疱疮	528
三、IgA 天疱疮	528
四、家族性良性慢性天疱疮	528
五、类天疱疮	528
六、疱疹样皮炎	528
七、线状 IgA 大疱病	529
八、获得性大疱性表皮松懈症	529
九、妊娠疱疹	529
十、角层下脓疱病	529
十一、副肿瘤天疱疮	529
第六节 血管性皮肤病	530
一、变应性皮肤血管炎	530
二、过敏性紫癜	530
三、荨麻疹性血管炎	530



四、急性发热性嗜中性皮病	530
五、坏疽性脓皮病	530
六、结节性红斑	531
七、贝赫切特病	531
八、色素性紫癜性皮肤病	531
第七节 非感染性肉芽肿病	531
一、皮肤结节病	531
二、环状肉芽肿	532
三、类脂质渐进性坏死	532
第八节 内分泌、营养和代谢性疾病	532
一、黏液水肿性苔藓	532
二、黑棘皮病	532
三、黄瘤病	532
四、幼年性黄色肉芽肿	533
五、皮肤卟啉病	533
六、皮肤淀粉样变病	533
七、硬肿病	534
八、痛风	534
九、坏死松解性游走性红斑	534
第九节 色素性皮肤病	534
一、雀斑	534
二、咖啡斑	534
三、黄褐斑	535
四、Riehl 黑变病	535
五、口周黑子-肠息肉综合征	535
六、蒙古斑	535
七、太田痣	535
八、伊藤痣	535
九、色素性毛表皮痣	536
十、单纯性雀斑样痣	536
十一、良性幼年黑色素瘤	536
十二、先天性色素痣	536
十三、黑色素细胞痣	536
十四、蓝痣	537
第十节 遗传性皮肤病	537
一、毛囊角化病	537
二、大疱性表皮松解症	537
三、鱼鳞病	538
第十一节 黏膜疾病	538
一、阴茎珍珠状丘疹病	538
二、假性湿疣	538
三、Fordyce 病	538
第十二节 皮肤肿瘤	538



一、表皮痣	538
二、脂溢性角化病	539
三、先天性血管瘤	539
四、表皮样囊肿	539
五、粟丘疹	540
六、毛发上皮瘤	540
七、皮脂腺痣	540
八、老年性皮脂腺增生	540
九、多发性脂囊瘤	540
十、汗管瘤	541
十一、皮肤纤维瘤	541
十二、软纤维瘤	541
十三、瘢痕疙瘩	541
十四、皮角	541
十五、多中心网状组织细胞增生症	542
十六、朗格汉斯细胞组织细胞增生症	542
十七、皮肤平滑肌瘤	542
十八、神经鞘瘤	542
十九、毛母质瘤	542
二十、血管瘤	543
二十一、血管肉瘤	543
二十二、血管外皮细胞瘤	543
二十三、淋巴管瘤	543
二十四、日光性角化病	543
二十五、鲍温病	544
二十六、凯腊增生性红斑	544
二十七、乳房及乳房外 Paget 病	545
二十八、基底细胞癌	545
二十九、角化棘皮瘤	545
三十、鳞状细胞癌	546
三十一、脂肪瘤	546
三十二、浅表脂肪瘤样痣	546
三十三、隆突性皮肤纤维肉瘤	546
三十四、化脓性肉芽肿	546
三十五、Kaposi 肉瘤	546
三十六、恶性黑色素瘤	547
三十七、发育不良痣	547
三十八、蕈样肉芽肿	547
三十九、淋巴瘤样丘疹病	548
第十三节 性传播疾病	548
一、梅毒	548
二、尖锐湿疣	548
第二十七章 耳和眼	549



第一节 耳	549
一、外耳发育异常	549
二、外耳炎症	550
三、耵聍腺良性肿瘤	550
四、耵聍腺癌	551
五、中耳神经内分泌腺瘤	551
六、中耳侵袭性乳头状肿瘤	552
七、颈静脉鼓室副神经节瘤	552
八、中耳胆脂瘤	552
九、中耳胆固醇性肉芽肿	553
十、内耳内淋巴囊肿瘤	553
十一、前庭神经鞘细胞瘤	554
十二、2 型神经纤维瘤病	554
十三、其他病变	554
第二节 眼	554
一、眼睑疾病	555
二、结膜疾病	556
三、角膜疾病	556
四、葡萄膜肿瘤	557
五、视网膜母细胞瘤	558
六、眼眶及泪器常见疾病	560
参考文献	563
中英文名词对照索引	564

第一章 常规病理技术

第一节 组织处理的流程:从大体标本到组织切片

活检和大体组织标本离体后,会经过一系列工作流程,最终被制成可以在显微镜下观察的组织切片,成为病理医师诊断疾病最重要的客观依据。这些流程主要包括:①病理标本的送检、接收、编号与登记;②标本的固定;③标本的肉眼检查(巨检)、组织学取材与记录;④组织脱水;⑤石蜡包埋与切片;⑥石蜡切片苏木素-伊红染色;⑦切片的封固。这些流程涉及的部门包括:手术室、病理标本接收室、病理标本取材室和病理技术室。参与这一过程的工作人员包括:临床送检医师,手术室护士,标本运输、接受和登记人员,大体标本巨检与取材人员(实习医师、住院医师、进修医师以及受训的技术员等)和病理技术员等。在不同的医疗单位,这一系列的流程可能存在各种细节上的差异,但它们所遵循的两大中心原则始终一致:①最大限度地给病理诊断医师提供良好的、能反映疾病本质的组织学切片,以保证诊断过程的顺利和诊断的正确;②避免差错和事故。因此,给患者提供一个完整、准确的病理诊断,不仅取决于病理医师在显微镜下观察到的每一个组织学细节,也取决于组织处理流程中每一个工作细节,它不只涉及签发报告的病理医师本人,也涉及参与组织处理过程中的每一位工作人员。

本节内容将介绍组织处理的过程,主要讨论各流程的基本原理、基本原则和主要目的,具体的技术方法和步骤可参考各类组织病理学技术专著。

一、送检病理标本的接收与登记

内容详见第六章。

二、组织固定

内容详见第六章。

三、组织脱水、透明和浸蜡

生物体组织内因含有不同比例的水分,其组织硬度不利于石蜡切片,故组织脱水、透明和浸蜡这三个步骤的目的是去除组织中的水并用石蜡代之,使组织具有合适的硬度、适于切片。

(一) 脱水

用脱水剂把含于组织或细胞内的水置换出来的过程称为组织脱水。常用的脱水剂是乙醇。选用乙醇的原因是它既与水互溶,又与有机溶剂互溶,可以在组织脱水后进一步让透明剂进入组织。乙醇脱水性强,对组织有硬化并使之易脆的不良影响,故在使用时,通常让组织在浓度递增的乙醇中通过,最终进入无水乙醇,这样能够在不引起细胞过度收缩和破坏的情况下缓慢可控地除去组织中的水分。脱水是否彻底,直接关系到组织是否能充分透明;但如果将组织置于无水乙醇内时间过久、组织质地发生变化,则会引起组织脱水过度、硬化、发脆。

在脱水过程中,需要注意的是:①未固定充分的组织不能进入脱水程序;②脱水剂容积应为组织块体积的5~10倍;③脱水剂应及时过滤、更换;④大组织的脱水时间应长于小组织,故应将体积相差较大的组织分开进行脱水;⑤为避免组织硬化,将其置于无水乙醇内的时间不宜



过长。

（二）组织透明

用透明剂把组织内的脱水剂置换出来的过程称为组织透明。其目的在于,组织经脱水后,内在的水分由乙醇代替,但石蜡不溶于乙醇,故不能就此浸入到组织中去,因此,必须让另一种既与乙醇互溶又能溶解石蜡的物质进入组织,才能替代乙醇,最终达到将石蜡引入组织进行渗透的目的。常用的透明剂是二甲苯。当它进入组织完全取代乙醇后,组织即成透明状态,故被称为透明剂。

在透明过程中,需要注意的是:①透明剂容积应为组织块体积的5~10倍;②透明剂应及时更换;③组织的透明时间因其种类和大小而异;④为避免组织硬化,透明时间不宜过长;⑤组织若不能充分透明,可能由组织未能充分固定及脱水引起。

（三）浸蜡

组织透明后,在熔化的石蜡内浸渍,使石蜡逐渐浸入组织、取代透明剂的过程称为浸蜡。组织浸蜡时,由于透明剂的作用,石蜡进入到组织的各个角落并保存下来。当石蜡包埋、冷却后,渗入组织的石蜡可起到支撑组织的作用,使技师能完整地切出切片,便于镜下观察。

在浸蜡过程中,需要注意的是:①熔蜡的质量和熔度与切片质量密切相关,因此对熔蜡的质量应加以选择;②熔蜡应质地均匀,不应含有尘粒、杂质及其他异物,不含水分;③熔蜡的容积应为组织块体积的5~10倍;④熔蜡应及时过滤、更换;⑤浸蜡时间过短会引起组织过软,过长则会引起组织硬脆。

上述三个步骤可由人工完成,也可由自动组织脱水机完成。通过设置处理程序,自动组织脱水机即能在无人的情况下完成组织脱水、透明和浸蜡的全部过程,不仅节省人力物力,也保证了这些处理过程的标准化操作,利于质控。

四、组织石蜡包埋

将已经过固定、脱水、透明和浸蜡处理的组织块从蜡浴取出,置入充满熔融石蜡的包埋框内包埋成块,使组织和包埋剂相融成一体并迅速冷却的过程称为包埋。包埋剂凝固后,进一步加强了组织的硬度和韧度,便于进行切片。

常用的包埋剂是石蜡。石蜡是一种碳氢化合物,其熔点在45~62℃之间,根据熔点高低分为软蜡和硬蜡。软蜡熔点在54℃以下,适合于质地软的组织。硬蜡熔点高、硬度也较高,适合于致密纤维组织、骨等。一般选用熔点56℃的石蜡,对各类组织大致均可适用。气温高的地方不能选用软蜡,否则蜡块易熔、不易保存。

在石蜡包埋过程中,需要注意的是:①包埋时,一定严格分件包埋,注意核对,避免差错;②必须严格避免各种外物和异物污染;③石蜡温度不可过高,以保持其不凝固为度,温度过高易将组织烫坏;④注意埋蜡的温度和组织本身的温度须合适,温度不一致常可导致组织与埋蜡脱裂的现象,达不到包埋的目的;⑤包埋时应注意将组织病变面向下埋入熔蜡中,并尽可能使组织平整地置放于包埋模具底面的中央处(组织四周应有不少于2mm的石蜡,以保证切片时组织有充分的支持);⑥包埋囊壁、消化道、皮肤等组织时需注意包埋方向,使切片能显示此类组织的各层结构;⑦如组织块中各层结构阻力不等,应使阻力低的部分先接触刀口,阻力大的部分最后切到,以避免硬组织将软组织挤开而引起组织变形,例如上皮在蜡块中应位于切片时最后切到的位置;⑧在同一蜡块中包埋多个组织时,组织应彼此靠近并位于同一平面,以利切片;⑨包埋后,应立即将模具移入冷台加速凝固,以增加石蜡的密度、韧性和硬度,但需注意冷凝过速也会导致蜡块因内外温差过大而裂损;⑩包埋用的石蜡应纯净,使用前应先静置沉淀、过滤。



五、石蜡切片

切片过程是将组织蜡块置于切片机上进行的。良好的组织学切片通常由训练有素、技术高明的组织技术员或技师完成。切片刀的锐利与否、蜡块硬度是否适当都直接影响切片质量,因此,切片机必须保持干净,并处于良好的工作状态,蜡块的硬度可用调节水温冷热的方法相应地使之变软或变硬。切片前的各个步骤若未处理好也会影响到切片的质量。

切片的过程主要包括修、切、展、贴、烤五步。首先,技师会把蜡块进行厚切修片,使其出现一个完整、有代表性的组织切片平面,然后再进行切片。切下来的各个组织蜡片通常连在一起形成一个蜡带,技师会将这个组织蜡带光亮的一面向下牵引放入水浴中使其舒展、分开,这利于技师将单独的蜡片贴附于载玻片上,同时这个过程也利用了温水的张力,使切下来的组织片变得平整、无皱褶,便于在显微镜下观察。在展片前,需注意保持水浴的干净,避免残留前面的组织碎片而引起污染。每一张载玻片上都有与石蜡块相对应的登记号和附号,贴片前应再次核对、避免差错。贴片完成后,需将玻片放入烤片箱中烤片,这可以使组织片中的石蜡熔化、初步脱蜡,同时也使组织更牢地黏附于玻片上,使其在染色过程中不会脱落。

切片的厚薄通过设置切片机上的参数来控制,视组织的种类不同而不同。大多数组织切片厚 $4\sim 5\mu\text{m}$;肾活检和淋巴结活检组织在 $3\mu\text{m}$ 左右;脂肪、脑等组织在 $5\sim 7\mu\text{m}$ 。

切片后,需用熔蜡封住蜡块的切面,以便保存。

六、苏木素-伊红染色

已经切好的石蜡白片需要通过染色来显示其组织学上的细节,才能供病理医师在镜下观察以完成诊断。

经过脱水、透明、浸蜡和石蜡包埋过程的组织,必须重新经过脱蜡处理,使组织内的蜡被置换出来,才能使染液进入到组织内,达到染色的目的。脱蜡的过程与浸蜡正好相反,需首先用二甲苯脱去组织中的蜡,然后用浓度递减的乙醇(首先使用无水乙醇)脱去组织中的二甲苯,最后再用水洗使水分重新进入组织内以利于染色。

在病理诊断中,最常使用也是最基本的染色方法是苏木素-伊红染色(HE染色)。苏木素是从产于墨西哥南部、中美洲及西印度群岛的洋苏木心材中获取的一种天然物,本身并不具备染色作用,需要氧化形成苏木精后才成为真正意义上的染料。苏木素为碱性染料,可以与呈酸性的细胞核结合使之染成蓝色。伊红是一种苯胺类染料,呈酸性,可以与呈碱性的细胞质结合使之染成红色。首先进行苏木素染色,再进行伊红染色。因细胞核的不同区域上色所需的时间不同,所以一般用苏木素对组织进行过染,然后用酸性乙醇去掉组织内多余的苏木素(这一过程被称为分化)。这种先过染再分化的染色方法被称为后退法,它可以确保细胞内所有苏木素阳性的成分都能被染出,使染色的过程和结果都易于控制。染色后的组织还需经过乙醇脱水、二甲苯透明处理。

七、封固

封固是切片制作的最后一步。这一过程是使用封固剂将染色后的组织封固于载玻片和盖玻片之间,避免直接与空气接触后氧化褪色;同时组织切片在封固剂的充实下,折光率与玻片的折光率相近,从而获得清晰的镜检效果。

常用的封固剂包括合成树脂、天然树脂和含水封固剂三类。选用封固剂应以对使用的染色剂无褪色作用为原则。使用较广泛的是合成树脂。

对于石蜡和冷冻切片的封固,使用时组织切片必须脱水、透明彻底,不然切片中会出现云雾状混浊,妨碍镜检。



封固后须在载玻片的一端贴牢标签。注意核对编号,避免差错。

八、冷冻切片

(一) 冷冻切片的应用

冷冻切片是将新鲜组织标本加以冷冻,使组织具有合适的硬度,然后用冷冻切片机进行切片。从组织获取到完成冷冻切片、HE染色一般只需要15~20分钟,耗时短,故常常应用于术中快速活体组织病理学检查。因不经过制作石蜡切片时进行的脱水、透明等处理,组织中的脂肪和类脂保存好,故冷冻切片在脂质染色、神经组织髓鞘染色时应用。同时,由于肾病、骨骼肌疾病病理诊断的特殊要求,冷冻切片还被广泛应用在这两大类疾病的病理诊断中。

由于冷冻切片技术自身的特点以及操作时间紧迫、短促,切片质量不如石蜡切片稳定,但随着冷冻切片技术的改进和技术人员素质的提高,精心制作的冷冻切片的质量也可以达到石蜡切片的水平。

脂肪、骨及钙化组织不适于进行冷冻切片。

对于骨骼肌活检标本,冷冻切片避免了石蜡切片中的人工假象,能提供更多的组织学细节,同时保存了肌组织中各种酶的活性,可以进行进一步的酶组织化学染色,具有石蜡切片不能比拟的优势。

(二) 冷冻切片的制备

制作冷冻切片前,冷冻切片机至少应于切片前1小时开机预冷,温度设置为 -20°C 至 -25°C 左右。常规开展冷冻切片诊断的病理科,冷冻切片机宜处于24小时恒温待机状态。

术中冷冻切片的制备,首先将新鲜冷冻组织包埋在特殊的包埋剂(通常用OCT胶)里,再使用冷冻切片机进行冷冻切片。用于切片的组织必须未经固定,也不能接触各类液体,以免形成冰晶。若组织本身因坏死、囊性病变等含有水分时,可用滤纸等将水分移除。切片时,需留意组织冷冻程度,试切合适时即迅速切片;冷冻不足时无法切片,冷冻过度则切片易碎。切片厚度一般在 $3\sim 5\mu\text{m}$ 。切片后将组织片贴在载玻片上,用乙醇或其他试剂固定后,即可进行苏木素-伊红染色。

第二节 病理报告的登记及发送

不同的医疗单位一般会根据自身的实际工作情况制定已签发病理报告的登记及发放制度。其原则主要包括:

1. 已签发的病理报告发放前需进行登记,以备各类查询。
2. 在报告发放过程中需注意避免因各种原因(如同姓名患者等)引起的差错,也应注意保护患者隐私。其措施包括:①病理报告发放和接收时,除须核对患者的姓名外,还须核对患者登记号、性别、年龄、就诊科室等信息;②住院患者的病理报告一般均发放至申请科室,并由专门指定的人员签收;③门诊患者的病理报告须凭病理报告领取凭条领取;④若需要病理报告副本,须凭患者出院证原件或身份证原件领取;⑤应避免在电话中提供病理报告内容的情况。

第三节 病理档案管理

一、病理档案资料的基本内容及用途

病理档案资料是指组织学病理检查、细胞学病理检查及尸体解剖等的所有文字资料、非文字资料以及其他相关资料。所有资料属医院所有,由病理科管理。



病理档案资料主要包括:①组织病理诊断原始检查申请单、蜡块和组织切片;②细胞病理诊断原始检查申请单、细胞涂片和细胞蜡块;③尸体解剖的所有文字资料、图像、图片资料、组织切片和蜡块;④科室接收的大体标本、组织切片和细胞涂片;⑤病理资料:计算机数据库资料及其他电子信息资料。

病理档案资料的用途包括:①是患者疾病的客观记录,可以在诊断后的医疗过程中用于患者疾病的复查、核实以及随访、比较;②是病理诊断的根本依据,因此也是与医疗活动相关的鉴定、公证、保险、司法案件中重要的物证材料;③是医学生、病理医师的学习资料;④存档的蜡块保存了各类病变组织,不仅可以再次进行常规 HE 制片、免疫组织化学(免疫组化, IHC)染色,还可以用于聚合酶链反应(PCR)、荧光原位杂交(FISH)等分子生物学研究,是科研人员的课题材料,也是一个实际意义上的生物标本库。由此可见,病理档案资料对医、教、研三方面都具有重要意义,应该严格管理、合理使用。

二、病理档案资料的管理

病理档案资料的管理工作涉及病理资料的整理、归档、保管、借阅和再利用,内容琐碎、庞杂,但也日益重要。在档案管理的过程中重点需关注的问题包括:①应保证保存环境的通风、干燥,注意防火、防水、防霉、防虫蛀、防鼠咬、防污染;②防止档案无故丢失,档案的入库、出库都需要有交接记录;③对外借阅需要审核借阅者的资格并需办理严格的借阅手续;④入库的档案应及时整理,使其长期处于利于工作和再利用的状态。

每个医疗单位都会根据自身的实际工作情况制定出病理档案资料的管理制度。这一管理制度的核心是使工作流程合理、高效,以便资料的查找、核实和科研教学再利用,同时也需保证档案资料本身及所涉及的隐私和机密的安全。管理制度应对档案管理的各个环节都建立有效的规章,使其规范化、制度化。

随着信息技术的发展,一些新的特别是和计算机相关的档案登记、识别、管理技术也被逐步引入到病理档案资料的管理工作中,并卓有成效。关注新动向、探索新方法,使病理档案资料得到更好的保存、管理,为临床、患者和社会服务,也是病理科管理工作中的一个课题。

三、病理档案资料的销毁

根据 2002 年由中华医学会编著的《临床技术操作规范——病理学分册》中的规定,可以对已过档案保存期的档案进行销毁。各类资料的保存期限见表 1-1。

表 1-1 各类病理档案资料保存期限

资料名称	保存时间(报告签发后)
活检大体标本	2~4 周
普通尸体解剖标本	3 个月
涉及医患争议的尸体解剖标本	有关各方签署的协议办理
细胞学样本	1 周
组织病理检查资料(门诊)	15 年
组织病理检查资料(住院)	30 年
阴性细胞学涂片	2 周
阳性细胞学涂片	同组织病理检查资料

上述保存期限是基于接受患者查询病理学检查资料的期限而设定的。实际上,对于有科研价值的资料,可长期保存。

(步 宏)

第二章 特殊染色技术

特殊染色是最基本的组织化学染色技术,属传统病理学技术范畴。在免疫组织化学及分子生物学等技术广泛应用于基础病理学研究和临床病理诊断的今天,特殊染色技术仍长期存在而未被新技术替代的原因在于它本身具有简便快捷、价格低廉等优点,能直接显示细胞内、外特殊化学物质如黏液、糖原、淀粉样物质及基底膜等。这里简单介绍几种特殊染色技术的方法、结果判定及应用。

第一节 各类间叶组织染色

一、结缔组织多色染色

结缔组织是人和高等动物的基本组织之一,遍布全身。主要包含细胞、纤维和基质,其中纤维组织又分为胶原纤维、弹力纤维和网状纤维,这三种纤维在 HE 染色切片中经常难以区别,有时需借助特殊染色加以鉴别。

结缔组织特殊染色方法较多,多使用混合染料或不同染料连续染色,使结缔组织成分选择性着色,显示出胶原、软骨、黏液等,称为结缔组织多色染色法。常用 Masson 三色染色法,以红、蓝、黑三种颜色显示结缔组织多种成分,可分辨胶原纤维、肌纤维和纤维素等。

【染色结果及用途】用苯胺蓝复染时,胶原纤维、软骨、黏液呈蓝色;用亮绿色复染时,胶原纤维、软骨、黏液呈绿色。肌纤维、红细胞、神经胶质呈红色,胞核呈清晰的蓝黑色(图 2-1)。主要用于肝脏和肾脏穿刺病理的诊断和鉴别。

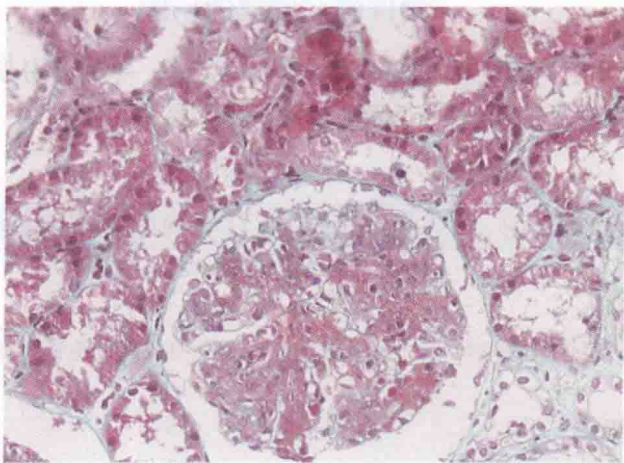


图 2-1 肾穿刺组织 Masson 三色染色(吴珊教授供图)

二、胶原纤维染色

胶原纤维是细胞间质中最常见的纤维组织,在体内广泛分布。它是由成纤维细胞产生的一种纤维蛋白,胶原纤维虽然在 HE 切片上可以识别,但是特殊染色可以将胶原纤维清晰显示,在观察器官损伤、修复、纤维化程度等方面具有重要作用。常用 Van Gieson 苦味酸酸性品红染色法。



【染色结果及用途】镜下胶原纤维呈鲜红色,肌纤维胞质、神经胶质及红细胞呈黄色。主要用于胶原纤维和肌纤维的鉴别诊断。

三、网状纤维染色

网状纤维是疏松结缔组织中的一种纤维成分,是构成淋巴结、肝、脾、心、肾等实质脏器的网状支架。由于浸银法可将该纤维染成黑色,故又称为嗜银纤维。网状纤维染色可以用来观察网状支架的结构情况,有助于鉴别上皮组织和间叶组织来源的肿瘤。最常用醋酸氨银染色法。

【染色结果及用途】镜下网状纤维呈黑色(图 2-2)。在免疫组化开展前用于癌与肉瘤、血管内皮肿瘤与血管外皮肿瘤的鉴别诊断,目前用于观察病变组织纤维化程度。



图 2-2 肝组织网状纤维染色

四、弹力纤维染色

弹力纤维主要由弹性蛋白构成,广泛分布于身体的各个部位,尤其是皮肤组织、呼吸系统和循环系统。病变时表现为弹力纤维增生、破坏、断裂及崩解。在 HE 染色中,弹力纤维和胶原纤维相似,都染成红色,量少时两者较难区别,需借助弹力纤维特殊染色方法来鉴别。常用 Verhoeff 铁苏木素染色法。

【染色结果及用途】镜下弹力纤维呈黑蓝色(图 2-3)。用于显示真皮弹力纤维增生和变性等多种皮肤疾病,观察心内膜和血管壁中弹力纤维增生程度,显示肿瘤组织中的弹力纤维等。

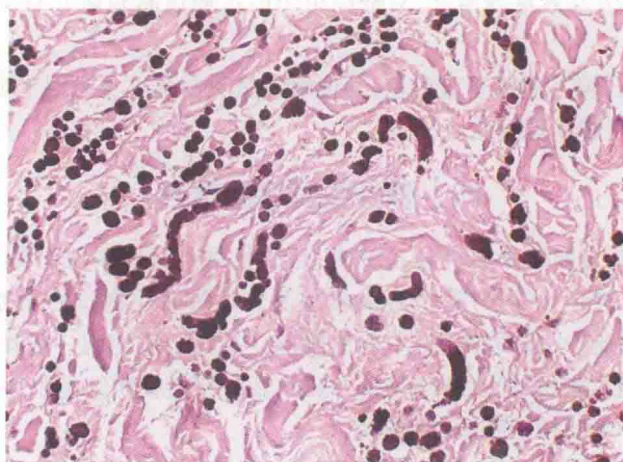


图 2-3 弹力纤维瘤弹力纤维染色



五、横纹肌染色

横纹肌以骨骼肌为主,因肌纤维细长呈圆柱状且有横纹而得名。为了观察横纹肌的基本病理变化,以及对横纹肌肉瘤与其他未分化间叶性肿瘤进行鉴别诊断,需对横纹肌进行特殊染色。多采用 Mallory 磷钨酸-苏木素(PTAH)染色法。

【染色结果及用途】镜下横纹肌纤维呈紫蓝色,胶原纤维和网状纤维呈棕红色。主要用于观察肌纤维的变性、坏死及坏死后修复以及对横纹肌肉瘤与其他间叶源性肿瘤进行鉴别。

第二节 神经组织染色

一、尼氏小体染色

尼氏小体是神经细胞胞质内的特征性结构之一,嗜碱性,广泛分布于神经元胞体和树突内;可以被一些碱性染料染成深紫蓝色的斑块状颗粒。当神经细胞受损害时,胞质中的尼氏小体溶解,染色后神经细胞胞质内看不到紫蓝色斑块。因此,尼氏小体染色可作为观察神经细胞损害的一种很灵敏的指标。常用硫堇染色法。

【染色结果及用途】镜下尼氏小体深蓝色。主要用于观察神经细胞损伤情况。

二、神经元和神经纤维染色

在神经组织疾病诊断和研究中,常需要借助特殊染色来进一步观察神经元和神经纤维的变化及其损伤程度。神经元和神经纤维的染色很多,但银染法最为常用。基本原理是把固定后的组织切片浸于银溶液中,使银颗粒沉着于神经细胞轴索的轴浆中呈现深棕色或黑色。常用 Bielschowsky 改良法。

【染色结果及用途】镜下神经元、轴突及神经纤维呈黑色。主要用于观察神经元及神经纤维的损害程度及外周神经疾病的鉴别诊断。

三、神经髓鞘染色

在神经组织染色中,以髓鞘染色最为常用,任何因素引起的神经纤维损伤均可导致有髓神经纤维髓鞘的变性、崩解和脱失。常规石蜡切片 HE 染色时,因构成髓鞘的鞘磷脂被溶解,不能显示其形态特点及组织学改变。通过神经髓鞘特殊染色来观察正常和病理情况下髓鞘是否完整、有无变性、崩解、脱失及修复等情况,对神经组织的疾病诊断和研究有实用意义。常用 Weil 染色法。

【染色结果及用途】镜下髓鞘呈蓝黑色,其他组织呈灰白色。主要用于观察有髓神经纤维髓鞘的变性、崩解、脱失及修复等改变。

四、神经胶质细胞染色

神经胶质细胞广泛分布于中枢神经系统内,是中枢神经系统的支持细胞,具有支持、吞噬、修复、生成髓鞘及滋养神经元等作用,也有吸收和调节某些活性物质的功能。主要类型有星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞和室管膜细胞。神经胶质细胞一般具有胞突,但无树突和轴突。HE 染色只能显示胞核,通过特殊银染方法能显示神经胶质细胞整体形态,从而观察神经胶质细胞改变。常用 Cajal 神经胶质细胞染色。

【染色结果及用途】星形神经胶质细胞及其突起呈紫红色至紫黑色,神经元呈浅紫色,神经纤维一般不着色。主要用于星形胶质细胞瘤与脑膜瘤及室管膜瘤的鉴别。



第三节 各类聚集物质染色

一、脂类物质染色

脂类是构成细胞结构的成分之一,分为脂肪和类脂两大类。脂类物质通常不溶于水,易溶于有机溶剂,如乙醇、丙酮及二甲苯等。脂类染色通常用于肿瘤的诊断与鉴别诊断,如脂肪肉瘤与黏液瘤,在区别脂肪变性、空泡变性与糖原沉积中有重要意义。

脂类物质染色的方法很多,常用苏丹Ⅲ染色法。苏丹染料是一种合成型偶氮染料,具有脂溶性特点,易溶于脂肪。它对脂类的染色是一种简单的物理变化(溶解和吸附作用):先把苏丹染料溶解在有机溶剂中,而这种染料与脂质的亲和力大于有机溶剂,所以在染色过程中染料便从有机溶剂中吸附在脂质中而使组织内的脂滴呈橘红色。

【染色结果及用途】镜下组织及细胞中的脂滴呈橘红色,细胞核呈浅蓝色。主要用于辨别组织中的空泡是脂肪组织还是空泡变性或糖原沉积等。注意此种染色要用冷冻切片,不能长期保存,应尽早观察,照相保存。

二、黏液物质染色

黏液由黏蛋白和无机盐所构成,黏蛋白中含有黏多糖。正常情况下主要存在于消化道、呼吸道及其他部位黏液腺的分泌物中,也可存在于结缔组织和软骨基质内。病理情况下可出现黏液水肿和黏液变性改变。

常用过碘酸雪夫染色(periodic acid-Schiff stain, PAS 染色),又称糖原染色。过碘酸是一种氧化剂,能使细胞内的多糖乙二醇基氧化成二醛,再与雪夫试剂中的无色品红结合,生成新的红至紫红色复合物而定位于胞质内。PAS 反应不仅可以显示多糖、中性黏液物质和某些酸性黏液物质,还能显示真菌、软骨、基底膜等物质。故 PAS 染色是病理学研究多种疾病的重要方法之一。

【染色结果及用途】镜下 PAS 阳性物质呈红色至紫红色,细胞核呈浅蓝色(图 2-4)。主要用于观察肾小球基底膜、结肠杯状细胞中性黏液物质,判断有无阿米巴滋养体和霉菌感染,以及用于某些肿瘤的鉴别诊断等。

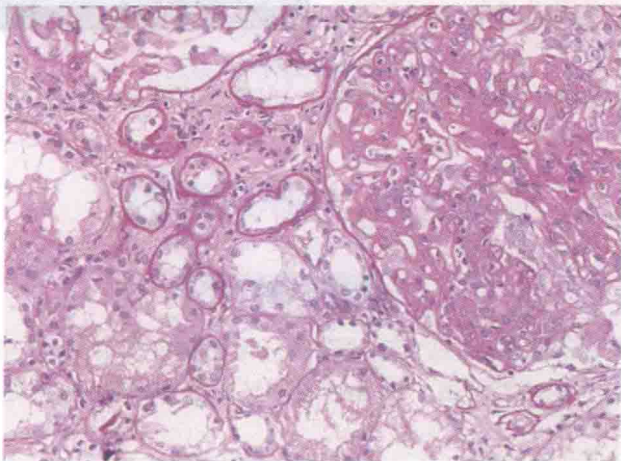


图 2-4 肾小球基底膜 PAS 染色



三、黑色素染色

黑色素是由黑色素细胞产生的一种色素颗粒。主要存在于人体皮肤的表皮基底层,眼睛的虹膜、睫状体和脉络膜,脑的软脑膜、黑质和神经节细胞等,常规 HE 染色中通常呈棕黄色或棕黑色。由于黑色素具有将氨银液还原为金属银的能力,所以氨银染色法(Masson-Fontana 染色法)是常用的黑色素特殊染色方法。用于鉴别黑色素颗粒与其他颗粒性物质。

【染色结果及用途】镜下黑色素及嗜银细胞颗粒呈黑色。主要用于观察组织及细胞中的黑色素。

四、淀粉样物质染色

淀粉样物质是一种无定形的细胞外嗜酸性物质,因为在用碘染色时与淀粉的反应相似,故称为淀粉样物质。淀粉样物质由 90% 的淀粉样原纤维蛋白和 10% 的糖蛋白构成,HE 染色上为均匀一致的淡粉红色,与胶原纤维玻璃样变相似,不易鉴别。有些病变和肿瘤时,淀粉样物质可沉积在不同的组织和器官导致淀粉样变,常常需要借助淀粉染色进行鉴别诊断。常用刚果红特殊染色法。

【染色结果及用途】镜下淀粉样物质呈橘红色(图 2-5),在偏光显微镜下呈苹果绿色双折光。主要用于各器官淀粉样变的诊断及某些肿瘤如甲状腺髓样癌和骨髓瘤的诊断与鉴别诊断。

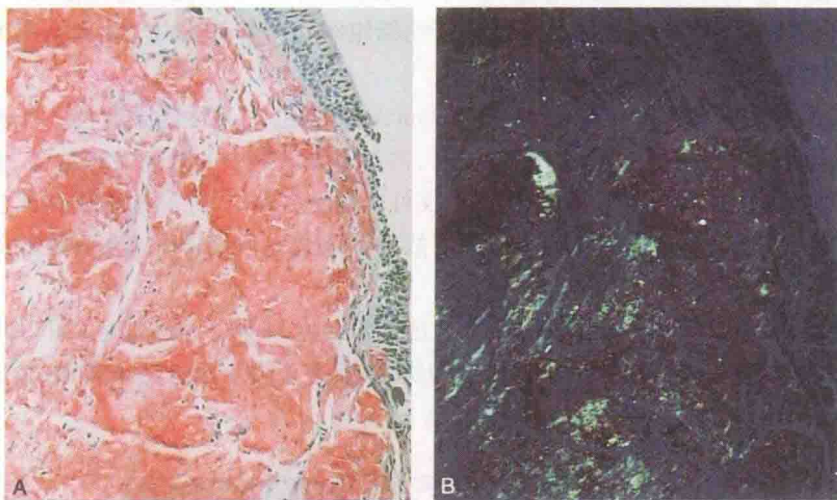


图 2-5 淀粉样变刚果红染色

A. 光镜下为橘红色;B. 偏振光显微镜下呈苹果绿双折光(刘鸿瑞教授供图)

第四节 病原菌染色

一、抗酸杆菌染色

抗酸杆菌属分枝杆菌,常见的抗酸杆菌为结核杆菌和麻风杆菌。由于菌体壁上含有不等量的脂质,故一般不易着色,但这类细菌一经着色又不易褪色,即使用酸类处理也不易脱色,所以又称抗酸杆菌。

抗酸杆菌染色主要应用于结核病与类结核病及麻风病的诊断与鉴别诊断。多采用改良的 Ziehl-Neelsen 染色法进行抗酸杆菌染色。其染色原理是抗酸杆菌菌体内含有脂质、蛋白质和多糖类,并形成一个蜡质外壳,能与石炭酸碱性复红液结合形成复合物而着色。这种复合物能抵抗酸类脱色,苯酚作为媒染剂,可提高染料的染色性能,使碱性复红与抗酸杆菌牢固结合。



【染色结果及用途】镜下结核杆菌为细长略弯曲的杆菌,长短粗细不一,一般呈单条散在分布,多见于结核性病变的干酪样坏死灶内。抗酸杆菌呈亮红色(图 2-6)。麻风杆菌较粗短,常聚集成堆,在麻风细胞内可见到大量麻风杆菌。主要用于结核病与类结核病的诊断与鉴别诊断。

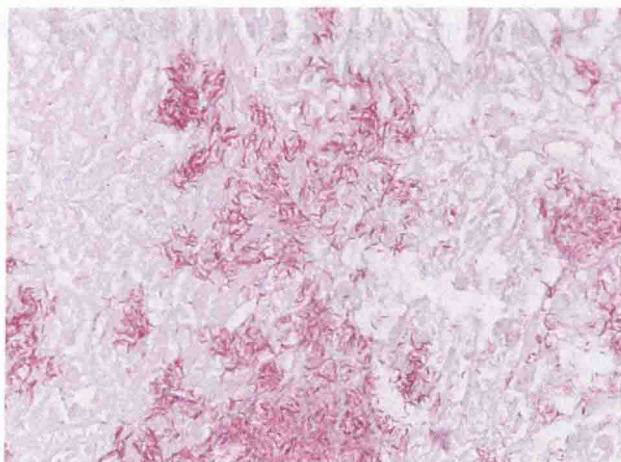


图 2-6 结核感染坏死组织内抗酸杆菌染色

二、真菌染色

HE 染色上真菌一般不着色,故需用特殊染色方法来显示。PAS 法是广泛采用的常规检查方法,可显示大多数真菌,如新型隐球菌、白色念珠菌、球状孢子菌等;六胺银法则用来显示曲霉菌、毛霉菌、新型隐球菌和放线菌等效果较佳。常用 Grocott 六胺银染色法,其染色原理是真菌内多糖化合物经铬酸氧化后暴露醛基,被六胺银还原成黑色的金属银而着色,便于观察。

【染色结果及用途】镜下各种真菌均呈明显的黑褐色(图 2-7)。主要用于各种真菌感染的诊断与鉴别诊断。由于网状纤维和纤维素也被着色,因此应在形态上与真菌鉴别。

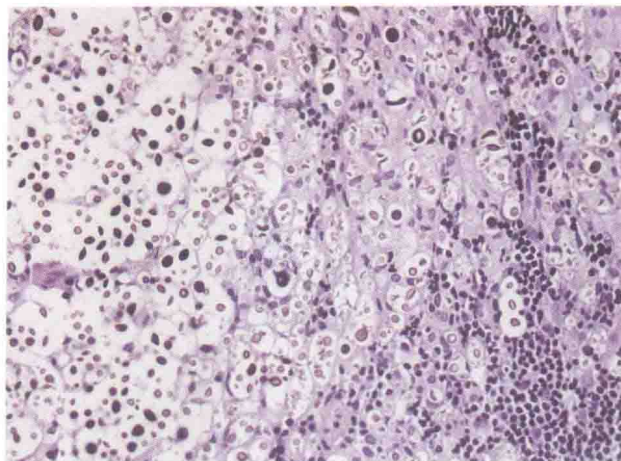


图 2-7 隐球菌感染六胺银染色

三、螺旋体染色

螺旋体是细长、柔软、弯曲呈螺旋状的单细胞原核生物。全长 $3 \sim 500 \mu\text{m}$,具有细菌细胞的所有内部结构。在生物学上的位置介于细菌与原虫之间,广泛分布在自然界和动物体内。螺旋体分五个属:疏螺旋体属、密螺旋体属、钩端螺旋体属、脊螺旋体属和螺旋体属;前三个属中有引



起人患回归热、梅毒、钩端螺旋体病的致病菌,后两个属不致病。由于螺旋体的折光性低,故用一般染料难以着色,通常采用 Warthin-Starry 染色法,其染色原理是一种嗜银反应。

【染色结果及用途】镜下螺旋体呈黑色,背景为金黄色。主要用于螺旋体的病原体检测。

随着医学科学的发展,尽管电子显微镜技术、免疫组织化学技术及分子生物学技术等日益广泛地引入病理学研究及病理诊断中,但是,特殊染色技术在肝脏穿刺检查、肾脏穿刺检查、神经肌肉活检及一些疾病诊断中起着不可或缺的作用。

(王丽萍)

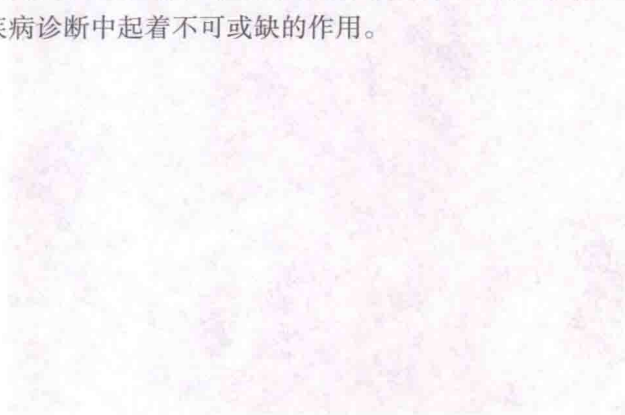


图 2-1-1 Warthin-Starry 染色结果



图 2-1-2 Warthin-Starry 染色结果

第三章 免疫组织化学

免疫组织化学经过 40 年的发展,特别是近 20 年来广泛地应用于医学生物学研究和诊断病理学实践中,已成为鉴定组织和细胞中蛋白质、多肽和碳水化合物等抗原分子的重要手段。免疫组织化学技术在疾病的病理诊断和鉴别诊断中发挥着越来越重要的作用,但是其在实践应用中还存在不少问题,尚需不断加深对诊断标志物的认识和理解,进一步加深对抗体的应用范围、特异性和敏感性的认识;强调免疫组织化学试剂和方法规范化的重要性;重视非特异性染色的消除、推广合理的组织固定程序;正确判断和解读免疫组织化学结果;清醒意识到免疫组织化学应用过程中的一些陷阱。上述问题许多源于对免疫组织化学一般原则和标准化的认识缺乏,应引起免疫组织化学技术操作人员、研究人员和病理医生的重视。

第一节 免疫组织化学的定义

组织化学是借助化学反应鉴定组织中特定化学成分的形态学方法,而免疫组织化学是一种特殊组织化学方法。免疫组织化学(immunohistochemistry)或免疫细胞化学(immunocytochemistry)是通过抗体与所识别的组织或细胞中的抗原成分的特异性结合来鉴定这些抗原分子。免疫组织化学染色常常由两个要素组成:识别组织或细胞中抗原成分的抗体和标记于抗体上的示踪剂(probe)。可用作示踪剂的分子包括:酶分子、荧光素分子和重金属原子等。

第二节 免疫组织化学方法

一、免疫荧光

用作示踪剂的分子为荧光素分子。荧光素分子可在荧光显微镜下观察到,因而派生出免疫荧光(immunofluorescence)方法。免疫荧光技术通常采用 FITC(异硫氰酸荧光黄)和 TRITC(四甲基异硫氰酸罗丹明)作示踪剂。FITC 的最大吸收光谱为 490 ~ 495nm,最大发射光谱为 520 ~ 530nm;TRITC 的最大吸收光谱为 550nm,最大发射光谱为 620nm,选择适当的荧光滤片便可进行观察。荧光素分子可直接标记第一抗体或间接标记第二抗体,因而形成直接免疫荧光方法或间接免疫荧光方法。

二、免疫酶技术

免疫酶技术通常采用辣根过氧化物酶(HRP)或碱性磷酸酶作示踪剂,虽然它们不能在光学显微镜下被观察到,但可催化无色的底物产生有色的沉淀物,从而借助光学显微镜观察。以辣根过氧化物酶作示踪剂所采用的底物通常为 DAB(3,3-二氨基联苯胺)或 AEC(3-氨基-9-乙基卡巴唑),分别产生棕色和红色沉淀物;以碱性磷酸酶作示踪剂所采用的底物通常为 NBT/BCIP(氯化硝基蓝氮四唑/5-溴-4-氯-3-吡啶-磷酸盐)、坚牢蓝或坚牢红。

三、免疫电镜

重金属原子(例如金颗粒)可在电子显微镜下观察到,是免疫电镜的主要示踪剂,不同大小



的金颗粒还可以同时进行多重标记。

目前已经创建了多种免疫组织化学方法,包括直接法(用酶分子或荧光素分子直接标记识别抗原的特异性抗体)、间接法(用酶分子或荧光素分子直接标记第二抗体,而第二抗体则为识别特定种属免疫球蛋白 Fc 段的通用抗体,较常用的第二抗体包括兔抗鼠免疫球蛋白 Fc 段抗体、羊抗兔免疫球蛋白 Fc 段抗体)(图 3-1)、酶桥法(以识别特定种属免疫球蛋白 Fc 段的通用抗体为桥,将识别抗原的特异性抗体与酶标记抗体连接起来,识别抗原的特异性抗体与酶标记抗体需要来自同一种属)、PAP 法、ABC(生物素-辣根过氧化物酶复合物)法、LSAB(酶标链卵白素-生物素)法以及各类多聚体方法等。

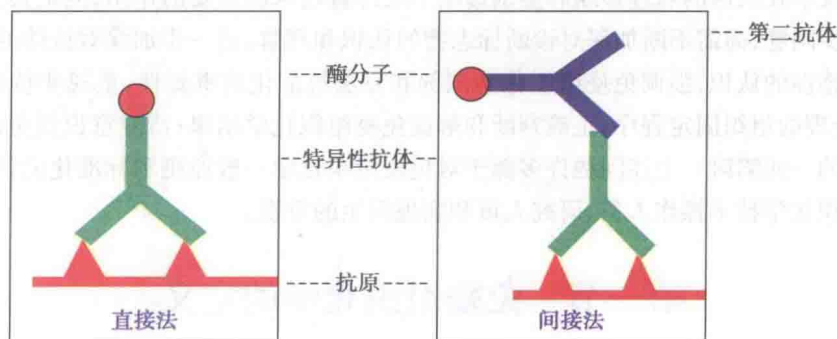


图 3-1 免疫组织化学直接法和间接法示意图

本节将重点介绍 PAP 法、ABC 法、LSAB 法、APAAP(碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶)法和各类多聚体方法。

PAP 法染色步骤:①识别抗原的特异性抗体(第一抗体);②识别第一抗体种属免疫球蛋白 Fc 段的第二抗体;③与第一抗体同一种属来源的 PAP 复合物;④酶的底物显色(图 3-2)。PAP 复合物是由 2 个抗辣根过氧化物酶的抗体分子与 3 个辣根过氧化物酶分子预先形成的,市场出售的 PAP 复合物有小鼠和兔的 PAP 复合物。

ABC 法在滴加识别抗原的特异性抗体(第一抗体)后,滴加生物素标记的识别第一抗体种属免疫球蛋白 Fc 段的第二抗体,然后滴加卵白素-生物素-辣根过氧化物酶复合物(用前 30 分钟配制),最后用酶的底物显色(图 3-3)。

LSAB 法在滴加识别抗原的特异性抗体(第一抗体)后,滴加生物素标记的识别第一抗体种属免疫球蛋白 Fc 段的第二抗体,然后滴加辣根过氧化物酶标记的链卵白素,最后用酶的底物显色(图 3-3)。链卵白素与生物素有**很强亲和力**,常常为抗体与抗原结合力的 10 倍以上。

LSAB 法优于 ABC 法,体现在:①卵白素含有糖链,而糖链可与诸如肾脏、肝脏、脑和肥大细胞等正常组织中的凝集素样物质呈非特异性结合,可产生较强的背景染色。链卵白素不含糖链,可以克服这一缺点。②卵白素的等电点大约为 10,可引起非特异性的静电结合。而链卵白素的等电点近于中性,不引起非特异性的静电结合。③辣根过氧化物酶标记的链卵白素复合物非常稳定,可长期以即用型方式保存,无需像卵白素-生物素-辣根过氧化物酶复合物那样只能在用前 30 分钟配制。

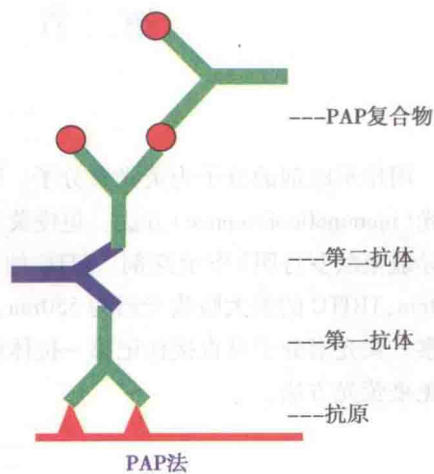


图 3-2 免疫组织化学 PAP 法示意图

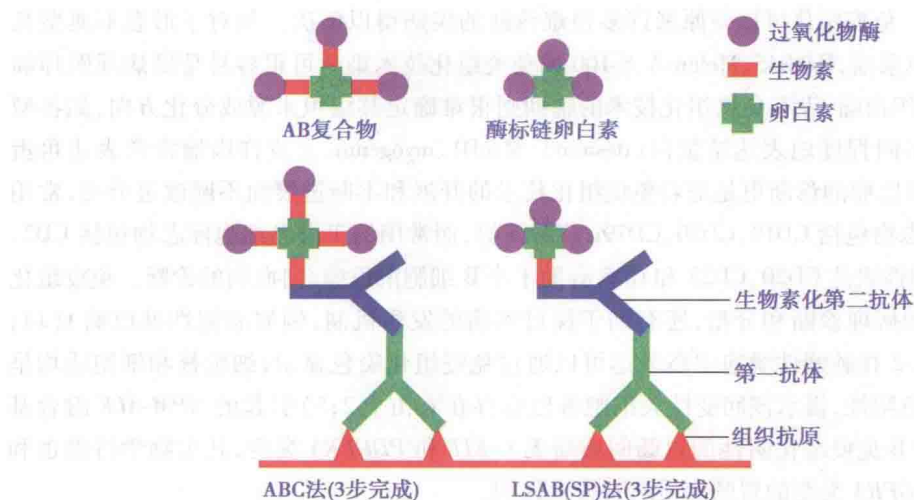


图 3-3 免疫组织化学 ABC 法和 LSAB 法示意图

APAAP 法与 PAP 法的前两步是相同的,只是第三步滴加的是 APAAP 复合物,当然最后显色的底物也不同。APAAP 复合物是由 2 个抗碱性磷酸酶的抗体分子与 2 个碱性磷酸酶分子构成的。与辣根过氧化物酶技术容易吸收内源性辣根过氧化物酶不同,APAAP 复合物中的碱性磷酸酶是从牛小肠组织中提取的,而底物中的左旋咪唑可抑制非肠源性碱性磷酸酶,故碱性磷酸酶技术通常不受内源性碱性磷酸酶的干扰,因为 APAAP 法的底物不用 DAB(为可能的致癌剂),较为安全,而且 APAAP 复合物稳定性好,可在室温下 1 年不失活。

多聚体方法的基本原理是将特异性抗体(多聚体一步法)或第二抗体(多聚体二步法)和辣根过氧化物酶同时与某种多聚体连接在一起,这样既可以简化染色步骤,又可增加敏感性。

图 3-4 显示了 EnVision 法(多聚体两步法)的构成,多个第二抗体分子和多个辣根过氧化物酶分子与葡聚糖连接在一起形成多聚体,增加了敏感性,同时由于采用充分稀释的一抗,也可以减少非特异性染色。但多聚体的分子量较大,给组织穿透性带来困难。近来出现的 Power-Vision 方法将多个辣根过氧化物酶分子连于第二抗体分子,在保留特异性和敏感性的同时,大大减少了多聚体的分子量。EnVision 法和 Power-Vision 法在反应系统中不涉及卵白素与生物素的结合,可以避免内源性生物素的干扰,是目前应用最广泛的免疫组织化学方法。

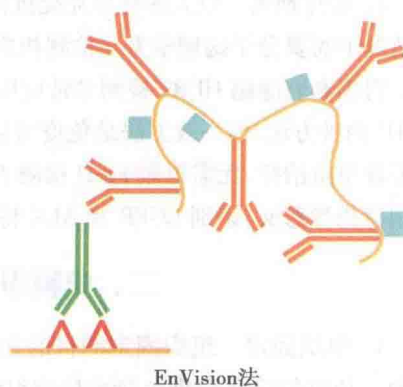


图 3-4 免疫组织化学 EnVision 法示意图

第三节 免疫组织化学在病理实践中的应用和注意事项

一、免疫组织化学在病理实践中的应用

免疫组化已使诊断病理学发生了并将继续发生着革命性的变化,涌现出了大量标志物用于病理诊断(diagnostic marker)、预后判断(prognostic marker)和治疗效果预测(predictive marker),大大提高了病理诊断水平和对临床的指导意义。



1. 病理诊断 免疫组化可以使原来许多很难诊断的疾病得以解决。如对于形态不典型又无色素的恶性黑色素瘤, HMB45、Melan-A、S-100 的免疫组化技术染色可很容易帮助病理医师确定诊断; 很多软组织肉瘤, 没有免疫组化技术的辅助则很难确定其组织来源或分化方向, 如各型横纹肌肉瘤常常不同程度地表达结蛋白 (desmin)、MyoD1、myogenin, 上皮样肉瘤常常表达角蛋白和 CD34; 各型淋巴瘤的诊断更是随着免疫组化技术的开展和不断进展而不断改进分类, 常用的 B 淋巴细胞标志物包括 CD19、CD20、CD79 α 、PAX5 等, 而常用的 T 淋巴细胞标志物包括 CD2、CD3、CD7 等, 如阳性表达 CD20、CD23 和 CD5 有助于小 B 细胞淋巴瘤/白血病的诊断。免疫组化不仅有助于疾病的病理诊断和分型, 还有助于探讨疾病的发病机制, 例如滤泡性淋巴瘤 t(14; 18) 所引起的 BCL-2 在肿瘤性滤泡中高表达可以通过免疫组化染色显示; 细胞核和细胞质均呈 ALK 免疫组化染色阳性, 提示该间变性大细胞淋巴瘤存在着由 t(2; 5) 引起的 *NPM-ALK* 融合基因; 琥珀酸脱氢酶 B 免疫组化阴性的胃肠间质瘤无 *C-KIT* 和 *PDGFRA* 突变, 其生物学特性也和具有 *C-KIT* 或 *PDGFRA* 突变的胃肠间质瘤有较大区别。

2. 预后判断 许多免疫组化标志物有预后判断意义。例如乳腺癌 HER2 强阳性(3+), 提示肿瘤的预后差、发生转移的概率大; 乳腺癌雌激素受体阳性一般预后优于雌激素受体阴性者; ALK 阳性的间变性大细胞淋巴瘤预后优于 ALK 阴性者; Ki-67 标记率高, 往往预示着增生活跃, 因而成为胃肠胰神经内分泌肿瘤分级的重要标志物; 对于淋巴瘤也一样, Ki-67 高标记率的淋巴瘤母细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、T/NK/T 细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤, 其生物学行为均呈侵袭性; IDH1 阳性的胶质瘤预后好。

3. 治疗预测 以人源化单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂为代表的肿瘤靶向药物治疗, 虽然许多情况下需要分子病理学方法检测相应基因改变, 但不少情况下可借助免疫组化进行靶向病理诊断。胃癌和乳腺癌 HER2 检测常常应用免疫组化和荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 两种方法, 但一线方法是免疫组化。只要 HER2 免疫组化强阳性(3+), 便提示临床适宜使用曲妥珠单抗治疗, 无需再做 FISH 检测 *HER2* 基因; 结直肠癌错配修复基因免疫组化检测对 5-FU 的应用有指导意义; 识别 EGFR 和 ALK 特定突变的抗体可以用于初筛鉴定其突变。

二、免疫组织化学在应用中的注意事项

1. 组织固定 组织固定的目的在于良好地保存组织和细胞的结构, 防止组织中化学成分的扩散。免疫组织化学染色要求检测组织中化学成分的抗原性, 因此组织固定不足或过度固定都会影响免疫组织化学染色效果。

免疫组织化学的组织固定应采用缓冲液配制的 10% 中性甲醛溶液 (福尔马林), 而不应采用自来水配制的酸性福尔马林。

造成组织固定不足的原因包括固定液量不足 (固定液量至少应为标本体积的 4~5 倍以上)、固定不及时、体积较大标本未能切开固定等。

过度固定可因组织交联掩盖抗原性, 这便是美国临床肿瘤学会 (ASCO) 和美国病理学医师学院 (CAP) 发布的乳腺癌 HER2 检测临床实践指南 (2006 年 12 月 11 日) 中规定最佳固定时间为 6~48 小时的原因。

2. 非特异性染色 非特异性染色包括自发性荧光、抗体的非特异性结合、内源性辣根过氧化物酶和生物素干扰等。

自发性荧光是由组织中某些物质产生的, 例如脂褐素可产生棕红色荧光、弹力纤维可产生黄色或蓝白色荧光、红细胞可产生黄色荧光、甲状腺上皮胞质颗粒可产生棕红色荧光。

抗体的非特异性结合可由第一抗体或第二抗体产生, 但主要是由第二抗体产生。为了消除这种抗体的非特异性结合, 可最大限度稀释抗体、在滴加第一抗体前采用 BSA (牛血清白蛋白) 阻断或二抗同种属正常血清阻断。



3. 阻断内源性 HRP 为了消除内源性辣根过氧化物酶的干扰,首先应了解哪些组织含有内源性辣根过氧化物酶活性,其中脑、脾、中性粒细胞和巨噬细胞具有较高内源性辣根过氧化物酶活性,血红蛋白和肌红蛋白含有铁卟啉,也具有内源性 HRP 活性。在滴加第一抗体前消除内源性辣根过氧化物酶活性的方法见表 3-1。

表 3-1 内源性 HRP 的消除方法

试剂	时间(分钟)
3% H_2O_2	5
0.3% H_2O_2 甲醇溶液	15
0.1% HCl 乙醇溶液	30
0.2% 醋酸甲醇溶液	30
0.01% 过碘酸	5 ~ 10(而后 0.1% 硼酸钠 10 分钟)

4. 排除内源性生物素的干扰 含有内源性生物素的组织包括许多上皮组织,特别是腺上皮组织(如肝脏、肾脏、腮腺和胰腺导管等),亦可存在部分非上皮组织。虽然福尔马林固定、石蜡包埋后生物素被封闭,但抗原热修复后可造成内源性生物素暴露,冰冻组织中也存在内源性生物素,因此对于冰冻组织和抗原热修复的石蜡切片应注意消除内源性生物素的干扰。为了消除内源性生物素的干扰,可采用 APAAP 法、EnVision 法或 Power-Vision 法进行免疫组织化学染色。如果应用 ABC 法或 LSAB 法,则需要在滴加第一抗体前应用卵白素或 20% 的生蛋清阻断内源性生物素。

5. 抗原修复 福尔马林固定石蜡包埋组织的抗原修复方法包括蛋白酶消化和抗原热修复。

蛋白酶消化的常用方法包括 0.1% 胃蛋白酶消化 30 分钟,0.01% ~ 0.1% 胰蛋白酶消化 15 分钟至 2 小时,0.0025% 链酶蛋白酶消化 4 ~ 6 分钟。

蛋白酶消化对于某些抗体所识别的抗原修复仍不失为最有效的方法,但就一般意义而言,其抗原修复的有效性不如抗原热修复方法。福尔马林固定石蜡包埋组织的抗原热修复为免疫组织化学在诊断病理学的广泛应用开辟了新纪元,是近 20 年诊断病理学领域最具革命性变化的大事件。

抗原热修复效果取决于所采用缓冲液的种类、浓度和 pH、抗原热修复的温度和时间。常用的抗原热修复缓冲液有 0.01mol/L 柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0,无毒,方便,适用于多种抗原)、0.3mol/L 氯化铝(对中间丝蛋白、CD29、CD54 有较好修复效果)、0.01mol/L 碳酸钠(对 Bouin 酸性固定液修复效果较好)、4 ~ 6mol/L 尿素和 0.1% SDS 等。

图 3-5 显示了缓冲液 pH 对不同抗原热修复效果的影响。其中 A 抗原受缓冲液 pH 影响不大;B 抗原在缓冲液低、高 pH 热修复效果较好,而在中间 pH(pH 3 ~ 6)热修复效果较差;而 C 抗原则在缓冲液高 pH 时热修复效果较好。因此一般说来,采用高 pH 缓冲液对于多数抗原可能取得较好的热修复效果。某些生产厂家对抗体应用时的抗原修复方法作了特别说明,应依照抗体应用说明书操作。在特殊情况下应进行诸如不同温度和 pH 等条件的预实验,以筛选抗原热修复的最佳条件。

加热方式有水浴、微波炉和高压锅。微波炉和高压锅应采用医用产品,以便控制加热时间和温度。在使用高压锅时放置在金属架上的切片不宜太密。

6. 对照 免疫组化染色过程应设置严格的对照,包括阳性对照(防止假阴性)、阴性对照(防止假阳性)、空白对照(防止内源性生物素和内源性辣根过氧化物酶的干扰)。切片内正常组织可作为自身对照,并应添加外部对照。值得推荐的外部对照方法是采用包含多种常用对照组织的“春卷”(将含有上皮组织、肌组织、神经组织、黑色素瘤和淋巴组织等的多种组织条块以羊膜组织包裹,制成蜡块)作为外对照。为了实现免疫组织化学的标准化,许多实验室采用多组

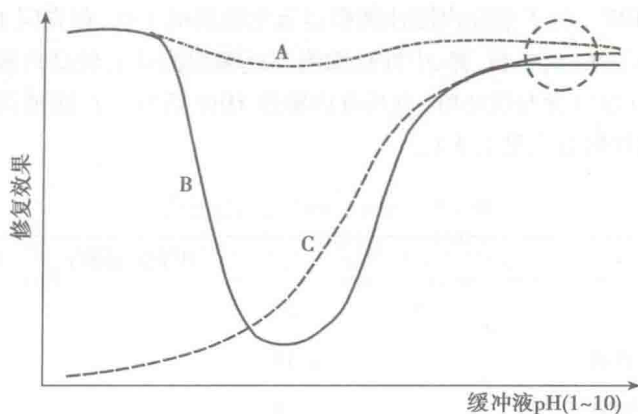


图 3-5 缓冲液 pH 对不同抗原热修复效果的影响

组织切片作为阳性对照,即用该蜡块的切片作为阳性对照,是一种值得推荐的好方法。

国内外免疫组化质量控制机构特别强调,作为指导临床靶向治疗的靶向免疫组化检测应采用更严格的外对照,例如 HER2 检测外对照应包括 HER2(0)、(1+)、(2+)和(3+)组织。

波形蛋白(vimentin)是一种不易被降解的抗原,可作为抗原性保存状况的自身对照。在结缔组织的波形蛋白也呈阴性的情况下,如果某种标记物染色呈阴性,就应该考虑为组织抗原性保存不良,抗原丢失。

设置严格的对照对于标准化地进行免疫组织化学染色具有特别重要的意义,如果待检和对照标本均呈现阴性结果,应认真复核染色程序,包括:①抗体的稀释度是否正确、孵育时间是否充分、第一抗体是否过期;②染色过程中的缓冲液是否合适;③标本在染色过程中是否保持湿润;④显色液是否正确配制;⑤检查染色前各步骤是否存在问题,例如组织是否及时固定和抗原修复程序是否有效等。

7. 抗体的选择 免疫组织化学中应用的抗体包括多克隆抗体和单克隆抗体。

多克隆抗体即抗血清,其优点在于为多种免疫球蛋白的混合物,可识别多种抗原决定簇,敏感性不易受组织福尔马林固定的影响。但其缺点为用于免疫动物的抗原需要提纯,特异性差,交叉反应多,每批次产量有限,不同批号的抗血清质量存在差异。

单克隆抗体的优点在于特异性强,产量无限,用于免疫动物的抗原纯度要求低。但其缺点为单克隆抗体识别单一抗原决定簇,敏感性易受组织福尔马林固定的影响。

将多种单克隆抗体按一定浓度比例勾兑形成的混合型单克隆抗体(鸡尾酒式抗体)既具有多克隆抗体和单克隆抗体各自的优点,又克服了各自的缺点,在免疫组织化学实践中已经显示了巨大的优越性,广谱细胞角蛋白 AE1/AE3 便是一个明显的例证。

鉴定涎腺低级别导管原位癌肌上皮的 S-100 以小鼠单克隆抗体效果更佳;即使同为识别 T 淋巴细胞的抗体,特性也有不同,例如 CD45RO 可以着染 4% 的 B 细胞淋巴瘤,若需证明 T 细胞淋巴瘤的诊断,至少应与 CD3 或 CD43 连用;普通识别 EGFR(包括识别磷酸化的 EGFR)和 ALK 的抗体并不能代替识别 EGFR(识别 E19 的 del E746-A750 和 E21 的 L858R)和 ALK(D5F3)特定突变的抗体用于指导吉非替尼或克唑替尼的靶向治疗;检测 HER2 过表达的 4B5 抗体优于其他抗体之处在于不确定病例明显减少。

8. 免疫组织化学结果的判断和解读 免疫组织化学染色结果的判断和解读应注意如下几方面:①阳性结果明确:例如在以 DAB 为底物的阳性染色应该是棕黄色或深棕色,不能是淡黄色。②阳性信号的染色特征正确:例如细胞角蛋白在神经内分泌肿瘤中可呈细胞质内包涵体样着色(图 3-6)。③阳性信号的位置正确:例如 CEA(癌胚抗原)应着染腺腔表面细胞膜和细胞顶部细胞质(图 3-7);生长因子受体的阳性信号应位于细胞膜(图 3-8);TTF-1(甲状腺转录因子 1,

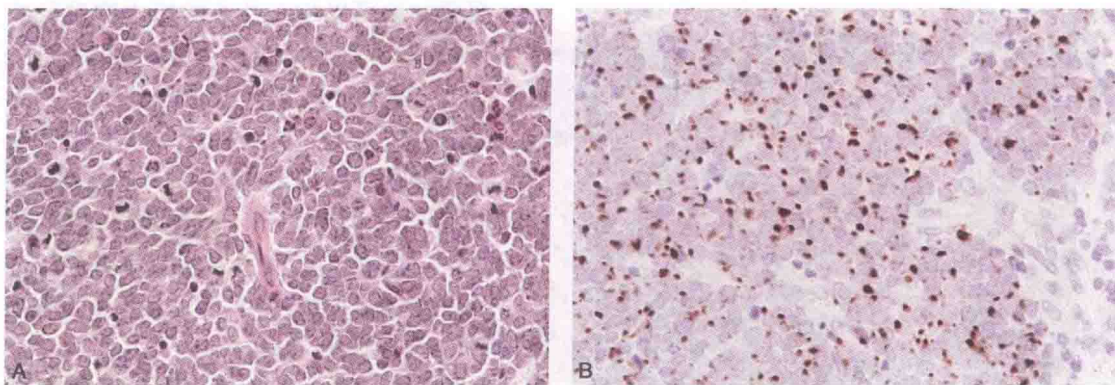


图 3-6 皮肤 Merkel 细胞癌

A. HE 染色; B. AE1/AE3 免疫组化染色, 呈细胞质内包涵体样着色

图 3-9)、Ki-67、ER(雌激素受体)、PR(孕激素受体)、BCL-6、MUM-1、TdT、TP53 等的阳性信号应位于细胞核,但是由于交叉反应,TTF-1 可以着染肝细胞及其肝癌细胞的细胞质(在肝癌的诊断中有一定意义);Ki-67 至少在部分甲状腺玻璃样变梁状肿瘤着染细胞膜和细胞质。p16 蛋白为转录因子,多数情况下阳性信号位于细胞核,但在 HPV 感染时,由于反馈性表达上调亦可同时出现细胞质着色;细胞质内结构蛋白的阳性信号应位于细胞质。此外,免疫球蛋白轻链包括 λ 和 κ ,在生理状态下产生的免疫球蛋白 1/3 为 λ 轻链,2/3 为 κ 轻链。在淋巴组织增生性疾病时,如果显示 λ 轻链抗体着染 1/3 的 B 细胞, κ 轻链抗体着染 2/3 的 B 细胞,尽管 κ 轻链抗体着染多数 B 细胞,但并不代表病变是单克隆性增生。

一般说来,阳性免疫组织化学染色有支持诊断的意义,但阴性免疫组织化学结果并不能否定某种诊断。例如在诊断实践中,Syn 和(或)CgA 阴性并不能否定神经内分泌肿瘤的诊断,在随后证明其 CD56 和 NSE 阳性仍然支持神经内分泌肿瘤的诊断(图 3-10)。EMA 与角蛋白抗体联合应用对于鉴定上皮来源的肿瘤也十分有用。因此在免疫组织化学染色实践中

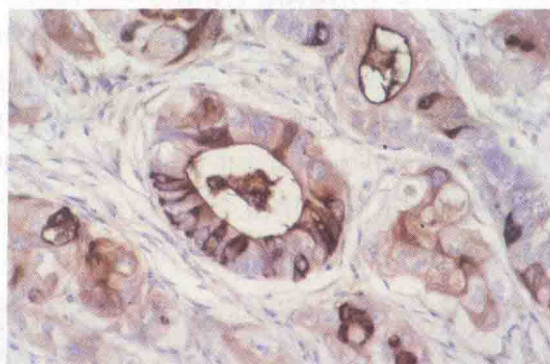


图 3-7 结肠腺癌

CEA 免疫组化染色,着染腺腔表面细胞膜和细胞顶部细胞质

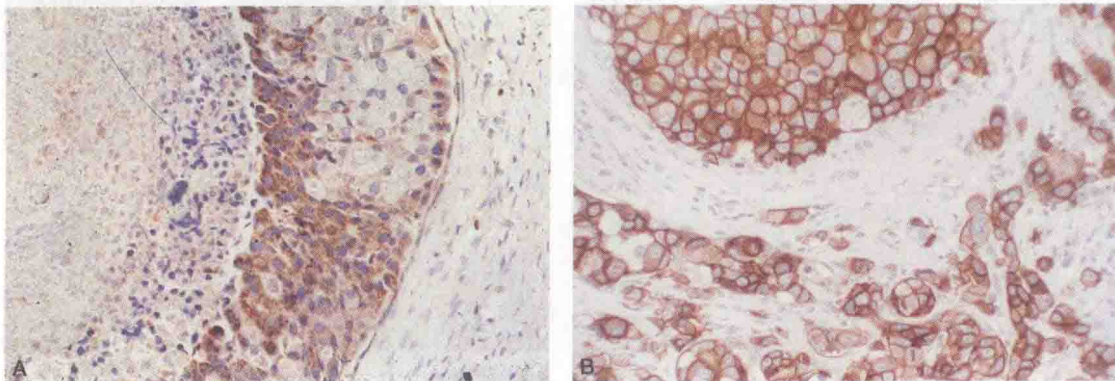


图 3-8 HER2 免疫组化染色

A. 着染细胞质,不应判断为阳性;B. 着染细胞膜,可以判断为阳性

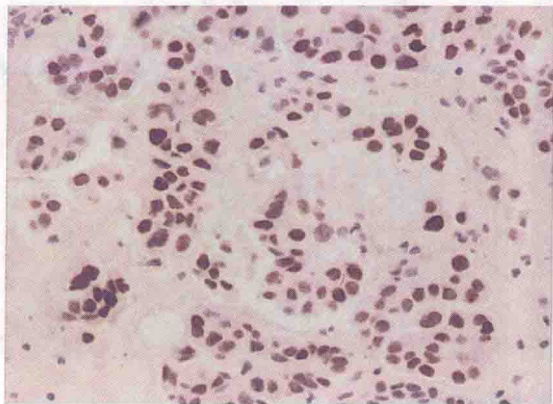


图 3-9 骨的转移性腺癌
呈 TTF-1 细胞核阳性表达

采用一组可以相互补充的标志物进行鉴别诊断,可以避免误诊或诊断的片面性。例如不能在主观认定是淋巴瘤的前提下只做 CD3 染色,错误地认为 CD3 阳性便是 T 细胞性恶性淋巴瘤,CD3 阴性便是 B 细胞性恶性淋巴瘤。这种做法是危险的。一般在淋巴瘤的诊断中应各采用两个 T、B 细胞的标志进行互补,如 CD3 和 CD43、CD20 和 CD79a。

免疫组织化学结果的判断和解读要注意的另一个问题是对任何一个标志物应有全面的了解。例如 EMA 除了着染上皮来源的肿瘤细胞(敏感性为 85%、特异性为 89%)外,还可阳性表达于浆细胞、60% 的间变性大细胞淋巴瘤、成红细胞、60% 的非典型霍奇金淋巴瘤的 L&H 细胞、5% 的 B 细胞淋巴瘤、18% 的 T 细胞淋巴瘤、恶性间皮瘤、恶性神经鞘膜瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、上皮样肉瘤、脊索瘤、脉络丛肿瘤、脑膜瘤、肾母细胞瘤和肝母细胞瘤等;又如 CD15 表达于大约 70% 的经典型霍奇金淋巴瘤的 RS 细胞、髓单核细胞及其肿瘤,许多正常和肿瘤性上皮细胞也呈 CD15 阳性,但恶性间皮瘤常常阴性。

在某些情况下免疫组织化学可能给出不一致的结果或肿瘤出现特殊的抗原表达,应结合常规病理学改变综合判断,必要时需借助其他分子生物学方法以辅助诊断。例如对于 CD20 阳性

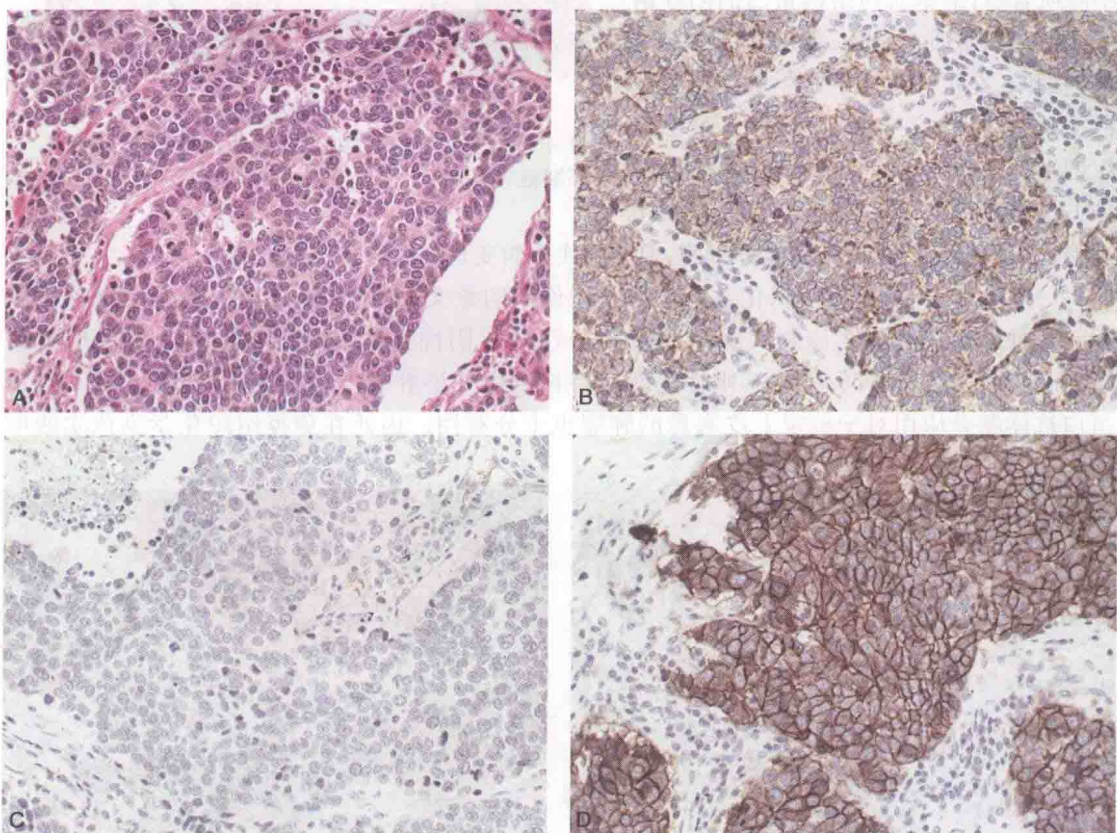


图 3-10 肺小细胞癌

A. HE 染色;B. AE1/AE3 免疫组化染色,呈细胞质内包涵体样着色;C. Syn 免疫组化染色为阴性;D. CD56 免疫组化染色为阳性



的 T 细胞淋巴瘤可能需要进行 T 细胞受体 TCR 重排来鉴定肿瘤细胞的起源。

9. 免疫组织化学自动化和定量免疫组织化学 在诊断病理学领域强调免疫组织化学染色结果的准确、及时以及可重复性的今天,免疫组织化学自动染色机软件和硬件的出现及不断进步使得免疫组织化学自动化成为可能。这一技术革新可以完成从抗原热修复直至封片的全部染色过程,是免疫组织化学的发展方向。事实上国内许多单位已经开始使用免疫组织化学自动染色机。

应当指出,免疫组织化学自动染色机只能使染色过程均一化,但影响免疫组织化学结果的不仅仅只有染色过程,诸如组织固定和组织脱水、浸蜡和包埋、切片和脱蜡过程都会在不同程度上影响免疫组织化学结果,也应给与同样的重视。

目前免疫组织化学结果多采用半定量的显示表示,即一方面报告染色的强度,另一方面报告阳性细胞的百分比,两者不应顾此失彼。但这种半定量估计常常具有很强的主观性,可重复性也较差。随着图像分析技术的进步,定量免疫组织化学技术也在快速发展。定量免疫组织化学技术对于疾病诊断和预后判断,特别是指导疾病治疗具有十分重要的意义,例如目前已经能够对 Ki-67、ER 和 PR 的阳性表达率进行定量分析,近来一定会对更多标志物的免疫组织化学结果进行定量分析。

第四节 免疫组织化学的标准化

一、内部质控

免疫组织化学的标准化含义广泛,应从分析前、分析中和分析后三个层面实施全过程质量管理。包括组织固定程序的标准化、组织处理和切片制备、仪器的校准、免疫组织化学试剂的标准化和染色程序的标准化以及免疫组织化学结果判断和解读的标准化。每个操作过程均应有标准化的 SOP 文件及实验记录;定期进行机型检测水平评估;保证每批次试剂由预实验得以证实。

二、外部质控

应参加国内外免疫组织化学质量控制中心组织的测评,并取得实验室的合格资质认证,特别是针对靶向治疗的检测项目更应如此。

(郑杰)

第四章 分子病理技术

在病理学领域,继器官病理学、组织病理学分支形成,以及组织化学、电子显微镜、免疫组织化学等新技术涌现之后,随着细胞生物学和分子生物学的发展和渗透,又出现了从蛋白质和核酸等生物大分子水平认识疾病、诊断疾病的交叉学科——分子病理学(molecular pathology)。

在临床实验室中,将分子生物学的实验原理和技术平台应用于医学诊断,诞生了临床分子病理学,或称作分子诊断(molecular diagnosis)。它既可以揭示诱发疾病的外源性基因在体内的存在与定位,又可以检测内源性基因(DNA)变异及其表达产物(mRNA、多肽、蛋白质)的异常,已成为当今迅猛兴起的病理亚学科之一。针对多肽和蛋白质水平的检测方法,如组织芯片、免疫组织化学和流式细胞分析等,已逐渐成为病理学的常规技术,因此狭义的分子病理学是指在核酸水平上(包括DNA和mRNA)检测人体内基因序列和非编码序列的结构及表达异常。进入人体的外源性基因常来源于异体移植、感染和基因治疗;内源性基因变异包括基因扩增、基因缺失、基因易位以及基因突变等。目前,分子病理学的临床应用日趋广泛,如肿瘤分子遗传学诊断和分类、治疗反应和病情发展的预测性生物标记物、基因构成所致肿瘤易感性的个体差异以及环境因素和生活方式对肿瘤发生的影响等。

第一节 分子病理学的技术平台

分子病理学常用的技术平台分为原位杂交(*in situ* hybridization, ISH)和核酸扩增即聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)两大类,在此基础上各自发展出许多延展性技术。前者按探针标记的显示方式不同可分为荧光原位杂交和显色原位杂交,后者则按PCR产物的分析方式差异分为序列分析、片段分析和实时荧光PCR(real time PCR)等。

一、原位杂交

核酸分子杂交(简称杂交, hybridization)是核酸研究中一项最基本的实验技术,即互补的核苷酸序列通过Watson-Crick碱基配对原则形成稳定的互补双链分子的过程。其基本原理就是应用核酸分子的变性和复性特点,使来源不同的DNA(或RNA)片段,按碱基互补关系在DNA之间或RNA与DNA之间形成杂交双链。原位杂交是指将特定标记的已知核苷酸序列作为探针,与细胞或组织切片中核酸靶序列进行杂交,在光镜或电镜下观察目的核酸的存在及定位的过程,主要用于检测染色体数量异常、染色体易位、基因扩增、特定靶基因在染色体上的定位以及感染组织中病毒DNA/RNA的检测和定位等。

原位杂交主要包括4个步骤:①制备和标记探针;②准备待检杂交样本;③原位杂交;④信号处理及观察记录。特异性探针的制备和标记是分子杂交成功的前提,目前应用的探针标记物多为非放射性物质,如荧光素、地高辛、生物素等。探针标记的方法可分为直接标记法和间接标记法。直接标记法是通过荧光素直接与探针核苷或磷酸戊糖骨架共价结合,或在缺口平移法标记探针的过程中掺入荧光素-核苷三磷酸标记探针。这种方法的优点是快速简洁,探针杂交后经过简单冲洗就可镜检,暗视野下观察时荧光背景干扰少,探针标记种数不受高亲和力和配基能力限制;缺点是杂交信号较弱,而且不能进一步放大。当靶序列较长时(>100kb),检测信号比较稳定可靠。间接标记法是先在DNA探针上连接一种半抗原(如常在dUTP上标记生物素或地高



辛),然后通过能同半抗原特异结合的标记蛋白对目标核酸分子进行检测。

原位杂交技术的关键步骤是组织切片的消化预处理和杂交前的预变性。利用蛋白酶对组织细胞中的蛋白质分子进行消化分解,可以解除蛋白质与核酸的结合与交联,使细胞中的核酸分子得以充分暴露,杂交前预变性可以促进 DNA 变性和双链解离,使探针和靶基因分子充分线性化,保证杂交过程中两者之间的快速识别和互补结合。过度或不充分的消化和预变性,会造成杂交信号的削弱甚至丢失,导致杂交失败或假阳性结果。

(一) 荧光原位杂交

荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)的基本原理是将荧光素直接标记的核酸探针在变性后与已变性的靶核酸在退火温度下复性,通过荧光显微镜原位观察荧光信号并进行分析,具有快速、安全、灵敏度高的优势。DNA 荧光标记探针是最常用的一类核酸探针。利用此探针可对组织、细胞或染色体中的 DNA 进行基因水平的分析,在间期核和染色体水平上发现染色体异常,如三体病、基因扩增、基因易位等。

荧光标记探针不会对环境构成污染,灵敏度能得到保障,可同时使用多个探针,因而可进行多色观察分析,缩短因单个探针分开使用导致的周期过程和技术障碍。缺点是商品化探针价格昂贵,需配备专用的荧光显微镜,杂交片需低温避光保存,难以作为医疗和病理档案长期保存或用于会诊。

(二) 显色原位杂交

在使用半抗原标记探针杂交的基础上,可进一步采用信号放大系统以增加敏感性。针对生物素、地高辛等标记探针,信号放大系统的作用原理与免疫组织化学染色的抗原-抗体反应相同,显色系统(如 DAB)也是一致的。掌握免疫组织化学操作的技术人员不难掌握原位杂交技术,只是起始环节以杂交反应代替免疫组化中的一抗孵育过程。经过信号放大系统,显色原位杂交(chromogenic *in situ* hybridization, CISH)可检测小至 500bp 的靶序列,尤其适用于外源性感染因子在人体细胞中的定位。虽然显色原位杂交的杂交后操作比荧光原位杂交步骤复杂,但其优势在于杂交结果可在普通光学显微镜下判读,同时可分辨杂交信号在组织结构和细胞中的定位;杂交片可长期常温保存,并可随身携带用于会诊交流。

二、核酸提取和聚合酶链反应

(一) 核酸的提取与纯化

从组织和细胞中提取核酸(DNA 或 RNA)是核酸扩增反应的首要环节。无论是手工操作还是使用自动化核酸提取仪,其原理都是在液相反应体系中,经由细胞裂解、核酸释放和分离纯化三个步骤,最终得到含有 DNA 或 RNA 的溶液。分光光度计常用于提取核酸的质量评估,通过在 260nm 处的吸光度值(OD)可以换算出核酸溶液中的 DNA 或 RNA 浓度(以 ng/ μ l 为单位),还可以通过 OD_{260}/OD_{280} 比值评价核酸的纯度,最佳范围为 1.8 ~ 2.0,比值超出该范围则提示核酸溶液内混有蛋白质等杂质分子,会抑制后续的 PCR 扩增反应,必要时应重复纯化过程。核酸的存储应遵循低温(-20 ~ 4 $^{\circ}$ C)和避免反复冻融的原则,RNA 溶液应置于-80 $^{\circ}$ C 长期贮存。

(二) 聚合酶链反应

聚合酶链反应是通过模拟 DNA 的体内复制过程,对特定的 DNA 片段在体外进行快速扩增的方法。利用人工合成的引物和聚合酶,在数小时内可使几个拷贝的模板序列甚至一个 DNA 分子扩增 $10^7 \sim 10^8$ 倍,已广泛应用到分子生物学的各个领域。

1. PCR 原理 PCR 主要由高温变性、低温退火和适温延伸三个步骤反复的热循环构成:在高温(95 $^{\circ}$ C)下,待扩增的靶 DNA 双链受热变性成为两条单链 DNA 模板;而后在退火温度(一般 50 ~ 65 $^{\circ}$ C)下,两条人工合成的寡核苷酸引物与互补的单链 DNA 模板结合,形成部分双链;DNA 聚合酶(Taq 酶)在最适的延伸温度(72 $^{\circ}$ C)下,以引物的 3'端为合成的起点,以四种单核苷酸



(dNTP)为原料,沿 DNA 模板以 5'→3'方向延伸,合成 DNA 新链。这样,每一条双链的 DNA 模板经过一次变性、退火、延伸三个步骤的热循环后就成了两条双链 DNA 分子。如此反复进行,每一次循环所产生的 DNA 分子均能成为下一次循环的模板,每一次循环都使两条引物间的 DNA 特异区拷贝数增加一倍(如果扩增效率为 100%),PCR 产物以 2^n 的指数级迅速扩增,经过 25 ~ 30 个循环后,理论上可使基因扩增 10^9 倍以上,排除反应成分的消耗,实际可达 $10^6 \sim 10^7$ 倍。

2. PCR 反应体系 扩增反应在薄壁 PCR 反应管中进行,其中的液相反应体系应包含以下基本成分:

(1) 适宜的反应缓冲液:提供 PCR 反应需要的液相体系及适当的 pH 和 Mg^{2+} ,适当的 Mg^{2+} 浓度是扩增特异性和产量的保证。

(2) Taq 酶:DNA 聚合反应的催化酶(因 PCR 反应有高温过程,所以必须使用热稳定的 DNA 聚合酶)。

(3) 上、下游引物:特异识别靶基因片段,引发扩增反应。PCR 产物的特异性取决于引物与模板 DNA 互补的程度,其设计原则是最大限度地提高扩增效率和特异性,同时尽可能抑制非特异性扩增。

(4) dNTP:相同浓度的 4 种单核苷酸 dATP、dCTP、dGTP、dTTP(或 dTTP),作为 DNA 合成的原料。

(5) 微量的模板:从组织、细胞中提取的 DNA 或经由 RNA 逆转录而成的 cDNA。

3. PCR 反应条件 热循环仪(thermal cycler)为 PCR 反应提供可控的温度转换过程,该过程包括:

(1) 预变性:使基因组 DNA 充分变性,氢键断裂,达到线性化和双链解离状态。一般为 92 ~ 95℃ 数分钟,时间长短与 Taq 酶的催化活性及耐热力有关。

(2) 循环反应:变性(92 ~ 95℃)、退火、延伸(72℃)三个步骤往复 30 ~ 40 个循环。在最初 3 ~ 5 个循环之后,前期的短片段扩增子成为主要的扩增模板,使目的片段在随后的循环过程中呈指数级增长。退火是引物与目的基因片段进行分子间杂交的过程,其温度与引物、目的序列的碱基组成和 GC 含量有关,是 PCR 反应的关键步骤,对退火温度进行摸索和优化是建立稳定 PCR 反应体系的必要环节。

(3) 延伸:72℃ 3 ~ 7 分钟,使 Taq 酶对 PCR 产物进行充分延伸,确保扩增的 DNA 为双链 DNA,避免短片段、不完整扩增子的产生。

4. 扩增产物的电泳分析 使用凝胶电泳可检测 PCR 反应产物的片段大小和扩增产量。常用的有琼脂糖凝胶电泳或聚丙烯酰胺凝胶电泳。琼脂糖凝胶制备简单,电泳速度快,凝胶孔径大,分离范围广(0.2 ~ 20kb),但电泳分辨率较低,能区分相差几十个碱基的 DNA 片段。聚丙烯酰胺凝胶制备和电泳过程复杂,电泳速度慢,凝胶孔径小,具有分子筛效应,但电泳分辨率较高,可显示 DNA 片段之间几个碱基的长度差异。

在电泳缓冲液或凝胶中加溴化乙锭(EB),可与双链 DNA 形成结合物,在紫外线照射下能发射荧光,因此电泳后将凝胶置于紫外灯下可直接观察到 DNA 分子在凝胶中泳动形成的条带。一般肉眼可观察到电泳条带的 DNA 量可达 10ng,其荧光强度与产物含量成正比。同时用已知片段大小的分子标准品(DNA marker)作标记,根据待测样本的条带位置,可以粗略判断扩增产物的长度。

三、基因序列分析

基因序列分析(sequence analysis)简称 DNA 测序,是分子生物学研究中最常用的技术,它的出现极大地推动了生物学的发展。从人类基因组计划到人类癌症基因组及个体基因组计划,遗传物质中携带的自然密码被逐步揭示,其中第一代和第二代 DNA 测序技术功不可没,特别是近



几年发展起来的第二代 DNA 测序技术,使得 DNA 测序进入了高通量、低成本的时代。目前,基于单分子读取技术的第三代测序技术已经出现,该技术测定 DNA 序列的速度更快,并有望进一步降低测序成本,为人类从基因水平深入理解疾病的发生、发展以及诊断和治疗提供新的手段,使个体化医疗成为现实。

(一) 第一代测序技术

第一代测序技术又称 Sanger 测序、双脱氧链终止法,其基本原理是利用 4 种双脱氧核苷酸 (ddNTP) 代替脱氧核苷酸 (dNTP) 作为底物进行 DNA 合成反应。一旦 ddNTP 掺入到 DNA 链中,由于核糖的 3' 位碳原子上不含羟基,不能与下一核苷酸反应形成磷酸二酯键, DNA 合成链的延伸反应被终止,生成了若干长度仅相差单个碱基的 DNA 片段。在 4 个 DNA 合成反应体系中分别加入一定比例的带有放射性核素标记的某种 ddNTP,通过单碱基分辨率的凝胶电泳分离不同长度的 DNA 片段,可以根据电泳带的位置确定待测 DNA 分子的序列。

目前最为常用的一代测序平台是自动化的荧光毛细管电泳仪。用荧光标记代替核素标记,毛细管电泳取代平板凝胶电泳,自动检测成像系统取代放射自显影,大大提高了 DNA 测序的速度和准确性,一次性测序的样本数量成倍增加。通过配套软件的自动分析功能,可以将荧光信号转换为序列文件和峰形图文件,直接读取样本的 DNA 碱基序列,并分析该段序列中可能存在的基因变异(如插入、缺失或点突变)。一代测序技术受读长限制(0.2 ~ 1.2kb),需在测序之前用 PCR 反应从基因组 DNA 中扩增出待测目的片段,再使用特异性和高丰度的 PCR 产物进行进一步的测序反应。

(二) 第二代测序技术

第二代测序方法也称下一代测序(next-generation sequencing, NGS),是将基因组 DNA 用限制性内切核酸酶切割成一定长度范围的 DNA 片段(即构建 DNA 文库),然后在其两侧连上接头,用 PCR 方法扩增出几百万个拷贝(克隆)并固定于平板基质上,每个克隆由单个文库片段的多个拷贝组成且可以被同时并行分析。测序过程根据其原理又可分为两类:聚合酶合成酶测序和连接酶合成测序。

第二代测序技术最显著的特征是高通量,一次能对几十万到几百万条 DNA 片段进行序列测定,使得对一个物种的转录组(RNA)测序或基因组(DNA)深度测序变得方便易行。第二代测序平台主要包括焦磷酸测序(pyrosequencing)、离子流半导体测序(ion torrent introduces semiconductor sequencing)、Solexa 双末端测序(paired-end sequencing)等。

虽然二代测序技术拥有更高的通量和更低的成本,但仍存在文库制备及多重 PCR 扩增的前处理过程、测序读长有限(500bp 以内)以及同聚核苷酸导致的插入-缺失错误等技术瓶颈。基于单分子读取技术的第三代测序技术应运而生,如纳米孔单分子测序(nanopore single molecular sequencing)、HeliScope 单分子测序(HeliScope single molecular sequencing)和单分子即时 DNA 测序(single molecule real time DNA sequencing, SMRT)等。它不再需要昂贵的 PCR 扩增步骤,进一步降低了测序的成本,具有更快的数据读取速度(10bp/s)和更高的读取精确度(99.99%)。

四、实时荧光 PCR

在传统 PCR 反应之后,可用电泳显示相应的扩增产物条带或使用序列分析技术读取产物的碱基序列,属于 PCR 的终点检测方法。实时荧光 PCR(real time PCR)技术的诞生是 PCR 检测方法的又一进步。它是在 PCR 反应体系中加入荧光基团,利用荧光信号随着 PCR 反应的积累来实时监控 PCR 反应的进程,并通过分析软件对 PCR 反应进行检测分析的技术。荧光 PCR 属于闭管检测,无需后期的开盖和电泳过程,避免了扩增产物对实验环境的污染,有利于实验室内部的质量管理和质量控制。

荧光 PCR 的检测结果是分析软件提供的扩增曲线图。荧光扩增曲线可以分成三个阶段:荧



光背景信号阶段,荧光信号指数扩增阶段和平台期。在荧光信号指数扩增阶段,PCR 产物量的对数值与起始模板量之间存在线性关系。前 15 个 PCR 循环的荧光信号作为荧光本底信号,第 3~15 个循环的荧光信号标准偏差的 10 倍设置为荧光阈值(threshold),每个反应管内的荧光信号到达设定的荧光阈值时所经历的循环数即为 C_t 值(C :cycle, t :threshold)。每个模板的 C_t 值与该模板起始拷贝数的对数存在线性关系,起始拷贝数越多, C_t 值越小。利用已知起始拷贝数的标准品可作出标准曲线,其中横坐标代表起始拷贝数的对数,纵坐标代表 C_t 值。因此,只要获得未知样品的 C_t 值,便可从标准曲线上计算出该样品的起始拷贝数,即荧光定量 PCR。

按使用的荧光化学物质可将荧光定量 PCR 分为两大类:荧光染料法和荧光探针法。

(一) 荧光染料法

在 PCR 反应体系中加入过量的 SYBR Green 荧光染料,染料能够与所有的核酸双链结合,受激发后产生荧光,荧光信号的累积与 PCR 产物形成同步,且荧光的强度与双链核酸的含量及长度成正比。由于荧光染料无法识别特异性扩增子和其他双链 DNA(非特异扩增子或引物二聚体),因此荧光本底较高,可通过 PCR 反应后进行熔解曲线分析区别扩增荧光信号是否来源于特异性双链产物。荧光染料价格低廉,但对引物设计的要求很高,引物引发的错配会导致非特异扩增或引物二聚体形成,结合荧光染料而发出非特异荧光信号,严重干扰定量结果的准确性,尤其是在模板含量较低时。此外,荧光染料分子量较大,会抑制 PCR 反应,降低 PCR 扩增效率,因此需使用高质量 *Taq* 酶,最好是热启动(hot start) *Taq* 酶,同时增加镁离子浓度,提高 PCR 反应的特异性。

(二) 荧光探针法

PCR 反应体系中,除一对引物之外再加入一个特异性的荧光探针,该探针为一条寡核苷酸,两端分别标记一个荧光报告基团和一个荧光淬灭基团。探针完整时,报告基团发射的荧光信号被淬灭基团吸收,荧光监测系统检测不到荧光信号;PCR 扩增时,荧光报告基团和荧光淬灭基团分离,荧光监测系统可接收到荧光信号,即每扩增一条 DNA 链,就有一个荧光分子形成,实现了荧光信号的累积与 PCR 产物形成完全同步。

目前应用的荧光探针可分为水解探针和杂交探针两大类。

1. 水解探针 TaqMan 探针是最典型的水解探针,其原理是在特异性引物对之外增加一条和模板互补的基因特异性探针(通常 20~30bp),报告荧光基团和淬灭荧光基团分别标记于探针的 5'端和 3'端。在反应初始(探针完整)时,系统激发报告基团而产生的荧光信号被邻近的淬灭基团吸收;而在 PCR 过程中, *Taq* 酶扩增到探针结合模板的位点时,其 5'→3'外切核酸酶活性切割掉探针 5'端的报告基团,游离的报告基团远离淬灭基团,产生的荧光信号就可以被荧光检测系统检测到。这样每扩增一条 DNA 链,就对应有一个游离的荧光分子(报告基团)形成,保证了荧光信号累积与 PCR 产物形成完全同步,游离的报告基团数目对应 PCR 新扩增产物。此方法检测的是累积荧光,优点是灵敏,特异性高,可利用不同波长的荧光基团实现多重 PCR,同时检测多个目的基因;缺点是探针设计复杂,需要优化实验验证探针效果,探针合成和双荧光标记成本较高。该技术广泛应用在人类传染病诊断、病原定量、人类等位基因多态性分析等领域。

2. 杂交探针 荧光共振能量转移(FRET)双杂交探针由两条和模板互补、相邻很近的特异探针组成(距离 1~5bp),上游探针的 3'端标记供体荧光基团,相邻下游探针的 5'端标记受体荧光基团。退火时两探针同时结合在模板上,供、受体基团紧密相邻,供体受激发后产生的荧光能量被受体基团吸收而发出荧光。当高温变性时,两探针游离而不能发生能量转移,则检测不到荧光。FRET 探针法由于需要合成 2 条探针,特异性和专一性更高,但探针的末端要封闭以避免反应,所以合成的成本会比较高。FRET 探针检测的信号是退火时的实时信号,每次检测信号始终严格对应模板的数量,非累积信号,可以进行熔解曲线分析,常用于进行突变分析、SNP 基因分型以及产物鉴别。



另一种应用广泛的杂交探针是分子信标探针(molecular beacon, MB)。它是一种呈发夹结构的茎环双标记寡核苷酸探针,两端的核酸序列(茎)互补配对,因此标记在一端的荧光基团与标记在另一端的淬灭基团紧紧靠近,荧光基团被激发后产生的光子被淬灭剂淬灭。分子信标的环结构一般为15~30bp,与目标序列互补,茎一般5~7bp长(GC含量较高),相互配对形成茎的结构。变性时互补配对的茎部双链解开,退火时如果有靶基因存在,环序列则与目标序列互补配对,分子信标将拉直成链状而不能回复发夹结构,荧光基团与淬灭基团被分开相当的距离,淬灭基团失去功能,当荧光基团被激发时可检测到荧光信号。信标探针的优点是荧光本底低,特异性和灵敏性较高;缺点是探针的设计和标记较复杂,且杂交时探针不能完全与模板结合。目前常用于基因定量分析和突变体识别、疾病基因检测与诊断、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析等生物医学基础和临床研究中。

建立在分子信标技术基础上的延伸技术有 Scorpion、Amplifluor、Sunrise、Amplisensor 等。Scorpion 技术(蝎形引物)是通过在分子信标的3'端设计连接臂并连接一段引物,使PCR延伸反应时不能延伸至分子信标,这样非特异扩增产物便无荧光信号。包含发夹结构的PCR产物在退火时形成分子内杂交,发夹结构被破坏,两个基团之间发生荧光共振能量转移,从而发出荧光。这种方法可以解决非特异性的问题,同时灵敏度高、反应快,已应用于KRAS等基因突变检测,但这种方法不能保证杂交时探针与模板完全匹配,而且合成复杂。

(三) 扩增阻滞突变系统

扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)又称等位基因特异性扩增法(allele-specific amplification, ASA)、等位基因特性PCR(allele-specific PCR, ASPCR)等,用于对已知突变基因进行检测。该法通过设计两个同向引物,一个与正常DNA互补,一个与突变DNA互补。对于同一DNA模板,分别加入这两种引物及反向引物进行两个平行PCR反应,正常引物只与正常模板退火延伸,扩增相应的产物,而突变引物只与突变模板退火扩增出相应的产物。针对突变设计的引物由于3'端与野生型模板不匹配,导致引物不能引发延伸反应,PCR扩增被阻滞,即利用3'端含突变碱基的引物来检测靶DNA中是否有相应的突变位点,故而称为扩增阻滞突变系统。因此,ARMS既可以检测纯合突变,也可以检测杂合突变。与其他荧光探针法不同的是,ARMS体系中探针发出的荧光信号仅仅表示扩增产物的存在,而与扩增产物的特异性无关。ARMS的特异性依赖于反应条件的优化和尽量降低可能发生的引物与靶DNA错配延伸。借鉴多重PCR原理,ARMS可通过增加5'端引物在同一系统中同时检测两种或多种等位基因突变位点,广泛用于EGFR、KRAS等基因常见已知突变的快速检测。

第二节 分子病理学的临床实践

分子病理学理论与技术的应用,拓宽了病理诊断的视角,发展了新的研究领域。目前临床分子诊断的应用范畴主要有四大类,即肿瘤诊断与靶向治疗、感染因子的检测、遗传性疾病筛查及药物基因组学。

一、肿瘤诊断与靶向治疗

目前恶性肿瘤的主要治疗方法有外科手术、放疗、化疗和分子靶向药物治疗。不同的治疗手段对患者肿瘤有一定的抑制效果,而对于同一分期、同一病理类型的患者,采用相同的治疗方案,其疗效如生存期存在明显差异。人们也逐渐意识到同一类型肿瘤的分子生物学差异可能是导致疾病个体化差异的原因所在,生物标志物的状态可以为患者的个体化诊疗提供良好的预测,肿瘤的研究进入分子诊断和个体化治疗时代。

靶向治疗是指在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点设计相应的治疗药物,药物进



入人体内会特异选择与致癌位点相结合并发生作用,使肿瘤细胞发生特异性死亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞,具有毒副作用小、选择性高、安全性大等优点。靶向药物可分为小分子抑制剂和单克隆抗体两类,前者可进入细胞内阻断特异性分子靶位,后者结合细胞表面特异性受体,两者均可抑制靶分子的下游生物学功能。

(一) 基因突变

基因突变(gene mutation)是DNA分子中发生碱基对的插入、缺失或替换而引起的基因结构改变,可通过基因测序、等位基因特异性PCR(ARMS)、突变富集PCR等方法进行检测。

1. *EGFR* 基因突变 *EGFR* 是原癌基因 *c-erbB1* 的表达产物,是表皮生长因子受体家族成员之一。*EGFR* 信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。*EGFR* 突变主要发生在酪氨酸激酶区域,即第18~21外显子,其中90%是第19和21号外显子突变。最常见的激活突变是19号外显子第746~750密码子的框内缺失(in-frame deletion)和21号外显子第858密码子的错义突变(导致精氨酸被亮氨酸取代,L858R),在亚裔肺腺癌患者中突变率高达50%。突变型*EGFR*受体导致*EGFR*持续活化和受体下调机制的破坏、异常信号传导通路的激活、细胞凋亡的抑制等,对癌细胞的生长、生存和迁移起至关重要的作用。根据2013版非小细胞肺癌NCCN指南,对肺腺癌、肺大细胞癌和不吸烟的肺鳞状细胞癌术后患者推荐*EGFR*突变检测,对于活检为非小细胞肺癌的患者,无论其组织学类型,均推荐进行*EGFR*突变检测。携带18、19或21号外显子突变的肺癌患者对*EGFR*酪氨酸激酶抑制剂(TKIs,如吉非替尼,商品名易瑞沙)高度敏感。少数患者使用TKIs治疗后出现复发或转移,耐药性的出现与*KRAS*基因突变(原发性耐药)、*EGFR*基因二次突变(20号外显子T790M突变)、*MET*基因扩增以及上皮-间质转换等分子机制有关。

2. *KRAS* 基因突变 正常生理情况下,在细胞受到外界刺激后激活*EGFR*等信号通路时,野生型的*KRAS*被活化的*EGFR*等酪氨酸激酶磷酸化后短暂活化,活化后的*KRAS*可以激活该信号通路中的下游信号蛋白,而后*KRAS*迅速失活。*KRAS*激活/失活效应是受调控的。突变型*KRAS*蛋白导致蛋白功能异常,在无*EGFR*活化信号刺激下仍处于激活状态,其功能状态不可控,导致肿瘤的持续增殖等。因*KRAS*基因位于*EGFR*通路的下游,其突变导致的持续激活状态使肿瘤对*EGFR*靶向药物(包括单克隆抗体和TKIs)出现耐药性。研究发现,*KRAS*突变属于肿瘤发生过程中的早期驱动事件,因此*KRAS*基因突变直接导致*EGFR*靶向药物的原发性耐药。2013结直肠癌NCCN指南中指出,*KRAS*基因2号外显子第12、13密码子突变检测可预测肿瘤对*EGFR*靶向治疗单克隆抗体(如西妥昔单抗)无反应。因此,对于复发或转移的晚期结直肠癌患者,应依据患者*KRAS*基因第2外显子突变状态来指导抗*EGFR*单抗治疗方案。

3. *BRAF* 基因突变 *BRAF*基因编码一种丝苏氨酸特异性激酶,是RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK通路重要的传导因子,参与调控细胞内多种生物学事件,如细胞生长、分化和凋亡等。在多种人类恶性肿瘤中,如恶性黑色素瘤、结直肠癌、肺癌、甲状腺癌、肝癌及胰腺癌等均存在不同比例的*BRAF*体细胞突变。90%以上的*BRAF*突变是发生在第15外显子的单个碱基错义突变(T1799A),导致*BRAF*蛋白第600位密码子的缬氨酸(valine)被谷氨酸(glutamate)替换(*BRAF* V600E),成为活化的蛋白激酶。

15%的结直肠癌中存在*BRAF*错义突变。2013结直肠癌NCCN指南中指出,具有*BRAF* V600E突变的患者预后更差,应依据患者*BRAF* V600E的突变状态来指导抗*EGFR*单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用,当患者存在V600E突变时,一线治疗进展后使用抗*EGFR*单抗治疗是无效的。

甲状腺癌的*BRAF* V600E突变主要见于经典型乳头状甲状腺癌,甲状腺炎性病变、良性肿瘤和其他类型的甲状腺癌中未发现*BRAF*突变,因此进行*BRAF*基因突变检测可进一步提高术前细针抽吸活检(fine needle aspiration, FNA)细胞学检查对甲状腺恶性结节的诊断准确性和特



异性。此外, BRAF V600E 突变还与乳头状癌包膜外浸润及颈淋巴结转移密切相关, BRAF V600E 突变可用于判断甲状腺癌预后及指导治疗。

66% 的恶性黑色素瘤中存在 BRAF 错义突变, 绝大部分为 V600E 突变。2011 年, 首个 BRAF V600E 靶向抑制剂威罗菲尼经 FDA 批准上市, 用于治疗有 BRAF V600E 突变的晚期黑色素瘤患者, 有效延长了患者无进展生存期及总生存期, 取得了突破性的治疗效果。

4. KIT 基因突变 胃肠间质瘤(GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤。绝大部分的 GIST 均表达 KIT 基因编码的 KIT 蛋白(CD117), 也是 GIST 鉴别诊断中常用的免疫组化标志物之一。KIT 基因属于原癌基因, 其产物是Ⅲ型酪氨酸激酶。在分子层面上, 大部分的 GIST 均存在 KIT 基因突变, 从而导致 KIT 蛋白的活化, 不需要配体参与就能刺激肿瘤细胞的持续增殖和抗凋亡信号的失控。伊马替尼(格列卫, Glivec)是一种酪氨酸激酶抑制剂, 经 FDA 批准可用于治疗 KIT 突变、不能手术切除和(或)转移性的恶性 GIST。其作用机制在于药物结合于 KIT 蛋白胞质内酪氨酸激酶功能区的 ATP 结合位点, 阻断磷酸基团由 ATP 向底物酪氨酸残基的转移, 从而抑制细胞增殖并恢复细胞凋亡程序。

GIST 中 KIT 基因突变率约为 90%, 且突变形式多样, 可作为 GIST 鉴别诊断的分子标志物。其中位于 11 号外显子 Lys550 ~ Val560 区段的变异最为常见(占 70% ~ 80%), 位于 9 号外显子 Ala502 ~ Tyr503 区段的 6 碱基重复突变占 5% ~ 10%。除 KIT 之外, 还有血小板衍生生长因子受体 PDGFRA 基因突变也可发生于 GIST, 以第 12 和 18 外显子突变多见。临床研究表明, GIST 中 KIT 和 PDGFRA 基因的突变情况与伊马替尼分子靶向治疗的疗效相关: 存在 11 号外显子突变患者的疗效最好, 存在 9 号外显子突变的患者疗效次之, 而野生型 GIST 的疗效最差。另外, 对于 9 号外显子突变的患者, 提高用药剂量可显著提高疗效。检测 KIT 基因突变对于指导 GIST 患者的合理用药具有重要的参考价值。

(二) 基因扩增

基因扩增又称染色体倍增或基因倍增, 是细胞内编码某种蛋白质的特定基因拷贝数选择性增多的生物学现象, 其发生的原因复杂多样。

HER2 是表皮生长因子受体家族中的成员之一, 由原癌基因 ERBB2 基因编码。它是结合在细胞膜表面的受体酪氨酸激酶, 参与导致细胞生长和分化的信号传导途径。研究表明, ERBB2/HER2 在 20% ~ 30% 的原发性乳腺浸润性导管癌中存在基因扩增和蛋白质过度表达。ERBB2/HER2 阳性的乳腺癌对常规的化疗和内分泌治疗反应差, 肿瘤浸润性强, 无病生存期短, 预后差。为此, 多种阻断 ERBB2/HER2 的抗癌药物相继问世。其中, 目前经 FDA 批准最为常用的此类药物是曲妥珠单抗(赫赛汀), 它是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体, 选择性地作用于 ERBB2/HER2 的胞外区, 适用于治疗 ERBB2/HER2 过度表达的乳腺癌, 可以单独用于治疗化疗失败的转移性乳腺癌或与紫杉醇联合用于转移性乳腺癌的一线治疗。乳腺癌 NCCN 临床治疗指南明确指出, 使用该药的患者必须是证实为 ERBB2/HER2 基因扩增或蛋白过度表达的患者。因为只有 ERBB2/HER2 蛋白过度表达和基因扩增的乳腺癌患者接受曲妥珠单抗治疗才有很好的疗效, 而且除了药物价格昂贵之外, 该药还有明显的心脏毒副作用。除 ER 与 PR 状态外, 推荐所有新诊断的浸润性乳腺癌患者都接受 ERBB2/HER2 状态检测。

ERBB2/HER2 状态可通过荧光原位杂交(FISH)检测基因拷贝数量或通过免疫组化检测细胞表面受体数量的方法来确定。中国乳腺癌 HER2 检测指南指出, HER2 阳性指 FISH 或 CISH 检测阳性, 或 IHC 检测(3+), HER2 阴性指 FISH 或 CISH 检测阴性, 或 IHC 检测(0)或(1+), 而 IHC(2+)者均应由 FISH 或 CISH 进一步证实。FISH 检测结果以 HER2 基因/17 号染色体平均比值, 结合 HER2 荧光信号数目确定, 具体请参见我国《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》。

(三) 基因断裂与融合

染色体片段位置的改变称为易位, 可发生在一条染色体内或两条同源或非同源染色体之



间,常伴有基因的断裂和融合。检测基因易位常用 FISH 方法,有两种探针组合方式:一种是双色易位融合探针,标记有红色荧光和绿色荧光的两条探针,分别检测发生易位的两个基因靶序列,发生基因融合时,红色和绿色叠加呈黄色融合信号,无融合基因存在时则红、绿信号分离;另一种是双色易位分离探针,标记有红色荧光和绿色荧光的两条探针,分别检测同一基因的 5' 和 3' 端靶序列,当有易位发生,则本应并列或叠加的融合信号出现红、绿分离现象。双色易位分离探针,适用于基因片段长和特异断裂点多的基因易位,一次检测可以囊括几种不同的特异性染色体易位,但无法确定基因断裂后的融合方式。而双色易位融合探针只针对一种易位,出现叠加信号即可诊断基因融合类型,但分离信号无法排除基因可能存在其他融合方式。除了使用荧光原位杂交技术之外,如融合基因可产生相应的融合蛋白,还可以利用逆转录 PCR 检测融合基因的转录子(mRNA)。与双色易位融合探针类似,PCR 法也仅能检测已知的融合方式。

间变性大细胞淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)属于胰岛素受体家族,下游信号通路与细胞增殖、存活、迁移密切相关。2 号染色体的倒位形成了 *EML4-ALK* 融合基因,*EML4* 的外显子断裂产生的片段插入并连接 *ALK* 基因的 20 号外显子,共同构成了融合基因,编码的融合蛋白可形成非配体依赖性二聚体,引起 ALK 持续性激活。非小细胞肺癌中 *ALK* 易位的发生率为 4%~7%,与腺癌、印戒细胞亚型、年轻患者及非吸烟史相关。《中国 *ALK* 融合基因阳性非小细胞肺癌诊断共识》指出,*ALK* 融合基因阳性的非小细胞肺癌患者具有独特的临床和病理、治疗和预后特征,已成为非小细胞肺癌的一个分子亚型,该类患者可以从 *ALK* 抑制剂克唑替尼(crizotinib)治疗中获益。因此,对于 *EGFR* 突变检测阴性或使用 TKIs 治疗后耐药的非小细胞肺癌患者,推荐进行 *ALK* 特异性抗体进行免疫组织化学染色,阳性者需经 FISH 或 *EML4-ALK* 融合基因特异性逆转录荧光 PCR 证实,或直接进行 FISH 检测。*ALK* FISH 使用 *ALK* 双色易位分离探针,可检测 *ALK* 基因是否发生断裂,但无法判断与何种基因发生融合;*EML4-ALK* 融合基因特异性逆转录荧光 PCR 可检测 9 种常见的 *EML4-ALK* 融合方式,但无法明确具体类型,也无法检测 *ALK* 与其他基因可能发生的融合。

除 *ALK* 之外,非小细胞肺癌还可以发生 *ROS1* 基因的断裂重排,同样适用于克唑替尼靶向治疗,*ROS1* 重排的检测方法为双色易位分离探针的荧光原位杂交或针对 13 种 *ROS1* 融合方式的逆转录荧光 PCR,其优缺点同上。

二、感染因子的检测

分子病理学技术在感染性疾病中的应用主要包括对病原微生物进行鉴定、分型、耐药诊断和治疗过程中的疗效监测等,目前已经应用于一些重要的感染因子检测,如结核分枝杆菌、肝炎病毒、人乳头瘤病毒、EB 病毒等。

(一) 结核杆菌

结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)俗称结核杆菌,是引起结核病的病原菌。可侵犯全身各器官,但以肺结核为最多见,至今仍为重要的传染病。结核分枝杆菌生长缓慢,培养条件特殊,微生物常规检测耗时长(4~8 周)。结核杆菌基因组中的 IS6110 序列是仅存于结核分枝杆菌复合群细菌染色体上长 1355bp 的重复插入序列,具有复合群特异性。针对该序列设计特异性引物和荧光探针,应用实时荧光 PCR 技术,可检测组织或体液样本中结核杆菌的核酸分子,灵敏度可达到 1~10 个菌/毫升,检测时间缩短至 2~4 小时,特别适用于无法进行细菌培养的福尔马林固定、石蜡包埋的病理组织学样本,对支气管镜活检、肠镜活检、淋巴结穿刺等小标本的结核病鉴别诊断具有重要参考价值。

(二) 人乳头瘤病毒

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是女性高发肿瘤——宫颈癌的重要病因,现已发现 200 多种亚型,按照与恶性肿瘤发生的相关性,可分为高危型和低危型。HPV 可感染各种



器官,生殖道、消化道感染率较高。80%的女性一生中会遭受生殖道 HPV 感染,但大部分可自行清除,仅少部分可发展为宫颈上皮内瘤变(CIN)。即使在 CIN I 级病变中检出 HPV 病毒复制,也仅有 11% 会进展为高级别 CIN 或宫颈癌。HPV 感染生殖道或消化道鳞状上皮的基底细胞,在细胞中复制组装病毒颗粒,称为游离型感染;部分高危型 HPV 病毒可打开环状 DNA,将部分病毒基因组整合入人体细胞的基因组中,称为整合型感染。整合的病毒 DNA 可利用人类基因启动子启动 E6、E7 病毒蛋白表达,分别使细胞中抑癌基因 *TP53* 和 *Rb* 失活,促进上皮细胞的恶性转化。研究表明,高危型 HPV 整合是高级别 CIN 和侵袭性宫颈癌发生的必要条件之一。在 CIN 病变中检测到整合型 HPV 感染则提示需及时进行相应的临床干预措施。

子宫颈腺癌和子宫内膜腺癌具有组织学相似之处,对于活检或诊刮标本,明确其来源有时很困难,即便是子宫全切标本,那些位于子宫下段的腺癌在没有确切的癌前期病变的情况下,要确定其原发部位仅依靠组织学是不够的。研究表明,所有子宫颈鳞状细胞癌和大多数腺癌都与高危型 HPV 感染有关,而子宫内膜腺癌则与 HPV 感染无关,因此 HPV 检测在子宫颈腺癌和子宫内膜腺癌的鉴别上具有辅助作用。

近年来,HPV 感染在口咽部鳞状细胞癌发生、发展中的作用日益引起医学界的重视。研究发现,50% 的口咽癌患者合并有高危型 HPV 感染,这些患者常常无烟酒史,中位年龄偏低,有不良性行为史。对于Ⅲ、Ⅳ期口咽癌患者,HPV 感染与否是患者生存的独立预后因素,HPV 阳性者预后更好,且接受同步放化疗后的获益显著大于 HPV 阴性者。

HPV 检测通常采用显色原位杂交技术,广谱型探针针对衣壳蛋白基因的同源序列,可涵盖 20 余种常见 HPV 亚型,作为 HPV 感染的初筛手段,阳性者再分别采用高危型(HPV16/18)或低危型(HPV6/11)探针明确感染类型。在受感染的上皮细胞内,HPV 主要定位于细胞核,可显示两种杂交信号模式:细胞核中散在的点状或颗粒状显色,代表 HPV 整合入细胞基因组中,为整合型病毒;弥漫性核着色,细颗粒状的强阳性信号布满整个细胞核,代表游离型病毒。判读结果时,还应注意区分炎症细胞、红细胞和黏液处的非特异着色。

三、遗传学分析

(一) 微卫星不稳定性

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是指在 DNA 复制过程中,由于错配修复基因(mismatch repair genes, MMR genes)功能缺陷而引起简单重复序列的长度发生改变,出现插入或丢失。微卫星不稳定性出现,可以是错配修复(MMR)基因胚系突变所致,例如遗传性非息肉病性结直肠癌(Lynch 综合征)患者,常常有 *hMSH2*、*hMLH1*、*hPMS1*、*hPMS2* 或 *hMSH6* 基因突变。在一些散发性结肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胰腺癌等,也可由于 *hMLH1* 启动子甲基化导致微卫星不稳定性。2013 结直肠癌 NCCN 指南指出,对于Ⅱ期结肠癌是否要辅助化疗,在做临床决策时需要考量的另一个重要信息就是微卫星不稳定性。有证据表明,MMR 蛋白表达缺失或高度微卫星不稳定(MSI-H)是Ⅱ期结肠癌预后良好的一个标志物,也是患者不能从氟尿嘧啶单药辅助化疗获益的疗效预测指标。

通常选用 5 个单核苷酸微卫星位点(BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24 和 MONO-27)检测微卫星不稳定性。分别从同一患者的肿瘤组织和正常组织中提取 DNA,使用不同荧光素标记的 5 对特异性引物进行多重 PCR 扩增,经全自动毛细管电泳分别读取肿瘤组织和正常组织 5 个微卫星位点的扩增片段长度峰图,依据肿瘤组织和正常组织扩增片段大小的差异作出对比分析。如肿瘤组织与正常组织主峰不重合,该位点为微卫星不稳定;如肿瘤组织与正常组织主峰完全重合,该位点则为微卫星稳定。出现 2 个或以上位点不稳定者为高度微卫星不稳定(MSI-H),1 个位点不稳定者为低度微卫星不稳定(MSI-L),无任何位点出现不稳定性为微卫星稳定(MSS)。微卫星不稳定性检测有助于尽早确诊遗传性非息肉病性结直肠癌,降低患者及其家族成员的相关



肿瘤发病率和死亡率,也有助于散发性结直肠癌的分子分型、预后和治疗方案选择。

(二) PCR-基因重排

淋巴瘤来源于淋巴细胞恶变,恶变后仍然具有淋巴细胞的基本特征,即具有免疫球蛋白(Ig,B细胞)或者T细胞受体(TCR,T细胞)基因重排。*IgH*、*TCR*基因重排技术是检测淋巴细胞克隆性增生的“金标准”,应用于恶性淋巴瘤的早期诊断和鉴别诊断,特别是对于经常规HE、免疫组化检测仍不能确诊的病例。*IgH*及*TCR γ* 基因重排通常被认为是T、B淋巴细胞的特异性标记。*IgH*基因重排出现在B细胞肿瘤约为75%,在T细胞肿瘤占10%~20%。几乎所有的T细胞肿瘤和40%~69%的B细胞肿瘤均有*TCR γ* 基因重排,但单纯*IgH*或*TCR*基因重排阳性并不能确定为淋巴系,需结合形态、组化和免疫学等检查综合分析。

1998~2003年欧洲47家研究机构协同进行BIOMED-2研究,通过软件设计了包括*IgH*、*Ig κ* 、*Ig λ* 、*TCR β* 、*TCR ν* 、*TCR δ* 基因在内的107种引物,采用18个多重PCR扩增反应,经聚丙烯酰胺凝胶电泳或毛细管电泳分析,显示扩增产物条带或峰形图。弥散状电泳条带或钟形峰线图(高斯分布)提示DNA来自于多克隆细胞群,即反应性增生;一个或两个特异性的电泳条带或扩增峰提示DNA来自于克隆性样本,即肿瘤性增生。

(三) 葡萄胎的基因型鉴别

葡萄胎是妇科病理中常见的胎盘增生性疾病。尽管组织学对充分发育的完全性葡萄胎的诊断基本可靠,但早期完全性葡萄胎常常被临床和病理医生误诊为流产性绒毛水肿或正常妊娠。临床实践中,部分性葡萄胎的诊断存在更多问题,低诊断和过诊断的现象同时并存。预后上,葡萄胎具有发展为侵袭性滋养叶细胞病变的危险性,所以鉴别葡萄胎和非葡萄胎流产水肿具有重要的临床意义。由于完全性葡萄胎(15%~20%)比部分性葡萄胎(<4%)更容易进展为侵袭性滋养叶细胞病变,准确的葡萄胎分型也十分重要。此外,葡萄胎的过诊断会给患者带来不必要的精神和医疗上的负担及后果。因为一旦诊断葡萄胎,患者都会被纳入相关的监测和随访计划,这会使患者特别是高龄孕妇不得不面临随着年龄的增长而受孕概率降低的局面。众所周知,形态学鉴别早期完全性葡萄胎、部分性葡萄胎和非葡萄胎性绒毛水肿经常缺乏准确性。DNA倍体分析和p57免疫组织化学染色可以提供一定程度的辅助诊断,但在评估这些检查时会遇到困难和不少陷阱。

葡萄胎的发病机制有其独特的遗传学背景,短串联重复序列(short tandem repeat,STR)的多态性分析被证实为最准确且实用的葡萄胎诊断和分类手段。在遗传学水平,葡萄胎妊娠具有异常的父亲染色体成分。几乎所有的完全性葡萄胎是仅含父源染色体的双精子二倍体,它们多数是一个空卵与一个精子受精后再复制的46,XX二倍体核型(双精纯合子,80%),或者是一个空卵与两个精子同时受精的46,XX或XY二倍体核型(双精杂合子,占20%)。部分性葡萄胎是由二倍父源和单倍母源染色体构成的三倍体。它们来自一个单倍体卵子同时与两个精子受精(单卵双精杂合子,占90%),或是一个单倍体卵子与复制的单倍体精子受精(单卵双精纯合子,占10%)。尽管部分性葡萄胎都是三倍体,但三倍体并不等于部分性葡萄胎。在三倍体妊娠导致的早期稽留性流产的病例中,30%以上是由二倍母源性和单倍父源性(双卵单精)染色体构成,其临床和病理都不构成部分性葡萄胎。因此,明确一个三倍体妊娠中父源性染色体的倍数对诊断部分性葡萄胎十分重要。

STR是2~7个核苷酸长度的DNA重复序列,它们在人类基因组中含量丰富并具有高度的遗传稳定性。短串联重复片段的多态性是指个体之间在相应位置的STR位点内重复片段数目有所不同。鉴定特异位点STR的数目可确认一个个体或细胞的遗传特点,从而用于相互之间的鉴别。STR多态性分析已经是法医学领域进行个体鉴定最精准的方法。使用商品化STR遗传学分析试剂盒,在一个多重PCR扩增反应中同时扩增15个四核苷酸的STR位点及一个性别识别位点。通过综合对比分析妊娠组织(绒毛)和相应母体组织(蜕膜)这些STR位点的多态性可



获得葡萄胎中双亲的遗传成分组成而达到诊断目的。

四、表观遗传学分析——DNA 甲基化检测

DNA 甲基化是最早发现的基因表观修饰方式之一,可能存在于所有高等生物中。DNA 甲基化能关闭某些基因的活性,去甲基化则诱导了基因的重新活化和表达。真核生物中甲基化的主要形式是在 DNA 甲基化转移酶(DNMTs)的作用下,使 CpG 岛 5'端的胞嘧啶转变为 5'-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化是表观遗传修饰的主要方式,它不改变 DNA 的一级结构,却在细胞发育、基因表达及基因组稳定性中起着重要的作用。CpG 岛的高甲基化是肿瘤中存在的普遍现象,而启动子 CpG 岛的高甲基化是除突变和缺失外肿瘤中抑癌基因失活的第三种机制。

6-氧-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)是一种重要的 DNA 修复酶,细胞内 MGMT 水平与其能够耐受的 DNA 损伤水平成正相关。MGMT 对烷化剂损伤的修复使它在肿瘤化疗中发挥双重作用:一方面保护正常组织免受烷化剂的损伤及继发肿瘤的发生,另一方面引起肿瘤组织对烷化剂类化疗药物的耐药。因此,MGMT 在胶质瘤、急性淋巴瘤、黑色素瘤、结肠癌、肉瘤等恶性肿瘤对烷化剂的耐药中起着重要的作用。MGMT 启动区甲基化是胶质瘤化疗效果较好的因素之一,高甲基化导致 MGMT 表达下降,低水平的 MGMT 活性虽然增强了肿瘤对化疗的敏感性,但是也使一些关键基因更加易于突变而诱导肿瘤的发生。

甲基化特异性 PCR(methylation specific PCR, MSP)是检测基因甲基化的经典方法,其原理是首先用亚硫酸氢钠修饰处理基因组 DNA,所有未发生甲基化的胞嘧啶都被转化为尿嘧啶,而甲基化的胞嘧啶则不变。然后设计针对甲基化和非甲基化序列的引物并进行 PCR 扩增,最后通过凝胶电泳分析,确定与引物互补的 DNA 序列的甲基化状态。MSP 法灵敏度较高,应用范围广,是目前检测基因甲基化的常用方法。

(郑杰)

第五章 细胞学基本技术与诊断原则

细胞学是病理学的重要组成部分,具有经济实用、简便可靠的特点,不但在疾病的诊治过程中起着重要的、不可或缺的作用,而且在肿瘤的早期发现和防治中也具有重要的意义。细胞病理学是指结合患者的临床资料,对取自人体的各种体液、分泌物及细针穿刺标本等作出疾病的细胞病理学诊断,以指导临床治疗、判定预后的过程。细胞病理学工作必须安全、准确、及时、有效地进行,从标本接收到细胞病理学报告发出的整个过程均应实行严格的质量控制。

第一节 细胞学申请单和标本的验收

1. 细胞病理学室应有专人负责细胞病理学标本及申请单的验收,并严格执行标本验收签名责任制。验收工作包括以下内容:

(1) 认真核对每例送检标本和申请单,确保标本和申请单一致。发现疑问应及时同送检科室联系并在申请单上注明情况。

(2) 认真检查送检标本及内容物是否完整,盛具是否洁净干燥,识别的标签是否牢附于容器上。

学 (3) 申请单是否注明送检标本的目的和要求(包括特殊检查要求如免疫细胞化学染色、分子病理学检测等)。

习 (4) 仔细查阅申请单上各项是否按要求填写清楚,包括患者的基本情况、送检单位、送检日期、送检标本类别、患者的临床资料、实验室及影像学检查结果、既往细胞病理学检查情况和临床诊断等。

笔 (5) 申请单上要详细记录患者或家属的明确联系方式,以便必要时与患者或家属联络,亦有助于随访。

记 2. 用于细胞病理学检查的标本必须新鲜,力求有足够数量,临床送检标本取材后应尽快送达细胞病理学室。

3. 申请单中由临床医师填写的各项内容不得擅自进行改动。

4. 下列情况标本不予接收

(1) 申请单与相关标本未同时送达细胞病理学室。

(2) 申请单中填写的内容与送检标本不符。

(3) 标本上无患者姓名、科室等标志。

(4) 申请单上填写的内容字迹潦草难以辨认。

(5) 申请单中漏填重要项目。

(6) 没有按照规范的方法进行采集、运送或保存的标本。

(7) 标本出现泄漏、损坏、碎裂,液体标本干涸等不符合送检要求的标本。

5. 细胞病理学室对不能接收的标本及申请单一律当即退还送检人,不予存放。

第二节 申请单和标本的编号、登记

1. 验收标本的人员应在已验收的申请单上注明收到标本的日期,及时准确进行细胞病理学



编号,并逐项录入登记簿或计算机。

2. 细胞病理学标本、申请单、涂片、标本登记簿或计算机内的编号必须完全一致。

第三节 细胞病理学基本技术操作

一、取材和制片

标本一定要新鲜,收到标本后应立即涂片、固定和染色。不能立即制片时,应将标本置于低温处或加入适量 95% 乙醇,短时间保存。目前采用的制片方法:①传统涂片法:将标本直接涂于载玻片上,涂片面积宜占玻片的 1/2 或 2/3;②液基细胞学:目前主要有离心沉降式和过滤膜式液基细胞学制片技术,该项技术是将标本放入特定液体,在相关仪器上制片,可去除黏液、血液、炎症细胞,使背景清晰,易于观察。

二、涂片的染色

在宫颈细胞病理学检查中首选的染色方法是巴氏染色,非宫颈细胞病理学及穿刺细胞学涂片多选用苏木素-伊红染色(HE 染色)或巴氏染色,酌情加做一些特殊染色(如抗酸染色等)和免疫细胞化学染色。

三、细胞学印片

细胞印片除了可与术中冷冻切片或快速石蜡切片等并用、互补外,也可应用于无冷冻切片机的基层医院。印片的主要步骤:①以锐刀切开新鲜组织(碎小的组织根据情况可不必切开);②用清洁载玻片轻压于组织剖面处,垂直适当用力蘸取细胞,避免平行拖拉;③印片应及时固定。

四、细胞学新技术

细胞病理学的制片技术除了传统的手工涂片、液基细胞学制片、细胞学印片等技术外。还可应用以下技术:①杂交捕获技术;②核酸原位杂交技术;③聚合酶链反应(PCR)技术;④实时荧光定量 PCR 技术;⑤流式细胞术;⑥细胞学自动阅片系统;⑦全自动细胞 DNA 定量分析系统等。

第四节 细针吸取细胞学操作技术

一、适应证

针吸细胞学的适应证广泛,任何部位的肿物均可采用,尤其适用于因各种原因难以手术切除或活检的病例,包括体表可触及的病灶及在影像学等的引导下,对颅脑、胸腔、腹腔、盆腔等各深部脏器病变的穿刺。

二、禁忌证

1. 有严重出血倾向或严重出血性疾病的患者(如血友病、血小板极度减少患者)及长期应用抗凝血药物的患者。
2. 可疑为动静脉畸形、颈动脉体瘤、嗜铬细胞瘤等的患者。
3. 肝棘球蚴病(肝包虫病)的患者,穿刺可以引起严重的过敏反应,甚至休克致死,应属于



禁忌证。

4. 重度肺功能不全,例如肺气肿、肺动脉高压性心脏病、严重低氧血症者,以及剧烈咳嗽难以控制的患者。

5. 不能配合、过分敏感及顾虑深重的患者慎用。

三、穿刺前准备

1. 签署知情同意书 阅读和在知情同意书上签字是患者在穿刺检查前必须履行的重要手续。在履行此项手续时,细胞病理医师或临床医师可以通过知情同意书向患者解释细针穿刺的操作过程、所达到的目的及诊断的准确度,可以对患者提出的问题进行恰当的解答;患者也可以了解穿刺操作过程中可能发生的意外,配合医师防止穿刺操作过程中的意外发生。

2. 了解并记录患者的家庭住址、电话号码等联系方式,便于随访。

3. 稳定患者情绪,解除恐惧心理和顾虑,了解有无呼吸、循环、神经、造血系统等有关严重病患。

4. 了解病变大小、深度、表面是否光滑或粗糙;扪及肿块质地状况,如柔软性、硬度、有无弹性等质感;肿块能否被压缩,有无波动感及体位移动试验状况,是否多个肿块融合,肿块活动度与固定状况,与周围组织位置关系等。

四、细针穿刺操作程序

1. 选择合适的体位及穿刺点 坐位适用于头颈部、肩部、躯干等体表肿块。卧位适用于躯干体表或深部器官、四肢病变与重症患者等。胸膝卧位适用于会阴部、直肠内与前列腺病变。穿刺点尽量避开疼痛敏感区域、大血管、神经及易损伤的组织器官。同时有原发灶与转移灶的病变应首选转移灶实施穿刺。

2. 肿物的固定 用左手拇指与示指(中指)捏起肿物,右手持针刺入肿块。或用左手拇指或示指压住肿物,使其固定于皮下或被推向一边而不滑动,针头在指尖上方刺入肿块。也可用拇指与示指捏压,或用示指与中指行夹压固定肿块,手指尽可能靠近肿物,使皮肤绷紧,肿物突起,利于针刺。

3. 消毒 局部皮肤常规消毒,可分别选用3%碘酒与75%乙醇。

4. 进针与标本采集 固定肿块,绷紧皮肤,手持穿刺器迅速刺入病变内,拉针栓产生并保持负压,朝不同方向提插针数次,同时注意针头柄部吸取物的出现。然后拔出穿刺针,压迫局部针刺点数分钟,直至无渗血,最后覆盖创可贴或其他消毒敷料。

5. 标本的移出及涂片 拔针后,迅速将吸取物喷射至平放的载玻片上。涂片时标本应涂抹于载玻片的一端,一般不超过2/3,避免在标本原位置上来回涂抹,以免致细胞变形或破碎。涂片厚薄应均匀,涂片太薄时细胞太少,太厚则细胞重叠,均会影响镜下观察。标本涂片后,立即固定,常规进行HE染色或巴氏染色。

五、操作记录

细针穿刺操作应记录在就诊手册或病历中。记录应当简明扼要,内容如下:

1. 穿刺的具体时间。

2. 穿刺体位及穿刺部位。

3. 穿刺部位的肉眼特点描述,如肿块的大小、形状、质地、与周围境界、皮肤改变和有无红肿热痛等。

4. 局部消毒及使用器械,包括穿刺针。

5. 穿刺经过 包括进针深度、提插针次数、穿刺针感、获取标本特点。



6. 穿刺小结 通常应记录穿刺过程是否顺利;有无意外发生,如出现意外,应记录处理方式及效果。

第五节 细胞病理学室的基本设施及安全管理

1. 细胞病理学室的建筑与设施应符合《实验室生物安全通用要求》《微生物和生物医学病理科生物安全通用准则》和《医疗技术规范——病理学分册》中的规定。

2. 应包括细胞病理诊断室、细胞学标本处理室、细胞学涂片技术室和细针穿刺室,有条件的医疗机构可设立免疫细胞化学室和分子细胞病理室等。

3. 应保持工作场所的卫生和整洁,有保证通风、环境温度和湿度的设施,持续第三方监控并记录环境条件,如苯、甲醛浓度,必须定期检测,符合国家有关职业病防护的规定。有安全防护与急救设施及相关工作安全标识。

4. 生活区应配备适宜的生活设施,包括卫生、休息、更衣等场所和设施。休息区与工作区应相对独立。

5. 对于易燃、易爆、剧毒和有腐蚀性的危险品,应有安全可靠的存放场所。

6. 各种标本、污水和污液属法定的医疗废物,其处理设施须符合国家的有关规定。

7. 仪器、设备的配置应能满足细胞病理学工作的需要,使用的仪器、设备应符合国家相关标准,仪器、设备的生产商和供应商应具有国家法律、法规所规定的相应资质,并应能够从市场上得到充足的仪器、设备所需耗材。

8. 建立和实施细胞病理试剂与实验材料管理程序,包括试剂与材料的生产商和供应商资质评估,试剂与材料的评估、选购、确认、保存、使用、监控以及库存管理。试剂与材料的生产商和供应商应具有国家法律、法规所规定的相应资质。选用的试剂与材料应符合国家相关标准,有充分的外部供给和质量保证服务,并对外部服务质量进行定期评审。建立试剂的确认程序,包括实施确认的人员、方法、质量控制方法、接收标准。每批试剂投入使用前应进行确认。建立试剂的库存管理程序,包括试剂的储存条件和库存量的监控。试剂应在有效期内使用。

9. 应遵守《病原微生物实验室生物安全管理条例》《实验室生物安全通用要求》和《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》中的规定。建立和实施细胞病理学工作中安全与卫生管理程序,覆盖从标本接收到报告发出整个过程。

10. 建立和使用细胞病理学的计算机信息管理系统,对从标本接收到报告发出整个过程实行计算机程序管理。必须采取措施保证数据安全,严禁非授权人员进入计算机管理系统,非法查询、录入和更改数据或程序。计算机管理软件供应商应具备国家规定的资质,并负责安装、使用、维护方面的培训,提供计算机管理系统的操作和维护说明书。

第六节 细胞病理学诊断报告的发送

1. 细胞病理学室自接受送检标本至签发细胞病理学诊断报告书的时间一般为3个工作日。

2. 因某种原因(特染、免疫细胞化学染色、疑难病例会诊等)不能按期签发的报告,应以书面形式(迟发报告单)告知临床医师或患者。

3. 细胞病理学室应有专人发送细胞病理学诊断报告书。住院患者的报告书发送至相关临床科室,门诊和外院患者的报告由各医院自行制定。

4. 细胞病理学诊断报告书的经收人员必须履行签收手续。

5. 已发出的细胞病理学诊断报告书被遗失,一般不予补发;必要时经病理科主任同意方可补发。



第七节 细胞学资料管理

1. 细胞病理学检查的文字资料、非文字资料以及其他相关资料均为有价值的医学资料,均应按照规定妥为保存。
2. 细胞病理学必须设立档案资料室,制定档案资料管理制度(包括资料的归档、借用和归还手续等),由专人管理,并应积极实行资料的计算机化管理。
3. 文字资料装订成册保存至少 15 年。
4. 找到恶性细胞或可疑恶性细胞的涂片应保存至少 15 年,阴性涂片保存至诊断报告书发出后 1 年。
5. 标本原则上在细胞病理学报告发出后处理(特殊情况除外)。
6. 标本应按照医疗垃圾处理。
7. 同一病例同一次检查有多张阳性涂片或可疑阳性时,允许借用其中一张。
8. 一个病例仅有一张阳性或可疑阳性涂片者原则上不予外借。
9. 借用涂片的人员要填写借片申请单、签名并按相应的借片规定办理。
10. 借用的涂片必须妥善保存,在规定的时间内归还,涂片若有破损、丢失,应按规定支付赔偿金,并承担相应的责任。

第八节 细胞学诊断的基本原则

一、妇科细胞病理学

诊断报告采用 2001 年修订的 Bethesda 报告系统(the Bethesda system, TBS)。主要诊断要点是:

1. 标本质量评估

- (1) 满意标本:同时描述有或无宫颈管/移行区成分。
- (2) 不满意标本:包括拒收标本,如标本出现泄漏、损坏、碎裂,液体标本干涸等不符合送检要求的标本;75% 的鳞状上皮细胞被血液、黏液等覆盖;鳞状细胞数量过少(传统涂片鳞状细胞少于 8000,液基细胞涂片鳞状细胞少于 5000)。

2. 生物性病原体 包括:

- (1) 滴虫:呈梨形、卵圆形或梭形,下方具有明显的鞭毛,背景污秽,有明显的炎性反应(图 5-1)。
- (2) 真菌:最常见的是念珠菌,可见大量菌丝和孢子及炎症细胞(图 5-2)。
- (3) 细菌:包括细菌性阴道病,可见线索细胞,显示鳞状上皮细胞覆盖大量细菌,使细胞模糊不清。放线菌病,病原体凝聚成团,如棉花团样。
- (4) 病毒:主要有单纯疱疹病毒,表现为受感染的鳞状细胞核增大、多核、染色质呈毛玻璃样,偶见嗜酸性核内包涵体。少数为巨细胞病毒,表现为受感染的鳞状上皮细胞核大,无多核,可见较大的嗜酸性核内包涵体。

3. 反应性细胞变化 见于:

- (1) 炎症相关的反应性改变和修复性改变:鳞状上皮核轻度增大,核染色淡,核染色质细颗粒状,核膜光滑,背景可见较多炎症细胞。鳞化细胞质突起呈蜘蛛样相连。修复细胞核大,核仁清楚,呈流水样排列。
- (2) 放疗后改变:有放疗病史,细胞有退变,细胞核轻度增大,可见双核、多核或怪异形核的

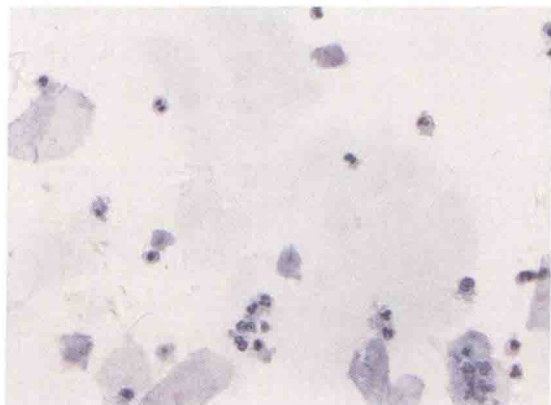


图 5-1 滴虫性阴道炎

在污秽的炎性背景中可见滴虫,其呈梨形或卵圆形,具有明显的鞭毛(液基制片 ThinPrep,巴氏染色,高倍视野)

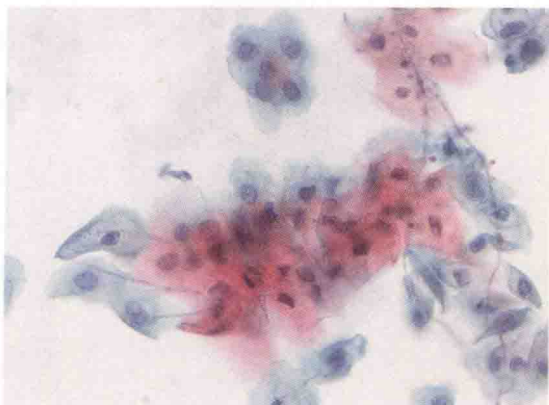


图 5-2 真菌性阴道炎

可见分节的菌丝及串珠样孢子(液基制片 ThinPrep,巴氏染色,高倍视野)

细胞,核染色质淡染,模糊不清。

(3) 宫内节育器反应性改变的细胞:有放置宫内节育器的病史,子宫内膜细胞和宫颈柱状上皮细胞有退变,核大,胞质有空泡样变,将核挤向一边,排列呈团。

(4) 萎缩性改变:旁基底层细胞成群平铺状排列,核拉长,染色质分布均匀。

(5) 滤泡性宫颈炎:多量成熟淋巴细胞成群相聚形成滤泡状结构。

4. 鳞状上皮细胞异常

(1) 非典型鳞状上皮细胞(ASC)

1) 临床意义不明确(ASC-US):诊断要点是鳞状上皮细胞核增大,是中间层鳞状上皮细胞的 2.5~3 倍,核轻度深染,但染色质分布均匀。

2) 不除外鳞状上皮高度病变(ASC-H):少量鳞状上皮细胞核增大,是中间层鳞状上皮细胞的 1.5~2.5 倍,核深染,核质比增高,单个或成片排列。

(2) 低级别鳞状上皮内病变(LSIL):鳞状上皮细胞核增大,是中间层鳞状上皮细胞的 3 倍以上,核深染,但染色质分布均匀,有核周空晕,单个或成片排列。

(3) 高级别鳞状上皮内病变(HSIL):鳞状上皮细胞核增大,核深染,核染色质增粗或成块,核质比增高,单个或成片排列(图 5-3)。

(4) 鳞状细胞癌:细胞核大小差异较大,核染色质深染、固缩,可见大核仁,角化型胞质呈橘黄色深染,非角化型胞质呈嗜碱性,背景有肿瘤性素质(图 5-4)。

5. 腺上皮细胞异常

(1) 非典型腺细胞(AGC)

1) 非典型子宫颈管腺细胞(AEC):腺细胞呈片状、带状或团状排列,轻度拥挤、重叠,细胞核大,有轻度非典型性,核染色质颗粒状且分布均匀。

2) 非典型子宫颈管腺细胞,倾向肿瘤(AEC):同上所述,腺细胞非典型性更明显,细胞团外缘呈羽毛状排列。

3) 非典型子宫内膜细胞(AEM):腺

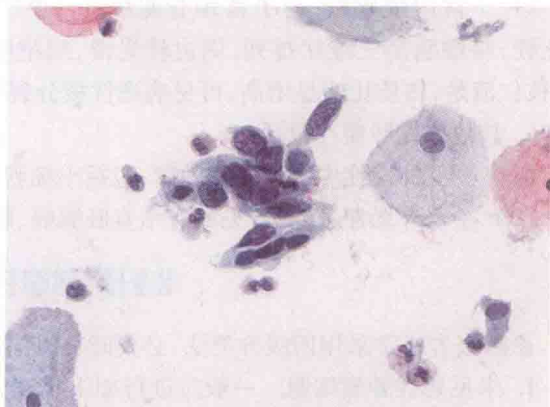


图 5-3 高度鳞状上皮内病变

鳞状上皮细胞核增大,核深染,核染色质增粗,核质比增高,异型细胞成片排列(液基制片 ThinPrep,巴氏染色,高倍视野)

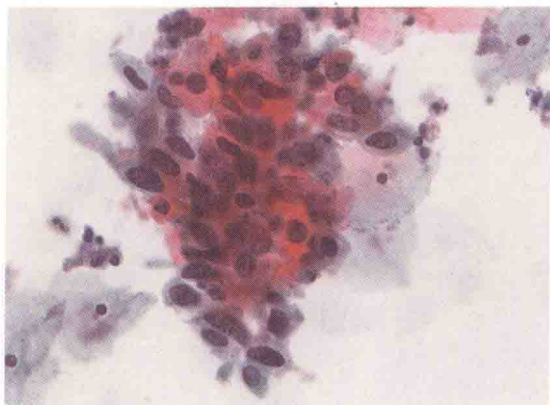


图 5-4 鳞状细胞癌

细胞异型显著,核大小差异明显,核染色质粗颗粒状或固缩、深染,角化型胞质呈橘黄色深染,非角化型胞质呈嗜碱性,背景有肿瘤性素质(液基制片 ThinPrep,巴氏染色,高倍视野)

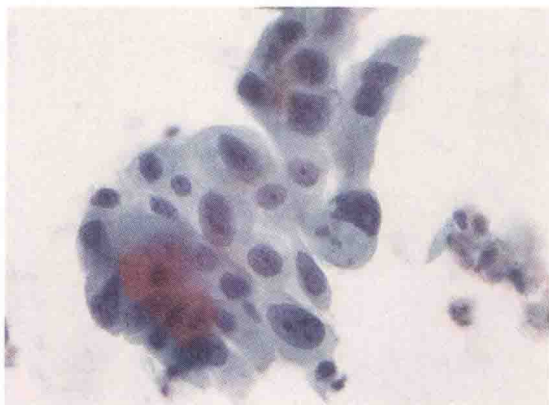


图 5-5 宫颈原位腺癌

异型的腺细胞呈片状排列,细胞拥挤、重叠,细胞团外缘呈羽毛状排列,细胞核大小不一,染色质增粗、深染,核质比增高,背景干净,缺乏肿瘤素质(液基制片 ThinPrep,巴氏染色,高倍视野)

细胞团状排列拥挤、重叠,呈三维立体状结构,细胞核大,有非典型性。

(2) 子宫颈管原位腺癌(AIS):腺细胞呈片状、带状或团状排列,细胞拥挤、重叠,细胞团外缘呈羽毛状排列,可见菊形团腺腔,细胞核大、深染,核质比增高,背景干净,缺乏肿瘤素质(图 5-5)。

(3) 腺癌

1) 子宫颈管腺癌:具有子宫颈管原位腺癌的形态特征,腺细胞呈松散的片状、带状或团状排列,细胞明显拥挤、重叠,细胞非典型性更明显,核大、深染,核质比明显增高,可见病理性核分裂及肿瘤素质(图 5-6)。

2) 子宫内膜腺癌:与子宫颈管腺癌相比较,腺细胞呈三维状排列,周边较光滑,细胞明显拥挤、重叠,细胞非典型性明显,核大、深染,核仁清楚,核质比明显增高,可见病理性核分裂及肿瘤素质。

6. 其他恶性肿瘤 包括:

(1) 少见的女性生殖道原发肿瘤:包括小细胞癌、肉瘤、恶性中胚叶混合瘤。

(2) 子宫外恶性肿瘤:常见的有结直肠癌腺癌、膀胱尿路上皮癌、卵巢腺癌、恶性黑色素瘤等。



图 5-6 宫颈腺癌

异型的腺细胞呈松散的片状或团状排列,细胞明显拥挤、重叠,细胞非典型性更明显,核大、深染,可见明显核仁,核质比显著增高,背景中可见肿瘤素质(液基制片 ThinPrep,巴氏染色,高倍视野)

二、非妇科和细针穿刺细胞学

诊断报告通常采用四级分类法,必要时辅以描述性诊断,主要诊断要点如下:

1. 未见恶性肿瘤细胞 一般应进行如下描述,包括:①涂片中所含细胞成分,如炎症细胞、鳞状上皮细胞及腺上皮细胞等;②非细胞成分,如坏死、钙化、结晶等;③所含微生物,如真菌等。这些信息对于疾病的诊断具有一定的参考或提示意义。

2. 非典型细胞 细胞形态(尤其细胞核)异常,但不能确定为反应性或肿瘤性增生,不足以诊断,也不能排除恶性肿瘤的可能性,通常应在诊断报告中说明诊断的倾向性,如“倾向于良性



反应性改变”、“倾向于恶性肿瘤”、“不排除恶性肿瘤”等。

3. 可疑恶性肿瘤(癌)细胞 基本上具备了恶性肿瘤的细胞学特点,但不够充分,或该类细胞数量太少,或其他信息不够符合。

4. 可见恶性肿瘤(癌)细胞 根据恶性肿瘤细胞的形态特点,可酌情判断其可能的组织学类型,如鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、肉瘤等,甚至分化程度。细胞病理学术语应与组织病理学一致。

第九节 呼吸道细胞学诊断

一、标本种类

主要包括痰液、支气管镜刷片、支气管冲洗液、支气管肺泡灌洗液及经支气管镜或经胸壁肺穿刺细胞学标本。

二、标本常见细胞成分

包括支气管纤毛柱状上皮细胞、杯状细胞、鳞状上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞。

三、恶性肿瘤

主要类型及诊断要点是:

1. 鳞状细胞癌 癌细胞形态不规则,大小不一,核染色质明显粗大、深染,分布不均,胞质丰富、致密,可有角化,癌细胞松散或聚集排列,可见坏死背景(图5-7)。主要应与不典型鳞状上皮化生细胞鉴别,不典型鳞状上皮化生细胞核大、深染,核质比增高,但常呈较规则的片状排列,核染色质呈细颗粒状,分布均匀。



图5-7 鳞状细胞癌(痰涂片)

癌细胞片状排列,细胞呈长梭形,核染色质固缩浓聚,胞质致密红染(传统涂片,HE染色,高倍视野)

2. 腺癌 癌细胞异型性明显,核大,核质比增高,核染色质粗,核膜不规则,核仁明显,排列极性紊乱,呈三维立体状结构,可见腺样、团片状或乳头状结构,也可松散排列(图5-8)。主要与支气管上皮细胞增生鉴别,后者核大,核质比增高,核染色质粗,核仁明显,有时酷似腺癌细胞,但细胞排列规则并可见上皮细胞的纤毛提示良性。

3. 小细胞癌 癌细胞相对较小,核深染呈细颗粒状,核仁不明显,细胞质很少,核质比高,癌细胞散在、聚集成群或呈线样排列,背景可见坏死(图5-9)。主要与恶性淋巴瘤鉴别,后者为不成熟的异型淋巴细胞,常可见大而不规则的核仁,排列松散、弥漫。

4. 大细胞癌 癌细胞既无腺样分化也无鳞样分化,细胞核异型明显,可见巨核、多核或梭形核细胞,核染色质粗、分布不规则,核膜厚而不规则,常可见大而不规则的核仁,胞质一般较丰富,排列呈单个散在或聚集成群,背景常有明显坏死。主要与生殖细胞肿瘤、肉瘤、恶性黑色素瘤鉴别,应密切结合临床。

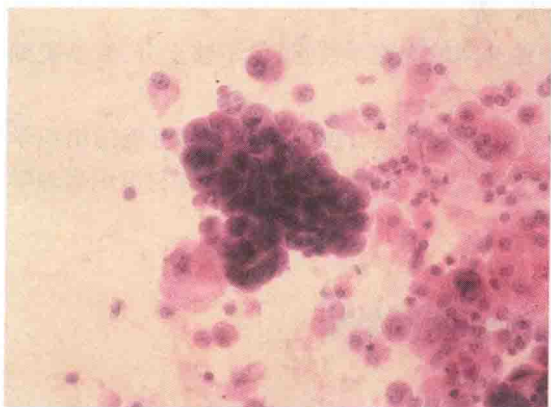


图 5-8 腺癌(痰涂片)

癌细胞异型性明显,核增大,核质比增高,核染色质粗,核膜不规则,核仁明显,排列呈三维立体状结构(液基制片 ThinPrep, HE 染色,高倍视野)

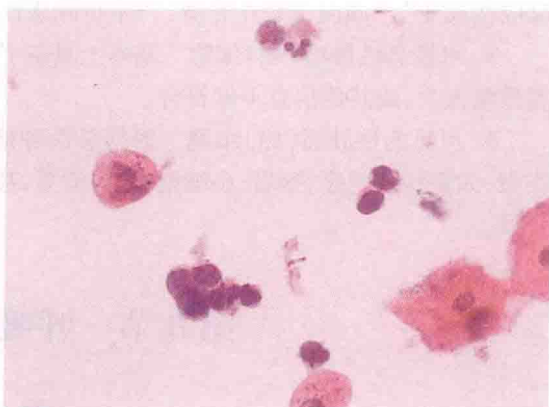


图 5-9 小细胞癌(痰涂片)

癌细胞相对较小,核深染呈细颗粒状,核仁不明显,细胞质很少,核质比高,癌细胞呈小团及线样排列(传统涂片, HE 染色,高倍视野)

5. 其他肺肿瘤及转移性肿瘤 包括:①腺鳞癌:同时具有腺癌细胞和鳞癌细胞的特征。②类癌:细胞小,圆形或卵圆形,核染色质呈细颗粒状,可见小核仁,胞质中等量,类似淋巴样细胞或浆细胞,规则排列为片状、巢团状、玫瑰花状、链状或单个散在排列。③恶性淋巴瘤:为不成熟的异型淋巴细胞,常可见大而不规则的核仁,排列松散、弥漫。④转移性肿瘤:肺是恶性肿瘤常见的转移部位,常见的是来自胃肠道、乳腺及其他肺外器官的癌,肉瘤及恶性黑色素瘤也常转移到肺。呼吸道细胞学诊断转移性肿瘤较困难,通常根据转移性肿瘤的细胞学基本形态特点,结合影像学及临床病史进行诊断。

第十节 浆膜腔积液细胞学诊断

一、标本种类及处理

包括胸腔、腹腔及心包腔积液。一般而言,送检标本不应少于 40ml,存放标本的容器应清洁干燥,不加固定剂的新鲜标本应立即送到细胞室,经离心后制片,剩余标本留 4℃ 冷藏备用。

二、标本常见良性细胞成分

主要包括间皮细胞:细胞核呈圆形或卵圆形,可有多核,核膜光滑,染色质分布均匀,呈颗粒状,核居中或偏位,胞质丰富有空泡,常呈单个或松散平铺成片状排列,相邻细胞间有空隙。还可见炎症细胞,如中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、红细胞。

三、原发恶性肿瘤

主要是恶性间皮瘤,不常见,诊断要点是瘤细胞具有间皮细胞的基本特征,但异型性明显,细胞核不规则,常见双核及多核细胞,核染色质粗大、分布不均,核仁明显,核质比增高(图 5-10)。单纯依靠细胞学形态特征作出恶性间皮瘤的诊断有一定的难度,应结合免疫细胞化学 calretinin、CK5/6、WT-1、D2-40 阳性,CEA、MOC31、Ber-EP4 阴性,以及临床和影像学特点来诊断。

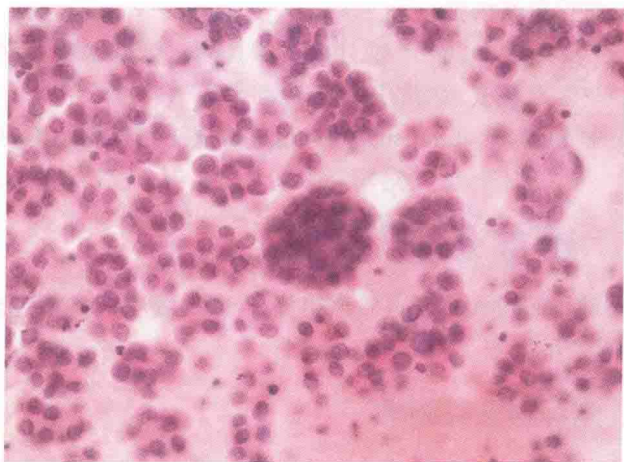


图 5-10 间皮瘤(胸腔积液涂片)

瘤细胞丰富,单个散在或成团排列,可见立体球状、乳头状及腺泡状结构,相邻细胞间可见空隙,核分裂象易见(Cytospin 制片,HE 染色,高倍视野)

四、转移性肿瘤

主要类型及诊断要点:

1. 腺癌 是最常见的转移性癌,基本形态特征是癌细胞异型性明显,核大,核质比增高,核染色质粗,核膜不规则,核仁明显,排列极性紊乱,呈三维立体状结构,可见腺样、团片状或乳头状结构,也可呈松散排列。根据不同部位原发癌的细胞学形态和免疫细胞化学标记,可提示可能的原发部位。主要和反应性间皮增生进行鉴别,应结合免疫细胞化学检测结果,增生的间皮细胞 calretinin、CK5/6、WT-1、D2-40 阳性,CEA、MOC31、Ber-EP4 阴性,反之为腺癌。

2. 小细胞癌 细胞学形态同其他部位的小细胞癌基本相同,主要特点是癌细胞相对较小,核深染呈细颗粒状,核仁不明显,细胞质很少,核质比高,癌细胞散在、聚集成群或呈线样排列,背景可见坏死。主要和恶性淋巴瘤鉴别,后者为不成熟的异型淋巴细胞,常可见大而不规则的核仁,排列松散、弥漫。

3. 鳞状细胞癌 细胞学形态同其他部位的鳞状细胞癌基本相同,主要特点是癌细胞形态不规则,大小不一,核染色质明显,粗大深染,分布不均,胞质丰富、致密,可有角化,癌细胞松散或聚集排列,可见坏死背景。主要应和不典型鳞状上皮化生细胞鉴别,不典型鳞状上皮化生细胞核大、深染、核质比增高,但常呈较规则的片状排列,核染色质呈细颗粒状,分布均匀。

4. 非上皮性恶性肿瘤 恶性黑色素瘤:瘤细胞异型性明显,核仁明显,胞质内可见色素,免疫细胞化学 HMB45、S-100 阳性。肉瘤:常有明确的病史,浆膜腔积液中见到多形或梭形瘤细胞,应考虑为肉瘤。淋巴瘤:常有确切的淋巴瘤病史,浆膜腔积液中见到大量的异型淋巴细胞,结合免疫细胞化学标记可诊断。霍奇金淋巴瘤可见双核的 RS 细胞。生殖细胞瘤:瘤细胞核大,核染色质粗大而深染,核仁清楚,胞质丰富而透明,瘤细胞单个散在或聚集成群排列,背景有多量的淋巴细胞,免疫细胞化学 PLAP 阳性、CK 阴性。

学习
笔记

第十一节 泌尿道细胞学诊断

一、标本种类及常见良性细胞成分

主要包括:

1. 自然排空尿 可见少量尿路上皮细胞、鳞状上皮细胞、少量白细胞,偶尔可见少量来自生殖道的柱状上皮细胞。

2. 导尿留取的尿液 可见较多量的尿路上皮细胞,呈单个、成片或成团排列。可见尿路上



皮增生,细胞核大,核质比高,有小核仁。常可见红细胞。

3. 膀胱冲洗液 可见较多量的尿路上皮细胞,呈单个、成片或成团排列。可见尿路上皮增生,细胞核大,核质比高,有小核仁,可见单核、双核或多核的尿路上皮细胞。

4. 肾盂或输尿管冲洗液 是刷取或冲洗可疑病变部位的标本,可能造成尿路上皮细胞有较大的变异,诊断时应谨慎。

二、标本处理

送检的尿液标本应尽快处理,常温一般不超过4小时,4℃冰箱保存24~48小时,若不能在24~48小时内处理标本,可用50%的等量乙醇固定。

三、泌尿道恶性肿瘤

主要类型和诊断要点如下:

1. 尿路上皮癌 癌细胞核大,核染色质粗大深染,可见大核仁,核膜不规则,核质比增高,癌细胞呈单个散在或成片状排列(图5-11)。高级别尿路上皮癌的癌细胞数量多且异型性明显,诊断的特异性和敏感性几乎可达到100%。低级别尿路上皮癌细胞学诊断比较困难,需要与反应性增生的尿路上皮细胞相鉴别,应用UroVysion探针荧光原位杂交(FISH)方法检测染色体3、7、17多倍体和9号染色体位点9p21的缺失,对两者鉴别有一定意义。



图5-11 高级别尿路上皮癌
癌细胞核大,核染色质粗大深染,核膜不规则,核质比增高,癌细胞呈单个散在及片状排列(液基制片ThinPrep, HE染色,高倍视野)

2. 其他恶性肿瘤 包括鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌,还可见肉瘤、恶性黑色素瘤、恶性淋巴瘤等,细胞学形态与其他部位的相应恶性肿瘤基本相同。

第十二节 脑脊液细胞学诊断

一、正常细胞成分

可见少量淋巴细胞及巨噬细胞,偶尔可见脉络丛细胞、室管膜细胞及神经细胞和神经胶质细胞。

二、良性病变

包括急性炎性改变:可见大量中性粒细胞,有时可见细菌。慢性炎性改变:可见多量淋巴细胞、巨噬细胞。还可见结核杆菌、病毒及真菌感染,隐球菌是最常见的真菌。



三、恶性肿瘤

包括原发性和转移性肿瘤,最常见的是转移性癌;还可见恶性黑色素瘤、淋巴造血系统肿瘤及中枢神经系统原发肿瘤,细胞学形态与其他部位的相应肿瘤基本相同。

第十三节 细针穿刺细胞学诊断

一、概 述

细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)是指用细针取得身体可疑性病灶的细胞或组织而进行诊断的方法,主要用于肿瘤的诊断,也可用于非肿瘤的诊断,如感染性病变、肉芽肿及代谢障碍性病变(如淀粉性疾病)等。FNA 应用范围广泛,其中包括可触及的体表肿块,如甲状腺、涎腺、淋巴结、乳腺及皮下组织包块;深部组织肿块,如肺、肝、胰腺、肾、腹膜后肿块等。应注意深部组织 FNA 应在影像学等的引导下,由经过培训合格的影像科医师和细胞病理医师合作完成。细针穿刺操作简单,损伤小,一般不需要麻醉;标本处理时间短,可快速进行诊断;诊断具有较高的特异性和敏感性;细针穿刺标本除可进行细胞学形态观察外,还可制成细胞块切片,可选择应用流式细胞学、免疫细胞化学、电镜及其他特殊检查,如细胞培养、微生物检测等。

二、报告方式

参见本章第八节非妇科细胞病理学和细针穿刺细胞学诊断报告方式。

三、诊断原则

1. 合格的样本是正确诊断的前提,不能以不合格的样本进行细胞学诊断。
2. 恶性肿瘤往往有较多的异常细胞,应避免仅凭少数几个非典型细胞作出恶性肿瘤的细胞学诊断。
3. 细针穿刺细胞学诊断应回答的问题包括:穿刺物是良性还是恶性;若是恶性肿瘤细胞,应判断肿瘤的类型及可能的来源;应密切结合临床、影像学及其他病理资料。
4. 根据细胞学形态、细胞的排列方式及背景进行细胞学诊断,一般可大致分为癌、肉瘤、淋巴瘤、恶性黑色素瘤等。

四、细针穿刺常见的恶性肿瘤类型及细胞学诊断要点

1. 鳞状细胞癌 细胞学形态同其他部位的鳞状细胞癌基本相同,主要特点是癌细胞形态不规则,大小不一,核染色质明显粗大、深染,分布不均,胞质丰富、致密,可有角化,癌细胞松散或聚集排列,可见坏死背景。

2. 腺癌 基本形态特征是癌细胞异型性明显,核大,核质比增高,核染色质粗,核膜不规则,核仁明显,排列极性紊乱,呈三维立体状结构,可见腺样、团片状或乳头状结构,也可呈松散排列(图 5-12)。根据不同部位原发癌的细胞学形态和免疫细胞化学标记,可提示可能的原发部位。如胞质内黏蛋白将核推向一侧形成印戒细胞,可能来自胃及乳腺;核内包涵体也是腺癌的特点(图 5-13),在甲状腺乳头状癌的诊断中有重要意义;腺癌中有大量的细胞外黏液,癌细胞漂浮在黏液中,可能是来自肺、卵巢及胃肠的黏液腺癌;砂粒体对于卵巢癌和甲状腺乳头状癌的诊断具有重要意义。

3. 小细胞恶性肿瘤 小细胞癌:细胞学形态同其他部位的小细胞癌基本相同,主要特点是癌细胞相对较小,核深染呈细颗粒状,核仁不明显,细胞质很少,核质比高,癌细胞散在、聚集成



群或呈线样排列,背景可见坏死。恶性淋巴瘤:为不成熟的异型淋巴细胞,常可见大而不规则的核仁,排列松散、弥漫。霍奇金淋巴瘤可见双核的 RS 细胞。小儿及年轻人的小细胞恶性肿瘤包括尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤等。应根据细胞形态和患者年龄、性别及临床病史进行诊断。

4. 梭形细胞肿瘤 最常见的是肉瘤,显示肿瘤细胞呈梭形,有明显异型,可见多核或巨核细胞,核染色质粗,分布不均匀,核膜不规则,核分裂多见,肿瘤细胞排列弥散。其次还可见肉瘤样癌、恶性黑色素瘤等,应结合临床、影像学及免疫细胞化学诊断。

5. 恶性黑色素瘤 肿瘤细胞丰富,可以显示不同的细胞形态,如上皮样细胞、巨细胞、梭形细胞、透明细胞、小细胞、印戒细胞等,胞质中可找到黑色素颗粒,免疫细胞化学 HMB-45、S-100 阳性,角蛋白表达阴性。

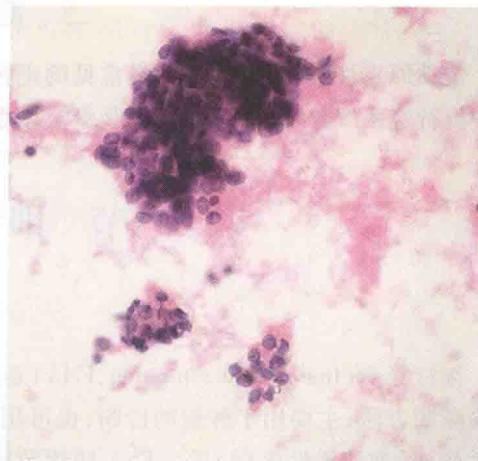


图 5-12 腺癌(乳腺 FNA 涂片)

癌细胞核增大,核质比增高,核染色质粗,核膜不规则,核仁明显,排列极性紊乱,呈三维立体状结构,可见腺样、团片状及单个分布的癌细胞(传统涂片,HE 染色,高倍视野)

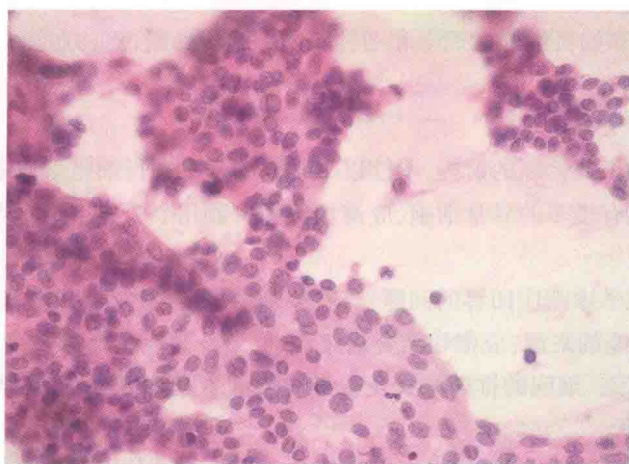


图 5-13 甲状腺乳头状癌

细胞成片排列,细胞排列拥挤,细胞间间距大小不等,细胞异型不显著,但可见清晰的核沟及核内包涵体(FNA 传统涂片,HE 染色,高倍视野)

(刘冬戈)

第六章 病理标本送检及检查原则

一、标本送检及送检申请单的填写

外科病理标本检查的目的是为了明确病变的性质,作出病理诊断,以便于临床医师确定治疗措施,估计预后。为达到此目的,临床医师的配合非常重要,要求临床医师仔细填写病理申请单,包括年龄、性别、所属科室以及详细的与此次疾病有关的病史;如果是女性患者,送检的子宫内膜等标本必须提供患者月经史、临床诊断、过往刮宫史及病理结果、取材部位、送检医师姓名及送检时间;必须仔细填写送检标本的来源,对于多份标本,要求分号并详细标记。

标本的来源通常是解剖结构来记录。解剖结构固然重要,临床情况也非常重要。任何标本的取材都应当结合临床病史进行。如同是子宫全切除的标本,因子宫平滑肌瘤和因宫颈癌切除的子宫标本的处理完全不同。病理医师通常是通过病理申请单来了解相关病史,它可以帮助病理医师确认患者和标本类型,提供相关病史,并提醒病理医师防护生物危害。有时临床医师疏漏或填写不全,或病例太复杂,需要更多的临床信息或者阅读病历或影像学资料时,必须及时与临床医师联系。

为了防止事故和差错,必须严格遵守标本验收、切块制片、观察描述、抄发报告、档案管理等各项规章制度。病理医师应全面研究各方面相关资料,既要注意切实提高对病理形态的观察能力,又要紧密结合临床,必要时结合影像学资料甚至查看患者,仔细询问病史,以期作出正确的诊断。

二、送检标本的核对及验收

病理科接受的标本主要为手术切除标本、活检标本及穿刺标本,还接受各种排泄物和体液进行细胞学检查。验收标本时应仔细核对标本与同时送检的申请单上所列标本是否相符,如有不符,应立刻与患者、送检医师或手术室有关人员联系,及时核对清楚。接收标本者应认真检查申请单的各项是否填写清楚,包括:①患者姓名、性别、年龄、送检单位(医院、科室)、床位、门诊号/住院号、送检日期、取材部位、标本数量等。②患者病史(症状和体征)、实验室/影像学检查结果、手术(包括内镜检查)所见、既往病理学检查情况(包括原病理号和诊断)和临床诊断等。如有遗漏,应请临床送检医师补填。应认真核对每例申请单与送检标本及其标志(联号条、条码或其他注明患者姓名、送检单位和送检日期等的标记)是否一致;对于送检的微小标本,必须认真核对送检容器内或滤纸上是否确有组织及其数量。发现疑问时,应立即向送检方提出并在申请单上注明。在申请单上详细记录患者或患方有关人员的明确地址、邮编及电话号码,以便必要时进行联络,并有助于随访患者。验收标本人员不得对申请单中由临床医师填写的各项内容进行改动。

下列情况的申请单和标本不予接收:①申请单与相关标本未同时送达病理科;②申请单中填写的内容与送检标本不符合;③标本上无有关患者姓名、科室等标志;④申请单内填写的字迹潦草不清;⑤申请单中漏填重要项目;⑥标本严重自溶、腐败、干涸等;⑦标本过小,不能或难以制作切片;⑧其他可能影响病理检查可行性和诊断准确性的情况。

病理科不能接收的申请单和标本一律当即退回,不予存放。

三、申请单和标本的编号、登记

所有标本检查前必须将标本进行编号登记。标本的病理号可按年编序,或连续性(不分年



度)编序。同一病例同一次的申请单、活检标本登记簿(包括计算机录入)、放置标本的容器、组织的石蜡包埋块(简称蜡块)及其切片等的病理号必须完全一致。接收标本人员与取材病理医师之间应做好申请单和标本的交接。严防出现差错。在病理科内移送标本时,必须确保安全,严防放置标本的容器倾覆、破损和标本的散乱、缺失等。

四、送检标本的固定

手术标本应及时送到病理科进行处理并尽快固定,以最大限度地避免自溶。

送检标本要根据送检目的做不同的处理。常规标本需要在手术室由临床医师立刻用不少于送检组织体积 10 ~ 15 倍的 10% 中性缓冲福尔马林固定。如标本过大,应尽快将标本切开充分固定,以防标本自溶。如果有特殊要求,需用特殊的固定液固定。在详细检查标本后、固定标本前要注意新鲜标本的留取,以便做进一步分析,如基因分析、电镜检查、原位杂交、RNA 分析或留做进一步的科研使用。新鲜冻存的组织可切成 $1 \sim 2\text{mm}^3$ 的小块,置于 Eppendorf 管中或置于冻存盒中,做好标记,经液氮短暂处理后,置于 -80°C 冰箱保存,同时登记于标本登记簿中。

用适当的固定液对组织进行充分固定是非常重要的。但是到目前为止还没有一种能满足所有目的的固定剂,也没有一种固定剂是适合所有组织的。根据固定剂的作用机制可以将其大致分为四类:①醛类,如甲醛和戊二醛,通过与蛋白的交联发挥作用;②氧化剂,如钼酸、高锰酸钾和重铬酸钾,也可与蛋白交联;③乙酸、甲醇和乙醇,都是蛋白变性剂;④通过不溶性的金属沉淀发挥作用,包括氯化汞和苦味酸。可以根据组织的类型以及后续实验需要如特殊染色、免疫组织化学、电镜和原位杂交等选择适当的固定液。

10% 的中性缓冲福尔马林液(4% 甲醛)是目前大多数病理科采用的标准固定液。它适用于大多数特殊染色及免疫组织化学染色,但要求组织固定的时间不要太短(<30 分钟)或太长($>24 \sim 48$ 小时)。由于福尔马林能去除水溶性物质如糖原,所以不适合做电镜组织的固定。经过福尔马林固定的组织收缩现象不明显,如果发生收缩则多半是由于组织本身的原因造成的,如胃肠道的外层平滑肌在固定后相比活体状态可收缩 57%,这种现象可通过将标本钉在小木板上加以避免。

戊二醛是常用的电镜标本固定液,是穿透最慢的固定液之一。组织应切成 1mm^3 的方块,并迅速放入预冷的戊二醛中。戊二醛在使用前需置于 4°C 冰箱预冷。

乙醇(70% ~ 100%)很少被用作首选固定液,它通常用在保存固定组织中的糖原或一些免疫组织化学实验中。无水乙醇可用于固定可疑痛风患者的滑膜组织,因为尿酸盐结晶在含有水的固定液如福尔马林固定液中会溶解。乙醇的组织穿透力很慢,而且它容易从组织中吸收水分以致组织变性,从而使组织过硬、皱缩以及细胞变形。乙醇还可以溶解脂肪,因此在髓鞘和脂类染色中不能使用。

Carnoy 液是一种包含乙醇、氯仿和冰乙酸的固定液,它可以快速固定组织并可以很好地固定糖原、浆细胞和核酸。由于作用迅速,一些实验室采用 Carnoy 液固定那些需要快速处理的活检组织。

B5 液含有氯化汞、乙酸钠和福尔马林,可以很好地固定细胞核,对淋巴瘤的诊断很有用,可以常规用于固定淋巴结、脾脏和其他怀疑淋巴组织增生性病变的组织。含汞的固定液沉淀蛋白,但与蛋白结合不紧密,因此抗原性保存得很好。这类固定液需要现配现用。

Zenker 乙酸固定液含有氯化汞、乙酸和重铬酸钾,是一种很好的固定液,但价格昂贵。常用于肾脏活检标本、骨髓、淋巴结和睾丸活检标本的处理。能够很好地保存横纹,所以在软组织肿瘤可疑有肌源性分化时可以采用该固定液。固定后组织需要在组织学实验室进行特殊处理(碘处理以去除汞)。过分固定可以使组织变得非常硬,因此固定不要超过 24 小时,可以转移到福尔马林液内固定。



Bouin 液含有苦味酸、福尔马林和乙酸,尤其适用于固定小的活检组织,特别是睾丸活检组织,对于发现小的淋巴结很有帮助,因为脂肪被染成黄色,而淋巴结仍是白色。也可以用于需要脱钙组织的固定。苦味酸与碱性蛋白的氨基酸残基作用形成苦味酸盐结晶,因此,经苦味酸类固定液固定的组织与碱性染料几乎没有什么亲和力,在染色前必须将苦味酸去除。苦味酸穿透组织较好,固定迅速,但也会导致细胞皱缩,固定时间不要超过 18 小时,可将组织转移到乙醇中。苦味酸能导致 DNA 降解,因此需要做 DNA 分析的组织不要用该固定液。

恰当的固定方法与选择正确的固定液同等重要。对于大多数组织,大于 10 ~ 15 倍组织体积的新鲜固定液固定组织需要 12 ~ 18 小时。固定效率因固定液、固定组织以及组织块的厚度不同而有差异。脂肪组织(疏水性)和纤维组织(密度高)经疏水性固定液固定时需要较长的时间。因组织自溶非常迅速,及时尽早固定是非常重要的,即使是最好的固定液也只能阻止而不能逆转自溶过程。小组织在送来时常放在大于 10 ~ 15 倍组织体积的固定液中,大组织常常是直接浸泡在固定液中,因此为了保证充分的固定,需要将标本及时切开以使其最大限度地暴露于固定液中。有空腔或含气的组织需要切开,实性组织需要每隔 5 ~ 10mm 做连续书页状切开。为了保留适当的原始状态,可以将这些切除的组织钉在薄木板上浸泡于固定液中。在组织块之间放置一些纸巾或棉花以吸取更多的固定液到组织中,从而有利于固定充分。对于大的漂浮在固定液中的标本,需要在其上覆盖一层较厚的脱脂棉。对于大的、平整且较重的标本应将脱脂棉置于容器底部和标本之间。

固定通常在室温下进行,一旦浸泡于固定剂,组织便不能用于冰冻制片,因为会产生冰晶影响观察。福尔马林固定的速度一般是 1mm/h,因此应当保证足够的固定时间。一般来说,取材时切取的组织块厚度不能超过 4mm,含有脂肪或高密度纤维的组织厚度不宜超过 3mm。组织与包埋盒四周至少应该有 3mm 的空间。将体积过大的组织塞满包埋盒常导致组织固定脱水欠佳,以至于影响后续的制片。

五、标本的巨检、组织学取材和记录

对于核验无误的标本,应按照下列程序进行操作:①肉眼检查标本(巨检);②切取组织块(简称取材);③将巨检和取材情况记录于活检记录单上(活检记录单印于活检申请单的背面)。不同脏器标本的巨检和取材技术操作参见相关章节。

巨检和取材必须由病理医师进行,应配备人员负责记录。巨检和取材过程中,应严防污染环境 and 人员。标本必须经适当固定后再行取材。已知具有传染性疾病(例如结核病、病毒性肝炎等)的标本,应在不污染环境和(或)不扩散传染的原则下,经必要的初步巨检或切开后,立即置于盛有足量固定液的专用容器内,充分固定后再行常规巨检和取材。病理医师在对每例标本进行巨检和取材前,应与记录人员认真核对该例标本及其标志与申请单的相关内容是否一致。若对申请单填写的内容和(或)标本有疑问,应尽快与送检方联系,查明原因,确保无误后,再行巨检和取材。必要时,可邀请有关临床医师共同检查标本和取材。对于有疑问的标本,在消除疑问前不得进行巨检和取材,应将有关标本连同其申请单一并暂时妥为保存。病理医师进行巨检和取材时,记录人员应根据病理申请单内容向巨检医师报告患者的基本临床情况、手术所见、标本情况(采取部位、数量等)和送检医师的特殊要求等,并如实、清楚地将病理医师的口头描述记录于活检记录单上。必要时,应在活检记录单上(或另附纸)绘简图显示巨检所见和标示取材部位。取材者应核对记录内容。具有医学学术价值的标本应拍照存档并妥为保存。细小标本取材时,可用伊红点染并用软薄纸或纱布妥善包裹。每例标本取材前、后,应用流水彻底清洗取材台面和所有相关器物,严防检材被无关组织或其他异物污染,严防细小检材被流水冲失。巨检和取材必须按照规范的要求进行操作。对于由不同部位或不同病变区域切取的组织块,应在其病理号之后再加编次级号。巨检者、取材者和记录人员应相互配合、核查,确保所取



组织块及其编号标签准确地置入用于脱水的容器(脱水盒等)内。标本巨检和取材后剩余的组织、器官应置入适当容器内,添加适量 10% 中性福尔马林缓冲液并附有相关病理号和患者姓名等标志,然后按取材日期有序地妥善保存。取材剩余的标本一般保存至病理学诊断报告书发出后两周。病理医师在每批标本巨检和取材后,应与记录人员共同核对取材内容,并在活检记录单、取材工作单上签名和签署日期。取材后剩余的病理标本属于污染源,应遵照有关规定处理。巨检和取材医师或记录人员与制片的技术人员应认真办理所取检材、活检申请单/记录单和取材工作单等的交手续。

(陈杰)

第七章 外检取材方法及规范

第一节 通用取材规则

病理医师要特别重视病理标本。病理标本的观察与取材是病理诊断的基础,病理医师必须以十分认真、严谨的态度对待每一个病理标本,以专业的眼光观察、描述标本,按照一定的规范切开展示标本,并对病变组织、病变与正常组织交界处、切缘等部位进行取材,对涉及肿瘤分期的指标进行测量等。病理标本是不可再生性资源,一旦损坏(如脱钙时间过长造成标本溶解)、丢失或破坏,会给患者造成十分严重的损失,因此不可不慎之再慎。如果一个病理医师不能正确地对待标本,就不能成为一个合格的病理医师。

取材前必须认真核对标本。首先要核对病理申请单上患者资料及标本来源等,是否与标本袋或装标本的容器上标签相符,要实行双核对(姓名+条形码,姓名+住院号等),防止有重名重姓情况的出现。其次要核对标本部位与标本数量,防止在标本转运过程中出现丢失等。一旦发现标本种类、数量等与病理申请单不符,则应立即与申请病理检查的临床医师联系,并在申请单(或科内质控文档)上做记录,直到临床医师确认并修正病理申请单后,再进入取材流程。鉴于目前国内病理科工作量不断加大,病理标本的数量大大增加,特别要防止忙中出错,出现张冠李戴的低级错误。

取材前必须认真阅读病理申请单。病理申请单是临床医师与病理医师沟通的重要途径,往往记录着非常重要的疾病信息,如临床症状、体征、影像学与实验室检查结果、既往手术史和病理诊断等,这些信息对于取材、诊断均有极大的帮助;有时临床对病理有特殊的要求,也会写在申请单上。临床医师有时在病理标本上做些标记,如在病变或断端系线、锥切宫颈系线处为十二点等,均对取材有很大的帮助。如果取材者不方便看申请单,一定请记录者朗读给取材医师。

标本的定位及切缘标记。根据不同的手术方式及切除的组织和器官,首先进行解剖学定位,可模拟摆放成在正常人体内所处位置,分清前后、左右、上下、内外等。仔细观察病变位置、大小、颜色、边界、质地、与正常组织交界、切缘及淋巴结等。标本定位后,常根据需要对切缘(尤其是环周切缘)用墨汁进行标记。墨水标记切缘前先用纸或纱布吸干固定液,涂墨后稍微晾干,并在涂墨处滴加冰乙酸,可使墨迹附着牢固。

标本的切开、观察及描述。按照病理取材约定的方式剖开及展示病变、病变与正常交界处、切缘等,要特别注意对病变的大小、硬度、颜色、累及范围等进行观察、测量并客观记录。内分泌肿瘤、脾脏等需要称量重量。如果对本标本的定位或病变的范围有疑问,切勿贸然切开标本,宜请上级医师查看标本,在其指导下取材。

标本的取材、记录及编号。结合病史,可初步作出疾病的肉眼诊断,在此基础上取材时目的明确,病变组织、交界处、切缘、淋巴结以及与肿瘤 pTNM 相关的指标均需考虑到。如病变不典型或可疑,可适当增加取材块数。每块取材组织的位置都要有记录,必要时画图示意,也可照相后在图片上标记。一块组织一个编号,一一对应,便于质控、辅助检查及随后的切片、蜡块档案检索。

防止标本交叉污染。每一例取材完成后,方可进行下一例标本取材。下一例取材前要仔细清洁台面、刀剪、镊子等取材工具,防止交叉污染。在遇到较松脆、易脱落的肿瘤组织(如卵巢浆乳癌)时,更要特别小心。标记好的下一例标本的空包埋盒先不要放在取材台上,防止张冠李



戴,记录人员应配合。

对于有教学任务的病理科,取材时在保证病理诊断的基础上,要尽可能地保持标本的完整性,以方便制作教学标本。即使不制作教学标本,也需要保证标本的基本形态及可复性,以方便上级医师复查标本或必要时补充取材。另外需要强调的是,任何取材规范只是提供了病理标本观察、处理及取材的基本方法,针对具体的标本、病变及特殊的生长方式等,病理医师可酌情采取针对性的切开及展示病变的方式,从而达到理想的取材和准确病理诊断的目的。

第二节 病理大体标本摄影

日常外检的病理标本无法长期保存,通常病理标本在病理报告发出2周后,可作为医疗垃圾处理。大体标本数码摄影是目前较好的保存标本肉眼形态的方式,也为病理工作者今后编著、教学及学术交流提供了极大的方便。

拍摄病理标本的目的是为了用照片形象地表现病理标本的病变特征,拍摄者应对所拍标本的病变特点了然于心,使照片能真实地反映出标本的解剖学与病变特征。欲拍摄出满意的大体标本照片,需注意以下几点:

1. 拍摄设备 最好使用专门的翻拍台,使相机能够固定,且可以上下移动调节。标本台下面设置柔和的背景灯,四角灯光要均匀。

2. 标本的清洁 将标本用水轻轻冲洗,洗去标本表面的血渍、黏液及其他污物。水分要控干,也可用手纸把多余水分吸干。通常拍摄新鲜标本,比较接近于正常器官的颜色,有些病变也可拍摄固定后的标本,但应注意,一些内分泌肿瘤(如嗜铬细胞瘤)标本固定后颜色会发生显著改变,最好在固定前后均照相,以保存完整资料。

3. 标本的放置 标本宜放置在相机的正下方,按照正常的解剖关系放置标本。既要充分显示病变的部位、表切面情况,也要显示病变的范围以及与周围组织的关系。有时可变换标本的位置进行拍摄。对于空腔脏器,宜完全切开,平铺钉在木板上,再行拍摄。标本的编号(病理号)和比例标尺是拍摄内容中必不可少的要素,切勿遗忘。

4. 照相 照相时应使用“近拍”模式,半按快门,待聚焦完成后再完全按下快门。尽量避免使用闪光灯,因闪光常造成反光、阴影或照片中光线强弱不均。如光源不足,可适当延长曝光时间,务必使照片亮度均匀、自然。

5. 后期电脑处理 可使用 Photoshop 或其他专业图像软件对照片进行适当的修饰。

日常工作中,不但要给大体标本照相,还要多进行拍摄,尽可能每例标本都留下大体照片,尤其是遇到少见病例、典型病例时,可适当多照相。少见病例一旦错过,可能很多年不能再遇到。

第三节 各系统标本取材规范

一、小活检及穿刺标本

小活检及穿刺标本主要指来自内镜检查钳取的活检标本以及粗针穿刺活检标本,主要包括胃镜、结肠镜、纤维支气管镜、膀胱镜以及阴道镜等检查所钳取的各部位组织;穿刺组织包括经皮肿块穿刺、B超或CT辅助定位脏器穿刺组织以及骨髓穿刺活检组织等。小活检、穿刺标本通常占病理科标本量较大的比重,一般可达到1/3以上,在有的病理科可达到1/2以上。

记录标本的数目与体积。取材前特别需要与申请单核对并记录标本的粒数,这个数目技术人员包埋时需要用到,病理医师阅片时仍然要核对。活检标本应与固定液全部倒出到深色背景的



垫纸上,以方便观察计数。要注意瓶盖内侧是否粘有小标本。打开瓶盖时动作宜柔和,防止盖后面的小标本崩溅丢失。详细记录标本的体积,以毫米或厘米为单位。如体积特别小的标本,预计在制片过程中可能会消失者,除明确体积外(如直径约0.05mm),还要注明“试包”。取材后的标本容器仍需标识清楚,并保存备查至发出病理报告后2周。

小标本需要滴染伊红,并用滤纸或纱布包好。由于标本体积较小,加上浸蜡后组织较透明,技术员包埋时很难分辨,因此必须待原有固定液略干时,滴染较高浓度的伊红做标识;将所有的标本用滤纸或纱布包好,折两次即可,大头针封扎,放入包埋盒内。滤纸或纱布包裹时,不宜折叠过多或太复杂,否则技术员难以在蜡凝固之前快速打开小包并找到标本。

需要脱钙的骨髓穿刺标本,先放入包埋盒中(针对小活检组织的特殊包埋盒,保证组织不会漏出),然后放入脱钙液中1.5~2小时,等试用细针可以扎透组织时,以合适流量的自来水充分冲洗、脱酸,冲水时要在放置标本的杯顶加有筛孔的盖,防止标本随冲水水流被冲走遗失。然后滴染伊红,纸包。

前列腺经细针多点穿刺出的是纤细的组织条,需在穿刺后立即放入10%中性福尔马林缓冲液的小瓶中。取材前应注意观察组织条的颜色、长度及数量。取材时将各个标本小瓶中的组织按照临床标记的不同编号分别全部倒出到滤纸上,不能用镊子夹取组织,否则会造成组织的挤压或断裂。

二、消化系统

(一) 消化道进展期肿瘤

消化道为空腔脏器,包括食管、胃、十二指肠、小肠、结直肠等,大部分肿瘤性病变取材原则大致相同,主要如下:

辨认标本的解剖方位,寻找各部位脂肪组织内的淋巴结;沿一侧纵行剪开管腔,钉板固定过夜。食管、肠管内肿瘤,先轻触标本,确定肿瘤位置,在肿瘤对侧打开管腔,以保证肿瘤的完整形态;胃切除标本,常沿胃大弯打开;用柔和水冲洗,显露病变,忌激烈冲洗或用手纸、抹布擦拭管腔内容物,否则会破坏病变;标本宜展平,大头针钉于木板或蜡板,固定过夜,第二天取材。

过夜固定充分后,描述病变的位置、距两侧切缘的距离、大小、深度、颜色、硬度、与正常组织的界限等;需注意肿瘤对应的浆膜或外膜面病变情况,如是否穿孔等;如病变为多个,分别描述取材。在肿瘤浸润最深处沿长轴切开,判断肿瘤侵犯的深度。肿瘤组织充分取材,不同质地、颜色等区域应分别取材。至少1块为全层厚度肿瘤及消化管壁组织,以判断肿瘤侵犯的最深层次。切取能够显示肿瘤与邻近黏膜关系的组织(常规1块)。切取远侧和近侧手术切缘各1块,距肿瘤最近处纵向切取。如果为直肠癌标本,特别要用墨水标记并取到环周切缘,并在病理报告中明确肿瘤距环周切缘是否大于1mm。

(二) 早期胃癌及内镜下黏膜切除标本

两者均需提前展开,钉板固定过夜后取材。早期胃癌分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型,其中Ⅱ型又分为Ⅱa、Ⅱb和Ⅱc三型,主要根据肉眼观察判断,也可结合镜下所见。结合病理申请单肉眼观察病变,当怀疑为早期胃癌(癌组织位于黏膜层及黏膜下层,未侵及肌层,无论有无淋巴结转移)时,应拍摄大体照片,然后将可疑病变处及周围1cm处范围内的胃壁全层组织全部按顺序取材,每间隔0.2cm取一块,长度约1.5cm,并进行标记;内镜下黏膜切除标本需要全部取材。包埋时组织面朝向需一致(应与技术室达成共识,贴着包埋盒底部的一面包埋时朝向蜡块的切面)。取材时与原标本等比例素描病变或打印出大体图片,然后将取材块数及编号在图上示意,阅片诊断时将对应组织上有癌组织处在图片上相应位置用红笔标出,最后将病变连成线,勾勒出病变的轮廓及大小,此大体示意图与病理报告一起存档。

(三) 胃肠道息肉标本

内镜下切除的消化道息肉是病理科常见的标本之一,标本需10%中性福尔马林缓冲液固定



过夜,以便取材后平整不变形。注意观察息肉的形状、蒂的形态、大小及周围黏膜情况。取材时应找到息肉的蒂部,从而确定息肉的方向。取材时按垂直于息肉生长的方向切开,可明确显示息肉表面黏膜、轴心及蒂部情况。较小的标本,切开两半全部取材;较大的标本,可中间一片贯穿息肉的全层,两侧面各一片包埋取材。病理报告应包括息肉的性质、是否癌变、是否有浸润以及蒂部有无肿瘤累及等。

(四) 结肠家族性腺瘤性息肉病切除的全肠标本

此类标本往往在结肠黏膜面遍布大小不等的息肉,数量上百个到上千个不等。标本沿肠系膜对侧切开、钉板、拍照及固定过夜。观察有无显著较大溃疡及息肉癌变,如有可疑病变需具体描述。取材时原则上1cm以上的息肉均需要取材,但如果数量太多,就要根据肉眼观察来选择不同形态的息肉、可疑有癌变的区域。肠道两断端切缘、浆膜缘均要取材。肠系膜及周围淋巴结需取材。

(五) 阑尾

大多数送检标本是因急性阑尾炎手术切除,也可因阑尾肿瘤或妇科手术等切除。需仔细观察阑尾的形态、大小以及浆膜有无渗出、粘连及穿孔等。记录其长度、直径。阑尾末端纵向切开,观察腔内情况,有无扩张、积脓、粪石等;阑尾壁有无不均匀增厚,盲端阑尾壁的局灶增厚可能提示存在神经内分泌瘤;阑尾内及系膜有无黏液囊肿。常规阑尾炎标本取材3块,包括断端及中间各1块(环状横切面),盲端1块纵切面,其中断端的环剪开,而中间块管腔保持完整,以示区别。注意阑尾系膜的脂肪组织不要剔除,要与阑尾一起取材。

(六) 部分肝切除及全肝标本

小的肝楔形切除标本应垂直于被膜每0.2cm间隔全部取材。部分肝切除术的标本,需首先摆好位置,然后观察肝脏表面、被膜,找到肝切缘并用墨水标记;垂直于切缘最大面切开,然后以0.5cm间隔平行书页状切开;观察及测量切面肿物数量、大小、肿瘤与切缘的最近距离等。肿物的颜色、质地、边界等情况也需要记录;观察有无脉管瘤栓;10%中性福尔马林缓冲液固定过夜。

取材时应包括肿瘤组织、与切缘的关系、与包膜的关系及肿瘤与周围肝组织,涉及肝原发性肿瘤者切缘处宜适当多取材。

全肝切除标本往往是肝移植标本,应称重量,测量大小,分辨左叶、右叶、方叶及尾状叶。找到肝门,分离出胆囊,并分离出肝总管、肝动脉及肝静脉、门静脉,注意有无栓子;肝门部软组织中找出所有淋巴结;卧位自肝脏顶部过肝门沿大面切开,平行于第一刀间隔1cm切开;观察记录肝脏颜色、质地及有无肿物;充分置于10%中性福尔马林缓冲液固定过夜。

取材时需取肝门部位各血管及胆管切缘,肝门部、左叶、右叶2块以上,方叶及尾状叶至少1块,其他异常区域酌情取材。

(七) 胆囊切除标本

摆放好位置,辨别胆囊床(肝面)和浆膜面,测量大小,描述表面特点;在浆膜面一侧沿长轴打开胆囊,从胆囊管直到胆囊底部,放出胆汁,柔水漂洗。正常黏膜为黄绿色细绒状;如有淡黄色小米粒样或线状物,常为胆固醇息肉;观察有无息肉状、菜花状或溃疡,如有病变,描述病变的性状,并需要在其外膜面用墨汁标记切缘;如有结石应记录结石的数量、大小、形状、性质等,并判断结石在胆囊内还是胆囊管内。

如为肿瘤,需钉板固定后取材,注意取材肿瘤底部与外膜关系、肿瘤与周围黏膜关系、胆囊管断端等;如无肿瘤,可选取胆囊颈、体、底部各1块,放同一包埋盒。

(八) 胰十二指肠切除标本

本类标本包括两大类病变:胰头癌和壶腹癌,主要采用Whipple术式,标本包括4个部分,即部分胃、十二指肠、胆管、胰腺。标本的检查、描述和取材需包括4个方面:①病变的性质与位置。如为实性、囊性还是囊实性;位于胰腺内、十二指肠乳头还是胆总管;是否是导管内乳头状



黏液性肿瘤。②病变与肠壁、胆总管、十二指肠乳头、胰腺周围脂肪组织、胰周其他器官等的关系(浸润范围)。③5个断端或切缘,包括胰腺、胆总管、胃、十二指肠断端及腹膜后软组织切缘。④区域淋巴结。除临床分别送检的各部位淋巴结外,至少还要寻找以下几组淋巴结:胃大弯侧、小弯侧、十二指肠周及胰周淋巴结,数量一般在5枚以上。

胰、十二指肠标本通常新鲜处理,切开观察测量后固定过夜取材,淋巴结新鲜取材。沿胃大弯侧、幽门前壁及十二指肠胰腺对侧打开胃及十二指肠,观察胃及十二指肠黏膜、十二指肠乳头是否受累。记录胃大弯、胃小弯长度,十二指肠长度、直径、周长,胰头大小,胆总管不同节段的直径等。确定胰头断端、钩突和腹膜后软组织切缘,并用墨水标记,冰乙酸使墨迹附着牢固。

沿胆总管自胰腺后方打开胰腺及十二指肠大乳头,观察胆总管有无病变,测量其周径、厚度;观察十二指肠大乳头是否有病变;垂直于胆总管间隔3mm书页状切开胰腺,勿完全切断,距离十二指肠大乳头1cm处不再垂直切开,观察胰头部有无肿物,如有,则检查其与十二指肠、壶腹、胆总管、胰腺实质及周围脂肪组织的关系,有无上述部位的侵犯,拍摄大体照片。如为壶腹癌,常伴近端胆总管扩张,注意壶腹肿瘤与胆总管、肠管及胰腺的关系。

观察描述肿瘤的形态,如为囊性,是单房还是多房,是否有附壁结节,囊壁是否光滑,囊内是否有乳头状突起,黏液性或浆液性,是否与胰腺导管相连等。如为实性,则需描述肿瘤大小、颜色、质地、纤维化、坏死及囊性变等,以及周围胰腺、胰管、胆总管情况。新鲜标本检查并寻找各部位淋巴结,然后10%中性福尔马林缓冲液充分固定过夜后取材。

取材方法:如肿瘤位于胰腺及胆总管内,则沿第一天已书页状切开的切面完全切开,选择病变最大、距离腹膜后切缘最近的一个切面,本切面包括胰腺、部分十二指肠、胆总管、胰管和腹膜后切缘,照相,并将整个切面分割取材,在照片上或画示意图标记取材的编号;根据肿瘤大小,至少再取材1~2个切面。这些切面均可显示与胆总管、十二指肠、胰腺周围脂肪组织等的关系。

如肿瘤位于十二指肠大乳头,距离大乳头1cm内沿胆总管走向锥形切取材,每片组织上可见到十二指肠黏膜、壶腹部、胆总管黏膜和少许胰腺组织。锥形切开的胆总管组织全部取材。

关于切缘:胃、十二指肠及胆总管断端均取垂直切缘(即沿管腔走向取材,一端为切缘);胰腺断端侧与切缘平行切取厚度约2mm组织片,手术离断面向下放入包埋盒内(此面包埋蜡块时向下),如术中冰冻已送胰腺断端,以冰冻的组织为真正断端。腹膜后软组织切缘不需要单独取材。

(九) 远端胰腺切除标本

分辨远、近切缘,远端常附脾组织,测量胰腺组织大小。垂直于胰腺长轴以2~3mm厚度书页状切开,检查切面胰腺内有无病变,如有肿瘤,观察胰周及脂肪组织内有无侵犯情况;将标本充分置于10%中性福尔马林缓冲液中固定过夜。取材远、近切缘,取病变区域以及与周围组织交界处;胰周组织中找淋巴结并取材。

三、呼吸系统

(一) 喉

主要有3种类型的标本:半喉切除术、声门上喉切除术和全喉切除术标本。注意同时送检的颈部清扫标本。先观察标本类型为全喉或是部分喉,仔细观察标本的方位,会厌软骨为前上位置,根据舌骨、甲状软骨的方位定位前后,骨性标本为前方。沿后部正中打开喉,用大头针将标本固定在木板上,使之保持开放状态,在此进程中尽量不要用力触碰黏膜面,以避免向喉腔外生性生长的肿瘤被碰碎。将标本充分置于10%中性福尔马林缓冲液中过夜。第二天观察描述、照相并用不同颜色墨汁标记切缘。

测量喉的上下、左右径,会厌软骨、舌骨、甲状软骨大小,下附气管长度及直径,附带甲状腺大小及甲状旁腺大小。辨认前联合、室带、喉室和声带,观察黏膜面异常的区域。观察喉腔内肿



物的特征,明确肿瘤的部位,是位于声门、声门上区、声门下区还是穿透声门,声门上下区均受累;大体上肿物是位于中线一侧还是穿过中线;大体形态是外生性肿物还是内生性(外生肿物的大小,高出黏膜的高度,肿物表面的情况,是比较光滑还是乳头状或菜花状,颜色及有无出血;内生肿物黏膜表面异常区域的面积,表面有无溃疡形成,溃疡深度),浸润的深度(在取材时纵形切开喉部,特别是肿瘤处,仔细观察肿物切面的情况并描述:肿物切面颜色、质地、有无出血及坏死、与周围正常组织的边界以及有无喉外蔓延的存在,骨质有无破坏,甲状腺有无受累),黏膜异常处距会厌根部及气管断端的距离,周围相对正常黏膜的情况,特别是相对正常声带的情况。

肿瘤取材3~4块,穿过肿瘤纵向切开喉部,并每隔3~5mm平行切开,保留一端有少许组织连接,观察浸润最深处,取一条组织,包括肿瘤上下端的部分正常区域,全部包埋。观察不同质地区域,分别取材。

瘤周组织:双侧室带、喉室及声带纵向各取1块;会厌及会厌前隙,纵向各取1块;前联合取1块;甲状软骨、环状软骨及舌骨各取1块,骨组织应脱钙,至用大头针可扎入时自来水冲洗至少2小时去酸。如有甲状腺及甲状腺旁腺,应在可疑浸润处各取1块。如有气管造口,应在造口可疑处取1块。

切缘:下切缘纵向距肿瘤最近处取1块,上切缘取材1块,左右梨状窝及杓会厌襞各取1块;前后软组织切缘距肿瘤最近处各取1块。

淋巴结:周围软组织中找淋巴结,小者全部包埋,大者切取切面包埋;如送颈部淋巴结清扫术(颈清)标本,应分组取材,至少应找到40个淋巴结。

(二) 肺

肺切除术包括肺段切除术、肺叶切除术和一侧全肺切除术。

以一叶肺标本举例,首先应辨别标本的方位,通常血管在支气管的前方,上叶肺可见明确的尖部,下叶肺可见膈面,外侧面可见肋骨的压迹。

检查肺叶表面情况,肺膜是否光滑,有无粘连痕迹,有无缺损,有无肺膜增厚区域,有无隆起的区域,有无纤维化,有无纤维索性渗出及有无出血区域。测量肺叶上下径、左右径、前后径,记录肺膜异常发现,记录肺膜异常区域距离支气管断端的距离,位于肺膜的外侧面还是内侧面,异常区域的面积、颜色、硬度和厚度。

观察支气管情况,管腔是否通畅,有无分泌物流出,有无肿瘤性占位及管壁增厚区,并用墨汁标记支气管断端。如支气管没有上述情况,可用探针插入气道内以引导用刀的方向,选用相对较细的探针,每个气道分支插入两根,沿四根探针形成的两个平面之间用刀打开肺组织至紧邻肺膜处,留取少许连接的组织以保留切片间的关系。与此切面平行,间隔约1cm,从支气管对侧肺膜书页状切开肺组织,切片之间留取少许连接组织。

观察肿瘤的具体情况,最好明确位于具体的肺段,是中央型还是外周型肿物,仔细观察并测量肿物的大小,观察肿瘤的颜色、质地、有无坏死、有无空洞,与周围肺组织、肺膜和支气管的关系,并测量肿物距支气管断端的距离和距肺膜的最近距离。观察打开的支气管情况。

如支气管管腔内有占位,应试探性地插入探针,切忌强行将探针插入而破坏肿瘤主体,原则上仍应沿支气管打开肺组织。打开肺组织后,观察支气管腔内肿物的大体类型,是腔内生长型还是管壁浸润型,管腔有无闭塞,管壁受累长度、直径,管周肺组织有无浸润,测量肿物大小、颜色、质地及浸润肺组织的范围,与周围肺组织的边界。将肺门及支气管周围的淋巴结分离,测量大小并观察切面情况,包括颜色、质地。

将标本置于充分的10%中性福尔马林缓冲液中固定过夜。

肺的非肿瘤性疾病在处理上同肿瘤性病变原则相同,观察的侧重点不同。

(1) 肿瘤性肺病变取材

1) 肿瘤病变:取材3~4块。肿瘤紧邻支气管或侵犯支气管时其中1块显示肿物与支气管



的关系,肿瘤紧邻肺膜或侵犯肺膜时其中1块显示肿物与肺膜的关系。如果周围肺组织中有卫星结节,应一并取材。如果为支气管腔内生长的肿瘤,应取材显示与支气管壁的关系,侵入肺组织的区域应取材。

2) 非肿瘤区肺及肺膜:取1~2块组织。如果肿瘤周围肺组织及肺膜大致正常,取1块远端肺组织含肺膜即可。如果周围肺组织有异常发现,如实变区或纤维空洞区域,应酌情取2~3块。

3) 支气管切缘:沿支气管长轴取长度约1cm的纵行支气管壁,取材时选取肿瘤距支气管断端最近处。

4) 淋巴结:肺切除标本中肺门及支气管周围的淋巴结全部取材,小的淋巴结(直径<3mm)原则上每个蜡块中不超过5个,较大的淋巴结应切取切面进行包埋。其他区域淋巴结临床已标注部位送检,依次取材即可。

(2) 非肿瘤性肺病变取材:病变区取材3~5块。至少其中1块显示病变与支气管的关系,如为支气管为主的病变,应围绕支气管多取材。1块显示病变与肺膜的关系。如果肺膜有明确增厚异常区域,应一并取材。至少有1块能显示病变与正常肺组织交界处。非病变处肺及肺膜:取1块组织。支气管切缘:沿支气管长轴取长度约1cm的纵行支气管壁。淋巴结:肺门及支气管周围的淋巴结全部取材。

四、泌尿及男性生殖系统

(一) 肾

包括肿瘤性及非肿瘤性切除的肾标本。

1. 非肿瘤性肾标本 通过输尿管辨别肾脏方位,输尿管指向肾下极。测量并记录肾的体积,注意外形上的变化及肾与其周围组织的关系,包膜周围组织的多少,包膜的厚度,与皮质是否粘连,观察外表面是否光滑,是否有瘢痕;打开输尿管,通过肾门对侧肾盂把肾沿大面切成两半。检查切面病变,皮质与髓质的颜色及厚度,肾盂和肾盏的变化,是否有囊肿。检查输尿管的病变,测量其长度及直径、扩张或狭窄表现、黏膜光滑或粗糙。将标本置于充分的中性福尔马林中固定过夜。

取材:①肾:取3块组织,每块均应包括皮质和髓质;②肾盂:取2块组织;③输尿管:取断端横切面,有病变再多取1块。

2. 肿瘤性肾标本 检查肾脏表面,测量大小,切开肾脏,打开并观察肾动、静脉。需注意检查肿瘤的部位、大小、形状、性质及其与肾的关系,观察有无出血、坏死。记录大体上包膜及肾周组织侵犯情况及肾盂、肾盏和肾静脉是否受累。以观察非肿瘤性疾病的相同方式检查输尿管病变,有无肿瘤,如有,将其钉在软木板上,同时注意其断端的情况。如有肾上腺组织,观察其大小、切面及是否被肿瘤累及。将标本置于充分的中性福尔马林中固定过夜。

取材:肾肿瘤:最少取3块组织(包括1块带有相邻的肾组织);肾盂癌:最少取3块带有相邻肾盂和肾实质的组织;儿科肿瘤按直径每1cm肿瘤至少取1块组织。在肿瘤与肾包膜和肾周脂肪及肾盂距离最近的部位各取1块组织。未被肿瘤累及的肾:取1块组织;未被肿瘤累及的肾盂:取1块组织。取肾静脉、肾动脉断端各1块。输尿管:肾细胞癌或儿科肿瘤取输尿管断端1块,肾盂癌病例除取输尿管断端1块外,输尿管部分需每1cm取1块。对每枚淋巴结切取具有代表性的切面,如有肾上腺,取1块组织。

(二) 膀胱

检查膀胱的大小和形状,辨清膀胱的方位,膀胱后壁附着腹膜的边界比前壁更靠下。从尿道远端用剪刀通过膀胱前壁呈“Y”形剪开膀胱,尽量避开肿瘤。检查肿物的数目、分布及肿瘤的情况。注意膀胱壁的变化、输尿管开口处的情况。男性患者的膀胱需观察前列腺及精囊、输精



管。钉板固定过夜。

取材:尿道远端断端和输尿管断端以及垂直于切缘的邻近软组织切缘各取1块;在显示肿瘤浸润的最深处及显示肿瘤与膀胱黏膜关系的部位取材,最少取3块;在膀胱三角、圆顶、前壁、后壁、左侧壁和右侧壁各取材1块;任何膀胱黏膜异常区域取材;取输尿管的横断面,并在输尿管口取其纵断面各1块;任何可以找到的膀胱周围淋巴结全取材。

(三) 前列腺

1. 经尿道前列腺切除术标本 多数组织为破碎的、质地略韧的类圆柱体小块。在组织切除后应立即放入盛有足量10%中性福尔马林固定液的标本瓶/袋中。在取材前,应该观察全部组织的体积、重量及颜色。仔细观察挑选呈黄色及质硬的区域,把组织放入4个包埋盒中;如果仍有剩余,每多出的10g组织要再取1个包埋盒(每个包埋盒大约装2g)。如果收到的组织碎块已按其所在前列腺腺叶加以标记,则每叶都应按照上述方法取材。对于小于65岁的患者或发现一处标本镜下确定是癌,则应将全部组织进行取材。

2. 前列腺根治切除术标本 通过精囊腺的连接部位来辨清前列腺的方位,精囊腺位于前列腺的基底部后方。前列腺基底部较平坦、宽阔,而位于远端的尖部较为尖细,前列腺外观呈倒圆锥或栗子状。先称重,检查前列腺的大小,看表面是否光滑,有无粘连,有无质硬、坏死或不对称区域。在前列腺表面涂满墨汁作切缘标记。在10%中性福尔马林固定液中进行充分固定后取材。

切取近端尿道切缘、输精管切缘,并将远端尿道切缘周围前列腺组织按每5mm一刀与尿道平行书页状切开,全部取材。垂直于尿道书页状切开剩余的前列腺,每2~3mm一刀,大体可以显示肿瘤的切面取材。如果大体不能辨认出癌,那么每隔一个切面都需要取材;在精囊腺进入前列腺的部位及其周围取材;如另外送检盆腔淋巴结,无论大小,要全部取材。

(四) 阴茎

主要为阴茎切除术标本。检查标本的体积以及包皮、龟头、阴茎体各部分的大小及表面情况,注明病变的数目、大小、色泽及分布。记录肿瘤的大体生长方式。标本应放入盛满10%中性福尔马林固定液的容器充分固定。

阴茎体断端为标本的唯一切缘,应包括皮肤、海绵体以及尿道切缘;未环切的阴茎标本应先去包皮,只保留附于冠状沟上的5mm宽的一圈包皮,从标本近端到距离冠状沟1cm处,垂直于长轴将阴茎连续切成片状,然后,翻转阴茎,剪开尿道,再沿尿道长轴把阴茎一切为二。取材包括:阴茎体切缘,包括皮肤、海绵体以及尿道切缘,若不能放入同一个组织盒中,则每一结构都应单独取到;另取2~3个阴茎横断面;通过中线含有尿道的龟头矢状面取1块;显示肿瘤与皮肤、尿道及海绵体比邻关系的组织处应取材;当肿瘤侵及尿道,要沿阴茎全长间隔取材,以明确肿瘤侵犯的最大面。如有腹股沟淋巴结送检,要把淋巴结全部取材。

五、女性生殖系统

(一) 子宫

1. 因良性病变进行的子宫全切标本 子宫内膜非常容易退变,新鲜切除的子宫应立即沿子宫前壁“Y”字形打开肌壁,进行固定。接到标本应辨别标本的方位,辨别子宫的前后:①腹膜反折位置,在子宫前壁表面要高于后壁;②如带有附件,输卵管的位置在卵巢之前,而圆韧带根部更在输卵管的前面。检查子宫表面,有浆膜的区域是否光滑,观察子宫有无变形,有无肿瘤突起或局限性/弥漫肌壁增厚。测量记录子宫的上下径、左右径、前后径。测量记录宫颈管的长度、宫颈外口直径。垂直于子宫腔长轴,横行书页状切开子宫体,保留宫颈不切,间隔1~1.5cm,后壁不完全切断,留有少许连接的组织,以保留切片间关系。观察记录宫腔形态和被覆子宫内膜情况,包括宫腔有无受压,子宫内膜厚度、颜色、有无局限性病变等。如有异常,描述其部位、大



小、颜色、质地、与肌层关系等情况。观察记录宫颈情况,包括有无肥大,宫颈内膜是否光滑,有无糜烂、囊肿、息肉状突起等。观察记录肌壁情况,测量肌壁厚度。如有肌瘤,记录肌瘤的个数、位置、大小、颜色、质地、有无出血坏死、边界等情况。如疑诊肌腺症,记录有无蓝紫色微囊、含暗褐色液体的囊、肌壁粗大编织样结构。将标本置于充分的中性福尔马林中固定过夜。

取材:①宫体病变:取材2~3块。如有肌瘤,注意挑选不同颜色或质地的区域,以肌瘤为主,带周围宫壁组织取材。如有怀疑恶性的迹象或其他异常情况,可疑病变处增加取材块数。②子宫内膜:取材1块,带部分肌壁。如内膜有其他病变,增加取材块数,如内膜息肉,注意连带部内膜和少许肌层取材,较大的息肉可分块取材。③宫颈:取材2处,包埋在1个蜡块。一般取材6°及12°处,以管腔为中心放射状取材。完整取下组织后,切除外上方管壁组织,留取带颈管内膜和颈管外口鳞状上皮的楔形组织,2处组织对放成长方形,包埋时成为1个蜡块。如有可疑恶性或其他病变,增加取材块数。

2. 因子宫内膜癌等进行的子宫全切标本 常见的原因是子宫内膜癌,也见于子宫内膜间质肿瘤等。通常包括完整的子宫、宫颈和宫旁组织。此外会包含清扫的淋巴结,由临床医师分组送检。标本要求新鲜时从前壁打开,可以由临床医师完成。检查子宫表面、测量基本数据、切开子宫。需注意要特别仔细检查子宫表面有无粗糙区、肿瘤种植的结节,粗糙区可能为粘连或病变穿透肌壁累及浆膜。切开子宫时,子宫下段可以连在宫颈部分不切开。观察记录子宫内膜病变的确切部位、大小、累及范围、颜色、质地、边界及与肌层的关系。如病变较大,注意观察浸润肌层的深度、有无子宫旁组织或血管的侵犯、有无子宫下段或宫颈的侵犯。画示意图标明肿瘤大小、累及范围等情况。宫颈、肌壁的观察主要是肿瘤累及情况,其他的观察与良性病变的子宫相同。将标本置于充分的中性福尔马林中固定过夜。

取材:①肿瘤:不同质地、颜色等区域分别取材,寻找肿瘤侵犯最深的地方,全层取材显示侵犯深度,即包括腔内肿瘤和对应浆膜面连续取材,如肌壁较厚可以分块取材。一般平行于书页状切开的方向横行取材,但当肿瘤浸润宫底较深时,应纵向取材宫底肌壁全层。②子宫内膜:取材1块,取材明显未受累的子宫内膜,如果病变广泛没有未受累的内膜,可以省略不取。③子宫旁血管:左、右各1块。在肿瘤侵犯较深的水平,垂直于子宫腔长轴,横行取材双侧子宫旁组织,显示子宫旁血管内有无瘤栓。如果宫旁组织可见肿瘤累及,增加取材。④宫体:如有其他病变,如合并子宫肌瘤,相应取材。⑤子宫下段及宫颈:依标本大小取材1~3块。对应肿瘤累及较低的位置,平行子宫腔长轴,纵向取材,带子宫下段,达宫颈外口,全层取材,组织较大时分块取材。⑥淋巴结:如有淋巴结,依临床分组,仔细寻找淋巴结送检。

3. 因宫颈癌进行的子宫全切标本 观察描述与良性病变相同,重点观察记录宫颈部位,有无糜烂及糜烂范围。如有肉眼所见的明确肿瘤,记录确切部位、大小、累及范围、颜色、质地、边界及与颈管壁的关系。注意观察浸润的深度、有无子宫旁组织或血管侵犯、有无子宫下段或宫体侵犯。画示意图标明肿瘤大小、累及范围等情况。如果宫颈没有肉眼所见的明确肿瘤,只有糜烂时,宫颈部分可单独切下,如宫颈锥切标本铺平钉板。将标本置于充分的10%中性福尔马林中固定过夜。

取材:①宫颈:无肉眼所见的明确肿瘤时,按照宫颈锥切标本的取材方法完全取材。有肉眼所见的明确肿瘤时,对肿瘤充分取材。不同质地、颜色等区域分别取材。寻找肿瘤侵犯最深的地方,纵行切取整个切面,包括全层取材显示侵犯深度,以及相应阴道断端。②子宫旁血管:左、右各1块。③宫体:取材同良性病变的子宫。④淋巴结:如有淋巴结,依临床分组,仔细寻找淋巴结并全部取材。

4. 宫颈锥切标本 记录锥切宫颈的高度、外口径。观察记录宫颈上皮的颜色、有无糜烂及糜烂范围。经宫颈管12°处纵行切开宫颈,注意正对管腔中轴,不要切斜。小心地将标本铺开钉在硬板上,黏膜面朝上。注意操作时避免将上皮表面组织擦伤,入钉要在侧面间质的部分,不要



直接钉在上皮表面。将标本组织面朝下置于10%中性福尔马林中固定4小时以上或过夜。

取材:小心取下标本,注意避免擦伤上皮表面,以颈管为中心放射状纵行切为12片,分别是 1° 至 12° 的组织,每片均应有上皮成分,一般厚2~3mm。如果宫颈很肥大,可以增多取材块数,但不能修剪掉上皮部分的组织。编号时均匀分配增多的组织片,以使点数大致对应宫颈的位置。送包埋的组织面要为同一方向的组织面。

(二) 胎盘

测量记录胎盘的大小,附脐带长、直径,胎膜的面积。观察记录脐带附着于胎盘的形式,可能为中心、偏心、边缘附着或呈帆状胎盘。观察有无脐带打结,如有打结,记录其紧密程度、颜色、脐带粗细变化。垂直脐带进行切面,观察脐血管的数量,有无血栓、充血或坏死等情况。检查胎膜的面积是否超过胎盘面积,胎膜的颜色和透明度,是否有黄色或绿色、有无结节等情况。制作胎膜卷:由胎膜破裂点到胎盘边缘,准备至少宽3cm的胎膜,用无齿镊夹住破裂缘胎膜,母面向内,旋转镊子向胎盘边缘将胎膜卷起,直到胎盘组织。用多个大头针扎入以免胎膜卷松散,从胎盘边缘剪下已卷好的胎膜卷,可以带有少量胎盘边缘组织。小心地将胎膜卷从镊子上退下,放入10%中性福尔马林中固定过夜。观察胎盘子面大血管走行方向是否清晰。母面胎盘略呈小叶状,是否清晰、分布均匀,有无分离的小叶,胎盘边缘是否完整,表面有无较多凝血附着。从母面书页状切开胎盘,间隔1~1.5cm,子面少许组织连接以保留完整性。观察切面颜色、质地,有无深红色或灰白色质硬区等。

双胎胎盘:双胎胎盘有以下几种形式:①双羊膜双绒毛膜,分离的胎盘;②双羊膜双绒毛膜,融合的胎盘;③双羊膜单绒毛膜,融合的胎盘;④单羊膜单绒毛膜,融合的胎盘。其中情况①相当于2个独立的胎盘,处理原则同单胎胎盘。情况②③④,要观察两个脐带附着的情况,以及有无共用胎膜,共用胎膜与胎盘的附着情况,厚度及颜色等。书页状切开时要垂直于共用胎膜,并尽量连接两个脐带的切面方向。画示意图标明胎盘形状、小叶分布、脐带附着、异常表现等情况。将标本置于充分的中性福尔马林中固定过夜。

取材:脐带取材1块,垂直脐带长轴切取1~2个切面,置于一个蜡块盒中包埋。如有异常,增加取材块数。因脐带根部血管常有变异,取材处应距根部5cm以上。胎膜卷取材1块。将前一天制作好的胎膜卷取出,垂直切取1~2个薄片状胎膜卷,注意切取带大头针的薄片以免松散,连针放入蜡块盒中准备包埋。组织脱水后不易松散,包埋时再将大头针取出。胎盘取材3~5块。取材要包括脐带根部、中间区域、胎盘边缘带少许胎膜处。要取材从子面到母面的全层,胎盘较厚区域可分块取材。如有出血、梗死等异常情况,可增加取材块数。双胎胎盘需分别取两个脐带附着处胎盘。此外,如前述情况②③的双胎胎盘,要注意取材共用胎膜附着处的胎盘,并且带上部分共用胎膜。

(三) 输卵管

单独切除输卵管而送检的标本较为少见,多数是伴随卵巢和(或)子宫病变一起切除的,其中对输卵管的观察和取材也与单独切除输卵管标本一致。

1. 输卵管非肿瘤性病变切除标本 输卵管非肿瘤性切除标本包括各种良性囊肿、输卵管绝育标本、输卵管积液(积水或积脓)和输卵管妊娠标本等。对各种囊肿要仔细观察测量大小、表面是否光滑、与周围组织的关系、是否与输卵管管腔相通、囊内容物性状、囊壁厚度、囊内壁是否光滑,如有乳头状突起及粗糙区,要观察记录大小、质地等。输卵管绝育标本一般是切取的一段长0.3~0.5cm的管壁组织,应仔细辨别管腔位置。对输卵管积液切除标本要仔细观察记录积液的量、性状等以及输卵管与周围组织的关系、周围组织有无干酪样坏死等病变。输卵管妊娠标本很难见到完整输卵管,一般均较破碎不整并有较多凝血块,应仔细观察记录送检组织量、管壁样组织的长度及直径、管壁破损出血处的情况以及在管壁及凝血中未见妊娠证据(绒毛、胚胎)。对大体正常的输卵管标本,应每隔3~5mm做连续切面,仔细观察有无微小病变。



取材:如未见明显病变,可以选取3块囊壁组织进行立埋,如果囊肿较小($<1\text{cm}$)且未观察到明显异常,可以将囊肿整体包埋;对怀疑子宫内膜异位的标本,应选取附着出血坏死物周边区域取材,附着物太厚处不易取到上皮;对囊壁乳头状突起及粗糙区域应重点取材,并相应增加取材块数;对输卵管绝育小标本,取材包埋时要注意保证管腔横切,以利于观察输卵管各层结构。对输卵管积液标本,除选取在积液处取材外,还应选取与周围区域交界处以及周围病变区域取材,以利于查找积液原因。输卵管妊娠标本取材时要注意取管壁破损处以及明确的绒毛、胚胎组织,与宫内孕不同的是,在输卵管妊娠的凝血中往往可以找到绒毛,所以在大体未见明确妊娠证据时应对凝血多取材包埋。当送检标本有较正常输卵管或对侧输卵管时,也应对其不同部位进行取材,以协助查找促成异位妊娠的病因,如未观察到明显异常,通常取2个横断切面进行包埋。

2. 肿瘤性病变输卵管切除标本 记录肿瘤的部位(左、右或双侧)、三维尺寸、颜色、质地以及有无出血坏死、浆膜是否受累、伞端是否开放等;对肿瘤至少应每厘米取一块,任何切面质地不同的区域均应进行取材,任何可疑的浆膜受累位置都要进行取材,并对肿瘤与周围输卵管黏膜的移行区域取材(以寻找卵巢原发的证据),周围大体正常的卵巢以及对侧卵巢也要选择性地取材。*BRCA1/2* 基因突变患者降低癌风险所进行的输卵管预防性切除,标本宜全部取材:先将输卵管伞端切下,平铺,然后沿水平切面,间隔 $2\sim 3\text{mm}$ 取材,每片一块;然后剩余输卵管垂直于长轴,约 3mm 间隔取材,可 $3\sim 5$ 片组织包埋为一块。

(四) 卵巢

卵巢切除标本一般都附有输卵管,注意寻找并观察记录。测量记录卵巢的三维大小,仔细观察记录皮质表面是否光滑,表面是否有肿瘤附着或乳头状新生物以及包膜有无破裂(对分期和术后是否化疗很重要)。对大体观察发现异常的卵巢应沿最大切面平行方向至少每隔 1cm 做一切面。切取时不要对卵巢皮质表面进行修整,以保留表面的生发上皮。

如果病变是囊性的,要观察记录囊是单房还是多房,是否有小的子囊,囊内液体的性状,囊内壁是否光滑及是否有乳头状突起,囊内有无其他成分,如毛发、牙齿、皮脂样物等。囊周边有无残存的正常卵巢皮质。当囊较大时,囊内压力可能较高,要注意从远离自己的一侧切开,防止液体喷溅污染。如果病变是实性的,要观察记录实性区的大小、颜色、质地、有无出血坏死、与周围组织的界限是否清楚等。如果病变是囊实性的,应对囊性区和实性区分别进行观察记录。

对因具有高的肿瘤遗传易感性而进行的预防性卵巢切除标本,应每隔 $2\sim 3\text{mm}$ 做连续切面,仔细观察大体有无异常。对伴随子宫病变一并切除的大体观察正常的卵巢标本,可沿最大面一分为二切开,并进行观察记录。卵巢旁的囊性或实性病变与卵巢内病变进行相似的观察记录。送检的网膜组织应测量三维大小并进行薄切,以利于观察记录有无肿瘤结节、砂粒体以及增厚变硬区等。

取材:对因具有高的肿瘤遗传易感性(如*BRCA1/2* 突变患者)而进行的预防性卵巢切除标本,所有卵巢组织(包括输卵管)均应进行取材包埋,因为可能发现肉眼不可见的微小肿瘤。对伴随子宫病变一并切除的大体观察正常的卵巢标本,可以沿最大面切取一块进行包埋。

对大体观察倾向良性囊性病变的标本(囊壁薄而光滑),选取代表性区域适当取材,一般可以三块一篮立埋,取一到两个包埋盒即可。但对黏液性病变,由于恶性区域可以很局限并可以和交界和良性区域共存,故需至少每厘米取一块进行包埋。对出现乳头状突起的区域应适当增加取材数量,对大体即有恶性表现的病变,要注意选取有代表性区域取材,包括不同质地的区域,一般保证每厘米取材一块。要特别注意对包膜破裂处或肿瘤浸润包膜处进行取材。

六、乳 腺

乳腺标本取材主要步骤包括识别标本类型、定位、测量病变大小、标记切缘、切开固定等。



小标本通常间隔2~4mm切开,按照相应编号的包埋盒放置,全部包埋固定。大标本通常间隔5mm切开,且标本基底部分不切断以保持完整性,取材前用10%中性福尔马林缓冲液固定8~12小时。最长的固定时间不应超过72小时。标本取材时按照模板以图示的方式记录取材情况和病变位置及大小。

1. 粗针穿刺活检标本 描述粗针穿刺标本的形状、大小和颜色,将标本平行放置在包埋盒的两块海绵间或裹于纸巾中,避免单个包埋盒中组织过多而导致组织重叠。10%中性福尔马林固定时间为6~48小时。每个蜡块至少需要3个组织切面,以保证切片的充分代表性。如乳腺的组织学表现与临床和影像学检查结果不一致,则要求深切或连片。

2. 切除活检/肿瘤切除术标本 包括非定位和定位标本。非定位标本不需要对标本特定切缘状况进行评估。定位标本是需要特殊标记切缘的标本。定位切缘需要4种颜色的墨水以标记浅面、深面、上和下切缘;内侧切缘和外侧切缘被切成薄片,放在单独的盒子里。还有一种方法就是用6种颜色的墨水分别染色每一切缘。记录标本的尺寸和重量。然后应及时连续地切开标本,以便固定液完全渗透。切开方向应与组织的长轴垂直;可在切开的组织切面间放置纱布,然后在10%中性福尔马林中固定6~48小时。

3. 肿物切除术标本 描述肿物的大小(精确到毫米)、质地(如胶状、质韧、实性、质硬)、生长方式(边界清楚、浸润性、推挤性)、肿物距切缘的距离等。边界清楚的肿物常考虑为良性病变(如纤维腺瘤),需要每隔1cm取一个组织块。边界欠清的病灶和可疑病变需要尽可能全部取材。如果肿物太大不能全部取材,则至少每隔1cm取一个组织块。肿物的每一处切缘(上、下、浅面和基底面切缘)都要取材以便镜下观察。如果肿物距切缘很远,有代表性的切缘充分取材即可。如有纤维化的区域或其他可疑区域,需增加取材组织块。

学习 4. 微小钙化病灶切除术标本 这些标本常无明显的大体改变,通常包含一根引导丝,并且笔记 附有影像学资料。取材时根据引导丝位置及在影像学显示异常的位置重点观察取材。对于一些小病灶,应该整体连续切片。体积大的标本建议在引导丝尖端和邻近区域取材。如果有多发的病变,应记录它们的位置及相互关系。每个病变单独取材,对两个病变之间的正常区域取材,可以确定它们之间的关系。同样,大体上没有异常的乳腺要特别注意纤维化的区域,也需要在此区域取材。如果乳腺大体和最初的取材没有发现病理学改变,则应取材整个标本或者至少是所有纤维化的区域。

5. 乳腺切除术标本 包括保留皮肤乳腺癌切除术(切除乳腺组织、乳头和乳晕复合体)、单纯的乳腺切除术(仅切除乳腺,无腋下淋巴结清扫术)、改良乳腺根治性切除术(切除乳腺,合并腋下淋巴结清扫术)、根治性乳腺切除术(改良乳腺根治术加胸肌切除)的标本。乳腺切除术可以是预防性切除,也可以是治疗性切除。取材前应先测量大小和称重,然后再对标本进行定位,切缘用不同的墨汁标记。标本从内部向着皮肤连续垂直切开,以5mm为间距,间隔衬以纱布或脱脂棉,以利固定液浸入,10%中性福尔马林缓冲液固定过夜。任何结节、纤维化、质硬区等病变的大小、生长方式、位置、距手术切缘的距离都要记录。如前所述的针对切除标本、肿物切除术以及微小钙化病灶的取材原则在此同样适用。注意肿瘤与切缘的关系。如果肿物有导管内癌伴微小浸润,则要扩大取材范围,以便排除有更大范围的浸润。乳头部位取材一块,乳腺4个象限正常组织各取一块,皮肤、先前活检留下的真皮瘢痕都应取材。改良根治性乳房切除标本,将腋尾切除,仔细寻找淋巴结,通常要求找到至少10枚淋巴结,所有找到的淋巴结组织均取材包埋。

6. 前哨淋巴结取材 前哨淋巴结是从乳腺流向腋窝的第一组淋巴结,肿瘤发生转移时往往最先被累及。术中冷冻切片/触诊对于可疑的阳性淋巴结评估有帮助,但也有局限性,术中淋巴结细胞学印片可以提供更多有价值的信息。每个淋巴结要切成2mm厚薄,当大体没有发现转移癌的证据时,整个标本都要送镜下组织学检查。



七、内分泌系统

(一) 垂体

外科送来的标本多为小块碎组织,送检组织全部包埋。

(二) 甲状腺

沿标本的最大面打开,并平行最大面书页状切开,每片厚度不超过0.5cm。准确描述标本的形状、外观、颜色及切面等情况。仔细观察送检甲状腺的切面,先判断是弥漫性病变还是结节性病变。弥漫性病变要注意累及双侧甲状腺还是局限在一侧,仅局限在甲状腺内还是侵出包膜侵入周围软组织。结节性病变是单发还是多发,结节周围的包膜情况,结节内是否伴囊性变、钙化、出血及坏死等。仔细检查每片甲状腺组织,是否有微小质硬结节存在。于周围脂肪组织中寻找甲状旁腺及淋巴结。

取材:包含所有病变的特点(囊性区、实性区、质硬区、质软区);甲状腺结节、与甲状腺被膜的关系,与周围软组织的关系;甲状腺周围如甲状旁腺及淋巴结取材。

(三) 甲状旁腺

在去除周围脂肪之后,尚未切除任何甲状旁腺组织进行冰冻或其他取材之前,应用灵敏的天平准确称量每一个结节的重量。腺瘤往往只累及一个甲状旁腺,甲状旁腺增生则4个(部分患者有变异)均有不同程度增大,只要单枚腺体超过50mg,即可判断为甲状旁腺增生。送检多个结节时,标清每一个结节的位置;测量结节大小并描述结节的外观(是否光滑,被膜是否完整)、颜色、硬度、切面等。每个结节取材3块,注意附带周围软组织或甲状腺组织。

(四) 肾上腺

如病变考虑为肾上腺增生,摆正肾上腺的位置,凹陷的一面为下方,拱起的一面为上方,准确称量去除脂肪后的完整肾上腺重量,正常肾上腺重5~6g。若为肾上腺肿瘤,应检查病变与周围组织的关系,肿物侵犯的软组织保留,未受累的软组织应剔除后对肿瘤称重,肿瘤的重量对判断肾上腺肿瘤的良好恶性有帮助。

测量大小,描述外观。垂直肾上腺的长轴书页状切开,观察皮质及髓质内是否有结节,单结节或多结节,结节周围是否有纤维性包膜,以及结节的大小、颜色、质地,是否有坏死、出血及钙化。肾上腺皮质增生及皮质腺瘤等结节位于肾上腺皮质内,颜色黄;嗜铬细胞瘤源于肾上腺髓质,颜色红褐。观察病变周围肾上腺,分别量取头、体、尾三部分的皮质及髓质厚度。观察肾上腺周围软组织,寻找有无淋巴结等。

取材:结节与周围肾上腺的关系,与被膜的关系,不同质地及颜色的部分均要充分取材。另外,结节周围的肾上腺组织也要求取材。如有淋巴结,要全部取材。

八、皮肤

皮肤较小的良性病变或恶性病变,临床上通常采用病变及皮肤梭形切除,切除时一般留有较窄的切缘。先用墨汁标记手术切缘,然后充分固定。测量标本的大小、梭形皮肤的面积,病变所处的位置、数目、隆起、皮表还是皮下。如临床有系统线,按照提示的方位摆放好。记录病变的大小、颜色、形状、是否突出于皮表、边界、有无破溃以及距切缘的距离。如病变位于皮下,记录其位置、实性或囊性、颜色、质地、包膜。如为囊性,记录囊内容物的性状。肿瘤周围皮下组织的质地、颜色等。

取材:通常采用“十”字形取材,即先通过病变的短轴切取一片组织,两端沿长轴最大面切开各取一块。如肿物较大,可平行切取数个切面,不必按“十”字形切取取材,但要注意肿物与皮表、底切缘及四周切缘的关系。



九、淋巴结与脾

(一) 淋巴结

观察记录淋巴结的数目、形状、大小、表面包膜(是否光滑、完整,有无与周围组织粘连)、有无淋巴结相互粘连、融合等;切面:颜色、质地是否均匀,有无干酪样坏死、脓液、结节样病变等。

如有新鲜送检的淋巴结,可在测量及记录后沿淋巴结短轴切开一分为二,一半保存在专门的保存液(如生理盐水)中,做流式细胞检测或分子病理检测,另一半固定于10%中性福尔马林缓冲液中过夜。因淋巴结的包膜阻止固定液的渗透,故接到标本后应尽快从中间切开淋巴结,保证充分地固定。

取材:取淋巴结的切面,带包膜整面包埋。若标本大于1.5cm,则切分为几块包埋,根据需要取不同的切面。如淋巴结内病变与周围组织粘连,一并取材显示其与周围的关系。如为恶性肿瘤清扫的淋巴结,要尽可能地在脂肪组织中找到更多的淋巴结,每个淋巴结均要取材,较大者取一块一盒,较小者切开,可3~4个淋巴结包埋一盒。

(二) 脾脏

记录脾脏大小、重量、表面被膜厚度、是否光滑、有无瘢痕/凹陷、有无梗死;脾边缘(圆钝、锐利)等。沿脾长轴从边缘向着脾门的方向呈扇形书页状切开,观察切面颜色、质地、脾小体是否明显、大小及分布是否均匀,余切面有无出血、梗死、囊肿、结节等。若为脾破裂标本,测量裂口的长度、深度及部位,其他部位有无瘢痕/凹陷、有无梗死。将已剖开的脾脏置于充足的中性福尔马林液中固定过夜。

取材:瘀血性脾大取1~2块,其中至少有1块带被膜。如为肿瘤病变,视肿瘤大小而定,包括肿瘤的不同质地、肿瘤与被膜及周围脾组织的关系。脾外伤及破裂标本沿与破裂口垂直的方向取材1~2块,包括出血区与周围正常脾组织交界的区域。脾门处淋巴结或副脾也需取材。

(卢朝辉)

第八章 尸体剖检及规范

第一节 尸检概述

一、尸检简史

古罗马“解剖学之父”盖伦(Galen,129—199)有一句名言:“解剖学对医生的重要性,就像建筑师离不开图纸一样”,但他没有解剖过人体。其后,医学家蒙迪诺(Mondino de Luzzi,1270—1327)于1315年偶然地在历史上第一次对人体做了一次公开的解剖实验,并于次年写出了一部《解剖学》,这是生理学史和医学史上的第一本解剖学专著。较早进行尸体解剖的医生是16世纪著名的青年医生安德烈·维萨里(Andreas Vesalius,1514—1564),他于1543年出版《人体构造》(*De Humanis Corporis Fabrica*)一书,成为了近代人体解剖学的奠基人。

病理学是研究疾病的病因、发病机制及转归的医学基础学科,它是临床医学与基础医学之间的桥梁。病理学对现代医学的产生和发展起着先导和推动作用。18世纪病理解剖学已作为独立的一门学科出现。通过大量的病理解剖,一个又一个疾病被揭示出临床症状和体征在器官水平上的内在联系。尽管医学取得了迅猛的发展,对疾病的诊断手段有了长足的进步,依赖尸检确定死亡病例疾病性质的作用有所减弱,但它仍然是明确疾病诊断和死亡原因最重要的检验手段。

二、尸检的目的和意义

尸体解剖(autopsy)简称尸检,是指通过对尸体的体表观察、内部器官的肉眼和显微镜的形态学检查,以识别和确定其各种病变,并结合死者生前的临床表现、各种实验室检查结果和采取的诊治手段等,以明确死者疾病性质和死亡原因的一种检查方法。尸检除了可给医学技术鉴定和司法裁决提供直接的证据外,还可以为医务人员诊疗护理实践进行反馈和检验,从而达到明确诊断、分清是非的目的。

尸检主要分为法医尸检(forensic autopsy)和病理尸检(pathologic autopsy)。前者涉及法律纠纷,目的在于协助司法部门判定死者的死亡方式和原因,特别是判定死者是属于他杀还是自杀或因病而死。而病理尸检(包括涉及医疗纠纷的尸检)的目的在于为死者的疾病诊断和死亡原因寻找客观的形态学证据,确定死者疾病的演变过程、疾病性质及其死亡原因,以验证临床对其生前所采取的各种诊治手段的合理性或正确性,以便临床总结经验、吸取教训,从而促进医学的发展和进步。

在强调尸检重要性的同时,还应明确尸检的局限性。不能指望尸检能解决所有死亡的死因问题,更不能期待它解决医疗纠纷中所有的问题。这是因为许多死因是功能性的,缺乏具有诊断意义的形态学改变,如大部分冠心病猝死、休克死、肝或肾衰竭死、电击或中暑死以及大多数中毒死等。尸体的明显腐败也能影响病理学的观察。所以,无论在国内或国外,都有少部分尸检不能诊断死因。此时,纠纷的鉴定有赖于对尸检材料、病历和调查结果的全面分析。

三、尸检的有关条例

目前我国涉及尸检的法律性文件如下:



(一)《中华人民共和国刑事诉讼法》

第一百零四条 对于死因不明的尸体,公安机关有权决定解剖,并且通知死者家属到场。

(二)《解剖尸体规则》(卫生部 1979 年 9 月 10 日)

第二条 尸体解剖分为下列三种:

1. 普通解剖 限于医药院校和其他有关教学、科研单位的人体学科在教学和科学研究时施行。下列尸体可收集作普通解剖之用:①死者生前有遗嘱或家属自愿供解剖者;②无主认领的尸体。

2. 法医解剖 限于各级人民法院、人民检察院、公安局以及医学院校附设的法医科(室)施行。凡符合下列条件之一者应进行法医解剖:①涉及刑事案,必须经过尸体解剖始能判明死因的尸体和无名尸体需查明死因及性质者;②急死或突然死亡,有他杀或自杀嫌疑者;③因工、农业中毒或烈性传染病死亡涉及法律问题的尸体。

3. 病理解剖 限于教学、医疗、医学科学研究和医疗预防机构的病理科(室)施行。凡符合下列条件之一者应进行病理解剖:①死因不清楚者;②有科学研究价值者;③死者生前有遗嘱或家属愿供解剖者;④疑似职业中毒、烈性传染病或集体中毒死亡者。

(三)《关于台湾同胞在大陆死亡善后处理办法》

(四)《医疗事故处理条例》(2002 年 9 月 1 日起施行)

第十八条 患者死亡,医患双方当事人不能确定死因或者对死因有异议的,应当在患者死亡后 48 小时内进行尸检;具备尸体冻存条件的,可以延长至 7 日。尸检应当经死者近亲属同意并签字。尸检应当由按照国家有关规定取得相应资格的机构和病理解剖专业技术人员进行。承担尸检任务的机构和病理解剖专业技术人员有进行尸检的义务。医疗事故争议双方当事人可以请法医病理学人员参加尸检,也可以委派代表观察尸检过程。拒绝或者拖延尸检,超过规定时间,影响对死因判定的,由拒绝或者拖延的一方承担责任。

第二节 尸检操作的一般原则

一、设备及消毒

尸检室应设于僻静处,紧邻太平间,以便于运送尸体。尸检室地面要平滑并略斜,以便冲洗和排水。解剖台四周稍高,斜向中央,以便冲洗;台面要平滑并稍宽长,以便放置尸体时,仍有余地放置解剖器械和取出的脏器。排水孔上装筛罩,以免脏器组织碎块、毛发阻塞排水管道。最好有通风设备,安装有照相设备。

应准备的器材:截断刀、解剖刀、钝头及尖头解剖剪、肠剪、有齿及无齿镊、弯血管钳及直血管钳、细齿锯或电锯、肋骨剪、窄刃或宽刃凿或丁字凿(开颅用);铁锤、头颅固定夹、有双锯条之脊椎锯、骨钳、大小探针、脑刀、缝皮针及线;大小秤、量尺及量瓶、舀勺、瓷盆(用于盛装取出之脏器)。

常用固定液:①甲醛液(福尔马林):为最常用的固定剂,为一份原装(40%)甲醛液加 9 份水混合而成。更好的固定液为每 100ml 甲醛液加磷酸二氢钠 4g、磷酸氢二钠 13g 配成磷酸盐缓冲福尔马林固定液,其 pH 为 7。用这种固定液固定可避免组织切片内产生福尔马林色素。固定时间以 12~14 小时为宜。②乙醇:需显示组织内糖原或神经细胞内尼氏体时,可用 95% 的乙醇固定。③Zenker 液:用于检查骨髓等造血组织的细胞。④Bouin 液:主要用于结缔组织三色染色时。⑤戊二醛溶液:为制备电镜超薄切片时常用的固定剂,应放冰箱贮存备用。

尸检室应注意消毒,以防止病原微生物扩散。一般尸检后地面、台面用漂白粉液浸泡 10 分钟后用流水冲洗,解剖器材可用新配的 1/10 漂白粉液或 1/1000 氯己定(洗必泰)或苯扎氯铵(新



洁尔灭)液浸泡 30 分钟消毒。污水应流入自动消毒池,待加漂白粉或次氯酸钠消毒处理后方可排走,以免污染环境。

二、尸检送检的相关文书

申请或委托尸检方必须向受理尸检方递交有关资料:

1. 死者的死亡证明。
2. 有申请或委托方当事人签名、负责人签名和加盖委托单位公章的尸检申请书或委托书。
3. 逐项认真填写的尸检申请书。
4. 死者亲属或代理人签署说明尸检有关事项的《死者亲属或代理人委托尸检知情同意书》,并确认以下事项:
 - (1) 同意有关受理尸检机构对死者进行尸检。
 - (2) 授权主持尸检人员根据实际需要确定尸检的术式、范围、脏器或组织的取留及其处理方式。
 - (3) 主持尸检人员负责遗体尸检后的体表切口缝合,不参与尸检后遗体的其他安置事项。
 - (4) 明确新生儿和围生期胎儿尸检后的尸体处理方式。
 - (5) 同意对尸检过程进行必要的摄影、录像,并确认是否同意教学示教。
 - (6) 尸检病理学诊断报告书可提供死者所患的主要疾病和死因;难以作出明确结论时,可仅提交病变描述性尸检报告。
 - (7) 尸检病理学诊断报告书发送给委托尸检方。

三、生物安全及防护

除常规个人防护用的衣服、口罩、手套等必备物品外,针对各种不同类型的急性、烈性传染病(如鼠疫、霍乱、副霍乱等)和高危传染病(如严重呼吸道综合征、艾滋病、急性重型病毒性肝炎等)死者的尸检时,还应更加严格地做好个人防护,准备好所用的隔离服、帽子、消毒液等。尸检时用过的衣物不要带到其他工作室,每次用后用消毒液擦去血污后,煮沸或高压消毒。

第三节 尸体剖检方法

一、一般性检查

(一) 死亡征象检查

1. 确认死者呼吸、心跳停止,神经系统对刺激无反应。
2. 确认存在尸冷、尸僵和尸斑。
3. 确认角膜混浊及其程度。

(二) 体表检查

1. 一般检查 性别、年龄、身高、发育、营养状况等。
2. 体表特征 伤痕、畸形、缺陷、出血、分泌物等。
3. 皮肤 颜色、水肿、溃疡、出血点、瘀斑、皮疹、色素痣、肿物、文身等。
4. 头颈部 眼睑、角膜、结膜、瞳孔等;口、鼻、外耳道分泌物或流出物等。
5. 胸腹部 胸廓形状,是否对称等;乳房大小,乳头有无内陷、肿物、橘皮病变等;有无手术痕迹,腹壁形状,疝,静脉曲张等;背部、骶部有无压疮等;外生殖器有无畸形、分泌物、男性隐睾等;肢体有无创伤、瘢痕、畸形、水肿等;全身浅表淋巴结有无肿大等。



二、体腔剖开类型

1. “T”形切口 先做连接两侧肩峰的横行弧形切口,再自弧形切口 midpoint 至耻骨联合做纵行直线切口(经脐凹时,由其左缘弯过)(图 8-1)。

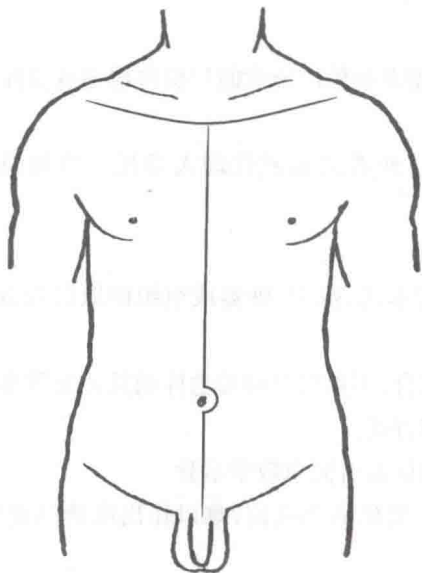


图 8-1 “T”形切开法

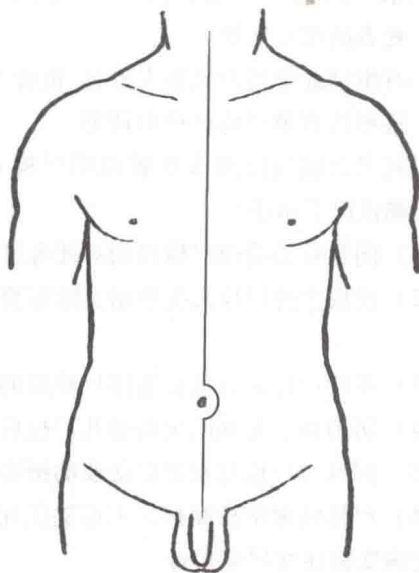


图 8-2 “I”形切开法

学
习
笔
记

2. “Y”形切口 适用于女性。自两腋前缘沿两侧乳房下缘走行汇合于胸骨-剑突连接处,再由该处至耻骨联合做纵行直线切口(经脐凹时,由其左缘弯过)。

3. “I”形切口或直切口 切口始于下颌骨内缘中点,止于耻骨联合(经脐凹时,由其左缘弯过)(图 8-2)。

三、胸腔剖检及脏器取出方法

(一) 胸壁软组织的切开和剥离

1. 经胸壁中线切开皮肤、皮下组织和胸大肌,达于胸骨表面。
2. 左手上提和外翻其同侧的皮肤、皮下组织和肌肉,右手执刀尽量贴近胸骨和肋骨将肌肉与胸骨和肋骨分离。

(二) 胸腔的剖开

1. 剖开胸腔前,应先进行气胸试验。方法:分离胸壁软组织后,形成一个凹形袋,向其中注满清水;于水袋液面下肋间隙处刺破肋间肌和胸膜,若有气泡冒出,提示存在气胸。
2. 自第 2 肋骨起,于左、右肋骨与软骨交界约 1cm 处,用软骨刀向下离断各条肋软骨。
3. 离断两侧胸锁关节。
4. 将胸骨和与其相连的离断肋软骨提起,离断与其内面相连的软组织。
5. 移去胸骨和肋软骨,暴露胸腔。

(三) 胸腔检查

1. 胸腔内有无液体、数量和性状等。发现积血或气胸时,应查寻其来源。
2. 胸膜厚度、是否光滑、有无出血点,胸膜与脏器和脏器之间有无粘连等。
3. 胸腺、肺、心脏和大血管等的一般外观和位置关系。
4. 胸膜表面有无肿物及其数量、大小、颜色和形态等。
5. 心包腔剖检。



- (1) 在心脏前面自基底部向下“人”字形剪开壁层心包,暴露心脏。
- (2) 心包腔内有无液体、数量和性状。
- (3) 心包是否光滑,有无出血点,与心脏有无粘连等。
- (4) 心脏、血管是否破裂。
- (5) 心血细菌培养:在无菌操作下,经右心房穿刺抽取心血 5ml,置于无菌试管内,送至细菌室进行细菌培养。
- (6) 肺动脉栓塞检查:在离断心脏之前,原位剪开肺动脉主干及其左、右分支,检查其腔内有无血栓栓塞。
- (7) 空气栓塞检查:将剪开的壁层心包提起形成袋状,向其中注入清水,然后,在水平面以下刺穿左心室前壁或在左心房前壁剪一小口,观察有无气泡逸出。

(四) 胸腔脏器取出方法

1. 心脏 左手托起心脏,右手持剪相继切断上、下腔静脉,肺动、静脉,主动脉,遂将心脏取出。若有心血管畸形,则应将心脏连肺一并取出。
2. 肺 ①使气管与食管等周围组织分离,确认左、右肺处于游离状态;②将气管和肺一并拉出胸腔,在膈肌上方切断食管和胸主动脉等,遂将气管和两侧肺整体取出。
3. 食管 在食管与气管相连状态下,沿食管后壁自上而下剪开;将食管前壁与气管后壁剥离。

四、腹腔和盆腔剖检及脏器取出方法

(一) 腹壁的剖开

1. 切开腹部皮肤、皮下组织和腹壁肌肉,暴露腹膜。
2. 在上腹部腹膜做一小切口,观察有无液体或气体由腹腔内溢出。
3. 左手示指和中指自腹膜小切口伸入腹腔并向上轻提腹膜,右手持剪沿左手示、中指之间纵向剪开腹膜,暴露腹腔。

(二) 腹腔和盆腔检查

1. 腹腔内有无气体或液体;气量和气味,腹水数量和性状,并应查寻其来源。
2. 腹膜厚度,是否光滑,有无出血点,与脏器有无粘连等。
3. 测量两侧膈肌高度。
4. 脏器位置有否异常,脏器之间有无粘连。
5. 肝、脾是否肿大、破裂等;有无副脾。
6. 十二指肠乳头排胆试验。
7. 胃肠道有无胀气、穿孔等;回盲部和阑尾情况。
8. 肠系膜和腹膜后淋巴结是否增大。
9. 大血管有无堵塞(血栓)、破裂等。
10. 盆腔腹膜与脏器和脏器之间有无粘连。

(三) 男性盆腔剖验

男性尸体划开膀胱周围的腹膜,将膀胱、前列腺和尿道后部整体游离。剥离直肠后方的软组织使直肠游离,于肛门-直肠联合线之上 2cm 处将直肠离断。

(四) 女性盆腔剖验

女性尸体按上述男性尸体操作方法游离膀胱和直肠。切断子宫的固定韧带,分离圆韧带、阔韧带下缘和输卵管、卵巢周围疏松结缔组织,于子宫颈以下切断阴道,将生殖器官一并取出待检。

(五) 腹腔和盆腔脏器取出方法

1. 胃、十二指肠和排胆试验



(1) 排胆试验:保持肝、胆、胰、胃和十二指肠等固有毗邻关系,由十二指肠下部 Treitz 韧带以上前壁正中处入剪,暴露十二指肠乳头,手压胆囊即有胆汁流出时,为排胆试验阳性,直接证明肝外胆管通畅。

(2) 解离:割断与胃相连的大、小网膜,由幽门沿胃大弯上行将胃剪开,于贲门部和 Treitz 韧带处割断胃与食管和十二指肠与空肠的联系,从而将胃和十二指肠一并解离。

2. 肠和肠系膜 将横结肠和大网膜提起,用两把肠钳(或用两段线绳)夹紧(或紧扎)Treitz 韧带处的肠管,在两把肠钳(或两段绳扎)之间割断肠管,手持长刀拉锯式沿肠系膜附着处游离小肠;由回盲部起,分离大肠与腹膜后软组织,达到乙状结肠与直肠交接处,用双线将该处紧扎并在双扎线之间割断肠管;直肠仍留于原位,待与盆腔脏器一并取出;肠系膜于根部切断其与后腹壁的连接。

3. 脾 左手提脾,右手割断脾门处的血管,将脾摘下;在局部探查有无副脾。

4. 肝和胆囊 割断肝蒂、镰状及三角韧带和肝静脉,将肝摘下;将胆囊与肝膈面剥离。

5. 胰 先分离胰与十二指肠,再分离周围组织,取出胰腺。

6. 肾上腺 未检查肝、肾前取出肾上腺。分开左肾上极周围脂肪,解离左肾上腺;将肝向左上方推起,在右肾上极与肝之间暴露和解离右肾上腺。

7. 肾和输尿管 钝性分离双肾周围脂肪囊,将肾提起;左手握肾,将肾门血管和输尿管夹于示指与中指之间,右手解离肾脏。剥离肾包膜,保持两肾和输尿管与膀胱的解剖学联系;或是剪断输尿管上端,使肾游离。

8. 膀胱和尿道 参见上文“盆腔检查”。

9. 睾丸、附睾和输精管 扩大两侧腹股沟管内口;一手经阴囊皮肤向上推挤睾丸和附睾,另一只手在盆腔向上牵引输精管,将睾丸和附睾自阴囊拉出、游离。

10. 前列腺 参见上文“盆腔检查”。

11. 子宫、输卵管和卵巢 参见上文“盆腔检查”。将子宫与直肠和膀胱分离,从子宫颈朝向子宫底部剪开子宫前壁,再分别朝向左、右子宫角成“Y”形剪开子宫底部。

五、颈部剖检及脏器取出方法

(一) 颈部结构的游离

1. 垫高颈部,充分前突。

2. “T”形切口时,解剖刀自横线中部朝头部方向伸入皮下,向左、右两侧剥离颈前皮肤和皮下组织;将皮瓣上翻,用细长尖刀伸至下颌骨联合处,朝舌尖直行刺入,割断舌系带,紧贴下颌骨左、右内缘剥离软组织达咽腔;将刀尖伸至硬腭后缘,割断软腭,整体游离喉、气管和食管。

3. “Y”形切口时,从颈正中切线,向两侧和上方将颈前皮肤和皮下组织剥离;其余步骤与“T”形切口者相同。

(二) 颈部结构的检查

依序为:①舌根、腭扁桃体、腭垂和咽部;②喉和气管;③甲状腺和甲状旁腺。

(三) 颈部脏器取出方法

1. 喉和气管 将食管与气管剥离,暴露气管后壁软骨环膜部;剪断喉部后面的软组织,暴露喉腔;继续剪开气管、主支气管及分支。

2. 甲状腺和甲状旁腺 将甲状腺由喉和气管上剥离;必要时,在甲状腺周围脂肪中找甲状旁腺。

六、头颅剖检及脏器取出方法

(一) 开颅法

1. 尸体仰面,头部置于木枕上。



2. 切开头皮。由一侧耳后近乳突始,横跨头顶达对侧耳后近乳突处切开头皮,深至骨膜。将切开的头皮向前翻至眉上约1cm处,向后翻至隆凸处。

(二) 脑的取出

锯开颅骨后,剪开硬脑膜、大脑镰和小脑天幕,离断脑神经根,将截断刀从枕骨大孔前侧插入孔内,尽量深入椎管,斜行离断脊髓,游离并取出脑,继而由蝶鞍中取出垂体。

(三) 检查颅底

剪开下矢状窦、侧窦,检查有无血栓等;化脓性中耳炎时,凿开颞骨岩部,检查中耳内有无脓液。

七、脊髓剖检及脏器取出方法

剥离脊椎周围的软组织后,锯开并移去脊柱双侧的椎骨组织(第一颈椎应保持完整),暴露硬脊膜。剪断硬脊膜外的脊神经,切断马尾。将脊髓从椎沟内分离,全段脊髓及其外被的硬脊膜一并取出。

八、骨、关节剖检及骨髓采取

骨的检查一般在尸检切开之区内采取组织检查,如肋骨的软硬骨交界处、胸骨柄、椎体的中心部、髂嵴及颅骨的内外板。若欲取出四肢全长的长骨时,需征得家属同意,可沿该骨全长皮肤上做一纵切,并切断上下相连之关节囊即可。切取的骨髓则须将混杂之骨碎片剔净。取肋、胸骨骨髓组织时,可钳压胸骨、肋骨挤出骨髓,或从断面上刮取骨髓,这样刮取的组织不必脱钙。

九、局部剖检和微创尸检

有时不能做系统的全身尸检,只允许在某限定部位检查,如一些神经病死者只做脑、脊髓的检查。其检查方法同上,可把各脏器分别取出检查,或联合取出检查。例如在腹前做直线或倒半圆形切开,检查腹部各脏器。

对一些烈性传染病例,为了防止扩散,也可考虑切开病变部位在原位检查病变,并采取病变组织切片检查。近年还有倡议做穿刺尸检(needle autopsy)的,即用大口径穿刺针,根据病情在心、肝、肺、胰等有病变的部位取组织检查。

医学成像为尸检提供了新方法,一些国家正探寻进行“虚拟尸检”(virtual autopsy, virtopsy),就是采用如电子计算机X线断层扫描、磁共振扫描、B超、数字剪影、电子发射断层扫描等手段,对尸体进行全身扫描,然后利用计算机软件程序进行分析,查找尸体内的创伤,寻找死亡原因,对检查外伤、创伤和结构缺陷优势明显,可保持尸体完整性,是传统尸检的重要补充。

第四节 主要脏器的大体检查要点和记录

一、记录的方式

记录有文字叙述及填表两种方式。各病例的病变重点不同,较好的办法是在尸检时按尸检记录表记录或用录音机按表格顺序留下记录,尸检后据此写出正式记录。在文字叙述之外还可选用一些印就的脏器模式图,在图中勾画出各病变区的位置、形状。条件允许时,对于死者的遗体及其各部位肉眼所见的重要异常进行摄影或录像记录,影像记录应包括死者的尸检编号。

叙述文字要明确而客观,不可滥用病理诊断名词。记录各脏器形态时,要从外向内依次叙述。有腔的脏器要说明其腔壁及内容物的性状。对于需要测量的数值应以公制度量,避免用类似实物如鸡蛋、花生米等表达。对各脏器颜色改变也要注意记录。对与临床诊断不符的阴性所



见要说明,如生前疑有胃、十二指肠溃疡病,尸检时却未见病变,此时就要如实记录。

二、主要脏器的大体检查要点

(一) 心

1. 心外膜是否光滑,有无渗出物附着或粘连,心脏的大小、质量、形状、心尖形状。
2. 心腔有无扩张或缩小,心内膜的厚度、色泽、是否光滑、有无破溃和血栓形成、有无室壁瘤形成等。
3. 各组瓣膜,瓣叶数目、厚度、色泽,有无缺损、纤维化、粘连、缩短、钙化和赘生物等,瓣膜口周径,腱索是否增粗、断裂、融合等。
4. 房、室间隔有无畸形;左、右房室壁的厚度,心肌的色泽、质地,有无出血、坏死、瘢痕、破裂等。
5. 动脉导管是否闭塞。
6. 冠状动脉有无狭窄(程度)、闭塞、粥样斑块、出血、血栓等。

(二) 肝

1. 体积、质量、形状、色泽、质地、边缘等。
2. 包膜是否光滑、增厚、皱缩,有无渗出物、隆起、结节。
3. 沿长径间隔1~2cm做数个平行切面,检查有无慢性淤血、脂肪肝、纤维化、假小叶、囊肿、脓肿、结节、肿物、出血、坏死等。
4. 肝门,胆总管、肝总管、门静脉、肝动脉、淋巴结等。
5. 肝静脉管腔内有无瘤栓或血栓形成。

(三) 肾

1. 体积、质量、色泽、质地等。
2. 表面是否光滑,包膜厚度、是否容易剥离。
3. 切面皮髓质分界是否清楚,有无瘢痕、坏死、空洞、囊肿、肿物等。
4. 肾盂黏膜情况,有无结石、扩张、积水、积脓、炎症渗出物、肿物等。
5. 肾动脉有无狭窄、粥样硬化、血栓形成、栓塞等。
6. 肾静脉有无血栓、瘤栓形成等。
7. 输尿管有无狭窄、扩张、积脓、积水、结石、肿物等。

(四) 肺

1. 胸膜是否光滑,厚度,渗出物,粘连等。
2. 肺的体积、质量、颜色、弹性、质地等,有无肺气肿、肺大疱,肺萎陷、水肿、实变和肿物等。
3. 肺切面,轻压肺组织有无含气泡的血性液体流出及其程度,有无实性病灶、钙化灶、纤维化等。
4. 肺门、气管和支气管旁有无肿大淋巴结。
5. 肺动脉及其各级分支有无血栓形成、栓塞等,肺动脉周径。
6. 支气管管腔内有无充血、糜烂、分泌物、异物、扩张、肿物等。

(五) 脾

1. 体积、质量、色泽、质地等。
2. 包膜是否光滑、褶皱、破裂等。
3. 切面色泽,是否可见脾小体,有无淤血、出血、梗死、瘢痕、结节和肿物。
4. 副脾数目、体积、位置等。

(六) 脑

1. 头皮和皮下有无糜烂、出血、血肿、外伤等。



2. 颅骨有无骨折、缺损、畸形等。
3. 硬脑膜的紧张度,静脉内有无血栓等,硬脑膜下有无渗出物、血肿。
4. 蛛网膜下隙有无出血、渗出物。
5. 脑底动脉环有无动脉瘤形成,内膜有无粥样硬化、血栓形成,管壁有无破裂、畸形。
6. 软脑膜的厚度、光泽,有无充血,血管中无气泡(空气栓塞)。
7. 脑底动脉环的管径,有无动脉瘤形成,内膜有无粥样硬化、血栓形成,管壁有无破裂,有无畸形。
8. 脑是否对称,有无脑疝压迹。
9. 脑的体积、质量,脑回宽度,脑沟宽度和深度,有无软化区域。
10. 垂体的体积、色泽、质地,有无出血、瘢痕、结节、囊肿、肿物等。
11. 小脑和第四脑室有无小脑扁桃体疝。
12. 脑干有无梗死灶、出血灶、瘢痕、囊肿、肿物等。

(七) 胃

1. 有无扩张、革囊胃或畸形等。
2. 胃大、小弯长度,有无肿大淋巴结。
3. 浆膜面情况。
4. 内容物含量和性状,必要时取样进行毒物检测。
5. 胃黏膜有无充血、水肿、出血,有无糜烂、溃疡和瘢痕、穿孔、肿物等。

(八) 肠

1. 长度,肠腔有无扩张、狭窄、阻塞、寄生虫、肿物等。
2. 黏膜有无充血、水肿、出血、糜烂、溃疡、息肉、肿物等。
3. 肠壁厚度、硬度,有无扭转、套叠、坏疽、穿孔、瘘管等。
4. 阑尾长度、直径,有无粪石、穿孔、肿物等。

(九) 胰

1. 胰腺体积、质量、色泽、质地、硬度等。
2. 胰周有无出血、钙皂沉着等。
3. 胰管有无扩张、结石、肿物等。
4. 切面有无肿物、出血、结缔组织增生等。脾静脉(走行于胰体、尾上缘)内有无血栓形成。

(十) 肾上腺

1. 肾上腺的体积、质量、形状等。
2. 切面颜色(正常时,皮质呈黄褐色、髓质呈灰红色),皮髓质分界是否清楚,有无出血、结节、肿瘤等。

(十一) 膀胱

1. 膀胱腔有无扩张、结石,尿液的性状等。
2. 膀胱黏膜有无充血、出血、渗出物、溃疡、肿物等。
3. 子宫颈大小,外口形状,前、后唇黏膜情况等。
4. 输卵管长度、直径;伞端情况;浆膜和黏膜面有无炎症渗出物、粘连、出血、肿物等;管腔有无扩张、积水、积脓、出血、妊娠现象等。
5. 卵巢大小、形状,有无出血、囊肿、肿瘤等。

第五节 死胎和新生儿尸检注意要点

方法与成人尸检大致相同,但有不同的侧重点:①发育成熟度和发育畸形。应仔细测量其



身长和体重,在体检查心血管的发育异常,切取小块肺组织进行沉水试验,依次检查颅骨骨缝和囟门大小等。②新生儿脐部、脐带和胎盘的异常。如检查新生儿脐部有无感染、胎儿脐带的长短和胎盘的大小、出血或瘢痕形成等异常。③新生儿产伤和感染。分别表现为大脑镰和小脑幕的破裂、硬脑膜窦感染和血栓形成。开颅取脑时,应保持脑膜完整,同时仔细剪开硬脑膜窦,观察有无血栓形成。④切取一块胸骨用于骨髓造血功能的检查。

一、体表检查

1. 身长 胚胎及胎儿的身长以测头顶至脚跟的长度最准。
2. 体重 应同时称胎盘的重量。若二者重量不相称,属病理状态。
3. 胎儿若出现怪相,如低位耳、鸟嘴状鼻及缩下巴等,有可能伴有内脏畸形。

二、胎盘和脐带

1. 胎盘形状,最大直径,中央区厚度,质量(不含脐带和胎盘)。
2. 胎膜破裂口与胎盘边缘的最短距离,胎膜的完整性、透明度、颜色,是否有胎粪着色、胎膜下出血。
3. 脐带长度是否过长,有无扭转、绕颈、真结,脐带连接胎盘处与脐带边缘的最短距离,脐带内的血管数,有无血肿、血栓形成。脐带断端有无炎症。
4. 胎盘胎儿面的颜色、光泽,有无羊膜结节等;母体面是否完整,有无撕裂、受压凹陷、梗死、出血、钙化、肿瘤等,绒毛是否水肿、苍白、水泡样变等。

三、先天性畸形

1. 剖开腹腔后,首先检查腹腔脏器排列是否正常,再检查脾。如在胃系膜左右侧都发现脾(注意出现在胃系膜左侧的多余脾称为副脾,不属于多脾),肯定出现多脾综合征。
2. 取肝之前必须检查肝静脉,检查异位大静脉或腔静脉畸形及检查胆总管及肝胆管系统。
3. 若发现心脏呈垂直位,提示心脏旋转不良;若发现心脏位置偏向右侧胸腔,提示有心脏房室连接及大血管与心室连接异常的畸形。
4. 腭部与鼻孔是否有腭裂或后鼻孔闭塞畸形。
5. 脑脊髓发育异常可出现多种先天畸形,如:①孔洞脑;②嗅脑缺如:无嗅束、嗅球;③无脑回及多而小的脑回畸形;④胼胝体的全缺或部分缺的畸形;⑤大脑很小的畸形;⑥小脑下移突出大孔的 Chiari 畸形;⑦神经管闭锁缺陷,包括隐性及囊性脊柱裂、无脑症和脑膨出等。这些畸形多为胎儿染色体变异引起的发育障碍。

第六节 老年人尸检注意要点

一、区分衰老性变化和病理变化

1. 心血管系统 瓣膜环常发生钙化,组织学上心肌内出现较多的脂褐素,间质和血管周围纤维组织增多,在右室心肌间或心内膜下可出现少量灶性分布的脂肪组织。在窦房结、房室结肌性成分减少,纤维组织增多,可能是老年人易发心律失常的形态学基础。
2. 肾 体积变小,重量减轻,表面可呈颗粒状,常可见微小的囊肿。
3. 肝 体积缩小,重量减轻,颜色变深。常出现多倍体细胞,表现为核增大、深染,以小叶中间区为多见。
4. 胰腺 外分泌腺发生萎缩、脂肪组织增多。而胰岛不萎缩,有时甚至增大,常可见部分胰



岛位于脂肪组织内,即所谓胰岛的分离现象。

5. 肺 主要变化是呼吸性支气管、肺泡管和肺泡扩张。

二、老年人常发生多种疾病

老年人常同时患多种疾病,因此诊断主要疾病和分析死亡原因时,必须全面考虑,才能作出正确判断。对肿瘤病例,老年人多原发癌增多,而第二个原发癌最多见的是前列腺癌和肺癌。

三、老年人死亡原因分析

老年人的死亡原因同主要疾病的诊断并不一定相同,如较广泛的脑梗死病例,其死亡原因往往是呼吸道感染。又如许多高龄老人,尤其是90岁以上的长寿老人,由于对环境的适应能力减弱,当周围环境发生较大的改变时,即使较轻的感染,如感冒即可导致死亡。其次,老年人的组织和脏器功能衰退,当发生肺部感染或心律失常时均可引起心、肺、肾、胃、肠道等多器官衰竭而死亡。老年人由于活动少,长期卧床,易发生血栓形成,造成肺动脉血栓栓塞。

第七节 特殊疾病死亡尸检注意要点

一、猝 死

猝死(sudden death)又称急死,是指外表似乎健康而无明显症状的人,因内在疾病或功能障碍所致急速、意外的非暴力性死亡。为此,必须完全排除机械性损伤、机械性窒息、中毒及电击死等暴力原因。成人以心血管疾病为首位,儿童则以呼吸系统疾病为首位。

猝死死因常见者并且尸检中必须加以特殊注意的疾病如下:

1. 冠心病 冠状动脉有明显粥样硬化,伴有血栓形成,又有明显心肌梗死病变者,确定其死因当无困难。但是心肌梗死的形态改变常在数小时后明显,如死亡迅速,常不能显示。

2. 心肌炎 是导致猝死特别是小儿猝死的重要原因。其病变或以心肌为主,或以间质为主。结缔组织性疾病如风湿病、类风湿病、红斑狼疮、结节性多动脉炎和皮肤炎症等均可侵犯心肌,病变主要在间质。心肌炎应同时具备心肌间质内炎症细胞浸润和心肌细胞变性或坏死。

3. 脑血管疾病 大致可分两大类:一类是血管破裂出血;另一类是心血管系统和其他系统的疾病累及脑部血管者,如心源性栓塞等。

(1) 自发性蛛网膜下腔出血:主要原因为动脉瘤破裂、动静脉畸形破裂等。在尸检中,遇到这类病例,应强调在新鲜标本时仔细寻找出血原因。检查时可剪开脑基底部蛛网膜,流水轻轻冲洗该处血液和血块,寻找动脉瘤或破裂的血管。

(2) 自发性脑出血:高血压为最常见原因。高血压性脑出血的好发部位以豆状核最常见,其次是丘脑、尾状核,再次是脑桥、蛛网膜下腔、小脑深部白质、大脑其他部分。与外伤性脑出血鉴别,后者好发部位是额叶、颞叶白质,并且有外伤史和其他头颅机械性外伤证据,如头皮挫伤、颅骨骨折等。

(3) 脑梗死:少数脑梗死患者由于梗死灶较广泛而在发病后一天内死亡。脑梗死急死病例应与脑挫伤鉴别,主要靠肉眼检查鉴别:脑梗死者病变范围总和梗阻血管分布区域一致;而脑挫伤与此无关。因脑梗死与血供有关,皮质浅表分子层由于受脑表面血液供应而幸免坏死;但脑挫伤却是累及皮质全层,包括分子层在内,并且往往首先损伤分子层。

4. 肺血管栓塞

(1) 肺动脉血栓栓塞:肺动脉主干或大分支被血栓栓塞,特别是长的栓子可形成骑跨性栓塞,栓塞左、右肺动脉主干,则患者可出现急性呼吸循环衰竭而猝死。剖验时应在心脏摘出前,



在原位剪开肺动脉主干及其左右大支,检查有无血栓栓塞。

(2) 肺血管羊水栓塞:取右心房、右心室及肺动脉血离心沉淀后取上层絮状物做镜检,观察有无胎脂、胎粪、胎毛。

(3) 肺血管脂肪栓塞:常见于长骨干骨折、软组织挫伤和烧伤。如9~20g脂肪进入血液能致75%肺动脉阻塞,可引起窒息和右心衰竭而死。

5. 肺炎 在小儿猝死中占首位,死前可毫无症状,或仅有轻微症状,如喷嚏、咳嗽、流涕、腹泻等。主要为支气管肺炎和间质性肺炎。当病毒性肺炎合并细菌感染时,更易促成猝死。暴发性单纯性流感肺炎在继发性细菌感染时,即可很快死亡。其病变除有肺出血、坏死、透明膜形成以及肺泡上皮细胞变性外,尚有出血性脑炎、心肌炎、肾上腺出血等改变。

6. 主动脉瘤 主要发生于腹主动脉,破裂后导致猝死。

7. 出血性坏死性胰腺炎 为猝死的常见疾病,镜下见胰腺结构模糊,红细胞浸润,在坏死边缘可见中性粒细胞和单核细胞浸润。怀疑本病的死亡者应尽早进行尸体剖验(在死后24小时内),避免因胰腺自溶或受血液浸染而造成诊断困难,以致误诊。

8. 抑制性死亡(inhibition death) 是指由于身体某部位受到轻微的对正常人不足以构成死亡的刺激或外伤,通过抑制反射使心跳数分钟内停止而死亡,又称即时性生理性死亡(instantaneous physiologic death)。其鉴定主要根据:①通过全面剖验,排除致死性病变、机械性损伤、窒息、中毒;②死亡与刺激之间有明显时间因果关系。

9. 婴幼儿猝死综合征 有些婴幼儿突然死亡,无论从病史和尸检都不能发现确切的死因,因多数死于睡眠中,称为婴幼儿猝死综合征。本类猝死特点可归纳为:①年龄以出生后7天至2岁者为多;②多死于睡眠中,一般在凌晨3时至10时;③多数身体健康,发育良好,无前驱症状,有时可有轻微上呼吸道感染症状或胃肠障碍症状;④死亡过程迅速,有时突然发现死于母亲怀抱中;⑤尸体剖验常无特殊改变,仅见内脏淤血,肺被膜及心外膜点状出血,肺淤血、水肿,肺泡壁有少量炎症细胞浸润或透明膜形成。死亡机制未明。

学
习
笔
记

二、器官移植后死亡

要先复习死者病史,了解移植术前情况包括手术及用药等。尸检过程中要注意:①移植前原来疾病是否再发;②移植手术时所做的吻合连接情况;③移植后发生的排斥反应;④移植前后应用免疫抑制剂所引起的副作用及感染等。

1. 肾移植 尸检时要注意检查:①死者原有肾及新移植肾的病变。移植肾可能受患者体内原本存在抗体的作用而发病,均须取材,早固定,低温保存,备做光镜、电镜及免疫染色检查。②移植手术时做的肾动脉、静脉吻合是否发生了血栓、狭窄、阻塞或扩张。输尿管连接处是否狭窄或渗漏,有无膀胱尿倒流入输尿管。③查有无排斥反应:移植后6个月内发生的多属急性排斥反应,肉眼观肾红肿、皮质缺血、髓质充血或出血,镜下见肾间质内淋巴样细胞弥漫浸润,或见肾内小血管坏死。移植术6个月以后死者的排斥反应为慢性,主要表现是肾小叶间动脉、弓状动脉的狭窄、纤维化。④大量应用免疫抑制剂后,患者免疫力降低,容易感染病毒、病菌、真菌等而发生肺炎、败血症,尸检时须注意查肾、肺、脾等有无病变并取材培养。这些接受免疫抑制剂的病者发生恶性肿瘤,特别是恶性淋巴瘤的概率较高,也须注意检查。长期应用肾上腺皮质激素时还可致股骨头缺血坏死及骨质疏松症,应取脊椎切片检查。⑤肾移植者胃肠道易有病变,如缺血性结肠炎、结肠憩室、胃溃疡、食管炎等都要注意检查。

2. 心肺移植 尸检时要注意检查其动静脉吻合口有无渗漏,并注意其冠状动脉是否有动脉粥样硬化样改变,这种改变可能与慢性排斥反应有关;排斥反应的另一表现是弥漫性或局灶性心肌炎,需取多处心肌切片检查以免遗漏。长期应用免疫抑制剂治疗者要注意肺、尿路、纵隔等有无病毒、病菌、真菌等感染,以及新发生的恶性肿瘤。肺移植后死者注意查有无气管炎、支气



管炎(急性排斥反应或感染)、支气管扩张症、阻塞性支气管炎等(慢性排斥反应或慢性感染)。还要注意支气管接合处有无渗漏,因支气管壁结构较脆,缝合时易破裂。

3. 肝移植 注意检查:①死者原患的肝炎、肝硬化等病是否在新移植的肝中复发。②手术吻合的肝动、静脉以及门静脉内有无血栓形成和阻塞;胆管吻合处有无渗漏或狭窄。③注意其汇管区炎性浸润、小叶中心和周围血管内膜炎以及胆管的破坏等急性排斥反应表现;肝纤维化及肝内胆管减少等慢性排斥反应改变。④有无巨细胞病毒、肝炎、疱疹病毒等病毒及其他病原感染。⑤结合其生前用药情况检查是否发生了药物引起的肝损害。

4. 骨髓移植 ①接受同种异体骨髓移植者多为白血病患者,在移植前常已经过全身放射治疗或化疗,须注意检查有无治疗引起的肝静脉阻塞病变和间质性肺炎等。②原患的白血病等是否复发。③移植到这种患者的骨髓组织中含有T淋巴细胞,可深入到这些免疫力已降低的患者体内增生,引起严重的移植物抗宿主反应。尸检时注意检查其胸前、手、脚掌等处有无剥脱性皮炎、有无回肠末段及近段结肠炎、肺炎等急性反应,移植3个月后的死者注意查慢性反应,多取食管、皮肤、肝、肺、泪腺、涎腺等组织检查。④检查有无细菌、真菌、病毒感染引起的肺炎、败血症等。

三、肿瘤性疾病死亡

恶性肿瘤的特点是易于转移,晚期全身常已有广泛转移。尸检时首先面临的问题为鉴别原发性与转移性肿瘤,找出原发瘤;其次的问题是检查肿瘤对全身的影响。要注意它的大小和分布范围、有无转移等。

各种肿瘤生长时还可引起一系列继发改变,如胃癌、肠癌可出血穿孔导致腹膜炎,肝癌和胰腺癌常引起血栓,脑瘤引起脑受压移位或脑疝,胰头癌、胆管癌等可阻塞胆管致黄疸,内分泌腺肿瘤可致内分泌紊乱等改变。这些改变有的是肿瘤致死的原因,有的与临床症状和诊断有关,都不能忽视。

抗癌治疗后肿瘤本身可有改变,淋巴组织等免疫器官也可改变,放疗后血管神经系统等各种组织可发生病变,化疗后骨髓造血组织可有破坏和细菌、真菌的继发感染。研究这些病变可评估各种治疗方案的效果并促进其改善。

四、传染病死亡

传染病死者体内含有细菌、病毒以及寄生虫等,其生活力、传染性较强,必须高度警惕散播病原的危险,严格消毒。操作要小心谨慎,切忌损伤自身,并要避免死者含病原体多的病灶组织、血液、渗出物、粪便等扩散到尸检台外。开颅时用手锯不用电锯,以免飞屑播散。剖验时随时冲洗各处血污,不使干燥气化。取出的器官不能只用甲醛液固定,需加苯酚于其内使之饱和才可杀灭病原。尸检用过的器械可用132℃的高压消毒或漂白粉洗,有些用品可焚烧处理。

因不同的病原可引起类似的病变,而同种病原可引起不同形式的病变。因此在病理检查时要尽量检查病变区内有无病原体,如能找到病原体,再结合病变性质,诊断就准确了。关于病原微生物的检查,除培养和血清学检查外,病理科室也要做切片和涂片的染色检查,涂片染色检查病原体效果常比切片为好。

五、医疗纠纷相关尸检

医疗纠纷(medical tangle)是指医患双方由于对诊疗护理过程中发生的不良医疗后果及其原因认识不一致而发生的纠纷,并且要求追究责任或(和)给予民事赔偿,而向卫生行政部门提请行政处理或向法院提起诉讼的案件。尸检应当在患者死亡后48小时内进行,以避免因死后尸



体变化而影响对死因的判断;具备尸体冻存条件的,可以延长至7日。

手术后病例的尸检,除常规检查外,要注重手术部位的关系,必要时请外科主刀医师到场。新生儿尸检要求同时送检胎盘。尸检过程中如发现死因为法定传染病或疑似法定传染病者,应按规定及时报卫生主管部门。如发现存在与刑事有关的死因,可请法医共同进行解剖。

医疗纠纷相关的尸检不宜发大体解剖检查后的初步报告,应等待病理组织学检查结果再签发尸检诊断报告。

第八节 尸检外观的整复

尸检后应整复尸体外观,尽量保持死者穿衣后较整洁,并为殡仪工作者进一步处理准备好条件。

1. 按照尸检正规方法切开皮肤,勿使切线露出衣领外。缝皮时用较小号针在切线外1cm处从皮内向皮外做连续紧密缝合。缝时一手穿针一手拉紧线,以免皮肤裂开渗漏。手臂等外露部位的切口用细针线缝合后,可外贴胶布遮盖其上。

2. 开颅时按要求锯开,整复时上下两半的颅骨锯缘嵌合较稳,不致前后滑动、影响面容。必要时可在上下颅骨板障内插钢针固定或钻孔缝合。在颅骨复位前要结扎颅底的颈外动脉和椎动脉断端;用棉花、纱布或其他物塞紧枕骨大孔,并填充颅腔以防渗漏。

3. 放回体内的脏器要干净,胸腹腔内的液体要揩拭干净,并用纱布、棉麻絮等吸水物质填充。体腔各通口如肛门、泌尿生殖器口等也要塞紧。

4. 缝合后将尸体全身擦拭干净,整好头发,闭合眼口。

第九节 其他检查

一、毒 物

1. 根据推测的可能性毒物,采集足够量的多种有关样本(分泌物、排出物、组织等,包括胃内容物、心血、尿液、粪便、肝组织、脑组织等)。

2. 须用清洁的玻璃、陶瓷性容器置放样本(不可用金属容器),妥善封装,贴牢标签并如实注明尸检号、死者姓名、样本名称、采集时间、检测要求等。

3. 填写有关检测的申请表,连同样本移送毒物检测部门。

4. 检测结果报告应贴附于有关尸检档案资料中。

二、微生物与寄生虫

1. 死后尽早采集样本,一般在6小时内(夏季应在3小时内)。

2. 根据推测的可能性病原体,进行细菌培养或病毒分离。用于分离病毒的样本,应多处切取组织,采集检测样本,样本不小于2cm×1cm×1cm,应无菌冷藏,立即送检。

3. 样本包括脓液、脑脊液、胸腔积液、腹水、心包积液、心血、骨髓、肠内容物和肺、肝、肾等有关组织。

4. 须用经严格消毒的无菌试管放置样本,妥善封装,贴牢标签并如实注明尸检号、死者姓名、样本名称、采集时间、检测要求等。

5. 检测结果报告应贴附于有关尸检档案资料中。



第十节 尸检的组织学检查

一、标本固定和取材

(一) 固定

标本应尽快浸泡于固定液中,固定液量应为标本体积的5~10倍。常规固定液为4%中性甲醛(10%中性福尔马林)。固定时间为18~24小时或更久,脑要5~7天。

1. 食管、胃、肠、胆囊、膀胱等空腔器官 依规范方法剪开后,按其自然状态平铺于硬纸板上(重点暴露黏膜面或内表面的病变处),并用大头针将标本边缘处固定于纸板上,然后放入4%中性甲醛中固定(黏膜面或内表面朝向容器的液面,并覆盖薄层脱脂棉)。

2. 肝、脾 由器官背面,沿其长轴每间隔1.5~2.0cm纵向平行剖开,切成数片。将每片肝或脾轻轻地平放于装有4%中性甲醛的容器中,容器底面衬以脱脂棉。应避免标本弯曲和相互间的叠压。

3. 肺叶 放入固定液中的肺叶漂浮于液面,须在肺表面覆盖浸含固定液的薄层脱脂棉。必要时从支气管注入适量4%中性甲醛。

4. 肾 沿肾外缘中线朝肾门方向做一水平切面(深达肾盏),再行固定。

5. 淋巴结 先用4%中性甲醛固定1小时,再沿其长轴切开(肿大的淋巴结可切成数片,厚2~3mm),继续固定。

6. 骨组织 先锯成小片,在4%中性甲醛中固定24小时后,再进行脱钙。

(二) 常用固定液

1. 4%中性甲醛(10%中性福尔马林)固定液

甲醛(40%) 100ml

无水磷酸氢二钠 6.5g

磷酸二氢钠 4.0g

蒸馏水 900ml

2. 乙醇-甲醛(乙醇-福尔马林,AF)固定液

甲醛(40%) 100ml

95%乙醇 900ml

3. Carnoy 固定液

无水乙醇 60ml

氯仿 30ml

冰乙酸 10ml

4. Zenker 固定液

升汞 5.0g

重铬酸钾 2.5g

硫酸钠 1.0g

蒸馏水(加至) 100ml

(三) 取材

1. 心脏 左、右心各1块,每块均应包括心房、心瓣膜和心室。

2. 主动脉 1块。

3. 气管 1块。

4. 肺 各肺叶1块,或左、右下叶各1块;肺门(含肺门淋巴结)1块。



5. 消化管 食管、胃体、胃窦、十二指肠壶腹部、空肠、阑尾、回盲部、乙状结肠、直肠等各1块。
6. 肝 左、右叶各取1块。
7. 胰腺 1块,或头、体、尾各1块。
8. 脾 1块。
9. 肾 左、右各1块。
10. 肾上腺 左、右侧各1块。
11. 脑 非脑病变的病例,取顶叶、基底核、小脑叶各1块。明显局限性病变的病例,在病变处、病变与毗邻脑组织交界处取材。弥漫性病变病例,取额叶、顶叶、枕叶、基底核、海马旁回、中脑、脑桥、延髓、小脑、颈髓各1块。
12. 其他 胸腺、胆囊、膀胱、输尿管、前列腺、睾丸、子宫、输卵管、卵巢、甲状腺、垂体、骨髓、椎骨等,视需要各取1块。

二、组织学检查和记录

有很多病变要经显微镜下检查才能确诊。光镜检查要客观地描述和记录各系统、器官的病变要点。在综合镜检和巨检所见的基础上,结合死者生前的临床资料等形成尸检的病理学诊断。这里只简单介绍重要脏器的较常见和容易混淆的改变,从形态变化出发,举出可能引起这些改变的疾病。

(一) 心

心瓣膜内如含血管,特别是厚壁血管,是慢性瓣膜炎症的标志。细菌性心内膜炎有显著的坏死及白细胞浸润等炎症反应。以心室壁心内膜增厚为主的病变,主要是心内膜心肌纤维化(EMF)和心内膜弹性纤维增生症(EFE)。前者增厚之心内膜主要是致密的胶原纤维,接近心内膜的心肌内层也常有纤维化。EFE时则心内膜弹性纤维显著增多,心肌改变不明显。

心肌变性多为心肌炎的一部分。脂肪变性可发生于重症贫血,心肌纤维内糖原沉积为遗传性缺乏糖原酶所致。心肌嗜碱性改变常只见于少数心肌细胞,可能是老年改变,意义不大。淀粉样变在心肌间及心肌细胞膜上沉积,肌膜增厚,肌浆减少,常伴有肝、脾、肾淀粉样变。心肌断裂多见于急死者,可能系濒死时发生,对心肌功能没什么影响。

心肌在梗死6小时后肌浆嗜伊红性加深,核渐消失,8~12小时后才能在梗死边缘分界线上出现充血及白细胞浸润等。由柯萨奇病毒等病毒引起的心肌炎则以弥漫性间质性炎为主,渗出的主要是淋巴细胞。如间质中嗜酸性粒细胞浸润明显较多,且有服药物史者,还要考虑药物过敏性心肌炎的可能。

窦房结位于腔静脉与右心耳连接处,中心有动脉,如动脉阻塞可能引起急死。房室结位于右冠状静脉窦开口与房间隔间,此结及其干支于心肌炎、心肌梗死和纤维化时可被破坏而致传导阻滞。

(二) 肺

肺是尸检中最常发现病变的一个部位,病变种类繁多,取组织做切片时要标明取材部位,以便确定各种病的分布及相互关系。

各种肺炎在鉴别诊断时,首要注意检查肺泡内渗出物的性质及其分布,以区分肺炎类型。小叶性肺炎特点是小支气管有炎症改变,邻近肺泡内有炎症渗出物,其中主要是中性粒细胞;各肺泡内渗出物多少不一致,离支气管愈远病变愈轻。渗出物中红细胞多时称为出血性肺炎,主要见于流感、鼠疫、炭疽等病,其肺组织常有坏死改变。如只有红细胞而无白细胞、纤维素等渗出物,则为肺出血,常为局灶性。新生儿吸入性肺炎时,不仅见炎症渗出物,且混有胎粪、胎垢、胎毛等。间质性肺炎的标志是肺泡腔内渗出物一般不多,肺泡壁增厚,内含多量淋巴细胞、单核



细胞等,细支气管壁及小叶间隔等间质内常有炎症浸润。

由于抗生素的广泛使用,肺的真菌感染在尸检中较以往为多见,最好做 PAS 和 Grocott 六胺银染色。骨折等外伤后猝死病例,肺部可能有脂肪栓子或骨髓栓子,可做脂肪染色。

(三) 胃肠

急性出血坏死性肠炎时炎性浸润较显著,肠壁可见气泡。缺血性肠病多见于中老年人,常见动脉硬化狭窄或先有休克或 DIC;急性出血坏死性肠炎多见于婴儿、新生儿。形成假膜的肠炎可见于尿毒症和菌群失调性肠炎等病变,后者多有应用抗生素史。结核在溃疡底常有结核结节及干酪样坏死。血吸虫卵以及一些其他寄生虫可引起类结核结节(假结核结节),其中心有虫卵、虫体。

(四) 肝

检查肝切片时要先找出汇管区,注意检查病变是在小叶中央、外围或二者之间的中间带。要分别检查汇管区、肝细胞及窦岸细胞的改变。还要注意尸检与活检的肝切片染色不同,尸检切片中坏死现象较重,可能与濒死前缺氧有关。与死后溶解不同,生前坏死具有炎症反应,各叶及小叶内各处变化轻重不一,有些区域还可见残留的肝细胞团。急性病毒性肝炎、慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎及急性和亚急性重型肝炎可由各种肝炎病毒引起,也可由药物、毒物或其他原因引起。

(五) 胰

胰腺死后自溶较快,故尸检时须尽早取材固定。急性出血坏死性胰腺炎是急腹症和急死的一个原因,只见胰腺组织坏死,不能轻易诊断急性出血坏死性胰腺炎;但如合并有脂肪坏死或出血或炎症细胞浸润则诊断比较可靠。

(六) 脾

脾是血流过滤的通道,并有潜在的造血作用,当血液异常时,常有相应改变,是一种伴发的反应。单纯充血见于心力衰竭,其他病也可呈脾充血的变化,如球形红细胞增多症贫血、伤寒。慢性脾淤血时,脾窦扩张,脾索常纤维化,脾静脉也可扩张增厚硬化。长期门脉压升高时,还可有局灶性出血,其红细胞破坏后形成蓝绿色纤维团,构成特殊的铁质小结。

(七) 肾

肾是重要的排泄器官,除本身原发疾病外,其他器官的病变以及免疫产物、毒物、药物等都可引起肾的改变。有些肾病病变不仅肉眼观察不易察觉,显微镜下也难以辨别。检查时须结合其临床表现如血尿、蛋白尿、水肿及高血压等,还要注意肾小管内有无管型和上皮细胞有无改变等。

肾盂肾炎是肾盂黏膜及肾间质的炎症,慢性以淋巴细胞、浆细胞浸润为主,急性以中性粒细胞为主,有时形成小脓肿。白血病及恶性淋巴瘤等病发展到肾时,肾间质也可弥漫性浸润,须结合其他处病变与本病鉴别。通常在白血病浸润时,肾小管上皮常有破坏,但肾小球仍能保留。

发生血型不合的输血、中暑、烧伤、休克、挤压伤等,近曲、远曲小管及髓袢节段会发生急性缺血性肾小管坏死(休克肾)。

(八) 脑及脊髓

神经系统一些病变临床症状虽明显,但其病理变化还不明确。在切取组织块时须明确标记各组织块的取材部位。还有许多神经病变在常规染色时看不出,必须用特殊染色才能显示。大脑皮层细胞一般分为 6 层,第三层细胞在缺氧时最易受损而破坏消失。小脑皮层自外向内有 3 层,第二层 Purkinje 锥体细胞缺氧及炎症时易受损害。软脑膜炎的主要病理变化是在蛛网膜与脑皮层之间有大量白细胞、纤维素及浆液等渗出。非化脓性脑炎(包括乙型脑炎、狂犬病等病毒性脑炎及其他脑炎)脑内小血管壁及管周有淋巴细胞袖套状围管性浸润。

脑梗死第 3 天在软化腔内出现多量大的含脂质空泡的吞噬细胞(格子状细胞),2~3 周时最



多,约3个月后这种细胞渐消失。格子状细胞是辨认本病的重要标志,但不是各个时期都能查到。缺血性梗死区附近可能见到脑动脉粥样硬化及血栓形成,出血性梗死常见充满含铁血黄素的吞噬细胞,可长期存在。对出血性梗死病例要查其脑静脉或血窦内有无血栓。

第十一节 尸检病理报告及规范

一、尸检病理报告组成要素

尸检病理报告是关于尸检的正式病理学报告,是具有法律作用的医疗文书,应体现严谨、科学、客观、公正的基本要素。疾病诊断力求使用国际医学规范术语,并按各疾病的致死重要性和因果关系排序,须文字规范、字迹清楚,不得涂改。尸检病理报告必须由主检人员签名后发出,主检人员签名的字迹应能辨认。

尸检报告内容应包括:一般情况(姓名、性别、年龄、籍贯、职业、送检医院及科室、住院号、外诊号、死亡日期、尸检日期、报告日期)、临床诊断、病理诊断和死亡原因。

病理诊断是尸检报告的主体,基本内容包括:主要疾病(与死亡直接相关的疾病)、继发疾病(与主要疾病密切相关的疾病)、伴发疾病(与主要疾病无密切关系的疾病)。报告格式规范有两种模式:一是按疾病的主次结构,二是按疾病的发生发展顺序。

二、死亡原因分析

死亡原因分析是根据病史、死亡经过、病理检查所见,经过论证分析,提出死亡原因。死亡原因和死亡机制不可混淆,如不能把心肺功能衰竭、肝肾功能衰竭当作死亡原因,否则会产生千篇一律的结论。

死亡原因应是一种致命的具体疾病、外伤或中毒等,通常分为:

1. 主要死因 引起死亡的原发性疾病、外伤、中毒、机械性窒息等。
2. 直接死因 主要死因的致命性并发症,不是一种独立的疾病。通常有感染、出血、栓塞、中毒、脑震荡、休克、脑水肿、肺水肿、继发性窒息等。
3. 诱因 身体原有潜在性疾病,因某种诱发因素导致潜在病变恶化而致死,这种诱发因素即为死亡中的诱因。常见诱因如情绪激动、剧烈体力活动、洗澡、饮酒等,这些因素对健康人毫无危害,但对某些重要器官有潜在病变、体质异常的人,却能引起潜在病变迅速恶化,甚至导致死亡。
4. 辅助死因 是主要死因以外的疾病、病变、中毒、外伤或窒息,在死亡过程中仅起辅助作用。例如营养不良患者,因患伤寒病致死,则伤寒病为其主要死因,而营养不良为辅助死因。
5. 合并死因 两种原因在同一病例中起到致死的作用,分不清主次,可称合并死因。

三、临床-病理联系

根据尸检所见的各种病理改变对照死者生前症状,分析讨论两者的关系以及各种病变的因果先后关系。尽量把形态改变和功能改变结合起来,使临床医生充分了解各项病理诊断的意义,力求解答临床诊治中的问题。最后提出致死的主要疾病、由此引起的直接死因或并发症。在联系分析过程中,要实事求是、客观认真,要有充分根据,绝不能主观臆断;对一些临床病理联系困难或有分歧的问题,可通过各种方式与主管医生共同讨论,提高认识。

临床-病理讨论(clinical-pathological conference, CPC)是一项由临床和病理医师共同参加,主要围绕有关尸检病例而进行临床-病理联系的学术讨论活动。在讨论活动中, CPC一般由临床医师主持、报告病史和临床各种检查结果,并发表诊治意见和作会议的最后总结,但在讨论活动



中,负责尸检的病理医师必须报告并出示病理检查结果和病理诊断报告,同时还须从病理学的角度,解释死者生前各种临床表现的发生原因或机制。

四、文献检索

文献获取的基本原则策略:先网络,再纸本;先免费,再收费。推荐顺序:PubMed, Google 学术, 百度(www. baidu. com), 国家科技图书文献服务中心(<http://www. nstl. gov. cn>), 图书馆单行本或全文库, 免费期刊网站, 论坛求助, 撰写电子邮件向作者索要, 个人付费购买。

常用中文全文期刊数据库: 中国期刊全文数据库(CNKI), 重庆维普中文科技期刊数据库(VIP), 万方数据资源系统(WANFANG DATA)等。常用外文全文期刊数据库: PubMed, Elsevier, Ovid, ProQuest, Springer, Wiley 等。通过电子论坛发布是网络信息检索的又一重要途径, 如丁香园(<http://www. dxy. cn/>)。

第十二节 尸检资料的保存及管理

一、尸检资料

(一) 文字和影像资料

1. 一般资料 包括死者的尸检号、姓名、性别、年龄、籍贯、民族、住址、死亡时间、尸检时间和地点、委托或申请尸检单位和主持尸检人员及助手等。
2. 尸检申请书或委托书。
3. 有关的临床资料。
4. 由死者亲属或代理人签署的《死者亲属或代理人委托尸检知情同意书》。
5. 尸检记录 对有关尸体及其死亡征象的确认, 体表检查所见, 体腔检查所见, 脏器检查所见, 特殊检查结果。
6. 病理学诊断和尸检病理学诊断报告书。
7. 死亡原因。

(二) 其他

包括照片及其底片, 临床病理讨论记录及切片、蜡块等实物资料。

二、尸检资料的保存及管理

尸检的各种资料均为有价值的医学资料, 由受理检查的病理科或尸检受理单位妥善保存和管理。必须设立资料室, 并由专人管理, 应积极实行计算机管理。文字资料应装订成册保存。

普通尸检大体标本自签发病理学诊断报告书之日起保存 3 个月, 涉及医疗纠纷的保存 2 年或按照尸检前有关各方签署的协议办理。某些具有特殊学术意义的大体标本可长期保存。切片、蜡块及尸检记录等保存 20 年或长期保存。

附: 我国正常人体主要脏器平均重量(表 8-1)

表 8-1 我国正常人体主要脏器平均重量

单位: g

年龄	心	肝	脑	脾	肾	肺	胰	肾上腺
新生儿	20	112	337	10	27	62	4	8
1~2 个月	25	138	462	17	34	84	6	6
1~2 岁	52	346	977	36	74	197	19	5



续表

年龄	心	肝	脑	脾	肾	肺	胰	肾上腺
8~12岁	128	755	1300	80	156	483	52	9
20~29岁 男	278	1376	1415	180	290	1120	105	14
女	248	1270	1267	160	267	943	94	14
50~59岁 男	293	1269	1392	152	287	1120	105	14
女	273	1165	1263	115	259	943	94	14
79~79岁 男	303	1169	1354	129	263	1120	96	14
女	289	1001	1228	104	228	943	83	14
80~100岁 男	319	1013	1289	121	257	1120	96	14
女	283	887	1180	109	220	943	83	14

(朱明华)

第九章 术中快速病理诊断原则

术中快速病理诊断是病理诊断的重要组成部分,是指在手术过程中,采取局部少量组织或切除全部病变组织,即送病理科制作冷冻切片、印片或快速石蜡切片,由病理医生在显微镜下观察病变后,判断病变性质作出病理诊断。目前国内病理科术中快速病理诊断最常使用的技术是冷冻切片。冷冻切片技术是由 Pieter de Riemer 在 1818 年首次发明,并在 1891 年由 Welsh 将这种技术应用于病理诊断和治疗中。此后, Wilson Mecarty 于 1905 年又将其列为正式诊断方法之一。手术中做冷冻切片的唯一理由是决定下一步手术的方案,如判断甲状腺结节、乳腺包块的良恶性,决定是否要行根治术;又如了解肢体肿瘤的性质,决定是否要截肢等。对病理医生来说,冷冻切片的质量直接影响到诊断的准确性。冷冻切片的质量绝大部分不如石蜡切片,由于组织结构和细胞形态清晰度差,另外受到取材块数的限制,因此并不是所有基于冷冻切片的诊断都能做到快速、准确、可靠,所以遇到不能作出明确诊断时应请临床医师再取具有代表性的组织送检或请临床医生等石蜡切片的结果,切勿勉强诊断而造成误诊引发医疗纠纷。

随着临床手术量的增加,手术中病理诊断的数量也逐年增加,并且冷冻切片技术在基层医院得以普遍开展,临床手术医师对术中病理诊断的依赖性有所增加。但并不是所有组织都适合术中病理诊断,譬如骨组织、脂肪组织及钙化组织,所以病理医师有必要让临床医师了解术中病理诊断的适应证与禁忌证。尽管术中病理诊断对临床手术方案的制订起到了重要的指导作用,但是必须说明的是,因为受到诸多因素的局限,术中病理诊断并不是最后的病理诊断,冷冻切片和快速石蜡切片诊断与手术后石蜡切片的诊断有可能不相符合。关于两者符合率的报告各家不一,其中冷冻切片的准确率多报告为 94%~97%。各种组织冷冻切片的准确率也不尽相同,神经组织、淋巴组织等冷冻切片的质量较差,准确率相对较低。

一、术中快速病理诊断流程

1. 标本由参加手术的台下医生送达病理科,验收合格的申请单和标本及时进行登记编号。
2. 标本接收时应当对以下项目进行核对:①申请单与标本瓶上申请号是否一致;②申请单填写是否合格;③标本数目是否相符;④在申请单上留下手术室联系号码。
3. 取材 对标本仔细触摸,检查有无硬块、结节,并做多剖面切开(按每 2~3mm 书页状切开)以防止遗漏。
4. 阅片 医生阅片前要做“三查七对”。“三查”:①查申请单病理号与切片号是否一致;②查大体记录的组织块数与切片上的块数是否一致;③查镜下组织学与临床取材的解剖部位是否一致(不符者,应当立即与技术员核对,必要时与临床医师联系)。“七对”:核对姓名、性别、年龄、病史、临床诊断、取材部位、术中所见。

二、诊断评价标准

冷冻切片诊断结果的评判是将术中冷冻切片诊断与术后石蜡切片诊断互相对照产生。分为:①完全符合:术中冷冻切片诊断与术后石蜡切片诊断完全一致;②基本符合:良恶性一致,分类、分型或分级略有不同;③不肯定(延迟诊断):术中冷冻切片不能肯定良恶性,恶性情况不能完全除外,仅提供病变所见及倾向性意见,需待术后石蜡切片确诊;④不符合(误诊):良性病变误诊为恶性病变(假阳性)或恶性病变误诊为良性病变(假阴性),即良恶性判断错误。



三、冷冻切片的用途与局限性

(一) 冷冻切片的用途

1. 证明一种病变的性质 手术中病理诊断的主要目的是确定是肿瘤还是非肿瘤病变。如果是肿瘤,则需进一步确定是良性还是恶性。而手术中病理诊断对于肿瘤的分型不一定准确,为了争取时间,应先报告肿瘤的性质。由于病变不典型不能确定良、恶性病变时,要实事求是按照自己诊断的把握程度,提供一个倾向性意见供临床参考,或提示待石蜡切片再定。

2. 确定手术切缘是否足够 手术中确定切除肿瘤的边缘是否有残留的肿瘤组织非常重要,直接决定手术的成败。手术中需明确切缘的肿瘤多见于胃肠道癌、喉癌和口腔科的肿瘤标本。胃肠道癌切缘较宽,最好于距离肿瘤最近的切缘取材。贲门癌手术如果上切缘有癌组织,临床医师可能需要开胸手术进一步切除病变,此时冷冻切片诊断对于临床手术范围起了决定性作用。而头面部肿瘤手术确定切缘有无肿瘤,对于清扫范围和扩大切除的方向关系重大。

3. 确定收到的标本是否含有能够作出诊断的组织或是否还需要再取标本。

4. 辨认组织 盆腔或后腹膜肿瘤切除时,有腔隙状结构需要做冷冻切片证实是否为输尿管组织;先天性巨结肠需证实在手术切缘的肠壁是否有肌间神经节细胞存在,如果切缘仍无神经节细胞,则需进一步切除一段肠管,直到查到肌间神经节细胞时为止。

5. 确定有无淋巴结转移癌 有些癌症病例,在手术切除肿瘤时同时送检局部淋巴结,确定有无转移,以决定手术方案。如乳腺癌术中送检前哨淋巴结,根据有无转移决定是否做腋窝淋巴结清扫。

(二) 冷冻切片的局限性

1. 冷冻技术的缺陷是切片质量较差。技术员的技术水平是决定冷冻切片质量的重要因素,冷冻切片机温度状态、包埋剂的选择也不同程度影响冷冻切片质量。

2. 冷冻切片取材局限,有时局部小组织不能代表整个标本,或根本没有取到病变组织。因此,有的病例冷冻切片组织像与手术切除大标本的石蜡切片组织像差异比较大,造成冷冻切片的诊断与石蜡切片的诊断不一致。

3. 很多病理医师缺乏冷冻切片诊断经验。冷冻切片要求在很短的时间内作出诊断,缺乏经验的病理医师难以胜任此项工作,必须要经过一段时间的训练,积累了一定经验的病理主治医师才能承担。

4. 疑难病例和交界性病例有时用石蜡切片诊断都很困难,在冷冻切片上诊断就更加如此,常需要做免疫组化染色和电镜观察,因此需要延缓诊断,如果勉强作出诊断则容易误诊。

以下情况不适于做冷冻切片诊断:①疑为恶性淋巴瘤的病例;②过小的标本($<0.2\text{cm}$);③术前容易活检者;④脂肪组织、骨组织和钙化组织;⑤需要依据核分裂象计数判断良恶性的软组织肿瘤;⑥主要根据肿瘤生物学行为特征而不能依据组织形态判断良、恶性的肿瘤,如甲状腺滤泡性病变;⑦已知具有传染性的标本(如结核、病毒性肝炎、艾滋病等);⑧术中病理诊断不影响手术的方式和范围的病例。

5. 少数情况下在手术中采取活检组织时,可能造成肿瘤细胞的种植,在切除肿瘤时边缘带较宽的正常组织可以避免种植的发生。

四、手术中病理诊断误诊原因分析

1. 冰冻申请单填写不合格,送检标本不合格(比如放于湿纱布内),组织过小不能满足病理诊断的需要。

2. 标本取材有限或不当,未取到病变区,造成假阴性结果 如微小甲状腺乳头状癌,病变仅几毫米,甚至仅能在显微镜下才能诊断,故冷冻切片检查容易遗漏。



3. 冷冻切片质量差,直接影响切片的诊断 冷冻时由于组织骤冷,使组织内水分结成冰晶,在制片过程中造成组织细胞内大量空泡形成,而使组织切片形成网格样结构;切片过厚,或皱褶多,染色欠佳,结构模糊不清晰;切片过碎,切片不全。冷冻切片因细胞未充分固定,细胞肿大,胞质背景不清楚,细胞核大,有异型性,容易造成错觉。遇脂肪组织和钙化组织则不易制片。

4. 阅片解释错误 病理医师训练不够,在冷冻切片上细胞形态不典型,辨认常不准确,对于冷冻组织的人为假象不熟悉,容易发生误诊。与石蜡切片比较,冷冻切片有如下特点:

(1) 细胞体积大,境界不清,上皮细胞易拉长或变形,圆形或卵圆形细胞成为短梭形,单层或双层细胞变成多层,由于切片较厚,细胞聚集,有时产生细胞异型的感觉,易误诊为恶性病变。

(2) 组织固定不好,染色欠佳,切片脱水透明差,细胞结构模糊,辨认病变较困难。

(3) 细胞内出现大量空泡,误认为是黏液或脂肪类物质,特别是含水分多的物质,如脑组织,在冷冻切片时组织中的水分形成冰晶,在制片过程中溶解呈空泡。湿纱布和干纱布包裹脑组织送检冷冻切片效果完全不同。湿纱布包裹的组织增加了组织水分,冰晶增多,结果切片空网状,难以诊断。

(4) 由于冷冻切片的胞质境界不清,多核巨细胞较难辨认。

(5) 胞质内嗜酸性颗粒也不甚清楚,所以嗜酸性病变和嗜酸性粒细胞不如石蜡切片明显。

(6) 血窦丰富的组织或肿瘤,在冷冻切片上血窦呈空白区,看不到红细胞。取材存在局限性,为达到快速诊断的目的,不能广泛取材。

(7) 病变形态复杂,假象、陷阱多。如肌上皮细胞不易辨认。浆细胞与肥大细胞呈圆形、卵圆形或多边形,胞核偏心,染色质车轮状排列,结构不清楚,胞质嗜碱性不明显,常常为镶嵌状排列成排或弧形的假腺样结构,易误为腺癌细胞。在冷冻切片中炎症细胞浸润常常是一个陷阱,对其辨认错误易导致诊断错误。对一些交界性病变和有些疑难病变存在误诊风险,需要延迟诊断。

5. 切片观察不仔细、不全面,遗漏病变,从而造成假阴性的错误诊断。

五、如何提高术中冷冻切片诊断的准确率

为了提高术中冷冻切片诊断的准确率,减少误诊,必须做到:

1. 病理医师必须加强与临床的联系,病理科收到冷冻切片申请单后,必要时应下病房了解患者的病史及B超、CT等检查结果。

2. 病理技术人员接收标本时应严格执行核对制度。

3. 病理医师要亲自取材,仔细检查,以充分掌握标本的大体特征,故取材是提高检出质量的关键。同时尽量去除病变外围的脂肪,以利于制片。

4. 加强技术员冷冻切片技术的训练。冷冻切片的质量直接影响着诊断准确性,一张高质量的切片是发出准确报告的前提。在进行冷冻切片时,应根据不同的组织调节冷冻温度,脑、淋巴结、肝、脾、肾、睾丸等部位的组织,一般冷冻温度范围为 $-12 \sim -16^{\circ}\text{C}$;肌肉、肾上腺、甲状腺、子宫、卵巢部位为 $-18 \sim -22^{\circ}\text{C}$;乳腺、皮肤、前列腺部位组织,温度选择 $-22 \sim -28^{\circ}\text{C}$;脂肪组织温度在 -50°C 左右。组织冷冻温度不当会使组织冷冻过头或冷冻不足,造成切片困难。选取组织块要快速低温冷冻,最好使用专用包埋剂(O. C. T),以免出现冰晶,影响冷冻切片质量。冷冻切片虽然越快越好,但前提是必须保证切片质量。

5. 诊断最好由两名有丰富经验的病理科医师共同阅片,同时结合肉眼所见、临床资料、手术情况进行综合分析,必要时与手术医师沟通。

六、冷冻切片中基本病变的辨认

1. 炎症细胞的辨认 肿瘤细胞与炎症细胞的辨认有时很困难,炎症细胞常常是一个陷阱,



导致误诊。

(1) 浆细胞:冷冻切片中浆细胞常常聚集成团、成行或腔隙样排列,胞核偏心,核染色较深,染色质车辐状排列及核周晕不清楚,易误为腺癌细胞。

(2) 淋巴细胞:体积小、胞核深染,易误为小细胞癌。

(3) 粒细胞:在冷冻切片中,中性粒细胞常似细胞碎片,嗜酸性粒细胞胞质中红染颗粒不清楚。

(4) 肥大细胞:胞质丰富,见有嗜碱性颗粒,易误认为上皮细胞。

(5) 泡沫细胞:炎症引起的脂肪坏死,吞噬多量脂肪的泡沫细胞可能误为肿瘤细胞。

2. 神经节细胞的辨认 多见于中枢神经肿瘤、外周节细胞神经瘤、节细胞神经母细胞瘤及先天性巨结肠。辨认神经节细胞的困难在于婴幼儿的神经节细胞发育不成熟。

3. 识别酷似癌细胞变异形态的肺泡上皮细胞 ①所谓肺硬化性血管瘤,肺泡上皮可以成乳头状增生,类似于贴壁状生长的肺腺癌。间质细胞可以成实片状,细胞体积大,有异型性。②肺癌放化疗后可以导致肺泡上皮体积增大,核异型性显著,核仁明显。结合临床病史可避免错误诊断。

4. 间皮细胞增生 炎症可以引起间皮细胞呈乳头状、腺管状或实片状结构,易误为腺癌。

5. 淋巴结的冷冻切片问题 主要目的是决定是否转移性肿瘤。镜下观察结构是否完整,是否有上皮样细胞,尤其是被膜下淋巴窦。肉芽肿的辨认非常重要,其中的上皮样细胞有可能被认为上皮性肿瘤。异位腺体有时会干扰诊断,在颈部等部位要考虑到此种情况的出现。

6. 鳞状细胞癌的辨认 高分化鳞状细胞癌伴角化时,由于角化物在冷冻切片上着色淡,出现类似腺腔样结构,很容易漏诊。

7. 印戒细胞的辨认 分化差的单个印戒细胞很难辨认,与炎症细胞容易混淆。在诊断为印戒细胞癌的消化道肿瘤,有时术中需要明确切缘是否有癌细胞时,最好同时取材明确的肿瘤部位组织做冷冻切片。

8. 富于黏液样物质的肿瘤 富于黏液样物质的肿瘤包括上皮性、间叶性的良性和恶性肿瘤,如黏液腺癌、神经纤维瘤、平滑肌肿瘤、黏液性脂肪肉瘤、黏液软骨肉瘤等。在冷冻切片中常常以黏液样物质为主,细胞成分很少。部分难以明确肿瘤性质和类型,建议此类情况做延迟诊断。

9. 骨基质、胶原纤维玻璃样变性与淀粉样物沉积 三者镜下均为红染无结构,同时冷冻可致组织收缩,造成与周围组织关系不明确,使三者难以区分,易造成错误判断,因此要着重观察红染物内及周围细胞的形态及排列。如骨肉瘤与骨瘤都有骨样基质,前者骨样基质和细胞排列紊乱;后者骨样基质常有一定方向排列。骨化性肌炎也需要与骨肉瘤鉴别,骨化性肌炎主要组织学特征是分层结构。淀粉样物可见于膀胱及喉的淀粉样物沉积症,也见于某些肿瘤的间质内,最常见的是甲状腺髓样癌,并作为诊断的重要依据。

10. 各部位异位、错构或胚胎残留组织的识别 如果对异位、错构或胚胎残留组织的识别不正确,有可能将其误认为肿瘤。常见的情况有:①子宫内膜异位,盆腔、腹股沟淋巴结、腹膜、结肠、阑尾等处均可见子宫内膜异位,出现于淋巴结内时易误诊为转移性腺癌;②颈部淋巴结有甲状腺、涎腺组织异位,特别是腮腺区淋巴结内涎腺组织异位较多见;③胃壁和肠壁有胰腺组织异位;④肺及甲状腺等组织中见软骨组织称为错构瘤。

11. 良性与恶性容易混淆的血管病变 ①肉芽组织中血管内皮增生肥大,有可能被认为是腺上皮而误诊为腺癌;②血管内皮细胞肿瘤包括良性、中间型及恶性,其中中间型的病理诊断无论是冷冻切片还是石蜡切片都很困难,难以明确时,应该选择延迟诊断。

12. 癌与肉瘤的鉴别 冷冻切片中,偶尔会遇到癌与肉瘤的鉴别问题,如乳腺淋巴瘤,瘤细胞呈列兵样排列,可能误为小叶癌。



七、冷冻切片诊断的注意事项

1. 冷冻切片诊断主要根据病理组织学,但是一定要结合临床资料,包括手术所见,病理医师必须要看大体标本,但是要立足于组织。

2. 手术中病理诊断关键要确定病变良性与恶性的性质,对于手术台上制订进一步手术方案有重要意义。但是,需要熟知各系统的肿瘤和瘤样病变的分类,还要了解一些肿瘤特殊类型,如形似恶性细胞特征,但实际上是良性肿瘤。当确定为恶性肿瘤但类型难定时,可书写报告为“恶性肿瘤,类型待定”。如果送检组织太少,或交界性疑难病例,可以作描述性诊断,实事求是地报告,待石蜡切片最后诊断。当要决定截肢或胰十二指肠肠根治等大手术时,如果没有足够的诊断依据和把握,决不能勉强诊断。

3. 关于手术中快速病理诊断的应用范围与病例的选择问题,病理医师要加强与手术医师的联系和沟通,使临床医师理解快速诊断是有一定局限性的。在有条件的医院,冷冻切片室最好设在手术室旁,这样有利于临床医师与病理医师讨论,提高手术中诊断的准确性。

4. 承担冷冻病理诊断的医师首先要具备扎实的石蜡切片诊断基础,需经过一定的冷冻切片诊断训练,熟悉冷冻切片中基本病变的辨认以及人为假象及其特点。

5. 要善于总结经验教训,不断提高诊断水平。

6. 冷冻病理报告的形式应采取纸质或电子报告方式,避免口误带来的潜在医疗风险。

7. 细针穿刺后冷冻切片诊断中存在陷阱。甲状腺细针穿刺后最常见的病变是出血与纤维化。令人担心的病变还包括梗死、核异型性、血管改变、包膜的假浸润及化生等。某些情况下,梗死与肿瘤性坏死可能混淆。

8. 化生性病变要熟知,良性病变基础上的恶性改变要仔细辨别,纤维组织中残留或增生的滤泡上皮也可能被误认为浸润性癌。

(韦立新)

第十章 口腔及涎腺疾病

第一节 口和口咽部黏膜病

一、扁平苔藓

口腔扁平苔藓(lichen planus)为与免疫反应相关的口腔黏膜炎症性病变。多见于颊黏膜,呈白色或灰白色条纹或斑块状等表现。好发于中年女性。

【诊断要点】①上皮多为过度不全角化;②棘层增生或萎缩,增生时上皮钉突不规则伸长呈锯齿状;③基底细胞液化、变性,基底膜不清晰;④黏膜固有层有密集的淋巴细胞浸润带,与深部结缔组织界限清楚。

【鉴别诊断】白斑、慢性盘状红斑狼疮(表 10-1)。

表 10-1 扁平苔藓、慢性红斑狼疮和白斑的鉴别

鉴别要点	扁平苔藓	红斑狼疮	白斑
临床特点	白色网纹为主	红色病变,周围放射状条纹	显著的白色斑块
角化层	不全角化为主	过度角化	混合角化
棘层	混合改变	萎缩为主	增厚为主
基底层	基底细胞液化变性	基底细胞液化变性	增生,基底膜完整
固有层	密集淋巴细胞浸润,不累及黏膜下层	炎症浸润更弥漫,血管变化明显	散在炎症细胞浸润

二、慢性盘状红斑狼疮

慢性盘状红斑狼疮(chronic discoid lupus erythematosus)是好发于面部皮肤和口腔黏膜的自身免疫性疾病。在口腔黏膜多发生于唇、颊黏膜,特别是外露部位的下唇或鼻梁两侧的皮肤,呈红斑样病损。

【诊断要点】①上皮表层可有过度角化或不全角化,有时可见角质栓塞;②棘层萎缩,有时可见上皮钉突增生、伸长;③基底细胞液化、变性,基底膜不清晰,上皮与结缔组织界面有纤维素样物质沉积;④上皮下结缔组织内有较多淋巴细胞浸润,胶原纤维水肿变性;⑤毛细血管扩张,管腔不整,管壁增厚,常可见透明血栓。

【鉴别诊断】扁平苔藓、白斑(见表 10-1)。

三、白斑

口腔白斑(leukoplakia)是口腔黏膜显著的白色斑块,可发生在口腔各部位,以颊、舌最为多见。多无自觉症状。呈乳白色或灰色,可与黏膜平齐或略高起。临床上分为均质和非均质性。白斑属于潜在恶性病变。

【诊断要点】①上皮增生,粒层明显,主要为棘层增生显著;②表层上皮可有过度角化或过度不全角化,或两者同时出现为混合角化;③固有层和黏膜下层有不同程度的淋巴细胞、浆细胞浸润;④上皮与结缔组织之间的基底膜清晰;⑤白斑伴有上皮异常增生时,根据上皮异常增生的



轻、中、重程度表明其癌变的潜能增加。

【鉴别诊断】扁平苔藓、慢性盘状红斑狼疮(见表10-1)。

四、红 斑

红斑(erythroplakia)是口腔黏膜上鲜红色、天鹅绒样斑块,临床上及病理上不能诊断为其他疾病者。50岁以上男性多见,可多发。病变界清,不高出黏膜面,鲜红色。有时为红白混杂的红白斑。

【诊断要点】①上皮萎缩;②固有层血管增生、扩张,与临床所见的红色相关;③伴有不同程度的上皮异常增生,多为重度异常增生或原位癌;④如果异常增生的细胞突破基底膜则应诊断为微浸润鳞状细胞癌或鳞状细胞癌。

五、复发性阿弗他溃疡

复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer)多发于女性,为口腔黏膜圆形或椭圆形的浅层溃疡,一般7~10日愈合,不留瘢痕,可复发。若溃疡大而深,累及深部小唾液腺,即为复发性坏死性黏膜腺周围炎;若伴有眼及生殖器的炎症性病变和全身性症状,则为白塞综合征。

【诊断要点】①早期黏膜上皮水肿,可见白细胞移出;②逐渐上皮溶解、破溃,形成表浅性溃疡;③溃疡表面为炎性渗出所形成的假膜;④上皮及其下方见密集的炎症细胞浸润,主要为中性粒细胞及淋巴细胞;⑤固有层胶原纤维水肿、变性、紊乱,毛细血管扩张充血。

复发性坏死性黏膜腺周围炎的病理变化还包括:①病变深在,侵犯黏膜下层;②小唾液腺腺泡组织破坏、消失,导管扩张、上皮增生;③结缔组织胶原纤维水肿、变性;④毛细血管扩张、充血。

白塞综合征的口腔溃疡还可见:①血管变化明显,管腔内有透明血栓,管周有类纤维蛋白沉积,血管壁炎症细胞浸润,内皮细胞肿胀;②胶原纤维肿胀、变性;③结缔组织内有大量淋巴细胞及浆细胞浸润。

【鉴别诊断】上述三种溃疡性病变之间需要鉴别,主要依据上述临床表现、溃疡深度和伴随的血管变化。

六、念珠菌病

念珠菌病(candidiasis)多为白色念珠菌引起。发生在口腔黏膜者通常分为三型:急性假膜性念珠菌病、慢性萎缩性念珠菌病和慢性增生性念珠菌病,本节只叙述后者。

【诊断要点】黏膜病变一般为亚急性或慢性炎症。①表层上皮为增厚的不全角化,角化层水肿,内有中性粒细胞浸润,常形成微小脓肿;②棘层上皮增生,基底膜部分被炎症破坏;③在角化层或上皮层的外1/3处有白色念珠菌的菌丝垂直侵入,PAS染色呈强阳性;④结缔组织中有大量炎症细胞浸润,毛细血管扩张、充血。

【鉴别诊断】口腔黏膜梅毒斑的病理表现与慢性增生性念珠菌病相似,鉴别主要依据病史和梅毒血清学检验。

七、口腔黑斑

口腔黑斑(oral melanoplakia)是口腔黏膜获得性、棕色或黑色良性病变,一般不伴黑色素细胞的增加。比较常见。下唇红、牙龈、颊黏膜和硬腭多见。单发或多发。一般为平坦、界清、圆形或椭圆形的斑块,棕色或黑色,颜色均匀,患者无明显症状,病变形态及颜色长期固定不变。

【诊断要点】①鳞状上皮形态正常,但基底层及副基底层的角质形成细胞内黑色素沉积,一



般无黑色素细胞数量的增加;②固有层浅层也可见色素及噬色素细胞;③固有层结缔组织通常无明显炎症。

【鉴别诊断】色素痣的痣细胞或吞噬色素细胞多位于固有层内;外源性色素沉着多沉积在固有层;系统性疾病导致的色素沉着有相关的系统病史。

八、口腔黏膜下纤维化

口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis)是与咀嚼槟榔相关的口腔黏膜疾病。好发于40岁以上的女性,最多见于颊、腭部。可表现为白色病变,发展至一定程度时黏膜下可形成纤维性索条,严重者黏膜呈木板状,运动受限。

【诊断要点】黏膜固有层及黏膜下层纤维性变性,胶原纤维粗大、紊乱,呈玻璃样变性,血管狭窄、管腔闭塞,可有不同程度炎症细胞浸润。组织变化分为4期:①最早期:胶原纤维水肿伴中性粒细胞浸润;②早期:上皮下出现一条胶原纤维玻璃样变性带,并见淋巴细胞浸润;③中期:胶原纤维中等程度水肿,玻璃样变性;④晚期:胶原纤维完全玻璃样变性,炎症细胞主要为淋巴细胞和浆细胞(图10-1)。

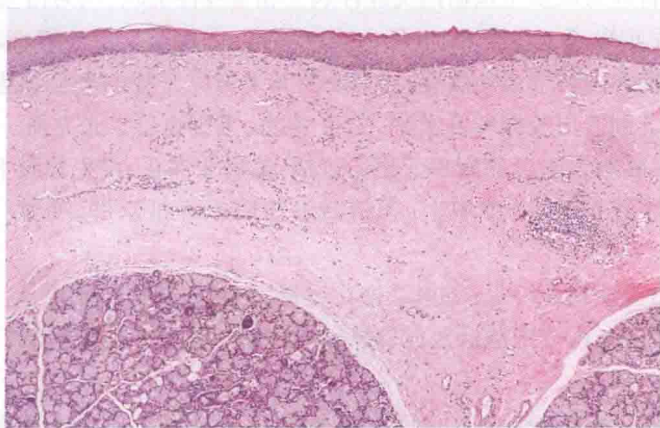


图10-1 口腔黏膜下纤维化

黏膜上皮变薄,固有层及黏膜下层见均质化的胶原纤维,局部见淋巴细胞浸润

【鉴别诊断】硬皮病无咀嚼槟榔史,淀粉样变刚果红染色阳性。

九、天疱疮

天疱疮(pemphigus)是以桥粒蛋白为抗原的自身免疫性大疱性疾病。累及口腔黏膜的常为寻常性天疱疮。可发生于口腔黏膜各个部位,以软腭、颊、龈最为常见。疱壁透明而薄,疱破后糜烂面扩大,可有周缘扩展现象。口腔黏膜还可见慢性增殖性天疱疮,病程较长。

【诊断要点】①棘层上皮细胞松解,上皮内疱形成;②疱底部位可见结缔组织乳头层呈绒毛状突起,其表面为单层的基底细胞;③刮取疱底组织涂片检查,吉姆萨或苏木素-伊红染色,可见松解的天疱疮细胞;④直接免疫荧光染色,可见上皮棘细胞层呈网状荧光,松解的棘细胞膜呈环状荧光。

口腔黏膜慢性增殖性天疱疮的诊断要点是黏膜上皮增厚,上皮深部可见棘层松解形成的裂隙,有时见嗜酸性微脓肿形成。

【鉴别诊断】类天疱疮的疱为上皮下疱;慢性增殖性天疱疮的病理变化与慢性增殖性化脓性皮病的口腔黏膜表现相似,鉴别主要依据后者伴有胃肠道病变如慢性结肠炎。



十、良性黏膜类天疱疮

良性黏膜类天疱疮(benign mucous membrane pemphigoid)是以上皮下疱形成为特点的自身免疫性疱性疾病。常见于中老年人的龈、腭黏膜,不侵犯口唇。也常见于眼结膜。疱壁较厚,无周缘扩展现象。疱破溃后溃疡面不扩大。

【诊断要点】①上皮与结缔组织之间分离,形成基底层下疱;②无棘层松解;③胶原纤维水肿,其间有大量淋巴细胞浸润;④直接免疫荧光染色:可见基底膜区域有免疫球蛋白或补体沉积,形成阳性基底膜荧光带。

【鉴别诊断】寻常性天疱疮主要表现为棘细胞层松解,上皮内疱形成,本病为上皮下疱。

十一、白色海绵状斑痣

白色海绵状斑痣(white sponge nevus)是一种少见的遗传性发育异常,由细胞角蛋白4和(或)角蛋白13基因突变造成。主要累及口腔黏膜,呈双侧对称分布的白色斑块,一般不需治疗。常于儿童及少年期发现,无自觉症状。口腔黏膜对称性白色斑块,表面皱褶状或绒状不规则增厚,软如海绵。

【病理】①棘细胞层增生,使上皮显著增厚;②表层过度不全角化伴水肿,棘层细胞普遍水肿而变透明,细胞膜清晰;③棘层细胞内见嗜酸性胞质浓缩,聚集在细胞核周围(图10-2),电镜下显示细胞核周围是缠绕成团的角蛋白丝;④上皮无异常增生,固有层可见散在炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】白色水肿的角化层较本病规则,棘层增生不如本病明显,无家族史。



图10-2 白色海绵状斑痣

上皮水肿,棘层细胞胞核周围嗜酸性着色,外围水肿

十二、肉芽肿性唇炎

肉芽肿性唇炎(cheilitis granulomatosa)是病因不明的慢性反复发作的肉芽肿性疾病,多在青春期后出现唇部肿胀,以上唇肥厚为主要特点。伴面神经麻痹和(或)沟纹舌者为梅-罗综合征。

【诊断要点】①病变区上皮无明显变化或轻度增生;②典型病变见固有层及黏膜下层有由上皮样细胞、淋巴细胞及浆细胞组成的结节样聚集,结节内可见血管,有时还可见多核巨细胞;③不典型病变无上皮样细胞和多核巨细胞,仅见血管旁淋巴细胞或浆细胞浸润灶,结缔组织水肿。

【鉴别诊断】口腔黏膜结核常形成溃疡,病变中可见凝固性坏死;结节病与肉芽肿性唇炎难以鉴别,但常伴身体其他处类似病变。上述两种疾病不伴梅-罗综合征表现。

第二节 口和口咽部肿瘤

一、鳞状细胞乳头状瘤

鳞状细胞乳头状瘤(squamous cell papilloma)是口腔上皮的疣状、局灶性的良性增生。常见于腭、唇、舌和牙龈黏膜,表面呈结节、乳头状或疣状。



【诊断要点】①病变为外生性,增生的复层鳞状上皮呈指状突起,其中心为血管结缔组织;②表层上皮通常有不全角化或过度角化,也可能无角化;③棘细胞层不同程度增生,基底层增生可较明显,可见较多的核分裂,但不见明显细胞非典型性和病理性核分裂;④固有层炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】纤维上皮息肉也为疣状增生,但增生的成分主要为上皮下纤维组织。

二、原位癌

原位癌(carcinoma in situ)是黏膜上皮全层细胞发生非典型性改变的口腔癌前病变,临床上常表现为口腔黏膜白斑、红斑或红白斑。

【诊断要点】①口腔上皮全层或几乎全层均表现为非典型性细胞,可出现各种上皮异常增生的细胞学表现,失去正常的分层及排列特点;②上皮有完整的基底膜,病变细胞未侵及上皮下结缔组织(图 10-3);③固有层可有不同程度的炎症细胞浸润。

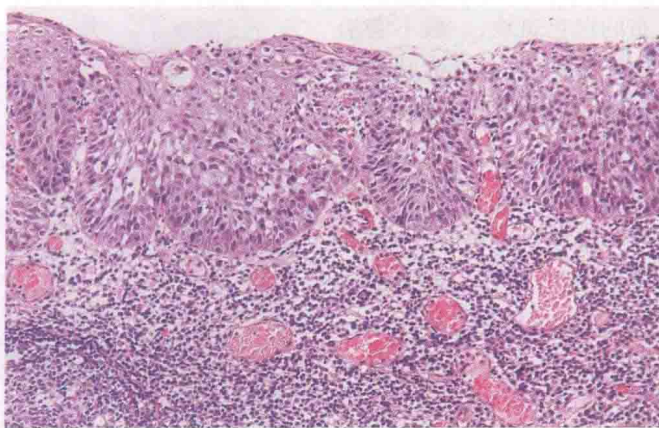


图 10-3 原位癌

异常增生细胞累及上皮全层,基底膜完整

【鉴别诊断】微浸润鳞状细胞癌已突破基底膜浸润上皮下结缔组织,而原位癌基底膜完整。

三、鳞状细胞癌

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)多见于男性,40 岁以上好发,50~60 岁最多见。常见于舌、牙龈、颊、唇、腭、口底等。早期多表现为非均质性白斑、红斑,糜烂和溃疡。多数病变为明显的溃疡或菜花状肿物,少数为硬结。切面灰白色,实性,界限不清。肿物较大时可出现坏死、液化。

【诊断要点】①异常增殖的鳞状细胞突破基底膜向结缔组织浸润生长,常形成角化珠及细胞间桥;②大部分口腔鳞状细胞癌为高分化,低分化者较少;③未侵犯黏膜下层者称为微浸润鳞状细胞癌或鳞状细胞癌早期浸润;④根据肿瘤细胞的角化程度,肿瘤细胞异型性的程度可分为高分化鳞状细胞癌、中分化鳞状细胞癌和低分化鳞状细胞癌。

【鉴别诊断】角化棘皮瘤罕见,多发生在上唇,外形呈火山口状。病变累及范围较小,细胞分化好;假上皮瘤样增生细胞分化良好,上皮细胞团基底膜完整,无实际的浸润性生长;坏死性唾液腺化生多见于腭部,有溃疡形成,表面上皮常有假上皮瘤样增生,深部唾液腺中的鳞状细胞化生常保持腺小叶轮廓,可见唾液腺导管及残存的黏液细胞,无病理性核分裂。低分化鳞状细胞癌应与肉瘤、黑色素瘤和神经内分泌癌等相鉴别,后三者表达相应的特殊抗原,采用免疫组化染色有助于鉴别。



四、疣状癌

疣状癌(verrucous carcinoma)是一种非转移性的高分化鳞状细胞癌的亚型,以外生性、疣状生长和边缘推压为特征。常见于老年男性下唇。早期为界限清楚的白色角化斑块,逐渐发展成钝的乳头状或疣状,表面突起。

【诊断要点】①特征为高分化角化上皮外生性生长,形成许多乳头状突起,突起之间为不全角化物所充填;②细胞不典型性轻微,与下层结缔组织交界处有局部破坏性推进缘;③炎症反应明显,可浸润至癌组织中;④组织深部出现分散的浸润性癌细胞团,应按鳞状细胞癌进行分类和处理。

【鉴别诊断】疣状增生和鳞状上皮乳头状瘤病变相对较小,无浸润性生长。

五、颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤(granular cell tumor)在全身各部位均可发生,最常见于舌、唇、龈、软腭、口底、悬雍垂等处也可发生。30~60岁稍多见。生长缓慢,无明显症状。肿瘤较小,界限较清楚,但常无明显包膜。

【诊断要点】①由片状排列含较大颗粒的细胞构成。胞质丰富,含PAS阳性物质;表面上皮常见假上皮瘤样增生(图10-4)。②细胞核小而深染。细胞界限清楚。③肿物界限不清,与横纹肌有过渡关系。④表面被覆的鳞状上皮常常呈假上皮瘤样增生。⑤多数病例的肿瘤细胞表达S-100蛋白、CD57。

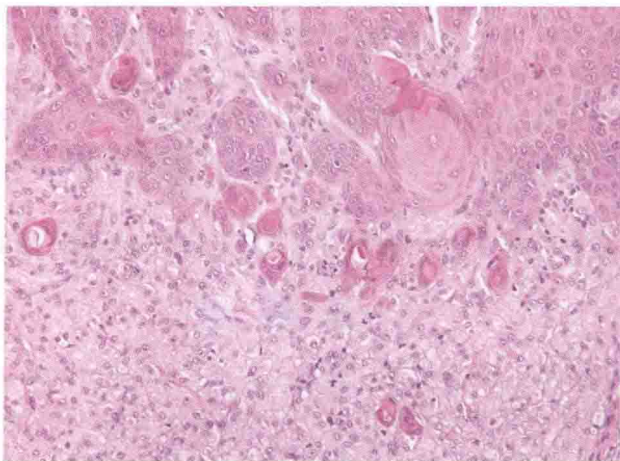


图10-4 颗粒细胞瘤

表面上皮假上皮瘤样增生,深部为体积大的颗粒细胞

【鉴别诊断】先天性牙龈瘤,发生在新生儿的牙槽嵴。

六、血管畸形

血管畸形(vascular malformation)是胚胎时期血管形态发生的异常。头颈部较多见,大多数累及皮肤和皮下组织的血管畸形出生时即明确可见。在组织学上大体可分为毛细血管畸形、静脉畸形和动静脉畸形三种或上述三种类型的混合。

【诊断要点】①毛细血管畸形表现为毛细血管扩张和(或)毛细血管数量增加。血管被覆扁平、不活跃的内皮,无核分裂。②静脉畸形最常见,以增大、扩张的静脉管道为特征,可见相互连接的裂隙样管腔,有扁平的内皮细胞,无分裂活性。管壁有数量不等的平滑肌(相对于管腔的直径还是显得少),管腔充以红细胞。血管内常见血栓,可发生机化和钙化;血管球静脉畸形表现



为数层或巢状排列的圆形或椭圆形、含丰富嗜酸性胞质的血管球细胞围绕薄壁裂隙样静脉。
③动静脉畸形可表现为增加的毛细血管、静脉和动脉,疏松分布在纤维性或纤维黏液性背景中;或者是增大的静脉和中等大小弯曲的动脉紧密排列。

【鉴别诊断】血管瘤和血管内皮瘤的内皮细胞均有增殖活性,血管畸形的内皮细胞无分裂活性。

七、淋巴管畸形

淋巴管畸形(lymphatic malformation)是胚胎时期淋巴管形态发生的异常,也称淋巴管瘤(lymphangioma)。多见于儿童及青少年,舌最好发,常引起受累组织的畸形。

【诊断要点】①病变主要由扩张的淋巴管管腔构成,内衬内皮细胞,可以是毛细管型或海绵状,内含有淡嗜伊红的淋巴液并含有少许成熟的淋巴细胞;②舌部淋巴管瘤常常位于固有层乳头中,直接与表面上皮接触,有时管腔扩张将上皮压迫得很薄,并向表面突出呈乳头状;③较大的淋巴管可有非常薄的、不完整的平滑肌层,周围的疏松结缔组织间质有不同程度的淋巴细胞浸润,常有显著的淋巴滤泡形成;④颈部的囊性水瘤是腔隙较大的淋巴管畸形;⑤淋巴管畸形的内皮细胞表达 D2-40、vWF 和 CD31,层粘连蛋白强阳性。

第三节 口腔和口咽部其他病变

一、纤维上皮息肉

纤维上皮息肉(fibroepithelial polyp)为口腔黏膜发生的外突性肿物。多见于颊、唇、舌等。病变大小不一。肿物有蒂或无蒂,颜色暗红色,质较韧或实性。有时为分叶状。

【诊断要点】①病变主要由较致密的纤维组织构成;②胶原纤维纵横排列,与正常组织间无明显界限;③一般成纤维细胞较少,亦可较多并可见多核成纤维细胞;④表面被覆的复层鳞状上皮可见过度角化。

【鉴别诊断】纤维瘤有包膜,为真性肿瘤;纤维上皮息肉为非肿瘤性增生。

二、牙龈瘤

牙龈瘤(epulis)为牙龈局限性慢性炎症性增生,一般存在创伤和菌斑、牙石等慢性刺激因素,而非真性肿瘤。多见于上前牙区牙间乳头。女性较男性多见,可表现为质软、紫红色包块,似肉芽组织,易出血,也可为粉红色,与正常牙龈颜色相似,质地较硬。

【诊断要点】①肉芽组织内见较多炎症细胞浸润,血管内皮细胞增生呈片状或者见大量薄壁中小血管,称为血管性牙龈瘤;②较明显的成熟纤维组织增生伴炎症细胞浸润,可见骨化、钙化及牙骨质小体样结构,称为纤维性牙龈瘤;③灶性多核巨细胞,不同程度的出血,其间为比较成熟的纤维结缔组织,称巨细胞牙龈瘤。

【鉴别诊断】龈纤维瘤病和药物性牙龈增生常累及多个牙龈,且后者有药物服用史;龈神经纤维瘤病也累及多处牙龈,病变范围更大,为神经纤维性增生,S-100 蛋白染色多阳性。

三、放线菌病

放线菌病(actinomycosis)多累及面部或颈部软组织。早期症状为牙关紧闭或一侧颈部出现暗紫色肿胀硬结。约2个月后形成多发性脓肿及瘘管,排出的脓液中可找到硫黄颗粒。可侵犯颌骨。

【诊断要点】①主要表现为炎症和脓肿,其中可见泡沫样细胞。②炎性肉芽组织或脓肿内可见硫黄颗粒,呈圆形或分叶状,由菌体及菌丝组成。菌丝在边缘部呈放射状,菌丝顶部呈杵状体



样结构。③菌团周围有大量中性粒细胞环绕,再外有上皮样细胞、巨细胞及嗜酸性粒细胞散在其中。④最外层为致密的纤维结缔组织。

【鉴别诊断】放线菌团存在时易与其他非特异性化脓性炎症鉴别。

四、淀粉样变

淀粉样变(amyloidosis)是淀粉样物质在组织中沉积所致。有系统性和局部性、原发性和继发性之分。口腔的淀粉样变多为原发性,以累及舌组织为主,也见累及唾液腺和黏膜者。多发性骨髓瘤可伴有舌淀粉样变。病变部位不同程度肿大、变硬。

【诊断要点】①黏膜固有层、肌层部出现均质、淡嗜伊红无定型物沉积。病灶处正常结构消失,血管周围或血管壁病变常较明显。②刚果红染色呈红色,若用偏光显微镜观察,可见到苹果绿色的双折射物。甲基紫染色淀粉样物质染成紫红色。硫黄素T染色可见阳性荧光。③电镜下淀粉样物质呈特征性的纤维性结构。

【鉴别诊断】刚果红染色阳性可以与局限性硬皮病、口腔黏膜下纤维化鉴别。

五、疣状黄瘤

疣状黄瘤(verruciform xanthoma)是以吞噬类脂质细胞在口腔黏膜乳头层聚集为特点的瘤样病变。多发生在牙龈、牙槽黏膜,偶有多发,无自觉症状。病变高于或低于正常黏膜面,呈斑块状、颗粒状、疣状或乳头状,颜色从灰白至红色不等。病变一般界限清楚,直径在0.1~2.0cm之间。

【诊断要点】①上皮呈疣状或乳头状增生,表面过度角化;或上皮向深部结缔组织增生。②上皮表面多呈反复深陷折叠,构成裂隙样间隙,内有角化物填充。③钉突延长,但无上皮异常增生。钉突间结缔组织乳头内充满胞质丰富的泡沫细胞,胞体呈圆形或多边形,界清,核小而固缩,位于细胞中央,此即所谓黄瘤细胞(图10-5)。④深部固有层泡沫细胞较少,有不同程度的炎症细胞浸润。⑤黄瘤细胞 α_1 -AT和 α_1 -ACT免疫染色阴性。病变上皮中可见较多朗格汉斯细胞。



图10-5 疣状黄瘤

增生上皮钉突间的固有层结缔组织内见黄瘤细胞

【鉴别诊断】疣状增生、乳头状瘤等不含黄瘤细胞。

六、嗜酸性淋巴肉芽肿

嗜酸性淋巴肉芽肿(eosinophilic lymphogranuloma)为原因不明的淋巴组织增生伴嗜酸性粒



细胞浸润的疾病,也称木村病。多见于年轻人的腮腺、下颌下腺区皮肤及皮下组织。皮肤可有瘙痒、色素沉着。外周血中常见嗜酸性粒细胞计数增多。

【诊断要点】皮肤及皮下组织、淋巴结、邻近腺体及肌组织均可受累。主要表现为:①淋巴组织增生,可形成淋巴滤泡,滤泡中心可见嗜酸性物质沉积;②病变中弥散性嗜酸性粒细胞浸润,可形成嗜酸性脓肿;③血管增生、内皮细胞肿胀;④病变后期出现纤维化,炎症细胞成分减少。

七、坏死性唾液腺化生

坏死性唾液腺化生(necrotizing sialometaplasia)是病因不明且有自愈倾向的唾液腺良性病变,多发生于硬、软腭交界处。特征为黏膜表面火山口样溃疡,可深达骨面,也可呈发红的肿块。6~8周可自愈。手术创伤后亦可出现。

【诊断要点】①溃疡周围上皮可呈假上皮瘤样增生;②腺泡破坏、消失、黏液溢出,腺小叶坏死,但腺小叶轮廓尚存;③腺导管可见明显的鳞状细胞化生,形成上皮条索或上皮岛(图10-6),可有较明显的核分裂,但无病理性核分裂,一般细胞核无非典型性;④腺体内弥散的炎症细胞浸润;⑤涉及腺体的活检术、累及唾液腺其他种类手术的术后均可出现上述类似病变。

【鉴别诊断】鳞状细胞癌不形成腺小叶样结构,呈浸润性生长,可出现病理性核分裂;黏液表皮样癌呈多囊性浸润性生长,高分化者有较多的黏液细胞,中低分化者浸润性生长明显,不呈单个小叶样生长。

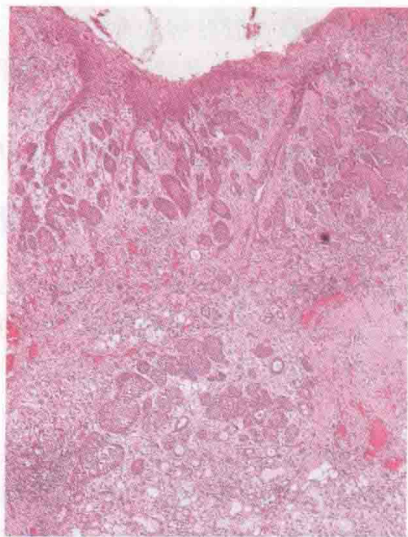


图10-6 坏死性唾液腺化生
黏膜上皮假上皮瘤样增生,黏膜下层见化生的鳞状上皮团

八、黏液囊肿及舌下囊肿

黏液囊肿及舌下囊肿(mucocele and ranula)主要多

见于唇黏膜,其次为颊、口底、舌部及腭部黏膜。多在1cm以下。发生在口底部位的囊肿与舌下腺及颌下腺相关,又称舌下囊肿或蛤蟆肿。

【诊断要点】①外渗性黏液囊肿:黏液外溢进入结缔组织中,黏液被炎性肉芽组织或纤维结缔组织包围,无上皮衬里,大多为此型;②黏液潴留囊肿:特点为内衬扁平或假复层柱状上皮细胞,常可见唾液腺导管通向囊腔,相互移行。

【鉴别诊断】有时吞噬细胞聚集可类似于腺泡细胞癌,但吞噬细胞为CD68阳性。

九、鳃裂囊肿

鳃裂囊肿(branchial cleft cyst)又名淋巴上皮囊肿,属于发育性囊肿或获得性囊肿。位于颈上部下颌角附近。多在青春期出现肿块,界限清楚且活动,无明显症状。

【诊断要点】①囊壁内衬复层鳞状上皮,也可含有假复层柱状上皮;②纤维性囊壁内有大量淋巴样组织并形成淋巴滤泡;③囊肿内为黄绿色或棕色清亮液体,或黏液样、胶样物;④第一鳃裂囊肿的囊壁内缺乏淋巴样组织(多位于下颌角以上和腮腺区)。

【鉴别诊断】艾滋病相关唾液腺囊性淋巴样增生间质内有多个含淋巴样组织的囊性病变,AIDS病史也有助于鉴别。

十、皮样和表皮样囊肿

皮样和表皮样囊肿(dermoid and epidermoid cyst)的囊肿大小不一,常发生在皮下或黏膜下



或发生在口底、舌下区或颈部正中区。囊肿界限清,生长慢,触之韧。位于下颌舌骨肌之上时可使舌抬高,导致语言或呼吸困难。

【诊断要点】肉眼见:圆形、椭圆形或不规则形,囊壁薄(皮样囊肿可较厚),囊内为黄白色皮脂样物或豆渣样物。镜下见:①囊肿壁由复层鳞状上皮衬里,角化层朝向囊腔面,粒层明显,一般无钉突或可见短钉突,囊腔内见红染角化物;②囊壁为成熟纤维结缔组织;③有皮肤附属器者为皮样囊肿,反之为表皮样囊肿;④囊肿可破裂,使内容物直接与结缔组织接触,引起炎症及异物巨细胞反应。

十一、甲状舌管囊肿

甲状舌管囊肿(thyroglossal cyst)以青少年多见。囊肿多位于颈部中线皮下,表面光滑,界清,可有波动感,可随吞咽而上下移动。感染时可形成窦道,排出脓性渗出物。

【诊断要点】肉眼见:完整摘除的囊肿呈圆形,囊壁内面光滑,内含清亮浆液或黏液。镜下见:①发生在舌骨水平以上者,常内衬复层鳞状上皮;位于舌骨水平以下者常为纤毛柱状上皮,同一囊肿内可见不同类型的上皮衬里。②囊壁纤维组织中有时可见甲状腺组织、淋巴样组织、黏液细胞和黏液腺体等。③发生感染时上皮可增生或连续性中断,有时上皮消失。④囊壁纤维组织中有炎症细胞浸润。

第四节 唾液腺疾病

一、慢性硬化性唾液腺炎

慢性硬化性唾液腺炎(chronic sclerosing sialadenitis)是唾液腺组织含较多IgG4阳性浆细胞的炎症细胞浸润、腺实质萎缩、最终发生纤维化的炎症性疾病。多数在颌下腺,单、双侧均可发病。表现为硬性肿物,不易与肿瘤区别。可有进食疼痛,可伴泪腺肿大和IgG4相关自身免疫性胰腺炎等。

【诊断要点】①腺小叶内外,特别是导管、腺泡周围淋巴细胞和浆细胞浸润,形成形态不规则的有地图样生发中心的淋巴滤泡。②腺体间质有明显的纤维化、腺泡萎缩。病变发展至一定阶段时,可见小叶间结缔组织增厚,含活跃的成纤维细胞、淋巴细胞和浆细胞,有时见嗜酸性粒细胞。③炎症、纤维化和腺实质萎缩逐渐加重,可见闭塞性静脉炎。腺小叶结构通常存在。可见导管周围纤维化、上皮增生和鳞状细胞化生及黏液细胞。④免疫组化见IgG4阳性细胞多于50个/高倍镜视野,与IgG阳性细胞的比值大于0.5。

【鉴别诊断】较多的IgG4免疫组化阳性细胞有助于与普通慢性唾液腺炎鉴别。

二、慢性阻塞性唾液腺炎

慢性阻塞性唾液腺炎(chronic obstructive parotitis)是多种原因导致的腺体导管阻塞所致的腺体炎症。多由于唾液腺导管结石引起。颌下腺及腮腺好发。患者唾液腺肿大,有酸胀感,进食时加重,挤压患部有浑浊样唾液流出。影像学检查可见导管扩张、结石。

【诊断要点】①早期导管周围有炎症反应,结缔组织水肿,淋巴细胞、浆细胞浸润、血管扩张充血,导管系统扩张,管壁上皮细胞变性,管腔内有嗜伊红唾液沉积物;②晚期纤维组织增生,且玻璃样变性导致管腔狭窄,腺泡大部破坏消失,仅存导管,唾液腺为修复的纤维组织取代;③有时可见结石。

【鉴别诊断】慢性硬化性唾液腺炎不含导管结石,导管系统扩张不明显。



三、淋巴上皮性唾液腺炎和舍格伦综合征

淋巴上皮性唾液腺炎(lymphoepithelial sialadenitis)是以唾液腺组织明显的间质淋巴细胞浸润、腺体实质萎缩和淋巴上皮病变形成为特征的自身免疫性病变。该病与舍格伦综合征(Sjögren syndrome)的关系密切,后者的唾液腺改变即为淋巴上皮性唾液腺炎。多见于中年女性,表现为口干、龋齿增多等。可伴有类风湿关节炎等全身性疾病。

【诊断要点】①腺体内可见淋巴细胞及组织细胞增生浸润,病变多从小叶中心开始;②淋巴细胞浸润于腺泡之间,严重者可见腺泡破坏或消失,小叶轮廓一般仍保留,一般无纤维增生;③小叶内导管上皮增生,形成“上皮岛”;④唇腺病理变化与大唾液腺相似,每50个以上的淋巴细胞为一个浸润灶,一般2个以上浸润灶具有诊断意义;⑤淋巴组织成分及上皮成分均可恶变。

【鉴别诊断】慢性唾液腺炎多有明显的纤维组织增生,浸润细胞多为混合性。

四、多形性腺瘤

多形性腺瘤(pleomorphic adenoma)是由上皮、黏液样、软骨样成分构成的形态上具有多形性的肿瘤。腮腺、腭腺最多见。肿瘤无痛性缓慢生长,结节状或圆形,活动。多有完整包膜。剖面实性、灰白色,可见部分区域胶冻样、半透明,也可见浅蓝色软骨样区。可见囊性区、出血及钙化。

【诊断要点】镜下见:①肿瘤由上皮成分、黏液样组织和软骨样组织构成;②上皮成分由腺上皮和肌上皮细胞构成,腺上皮细胞呈立方状,排列成管状,管腔周围为肌上皮细胞;③肌上皮细胞可呈梭形或星状,胞质透明状,浆细胞样或梭形,片状或弥散分布;④上皮成分一般无细胞的异型性,核分裂少见,可发生鳞状细胞化生;⑤黏液样成分及软骨样组织可多可少,多与肌上皮细胞相延续;⑥肿瘤中还可可见骨化、钙化、脂肪组织及出血和玻璃样变等。

【鉴别诊断】①肌上皮瘤无腺管、无软骨组织,黏液样组织少;②腺样囊性癌浸润性生长,一般不形成黏液软骨样组织;③恶性多形性腺瘤含有多形性腺瘤成分,也含有癌或肌上皮癌的成分;④基底细胞腺瘤的上皮成分多由基底膜与肿瘤间质分开,无黏液软骨样组织。

五、肌上皮瘤

肌上皮瘤(myoepithelioma)是几乎全部由具有肌上皮分化特点的细胞构成的良性唾液腺肿瘤。较少见,主要见于腮腺和腭部。无痛性缓慢生长。

【诊断要点】肉眼见:圆形或结节状肿瘤,可有包膜。切面灰白或淡黄色,可见出血。镜下见:①肿瘤性肌上皮细胞可为浆细胞样、梭形细胞、透明细胞,也可为立方形或圆形的上皮样细胞。②浆细胞样肌上皮细胞片块状或散在分布;梭形细胞似平滑肌,束状或漩涡状排列;透明细胞样和立方形肌上皮细胞多排列成片。③肿瘤中常以某种肌上皮细胞成分为主,也可数种细胞混合存在。④可见黏液样区,但不形成软骨样组织。⑤无腺管样结构或腺管样结构区占肿瘤10%以下。⑥肿瘤至少表达一种肌上皮标志物。

【鉴别诊断】①以浆细胞样细胞为主的肌上皮瘤有时需与浆细胞瘤鉴别,后者不表达肌上皮标志物;②梭形细胞肌上皮瘤有时需与平滑肌瘤鉴别,后者少发生于唾液腺,细胞核多呈杆状,不表达GFAP和S-100蛋白;③神经纤维瘤不表达肌上皮标志物。

六、基底细胞腺瘤

基底细胞腺瘤(basal cell adenoma)是基底样细胞构成的良性肿瘤。多见于老年男性,大、小唾液腺均可发生。肿瘤无痛性缓慢生长,亦可出现疼痛。一般界限清楚,可活动。肿瘤直径多在2~3cm,一般有完整包膜。剖面实性,灰白或灰黄色,可见囊性区。



【诊断要点】①肿瘤由较单一的基底样细胞构成,大小一致,胞质较少,细胞为圆形或梭形。②肿瘤团外围的细胞核深染,呈栅栏状排列;肿瘤团中央的细胞稍大,核染色较浅。③根据肿瘤细胞的排列特点可分为实性型、小梁型、管状型和膜性型,后者有厚的基底膜样物质围绕肿瘤细胞团块,此型可伴头皮圆柱瘤或毛发上皮瘤并有家族史,罕见情况下可见腺样囊性型(图 10-7)。④肿瘤间质为纤维组织,常有 S-100 蛋白强表达。⑤腺上皮细胞 EMA 及 CK 阳性;肌上皮细胞 vimentin、actin、SMA 或钙调蛋白阳性。

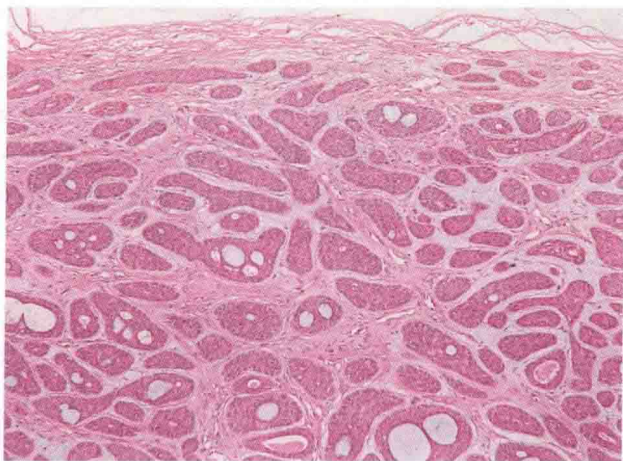


图 10-7 基底细胞腺瘤

肿瘤包膜薄,肿瘤细胞形成小梁,局部细胞筛状排列

【鉴别诊断】①多形性腺瘤中肌上皮细胞与黏液软骨样组织过渡,上皮成分与间质界限不明显;②管状腺瘤间质水肿,毛细血管扩张,珠子样肿瘤细胞双层排列;③基底细胞腺瘤和腺样囊性癌均有浸润性生长。

七、Warthin 瘤

Warthin 瘤(Warthin tumor)是内层为柱状嗜酸性细胞、外层为较小的基底细胞构成的囊性腺样、常常含乳头状结构、间质为不等量含滤泡的淋巴样组织的肿瘤,也称腺淋巴瘤。常见于老年患者腮腺。生长缓慢,较柔软或有囊性感。切面多为暗红色,可见内含黏液、胶冻样物或干酪样物的小囊腔。

【诊断要点】①肿瘤由上皮成分和淋巴样成分构成。②肿瘤形成大小不一的囊腔,其表面衬覆假复层排列的柱状细胞和立方细胞,其中柱状细胞靠近腔面,排列整齐,立方细胞靠近间质。两种细胞的胞质为嗜酸性,可见细小的颗粒。③上皮细胞常形成乳头突入囊腔。④上皮成分可见鳞状细胞、黏液细胞及皮脂腺细胞化生。⑤间质为淋巴样组织,可多可少,并可形成淋巴滤泡,其间可见其他炎症细胞。

【鉴别诊断】①嗜酸细胞瘤无明显淋巴样成分和双层上皮细胞排列;②皮脂淋巴腺瘤和淋巴上皮囊肿无典型嗜酸性双层细胞。

八、嗜酸细胞瘤

嗜酸细胞瘤(oncocytoma)是少见的由胞质内含大嗜酸性颗粒的细胞构成的肿瘤。多发生于老年人腮腺,无痛性缓慢生长。

【诊断要点】肉眼见:肿物圆形、卵圆形或分叶状,有包膜。剖面浅黄色或暗红色,可见小囊腔。镜下见:①瘤细胞体积较大,呈圆形或多边形,细胞界限清楚。胞质丰富,含嗜伊红颗粒;胞核圆形,可见核仁或双核细胞。②瘤细胞排列成片状、小梁状或管状。部分区域可见透明细胞。



③间质为纤维组织并可见散在的淋巴组织。④免疫组化染色:瘤细胞线粒体抗原强阳性。

【鉴别诊断】①嗜酸性细胞增生症常为多灶,无包膜;②腺淋巴瘤含囊腔及丰富的淋巴样间质。

九、囊 腺 瘤

囊腺瘤(cystadenoma)是以含内衬上皮的多囊性结构为特点的肿瘤。腮腺及腭部多见,少数发生于磨牙后区。20~50岁多见。肿物界清但无包膜。剖面灰白色或淡黄色,有大小不等的囊腔,可见乳头状突起,囊腔内含胶冻样物。

【诊断要点】可分为乳头状囊腺瘤和黏液性囊腺瘤:①乳头状囊腺瘤由多个囊性结构构成。囊腔内见有结缔组织轴的乳头状突起,表面细胞为立方形,其间分布黏液细胞。部分区域可见立方形细胞为多层或成团块状。肿瘤无包膜。②黏液性囊腺瘤的囊腔衬里上皮为黏液细胞和杯状细胞,肿瘤亦无包膜,与周围组织界不清(图10-8)。③囊腺瘤的间质为结缔组织,可见炎症细胞浸润。

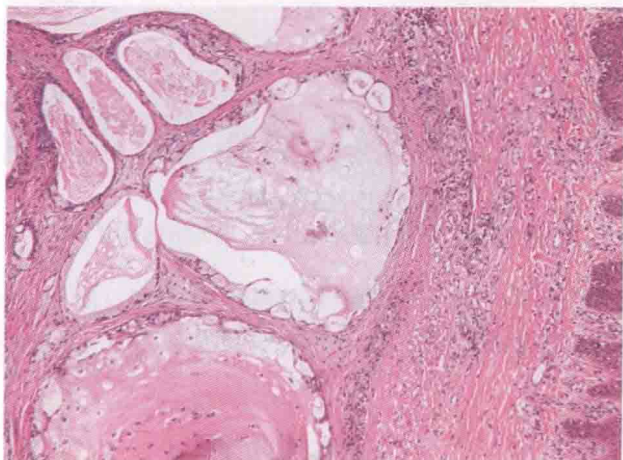


图10-8 囊腺瘤

黏液细胞型,黏膜下见多个衬覆黏液细胞的囊腔

【鉴别诊断】腺淋巴瘤含丰富的淋巴样间质;囊腺癌呈浸润性生长,细胞有非典型性和较多的核分裂。

十、腺泡细胞癌

腺泡细胞癌(acinic cell carcinoma)是含有向浆液性腺泡细胞分化、胞质含酶原颗粒细胞的唾液腺上皮性恶性肿瘤。多见于腮腺。肿瘤生长缓慢,少数生长快,伴疼痛。肿瘤可有不完整包膜,剖面黄白色,质脆,可见出血、坏死和囊性变。

【诊断要点】①典型肿瘤细胞圆形或多边形,无明显异型性。胞质有嗜碱性颗粒,胞核较小,深染。此外还可见透明细胞、空泡细胞、闰管样细胞和较大的非特异性腺细胞。肿瘤往往以其中一种细胞为主。②肿瘤细胞排列形成的结构包括实性型、细胞间有较多微小囊性腔隙的微囊型、含乳头的乳头状囊性型和类似于甲状腺滤泡的滤泡型。各种类型可混合存在。细胞团间为纤细的纤维组织。③肿瘤细胞可呈透明细胞样,有的肿瘤间质含较多的淋巴样组织。④部分肿瘤可出现高级别转化,往往为分化低的癌。⑤呈腺泡细胞分化者PAS染色阳性(抗淀粉酶消化)。

【鉴别诊断】①黏液表皮样癌,中间细胞较多的黏液表皮样癌可类似于腺泡细胞癌,但可找到表皮样分化,淀粉酶消化PAS染色阴性;②透明肌上皮为主的上皮-肌上皮癌、肌上皮癌有肌



上皮抗原表达,嗜酸性腺瘤部分细胞 p63 阳性,细胞内颗粒线粒体染色阳性;③转移肾透明细胞 CD10 和 vimentin 阳性;④转移性甲状腺癌表达甲状腺球蛋白和 TTF-1。

十一、黏液表皮样癌

黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)是由不同比例的黏液细胞、中间细胞、表皮样细胞构成的恶性肿瘤。多见于腮腺、腭及磨牙后区。儿童及青少年女性亦较多见。高分化者生长缓慢;低分化者生长快,可出现疼痛、溃疡及神经受累的情况。高分化者可界限较清,无完整包膜,切面有大小不等的囊腔,内含黏液;低分化者界限不清,侵及周围组织,切面实性成分多。

【诊断要点】①肿瘤由黏液细胞、鳞状细胞和中间细胞构成。黏液细胞高柱状,胞质透明;鳞状细胞成团分布,角化珠不多见;中间细胞体积小,胞质少,似鳞状上皮的基底细胞。②黏液细胞和表皮样细胞占 10% 以上,排列成片,常见乳头突入的囊腔和间质黏液湖。此种为高分化。③低分化者以表皮样细胞和中间细胞为主,黏液细胞低于 10%,排列成片或实性上皮团,常见核分裂,细胞异型性明显。④中分化者介于高分化和低分化者之间,以中间细胞和鳞状细胞为主,异型性不明显,黏液细胞高于 10%。⑤变异型包括硬化性伴嗜酸细胞浸润、嗜酸细胞型、透明细胞型和梭形细胞型。⑥PAS 染色、黏液卡红或阿辛蓝(alcian blue)染色对于鉴别黏液细胞较重要。

【鉴别诊断】低分化者与鳞状细胞癌的区别主要靠黏液细胞分化;腺泡细胞癌、转移性肾透明细胞癌和透明细胞肌上皮癌不含典型的黏液细胞,前两者一般无鳞状细胞分化。

十二、腺样囊性癌

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)是以腺上皮、肌上皮细胞双相分化,具有管状、腺样和实性结构,病程缓慢但长期预后不佳的唾液腺恶性肿瘤。腮腺、舌下腺和腭多见。常早期出现疼痛、麻木、面瘫等症状。肿物小而硬,边界不清。肿瘤呈不规则形,与正常组织无明显界限。剖面灰白色,实性,较硬。

【诊断要点】①肿瘤由腺上皮细胞和肌上皮细胞构成,两种细胞均较小,核深染,无明显异型性,核分裂少见,胞质少。腺上皮细胞排列成管状;肌上皮成分占肿瘤的大部分,常为片状或围绕在管状结构外围,细胞核常呈角状。②按肿瘤细胞排列可分为 3 种类型:腺样型(肿瘤细胞排列成筛孔状,筛孔内含嗜酸或嗜碱性黏液,也有玻璃样变的间质或基膜样物质)、管状型(管状结构的内层为腺上皮细胞,外层为肌上皮细胞,也可见许多小条索结构)和实性型(大片状肿瘤细胞,中心可出现坏死,核分裂较多),同一肿瘤中可见上述 3 种结构。③肿瘤细胞常浸润神经纤维。④个别病例可发生高级别转化或与其他类型肿瘤形成杂交瘤。

【鉴别诊断】基底细胞腺癌中肌上皮细胞胞质不透明,细胞核不呈角状;多形性低度恶性腺癌在亚洲国家较少见,常有乳头状结构,靶样神经、血管浸润,肌上皮细胞不似腺样囊性癌胞质透明、角状细胞核的表现。

十三、上皮肌上皮癌

上皮肌上皮癌(epi-myoepithelial carcinoma)是上皮、肌上皮细胞以不同比例构成,典型者为内层衬覆导管上皮细胞,外层为透明肌上皮细胞形成的管状结构的低级别癌。老年女性腮腺多见。少数肿瘤有疼痛、粘连等表现。肿物圆形或结节状、分叶状,无完整包膜。切面实性,灰白色,可见出血、坏死及囊性变。

【诊断要点】①肿瘤由腺上皮细胞和肌上皮细胞构成。前者立方形或低柱状,胞质嗜酸;后者胞核圆形、卵圆形或梭形,深染,胞质透明。②典型结构为立方形腺上皮细胞构成内层、透明肌上皮细胞构成外层的双层管。③有时肿瘤中以肌上皮细胞为主,片状排列,腺上皮细胞构成



的管样结构分布于其中,数量较少。④瘤细胞的异型性、核分裂不明显。间质为纤维结缔组织。⑤可出现嗜酸细胞型、双透明型等亚型以及出现乳头状结构等,还可以发生高级别转化、与其他类型肿瘤构成杂交瘤。⑥管状结构的内层细胞角蛋白阳性;外层细胞表达肌上皮标志物。

【鉴别诊断】腺泡细胞癌、黏液表皮样癌和皮脂腺癌无肌上皮分化;恶性肌上皮瘤无管状结构;转移性肾透明细胞癌无肌上皮分化。

十四、囊腺癌

囊腺癌(cystic adenocarcinoma)是以囊性生长为主,常见囊内乳头的唾液腺恶性上皮性肿瘤。肿瘤生长缓慢,可有生长加快、疼痛及面神经麻痹。肿物结节状,有囊性感。肿物圆形或分叶状,无完整包膜。切面暗红色或灰白色,可见大小不等的囊腔,内可见小突起,囊液豆渣样或黏液样,可见坏死出血。

【诊断要点】①瘤细胞立方形或柱状,体积较大,胞核圆形,染色质颗粒状,有不等的异型性,分裂象较常见,胞质丰富,嗜酸性,浸润性生长(图 10-9);②肿瘤形成许多大小不一的、单层或多层细胞的腺样结构或囊腔,内有带结缔组织轴的乳头状突起;③囊腔内有脱落的肿瘤细胞和黏液;④间质为纤维组织,可见炎症细胞浸润。

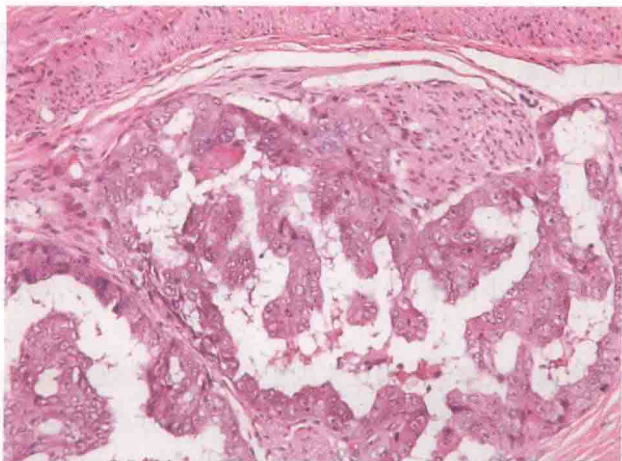


图 10-9 囊腺癌

肿瘤细胞形成囊性乳头状结构,核分裂易见,浸润神经纤维

【鉴别诊断】乳头状囊腺瘤界限清楚,无浸润性生长,细胞非典型性不明显;转移性甲状腺乳头状腺癌表达 TTF-1 和甲状腺球蛋白。

十五、唾液腺导管癌

唾液腺导管癌(salivary duct carcinoma)是类似于乳腺高级别导管癌的少见、高度恶性的肿瘤。男性多见。肿瘤生长快,浸润周围组织。患者可出现神经受累症状如疼痛、麻木等。肿瘤大小不一,界限不清。切面灰白或浅黄,内可见小囊。

【诊断要点】①肿瘤细胞单一,体积大,立方形或多边形,胞质丰富,嗜酸性,胞核大,染色深,核异型性明显,可见瘤细胞顶浆分泌现象;②瘤细胞可排列成粉刺样、乳头状、筛孔状和实性,浸润性生长(图 10-10);③肿瘤中可出现肉瘤样成分、黏液样癌成分、微乳头成分,也可与其他类型肿瘤形成杂交瘤;④瘤体及瘤周组织中可见导管扩张、上皮增生并可呈乳头状等导管癌的早期病变;⑤多数肿瘤表达 AR、HER2 和 GCDP15。

【鉴别诊断】乳头状囊腺癌中的乳头更明显,肿瘤细胞胞质不如导管癌丰富,细胞非典型性不如导管癌明显;嗜酸细胞癌细胞含丰富的胞质线粒体,一般不形成囊样结构;腺样囊性癌(实

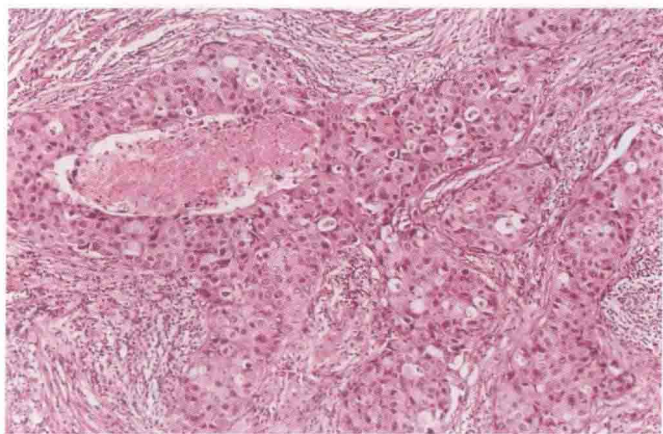


图 10-10 唾液腺导管癌

非典型性明显的导管上皮分化的肿瘤细胞出现粉刺样坏死

性型)一般存在筛状结构和管状结构,有肌上皮细胞分化。

十六、癌在多形性腺瘤中

癌在多形性腺瘤中(carcinoma ex pleomorphic adenoma)来自于多形性腺瘤恶变。多见于腮腺、颌下腺和小唾液腺。病程较长。常表现为肿物突然生长加快且伴有疼痛、出现溃疡等。肿物大小不一,无包膜或有不完整包膜。剖面灰白色,质软或呈鱼肉状,可见出血、坏死和囊性变。

【诊断要点】①肿瘤细胞具有恶性肿瘤的特点,异型性较明显,浸润性生长,可以是各种唾液腺恶性肿瘤的表现,如肌上皮癌、唾液腺导管癌、腺样囊性癌等,同时具有多形性腺瘤的结构特点。②组织学分型:在多形性腺瘤中见明显的恶性肿瘤区,但限于包膜内,无周围组织浸润,称非侵袭性癌;肿瘤组织浸润周围组织小于1.5mm时称微侵袭性癌,浸润范围大于1.5mm时为侵袭性癌;同时具有癌和肉瘤的特征(通常为软骨肉瘤的形态)时称癌肉瘤;具有良性多形性腺瘤的形态但发生远处转移者为转移性多形性腺瘤。③提示多形性腺瘤恶变的指征:出现坏死灶、出血、钙化或大片玻璃样变。

【鉴别诊断】多形性腺瘤不含恶性成分;各种单纯的唾液腺癌不伴有良性多形性腺瘤成分。

十七、肌上皮癌

肌上皮癌(myoepithelial carcinoma)为几乎全部由呈肌上皮分化的细胞构成的侵袭性生长、具有转移潜能的肿瘤。少见,多发于腮腺,也可发生在小唾液腺。肿瘤无明显界限,浸润周围组织。术后易复发,可发生转移。

【诊断要点】①细胞和组织学结构类似肌上皮癌,瘤细胞椭圆形、呈浆细胞样或梭形,也可以是透明细胞;②肿瘤细胞有较明显的异型性,有时核分裂较多;③同一肿瘤中可有不同类型的细胞,可以以一种细胞为主;④瘤细胞排列成片状、结节状,边缘常呈花边样浸润性生长;⑤肿瘤中可见黏液样区和鳞状细胞化生,也可见坏死(图10-11);⑥免疫组化:瘤细胞表达肌上皮标志物。

【鉴别诊断】肌上皮癌细胞分化良好,无浸润性生长;平滑肌肉瘤需与梭形细胞肌上皮癌鉴别,前者细胞核多呈杆状,有核旁空泡,发生在唾液腺者罕见;癌在多形性腺瘤中可见良性成分,恶变为肌上皮癌同时不见良性多形性腺瘤成分时难以鉴别,病史可提供线索;恶性外周神经鞘瘤不表达肌上皮抗原。

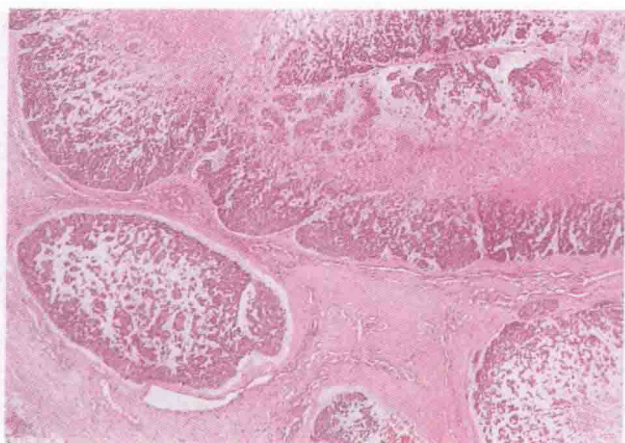


图 10-11 肌上皮癌
肿瘤岛边缘呈花边样浸润,中央坏死

十八、多形性低度恶性腺癌

多形性低度恶性腺癌(pleomorphic low grade adenocarcinoma)是以细胞学的一致性、形态结构的多样性、浸润性生长、低转移潜能为特征的唾液腺上皮性恶性肿瘤。在我国少见。大多数发生在腭部。肿瘤生长缓慢。肿瘤有一定界限,但无完整包膜。

【诊断要点】①肿瘤由腺上皮和肌上皮细胞构成,立方形或梭形。腺上皮细胞构成管样结构;肌上皮细胞散在排列。细胞大小一致,无明显异型性。②肿瘤具有结构上的多形性,可排列成团块、小梁状、小导管状、有乳头的囊状、沿纤维分型分布成“溪流状”和单排细胞形成的“列兵样”等,有时可见筛状排列。③肿瘤易侵犯神经纤维,围绕神经纤维呈靶心样(图 10-12)。④间质纤维组织可见玻璃样变、出血等。

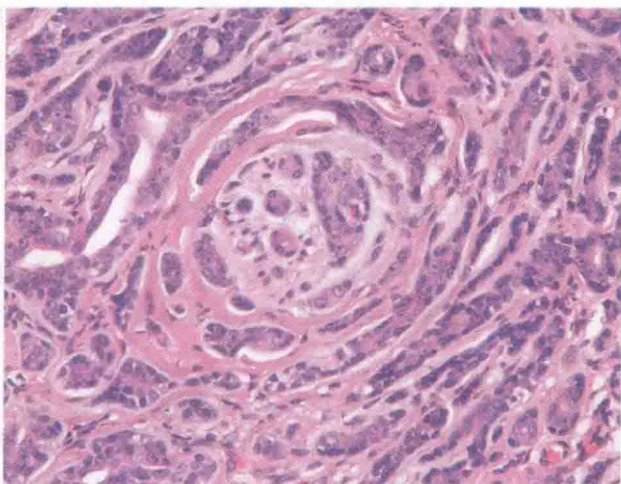


图 10-12 多形性低度恶性腺癌
肿瘤细胞呈漩涡状浸润神经纤维

【鉴别诊断】乳头状囊腺瘤或囊腺癌以乳头状结构为主,而多形性低度恶性腺癌一般只含少许乳头结构;与腺样囊性癌的鉴别见腺样囊性癌。



第五节 颌骨病

一、根尖周肉芽肿

根尖周肉芽肿(periapical granuloma)是在牙根尖周区病原微生物及其产物长期刺激下,根尖周组织遭破坏,逐渐被增生的炎性肉芽组织所取代形成的病变。可伴咀嚼不适或轻微疼痛,多无自觉症状。患牙常有深龋。X线检查患牙根尖区有界限清楚的圆形透射阴影。

【诊断要点】①早期根尖周局限性充血、水肿,炎性肉芽组织增生;病变经不断扩展,炎症及肉芽组织范围进一步扩大,周围纤维组织增生,形成肉芽肿。②肉芽组织中可见成簇的吞噬脂质的泡沫细胞、胆固醇结晶裂隙及其周围的多核巨细胞。③部分病变内可见有增生的上皮团或上皮网。

二、根尖囊肿及残余囊肿

根尖囊肿及残余囊肿(radicular cyst and residual cyst)是与牙根尖区感染相关的炎症性囊肿。常见,少发生在乳牙列。X线片表现为有清楚边缘的透光区并与相应的患牙牙根有关。根尖囊肿的患牙拔除后,留在颌骨中的囊肿称残余囊肿。

【诊断要点】①无角化复层鳞状上皮衬里,有钉突。炎症消失后,上皮变薄,不见钉突,可有或多或少的近上皮处结缔组织透明变;②囊肿的上皮可含有黏液细胞和纤毛细胞,在一些病例中能见到独特的透明小体,并可发生钙化;③纤维囊壁中常有大量的胆固醇结晶沉积,同时伴有异物巨细胞反应;④囊壁中有混合性炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】牙源性角化囊肿可找到典型角化区,多与病变牙根无关;含牙囊肿囊壁薄、附着在牙颈部。

三、含牙囊肿及萌出囊肿

含牙囊肿及萌出囊肿(dentigerous cyst and eruption cyst)为囊壁附着在未萌出牙牙颈部的牙源性囊肿。X线片为界限清楚的透射区,并与一个未萌出牙牙冠相连。通常透射区包绕牙冠,但有时透射区的大部分或全部位于牙冠之一侧。如囊肿位于正在萌出牙的牙冠表面(软组织内),则称为萌出囊肿。

【诊断要点】肉眼见:囊壁较薄,剖开可看到囊壁附着在未萌出牙的牙颈部。镜下见:①囊肿壁由2~3层细胞厚的无角化上皮衬里及薄层结缔组织构成,如有炎症,则上皮变厚;②衬里上皮可含有多少不等的黏液细胞,有时也有纤毛细胞;③与衬里上皮邻近的囊壁结缔组织内,常见有不活跃的牙源性上皮岛存在;④囊液中的蛋白含量较牙源性角化囊性瘤高(多于50g/L)。

【鉴别诊断】伴炎症时与牙源性角化囊肿鉴别(见“牙源性角化囊性瘤”),后者可找到典型角化区;根尖囊肿常伴明显炎症,一般与患牙的牙根相关,内衬上皮较含牙囊肿厚。

四、鼻腭管囊肿

鼻腭管囊肿(nasopalatine duct cyst)是来源于鼻腭导管上皮剩余的囊肿。可表现为切牙管囊肿(骨内)和龈乳头囊肿(软组织内)。主要表现为在上颌腭中线前部出现肿胀。

【诊断要点】①囊肿由纤维囊壁及上皮衬里组成;②衬里上皮变化较大,可为复层鳞状上皮、纤毛柱状上皮或立方上皮,还可含黏液细胞;③囊壁内可见黏液腺或软骨,可含有较大的血管和神经束。



五、骨纤维异常增殖症(骨纤维结构不良)

骨纤维异常增殖症(骨纤维结构不良)(fibrous dysplasia of bone)为增生的可骨化的纤维组织代替正常骨组织的病变。多见于青少年颌骨,上颌骨多见。患侧颌骨膨隆,颜面部不对称,牙发生移位等。X线表现呈毛玻璃样。颌骨骨皮质变薄,与骨松质之间无明显界限。

【诊断要点】①纤维组织代替了正常骨组织;②骨小梁形态不一、粗细不等,多排列呈“C”形、“O”形或“V”形,周围缺乏成骨细胞;③可见纤维组织直接化骨成为骨样组织;④分子病理学检查可见GNAS基因突变。

【鉴别诊断】骨化性纤维瘤界限清楚,骨小梁周围常见成骨细胞排列,无GNAS基因突变。

六、骨化性纤维瘤

骨化性纤维瘤(ossifying fibroma)为边界清楚、由富于细胞的纤维组织和表现多样的矿化组织构成的肿瘤。常见于成人或青少年。颌骨肿大,症状不明显。X线片见界限清楚的投射影,内含不同数量的阻射物质。肿物界清,有时可见包膜。切面实,灰白或红褐色,含多少不等的钙化物质。

【诊断要点】①由纤维组织构成,其中含有不同数量的类似骨和(或)牙骨质的矿化物。②软组织部分由富于细胞的纤维组织组成。③有些病变中含有圆形或分叶状的强嗜碱性钙化团块,偶尔其中见有埋入的细胞,另一些病变中含有典型化生的骨小梁,与骨的纤维异常增殖症难以鉴别。肿瘤中上述两种硬组织可同时存在。④青少年(侵袭性)骨化性纤维瘤指主要累及15岁以下青少年的活跃增生性病变。其中有含细胞的类骨质条索,但边缘无成骨细胞排列及典型编织样骨小梁,外围见成骨细胞围绕。纤维组织中可见核分裂。可见巨细胞小灶。肿物与周围骨质分界清楚。

【鉴别诊断】骨纤维结构不良(见“骨纤维结构不良”)。

七、朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis)是朗格汉斯细胞的肿瘤性增生。也称组织细胞增生症X,其临床变异型包括莱特勒-西韦病、汉-许-克病和骨的孤立性嗜酸性肉芽肿。该病可累及全身各处,颌骨累及约占10%。多数发生在儿童。X线表现为虫蚀样或穿凿样骨破坏。

【诊断要点】①病变为炎症样背景,内含灶状或片状分布的朗格汉斯细胞,其细胞核的特征是有皱褶或类似于咖啡豆的沟,或为分叶状、锯齿状;②核染色质分散,核仁不明显,核膜薄。核分裂可多可少;③病变中还有多少不等的嗜酸性细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞,可见多核巨细胞和吞噬类脂质的泡沫细胞;④电镜检查可见细胞内含特征性网球拍状的朗格汉斯颗粒,病变细胞表达S-100蛋白、CD1a、langerin等抗原。

【鉴别诊断】S-100蛋白、CD1a、langerin阳性可与其他肿瘤及病变鉴别。

八、成釉细胞瘤

成釉细胞瘤(ameloblastoma)是呈牙胚胎时期成釉器样分化的良性、具有局部侵袭性的肿瘤。好发于下颌磨牙区和升支。颌骨缓慢肿大,无自觉症状。X线表现为骨的多房性破坏,也可有单房性者。肿瘤大小不一,可使颌骨变薄,压之有乒乓球样感。剖面多为囊、实性。囊内含黄色或褐色液体;实性区为灰白色。

【诊断要点】可分为实性型、单囊型和外周型三种。共同的组织学特征是含柱状或立方状细胞和星网状细胞。两种细胞排列成团块或索条,外层为柱状细胞,内为星网状细胞。



基本型包括:①滤泡型:肿瘤细胞排列成团块状,与结缔组织有基底膜相隔。外层细胞高柱状,细胞核远离基底膜。团块内部为星网状细胞,细胞间隙大,有突起相互连接。②丛状型:肿瘤细胞呈细条索状并且互相吻合成网状。外层为柱状、立方或扁平细胞,有时可见核远离基底膜;内层细胞为星网状。

基本型中常发生的组织变异为:①肿瘤细胞团中可发生鳞状细胞化生并有角化珠形成,化生广泛者称为棘皮瘤型成釉细胞瘤;②肿瘤细胞发生颗粒样变性,细胞体积大,核小常偏位,胞质内含嗜酸性颗粒,称为颗粒细胞型成釉细胞瘤;③肿瘤间质较多而肿瘤实质部分很少,称促结缔组织增生性成釉细胞瘤;④肿瘤细胞以基底样细胞为主,柱状及星网状细胞分化不明显,称为基底细胞成釉细胞瘤;⑤肿瘤内出现广泛的角化并伴有乳头状增生时称为角化成釉细胞瘤或乳头状角化成釉细胞瘤。

单囊型成釉细胞瘤:肿瘤形成囊肿,其生物学特性与一般的成釉细胞瘤不同。可分为以下3种类型:①囊腔上皮衬里部分呈立方状或柱状,基底细胞核浓染,核排列成栅栏状,胞质有空泡变性,上皮下可见带状玻璃样变区。有时基底细胞浅层细胞呈星网状细胞样分化(图 10-13)。②囊的衬里与第一种相似,但局部衬里上皮形成结节突入囊腔,结节中有丛状牙源上皮,与丛状成釉细胞瘤形态相似,可称丛状型单囊性成釉细胞瘤。③囊壁纤维组织中有典型的丛状或滤泡性成釉细胞瘤浸润,也称为壁性成釉细胞瘤。多部位的取材对确诊非常必要。

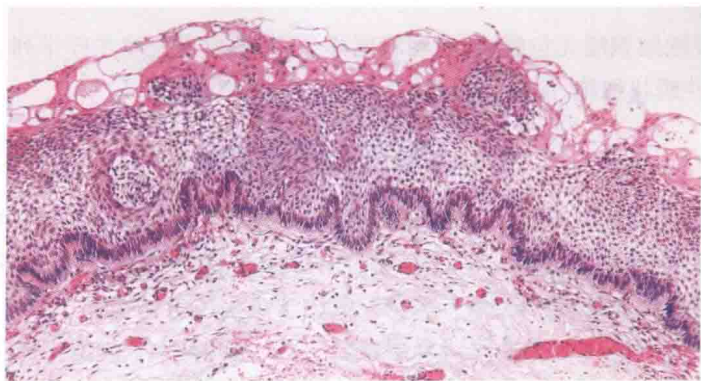


图 10-13 单囊性成釉细胞瘤

肿瘤上皮类似于鳞状上皮排列,基底细胞排列成栅栏状,棘层细胞呈星网状排列

外周型成釉细胞瘤是发生在软组织的成釉细胞瘤,起源于口腔黏膜基底细胞。形态同一般成釉细胞瘤。

【鉴别诊断】唾液腺肿瘤偶可发生在颌骨内,但少有星网状层分化,一般表达 CK7,与成釉细胞瘤不同;基底细胞癌需与外周型成釉细胞瘤鉴别,主要依据星网状层分化和细胞核的极性倒置特点;成釉细胞纤维瘤除有成釉细胞瘤的成分外,富于成纤维细胞的间质亦为肿瘤成分;牙源性钙化囊性瘤、牙本质生成性影细胞瘤和牙源性影细胞瘤均含影细胞成分,常常形成发育不良的牙本质或伴牙瘤成分;成釉细胞癌的细胞形态非典型性较明显,核分裂多见。

九、牙源性腺样瘤

牙源性腺样瘤(adematoid odontogenic tumor)是牙源性上皮形成的包括腺管样结构在内的多种结构的良性肿瘤。好发于 10~20 岁女性上颌尖牙区。X 线表现都与含牙囊肿很相似。肿瘤一般较小,包膜完整。切面实性或囊性,含淡黄色或血性液体,囊壁上可见小结节。

【诊断要点】①肿瘤中上皮细胞为梭形细胞或立方状细胞,排列成团块、片状或丛状条索。在相对排列的两排柱状上皮细胞间,可见到嗜酸性物质,即所谓的玫瑰花样结构;②有时上皮细



胞呈鳞状分化;③柱状细胞围成导管样结构,细胞核远离腔面,此管样结构非真性腺管(图 10-14);④结缔组织成分中包括不等量的嗜酸性玻璃样物质,其中常埋入有上皮条索,可见到钙化并且分布较广泛。

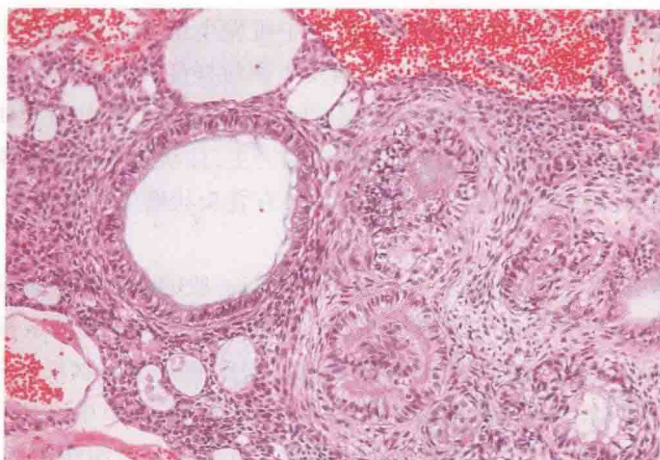


图 10-14 牙源性腺样瘤
肿瘤细胞管样及花团样排列

【鉴别诊断】成釉细胞瘤无包膜,有星网状层样分化,不形成玫瑰花样排列;牙源性钙化上皮瘤无包膜,含多形性鳞状细胞、淀粉样物质。

十、牙源性角化囊性瘤

学
习
笔
记

牙源性角化囊性瘤(keratocystic odontogenic tumor)是发生于骨内的良性、单囊或多囊性牙源性肿瘤。下颌多见,颌骨缓慢膨大。X线表现为单囊或单囊透射阴影,有时可包绕未萌出牙。手术后易复发。单囊或多囊性肿物,囊壁较薄。囊内含黄白色角化物。

【诊断要点】①囊壁内衬上皮为薄层复层鳞状上皮,有角化(不全角化为主)。棘层细胞不典型,常有空泡变性。②上皮厚度均匀,一般由5~8层细胞构成,无钉突,易与结缔组织囊壁分离。上皮表面常呈皱褶状。③基底层细胞立方状或柱状,排列整齐。胞核染色深,栅栏样排列(图10-15)。有时见多层基底样细胞。④内衬上皮中分裂象易见。⑤纤维囊壁较薄,发生炎症时,上皮角化常消失,出现钉突;囊壁中可见子囊或蕾状上皮团。⑥囊液中的蛋白含量较低(低于35g/L)。



图 10-15 牙源性角化囊性瘤
病变内衬上皮表面不全角化,基底细胞排列成栅栏状



【鉴别诊断】含牙囊肿中可见牙颈部附着于囊壁的牙,囊壁内衬上皮薄,无角化;根尖囊肿与病变牙相关,内衬上皮无角化;单囊型成釉细胞瘤的内衬上皮有较明显的星网状层样分化。

十一、成釉细胞纤维瘤

成釉细胞纤维瘤(ameloblastic fibroma)是由较原始的牙源性外胚间充质和类似牙板和成釉器的上皮条索及巢团构成的肿瘤。多发生在20岁前。下颌前磨牙及磨牙区多见。可使颌骨缓慢肿大,无明显症状。X线片上表现为界限清楚的囊样透射区。

【诊断要点】肉眼见:肿瘤界限较清楚,实质性。切面灰白,质软脆。镜下见:①肿瘤细胞呈条索状和岛状,外周为立方状或柱状细胞,中央可有少量星网状细胞;②上皮细胞间的间叶成分中,细胞密集,圆形或多角形,相似于牙胚中牙乳头的细胞,胶原少(图10-16);③上皮岛或条索周围可有狭窄的无细胞区,有时可见玻璃样变;④少数病例间质细胞的胞质内会有多少不等的细颗粒(颗粒细胞性成釉细胞纤维瘤);⑤在上述病变基础上,如有牙本质样组织形成,即为成釉细胞纤维牙本质瘤(ameloblastic fibrodentinoma)。



图 10-16 成釉细胞纤维瘤
成釉细胞团及条索位于类似于牙乳头的纤维组织中

【鉴别诊断】牙源性纤维瘤、成釉细胞瘤。

十二、牙源性钙化囊性瘤

牙源性钙化囊性瘤(calcifying cystic odontogenic tumor)是囊性、含影细胞分化并可发生钙化的牙源性良性肿瘤。上颌多见。X线片上呈现为界限清楚的透射区,其中含有不等量的阻射物。多发生于骨,但也可发生于牙列区的软组织。

【诊断要点】肉眼见:囊性或实性肿物。实性者无包膜。囊壁或实质内可有钙化物。镜下见可分为囊肿型和肿瘤型。囊肿型的特点是:①内衬上皮基底细胞呈柱状,排列整齐,核远离基底膜;②基底细胞浅层细胞排列疏松,似星网状细胞;③上皮内见影细胞和钙化(图10-17);④基底膜下方可见多少不等的牙硬组织形成。

如果病变为实性,肿瘤类似成釉细胞瘤,但有明显的影细胞分化和牙本质乃至其他牙体组织形成,则称为牙本质生成性影细胞瘤(dentinogenic ghost cell tumor)。在牙本质生成性影细胞瘤的基础上,肿瘤细胞有明显的恶性特征,浸润性生长时称为牙源性影细胞癌(odontogenic ghost cell carcinoma)。

【鉴别诊断】成釉细胞瘤和其他牙源性囊肿均不含影细胞分化及牙本质样物质形成。

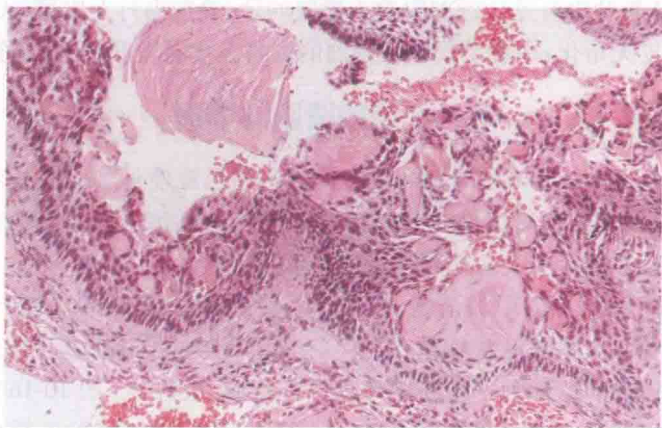


图 10-17 牙源性钙化囊性瘤
囊性结构的衬里上皮基底细胞呈柱状,表面出现团状影细胞

十三、成牙骨质细胞瘤

成牙骨质细胞瘤(cementoblastoma)为形成牙骨质样组织并与一颗牙的牙根相连的肿瘤。几乎都发生在前磨牙或磨牙区。肿瘤一般与一个牙的牙根紧密相连,并将其部分包绕。X线片显示肿瘤边界清楚,在阻射区周围环绕一宽度均匀的透射带。界限清楚的硬组织肿块,与牙根相连。

【诊断要点】①受累牙根变短并与牙骨质样组织融合(图10-18);②在生长较成熟的区域,硬组织中含有少量埋入的细胞及许多强嗜碱性骨沉积线,与骨的佩吉特病(Paget disease)相似;③外围生长区可见较多骨小梁样结构,小梁周围见类似于成骨细胞的成牙骨质细胞,在该组织周缘常有排列呈放射状的胶原纤维埋入。

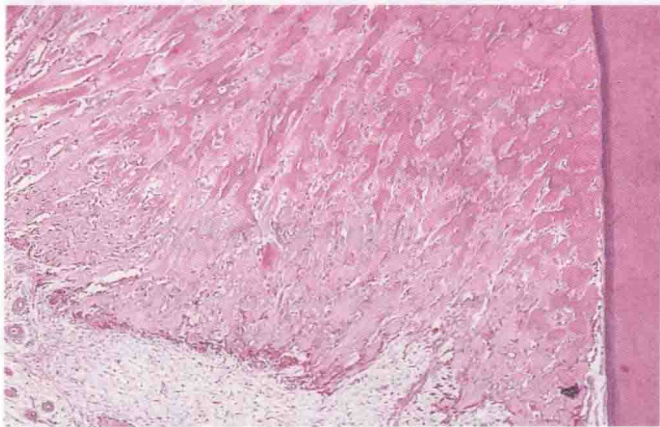


图 10-18 成牙骨质细胞瘤
肿瘤附着于牙根(图右侧),形成大量相互吻合的小梁状结构

【鉴别诊断】成骨细胞瘤不与牙根相连;骨肉瘤病变浸润性生长,细胞有非典型性。

十四、牙源性黏液瘤

牙源性黏液瘤(odontogenic myxoma)为大量黏液样细胞外基质内包埋着星形或梭形细胞、有时含牙源性上皮条索的肿瘤。青壮年下颌多见。生长缓慢或较快。X线片上常显示为直的或弧形骨间隔分开的大小不等重叠透射影像(肥皂泡样表现)。

【诊断要点】肉眼见:包膜不完整的肿瘤,切面实性,胶冻样,质较脆,其中有细小的骨梁。镜



下见:①同一般的黏液瘤,可见大量的黏液样基质,内有梭形、星形细胞。核分裂象极为罕见,偶见有非典型性核。②肿瘤中常有牙源性上皮岛或条索,肿瘤内可见细的骨隔(图 10-19)。③多数肿瘤中只含有很少量的胶原,但也有些含得多些,且常发生玻璃样变性,呈均质宽带状。依据胶原含量不同,有些肿瘤则可称为黏液纤维瘤。



图 10-19 牙源性黏液瘤
富于黏液的纤维组织中见牙源性上皮条索

十五、牙 瘤

牙瘤(odontoma)为牙发育畸形或异常的非真性肿瘤。多见于 20 岁前。病变可引起颌骨膨大,无自觉症状。X 线观察病变为境界清楚的透光区,其中有结节状阻射物或散在的牙样结构。

【诊断要点】肉眼见:肿物可有包膜。内含硬组织块或者是多少不等牙样小体。镜下见:①肿块主要由排列紊乱的牙体组织混合组成者为混合性牙瘤(complex odontoma);②肿物由数量不等、形态不一的牙样小体组成者称组合性牙瘤(compound odontoma)。

【鉴别诊断】牙源性钙化囊性瘤有明显的囊壁内衬上皮,含影细胞分化。

十六、成釉细胞瘤

成釉细胞瘤(ameloblastic carcinoma)是具有成釉细胞瘤的形态结构和细胞学上恶性特征的牙源性肿瘤。为颌骨原发或来自于成釉细胞瘤恶变。X 线表现为界限不清或边缘不整齐的透射影,可侵犯骨皮质及邻近的解剖结构。

【诊断要点】①整体上为成釉细胞瘤的组织学特点,而细胞具有恶性特征,可出现具有多形性的高柱状细胞、核分裂象、局部坏死、神经周浸润及核深染;②外周细胞可见细胞核“极性倒置”;③肿瘤细胞可排列成巢或较宽的条索状,还可形成分支并融合成网状;④局部区域可见小灶的坏死,也可出现更明显的中央粉刺样坏死(图 10-20);⑤与良性的成釉细胞瘤相比,具有较高的增殖活性。

【鉴别诊断】成釉细胞瘤无细胞的非典型性,核分裂较少。

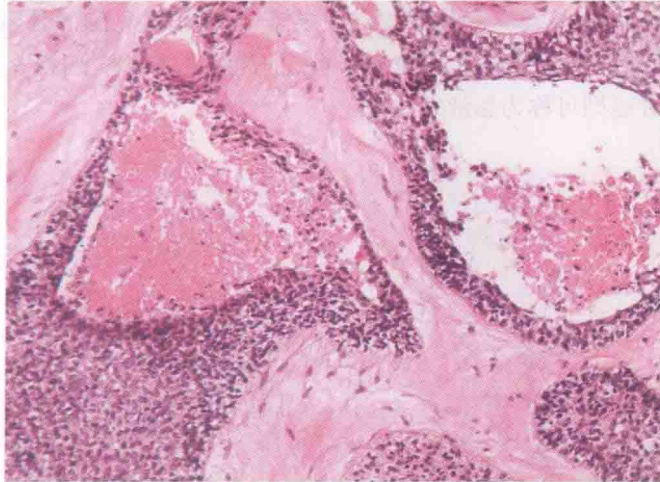


图 10-20 成釉细胞癌

肿瘤细胞团中央坏死,外围见排列整齐、细胞核倒置的细胞

(高 岩)

第十一章 消化道疾病

第一节 食管

一、反流性食管炎

反流性食管炎(reflux esophagitis)是指胃食管反流性疾病患者胃内容(有时包括十二指肠内容物)反流到食管引起的食管黏膜损伤性病理变化,是胃食管反流病的主要类型。胃食管反流病是胃内容物反流入食管,引起不适症状和(或)并发症的一种疾病,特征性的症状为烧心和反流。反流性食管炎发病率存在人种和地理差异,欧美白人发病率较其他人种高。但近几十年来,我国和其他亚洲国家的发病率具有明显的升高趋势。

【诊断要点】

1. 发生部位 病变部位以食管远端为主,近端逐渐消失。
2. 大体观察 早期食管黏膜充血,呈红斑和红色条纹改变,进一步发展出现食管黏膜糜烂和溃疡。病变严重、病程较长者有食管炎性息肉形成、食管缩窄或 Barrett 食管。
3. 镜下观察 黏膜上皮坏死、炎症细胞浸润、黏膜糜烂、溃疡,食管黏膜溃疡表面为炎性渗出物及坏死组织、溃疡基底部有纤维素样坏死和肉芽组织,溃疡边缘上皮细胞变薄,基底细胞增生显著(图 11-1)。溃疡周边淋巴细胞、浆细胞浸润。

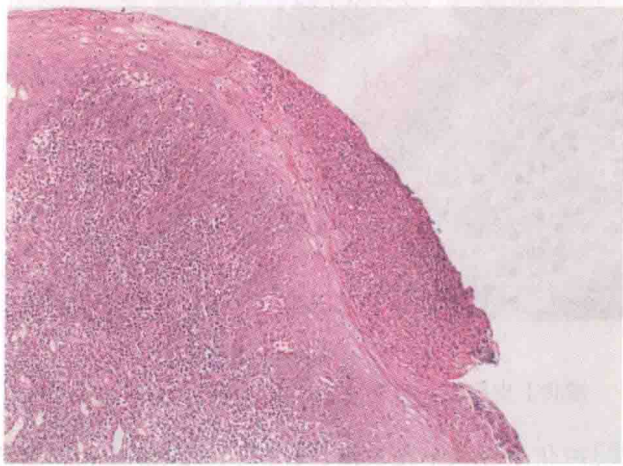


图 11-1 反流性食管炎

黏膜上皮部分坏死、炎症细胞浸润、黏膜糜烂

不典型反流性食管炎的病理组织学特征主要有以下几个方面:①基底细胞增生。②上皮乳头延长,高度超过上皮厚度的三分之二。③食管鳞状上皮内嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞浸润。④食管鳞状上皮细胞间隙扩张,表现为不规则的圆形扩张或呈梯状,间隙弥漫性增宽。上皮乳头毛细血管扩张(血管湖)和出血。

【鉴别诊断】嗜酸细胞性食管炎中浸润的嗜酸性粒细胞数量多,一般超过 >20 个/HPF,甚至形成嗜酸性脓肿,而反流性食管炎中嗜酸性粒细胞的密度一般 <5 个/HPF,这是两者的主要区别。嗜酸细胞性食管炎表现为近端、远端均可累及,而食管反流性食管炎主要累及食管远端,近端不受累。



二、Barrett 食管

食管远端黏膜的鳞状上皮被化生的柱状上皮替代即为 Barrett 食管 (Barrett esophagus), 是胃食管反流性疾病长期存在造成的获得性化生性改变。化生的单层柱状上皮可为胃型上皮, 也可伴有杯状细胞的肠型上皮, 两者均有进展为腺癌的危险, 发生率大约为 1%, 是一种主要的食管腺癌的癌前病变。值得注意的是, 在学术界有关 Barrett 食管的诊断标准存在较大差异, 美国 and 德国学者强调化生的上皮必须是肠上皮, 只有食管远端化生的柱状上皮有肠上皮化生时才能诊断 Barrett 食管, 而英国、日本学者认为只要食管远端鳞状上皮被柱状上皮取代, 即可诊断。我国学者的共识意见是食管远端存在柱状上皮化生作为诊断标准较为稳妥, 但必须详细注明组织学类型和是否有肠上皮化生。在不同地域和不同种族中, Barrett 食管的发病率不同, Barrett 食管的一般发生率为 0.25% ~ 3.90%, 而反流性食管炎患者的发病率可高达 10% ~ 20%。Barrett 食管最多见于白种人, 黑种人和亚洲人相对较少。男女比例为 4:1。

【诊断要点】

1. 发生部位 病变位于食管胃交界处近端。
2. 大体观察 食管胃交界近端鳞状上皮处出现橘红色柱状上皮区域, 柱状上皮区呈天鹅绒样, 表现为环形、岛状以及指状或舌状突起。
3. 镜下观察 食管远端黏膜的鳞状上皮被化生的柱状上皮替代, 化生的柱状上皮可为胃型上皮, 也可伴有杯状细胞的肠型上皮 (图 11-2)。

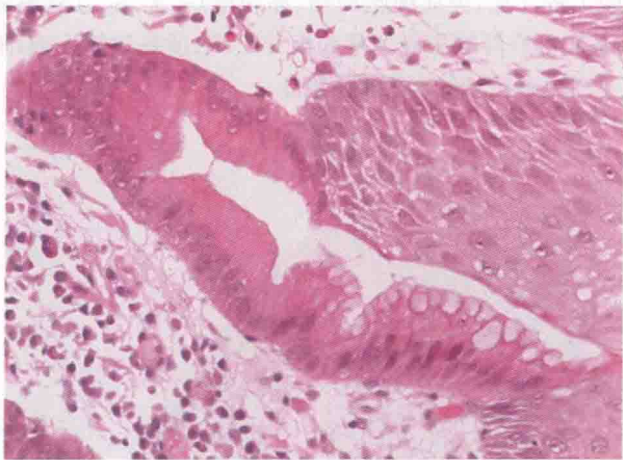


图 11-2 Barrett 食管

鳞状上皮被化生的柱状上皮替代, 并可见肠上皮化生

【Barrett 食管分类】按化生柱状上皮长度, 可分为长段、短段和超短段 Barrett 食管。长段 Barrett 食管是指受累黏膜长度 $\geq 3\text{cm}$ 者, 短段 Barrett 食管为受累黏膜长度 1 ~ 3cm 者, $< 1\text{cm}$ 者为超短段 Barrett 食管。按内镜下形态分类, Barrett 食管可分为全周型 (锯齿状)、舌型和岛状。

【Barrett 食管异型增生】Barrett 食管的异型增生从组织学类型上可以分为腺瘤样异型增生 (adenomatous dysplasia) 和小凹型异型增生 (foveolar dysplasia, non adenomatous dysplasia) 两种主要类型。腺瘤样异型增生的形态学特点与结直肠腺瘤的异型增生一致, 由腺管或绒毛状结构组成, 被覆高柱状细胞, 细胞核复层、深染, 细胞质红染。腺腔缘锐利, 可见杯状细胞和帕内特细胞; 免疫组化显示具有肠型上皮的特点, MUC2、CDX-2 和 villin 多呈阳性表达。而小凹型异型增生的细胞呈立方或柱状, 细胞质苍白透明或嗜酸性, 细胞核圆形或卵圆形, 部分细胞可见核仁; 腺体趋向于比腺瘤性异型增生更小, 关系更紧密, 腺腔缘不太清楚, 无杯状细胞和帕内特细胞。免疫组化 MUC2、CDX-2 和 villin 均为阴性, MUC5AC 多为阳性。



从病变程度上,Barrett 食管异型增生可分为低级别异型增生和高级别异型增生。其分级方法按胃肠道黏膜异型增生的分级进行。

三、上皮内瘤变

1. 消化道上皮内瘤变 上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)是指存在具有导致浸润癌发生的分子异常的病变,这种病变一般都有细胞或结构改变,但其导致浸润癌发生的分子改变不一定有细胞和结构的异常表现。因此,IN 既包括形态学上具有形态异型性的病变,如 IBD 相关异型增生,也包括没有形态异型性的病变,如无蒂锯齿状腺瘤。总之,IN 定义的核心要素就是指所有的形态学上可以辨别,具有恶性潜能的非浸润病变。

世界卫生组织(WHO)“消化系统肿瘤分类”(第4版,2010)提出以 IN 来涵盖消化道浸润性肿瘤的前驱病变,不管是否存在传统意义上的肿瘤形态学特征。

2. 食管鳞状上皮内瘤变 鳞状上皮内瘤变是指明确的肿瘤性细胞局限于基底膜之上的黏膜内,是食管鳞状细胞癌直接的癌前病变。

【诊断要点】

1. 镜下观察 上皮内瘤变包括组织结构异常和细胞学异常。组织结构异常表现为正常上皮结构破坏,排列紊乱,失去正常的细胞极向。细胞学异常表现为细胞不规则,大小不一;细胞核深染,核型不规则;细胞核与细胞质比例增加,核分裂增多,可为病理性核分裂。

2. 分级 传统上异型增生分为轻、中和重度。轻度异型增生是指异常细胞和组织结构的紊乱常局限于上皮层的下1/3部分,而重度异型增生中的异常细胞和组织结构的紊乱则出现在黏膜上皮层的上2/3部分,并且有更高的不典型性。原位癌是指高度不典型的细胞存在于整个上皮,表层上皮无成熟证据。鉴于三级系统一致性较差,现一般采用低级别和高级别两级分法。在两级系统里,低级别上皮内瘤变是指异常细胞和组织结构异常只存在于上皮层的下半部分。高级别上皮内瘤变是指异常细胞和组织结构异常累及到上皮层的上半部分,甚至累及全层上皮,包括过去的重度异型增生和原位癌。

四、食管鳞状细胞癌

食管鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)是食管癌的最常见组织学类型,也是我国最常见的恶性肿瘤之一。食管鳞状细胞癌发病率具有显著的地域性和种族性,我国太行山南部地区、伊朗、南非和巴西南部是食管癌高发区。欧美国家食管鳞状细胞癌的发生率相对较低。患者男多于女,以50岁以上多见。一般认为饮酒、吸烟、营养失衡、过热饮食、亚硝胺及食物真菌污染以及人乳头瘤病毒可能与食管鳞状细胞癌发生有关。

根据临床进展情况分为:早期食管癌、浅表扩散癌和进展期食管鳞状细胞癌。

【诊断要点】

(一) 早期食管癌

定义:是指癌组织局限于黏膜或黏膜下,无肌层浸润,无淋巴结转移,包括黏膜内癌和黏膜下癌。

大体观察:早期食管癌的大体表现可呈糜烂型、斑块型、乳头/息肉样型和隐伏型。糜烂型表现为病变处黏膜凹陷,边缘不规则,呈地图样,糜烂区有渗出物。此型占早期食管癌的1/3。斑块型是早期食管癌最常见的类型,占一半左右。病变处黏膜稍隆起,表面粗糙不平,食管黏膜皱襞变粗或中断。乳头/息肉样型病变处黏膜呈乳头或息肉样突向食管腔内,表面可有糜烂。此型约占8%。另外一种为隐伏型,病变黏膜既不高起,也不凹陷。此型大体固定后不易查到,必须经组织学才能确定。此型约占7%。

镜下观察:组织学上分为黏膜内癌和黏膜下癌。黏膜内癌即有少量癌细胞穿破基底膜,侵



入黏膜固有膜或黏膜肌内,但未侵入黏膜下层。而黏膜下癌是指癌细胞穿破黏膜肌,侵入黏膜下层,但未累及肌层。

WHO 分类中提出了表浅性食管癌的概念,定义为肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层,不管是否存在区域性淋巴结转移。表浅食管癌与我国提出的食管早期癌的概念不同。

(二) 进展期鳞状细胞癌

发生部位:食管中、下 1/3 是常见的发生部位。

大体观察:国内一般分为以下 4 型:①髓质型:病变处食管壁明显增厚,上下呈坡状隆起,表面可见相对表浅的溃疡。肿瘤切面灰白、致密,易穿透食管壁。此型最多见,约占 60.9%。②蕈伞息肉型:肿瘤呈卵圆形突入食管腔,边缘隆起、外翻,表面多有表浅溃疡,切面多已经穿透食管壁。此型约占 15.4%。③溃疡型:肿瘤呈较深的溃疡,边缘略高,溃疡底部较薄,常有较多炎性渗出物。此型约占 12.6%。④狭窄型:病变处食管明显管状狭窄,局部食管壁缩短,黏膜呈放射状皱缩,表面一般无溃疡形成。肿瘤切面质地较硬。此型约占 5.5%。WHO 分类中采用 Ming 分型,包括蕈伞型、溃疡型和浸润型。蕈伞型的特点是明确的外生性生长;而溃疡型的特点是肿瘤在管壁内生长,形成溃疡,溃疡边缘隆起;浸润型最少见,表现为管壁内生长,黏膜缺损很小。

镜下观察:根据肿瘤细胞与成熟的非肿瘤性鳞状细胞的相似程度、细胞核大小和分裂活性,将其分为高分化、中分化、低分化和未分化。多数肿瘤为高到中分化病变。高分化鳞状细胞癌中,大的、分化好的、角化细胞样鳞状细胞和(或)角化珠占肿瘤的大部分,肿瘤细胞巢周边为少部分的基底细胞样细胞(图 11-3)。低分化鳞状细胞癌中,肿瘤细胞呈多角形、圆形、梭形或非角化小细胞,基底细胞样细胞丰富,核分裂活性很高。分化程度介于两者之间的为中分化鳞状细胞癌。未分化癌缺乏明确的鳞状细胞分化特征,但超微结构和免疫组化存在鳞状细胞癌的分化特征,CK14(+)有助于确认肿瘤细胞的鳞状细胞来源。免疫组化 E-cadherin 表达下降,Ki-67 标记指数增高。

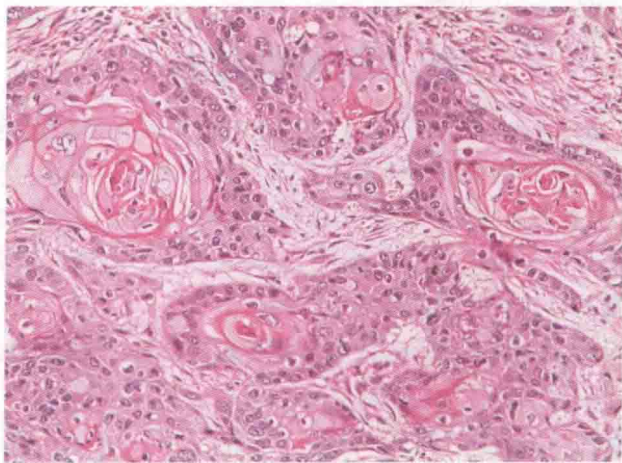


图 11-3 食管鳞状细胞癌

癌巢周边可见少量基底细胞样细胞,中央为分化较好的鳞状细胞和角化珠

【组织学亚型】

疣状癌:此亚型少见,是一种高分化鳞状细胞癌,生长缓慢,局部浸润,转移能力很低。大体呈外生性、乳头状或菜花样。肿瘤由分化很好的角化性鳞状上皮构成,细胞轻度异型,肿瘤边缘表现为推挤或膨胀性生长而非浸润性。

基底细胞样癌:是鳞状细胞癌的一种少见亚型,占食管恶性肿瘤的 0.3%~4.5%,男女比例



为7:1。镜下主要为肿瘤细胞排列紧密,核深染,细胞质少,嗜碱性。肿瘤细胞呈实性或筛状结构,可见粉刺样坏死和小腺腔样结构,类似神经内分泌分化。免疫组化特征:90%的肿瘤CK14阳性,含有小细胞成分时,NSE阳性,而CgA等其他神经内分泌标志阴性。

【扩散与转移】最易发生区域性淋巴结转移,食管上1/3的癌最易转移至颈部和纵隔淋巴结,中1/3的癌最易转移至颈部、纵隔和胃上淋巴结,下1/3的癌最易转移至下纵隔和腹腔淋巴结。血行性转移最常见的部位是肺和肝。

【预后】食管鳞状细胞癌总体预后非常差。影响因素主要有性别、分期、淋巴结转移、肿瘤长度、肿瘤分级、手术切缘、DNA倍体、增殖指数、表皮生长因子受体(EGFR)及TP53过度表达等。

五、食管腺癌

食管腺癌(adenocarcinoma of esophagus)是具有腺性分化的恶性食管上皮肿瘤,主要起源于食管下段的Barrett食管。从20世纪70年代开始,欧美发达国家人群,特别是白色人种老年男性人群,食管腺癌的发生率明显增加,已经达到甚至超过当地人群食管鳞状细胞癌的发生率。亚洲和非洲国家食管腺癌少见,但也有发生率增长的报道。

【诊断要点】

1. 发生部位 绝大部分发生于食管下1/3处存在Barrett食管黏膜的近端边缘。也可发生在食管的中、上1/3处,但非常罕见。

2. 大体观察 肿瘤早期多表现为扁平状、凹陷形、隆起状或隐伏型,也可以是小息肉样。进展期肿瘤主要为扁平型或溃疡型,1/3为息肉样或蕈伞型,常为轴向生长,可造成食管远端狭窄或紧缩,息肉样生长的肿瘤可有接触性出血。

3. 镜下观察 高分化和中分化腺癌主要呈典型的乳头状或管状结构。而低分化腺癌呈弥漫型生长,极少有腺体结构。肿瘤细胞可有内分泌细胞、帕内特细胞和鳞状上皮分化。黏液腺癌也可见到(图11-4)。

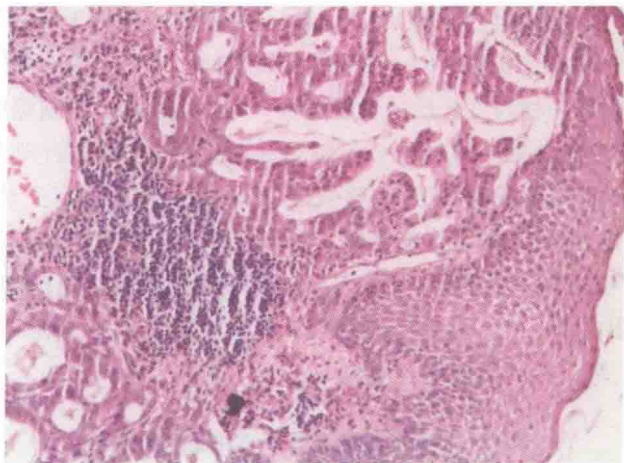


图11-4 食管腺癌

食管鳞状上皮可见不规则腺体,部分有黏液分化

【鉴别诊断】Barrett食管黏膜常存在一些分散且不规则的腺体,在活检标本中高分化腺癌和Barrett食管黏膜有时诊断会存在很大困难。短段Barrett食管发生的腺癌易被误认为是贲门腺癌。由于起源于远端食管的腺癌可以浸润到胃贲门,而胃贲门癌及贲门下癌也可生长至远端食管,所以这些病变经常很难辨别。

【遗传学特点】一些证据显示,由Barrett食管产生的食管腺癌存在遗传易感性。Barrett食管多见于白种人,患者主要为男性,提示它与遗传因素有关。Barrett食管很多分子遗传学变化与



化生—异型增生—癌的顺序有关。对病变进行内镜活检随访显示,在病变早期存在 TP53 和 CD-KN2A 的改变。

【预后】管壁浸润深度以及是否存在淋巴结转移或远处转移是主要预后因素。大体特点以及组织学分化并不影响预后。绝大多数资料统计发现,手术后总的 5 年生存率低于 20%。

六、食管腺鳞癌

食管腺鳞癌(adenosquamous carcinoma of esophagus)具有明确的鳞状细胞癌成分,并伴有明确的管状腺癌成分。发生于食管黏膜下腺体和导管,非常少见。

【诊断要点】主要与黏液表皮样癌鉴别:①腺鳞癌易播散至食管黏膜表面;②腺鳞癌中有明确的鳞状细胞癌病灶;③角化是腺鳞癌的特征,在黏液表皮样癌中极少见;④浸润和转移性腺体结构是腺鳞癌的特征,但不是诊断所必需;⑤重度细胞核的多形性是腺鳞癌的特征。

七、食管神经内分泌肿瘤

食管神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm of esophagus)是发生于食管的具有神经内分泌分化的少见肿瘤,包括低级别(G1)、中级别(G2)神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NET)、神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC, G3, 包括大细胞 NEC 和小细胞 NEC)和混合性内分泌-外分泌癌。在各种食管神经内分泌肿瘤中低级别和中级别 NET 均很少见,神经内分泌癌中最常见的组织学类型是小细胞神经内分泌癌。食管神经内分泌肿瘤只占消化道内分泌肿瘤的 0.05%, 占所有食管癌的 0.02%。多发生于老年人(60~70 岁),男性发病率是女性的 3 倍。

【病理分型及诊断要点】①低级别和中级别神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, G1 and G2), 传统上诊断为食管类癌,大体多半呈息肉状。镜下肿瘤细胞排列成实性巢状等器官样结构,免疫组化 CgA、NSE、CD56 阳性,低级别(G1)核分裂象 1 个/10HPF, Ki-67 标记指数 $\leq 2\%$, 中级别(G2)核分裂象 2~20 个/10HPF、Ki-67 标记指数 3%~20%;电镜下可见神经内分泌颗粒。②小细胞神经内分泌癌是一种高度恶性的食管肿瘤,具有类似肺小细胞癌的形态学特征。国内资料表明,该类型是国内最常见的神经内分泌肿瘤,肿瘤大体上通常表现为蕈伞状生长。镜下肿瘤细胞小,细胞核深染,圆形或椭圆形,细胞质极少(图 11-5);也可有少量稍大、有较多胞质的细胞。这些肿瘤细胞排列成实性片状或巢状,少数情况下可见菊形团形成和灶状黏液分泌。Grimelius 染色可见到嗜银颗粒,电镜下常可见到致密核心颗粒。免疫组化显示肿瘤细胞对 NSE、突触素、嗜铬粒蛋白和 leu7 呈阳性反应(表 11-1)。③混合性内分泌-外分泌癌极少,肿瘤由胃肠型腺癌和小梁状、弯刀状的类癌混合而成。

表 11-1 胃肠道神经内分泌肿瘤分级标准

分级	核分裂象数(10HPF) ^a	Ki-67 阳性指数(%) ^b
G1 低级别	1	≤ 2
G2 中级别	2~20	3~20
G3 高级别	>20	>20

注:^a10HPF=2mm²(视野直径 0.50mm,单个视野面积 0.196mm²,于核分裂活跃区计数 50 个高倍视野);^b用 MIB-1 抗体,在阳性最强的区域计数 500~2000 个细胞的阳性百分比

【预后】食管类癌的预后较好,而食管小细胞癌的预后很差,即使原发肿瘤生长较局限,患者的生存期通常也不超过 6 个月。

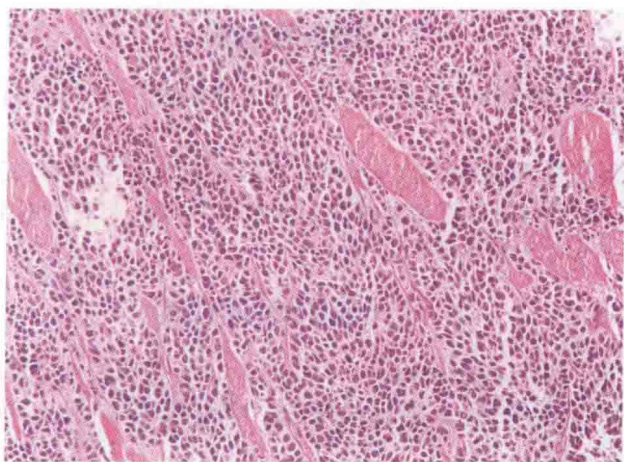


图 11-5 食管小细胞癌

鳞状上皮弥漫分布肿瘤细胞,体积小,胞质极少,核染色深,与肺小细胞癌形态上无法区分

八、癌 肉 瘤

癌肉瘤(carcinosarcoma)是一种罕见的食管恶性肿瘤,定义为肿瘤内含有不等量的梭形细胞成分的鳞状细胞癌。同义词包括梭形细胞癌、肉瘤样癌、伴有梭形细胞特征的鳞状细胞癌、化生癌和伴有间叶性间质的癌。

【诊断要点】

1. 大体观察 一般为较大的分叶状肿物,呈息肉样。
2. 镜下观察 癌肉瘤为双相性肿瘤,典型特征为肿瘤内除鳞状细胞癌外,还混合有不等量的梭形细胞成分,通常梭形细胞成分构成肿瘤的主体。梭形细胞可以没有明显的多形性,也可以非常明显甚至呈奇异性巨细胞。核分裂通常非常多见。鳞状细胞癌成分的分化程度可有明显不同,也可以出现基底细胞样癌、神经内分泌癌、腺癌、腺样囊性癌或未分化癌成分。上皮成分和梭形细胞区域通常界限清楚,两者之间存在移行区域。上皮成分最常见于肿瘤的基底部和周围黏膜。免疫组化特征表现为:鳞状细胞癌成分通常表达高分子量角蛋白,而梭形细胞成分不同程度表达细胞角蛋白、vimentin、desmin 和 SMA。

九、食管平滑肌瘤

食管平滑肌瘤(leiomyoma of esophagus)是食管最常见的间叶性肿瘤,好发于食管下段,大体呈球形,体积从微小肌间结节到突入纵隔肿块,一般1~3cm。体积较大时可呈腊肠形或哑铃状。当向腔内生长时,肿瘤侵犯黏膜表现为无蒂或有蒂的息肉,但与胃的平滑肌瘤不同,表面很少形成溃疡。

【诊断要点】具有良性平滑肌瘤的一般特征。肿瘤组织由不规则排列的成熟平滑肌细胞束组成。常有细胞内嗜伊红包涵体。细胞为梭形,细胞质嗜伊红,少量或中等量,核分裂象罕见,可有灶状细胞核不典型性,排列成丛状、束状。

【鉴别诊断】首先应与胃肠间质瘤鉴别,平滑肌瘤肿瘤细胞表达结蛋白和平滑肌肌动蛋白,不表达CD117、DOG1和CD34,而胃肠间质瘤肿瘤细胞一般表达CD117、DOG1和CD34。其次还要与孤立性纤维性肿瘤鉴别,平滑肌瘤肿瘤细胞不表达CD34,而孤立性纤维性肿瘤不同程度表达CD34。



十、颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤(granular cell tumor)通常为良性,一般体积很小,大体呈结节状或无蒂息肉,黄色,主要位于食管远端。

【诊断要点】病理形态学表现为肿瘤细胞呈卵圆形或多角形,有小而深染的核,细胞质内可见细小的嗜酸性颗粒。肿瘤侵犯食管黏膜时会引起假癌性鳞状上皮的增生。肿瘤细胞 PAS 和 S-100 阳性,而 desmin、actin、CD34 和 CD117 阴性。

十一、食管胃肠间质瘤

食管胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor of esophagus)与发生于胃肠部位的该肿瘤病理形态特征和免疫表型相同,非常少见。肿瘤细胞表达 CD117、DOG1 和 CD34,平滑肌肌动蛋白表达不一致,而结蛋白总为阴性。详见本章第二节。

十二、恶性黑色素瘤

食管原发恶性黑色素瘤(malignant melanoma)好发于食管下 1/3,起源于交界区的黑色素细胞,非常少见。食管转移性的恶性黑色素瘤远多于原发。

【诊断要点】大体呈息肉样,病理组织学形态与发生于皮肤的恶性黑色素瘤相同,呈膨胀式生长,而非浸润性。免疫组化显示,S-100、Melan-A 和 HMB45 等黑色素标记呈阳性。

第二节 胃

一、胰腺异位

胰腺异位(ectopic pancreas)是一种先天性畸形,是胰腺原基与胚胎原肠粘连或穿透原肠壁,并在发育过程中随原肠旋转而分布于各个异常部位。它与正常胰腺之间无解剖学联系,是孤立胰腺组织,主要发生于胃,通常位于幽门和幽门窦。罕见可以发生癌变。

【诊断要点】

1. 大体观察 大多数为单发,多发者少见。形状可为圆形或圆锥形,直径 2~4mm,其顶部常呈凹陷,为胰管开口。多位于黏膜下层,少数可位于肌层或浆膜下。

2. 镜下观察 异位胰腺组织主要位于胃黏膜下或肌层,组织学分为 3 种类型:Ⅰ型可见胰腺导管、腺泡和胰岛,类似正常胰腺组织,较少见。Ⅱ型可见胰腺导管和腺泡,无胰岛,较多见。Ⅲ型可见多量胰腺导管和十二指肠腺,无腺泡或极少,无胰岛,并可见明显增生的平滑肌。

二、慢性浅表性胃炎

慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis)是一种由多种病因引起的胃黏膜慢性炎症,属于慢性胃炎中的一种,是消化系统的常见病、多发病之一。幽门螺杆菌(*Hp*)感染是慢性胃炎尤其是慢性活动性胃炎最主要的病因。

【诊断要点】

1. 大体观察 病变胃黏膜充血、水肿,呈深红色。表面分泌物较多,可出现不同程度的出血和糜烂。

2. 镜下观察 黏膜厚度无明显变化,固有腺体无明显萎缩和减少。炎症局限于黏膜浅层,即黏膜固有层。黏膜固有层充血、水肿,较多淋巴细胞、浆细胞浸润,黏膜表面可出现不同程度渗出、变性坏死和修复再生。

三、慢性萎缩性胃炎

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis)是指胃黏膜内固有腺体萎缩减少为主要病变的一



种慢性胃炎,占慢性胃炎的10%~30%。多见于中、老年人。好发于幽门和胃小弯。慢性萎缩性胃炎按照病因、发病部位和临床表现分为3种类型:①A型:较少见。病变主要位于胃体部,多弥漫性分布。血清抗壁细胞抗体、抗内因子抗体阳性,血清促胃液素明显升高,胃酸和内因子分泌明显减少或缺少,维生素B₁₂吸收障碍,常伴有恶性贫血,又称为自身免疫性萎缩性胃炎。②B型:较多见。病变主要位于胃窦部,呈多灶性分布。与幽门螺杆菌感染密切相关,血清抗壁细胞抗体、抗内因子抗体阴性,血清促胃液素多正常,胃酸分泌正常或轻-中度减低,无恶性贫血。③C型:较多见。与胆汁反流和化学物质(乙醇、阿司匹林等非固醇类抗炎药)损伤有关。

【诊断要点】

1. 大体观察 早期黏膜红白相间或以白为主,皱襞变细或平坦。严重者有散在白色斑块或颗粒状,黏膜变薄,黏膜下血管清晰可见,易出血,可伴有糜烂。

2. 镜下观察 黏膜固有腺体不同程度萎缩、消失,表现为腺体变小,囊性扩张、减少甚至消失。淋巴细胞、浆细胞弥漫浸润固有膜,可伴有淋巴滤泡形成,处于活动期时可有不等量的中性粒细胞浸润。出现不同程度的肠上皮化生或假幽门腺化生,肠上皮化生多见于胃窦部,固有腺体被肠腺上皮取代,出现吸收上皮、杯状细胞和帕内特细胞。假幽门腺化生多见于胃体和胃底,固有膜内腺体被幽门腺样的黏液分泌细胞取代。黏膜肌层增厚,平滑肌纤维增生伸入到固有膜浅层内。

【组织学分级】按照幽门螺杆菌、慢性炎症、活动性、萎缩和肠上皮化生,分为轻度、中度和重度。

1. 幽门螺杆菌 轻度,偶见或小标本小于1/3有Hp;中度,连续稀疏分布于表面或超过标本1/3未达到2/3;重度,Hp分布于全部标本或成堆出现。

2. 慢性炎症 轻度,慢性炎症细胞较少并局限于黏膜层的上1/3;中度,慢性炎症细胞较多局限于黏膜层的2/3;重度,黏膜全层内可见大量慢性炎症细胞浸润。

3. 活动性 轻度,可见少量中性粒细胞;中度,可见较多中性粒细胞,分布于表面上皮、小凹上皮和腺管上皮细胞;重度,可见大量中性粒细胞,并形成小凹脓肿。

4. 萎缩 轻度,固有腺体萎缩消失不超过1/3;中度,固有腺体萎缩消失大于1/3而小于2/3;重度,固有腺体萎缩消失超过2/3。

5. 肠上皮化生 轻度,化生区域不超过表面上皮和腺体总面积的1/3;中度,化生区域占1/3~2/3;重度,化生区域占2/3以上。

四、胃黏膜肠上皮化生

胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia)是胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替,即胃黏膜中出现类似小肠或大肠黏膜的上皮细胞,如吸收上皮、杯状细胞、帕内特细胞等。

【分类】肠上皮化生分为小肠型化生(即完全型肠上皮化生)和结肠型化生(即不完全型肠上皮化生)。小肠型化生(I型化生),其上皮分化好,化生的上皮内可见小肠黏膜吸收细胞、帕内特细胞、杯状细胞。结肠型化生(II型化生),化生的上皮内仅可见柱状上皮细胞和杯状细胞。柱状上皮细胞分泌中性黏液,似胃小凹上皮,杯状细胞分泌涎酸黏液,称为IIa型化生(胃型);柱状细胞分泌硫酸黏液,似结肠腺上皮,杯状细胞分泌涎酸黏液,称为IIb型化生(结肠型)。小肠型化生在各种炎症性病变中检出率高,可能属于炎症反应的性质;而结肠型化生在良性胃病中检出率很低,但在肠型胃癌旁黏膜中检出率很高,说明结肠型化生与胃癌的发生有密切关系。

五、胃黏膜上皮内瘤变

胃黏膜上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)分为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia)、高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia)和黏膜内癌(intramucosal carci-



noma)。

(一) 低级别上皮内瘤变

主要病理组织学表现为黏膜组织结构的轻度异常,腺体出现出芽或分支,腺腔内可见乳头结构,隐窝延长增生呈锯齿状,并呈囊性扩张。腺体由增大的柱状细胞构成,无或极少有黏液分泌。细胞质蓝染,细胞核圆形或卵圆形,呈假复层排列。

(二) 高级别上皮内瘤变

主要病理组织学表现为黏膜组织结构和细胞形态均出现明显改变。腺体排列紊乱,密集拥挤,且形态不规则,出现分支、扭曲或折叠。黏液分泌缺乏或仅极少量。细胞有明显的非典型性,排列成假复层,极性紊乱,细胞核不规则,异型明显,深染,常呈雪茄样,核仁明显呈双嗜性,核分裂象增多,并可见病理性核分裂。病变见于整个上皮层,但无间质浸润。

(三) 黏膜内癌

黏膜内癌是指癌细胞仅局限于胃黏膜层内,未浸润黏膜下层,而无论有无淋巴结转移,均属于早期胃癌。

六、胃 腺 瘤

胃腺瘤(adenoma of gastric)不常见,约占全部胃息肉的10%。好发于胃窦部,通常为单发,一般体积较大。可有蒂或无蒂。

【诊断要点】

1. 大体观察 一般呈广基,多为绒毛状或菜花状。直径一般大于2cm。
2. 镜下观察 病理组织学特征与大肠腺瘤相同,增生的腺体多呈绒毛状和管状,腺上皮伴有不同程度的非典型增生(低级别或高级上皮内瘤变)。根据腺体形态可分为绒毛状腺瘤、管状腺瘤和管状-绒毛状腺瘤。多为绒毛状和管状-绒毛状腺瘤,单纯管状腺瘤少见。绒毛状和管状-绒毛状腺瘤伴有高级别上皮内瘤变者易发生癌变。

七、增生性息肉

增生性息肉(hyperplastic polyp)是胃黏膜反复损伤修复所导致的胃小凹上皮过度增生性病变。最多见,约占全部胃息肉的85%,常发生于老年人。

【诊断要点】

1. 大体观察 好发于胃窦部,常多发,直径一般小于2.5cm。表面光滑,有蒂或无蒂。
2. 镜下观察 胃小凹上皮增生肥大,使得胃小凹伸长、扭曲、扩张变形,并可延伸至间质。增生的胃小凹上皮无明显异型,有或无肠上皮化生。息肉可包括幽门腺、主细胞和壁细胞。极少数伴有肠上皮化生和高级别上皮内瘤变的可发展成癌。

八、胃底腺息肉

胃底腺息肉(fundic gland polyps)是泌酸性胃底腺上皮增生形成的增生性病变。散在发生,多见于西方人群,与幽门螺杆菌感染无关,无恶变倾向。

【诊断要点】

1. 大体观察 胃底、体黏膜处可见散在多发、小息肉样隆起性病变,表面光滑。
2. 镜下观察 病变由数量不等的囊性扩张的胃底腺构成,黏液性颈细胞增生明显,还包含主细胞和壁细胞,表面被覆单层柱状上皮,胃小凹变浅。散发的胃底腺息肉无恶变潜能,而家族性息肉病患者,其胃底腺息肉可发生恶变。

九、胃 腺 癌

胃腺癌(adenocarcinoma of gastric)是胃黏膜发生的具有腺样分化的恶性上皮性肿瘤,是胃癌



最常见的组织学类型。按照腺体组织学形态分为:管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌。按照 Lauren 分型分为:肠型、弥漫型和混合型(肠型和弥漫型比例大致相当)。

【诊断要点】

1. 部位 好发于远端胃窦部。
2. 大体观察 进展期胃癌大体形态主要有:息肉型、蕈伞型、溃疡型和浸润型。
3. 镜下观察 胃腺癌形成的恶性腺样结构可以呈管状、腺泡状或乳头状,也可以由黏附力差的、孤立的肿瘤细胞弥漫构成。

【组织学分型】

1. 管状腺癌 由分支状和显著扩张或裂隙样的管状结构组成,管腔大小不一,形态各异。肿瘤细胞呈柱状、立方状或扁平状,也可见到透明细胞。分化很差时,无管腔结构,称作实体癌。淋巴细胞明显浸润时称作髓样癌或伴有淋巴间质的癌。

2. 乳头状癌 此型属于分化好的外生性癌,有伸长的乳头状突起,表面被覆柱状或立方上皮,轴心为纤维血管结缔组织。细胞分化良好,极向尚存。可见急性或慢性炎症细胞浸润。极少数病例可见微乳头形成。肿瘤边缘与周围组织界限清楚。

3. 黏液腺癌 细胞外黏液池占肿瘤组织的 50% 以上。主要有 2 种组织形态:①腺体由黏液柱状上皮构成,间质腔隙中存在黏液;②肿瘤细胞呈串珠状或不规则状散在漂浮于黏液池内。

【组织学分级】①高分化:具有规则的腺体结构,常与化生的肠上皮非常相似(图 11-6);②中分化:形态介于高分化与低分化之间;③低分化:由难以辨认的、高度不规则的腺体构成,或是单个细胞孤立排列或呈大小不一的实性条索,其中可见黏液分泌或形成腺泡样结构。主要用于管状腺癌的分级,其他类型的癌不分级。

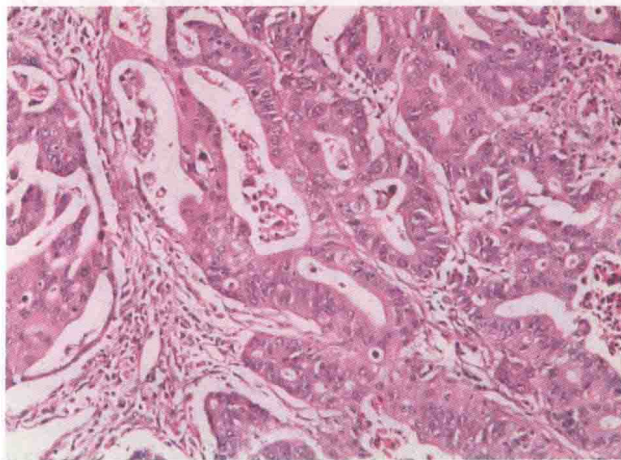


图 11-6 胃腺癌

肿瘤由分化较好的管状腺体构成,腺体形态轻度不规则

【肿瘤的扩散与分期】可以直接浸润生长、转移或经过腹膜扩散。肠型胃癌一般先经过血行转移至肝脏,而弥漫型胃癌则先转移至腹膜表面。两种类型的胃癌淋巴结转移率是相同的。混合型癌具有两种类型的转移方式。弥漫型胃癌肿瘤细胞直接浸润周围邻近的器官,常浸润十二指肠,这一型浆膜浸润、血管淋巴管浸润和淋巴结转移率都很高。早期胃癌中,小黏膜癌、浅表癌和 PenB 型淋巴结转移率及血管浸润率低,手术切除预后好。PenA 型血管浸润率和淋巴结转移率高,手术预后差。进展期胃癌的 TNM 分期提供了非常重要的预后信息,常可见淋巴结转移和血管浸润,患者预后差。



十、印戒细胞癌

印戒细胞癌 (signet-ring cell carcinoma) 是胃癌的一种特殊病理类型,散在的或小团状的胞质内含有黏液的恶性肿瘤细胞占肿瘤细胞 50% 以上。因细胞内充满大量黏液,细胞核偏向一侧,外形酷似一枚戒指,故而得名。具有高侵袭转移的生物学特征,病程进展快,自然病程仅为 3~6 个月,较其他类型胃癌容易发生腹水转移。本病多发于中青年,特别是青年女性。

【诊断要点】镜下观察:含有黏液的癌细胞占 50% 以上,不形成管腔或腺管,呈弥漫浸润性生长。胞质内黏液增多,将细胞核挤压到细胞的一侧周边,使癌细胞呈印戒状(图 11-7)。有时也形成黏液湖,细胞漂浮其中。肿瘤细胞有 5 种主要形态:①细胞核被细胞内黏液挤向一侧细胞膜,形成典型印戒样形态,阿辛蓝(pH 25)染色阳性;②细胞较小,核位于细胞中央,形态类似组织细胞样,缺乏分裂活性;③细胞小,呈嗜酸性,胞质内含中性黏液颗粒,PAS 染色阳性;④不含或含少量黏液的小细胞;⑤退行发育的细胞含或不含黏液。以上几种细胞混合排列,数量不一,形成不同的病理组织学形态。可以是花边状或纤细的梁状腺样结构,也可以呈带状或实性条索排列。

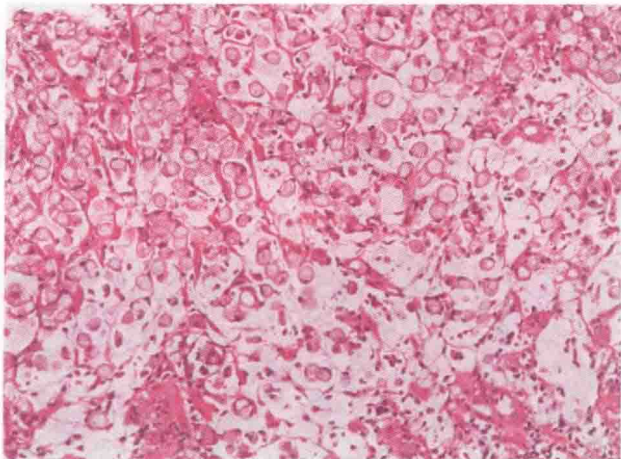


图 11-7 印戒细胞癌

肿瘤细胞弥漫分布,胞质内充满淡蓝色黏液,将细胞核挤压至一侧,呈印戒样形态

【鉴别诊断】主要与某些类型的恶性淋巴瘤和具有印戒细胞样形态的胃肠间质瘤鉴别。恶性淋巴瘤细胞黏液染色为阴性,而印戒细胞癌黏液染色为阳性,包括 PAS、黏蛋白卡红或阿辛蓝。免疫组化染色恶性淋巴瘤多为角蛋白阴性,而印戒细胞癌多为阳性。胃肠间质瘤多为 CD117、DOG1 和 CD34 阳性,角蛋白为阴性,而印戒细胞癌角蛋白阳性,CD117、DOG1 和 CD34 阴性。

十一、神经内分泌肿瘤

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm) 是一类少见、生长缓慢,能够产生、储存和分泌不同肽和神经胺等物质,并能相应引起某些特定临床表现的肿瘤。好发生于胃肠道和胰腺,约占神经内分泌肿瘤的 75%,其次还可发生在肺和支气管。绝大多数都发生在成年人,儿童的神经内分泌肿瘤极为罕见。

【组织学分类】WHO(2010)“消化系统肿瘤分类”将消化系统神经内分泌肿瘤分为 5 类:神经内分泌肿瘤 1 级、神经内分泌肿瘤 2 级、神经内分泌癌、混合性腺癌神经内分泌癌和产生特异



激素的神经内分泌肿瘤。发生于胃的神经内分泌肿瘤大部分为高分化非功能性肠嗜铬样细胞神经内分泌瘤,来源于胃底、体的泌酸性上皮,分为3种类型:①I型,与自身免疫性慢性萎缩性胃炎相关;②II型,与多发性神经内分泌肿瘤I型和Zollinger-Ellison综合征有关;③III型,散发性,与高促胃液素血症或自身免疫性慢性萎缩性胃炎无关。

【诊断要点】

1. 神经内分泌瘤

(1) 部位: I、II、III型多发生于胃体及胃底黏膜,少见的G细胞肿瘤发生于幽门区。小细胞神经内分泌瘤多发生于胃体和胃底,也可发生于胃窦。

(2) 大体观察: I型多为多发,呈黄褐色小结节或息肉。II型多发的黏膜或黏膜下结节较I型增大,通常<1.5cm。胃壁增厚,体积增大。III型常为单发,直径一般>2cm,多浸润肌层,甚至浆膜层。

(3) 镜下观察: ①大部分I型和II型神经内分泌肿瘤的特点为,规则镶嵌排列的细胞聚集成小梁状结构。瘤细胞胞质较丰富且红染,核无明显异型性,无明显核仁,核分裂象少,可见瘤细胞浸润血管。②EC细胞,5-羟色胺生成性神经内分泌瘤,在胃极少见。由体积较小的肿瘤细胞紧密排列成巢状,周边肿瘤细胞常呈栅栏状排列。瘤细胞强嗜银,免疫组化CgA和5-羟色胺呈阳性反应。电镜检查可见肿瘤细胞内多形性强嗜银颗粒,类似正常EC细胞。③促胃液素瘤,肿瘤细胞排列成纤细的小梁状或实性巢状,肿瘤细胞大小一致,胞质少。免疫组化染色促胃液素呈强阳性。

2. 小细胞神经内分泌癌 与发生在肺的小细胞癌相似,属于高度侵袭性的恶性肿瘤。镜下肿瘤细胞呈实性或片状生长,偶伴有小梁状结构,基底呈栅栏状排列。间质血管较多,坏死多见。细胞小或中等,圆形或短梭形,胞质稀少,细胞核规则一致,染色深,无明显核仁,核分裂和凋亡极多。

3. 大细胞神经内分泌癌 罕见,是一种由大细胞构成的恶性肿瘤。瘤细胞排列成器官样、巢状、小梁状及栅栏状。肿瘤细胞胞质丰富,核空泡状明显,核仁清楚,核分裂易见。

4. 混合性腺癌神经内分泌癌 相对少见,既含有普通腺癌成分又有神经内分泌癌成分,且普通腺癌和神经内分泌癌成分均必须超过30%。否则应该诊断腺癌伴神经内分泌分化(诊断要点参见表11-1)。

附: Laurén 分型

根据胃癌病理诊断规范,胃癌诊断时需同时提供Laurén分型。Laurén分型及与WHO分型的对应情况见表11-2。

表 11-2 Laurén 分型及 WHO 分型对应表

Laurén 分型	WHO 分型
肠型	高-中分化乳头状腺癌 高-中分化管状腺癌
弥漫型	印戒细胞癌 黏液性腺癌 低分化腺癌
不确定类型	腺鳞癌 鳞状细胞癌 小细胞癌 其他



Laurén 分型:

(1) 肠型:肿瘤内腺体结构可以辨认,肿瘤分化程度从高分化到中分化。

(2) 弥漫型:由黏附力差的细胞弥漫性浸润胃壁构成,可见少量腺体或无腺体形成。细胞常成小圆形,或呈印戒细胞形态,或呈中断的花边状腺样或网状结构丛。

混合型:肠型及弥漫型比例大致相当的癌。

(3) 不确定类型:未分化癌及鳞状细胞癌等少见类型癌归为不确定类型。

十二、胃肠间质瘤

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,由突变的 C-KIT 或血小板源性生长因子受体(PDGFR α)基因驱动;组织学上多由梭形细胞、上皮样细胞,偶或多形性细胞排列成束状或弥漫状,免疫组化检测通常为 CD117 和(或)DOG-1 阳性。

【诊断要点】

1. 部位 可发生于胃肠道的各段,也可发生于网膜和肠系膜。胃最常见(60%~70%),其次是小肠(20%~30%)、结肠和食管(小于10%)。

2. 大体观察 胃的 GIST 可为浆膜、黏膜下和胃壁内结节,直径从1~2cm到大于20cm不等,呈局限性生长。大多数肿瘤没有完整的包膜,偶尔可以看到假包膜,体积大的肿瘤可以伴随囊性变、坏死和局灶性出血。向腔内生长者多呈息肉样肿块,常伴发溃疡形成;向浆膜外生长者形成浆膜下肿块。肿瘤大体形态呈结节状或分叶状,切面呈灰白色、红色,均匀一致,质地从硬韧到软,可见出血、坏死、黏液变及囊性变。

3. 镜下观察 在组织学上, GIST 非常像平滑肌瘤。由梭形细胞、上皮样细胞或两种细胞不同比例混合构成,大部分主要由梭形细胞构成,常可见核旁空泡改变。组织形态多样,可以呈漩涡状、花边状、栅栏状、菊形团样、古钱币样等多种结构。肿瘤中胶原丰富,细胞稀少,血管周玻璃样变明显,并伴有黏液样变(图11-8)。

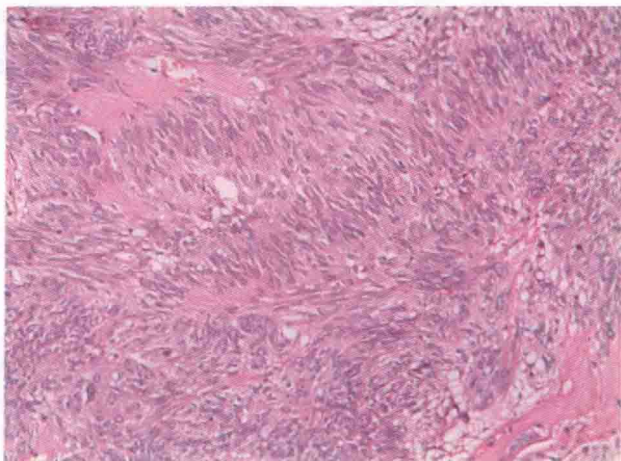


图 11-8 胃肠间质瘤

肿瘤细胞呈梭形,排列呈典型的栅栏状,血管周可见玻璃样变

4. 免疫表型 大部分的 GIST 呈 CD117 和 DOG1 阳性,70%~80%的 GIST 呈 CD34 阳性,30%~40%呈灶状或弥漫 α -SMA 阳性,少数呈结蛋白阳性,绝大多数呈 S-100 阴性。

【危险度评估和分级】原发肿瘤的部位、肿瘤的大小、核分裂以及是否发生破裂等是影响危险度评估和分级的重要因素。目前采用2008版NIH的原发GIST切除后的风险分级(表11-3)。



表 11-3 NIH 原发 GIST 切除后的风险分级

危险度分级	肿瘤大小 (cm)	核分裂数 (50HPF)	肿瘤原发部位
极低	≤2.0	≤5	任何
低	2.1~5.0	≤5	任何
中等	2.1~5.0	>5	胃
	2.1~5.0	6~10	任何
	5.1~10	≤5	胃
高	任何	任何	肿瘤破裂
	>10	任何	任何
	任何	>10	任何
	>5	>5	任何
	2.1~5	>5	非胃原发
	5.1~10	≤5	非胃原发

【鉴别诊断】主要与平滑肌肿瘤、神经鞘瘤鉴别。平滑肌肿瘤表达 α -SMA、结蛋白等肌源性标志物,CD117、DOG1 和 CD34 均为阴性;而大多数胃肠间质瘤表达 CD117、DOG1 和 CD34,肌源性标志物结蛋白为阴性。神经鞘瘤 S-100 呈阳性,而 CD117、DOG1 和 CD34 呈阴性;胃肠间质瘤与其相反。

十三、胃黏膜相关淋巴组织边缘区细胞淋巴瘤

胃黏膜相关淋巴组织边缘区细胞淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma)是原发于胃的一种结外淋巴瘤。肿瘤由形态多样的小 B 细胞组成,其中可见边缘区(中心细胞样)细胞、单核细胞样细胞、小淋巴细胞及散在的免疫母细胞和中心母细胞样细胞。部分可伴有浆细胞分化。该肿瘤占原发胃淋巴瘤的 50%,多发生于成年人,女性稍多于男性。幽门螺杆菌的抗原持续刺激作用是重要的致病因素。

【诊断要点】

1. 部位 最常见于胃窦部。
2. 大体观察 病变处黏膜增厚,皱襞粗大,可伴有糜烂和小溃疡,有时也呈结节状或息肉样。病变可以是多灶性。
3. 镜下观察 MALToma 的组织结构与正常的 MALT 基本相似,形态学上属于边缘区 B 细胞。最初,肿瘤细胞在滤泡间、套区外部浸润,分布于边缘带。随着病变进展,肿瘤细胞浸润超出滤泡范围,并扩散融合成大片区域,形成模糊的结节样或弥漫分布。瘤细胞类似典型的边缘区细胞,小或中等,胞质中等淡染,核不规则,核仁不明显,与滤泡中心细胞相似,称作中心细胞样。瘤细胞有时可呈单核细胞样形态,胞质丰富淡染,细胞界限清楚。有时也可类似小淋巴细胞样。大约 1/3 可伴有明显的浆细胞分化。瘤细胞浸润破坏邻近的腺体,形成典型的淋巴上皮病变,并引起上皮形态变化。肿瘤如果出现簇状成片中心母细胞样或免疫母细胞样转化,应诊断弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

【免疫表型】瘤细胞的免疫表型与边缘区 B 细胞相似,表达 CD20、CD79a、CD21、CD35,不表达 CD5、CD10、CD23。肿瘤细胞特征性表达 IgM,较少表达 IgA 和 IgG。抗角蛋白抗体可以更好地显示肿瘤内的淋巴上皮病变,对诊断非常有帮助。

【鉴别诊断】需要鉴别的诊断包括反应性炎症性病变和其他小 B 细胞淋巴瘤(套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和小淋巴细胞性淋巴瘤)。与反应性炎症性病变的主要区别是 MALT 淋巴瘤



具有边缘区 B 细胞形态的细胞破坏性浸润。套细胞淋巴瘤表达 cyclin D1 和 CD5, 而 MALT 淋巴瘤不表达。滤泡性淋巴瘤表达 CD10 和 BCL-6, 而 MALT 淋巴瘤不表达 CD10 和 BCL-6。小淋巴细胞淋巴瘤表达 CD23 和 CD5, 而 MALT 淋巴瘤不表达 CD23 和 CD5。

十四、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma) 是由大 B 细胞样细胞构成的一类肿瘤, 呈弥漫性生长。胃是结外最好发部位, 多见于 50 岁以上老年人。

【诊断要点】

1. 部位 肿瘤好发于胃的远端 1/2。
2. 大体观察 肿瘤呈大的分叶状或息肉样肿块, 伴有浅表或深在溃疡。
3. 镜下观察 形态学上很难与结内原发的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区分。瘤细胞弥漫浸润并破坏胃黏膜结构。肿瘤细胞体积大, 胞质丰富, 核呈空泡状, 核仁明显, 核分裂多见。

【免疫表型】肿瘤细胞表达广泛的 B 细胞标志物, CD19、CD20、CD22 和 CD79a, 也可丢失一种或多种。可以表达 CD30 和 CD5, 但不表达 cyclin D1。通过联合使用 CD10、BCL-6 和 Mum-1 可以将弥漫性大 B 细胞淋巴瘤分为生发中心来源和非生发中心来源。CD10 阳性细胞数大于 30% 或 CD10 阴性、Mum-1 阴性、BCL-6 阳性均为生发中心来源, 其余表达模式均为非生发中心来源。

十五、胃黄斑瘤

胃黄斑瘤 (xanthelasma of gastric) 又称作黄色素瘤、脂质岛或胃黏膜黄斑, 是一种在胃黏膜内形成的黄白色瘤样斑块, 属于良性病变。由于慢性胃炎引起胃黏膜局灶性破坏, 残留的含脂碎屑被巨噬细胞吞噬并聚集而成泡沫细胞巢结构, 多发生于胃。多见于 50 岁以上的患者, 男性多见。

【诊断要点】

1. 部位 好发于胃窦部。
2. 大体观察 表现为境界清楚的近圆形黄白色单发或多发的黏膜结节或斑块。大小不一, 一般在 5mm 以内。
3. 镜下观察 由大的含有胆固醇和脂蛋白的泡沫细胞聚集形成, 周围可以围绕慢性炎症细胞。

瘤细胞大小一致, 胞质丰富呈泡沫状, 核小, 卵圆形淡染, 位于中央, 可见一个或多个小核仁, 染色质细, 无核分裂, 肿瘤间质无黏液。

【鉴别诊断】主要与印戒细胞癌鉴别。胃印戒细胞癌胞质浅蓝色, 核大深染, 多位于细胞一侧, 有异型, 染色质粗而分散, 可见核分裂象, 肿瘤间质可见黏液湖, 黏液染色 PAS/AB 阳性, 免疫组化 CD68 阴性, CK、CEA 阳性。而黄斑瘤 PAS/AB 阴性, 免疫组化 CD68 阳性, CK、CEA 阴性。

第三节 小 肠

一、嗜酸性粒细胞性胃肠炎

嗜酸性粒细胞性胃肠炎 (eosinophilic enteritis) 比较少见, 多见于儿童和青年, 常伴有明显外周血嗜酸性粒细胞增多和过敏症状, 临床表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、吸收不良、消瘦等。肠道表现为肠壁内嗜酸性粒细胞浸润, 晚期可出现腹水。



【诊断要点】

1. 大体特征 病变位于胃或小肠(多为十二指肠、空肠);病变黏膜不规则隆起,可致肠腔狭窄。
2. 镜下观察 病变黏膜下层和肠壁内大量嗜酸性粒细胞浸润,病变区小血管增生,内皮细胞肿胀。严重者累及浆膜层,常伴有腹膜炎、腹水。按嗜酸性粒细胞浸润程度,可将嗜酸性粒细胞性胃肠炎分为黏膜型、肌层型和浆膜型。

【鉴别诊断】本病需与小肠寄生虫病鉴别,寄生虫病时可发现寄生虫存在证据。

本病还需与炎性肠病鉴别。

二、肠 结 核

肠结核(intestinal tuberculosis)内容见本章第五节“肠结核”。

三、克 罗 恩 病

克罗恩病(Crohn disease, CD)属于炎症性肠病,是一种病因不太清楚的胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病。病变可累及全消化道,但最常见于末端回肠和邻近结肠,因此,又称作节段性回肠炎或局限性回肠炎。病变呈节段性或跳跃性分布。发病年龄多在15~30岁。临床上以腹痛、腹泻、腹部肿块、瘻管形成和肠梗阻为特点,可伴有发热、营养障碍等全身表现以及关节、皮肤等肠外损害。

【诊断要点】

1. 发生部位 病变可累及整个消化道,但以同时累及末端回肠及相邻右半结肠最多见,只累及回肠者次之,局限于结肠者约占五分之一,以右半结肠多见。

2. 大体观察 病变呈节段性或跳跃性,病变肠段通常被无病变的正常肠段分隔开,受累与未受累肠段间通常无过渡。

病变区黏膜溃疡,早期呈鹅口疮样(阿弗他溃疡),当阿弗他溃疡扩大时,可融合为大的深在的纵行线状溃疡,边缘黏膜水肿。深在的不连续溃疡将水肿的非溃疡黏膜分隔呈岛状,形成典型的铺路石样改变。也可见到炎性息肉和假息肉。

病变累及肠壁全层,溃疡愈合瘢痕及肠壁纤维化致肠壁增厚变硬,肠腔狭窄。

3. 镜下观察 克罗恩病病变区肠管特征性病变主要有如下几点:①累及肠壁全层的炎症细胞浸润,从黏膜层到浆膜层均有不同程度的以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润,除淋巴细胞外,还可见单核细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞[所谓透壁性(transmural)炎]。②非干酪性肉芽肿,由上皮样细胞和多核巨细胞构成,可见于肠壁各层和肠系膜淋巴结。约半数病例可见此病变,具有诊断意义。③黏膜下层增厚,镜下可见充血水肿、淋巴管扩张、淋巴组织及纤维组织增生,神经节细胞和神经纤维增生。④裂隙状溃疡,溃疡刀切样,可深达肌层,溃疡表面被覆脓性渗出物和坏死组织,其下可见肉芽组织。⑤肠道神经系统异常,包括黏膜下神经节细胞和神经纤维增生;晚期肠壁肌间神经丛明显增生,常呈串珠样断续排列。

【鉴别诊断】

1. 肠结核病 我国是结核病高发人群国家,诊断CD之前一定要排除肠结核。肠结核多继发于开放性肺结核,病史和胸部影像学检查阳性;病变主要累及回盲部,但不呈节段性分布,肠结核的溃疡一般浅表,呈椭圆形或者环形,与肠管的长轴垂直,而CD溃疡呈裂隙状;肠结核肉芽肿中心常可见干酪样坏死,肉芽肿的长径一般大于400 μm,可以相互融合,周围常常具有淋巴细胞套。在结核早期的肉芽肿中央,常常是中性粒细胞和核碎片,尚未出现干酪样坏死。有溃疡形成时可见活动性炎症。肠结核病灶周围黏膜大致正常,一般见不到隐窝结构的扭曲。肠壁增厚和纤维化。肠结核一般还可见肠系膜淋巴结肿大和干酪样坏死。在结合临床的基础上,推荐对于具有肉芽肿和活动性溃疡的肠道活检标本进行抗酸染色或者结核杆菌DNA的PCR检测,排除结核后再诊断CD(表11-4)。



表 11-4 肠结核和回结肠型 CD 的临床和病理鉴别诊断

鉴别要点	肠结核	回结肠型 CD
胸片	阳性	阴性
T-spot	阳性	阴性
影像学检查	肠系膜淋巴结肿大伴有坏死	肠系膜淋巴结可肿大,无坏死
内镜见回盲部病变	短	长
粪便培养阳性率	30%	阴性
溃疡肉眼看	呈椭圆形或者环形,与肠管的长轴垂直	呈线状,深在,纵行,与肠管的长轴平行
瘘管形成	一般无	多见
肠管狭窄段	小于 3cm	大于 3cm
肉芽肿	干酪样肉芽肿,大,多,融合,有淋巴细胞围绕	黏膜内非干酪样肉芽肿,小,少,分散(30%~50%)
透壁性淋巴滤泡增生	无	常见
抗酸染色	阳性	阴性
结核杆菌 DNA-PCR 检测	阳性	阴性
肛管病变	少见	常见

2. 肠淋巴瘤 小肠(尤其是回肠末段)和结肠是肠道非霍奇金淋巴瘤的好发部位,临床上也可以出现腹痛、腹泻、便血和发热等症状,与 Crohn 病相似。在内镜活检、组织学检查怀疑淋巴瘤时,推荐做有关免疫组织化学染色、基因重排分析和 FISH 等进一步确诊。必要时可重复活检或者手术明确诊断。

3. 溃疡性结肠炎 参见本章第五节“溃疡性结肠炎”。

四、十二指肠腺瘤

十二指肠腺瘤(adenoma of duodenal gland)临床比较少见,又称作息肉样错构瘤或布伦纳瘤。常见于十二指肠第一部分和第二部分交界处后壁,能引起黑便甚至十二指肠梗阻。

【诊断要点】

1. 大体特征 十二指肠黏膜突出单发肿物,有蒂或无蒂,直径 1~3cm,大者可达 12cm。
2. 镜下观察 可见肿瘤表面被覆十二指肠黏膜,黏膜下大量分化成熟的十二指肠肠腺组织增生,分成多个小叶,小叶内可见扩张的导管,小叶间有纤细平滑肌束分割。

五、Peutz-Jeghers 综合征

Peutz-Jeghers 综合征(Peutz-Jeghers syndrome)又称作色素沉着息肉综合征,是常染色体显性遗传性癌综合征,其特点为皮肤黏膜下出现黑色素沉积和胃肠道错构瘤性息肉。以青少年多见,常有家族史,可癌变。

【诊断要点】

1. 大体检查 P-J 息肉最常发生于小肠,也可发生于胃和大肠,偶可发生于食管、鼻咽部和尿道。息肉无蒂或有短而宽的蒂,0.5~5cm 大小,由小叶组成,头部呈黑色,排列紧密似腺瘤。
2. 镜下观察 典型的 P-J 息肉中心平滑肌组织呈树枝状分布,被覆固有的黏膜组织,堆积成绒毛状结构。偶尔含有幽门腺和小囊肿,息肉表面被覆黏液柱状上皮。

【鉴别诊断】约 10% 的小肠 P-J 息肉由于黏膜被平滑肌分割呈岛状或息肉中良性黏液囊肿延伸生长而出现假浸润现象。



六、小肠神经内分泌肿瘤

小肠神经内分泌肿瘤(intestinal neuroendocrine neoplasm)包括神经内分泌肿瘤(NET)和神经内分泌癌(NEC)(图 11-9)。诊断混合性腺癌-神经内分泌癌时肿瘤中外分泌和内分泌成分均应超过 30%。不同部位小肠神经内分泌肿瘤往往显示不同的特征。十二指肠神经内分泌肿瘤少见,但有稳步增长的趋势。空肠神经内分泌肿瘤约占消化管的 1%。根据其分泌功能,十二指肠和近端空肠 NET 中促胃液素瘤最多,达到 60% 以上,多与 Zollinger-Ellison 综合征有关,其次为分泌生长抑素者,神经节细胞副神经节瘤占 9%。发生在远端空肠和回肠只有 NET,没有 NEC 的报道。另外,小肠 Meckel 憩室也可发生 NET。小肠神经内分泌肿瘤分类方法参见本章第二节中“神经内分泌肿瘤”相关内容。

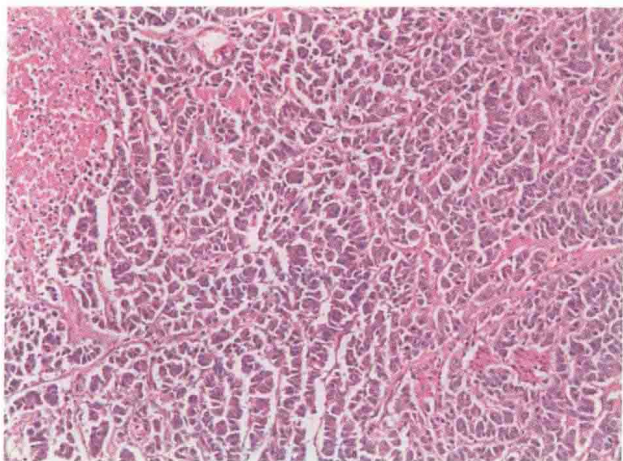


图 11-9 小肠神经内分泌癌

肿瘤细胞较小,形态较一致,呈条索状、缎带状或小梁状分布,核分裂象多见,左侧可见坏死灶

七、节细胞性副神经节瘤

节细胞性副神经节瘤(gangliocytic paraganglioma, GP)是一种罕见的肿瘤,属非上皮性肿瘤。可以发生转移。

【诊断要点】

1. 大体观察 多数病变为一圆形或类圆形肿块,较小、有蒂,基底部沿肠壁浸润性生长,部分区域被覆肠黏膜,切面均匀、实性,质地中等,一般无坏死、出血及囊性变。
2. 镜下观察 肿瘤表现为浸润性病变,由 3 种细胞构成:梭形细胞、上皮细胞和神经节细胞。梭形细胞常为主要成分,本质为神经,形成小束丛状,包绕神经细胞和轴突,S-100 强阳性;上皮细胞较大,细胞核卵圆形,形态一致,细胞质嗜酸或嗜双色,排列成条带、实性巢或假腺样结构;神经节细胞可单一分布或聚集成串。

【鉴别诊断】本病罕见,易误诊为节细胞神经瘤、神经内分泌肿瘤、胃肠间质瘤、腺癌、节细胞神经母细胞瘤等。

第四节 阑 尾

一、急性阑尾炎

急性阑尾炎(acute appendicitis)为临床最多见的急腹症,多见于年轻人。临床表现为发热、



转移性右下腹痛,恶心、呕吐、腹膜刺激征象,外周血白细胞计数及中性粒细胞增多等,其发生与阑尾管腔阻塞和细菌入侵有关。

【诊断要点】急性阑尾炎根据临床过程和病理变化特征,可以分为如下4种:

1. 急性单纯性阑尾炎 属于轻型阑尾炎或急性阑尾炎的初期病变。肉眼观察:阑尾肿胀,浆膜面充血并失去正常光泽。镜下观察:黏膜、黏膜下层和浆膜层充血、水肿及中性粒细胞浸润,黏膜隐窝上皮脱落形成黏膜表面小溃疡和出血点,肌层可有轻度水肿。

2. 急性化脓性阑尾炎 又称急性蜂窝织炎性阑尾炎。肉眼观察:阑尾肿胀增粗,尤以阑尾远端明显,阑尾浆膜面高度充血、水肿,表面覆以纤维素性脓性渗出物(脓苔)。切面阑尾腔内充满血性脓液。镜下观察:阑尾黏膜溃疡增大并深达肌层或浆膜层,阑尾壁充血水肿,各层均可见大量中性粒细胞浸润,小脓肿形成,管腔积脓。阑尾周围软组织可有中性粒细胞渗出,出现化脓性阑尾周围炎表现。

3. 坏疽性阑尾炎及穿孔性阑尾炎 属于重型阑尾炎。阑尾管壁坏死或部分坏死,外观暗红色或紫黑色,阑尾腔内积脓,阑尾壁血液循环障碍,阑尾穿孔。穿孔部位多在阑尾根部或末端。穿孔处如果未被包裹,感染扩散,可引起急性弥漫性腹膜炎。

4. 阑尾周围脓肿 急性阑尾炎化脓坏疽或穿孔,如果过程比较慢,大网膜可移至右下腹部,将阑尾包裹,形成阑尾周围脓肿。

二、亚急性阑尾炎

亚急性阑尾炎(subacute appendicitis)一般由急性阑尾炎迁延所致,病理表现为阑尾各层特别是阑尾肌层有较多嗜酸性粒细胞浸润。

三、慢性阑尾炎

慢性阑尾炎(chronic appendicitis)多由急性阑尾炎转变而来,也有部分病例开始即为慢性经过。临床症状不典型,经常有右下腹痛或隐痛不适症状,患者往往有急性发作史,阑尾部位有局限性压痛。

【诊断要点】阑尾外观无明显充血水肿及炎性渗出物,但多数阑尾腔内可见粪石或积粪;部分病例阑尾管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞。镜下观察可见阑尾各层均有不同程度纤维组织增生及淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润,黏膜下层常有较多脂肪组织,管腔可闭塞,继发阑尾积水、阑尾黏液囊肿。

四、阑尾腺瘤

阑尾腺瘤(adenocarcinoma of the appendix)是阑尾部位最常见的恶性肿瘤,发病年龄多在60岁左右,男性多于女性,长期罹患溃疡性结肠炎患者阑尾腺瘤发生率高。临床表现为急性阑尾炎症状,也可表现为右下腹部肿块。

【诊断要点】大体特征:原发性阑尾腺瘤阑尾增粗、变形或完全破坏,阑尾高分化腺瘤常伴有囊性变,管腔内有黏液聚集时可有阑尾黏液囊肿表现。

镜下观察:①阑尾腺瘤的诊断标准是肿瘤存在浸润并超过黏膜肌层;②阑尾腺瘤多为高分化腺瘤和黏液性癌,黏液性囊腺瘤是指伴有囊性结构的高分化黏液性肿瘤。

【鉴别诊断】阑尾高分化腺瘤与阑尾黏液腺瘤鉴别比较困难,阑尾黏液腺瘤有时存在大量无细胞黏液,镜下观察阑尾壁中存在无细胞黏液时,如果黏膜肌层完整,应当诊断为腺瘤,其临床意义表示病变可以通过完整切除而治愈。当根据组织学特点难以区分阑尾黏液性肿瘤的生物行为时,应当诊断为“具有不确定恶性潜能的黏液肿瘤”或“低度黏液性囊性肿瘤”。



五、腹膜假黏液瘤

腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei)是指腹膜表面存在黏液性物质,实质为腹膜黏液性癌。引起腹膜假黏液瘤的阑尾肿瘤包括低级别阑尾黏液性肿瘤(low grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN)和阑尾黏液腺癌。有时其他部位的黏液腺癌,如胆囊、胃、大肠、胰腺、输卵管、脐尿管、肺和乳腺的黏液癌也可导致腹膜假黏液瘤。值得注意的是卵巢黏液肿瘤引起腹膜假黏液瘤的情况极少。WHO 建议避免使用播散性腹膜黏液瘤病这一诊断名词。

【诊断要点】低级别阑尾黏液性肿瘤:一般生长缓慢,其播散很少超出腹膜,很少发生淋巴结转移。镜下观察肿瘤细胞呈绒毛状、锯齿状或波形结构,形态学上类似于腺瘤,肿瘤下方黏膜下层及黏膜肌层萎缩及纤维化,肿瘤细胞直接被覆于纤维性间质之上,肿瘤细胞可以非常稀少,甚至出现无细胞黏液。肿瘤细胞单层,柱状、立方形或扁平,细胞核小而规则,呈低级别异型增生表现,有时细胞形态可以欺骗性地温和,很少见核分裂。腹腔假黏液瘤时建议避免使用阑尾黏液腺瘤这一诊断名词,以免误解。

阑尾黏液腺癌:见本节“阑尾腺癌”部分。阑尾黏液腺癌一般表达 CK20、CDX2 和 MUC2,多数表达 CK7。

【鉴别诊断】①阑尾腺瘤:见本节“阑尾腺瘤”部分;②由于胆囊、胃、大肠、胰腺、输卵管、脐尿管、肺和乳腺的黏液癌也可导致腹膜假黏液瘤,应当根据病史和临床资料进行鉴别。

第五节 大肠和肛门

一、先天性巨结肠

先天性巨结肠(congenital megacolon, Hirschsprung disease)是一种常见的先天性异常,为肠壁神经节细胞缺如引起的肠道发育畸形,发病率约为新生儿的 1/5000,以男性多见,男:女为4:1。发生原因是外胚层神经嵴细胞迁移发育过程障碍或免疫介导性神经元坏死所致。临床多在出生后胎粪不排或排出延迟,便秘、腹部膨隆、胀气,甚至发生急性肠梗阻。X 线检查是重要的诊断方法。

【诊断要点】

1. 发生部位 病变多发生于直肠、直肠肛门交界处或直肠与乙状结肠交界处。
2. 大体观察 病变肠管外观可大致正常,但一般表现为管径缩小,管腔狭窄。典型者病变肠管起始于结直肠远端并延伸至扩张肠管内一定距离,超短者病变区域非常狭窄,易漏检,而长节段型病变广泛,累及大肠大部或全长,甚至可累及小肠。病变近端肠管显著扩张,结肠袋消失,切面可见肠内容物增多,可有粪石形成,肠壁肌层肥厚,肠黏膜可出现溃疡。
3. 镜下观察 病变肠管黏膜下及肌间神经丛神经节细胞缺如,无髓神经纤维增生。
4. 免疫组化染色示 NSE、Syn 阳性神经节细胞缺如,S-100 阳性神经纤维增生。
5. 组织化学染色黏膜固有层及黏膜肌层乙酰胆碱酶活性增高。

【鉴别诊断】神经节细胞减少症(hypoganglionosis)表现为肠壁神经节细胞减少,而不是缺如;先天性巨结肠病变肠管与正常肠管交界处也可表现为肠壁神经节细胞减少。肠神经元发育不良又称作神经节细胞过多症、假 Hirschsprung 病,表现为肠肌神经增生伴有巨大神经节,孤立神经节细胞出现在黏膜下层中。另外,巨细胞病毒感染也可引起巨结肠,应予注意。

二、溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种,病因尚不清楚,属于慢性非特异性肠道炎症性疾病,可累及结肠各段。本病可发生在任何年



龄,多见于20~40岁,亦可见于儿童或老年。我国近十多年来发病人数逐步增加,已成为消化系统的常见疾病。临床表现为腹痛、腹泻和血性黏液便,多呈反复发作的慢性病程。常伴有肠外自身免疫性疾病,如游走性多关节炎、葡萄膜炎和原发性硬化性胆管炎等。

【诊断要点】

1. 发生部位 通常起始于直肠、乙状结肠,可扩展至降结肠、横结肠,甚至累及全结肠。
2. 病变呈弥漫性和连续性,无跳跃区存在。
3. 大体观察 溃疡性结肠炎病变随疾病过程而变化,活动期黏膜充血、水肿、点状出血,并可见大小不等形状不规则的表浅溃疡。重度病例溃疡从底部破坏黏膜下及黏膜肌层形成黏膜桥。广泛溃疡之间未受累的黏膜岛形成炎症假息肉。晚期病变肠管纤维化、缩窄、变短。
4. 镜下观察 溃疡性结肠炎病变主要位于黏膜和黏膜下层。活动期黏膜充血水肿、点状充血及多发性糜烂和大小不等溃疡形成;黏膜层中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润,黏膜基底部淋巴细胞增多;中性粒细胞浸润形成广泛的隐窝炎及隐窝脓肿(腺腔内中性粒细胞聚集);腺上皮黏液分泌减少,左半结肠帕内特细胞化生。

静止期黏膜浸润炎症细胞减少,黏膜隐窝结构紊乱,表现为隐窝分支、扭曲,腺体萎缩,黏膜表面不规则;伴杯状细胞减少,左半结肠帕内特细胞化生;黏膜肌层增厚,与腺体外缘距离增加,固有膜内脂肪细胞岛。晚期肠壁纤维组织增生,黏膜腺上皮可出现异型增生,甚至癌变。

由于结肠病变一般限于黏膜与黏膜下层,很少深入肌层,所以很少并发结肠穿孔、瘘管或结肠周围脓肿。少数病例可呈暴发型经过,发生中毒性巨结肠,病变肠管高度扩张、肠壁充血、全层炎症细胞浸润,溃疡累及肌层至浆膜层,常并发急性穿孔。

【鉴别诊断】

1. Crohn病 溃疡性结肠炎与Crohn病同属炎症性肠病,Crohn病常累及整个消化道,病变呈典型的节段性分布,黏膜呈铺路石样改变,形成特征性的是裂隙状溃疡,状如刀割,常形成瘘管,肠腔狭窄常见。镜下观察病变呈局灶性,有透壁性炎症和特征性非干酪样肉芽肿,一般不出现隐窝脓肿,黏膜下神经改变明显,帕内特细胞化生不明显,但可有幽门腺化生(表11-5)。

表11-5 溃疡性结肠炎和克罗恩病的鉴别

鉴别要点	溃疡性结肠炎	克罗恩病
症状	脓血便多见	有腹泻但脓血便较少见
病变分布	病变连续	呈节段性
直肠受累	绝大多数受累	少见
肠腔狭窄	少见,中心性	多见,偏心性
内镜表现	溃疡浅,黏膜弥漫性充血水肿、颗粒状	纵行溃疡、卵石样外观,病变间黏膜外观正常(非弥漫性)
活检特征	固有膜全层弥漫性炎症、隐窝脓肿、隐窝结构明显异常、杯状细胞减少	裂隙状溃疡、非干酪性肉芽肿、黏膜下层淋巴细胞聚集

2. 感染性结肠炎 病变特点为主要位于黏膜上1/3的急性浅表性炎症和隐窝结构的存在。早期溃疡性结肠炎也可出现上述情况,因此在诊断时有一定困难。溃疡性结肠炎的特点为固有膜内的淋巴细胞和浆细胞增多、隐窝分支和隐窝炎,借此可与其他结肠炎鉴别。

三、克罗恩病

克罗恩病(Crohn disease, CD)病变可累及整个消化道,但以同时累及末端回肠及相邻右半结肠最多见,只累及回肠者次之,约五分之一局限于结肠,以右半结肠多见。详见本章第三节



“克罗恩病”部分(见表11-5)。

四、肠结核

肠结核(intestinal tuberculosis)是结核分枝杆菌引起的肠道慢性特异性感染。经口感染是主要感染途径,患者多有开放性肺结核或喉结核。本病一般见于中青年,女性略高于男性,肠结核主要位于回盲部。临床表现为腹痛、腹泻与便秘、腹部肿块,并伴有发热、盗汗、倦怠、消瘦、贫血等结核毒血症状。晚期可并发肠梗阻、慢性穿孔、结核性腹膜炎等。

【诊断要点】

1. 发生部位 肠结核大多发生于回盲部,其他部位依次为升结肠、空肠、横结肠、降结肠、阑尾、十二指肠和乙状结肠,少数见于直肠。

2. 分型 按病变特点,肠结核可分为溃疡型和增生型两种,以溃疡型多见。

(1) 溃疡型肠结核:①肠壁结核结节:肠壁淋巴组织充血、水肿,结核结节形成,结核结节融合发生干酪样坏死,破溃后形成溃疡。②环形溃疡:由于肠壁淋巴管环肠管走行,结核病变沿淋巴管扩散,因此肠结核溃疡多呈环形,其长轴与肠腔长轴垂直。溃疡边缘参差不齐,一般比较表浅,底部有干酪样坏死,其下为肉芽组织。溃疡愈合后形成的瘢痕和纤维组织增生可导致肠腔狭窄。③浆膜面变化:浆膜面常见纤维素渗出和结核结节形成,常连接成串,出现结核性淋巴管炎表现,后期纤维化导致肠管黏连。

(2) 增生型肠结核:以肠壁大量结核结节形成和纤维组织增生为病变特征,病变肠管肠壁明显增厚变硬,肠腔狭窄,病变可呈瘤样肿块突入肠腔。黏膜面可有浅表溃疡或息肉形成。由于上述病变特征,增生型肠结核表现为慢性不完全性肠梗阻和右下腹肿块。

附:原发性肠结核

原发性肠结核非常少见,常见于小儿,一般由于饮用带有结核杆菌的牛奶所致。病变特点与原发性肺结核相似,形成由肠原发性结核性溃疡、结核性淋巴管炎和肠系膜淋巴结结核组成的肠原发综合征。

【鉴别诊断】

1. 克罗恩病 见本章第三节“克罗恩病”。

2. 其他 包括结肠癌、阿米巴及血吸虫性肉芽肿、恶性淋巴瘤等。

五、结直肠腺瘤

结直肠腺瘤(colorectal adenoma)是来源于结直肠黏膜上皮的肿瘤,可发生于大肠各处。从病因学角度可分为家族性和散发性两种,前者为遗传性疾病。散发性结直肠腺瘤常见于40岁以上中老年人,发生率随年龄增长而上升,男性多于女性。临床内镜检查多呈息肉表现,可为单发,也可多发,数目不等。家族性腺瘤性息肉病腺瘤数目可以成百上千。结直肠腺瘤属癌前病变,癌变率约5%。

(一) 散发性腺瘤

【诊断要点】

1. 发生部位 见于结直肠各段。

2. 大体观察 多隆起于黏膜表面,呈有蒂或无蒂息肉状(广基息肉),单发或多发,数目及大小不等,一般直径多小于1cm。也可仅出现黏膜变红或纹理的变化,不形成息肉。

3. 镜下观察 腺瘤的基本结构为黏液性上皮增生,形成密集的腺管或绒毛结构,单位面积内腺体数目和细胞数目均增加,并伴有不同程度的异型性。根据组织学形态特点一般将腺瘤分为如下类型:①管状腺瘤:多呈半球形无蒂息肉状。镜下观察异型腺管状结构占腺瘤切面80%



以上(图 11-10)。②绒毛状腺瘤:典型绒毛状腺瘤为无蒂息肉,表面呈毛发样外观。镜下可见肿瘤细胞排列为绒毛状结构,表现为叶状突起被覆异型增生的腺上皮,绒毛状结构占腺瘤切面 80% 以上。绒毛状腺瘤癌变概率高,可达 30% ~ 70%。③管状绒毛状腺瘤:由管状和绒毛状结构混合而成,两者的比例在 4:1 ~ 1:4 之间。④锯齿状腺瘤:镜下观察锯齿状腺瘤结构类似于增生性息肉,腺上皮增生突入腺腔使腺体游离缘呈锯齿状,横切面呈星状;肿瘤细胞存在异型性,核圆形,泡状,核仁明显,细胞质嗜酸性;毗邻黏膜肌层的增生腺体横行排列;可含有管状腺瘤或绒毛状腺瘤的成分。



图 11-10 结肠管状腺瘤

腺体密集增生呈规则的腺管状结构,腺上皮有轻度异型性,右侧可见正常的腺体

学
习
笔
记

(二) 家族性腺瘤性息肉病

家族性结肠腺瘤性息肉病为家族遗传性疾病,是 *APC* 基因 5q21-22 突变引起的常染色体显性遗传病,特点为结直肠存在大量的腺瘤性息肉,结肠外特点为表皮样囊肿、骨瘤、硬纤维瘤、胃底腺息肉。诊断标准为 100 个或以上结直肠腺瘤,甚至多到难以计数;*APC* 基因突变;有家族性结肠腺瘤性息肉病史;以及至少有下列表现之一:表皮样囊肿、骨瘤、硬纤维瘤。患者常在 10 ~ 20 岁即发生腺瘤,多刚过 30 岁时发生癌变,40 岁前几乎 100% 癌变。

Gardner 综合征为家族性结肠腺瘤性息肉病的变型,表现为结肠腺瘤病合并表皮样囊肿、骨瘤、牙齿异常、硬纤维瘤。Turcot 综合征也是家族性结肠腺瘤性息肉病的变型,表现为结肠多发性腺瘤合并脑肿瘤(髓母细胞瘤)。

六、结直肠上皮内瘤变

结直肠上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia of colon and rectum)比较复杂,一是结肠炎症相关的上皮内瘤变。结肠炎相关异型增生仅发生在慢性炎症区域,可分为 4 个形态学类型:无异型增生(再生上皮)、异型增生不确定(indefinite)、低级别和高级别异型增生(low grade and high grade dysplasia)。结肠炎相关的异型增生有两种模式:平坦型和隆起型(flat and elevated lesions)。平坦型异型增生定义为病变的厚度少于正常黏膜厚度的 2 倍。平坦型病变在内镜下不可见,只能在显微镜下识别,进展为结直肠癌危险度高。病理报告可以称作上皮内瘤变,也可称作异型增生。

另外一种是在结直肠腺瘤出现肿瘤异型增生,表现为腺体密度增加,肿瘤细胞核大、深染,细胞核上移至腔缘面,极向紊乱,核分裂象增多,细胞质黏液减少,腺体大小不等,形状不规则,细胞层次增多等。根据异型增生程度分为 I、II 和 III 级, I、II 级属于低级别上皮内瘤变, III 级属于高级别上皮内瘤变。在腺瘤中出现此病变建议称作异型增生。



七、Peutz-Jeghers 综合征

同本章第三节 Peutz-Jeghers 综合征。

八、幼年性息肉

幼年性息肉(juvenile polyps)又称作幼年性潴留性息肉。幼年性息肉多发生于10岁以下儿童,但约有1/3病例发生于成人。一般发生于直肠、乙状结肠部位,乙状结肠近端也有发生,多为单发,但也可多发,常表现为直肠出血。

【诊断要点】典型的散发性幼年性息肉为球形,常有细长的蒂,表面呈颗粒状,切面呈囊性、格子样结构。镜下观察息肉由囊性扩张充满黏液的腺体和炎性的间质组成,腺体被覆立方上皮或柱状上皮(图11-11)。表面常见肉芽组织覆盖的溃疡。幼年性息肉罕见上皮异型增生。



图 11-11 幼年性息肉

腺体呈囊性扩张,间质炎症反应明显,腺体被覆立方或柱状上皮,无明显异型性

【鉴别诊断】幼年性息肉体积较小,腺体扩张黏液潴留不明显时需与炎症性息肉鉴别,但比较困难,可在病理报告中给予说明。

附：幼年性息肉病

幼年性息肉病是一种家族性癌综合征,具有常染色体显性遗传特征,病变特点是胃肠道多发性幼年性息肉,主要位于结直肠,胃和小肠也可以发生,癌变概率很高,可达30%~40%。

九、结直肠癌

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是来源于结直肠黏膜上皮及腺体发生的恶性肿瘤。结直肠癌是世界第三大常见恶性肿瘤。随着人们生活条件改善和生活方式及饮食习惯的改变,国内结直肠癌发病率在逐年上升,死亡率在恶性肿瘤中位居第3位。发病年龄以41~65岁最常见,结直肠癌的发生发展是一个复杂的多因素作用的过程,与不良生活方式、环境因素、遗传易感因素、慢性炎症性肠道疾病等密切相关。

【诊断要点】

1. 定义 WHO分类中对结直肠癌的定义做了明确界定,肿瘤细胞只有侵犯黏膜肌层到达黏膜下层才称作癌,只要不超过黏膜肌层就不诊断为癌,而称作上皮内瘤变。将重度上皮异型增生和原位癌均归入高级别上皮内瘤变,黏膜内癌称作黏膜内瘤变。肿瘤细胞是否突破黏膜肌



层是决定预后的关键指标,没有突破黏膜肌层的黏膜内癌5年生存率达到100%,而一旦肿瘤细胞浸润到达黏膜下层,其5年生存率明显降低。

2. 发生部位 约50%发生于直肠、乙状结肠区域,近几十年来,近端结肠癌的发生率有增高的趋势。存在高水平微卫星不稳定性或 *ras* 突变的肿瘤更多位于盲肠、升结肠和横结肠。

3. 大体特征 结直肠癌肿物大体观察有如下类型:①外生性/蕈样(息肉型、隆起型):表现为边界分明的大包块,突向管腔,周边卷曲与正常肠管有一清楚的分界线;②内生性/溃疡型:呈明显肠壁内生长,表面隆起不明显,中心有溃疡;③弥漫浸润/皮革样(浸润型):癌组织向肠壁深层弥漫浸润,常累及肠管全周,导致局部肠壁增厚、变硬,管腔狭窄;④特殊变型:一是扁平或凹陷癌,一般认为此种类型一开始就是癌,不是通过腺瘤癌变而来;另外一种为胶样癌,肿瘤含黏液成分多,表面及切面均呈半透明、胶冻状,此型预后差。

4. 组织学特征

(1) 管状腺癌:最常见,癌细胞形成腺管结构,其大小和形态存在一定差异,按分化程度,可分为三级,多为高、中分化腺癌。

(2) 乳头状腺癌:细乳头状,乳头内间质很少。

(3) 黏液癌:黏液成分>50%,细胞外黏液池中存在具有腺样结构的索条状或单个癌细胞。

(4) 印戒细胞癌:>50%的肿瘤细胞存在明显的细胞内黏液。典型印戒细胞的细胞内具有大的黏液泡,充满细胞质并使细胞核移位。

(5) 腺鳞癌:不常见,癌组织既有鳞状细胞癌的特点,又有腺癌的特点,分开或混合存在。

(6) 髓样癌:肿瘤细胞成串状分布,细胞核呈囊状,具有明显核仁,细胞质丰富、粉染;存在明确的癌巢内淋巴细胞浸润。

(7) 锯齿状腺癌:其组织机构似无蒂锯齿状息肉,腺体有锯齿样,细胞核大,核质比下降,肿瘤组织中可见黏液样、筛样、丝带状或小梁样区域。

(8) 未分化癌:癌细胞巢状、索状排列,缺乏分化特征。

免疫组化:肿瘤标志物 CEA、CA19-9 检测, MSI、MMR 检测用于筛查; *KRAS* 或 *BRAF* 基因突变检测指导临床化疗方案。

【分化程度分级】

高分化(1级):腺样结构超过肿瘤的95%(图11-12)。

中分化(2级):腺样结构占肿瘤50%~95%。

低分化(3级):腺样结构占肿瘤5%~50%。

未分化(4级):分化特征不明显,腺样结构占肿瘤比例小于5%。

传统上将黏液腺癌和印戒细胞癌认定为低分化癌。

【结直肠癌的扩散与转移】

1. 直接蔓延 当癌组织浸润达浆膜层后,可直接蔓延侵犯邻近器官,如前列腺、膀胱及腹膜等。

2. 转移

(1) 淋巴转移:一般先转移到癌所在部位局部淋巴结,再沿淋巴引流方向转移到远隔淋巴结,偶可经胸导管达锁骨上淋巴结。

(2) 血道转移:晚期癌细胞可沿血道转移至肝,甚至到肺、脑。

(3) 种植性转移:癌组织穿破肠壁浆膜后,到达肠壁表面,癌细胞脱落,播散到腹腔内形成种植性转移。

十、肛管恶性黑色素瘤

肛管恶性黑色素瘤(anal melanoma)罕见,多发生于50~60岁成年人,白色人种较多。临床表现为肛管肿块形成、直肠出血等。预后差。



图 11-12 结肠高分化腺癌

肿瘤细胞排列呈密集的腺管状结构,形态较规则,异型性较小

【诊断要点】

1. 大体特征 病变呈息肉状,有蒂或呈无蒂,常可见黑色素沉着,肿物周围有时可见卫星结节。
2. 镜下观察 组织学特征与皮肤恶性黑色素瘤相似,肿瘤细胞表达 S-100 和 HMB-45。

【鉴别诊断】肛管原发恶性黑色素瘤需与转移性恶性黑色素瘤鉴别,完善的病史资料追踪非常重要。另外,多数原发病例浸润性肿瘤旁可见交界痣的痕迹。

十一、结肠黑变病

结肠黑变病(melanosus coli, MC)是以结肠黏膜黑色素沉着为特征的非炎症性肠病,常见于老年人,病因和发病机制尚不清楚,患者常有长期便秘及应用蒽醌类泻药病史。病变特点为结肠黏膜固有层内巨噬细胞含有大量脂褐素。近年结肠黑变病在我国呈现明显的上升趋势。本病人群中大肠癌和大肠腺瘤性息肉的发生率较高,少数患者还可出现假性肠狭窄。

【诊断要点】

1. 病变部位 如病变局限则多见于近段结肠,严重时可累及全结肠。
2. 大体观察 结肠黏膜可见浅棕色、棕褐色或黑色的色素沉着,呈条纹状、斑片状、虎皮状改变等。大肠黏膜淋巴小结、息肉等伴发病变处一般不着色。
3. 镜下观察 病变处黏膜固有膜可见多数含有棕黄色色素的吞噬细胞聚集。色素脂肪染色和 PAS 染色阳性,铁染色及黑色素染色阴性。

十二、痔

痔(hemorrhoids)是最常见的肛肠疾病,任何年龄均可发生,但随年龄增长,发病率增高。临床表现肛门区域坠胀、排便困难、便血等。从病理学角度是肛门及肛周静脉丛静脉曲张。

【诊断要点】肛门及肛周静脉丛静脉曲张是病变基础。内痔位于齿状线上方,直肠下端黏膜呈暗红色或紫蓝色结节状隆起,广基或有蒂,镜下观察病变处被覆柱状上皮,上皮下静脉迂曲扩张、淤血,常有继发性血栓形成,间质数量不等,淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞浸润。外痔位于齿状线下方,肛管黏膜及肛缘皮下呈现暗紫色肿物,镜下观察病变区被覆鳞状上皮,上皮下病变与内痔相同。混合痔为内痔通过丰富的静脉丛吻合支与相应部位的外痔相互融合而成。病理变化同内、外痔。

【鉴别诊断】痔的诊断不难,但需与直肠癌、直肠息肉和直肠脱垂相鉴别。一般认真检查可

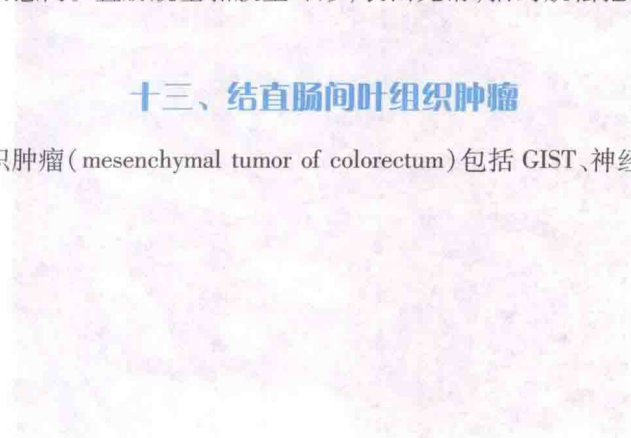


以除外直肠癌和直肠息肉。直肠脱垂黏膜呈环形,表面光滑,括约肌松弛;痔括约肌不松弛,黏膜呈梅花瓣状。

十三、结直肠间叶组织肿瘤

结直肠间叶组织肿瘤(mesenchymal tumor of colorectum)包括 GIST、神经纤维瘤和平滑肌瘤,参见本书有关章节。

(张祥宏)



第十二章 鼻腔及咽喉疾病

鼻腔、鼻窦、咽及喉部器官在人体内所占解剖空间相对较小,但可以见到全身几乎各种类型的组织、细胞及疾病或病变。其活检标本通常较小,镜下出现不典型病变或不同病变模式的随机性也较大,使病理诊断常常面临困难,要求病理医师既应具有较全面的病理诊断基础,又应不断积累专科病理诊断的能力,同时应注意结合患者临床情况,掌握和运用好辅助检查方法。

第一节 鼻腔、鼻窦

一、慢性鼻窦炎及鼻息肉

慢性鼻窦炎及鼻息肉(chronic sinusitis and nasal polyp)的病因仍不明确,普遍认为多种因素(包括各种病原体感染、变应性反应、局部解剖结构异常及全身因素等)共同参与其发生、发展。有文献将慢性鼻窦炎及鼻息肉作为一个疾病单元,认为前者是后者的早期阶段,鼻息肉通常是鼻窦炎反复发作的结果。一般认为症状和体征持续时间在3个月以上者称为慢性鼻窦炎。

【诊断要点】肉眼鼻息肉通常光滑、有光泽、半透明、灰粉色。镜下可分为5型,即:①水肿型;②纤维增生型;③淋巴血管瘤型;④腺体增生型;⑤间质异型核细胞型(图12-1)。常见的是水肿型,以极度水肿的间质、缺乏或有很少浆液黏液腺、有不规则囊性扩张的腺体及嗜酸性粒细胞浸润为其特点;纤维增生型以纤维组织增生为主;淋巴血管瘤型以淋巴细胞、浆细胞浸润及血管增生为明显;腺体增生则是腺体增生型的特点;如在间质中出现较多的异型核肌成纤维细胞则称为间质异型核细胞型。鼻息肉常见黏液潴留囊肿形成,可继发出血、感染,伴发胆固醇性肉芽肿、泡沫样组织细胞及多核组织细胞反应、糜烂、溃疡及炎性肉芽组织形成。原发于上颌窦的息肉向后脱垂至后鼻孔或鼻咽部时称为后鼻孔息肉,后鼻孔息肉质硬、不透明,镜下为纤维性,

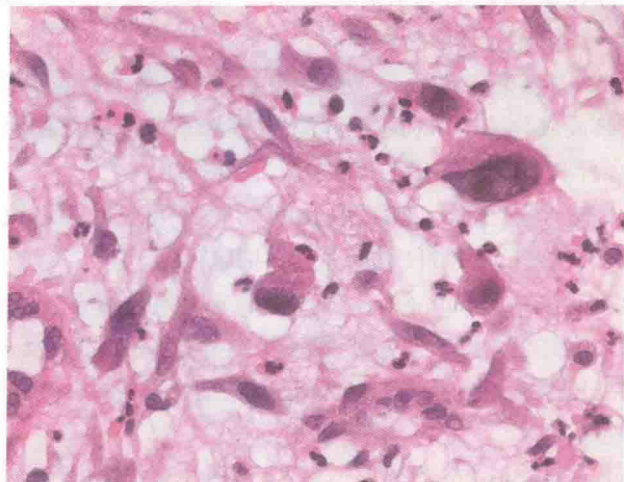


图 12-1 鼻息肉,间质异型核细胞型
鼻息肉间质内可见异型核肌成纤维细胞增生



黏膜腺体减少或消失。

【鉴别诊断】①鼻窦肿瘤,如内翻性乳头状瘤、横纹肌肉瘤及嗅神经母细胞瘤时,可伴有鼻窦黏膜的息肉样改变;②出血继发泡沫样组织细胞反应时应避免误认为鼻硬结病;③当病程较长,黏膜内腺体伴鳞状上皮化生及增生和不典型增生时,应注意与内翻性乳头状瘤和鳞状细胞癌鉴别;④间质异型核细胞型应注意避免误诊为间叶组织的恶性肿瘤。

二、Wegener 肉芽肿病

Wegener 肉芽肿病(Wegener granulomatosis)是一种自身免疫性疾病。发病年龄多在 20~50 岁,92% 的病例可累及耳鼻咽喉部位,其中以鼻腔作为首发部位最为多见。多数患者血清胞质型抗中性粒细胞胞质抗体(cytoplasmic pattern of antineutrophil cytoplasmic antibody, C-ANCA)呈阳性反应,而核周型抗中性粒细胞胞质抗体(perinuclear of antineutrophil cytoplasmic antibody, P-ANCA)呈阳性反应者较少。患者因鼻部活检而诊断时可以无肺及肾的异常改变。

【诊断要点】主要改变为黏膜内坏死性肉芽肿性小动脉、小静脉及毛细血管炎,血管壁可出现纤维素样坏死,有时坏死不十分明显,血管壁内外可见中性粒细胞呈簇状浸润。有时黏膜内可见小灶状坏死,坏死周围可见上皮样细胞及其他慢性炎症细胞栅栏状排列。组织内中性粒细胞的渗出常形成微小脓肿。病灶内还可见数目不等的浆细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞。可见少数多核巨细胞,体积较小。

三、特殊感染

(一) 鼻硬结症

鼻硬结症(rhinoscleroma)是由克雷伯鼻硬结杆菌(*Klebsiella rhinoscleromatis*, Kr)引起的一种慢性进展性上呼吸道肉芽肿性病变,具有低传染性。人类是唯一确定的宿主。

鼻硬结杆菌可同时累及呼吸道的多个部位。鼻受累者占 95%~100%;咽受累者占半数左右(18%~43%);喉受累者占 15%~80%,但单独喉受累者少见;其他受累部位还包括腭、咽鼓管、鼻窦、中耳、口、眼眶、气管(12%)及支气管(2%~7%)、上唇、鼻背皮肤及脑组织。

【诊断要点】病变分为如下三期。三期可互相重叠。

1. 渗出期 以急性或慢性活动性炎症为特征。镜下可见鳞状上皮化生,黏膜内可见大量的浆细胞、淋巴细胞及中性粒细胞浸润,偶见胞质空亮的“米库利兹细胞”(Mikulicz cell)。此期的炎症表现常不具有特异性,因此准确诊断较难。

2. 增生期 发生于数月至数年之后,亦称“肉芽肿期”。镜下特点为以黏膜内密集的淋巴细胞、浆细胞浸润及成簇或成片的米库利兹细胞浸润为特点,米库利兹细胞直径 10~200 μm ,胞质呈空泡状,内含病原菌,单个核被空泡挤压至一侧(图 12-2)。

3. 瘢痕期 病变发展至晚期阶段,亦称“硬化期”。镜下可见受累组织广泛致密瘢痕化,残存的肉芽肿周围绕以玻璃样变的胶原纤维;米库利兹细胞罕见。

【特殊检查】鼻硬结杆菌在 Warthin-Starry(WS)浸银染色中菌体呈黑色短棒状而较明显(图 12-3)。Giemsa 染色菌体呈红色。PAS 染色时,细菌呈空心状,不如 WS 及 Giemsa 染色明显。各种染色方法观察鼻硬结杆菌均需在油镜下进行。透射电镜也可观察。

(二) 真菌性鼻窦炎

真菌性鼻窦炎(fungal sinusitis)分为两大类型:非侵袭性和侵袭性。前者包括真菌球和变应性真菌性鼻窦炎,后者包括慢性侵袭性真菌性鼻窦炎和急性暴发性真菌性鼻窦炎。

非侵袭性者多发生于免疫功能正常的年轻人,而侵袭性者多发生于有基础疾病或免疫能力

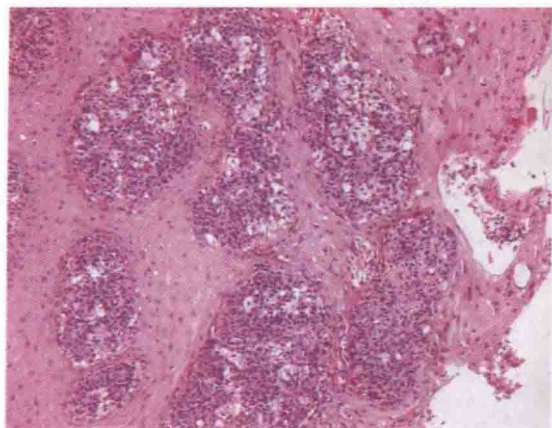


图 12-2 鼻硬结症

乳头状增生的鳞状上皮黏膜间质内可见密集的淋巴细胞、浆细胞浸润,间杂胞质透亮的米库利兹细胞

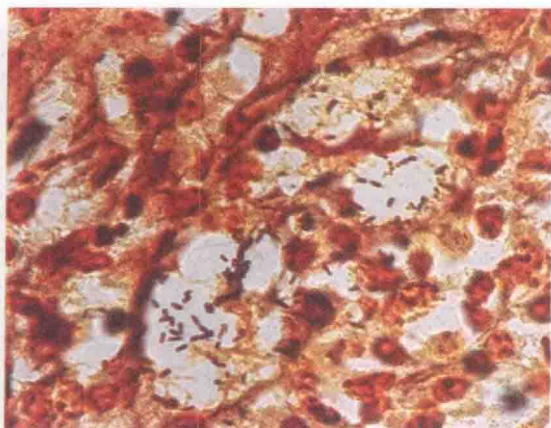


图 12-3 鼻硬结症(Warthin-Starry 染色)

在油镜观察下,在胞质透亮的米库利兹细胞内可见黑色呈短棒状的鼻硬结杆菌

低下者。鼻腔及各组鼻窦均可发生,上颌窦更为多见。常见的致病菌主要是曲霉菌,占 80% 以上,其次为毛霉菌、白色念珠菌等。多数真菌成分 HE 染色着色效果不佳,可采取 PAS 染色、环六亚甲基四胺银染色(GMS)或免疫组化染色方法查找真菌菌丝及孢子,以 PAS 染色、环六亚甲基四胺银染色效果为佳。真菌培养是确认真菌种属的“金标准”,但有时需时较长,可为阴性结果;血清学检测抗体或抗原可作为早期诊断的方法,但有时机体免疫力低下的患者可为阴性;分子生物学方法为致病真菌的检测与鉴定带来新的可能。

1. 真菌球(fungus ball) 多发生在全身免疫状态正常者,与鼻窦解剖结构异常有密切的关系。

【诊断要点】肉眼为黄绿色、棕褐色或黑色不等的质硬易碎的团块。镜下为大量紧紧缠绕在一起的真菌菌丝及孢子。病灶鼻窦黏膜组织呈慢性炎症反应。黏膜无真菌侵犯。

2. 变应性真菌性鼻窦炎(allergic fungal sinusitis) 以中青年患者多见,常有特异性体质或哮喘病史。

【诊断要点】肉眼改变为稠厚的分泌物,呈“油灰样”“花生酱样”或“油脂样”外观,有臭味。镜下为无定形淡嗜酸性或淡嗜碱性的变应性黏蛋白成分,其内散布着大量的嗜酸性粒细胞,并可见较多的夏科-莱登结晶(Charcot-Leyden crystals),呈淡橙色,横切面呈六角形,纵切面则呈角锥形或纺锤形(图 12-4)。偶有钙化。鼻窦黏膜内大量嗜酸性粒细胞和浆细胞浸润。真菌只存在于分泌到黏膜外的黏蛋白内,黏膜内无真菌成分。

3. 慢性侵袭性真菌性鼻窦炎(chronic invasive fungal sinusitis) 缓慢进行性侵犯组织,早期临床表现与非侵袭性真菌性鼻窦炎相似,但窦内病变多为泥沙样物,窦黏膜多表现为极度肿胀、暗红色、质脆、易出血和表面颗粒样改变或黏膜呈黑色、坏死样改变。

【诊断要点】镜下改变以慢性化脓性肉芽肿性炎症为主,常伴有慢性非特异性炎症。其中有大量的真菌菌丝,多核巨细胞常吞噬真菌菌丝和孢子。肉芽肿反应是慢性侵袭性真菌性鼻窦炎的主要组织学特点。

4. 急性暴发性真菌性鼻窦炎(acute fulminant fungal sinusitis) 病程短、发展快(24 小时至 1 周),早期表现为发热、眶部肿胀、面部疼痛肿胀,进一步头痛加剧、视力下降、神情淡漠、嗜睡,甚至死亡。本病常伴有某些全身易感因素,包括代谢性酸中毒倾向、全身免疫功能严重抑制,如慢性肾衰竭、严重腹泻、胰腺炎或糖尿病、白血病、艾滋病、骨髓或器官移植后等。

【诊断要点】以组织的大片凝固性坏死和真菌性血管炎为主,也可伴有化脓性肉芽肿形

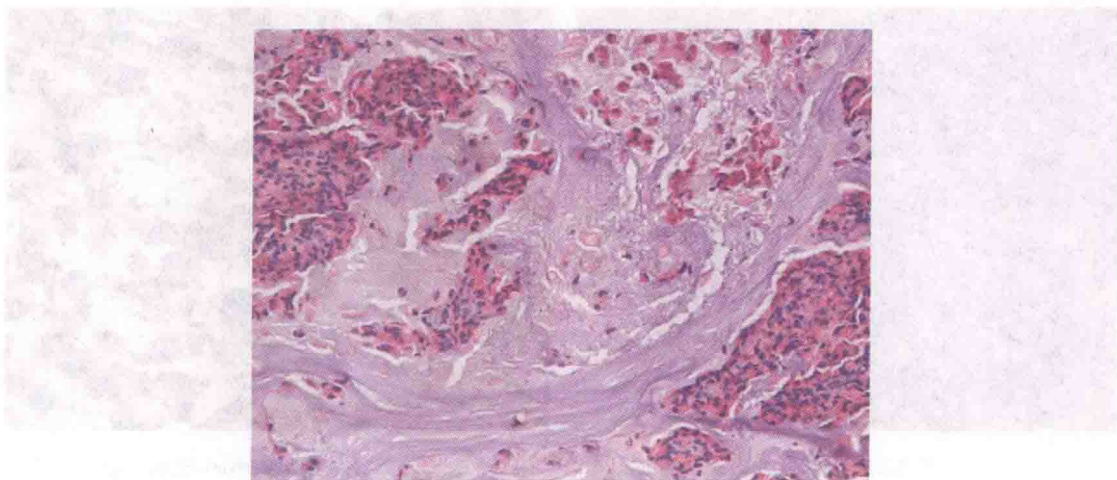


图 12-4 变应性真菌性鼻窦炎

变应性黏液内可见成堆退变的嗜酸性粒细胞聚集,视野中央区可见 Charcot-Leyden 结晶,呈淡粉色,横切面六角形,纵切面角锥形或纺锤形

成。在坏死的组织中可找到侵袭的真菌菌丝,菌丝会因变性而肿胀变形,呈节段性无规律分布。真菌性血管炎表现为毛霉菌、曲霉菌等菌丝侵犯小静脉及小动脉。还可见真菌菌栓栓塞。

(三) 其他

还可见到结核、鼻孢子菌病及诺卡菌病等。

四、被覆上皮良性肿瘤及瘤样病变

(一) 鳞状细胞乳头状瘤

鳞状细胞乳头状瘤(squamous cell papilloma)见于鼻孔及鼻前庭处,形态上类似于皮肤的寻常疣。

(二) Schneiderian 乳头状瘤

Schneiderian 乳头状瘤(Schneiderian papilloma)发生于鼻腔鼻窦的 Schneiderian 膜,是鼻腔鼻窦最常见的良性肿瘤,与 HPV6/11 感染有关。包括 3 种类型。可原发于鼻咽和中耳。

1. 内翻性乳头状瘤(inverted papilloma) 多见于成年人,平均年龄 50 岁,男多于女。以单侧鼻腔侧壁发生者最多见。

【诊断要点】镜下特点为鳞状上皮、呼吸上皮及黏液细胞混合性增生,向上皮下间质内嵌入(图 12-5)。表层细胞常为柱状,胞质常见空泡,基底层附近细胞可见散在核分裂象,但无病理性核分裂象。也常见合并外生性生长。

【预后】此瘤临床根除困难,术后多复发,约 10% 发生恶变,大多恶变为鳞状细胞癌。

2. 外生性乳头状瘤(exophytic papilloma) 发病年龄较高,平均 56 岁,男多于女。几乎均见于鼻中隔。呈外生性(蕈状)生长。镜下以鳞状上皮增生为主,部分区以呼吸上皮增生为主,混有黏液细胞。约 20% 可复发,恶变罕见。

3. 柱状细胞型或嗜酸性细胞型乳头状瘤(cylindrical cell or oncocytic papilloma) 在三型中最少见,多见于 50 ~ 60 岁人群,男女发病率大致相同,多发生于鼻腔侧壁、上颌窦及筛窦。

【诊断要点】镜下为呼吸上皮,胞质具有嗜酸性,细胞多层,呈乳头状及叶状增生,夹杂有黏液细胞,并形成小的黏液囊肿,故又称为微囊性乳头状腺瘤(图 12-6)。

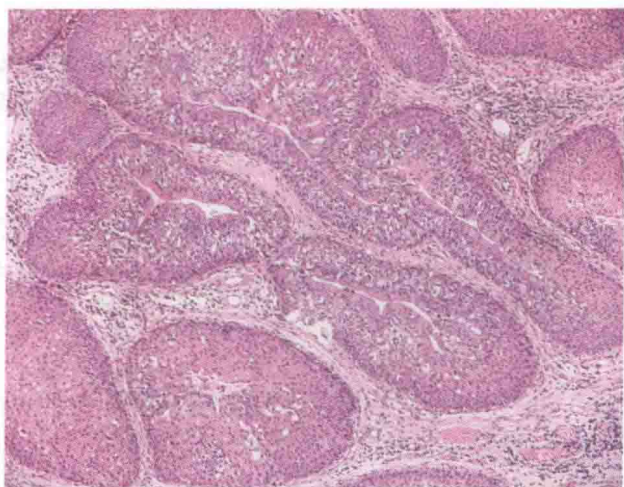


图 12-5 内翻性乳头状瘤

肿瘤上皮呈实心性或窦道状向间质内生长,腔面可见柱状上皮被覆

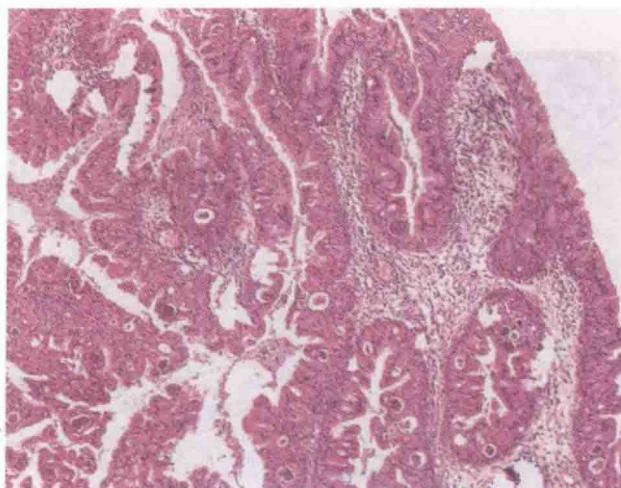


图 12-6 嗜酸性细胞型乳头状瘤

瘤细胞呈柱状,胞质嗜酸性,乳头状生长,上皮内示多个微囊

(三) 化生及假上皮瘤样增生

在黏膜有炎症及肿瘤存在时,被覆柱状上皮可以发生鳞化,鳞状上皮可以增生,上皮脚下延,形成假上皮瘤样增生,似鳞状细胞癌,此时应注意与鳞状细胞癌的鉴别。

五、被覆上皮恶性肿瘤

可见鳞状细胞癌、淋巴上皮癌、未分化癌及中线癌等。

(一) 鳞状细胞癌

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)镜下可分为角化型与非角化型两大类。非角化型又称为柱状细胞型和移行细胞型,常呈内翻性生长方式,在癌巢中无明显角化,在活检小标本中有时与泌尿道的尿路上皮癌形态近似。该型可以表现为中分化和低分化两种,低分化者难以诊断为鳞状细胞来源,需和嗅神经母细胞瘤和神经内分泌癌鉴别。鳞状细胞癌的变型有疣状癌、乳头状鳞状细胞癌、基底样鳞状细胞癌、梭形细胞癌、腺鳞癌和棘层松解性鳞状细胞癌,均较少见。



(二) 淋巴上皮癌

淋巴上皮癌(lymphoepithelial carcinoma)是一种低分化的鳞状细胞癌或未分化癌,伴有明显的反应性淋巴细胞及浆细胞浸润,与EB病毒(EBV)感染有关。镜下改变类似于鼻咽癌,大部分瘤细胞EB病毒编码小RNA(EBER)强表达。诊断本病需除外鼻咽癌。

(三) 未分化癌

未分化癌(undifferentiated carcinoma)罕见,镜下无鳞状细胞癌或腺癌分化,核质比例高,坏死及核分裂象常见。未分化癌和神经内分泌癌的鉴别仍存在争议,它们之间可能存在交叉重叠,目前两者的鉴别对临床治疗没有意义。

(四) 中线癌

中线癌(NUT midline carcinoma, NMC)是指伴有睾丸核蛋白(nuclear protein in testis, NUT)基因重排的癌,又称伴t(15;19)(q14;p13.1)易位的癌,或侵袭性t(15;19)阳性癌或中线致死性癌。患者年龄范围0~78岁。镜下肿物常由片状排列的低分化或未分化肿瘤细胞构成,常见大片的凝固性坏死,瘤细胞常有不同程度的鳞状上皮分化或“鳞状上皮突然分化”现象(图12-7)。免疫组织化学染色瘤细胞NUT抗体标记核阳性($\geq 50\%$);FISH等检测确定有NUT基因易位或BRD-NUT融合基因。鉴别诊断:主要是与发生于鼻腔鼻窦的各种小圆细胞肿瘤鉴别。

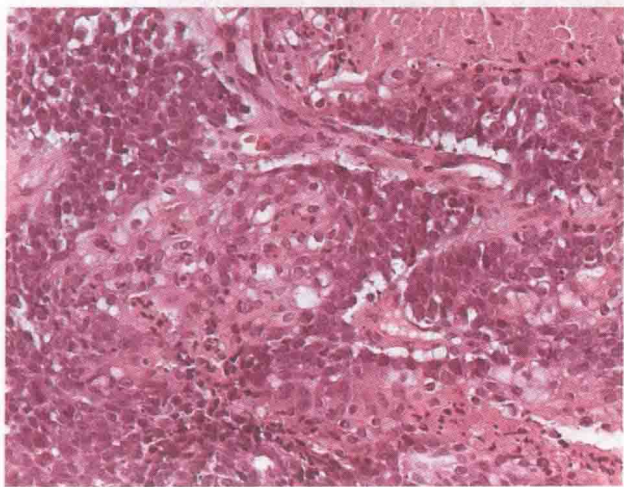


图 12-7 中线癌

分化差的癌组织中可见灶状鳞状上皮化生及角化细胞

六、腺上皮肿瘤及瘤样病变

(一) 涎腺型肿瘤

鼻腔鼻窦柱状上皮及黏膜内分布的黏液浆液腺属小涎腺,可发生多种涎腺型肿瘤(salivary type tumors),其组织学类型及改变与口腔小涎腺肿瘤相同,其中恶性者多于良性。良性肿瘤以多形性腺瘤最常见,恶性肿瘤中以腺样囊性癌最常见。

【诊断要点】同涎腺同类型肿瘤。

(二) 非涎腺型腺癌

非涎腺型腺癌(non-salivary type tumors)可分为肠型腺癌和非肠型腺癌。

1. 肠型腺癌(intestinal type adenocarcinoma) 以老年男性多见,好发于筛窦、鼻腔及上颌窦。

【诊断要点】形态与结肠腺癌近似。部分肿瘤内可见小肠型细胞。免疫组化染色:瘤细胞上皮标记物、CDX-2及ITACs阳性,CEA表达情况不一,另外,神经内分泌细胞可见不同程度地表



达 CgA、激素肽(5-羟色胺、缩胆囊素、促胃液素、生长抑素及脑啡肽)。

在诊断为上呼吸道来源之前应排除结肠癌的转移。

2. 非肠型腺癌(non-intestinal type adenocarcinoma) 既非小涎腺来源也无肠型腺癌特征的腺癌。发病年龄广,但老年男性多见。以筛窦和上颌窦多见。

【诊断要点】低级别者因可见分化良好的腺腔,易于诊断;高级别者腺腔结构较少,不明显或呈较小的空泡状。

【鉴别诊断】与低分化癌鉴别。鉴别要点是可见坏死,细胞分化差,核大,异型性明显,总能找到小的腺腔样结构;免疫组化染色 CK8/18 阳性程度较强,神经内分泌标记物阴性。

(三) 呼吸上皮腺瘤样错构瘤

呼吸上皮腺瘤样错构瘤(respiratory epithelial adenomatoid hamartoma)多见于中、老年人,男:女=7:1,高峰年龄为50多岁。多数病例表现为鼻中隔后部或鼻侧壁单侧性肿块,也可见于鼻窦及鼻咽部。

【诊断要点】肉眼呈息肉样肿块,最大径可达6cm。镜下为鼻窦黏膜小涎腺的良性过度增生性错构瘤病变,内衬呼吸性纤毛上皮,杂有黏液分泌细胞,细胞层数较多,但腺体结构分化良好,无异型性,周围可见粉红色增厚的基底膜样物质(图12-8),偶见软骨及骨的成分。

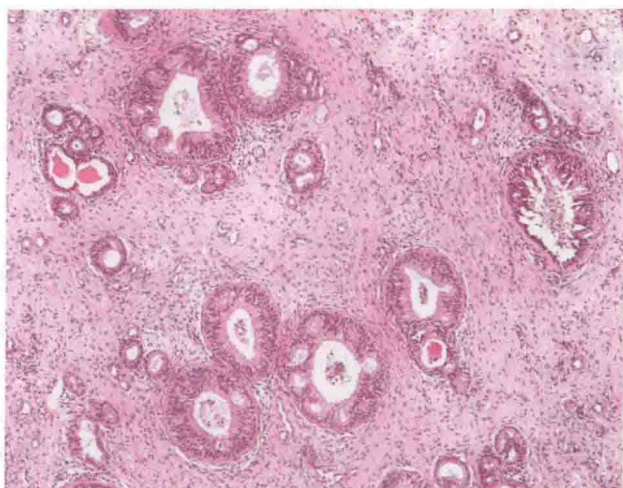


图12-8 呼吸上皮腺瘤样错构瘤

腺上皮内可见小腺腔形成,基底膜增厚,间质纤维化

七、神经外胚层肿瘤及瘤样病变

(一) 异位中枢神经系统组织

异位中枢神经系统组织(ectopic central nervous system tissue)也称为鼻胶质瘤,是异位于鼻内和鼻周的神经胶质性肿块。罕见。大部分患者出生时就存在,90%的患者在2岁时确诊。病变位于鼻梁附近或鼻腔内,也可见于鼻窦、鼻咽、咽、舌、腭、扁桃体、眼眶。

【诊断要点】镜下病变无包膜,由大小不一的神经胶质组织岛和相互交错的血管纤维组织带组成。神经胶质组织岛包括灰质、白质,神经元罕见或缺乏。有时可见脉络丛、室管膜样排列的裂隙、色素性视网膜上皮和脑垂体组织。

【鉴别诊断】①鼻腔脑膨出或脑膜脑膨出:是脑膜内脑疝,通过颅骨的缺损区与颅内神经系统和蛛网膜下腔相连。鼻腔脑膨出由中枢神经系统组织组成,内易见神经元。②畸胎瘤:畸胎瘤包括3个胚层的组织。③纤维性息肉:缺乏胶质组织分化,GFAP 阴性。



(二) 脑膜及脑膜脑膨出

脑膜及脑膜脑膨出(meningocele and meningoencephalocele)是指颅腔内组织自颅骨缺损处突出,若仅有脑膜突出称为脑膜膨出,如果同时有脑组织的突出,则称为脑膜脑膨出。

(三) 异位垂体腺瘤

异位垂体腺瘤(ectopic pituitary adenoma)是蝶鞍外的良性垂体腺肿瘤,它常独立存在,与鞍内垂体腺无关。又称为鞍外垂体腺瘤,最常发生于蝶窦、蝶骨和鼻咽,其他部位见于鼻腔、筛窦和颞骨。

【诊断要点】与蝶鞍内垂体腺瘤一致。

【鉴别诊断】①慢性蝶窦炎;②浆细胞瘤;③其他小圆形细胞肿瘤。

(四) 原发性脑膜瘤

原发性脑膜瘤(primary meningioma)可见于鼻腔鼻窦,发病年龄在19~50岁,无明显性别差异。颅外脑膜瘤以眼眶多见,鼻腔和鼻窦少见。镜下组织学改变和分型同颅内脑膜瘤。

(五) 颅咽管瘤

颅咽管瘤(craniopharyngioma)发生在鼻咽部和蝶窦者多见,也可原发在鼻腔和蝶窦,但很少见。镜下形态同颅内者。偶见病例上皮发生恶变,恶变以后细胞的异型性明显增加。诊断恶变应结合既往病史。

(六) 嗅神经母细胞瘤

嗅神经母细胞瘤(olfactory neuroblastoma)为嗅上皮基底细胞发生的恶性肿瘤。占鼻腔内肿瘤的3%。发病年龄高峰为50~60岁。好发生于嗅黏膜区,可呈局部浸润性生长,累及邻近的筛窦、上颌窦、蝶窦和额窦,也可向颅内和眼眶侵犯。

临床可分为4期:A期,肿瘤局限于鼻腔内;B期,肿瘤局限于鼻腔及鼻窦;C期,肿瘤超出鼻腔及鼻窦,可侵犯筛板、眼眶、颅底及颅内;D期,有颈部淋巴结及其他远处转移。

【诊断要点】细胞形态学上兼具有神经上皮瘤和神经母细胞瘤的特征,肿瘤细胞大小形态一致,呈小圆形或小梭形,胞质稀少,核膜不清,被明显的纤维血管性间质分隔,呈小叶状结构(图12-9)。间质血管有时增生明显,可呈血管瘤样。可见Homer-Wright型假菊形团或Flexner-Wintersteiner型真菊形团。有时可见嗅上皮的不典型增生、原位肿瘤及早期浸润。分化好的肿瘤嗅丝多而明显。作为特殊结构可见鳞状及黏液腺细胞分化,后者可形成小的黏液囊肿/黏液池。有的病例偶尔可以见到较多的钙化小球。

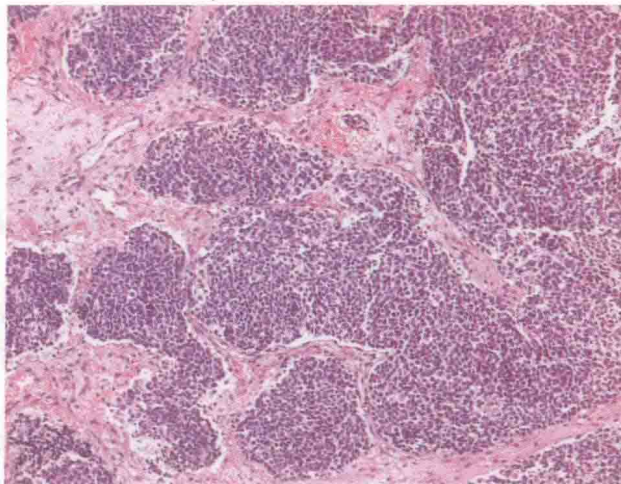


图12-9 嗅神经母细胞瘤
肿瘤细胞团被纤维血管分隔呈分叶状排列及小细胞形态



【病理分级】①1级,分化最好,其特征为明显的小叶结构,大量的血管基质及神经原纤维矩阵,含有无核分裂的单个核的分化良好的细胞,可见到假菊形团,无坏死;②2级,也有小叶结构、血管基质及神经原纤维矩阵,但有少量的核间变及有丝分裂的活性增加,能见到假菊形团及局部坏死;③3级,有更多的核间变及核分裂活性增加,染色质浓聚,小叶结构及神经原纤维物质较难见到,能见到真菊形团及少量坏死;④4级,肿瘤分化最差,缺乏小叶结构,核间变多,核分裂活性高,无菊形团,坏死常见。

【特殊检查】免疫组织化学肿瘤细胞神经内分泌标记物阳性,包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、嗜铬素A(CgA)、突触素(Syn)和S-100蛋白。S-100蛋白着色于周边的支持细胞及神经丝束(图12-10)。CgA在分化差的肿瘤细胞阳性表达率低,Syn的敏感性优于CgA,且更具特异性。Syn、S-100和CgA等具有支持诊断价值,其阳性表达率较低,但阴性结果不能排除诊断。细胞角蛋白通常呈阴性表达,当有鳞状上皮分化时部分细胞呈散在灶状阳性表达。

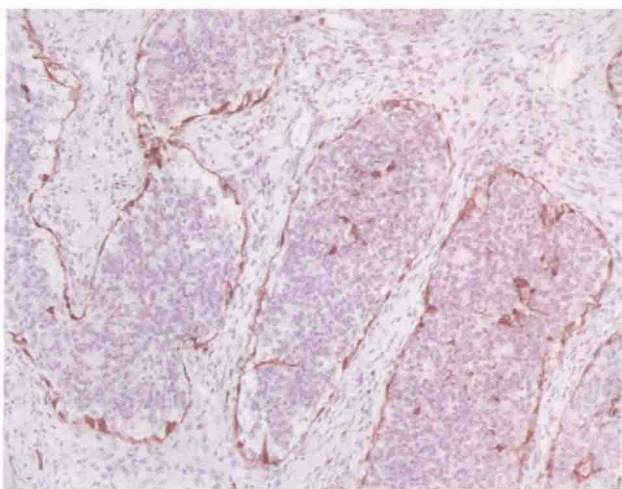


图12-10 嗅神经母细胞瘤
免疫组化染色S-100蛋白表达于瘤细胞巢周边支持细胞

电镜下在肿瘤细胞胞质或胞质突起内可见神经内分泌颗粒,直径在50~200nm,亦可见神经丝和神经管,细胞间有原始连接。

【鉴别诊断】与鼻腔鼻窦的各种小圆细胞肿瘤相鉴别(表12-1、表12-2)。此外还应与如下肿瘤鉴别:①腺样囊性癌;②B细胞淋巴瘤;③鼻窦异位垂体腺瘤;④神经内分泌型小细胞癌等。

(七) 恶性黑色素瘤和尤因肉瘤/外周原始神经外胚叶瘤

恶性黑色素瘤(malignant melanoma)和尤因肉瘤(Ewing sarcoma, EWS)/外周原始神经外胚叶瘤(peripheral primitive neuroectodermal tumor, PNET)的病理诊断标准同其他部位发生者相同,鉴别诊断同嗅神经母细胞瘤。

八、软组织良性肿瘤及瘤样病变

(一) 良性肿瘤

可见毛细血管瘤、化脓性肉芽肿、海绵状血管瘤、血管平滑肌瘤、平滑肌瘤、黏液瘤、血管纤维瘤、血管球瘤、施万细胞瘤、神经纤维瘤、神经束衣瘤、纤维组织细胞瘤、巨细胞瘤、副神经节瘤、淋巴管瘤、Masson血管瘤及原发性造釉细胞瘤等。除血管瘤较多见以外,其他肿瘤的发病率均较低。



表 12-1 鼻窦小圆细胞恶性肿瘤的鉴别诊断比较

特征	鳞状细胞癌	鼻窦未分化癌	恶性黑色素瘤	嗅神经母细胞瘤	结外 NK/T 细胞淋巴瘤 ^a , 鼻型	横纹肌肉瘤 ^b	尤因肉瘤/PNET
平均年龄	5 ~ 65 岁	55 ~ 60 岁	40 ~ 70 岁	40 ~ 45 岁	50 ~ 60 岁	<20 岁	<30 岁
部位	鼻腔和(或)鼻窦	通常多个部位	前鼻中隔>上颌窦	鼻腔顶	鼻腔>鼻窦>鼻咽	鼻咽>鼻窦	上颌窦>鼻腔
放射学检查	很少破坏/扩散	显著的破坏/扩散	中央破坏性肿块	“哑铃形”筛板肿块	非特异的早期变化;后有中线破坏	肿瘤大小、范围	肿块,伴骨质浸润
预后	5 年生生存率 60% (取决于分期和肿瘤类型)	5 年生生存率<20%	5 年生生存率为 17% ~ 47%	5 年生生存率 80%	5 年生生存率 30% ~ 50% (取决于分期)	5 年生生存率 44% ~ 69% (取决于年龄、分期及亚型)	5 年生生存率为 60% ~ 70%
侵犯脑神经	不常见	常见	不常见	有时	有时	不常见	有时
排列方式	合体	片状和巢状	变化不定	小叶状	弥散	片状、腺泡状	片状、巢状
细胞学	鳞状细胞分化,角化,不透明细胞质	中等大细胞,核仁不明显	大的多边形,上皮样,杆状,浆细胞样,梭形;色素	盐和胡椒样染色,小核仁(取决于分级)	多形,小到大,折叠的,有核沟的细胞核	圆形,舌形,梭形,横纹肌母细胞,原始	中等大,圆形细胞,空泡样细胞质,染色质细腻
间变	存在	常见	常见	偶而和局灶	常见	常见	最少
核分裂象	存在	高	高	可变的	高	可变	常见
坏死	局限	显著	局限	偶而	显著(60%)	局限	常见
脉管浸润	罕见	显著	罕见	偶而	显著(60%)	罕见	罕见
神经纤维间质	无	无	无	常见	无	无	无
假菊形团	无	无	罕见	常见	无	无	可见
角蛋白	阳性	>90%	阴性	局部,弱	阴性	阴性	罕见
CK5/6	可见	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	-



续表

特征	鳞状细胞癌	鼻窦未分化癌	恶性黑色素瘤	嗅神经母细胞瘤	结外NK/T细胞淋巴瘤 ^a ,鼻型	横纹肌肉瘤 ^b	尤因肉瘤/PNET
EMA	可见	50%	罕见	阴性	阴性	阴性	-
NSE	阴性	50%	阴性	>90%	阴性	阴性	阳性
S-100 蛋白	阴性	<15%	阳性	阳性(支持细胞)	阴性	阴性	罕见
嗜铬素/突触素	阴性	<15%	阴性	>90%(可弱阳性)	阴性	阴性	阳性
HMB45	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性	阴性	阴性
CD45RO	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性
CD56	阴性	阴性	阴性	阳性	阳性	阴性	罕见
CD99	阴性	<10%	阴性	阴性	阴性	罕见	>99%
vimentin	阴性	阴性	阳性	阴性	阳性	阳性	阳性
desmin	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性
EBER 原位杂交	无	无	无	无	几乎 100%	阴性	阴性
电镜	上皮性连接	连接,罕见神经内分泌颗粒	前黑色素小体,黑色素小体	无	-	粗、细肌丝,肌节,Z-带,糖原	糖原,原始细胞

^a NK/T 细胞淋巴瘤对 CD3e、CD2、CD56、穿孔素、TIA1、粒酶 B 呈阳性反应
^b 横纹肌肉瘤对结蛋白、肌动蛋白、快肌红蛋白、MyoD1 和肌浆蛋白呈阳性



表 12-2 免疫组化染色对鼻腔鼻窦小圆细胞恶性肿瘤提示作用

CK ⁻	Syn ⁺ , vimentin ⁻	嗅神经母细胞瘤
	desmin ⁺ , vimentin ⁺	横纹肌肉瘤
	MyoD1 ⁺ , myogenin ⁺	横纹肌肉瘤
	melanin ⁺ , vimentin ⁺	恶性黑色素瘤
	其他标志物 ⁻ , CD99 ⁺	EWS/PNET
CK ⁺	vimentin ⁺	
	其他标志物 ⁻	鳞状细胞癌或未分化癌
	Syn ⁺	神经内分泌癌
	desmin ⁺ , vimentin ⁺	横纹肌肉瘤
	MyoD1 ⁺ , myogenin ⁺	横纹肌肉瘤
	melanin ⁺ , vimentin ⁺	恶性黑色素瘤

(二) 嗜酸性血管中心性纤维化

嗜酸性血管中心性纤维化(eosinophilic angiocentric fibrosis)罕见,有报道与长期过敏性鼻炎有关。患者以青、中年女性为主。主要发生于上呼吸道,鼻腔多见,可波及上颌窦、眼眶、颞下窝及翼腭窝。

【诊断要点】镜下病变早期主要是小血管增生,内皮细胞肿胀,周围有密集的淋巴细胞、浆细胞、各种炎症细胞浸润,其中以嗜酸性粒细胞为多,也可以出现巨噬细胞。如病变进展,其特征性的病变是血管周围的胶原纤维束围绕血管,呈漩涡状洋葱皮样增生。血管壁不发生纤维素样坏死。

九、软组织交界性及潜在低度恶性肿瘤

包括硬纤维瘤病、炎性肌成纤维细胞瘤、鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤、孤立性纤维瘤及低度恶性肌成纤维细胞肉瘤等。

(一) 炎性肌成纤维细胞瘤

炎性肌成纤维细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor)原发于鼻腔鼻窦者少见,因易复发,预后较差。

【诊断要点】同其他部位炎性肌成纤维细胞瘤。

【鉴别诊断】①低度恶性肌成纤维细胞肉瘤;②纤维瘤病;③血管外皮细胞瘤;④炎症性恶性纤维组织细胞瘤;⑤黏膜非特异性慢性炎症;⑥其他梭形细胞肿瘤,如神经鞘瘤、单相型滑膜肉瘤及梭形细胞癌等。

(二) 鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤

鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤(sinonasal hemangiopericytoma)发病年龄极广,平均发病年龄55岁,女性较多见。

【诊断要点】镜下肿瘤形态同鼻腔鼻窦外者(图12-11),免疫组化染色SMA和vimentin阳性,弱表达CD34、BCL-2,不表达CD99。当核分裂象 ≥ 4 个/10HPF,出现出血、坏死时应诊断为恶性血管外皮细胞瘤。

【鉴别诊断】与多种梭形细胞肿瘤鉴别,如孤立性纤维瘤、血管球瘤、平滑肌肿瘤、单相型滑膜肉瘤、低度恶性肌成纤维细胞肉瘤、纤维肉瘤和恶性外周神经鞘瘤。

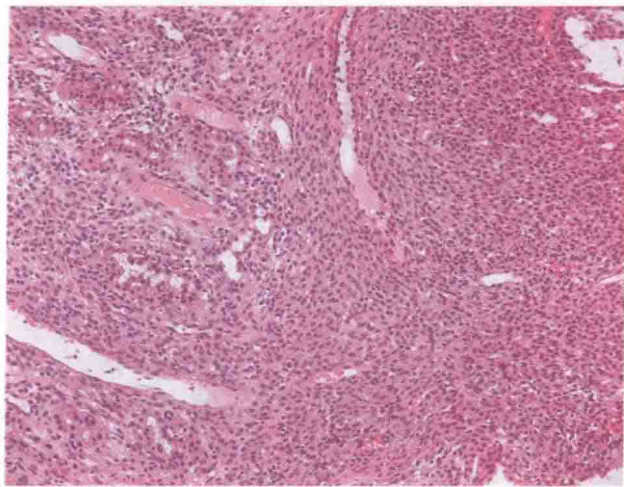


图 12-11 鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤
血管腔呈裂隙状,周围为短梭形、圆形瘤细胞

十、软组织恶性肿瘤

包括横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、脂肪肉瘤及滑膜肉瘤等。

十一、骨和软骨组织肿瘤

骨瘤、纤维结构不良及骨化性纤维瘤较多见,此外还可见巨细胞病变、骨巨细胞瘤、骨母细胞瘤、骨肉瘤、鼻软骨间叶性错构瘤、软骨母细胞瘤、软骨肉瘤及脊索瘤。其病理诊断要点与身体其他部位扁骨发生的肿瘤无明显差别。

十二、淋巴造血系统肿瘤及瘤样病变

(一) 良性及瘤样病变

可见嗜伊红淋巴肉芽肿(木村病)、Langerhans 细胞组织细胞增生症及 Rosai-Dorfman 病累及鼻腔等。Rosai-Dorfman 病先有颈部淋巴结病变,黏膜病变纤维化较明显,其胞质透亮的组织细胞需与鼻硬结病的米库利兹细胞鉴别。

(二) 恶性淋巴瘤

鼻腔淋巴瘤主要为 NK/T 细胞淋巴瘤,位于鼻窦、Waldeyer 咽环者多为 B 细胞淋巴瘤,且以弥漫性大 B 细胞淋巴瘤居多,其他还可见淋巴母细胞性淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤等,均极为少见。

1. 鼻及鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) 与 EB 病毒感染有关。过去曾被称为“中线恶性网织细胞增生症”、“鼻致死性肉芽肿”等。本瘤好发于亚洲及南美地区,尤以中国内地、日本及中国香港地区多见。以青、中年居多。

【诊断要点】表现为弥漫性异型性明显的淋巴样细胞增生浸润,肿瘤细胞可分为小、中、大三型;以中等大细胞为主型最多,其次为混合细胞为主型。细胞多型、扭曲状,胞质透亮,常聚集在血管周围或浸润血管壁,可见核分裂象。常可见多灶状或大片状肿瘤细胞团的坏死(图 12-12),有时在肿瘤组织中可见混杂有较明显的嗜酸性粒细胞、浆细胞或胞质透亮的组织细胞浸润,被覆的鳞状上皮可形成假上皮瘤样增生。

【特殊检查】瘤细胞免疫表型为胞质型 CD3(cCD3)⁺、CD56⁺、CD45RO⁺、CD2⁺、CD20⁻、胞膜型(sCD3)⁻、细胞毒性颗粒酶 B(GrB)⁺、T 细胞限制性中间细胞抗原(TIA-1)⁺、穿孔素(perforin)⁺、EBV⁺,EB 病毒的小 mRNA EBER1/2 原位杂交检测阳性率几乎为 100%;TIA-1 较粒

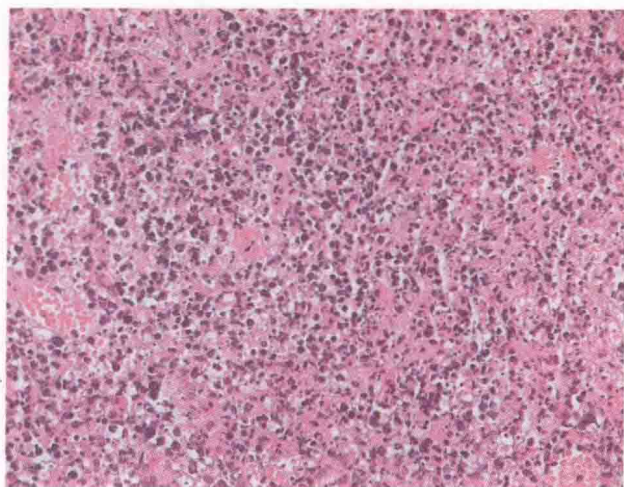


图 12-12 NK/T 细胞淋巴瘤

坏死背景中可见异型性明显的淋巴样细胞

酶 B 敏感,表达强度高,Ki-67 增殖指数在 80% 以上。

遗传学上瘤细胞 $\alpha\beta$ 与 $\gamma\delta$ TCR(T 细胞受体)基因克隆性重排。

极个别病例 CD56 可以阴性表达,认为来源于细胞毒性外周 T 细胞(cytotoxic T cell, CTC),此时,cCD3、粒酶 B 及 TIA-1 等应该有所表达,EBER 应该阳性。虽然有报告 CD45RO 对标记 B 细胞会有非特异性阳性反应,但在 NK/T 细胞淋巴瘤时几乎总是呈强阳性表达,明显强于 CD3,有参考意义,如 CD45RO 仅散在阳性,则诊断值得怀疑;另外,如炎症背景不明显,以 CD20 染色则显示肿瘤视野反应性 B 细胞极为少见。胞质型和胞膜型 CD3 阳性在对实际病例鉴别时常比较困难。

【鉴别诊断】①黏膜重度急慢性炎症及溃疡;②与黏膜重度慢性炎症并存;③鼻硬结病;④外周 T 细胞淋巴瘤;⑤与假上皮瘤样增生并存;⑥侵袭性真菌性鼻窦炎伴坏死;⑦鼻腔鼻窦的多种小圆细胞型恶性肿瘤。

2. 鼻窦 B 细胞淋巴瘤 鼻窦 B 细胞淋巴瘤(B cell lymphoma)主要为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。较少见。年龄范围 6~78 岁,中位年龄 39.1 岁,女性居多。临床上 B 细胞淋巴瘤症状多较轻或不明显。镜下表现及免疫表型同其他部位的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

十三、神经内分泌肿瘤

包括类癌、不典型类癌及神经内分泌型小细胞癌,以小细胞癌相对多见。发病年龄 26~77 岁,平均 49 岁。镜下形态与肺小细胞癌相似。免疫组化抗体表达不一。绝大部分 CK 阳性,但可有阴性病例,阳性部位是核周复合灶状阳性。CD56 及 p63 通常阳性,而对 NSE、S-100、Syn、CgA 表达不一。部分病例可表达 TTF-1。降钙素(calcitonin)、LCA、CK20、HMB-45、CD99 通常阴性。组织原位杂交 EBER 阴性。

十四、生殖细胞肿瘤

(一) 畸胎瘤肉瘤

畸胎瘤肉瘤(teratocarcinosarcoma)是一种罕见的高度恶性、高度侵袭性的肿瘤,又名恶性畸胎瘤、畸胎癌和胚细胞瘤。由源自三个胚层的多种组织成分构成,这些成分成熟程度不同,既有良性成分也有恶性成分,具有畸胎瘤和癌肉瘤的特点,但缺少胚胎性癌、绒毛膜癌或精原细胞瘤的成分。患者常在较短时间内死亡(平均存活 1.7 年)。

【诊断要点】①幼稚的非角化透明鳞状细胞巢(图 12-13);②癌肉瘤成分(最常见的癌是腺



癌,肉瘤是横纹肌肉瘤);③嗅神经母细胞瘤成分。虽然幼稚的非角化透明鳞状细胞巢是一个重要的诊断因素,但它不是绝对特征,只要存在畸胎瘤样成分、癌肉瘤成分、嗅神经母细胞瘤成分就可诊断。



图 12-13 畸胎瘤肉瘤

可见幼稚的非角化透明鳞状细胞巢,右上角可见异型细胞,间质梭形细胞增生

【鉴别诊断】①嗅神经母细胞瘤:肿瘤成分相对单一,缺乏畸胎瘤和癌肉瘤成分。②未成熟型恶性畸胎瘤:肿瘤由来自两个或三个胚层的未成熟和成熟组织构成,未成熟组织多为不等量的原始神经组织和幼稚间叶组织,没有嗅神经母细胞瘤和癌肉瘤成分。可见原始神经组织,有神经管结构及大片的神经胶质细胞(GFAP 阳性)。③畸胎瘤:肿瘤成分为源自两个或三个胚层的成熟组织,没有恶性成分。④畸胎瘤恶变:是畸胎瘤的一个胚层发生恶变,以鳞状细胞癌最常见,还可发生肉瘤变,主要是平滑肌肉瘤、血管肉瘤和骨肉瘤等,没有癌肉瘤成分以及嗅神经母细胞瘤成分。⑤癌肉瘤:多只由一种单一的恶性上皮成分和一种单一的恶性间叶细胞成分组成,没有畸胎瘤成分及嗅神经母细胞瘤成分。⑥恶性多形性腺瘤:没有畸胎瘤成分及嗅神经母细胞瘤成分。

(二) 其他生殖细胞肿瘤

包括成熟性畸胎瘤、皮样囊肿、未成熟畸胎瘤、畸胎瘤恶变、卵黄囊瘤等,均较罕见。

十五、继发性肿瘤

口腔、眶内及颅内等相邻解剖部位的肿瘤均可突破正常解剖间隔侵犯到鼻腔鼻窦,形成口-鼻、眶-鼻及颅-鼻穿透性病变。口腔者以牙源性肿瘤相对常见;颅内者可见垂体腺瘤、颅咽管瘤、脊索瘤等。

远处恶性肿瘤转移至此者少见,以上颌窦最多见,其次为蝶窦、筛窦、额窦,也可多个窦房同时受累,原发肿瘤包括肾癌、肺癌、乳腺癌、甲状腺癌及前列腺癌等。

第二节 咽

一、炎症

咽部可见非特异性炎症和特异性炎症。前者包括急性咽炎、慢性咽炎、黏膜溃疡、急性及慢性扁桃体炎等,后者包括传染性单核细胞增多症、梅毒及结核等。



（一）慢性扁桃体炎

【诊断要点】慢性扁桃体炎 (chronic tonsillitis) 肉眼可见扁桃体肿大, 镜下黏膜鳞状上皮增生、角化, 黏膜上皮可见乳头状增生, 与扁桃体乳头状瘤不同, 乳头间质内有淋巴组织。淋巴滤泡增大、增多, 滤泡间淋巴组织增生, 浆细胞浸润, 免疫母细胞增生, 可有纤维化。隐窝裂隙病变包括上皮增生, 隐窝内有淋巴细胞、中性粒细胞、脱落的鳞状上皮和放线菌等菌落。裂隙腔排出口堵塞, 可形成潴留性囊肿。慢性纤维化性扁桃体炎多见于成人, 表现为淋巴组织萎缩, 纤维组织增生, 有时可见软骨或骨化生。

（二）传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis) 由 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 急性感染而引起, 经过一般良好。主要发生在小儿和青年人。以发热、咽喉痛、颈部和全身淋巴结肿大为其特点。感染初期末梢血中出现异型 T 淋巴细胞, 出现皮疹、肝脾大, 多数病例出现中度肝功能异常。骨髓可见嗜血细胞综合征的改变。活动期患者有凝固山羊红细胞的异嗜性抗体 (heterophil antibody), EBV 抗体效价增高, 临床诊断一般容易, 不必行淋巴结活检。但是如果年龄较大, 伴扁桃体及鼻咽部肿大时, 可成为活检的对象。

【诊断要点】组织形态表现多样, 淋巴组织可见异型增生、坏死及结构紊乱。免疫组化染色时增生的淋巴细胞可见 CD3、CD45RO 和 CD20 不同程度阳性, 少数细胞 CD56⁺、GrB⁺、TIA-1⁺, 原位杂交 EBER⁺, 与 NK/T 细胞淋巴瘤有近似的组织学及免疫组织化学等表现, 但其淋巴细胞的增生为多克隆性, CD56⁺ 细胞数较 NK/T 细胞淋巴瘤明显为少, 应重点注意两者的鉴别。此时临床表现、实验室检查及临床经过是重要线索。

（三）梅毒

咽部梅毒 (syphilis) 并非十分少见, 口腔与生殖器的直接接触是其主要发病原因。好发于扁桃体、软腭、舌腭弓、悬雍垂等处, 鼻腔及喉部损害少见。

【诊断要点】肉眼可表现为扁桃体肿大、硬, 表面有白膜或溃疡, 一侧多见。镜下特点: ①鳞状上皮内弥漫性中性粒细胞浸润, 微脓肿形成 (图 12-14)。②固有膜浅层、血管周围大量密集的浆细胞、淋巴细胞及组织细胞浸润, 血管周围浆细胞呈袖口状浸润。③血管内皮细胞肿胀, 小血管炎, 有时小血管闭塞, 造成组织坏死、溃疡形成。④用 Wathin-Starry 染色能较好地显示组织内及渗出物涂片中的梅毒螺旋体。以患者阳性血清作抗体, 用免疫组化法也可清楚显示上皮细胞间的梅毒螺旋体。⑤血清学快速血浆反应素环状卡片试验 (RPR) 或 TP 筛选及血凝试验

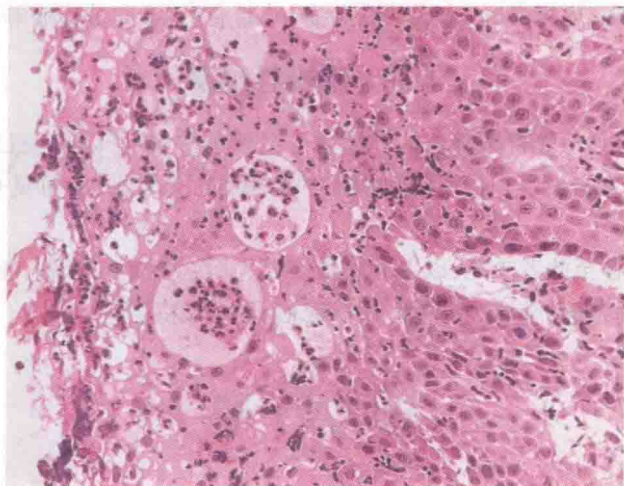


图 12-14 梅毒

口咽部黏膜鳞状上皮增生, 其内大量中性粒细胞浸润及微脓肿形成, 上皮表面形成脓性渗出物



(TPHA)阳性可明确诊断。

【鉴别诊断】①非特异性炎症:非特殊病原体感染引起,无血管炎及梅毒特征性的血管周围浆细胞袖口样浸润。病原体相关检测阴性。②浆细胞瘤:梅毒镜下以浆细胞为主时需与浆细胞瘤鉴别,免疫组化可协助诊断,浆细胞单克隆性增殖支持浆细胞瘤。③鼻硬结症:渗出期及增生期鼻硬结症与梅毒需要鉴别,但无血管炎及梅毒特征性的血管周围浆细胞袖口样浸润,WS染色米库利兹细胞胞质内可见到短棒状鼻硬结杆菌。④Wegener肉芽肿:可见纤维素样坏死性肉芽肿性小动脉、小静脉及毛细血管炎,簇状中性粒细胞浸润及散在的小多核巨细胞。血清学检查抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性。

(四) 结核

结核(tuberculosis)以原发性多见,继发性咽部结核主要由肺结核杆菌上行引起。分为鼻咽结核、口咽结核和扁桃体结核,鼻咽结核较多。鼻咽结核多发生于20~30岁,女性多于男性。临床表现为咽痛、咽异物感、吞咽困难。扁桃体结核常无症状和体征,手术后标本病理证实为结核者占4%。

二、上皮性良性肿瘤及瘤样病变

包括鳞状上皮乳头状瘤、呼吸上皮型乳头状瘤、涎腺始基瘤和毛状息肉等。异位垂体腺瘤及颅咽管瘤也可见到。

(一) 涎腺始基瘤

涎腺始基瘤(salivary gland anlage tumor)是含有胚胎发育早期4~8周阶段的唾液腺混合性上皮和间充质成分的良性肿瘤。又名先天性多形性腺瘤(congenital pleomorphic adenoma),罕见。大部分病例在新生儿期或出生后6周时被诊断,男性多见(男:女为13:3)。临床检查显示为中线带蒂的红色息肉。

【诊断要点】肉眼观肿瘤质硬,表面光滑或结节状。镜下由未角化的鳞状上皮被覆多发性的细胞结节。结节由梭形细胞构成,被纤维和黏液性间质分隔,结节内含有丰富的管状结构和实性或囊状的鳞状上皮巢。管状结构可与表面上皮相连接。间质可见出血,偶见骨质形成。

(二) 毛状息肉

毛状息肉(hairy polyp)是一种发育异常,多见于女婴,常见部位是鼻咽侧壁,软腭靠近鼻咽处。

【诊断要点】镜下息肉由中心的中胚叶和周围的外胚层组织组成。中心为纤维脂肪组织,可见软骨、肌肉和骨组织,肿物表面被覆成熟的过度角化的复层鳞状上皮,下方可见毛囊、皮脂腺等皮肤附属器。肿物无内胚层来源的组织。

【鉴别诊断】①畸胎瘤;②错构瘤;③皮样囊肿。

三、上皮性恶性肿瘤

(一) 鼻咽癌

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)包括非角化型鳞状细胞癌、角化型鳞状细胞癌和基底样鳞状细胞癌。和EBV有密切关系。好发于鼻咽部的上壁和顶部,其次是侧壁的咽隐窝。

【诊断要点】

1. 非角化型鳞状细胞癌(non-keratinizing squamous cell carcinoma) 不规则岛状、无黏着性的片状或梁状的肿瘤细胞巢及不同数量浸润的淋巴细胞和浆细胞。进一步可将其分为分化型和未分化型。未分化型更常见,肿瘤细胞呈大的合体样,细胞界限不清,核圆形或椭圆形泡状,大核仁位于中央(图12-15)。分化型瘤细胞呈复层和铺路石状,呈丛状生长,与膀胱的尿路上皮癌相似。瘤细胞界限较清楚,偶见角化细胞。坏死和核分裂常见,纤维组织增生性间质不明显。

【特殊检查】免疫组织化学染色几乎全部肿瘤细胞对全角蛋白(AE1/AE3)和高分子量角蛋白(CK5/6、34 β E12)表达强阳性,但对低分子量角蛋白(CAM5.2)等表达弱阳性或小灶状阳性。

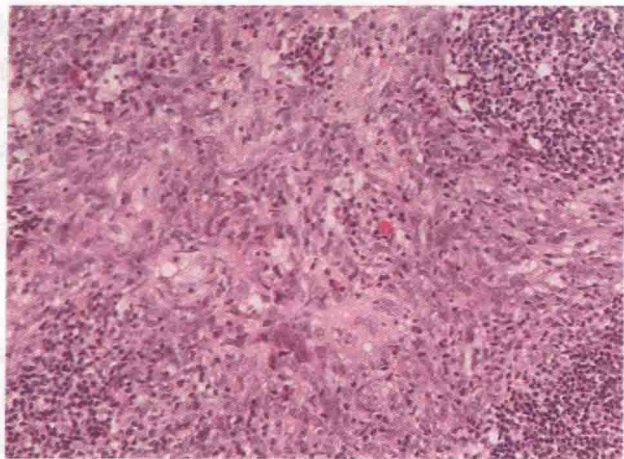


图 12-15 鼻咽癌

未分化型,黏膜内淋巴间质中可见不规则分布梭形细胞巢,伴异型性

不表达 CK7、CK20。EB 病毒检测几乎 100% 阳性。

2. 角化型鳞状细胞癌(non-keratinizing squamous cell carcinoma) 有明显的鳞状细胞分化,大部分肿瘤有细胞间桥和(或)角化物,形态上与黏膜角化型鳞状细胞癌相似,分化程度分高、中、低三类。此亚型对治疗的敏感性差,预后比非角化型鳞状细胞癌差。EBER 检测可为阴性。

3. 基底样鳞状细胞癌(basaloid squamous cell carcinoma) 较为少见,形态上与其他部位发生的此类肿瘤相似。

【鉴别诊断】主要是未分化型非角化型鳞状细胞癌与免疫母细胞淋巴瘤区别。

(二) 鼻咽乳头状腺癌

【诊断要点】鼻咽乳头状腺癌(nasopharyngeal papillary adnecarcinoma)起源于表面上皮,镜下由微小的树状分支的乳头状小叶和密集的腺体构成。瘤细胞呈柱状或假复层,核呈圆形、卵圆形,温和,有小核仁,核分裂难见。肿瘤组织无包膜,呈浸润性生长。有时可见砂粒体结构,类似于甲状腺乳头状癌。

【特殊检查】免疫组化染色对 CK、EMA 等上皮标记物强阳性, TG 和 S-100 阴性。

【鉴别诊断】①呼吸上皮乳头状瘤;②甲状腺乳头状癌。

【预后】是一种无潜在转移性的低度恶性肿瘤,可手术切除,预后好。

(三) 涎腺型癌

咽部涎腺型癌(salivary type carcinoma)较少见。最常见的是腺样囊腺癌和黏液表皮样癌。下咽常见黏液表皮样癌和腺样囊腺癌。口咽部涎腺肿瘤罕见,一半是恶性,可见腺样囊性癌及上皮-肌上皮癌等。

(四) HPV 相关癌

HPV 相关癌(HPV-related carcinoma)发生在 40 岁或更年轻者。男女比例为 4:1。以扁桃体和舌根部多见,青年患者中 91% 为扁桃体癌,表现为 HPV16 检测结果阳性。与性传播有关。显微镜下,肿瘤区域呈现无角化、基底细胞的形态特点。淋巴结转移时,肿瘤常出现癌巢中心的大片坏死/粉刺样坏死。免疫组织化学染色特点为弥漫阳性的 p16INK4a(p16)、TP53 蛋白阴性或弱阳性及 Ki-67 增殖指数高。在预后、总生存率等方面优于 HPV 阴性者。

四、软组织肿瘤及瘤样病变

(一) 鼻咽部血管纤维瘤

鼻咽部血管纤维瘤(juvenile nasopharyngeal angiofibroma)常发生于 10~25 岁青年男性。可



原发于鼻咽顶、鼻咽后壁咽腱膜和蝶骨翼板骨外膜等处。该病虽是良性肿瘤,但因可破坏颅底骨质并累及周围软组织结构而导致严重的并发症。

【诊断要点】镜下肿瘤由纤维组织及血管组成,中央区纤维成分多,周边区血管成分多,纤维结缔组织由丰满的梭形、多角形或星形细胞及胶原纤维构成,血管口径不一、薄壁、裂隙状,肌层缺如(图 12-16)。间质细胞可具有多形性,有时出现奇异核,可黏液变。

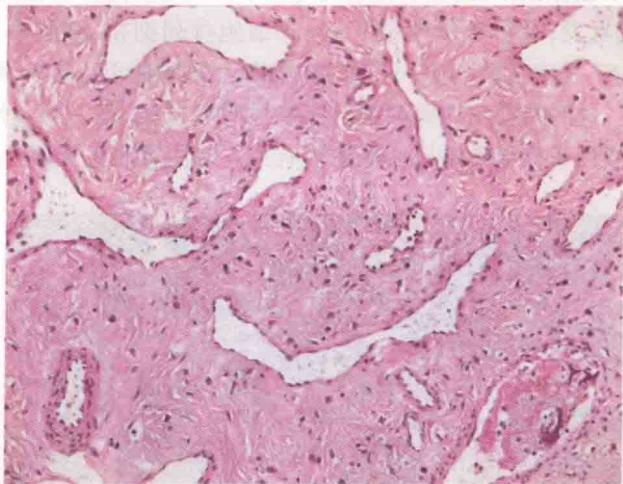


图 12-16 鼻咽部血管纤维瘤

肿瘤由血管及纤维结缔组织构成,血管呈不规则裂隙状、壁薄

【鉴别诊断】①息肉;②血管外皮细胞瘤;③孤立性纤维性肿瘤;④纤维瘤病。

(二) 其他软组织肿瘤

良性者可见咽部血管瘤、血管平滑肌脂肪瘤、纤维瘤病、神经节细胞瘤、血管内皮细胞瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管外皮细胞瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、脂肪瘤和错构瘤及骨纤维结构不良、骨瘤等。

恶性者可见横纹肌肉瘤、血管肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、脊索瘤、Kaposi 肉瘤、软骨肉瘤、血管肉瘤、恶性神经鞘瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性血管外皮细胞瘤、恶性畸胎瘤等。其组织学形态与其他部位者相同。

五、淋巴组织增生疾病

咽部淋巴造血组织主要集中于 Waldeyer 咽环(包括舌根、腭部及鼻咽部淋巴组织),此处可以见到多种瘤样病变,如鼻咽部黏膜淋巴组织慢性炎症及反应性增生(在儿童称为腺样体肥大)、嗜伊红淋巴肉芽肿、Rosai-Dorfman 病及良性淋巴管内 T 细胞聚集等。而淋巴瘤少见,但可以见到多种类型,可为系统性淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤和多种非霍奇金淋巴瘤/白血病、组织细胞及树突细胞肿瘤的累及,也可为原发性的,鼻咽部还是髓外浆细胞瘤的一个好发部位。

(一) 淋巴组织反应性增生

淋巴组织反应性增生(reactive lymphoid hyperplasia)主要发生于 Waldeyer 咽环的黏膜淋巴组织,包括腭扁桃体、鼻咽部和舌根。远多于恶性淋巴瘤,儿童和成人均可以见到。成人表现为睡眠呼吸暂停综合征(鼾症)和残余腺样体的增生。鼻咽部淋巴组织增生临床常伴有鼻塞、鼻涕倒流、耳鸣、听力下降、耳痛、睡眠打鼾及头痛等症状。与 EBV 感染无关。

【诊断要点】肉眼多表现为黏膜平滑的鼻咽部肿物。镜下根据有无淋巴滤泡形成可将其分为滤泡型和弥漫型。弥漫型为淋巴组织弥散增生,无明显境界,无淋巴小结。应注意与淋巴瘤鉴别。通常在黏膜固有层浅层可见浆细胞灶状或带状浸润。

【鉴别诊断】①NK/T 细胞淋巴瘤;②弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;③MALT 淋巴瘤;④B 小淋巴



细胞淋巴瘤;⑤髓外粒细胞肉瘤。

(二) 良性淋巴管内 T 细胞聚集

良性淋巴管内 T 细胞聚集(benign intralymphatic accumulation of lymphocytes)多见于扁桃体、咽弓及阑尾等处,发病年龄范围较广(5~64岁)。镜下特征性的表现为薄壁淋巴管扩张,其内可见单一的小或中等大小的淋巴细胞聚集(图 12-17)。其与血管内淋巴瘤的不同点如下:①管腔内淋巴细胞多为 T 细胞标记阳性;②病灶常为单发病灶,肉眼观多呈息肉状突起,无其他部位或器官的累及,随访无复发;③淋巴管明显扩张;④细胞排列拥挤,细胞中等偏小,异型性不明显,核分裂象罕见,Ki-67 增殖指数<10%;⑤扩张的淋巴管周围可见较多淋巴细胞和(或)炎症细胞以及明显纤维化。这些特征与血管内淋巴瘤差异明显,提示是一种良性病变而非肿瘤性病变。其形成可能是与慢性炎症导致淋巴回流受阻有关。应注意避免误诊为淋巴瘤。

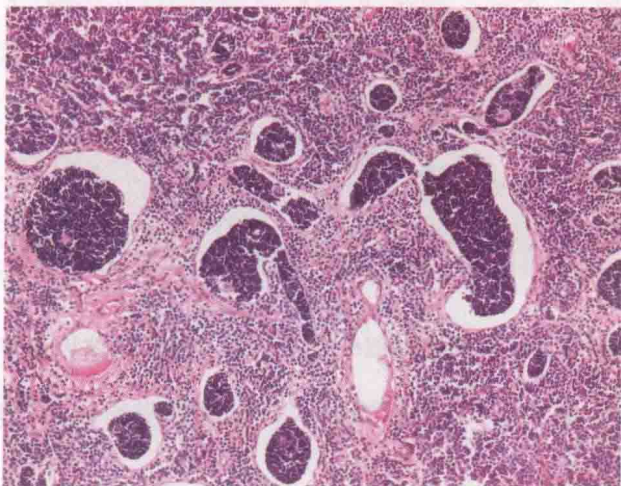


图 12-17 良性淋巴管内 T 细胞聚集
扁桃体内可见扩张的淋巴管,其内可见淋巴细胞聚集

六、继发性肿瘤

皮肤恶性黑色素瘤、肾癌、Wilms 瘤、肺癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、白血病等可转移至咽部。

第三节 喉

一、炎症

喉部非特异性炎症包括急性喉炎、急性会厌炎及慢性喉炎等,特异性炎症中喉结核相对多见,喉梅毒和真菌感染较为少见。

二、喉囊肿

由于喉室小囊堵塞,喉室黏膜上外侧壁从喉室向声门旁间隙囊状膨出形成喉囊肿(cyst of the larynx)。镜下囊内被覆呼吸上皮并伴有不同程度的鳞状上皮化生,间质慢性炎症细胞浸润。

三、声带小结和声带息肉

在临床上,声带小结(vocal nodule)和声带息肉(vocal polyp)不用作同义词。小结更多发生于年轻女性,与滥用发音有关;而息肉可发生于任何年龄。



【**诊断要点**】大体上,小结几乎都是双侧性、水肿、胶状或出血性团块,累及声带中1/3处相对的表面,典型者为数毫米大小。相比之下,息肉通常累及室间隙或单侧声带的任克(Reinke)间隙,表现为软而有弹性、半透明或粉红色的团块。息肉可表现为无蒂或有蒂,质地可为软、有弹性或坚硬,颜色可为白色半透明或红色不等,大小可达数厘米。

镜下,小结始于水肿,伴黏液性基质,随时间进展发生纤维样变。息肉可见黏膜固有层水肿、出血、血浆渗出、血管扩张、毛细血管增生,间质黏液样变性、玻璃样变性、纤维化等。可有少量炎症细胞浸润。偶见钙化。依其成分的多少可分为4型:①水肿型;②血管型;③黏液型;④纤维型。被覆上皮可发生萎缩、角化或增生。

【**鉴别诊断**】①淀粉样变;②血管瘤;③黏液瘤;④神经鞘黏液瘤;⑤鳞状细胞癌。

四、接触性溃疡

接触性溃疡(contact ulcer)又名接触性肉芽肿或消化性肉芽肿,是由多种因素引起的发生于喉的慢性炎症性疾病。多见于成人,男性居多。好发于声带后部。

【**诊断要点**】肉眼呈息肉状,常累及双侧声带。组织学表现为炎性肉芽组织增生,表面溃疡形成,被覆纤维素性渗出物和(或)纤维素样坏死物。常被误诊为化脓性肉芽肿、血管瘤、血管外皮细胞瘤、Kaposi肉瘤、血管肉瘤、梭形细胞癌及肉芽肿性感染性疾病。

【**鉴别诊断**】①声带息肉;②血管瘤。

五、淀粉样变

淀粉样变(amyloidosis)多为原发性局限性淀粉样变,以喉部为多见,其次为咽部,年龄22~68岁。

【**诊断要点**】肉眼所见为黏膜隆起,灰白色,质硬。镜下见黏膜上皮、小血管周围及腺体周围染色的云絮状、小片状、大片状乃至团块状物质沉积,常有炎症细胞浸润,可见异物巨细胞反应。

【**特殊检查**】淀粉样物质经刚果红染色后呈橘红色,偏振光显微镜下呈绿色双折光,免疫组化染色抗淀粉样P物质阳性,透射电镜下淀粉样蛋白结构呈特殊的淀粉样纤维,长30~1000nm,直径8~10nm,僵硬无分支,杂乱无序分布。

六、类脂质蛋白沉积症

类脂质蛋白沉积症(lipoid proteinosis)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,是由位于染色体1q21的细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1,ECM1)基因突变所致。主要临床表现为声音嘶哑、眼睑串珠状半透明丘疹、皮肤黏膜浸润增厚、脱发、牙齿发育不良、复发性腮腺炎等,部分患者因颞叶或海马的钙化灶而产生癫痫等神经系统症状。患者多在出生后不久即出现症状。

【**诊断要点**】镜下在病变黏膜内可见类脂质蛋白的大片沉积,HE染色下表现为均质粉染物质,与淀粉样变淀粉样物质呈云絮状改变不同。可沉积于血管壁造成管壁增厚、管腔狭窄,炎症反应不明显,黏膜被覆上皮可见萎缩变薄。过碘酸雪夫染色轻度着色,刚果红染色偏振光下无折光,可与淀粉样变鉴别。

七、被覆上皮肿瘤及瘤样病变

(一) 鳞状细胞乳头状瘤

鳞状细胞乳头状瘤(squamous cell papilloma)一般分为幼年型和成人型两型。幼年型见于小儿和入学前儿童,发生于声带和室带,可播散到喉的其他部位并可侵犯气管。原因被认为是人乳头瘤病毒(HPV)6、11的感染。20%~60%患儿的皮肤及外生殖器也可见乳头状瘤,感染途径



可能为小儿出生时通过患尖锐湿疣的产妇产道所致。该瘤在临床上有顽固复发的特点,部分病例可以自愈,少数可发生恶变。成人型一般多为单发,术后不复发,但癌变者较幼年型为多。

【诊断要点】镜下两型形态一致,均为分化良好的鳞状上皮乳头状增生,细胞无明显的异型性和浸润性生长。儿童型多无角化,有角化者多见于成人。恶变后异型性明显。

(二) 喉角化症

喉角化症(keratosis of the larynx)是喉鳞状上皮的一种常见、复杂的反应性病变。

【诊断要点】镜下有不同程度的角化层增厚,表现为过度角化或不全角化,可伴有上皮的单纯性增生、各级异型增生甚至原位癌。作为病理诊断应作具体描述和报告。

【预后】约有4%早期确诊为角化症的患者最后确诊为鳞状细胞癌。

(三) 假上皮瘤样增生及化生

在慢性致炎因子和肿瘤存在时,喉部被覆的鳞状上皮可以出现假上皮瘤样增生,黏膜的柱状上皮也可出现鳞状上皮化生。

(四) 癌前病变

癌前病变(epithelial precursor lesion)是指增加了进展成鳞状细胞癌可能性的上皮病变,在喉使用上皮异型增生(dysplasia),而不使用不典型增生一词。

【诊断要点】镜下,上皮表层可见不同程度的角化或不全角化,增生的上皮突向固有层内深入延伸,可呈杵状、球嵴状、广基状及网状钉突样,造成上皮的基底面不平,上皮的浅层可无明显的异型增生(图12-18、图12-19)。喉室上皮异型增生伴角化者少见,上皮基底面较平坦,形态及分级与大多数宫颈不典型增生一致。

关于喉的癌前病变除了WHO分类及分级方案外,还可见鳞状上皮内瘤变(SIN)、喉上皮内瘤变(LIN)及Ljubjana鳞状上皮内病变(SIL)等分级方案,其内容以及与WHO分类及分级方案之间的关系见表12-3。由表12-3可见,各方案之间的主要差异是将中度和重度异型增生及重度异型增生和原位癌区别诊断还是合并为一类进行诊断的问题。最近,Ljubjana鳞状上皮内病变分类提出改良为低度上皮内病变(相当于WHO分类中的轻度异型增生)、高度上皮内病变(相当于WHO分类中的中度和重度异型增生)及原位癌的分类方案,但尚未达成国际共识。

已经明确喉癌可以从异型增生的任何一个阶段发生,甚至是从形态上正常的上皮基层层发生,即喉的浸润癌可不需要经过全层异型增生(原位癌)阶段发展而来。当出现不可避免地发展成浸润癌的趋势时,可将其划归为重度异型增生。



图12-18 喉癌前病变

中度异型增生,鳞状上皮突呈内翻样向黏膜内增生,异型细胞集中在上皮突中下部,表层可见轻度角化及不全角化

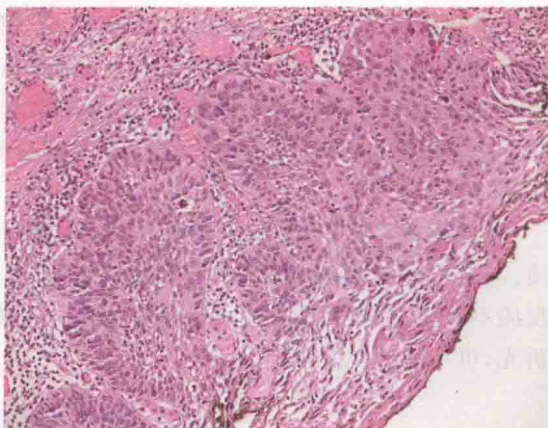


图12-19 喉癌前病变

重度异型增生,鳞状上皮突呈内翻样向黏膜内增生,上皮突中下部细胞异型性明显,部分区异型细胞达上皮层2/3以上,上皮表层较平坦,可见角化及不全角化



表 12-3 喉癌前病变及相关的 4 个病理分类分级诊断方案

上皮异型增生 (WHO) 分类	鳞状上皮内瘤 变(SIN) 分类	喉上皮内瘤 变(LIN) 分类	Ljubjana 鳞状上皮 内病变(SIL) 分类
鳞状细胞增生	增生/角化性病变	无不典型的角化症	鳞状细胞(单纯)增生
轻度异型增生	SIN 1	LIN 1	基底和副基底细胞增生*
中度异型增生	SIN 2	LIN 2	不典型性增生**
重度异型增生	SIN 3	LIN 3	不典型性增生**
原位癌	SIN 3	LIN 3	原位癌

注: * 基底和副基底细胞增生在组织学上相似于轻度异常增生,但前者是良性病变,后者是低度癌前病变; ** “不典型性增生”类似于中度至重度异常增生

【鉴别诊断】①反应性上皮病变;②感染性疾病;③微浸润癌。

【预后】不伴异型增生的角化性上皮发展成癌的风险低,为 1% ~ 5%;而伴异型增生的角化上皮后继发展成癌前病变或癌的风险大大增加,为 11% ~ 18%,其癌变风险比无不典型性的角化病变提高了 3 ~ 5 倍;取决于不典型性/异型性的程度:其中轻度异型增生约为 6%,中度异型增生约为 23%;重度异型增生约为 28%。诊断为伴不典型性的角化后,病变发展成浸润癌的平均潜伏期约为 3.8 年。

(五) 鳞状细胞癌

1. 早期浸润癌(early state in carcinoma) 尚无明确的定义,一般是指浸润至基底膜下固有层内的癌,无脉管的浸润。有人限定其浸润深度在 2mm 以内。

2. 浸润癌(invasive carcinoma) 指突破上皮基底膜向深部组织浸润的癌。约占所有喉癌的 95%。按肿瘤的发生部位,喉鳞状细胞癌分为声门上型、声门型、声门下型及跨声门型。跨声门癌是指原发于喉室或以喉室为中心上下发展或向周围扩展的癌,其中声门型最多见。

【诊断要点】与其他部位的鳞状细胞癌一致,分为高分化、中分化、低分化鳞状细胞癌。喉的鳞状细胞癌还可以见到如下变型:疣状癌、乳头状鳞状细胞癌、基底样鳞状细胞癌、梭形细胞癌、腺鳞癌、棘层松解性鳞状细胞癌、淋巴上皮癌、巨细胞癌,其形态及病理诊断和鉴别诊断标准同其他部位的同型鳞状细胞癌。

(1) 梭形细胞癌(spindle cell carcinoma):多见于男性(85%),好发年龄为 60 ~ 80 岁。声门区是最常发生的部位,其次为声门上区。认为与上皮间质转化有关。

【诊断要点】肉眼常表现为大小不等的息肉样外观,表面常有溃疡。镜下组织学以恶性梭形细胞为主要成分和少量鳞状细胞组成的双相结构为特征,酷似肉瘤。间质黏液水肿。可见到鳞状细胞癌细胞和梭形细胞移行。鳞状细胞癌成分少,常散在或不明显,分布在息肉状肿物的蒂部和散在于肉瘤样肿瘤区内,可表现为原位癌。当鳞状细胞癌成分不明显时,诊断需要有免疫组化或超微结构上皮分化的证据。癌细胞可表达上皮和间叶两种标记。上皮标记物为 AE1/AE3、CK5/6、CK18、CAM5.2、EMA 和 p40,呈灶状至弥漫阳性不等。梭形细胞表达细胞角蛋白,但可有高达 40% 的病例阴性表达。梭形细胞成分还表达波形蛋白和其他中间丝,如 vimentin、SMA、MSA 和 desmin。电镜下梭形细胞可见上皮分化的特征,如细胞桥粒和张力丝。

【鉴别诊断】需与间叶来源的肉瘤鉴别,但喉的肉瘤非常罕见,即使肿瘤中没有找到鳞状细胞癌成分和梭形细胞上皮分化,也不能完全除外梭形细胞癌。另外需与结节性筋膜炎、炎性肌成纤维细胞肉瘤和低度恶性肌成纤维细胞肉瘤鉴别。

(2) 棘层松解性鳞状细胞癌(acantholytic squamous cell carcinoma):是一种少见的组织病理学亚型。镜下特点为肿瘤棘细胞松解,形成假腔或腺样分化的假象。假腔内含松解细胞、角化不良细胞或透明细胞,也可为空腔(图 12-20)。肿瘤没有腺体结构或黏液产生的证据。肿瘤以中分化鳞状细胞癌为著,可见透明细胞和梭形细胞。间质常常硬化,伴淋巴浆细胞反应。棘细胞松解可形成吻合的腔隙和通道,需与腺鳞癌鉴别。其预后与鳞状细胞癌相似。

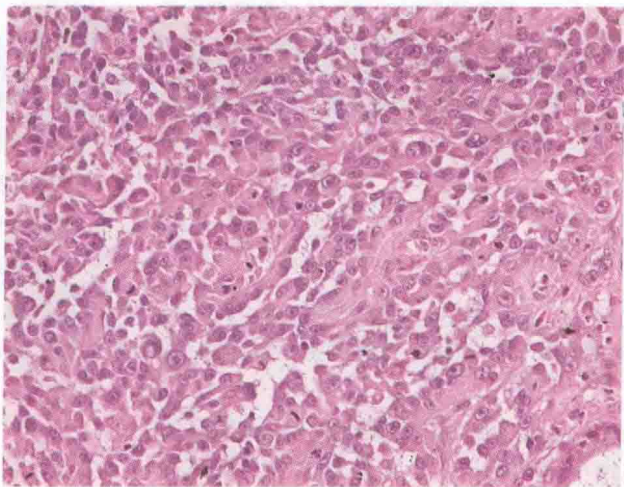


图 12-20 棘层松解性鳞状细胞癌
肿瘤细胞向鳞状细胞分化,形成假的腔隙,似腺管样

八、神经内分泌肿瘤

是一组异质性的肿瘤和喉第二常见肿瘤,仅次于鳞状细胞癌。声门上区多见。其分类一直有争议。WHO 将其分为 4 种:典型类癌、不典型类癌、神经内分泌型小细胞癌、混合性神经内分泌型小细胞癌。因其治疗和预后均不同,因此组织学诊断尤为重要。

【诊断要点】主要依靠形态学特点和神经内分泌分化的征象。其中不典型类癌最常见,其次为神经内分泌型小细胞癌、典型类癌。

【预后】喉典型类癌是低度恶性肿瘤,很少转移,预后好;不典型类癌恶性程度高,就诊时常有淋巴结甚至远处转移;小细胞癌为高度恶性肿瘤,侵袭性生长,5 年生存率极低。

九、涎腺型肿瘤

喉黏膜也可以发生小涎腺的良性及恶性涎腺型肿瘤,但很少见,包括多形性腺瘤、嗜酸细胞性乳头状囊腺瘤、腺样囊性癌、黏液表皮样癌等。

十、软组织良性肿瘤

可见颗粒细胞瘤、炎性肌成纤维细胞瘤、黏液瘤、横纹肌瘤、平滑肌瘤、血管平滑肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、神经纤维瘤、乳头状血管内皮细胞增生、脂肪瘤、幼年性黄色肉芽肿、纤维组织细胞瘤、巨细胞瘤、纤维瘤、纤维瘤病、神经鞘瘤、副神经节瘤等。

(一) 横纹肌瘤

横纹肌瘤(rhabdomyoma)被用于特指一组良性的分化成熟的横纹肌病变。分为心脏及心外病变,两者在临床表现上有明显的差异。其中心脏横纹肌瘤是儿童最常见的心肌肿块,半数与结节性硬化症相关,且多伴有其他器官的错构瘤,因此人们认为心脏横纹肌瘤也属于一种错构瘤。

心外横纹肌瘤罕见,是一种真性肿瘤。多数发生于头颈部,起源于咽部、口腔底部、舌根部或喉的肌群,甚至有位于颈外侧部及眼眶的报道。心外横纹肌瘤通常是孤立性的,但也可多发。因为生长缓慢,通常在引起症状前已经长得很大。罕见,仅占有横纹肌肿瘤的 2%。影像上无周围软组织浸润,无淋巴结及远处转移。

【诊断要点】大体观,肿瘤红褐色、分叶状、质软。镜下,根据细胞分化及成熟程度分为成人型、少年型及胎儿型。成人型几乎仅发生于 40 岁以上成人,男性多见,男女比为 3:1。镜下可见肿瘤细胞圆形、排列紧密、核偏位,胞质嗜酸性,呈空泡状,富含糖原。横纹(近似于成熟横纹肌



内的横纹)是特征性表现,几乎不见核分裂象。胎儿型比成人型更少见,多发生于3岁以下男童。肿瘤由不成熟的梭形细胞构成,间质常黏液变。免疫组化染色表达成熟和原始的肌细胞标记。少年型患者男性为女性的2倍,发病年龄从5个月至58岁。镜下可见大量束状的肌细胞,常可见典型的胎儿型区域。

【鉴别诊断】胎儿型需与胚胎性横纹肌肉瘤鉴别,前者无周边浸润、细胞多形性、核分裂象及坏死。成人型需与多形性横纹肌肉瘤、颗粒细胞瘤及腺泡状软组织肉瘤鉴别。

(二) 炎性肌成纤维细胞瘤

炎性肌成纤维细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor)是具有肌成纤维细胞分化的肿瘤,不常见,属于交界性或低度恶性肿瘤,容易被误诊为恶性上皮性或间叶的梭形细胞肿瘤。有报告称头颈部的炎性肌成纤维细胞瘤多见于喉,尤其是声带。多见于成年男性。

【诊断要点】肉眼观察呈息肉样或结节状。光镜下可见肿瘤由多种细胞成分构成,其中肌成纤维细胞最显著,肿瘤细胞排列多样。免疫组化染色,90%以上肿瘤细胞强表达 calponin、SMA、MSA、FN,不表达 h-caldesmon。80%以上的肿瘤表达 laminin。仅有1/3肿瘤表达 desmin 且表达较弱。另有少部分细胞表达 CK。虽然只有40%左右病例免疫组化染色表达 ALK,但多数病例在荧光原位杂交检测中可见 ALK 基因重排。电镜下可见肌原纤维及粘连蛋白细丝。

【治疗及预后】位于上呼吸道的炎性肌成纤维细胞瘤总体侵袭性较弱,但也有局部浸润和复发的潜能,甚至可以多次复发。而且随着复发或肿瘤残留,也可发生恶性转化。完整的手术切除是最重要的治疗手段。

十一、肉 瘤

喉部肉瘤(sarcoma)较癌瘤少见,占头颈部恶性肿瘤的比率不到1%。可见血管肉瘤、软骨肉瘤、滑膜肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、Kaposi 肉瘤、低度恶性肌成纤维细胞肉瘤、恶性周围神经鞘瘤、血管黏液纤维肉瘤、恶性黑色素瘤、腺泡状软组织肉瘤及癌肉瘤等,但均较罕见。其组织学形态及免疫组化特点与其他部位者同。

(一) 软骨肉瘤

软骨肉瘤(chondrosarcoma)在恶性间叶组织源性肿瘤中相对常见,来源于喉部软骨组织。环状软骨是最常见的好发部位,约占75%,也可见于甲状软骨、杓状软骨及会厌软骨。肿瘤生长缓慢,症状不特异,恶性程度低,因此有时误诊为软骨瘤。有学者认为既往诊断的喉部软骨瘤实际上均为分化好的软骨肉瘤,随着复发次数的增加,分化逐渐变差,晚期常发生转移。

(二) 滑膜肉瘤

滑膜肉瘤(synovial sarcoma)罕见,文献报道仅十余例。患者多为年轻成人,年龄范围14~76岁,平均年龄27岁,男性多见,男:女为8:3。形态学改变和免疫组化染色等同其他部位的滑膜肉瘤。鉴别诊断包括梭形细胞恶性肿瘤,如梭形细胞鳞状细胞癌(可见原位鳞状细胞癌,但没有腺样结构)、黏膜恶性黑色素瘤(有明显的核仁、上皮内痣细胞和免疫组化染色特点不同)以及恶性外周神经鞘瘤(S-100蛋白阳性)、血管外皮细胞瘤等。

十二、淋巴造血系统肿瘤

罕见,多为外周T、NK/T细胞淋巴瘤及浆细胞淋巴瘤。

十三、继发性肿瘤

罕见。有远处转移至喉者,也有周围器官肿瘤直接蔓延至喉者。类型有肺癌、肾癌、乳腺癌、甲状腺乳头状癌、恶性黑色素瘤、小细胞神经内分泌癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌等。

(刘红刚)

第十三章 气管及肺疾病

呼吸系统的疾病种类繁多,最为常见的疾病莫过于慢性阻塞性肺疾病(慢性支气管炎、肺气肿、哮喘和支气管扩张)和各类炎症(支气管炎和肺炎)性疾病。本章仅就发生在气管、支气管和肺组织中与外科病理密切相关的一些常见疾病的病理诊断问题加以介绍。

第一节 非肿瘤性肺疾病

一、先天性发育异常性及其他非肿瘤性疾病

(一) 支气管肺隔离症

【诊断要点】支气管肺隔离症(bronchopulmonary sequestration)被隔离的肺组织与正常肺组织之间有胸膜将其分离,并接受体循环动脉的血液供应。叶外型多见于婴幼儿,可伴有支气管食管憩室、膈疝和骨骼异常等其他类型的先天性畸形。叶内型多见于儿童,半数见于20岁以上的成人。诊断叶内型支气管肺隔离症的主要依据是与正常肺组织内的支气管不相通,且有独立的动脉血供,内见多数囊性扩张的支气管、伴有慢性炎症和纤维化的肺组织,被隔离的肺组织内无炭末沉着。

(二) 支气管源性囊肿

【诊断要点】支气管源性囊肿(bronchogenic cysts)被认为是在胚胎发育期间,呼吸道上皮与气管支气管树分离并移行到其他部位所致。囊肿通常位于隆突下方或中纵隔,发生在肺实质内相对较少,偶尔也可发生在皮下等部位。组织学上囊肿衬以呼吸道上皮,由杯状细胞和假复层纤毛柱状上皮构成,囊壁可含平滑肌,罕见软骨,无炭末沉着。

(三) 先天性支气管扩张

【诊断要点】先天性支气管扩张(congenital bronchiectasis)表现为先天性小气道发育不全或缺乏软骨及软骨环,呈现囊性扩张的状态。镜下可见囊壁内衬纤毛柱状上皮,囊壁内围绕平滑肌和纤维,常见慢性炎症细胞浸润。

(四) 先天性囊性腺瘤样畸形

【诊断要点】先天性囊性腺瘤样畸形(congenital cystic adenomatoid malformation of lung, CCAM)是一种较少见的肺发育异常性疾病,多见于儿童,成人也可发生。按囊的大小和内衬上皮,分为I、II、III型,I型最为多见。I型的囊大,可达3~10cm,囊腔内衬假复层纤毛柱状上皮,厚壁内存有平滑肌和弹力组织,局部可见小灶软骨,周围同时伴有小囊腔(图13-1)。II型的囊较小,一般直径小于2cm,囊壁内衬立方或柱状上皮,在间隔和邻近囊壁内可见横纹肌。III型的病变范围较大,有时占据整个肺叶,其囊最小,常在0.5cm以下,肉眼观呈蜂窝状,镜下由弯曲的管状或微囊构成,囊壁衬以立方或柱状上皮,无黏液细胞,囊壁内无软骨和复层平滑肌纤维。最近有人提出增加IV型和0型,前者为外围性囊肿,后者为邻近中心气管支气管树型。

(五) 子宫内膜异位症

【诊断要点】子宫内膜异位症(endometriosis)可发生在支气管、胸膜及纵隔等部位,引起气胸、血胸等相应症状,影像学见囊性或实性结节。在支气管管壁周围见子宫内膜样间质和腺体(图13-2)。



图 13-1 先天性囊性腺瘤样畸形 I 型

囊壁内衬纤毛柱状上皮,囊壁内见平滑肌束,与正常肺组织分界清楚

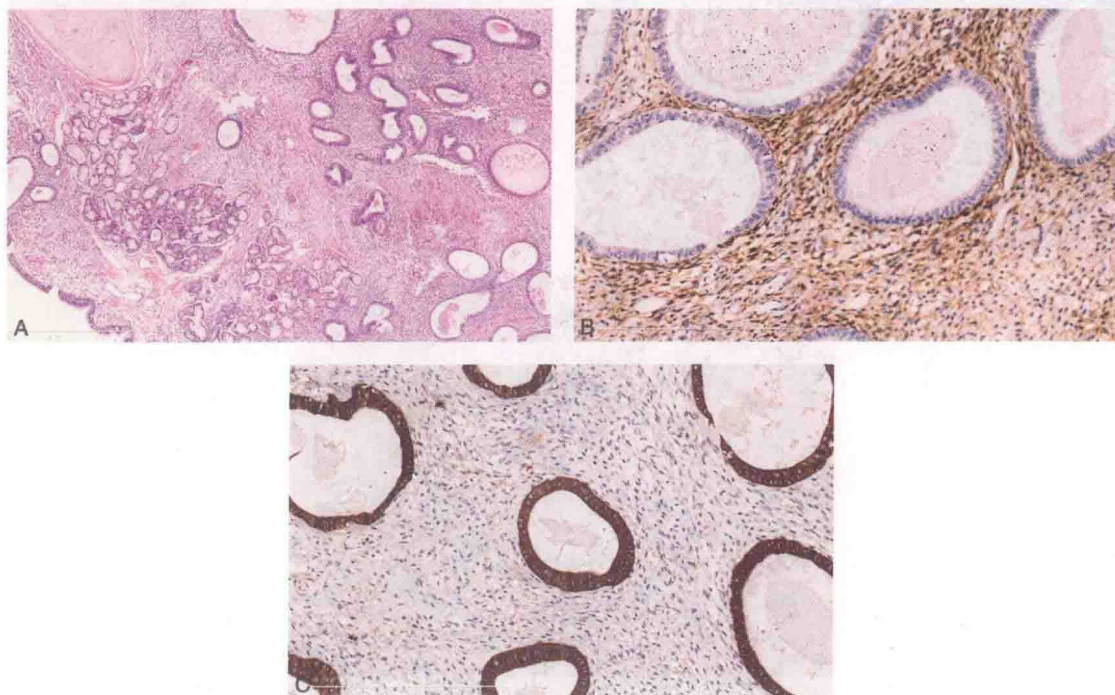


图 13-2 支气管子宫内膜异位症

支气管软骨和腺体下可见子宫内膜样间质和腺体(A),间质细胞 CD10 阳性(B),腺上皮细胞 CK 阳性(C)

(六) 炎性假瘤

【诊断要点】肺的炎性假瘤 (inflammatory pseudotumor) 是一种位于肺实质内、界限清楚的炎性增生性病变,主要由各种慢性炎症细胞 (淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞)、泡沫细胞及成纤维细胞和胶原纤维等构成,可见 II 型肺泡上皮细胞呈腺样增生和淋巴滤泡的形成 (图 13-3)。有时需要与肿瘤相鉴别。

(七) Wegener 肉芽肿

Wegener 肉芽肿 (Wegener granuloma) 为自身免疫性疾病,典型的病变为坏死性肉芽肿性血管炎、累及上呼吸道和肺的非化脓性坏死,以及灶性肾小球肾炎三联征。也可以累及皮肤、关节、眼和神经系统。肺 Wegener 肉芽肿时,常有发热、体重减轻、咳嗽、胸痛、咯血等。X 线可见肺

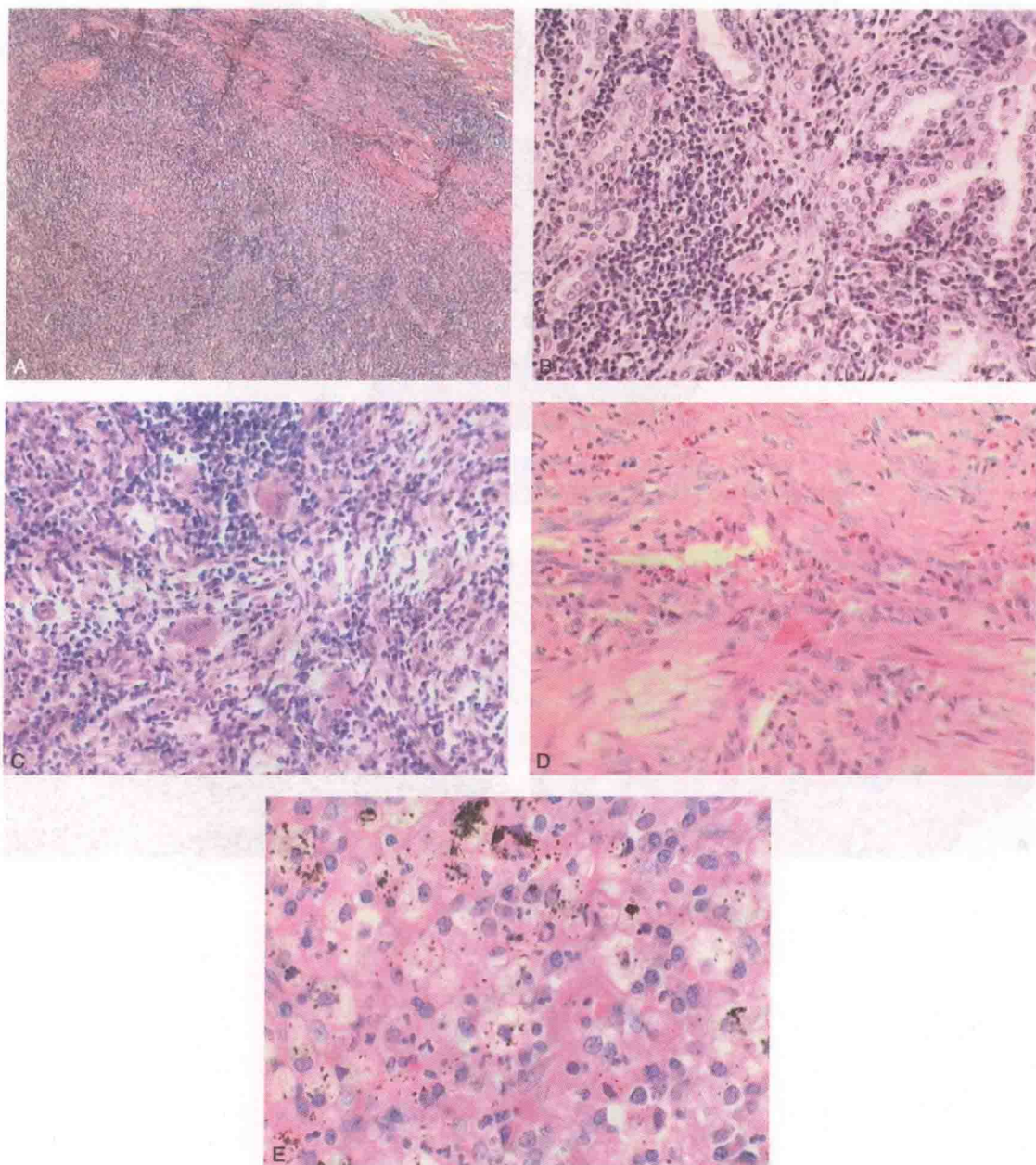


图 13-3 肺炎性假瘤

病变界限清楚但无包膜(A),可见淋巴细胞为主的各类炎症细胞(B)、多核巨细胞(C)、嗜酸性粒细胞(D)、泡沫细胞(E)、成纤维细胞和胶原纤维(D),增生的Ⅱ型上皮可呈腺样结构(B)

内多个结节致密影,常伴空洞,也可见局限性实变区。血清学特征为抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性。

【诊断要点】双肺多发结节状肿物,边界不清。切面淡棕色、实性,中央可有灰红、灰黄坏死区,可有空洞形成。特征性病变是坏死性血管炎和肉芽肿形成。在液化性和(或)凝固性坏死中可见中性粒细胞、少量淋巴细胞、浆细胞和多核巨细胞。

Wegener 肉芽肿需要与各种感染性肉芽肿、显微镜下多血管炎、淋巴瘤样肉芽肿病、坏死性结节病样肉芽肿、过敏性血管炎性肉芽肿、结节性多动脉炎等疾病相区别。



二、自身物质异常沉积引起的疾病

(一) 骨质沉着性气管病

骨质沉着性气管病(tracheopathia osteoplastica)的病因不明,患者可表现出咳嗽、咳痰、呼吸困难甚至咯血。纤维支气管镜见管壁变硬,管腔不规则,有形状不规则结节突入气管腔内,黏膜增厚,黏膜下有质硬、白色块状呈鹅卵石样突起,重者引起管腔狭窄。

【诊断要点】镜下气管软骨环与黏膜间有多发散在的成熟骨和软骨小结节,其周围可见慢性炎症细胞浸润(图13-4)。需与气管、支气管结石鉴别。

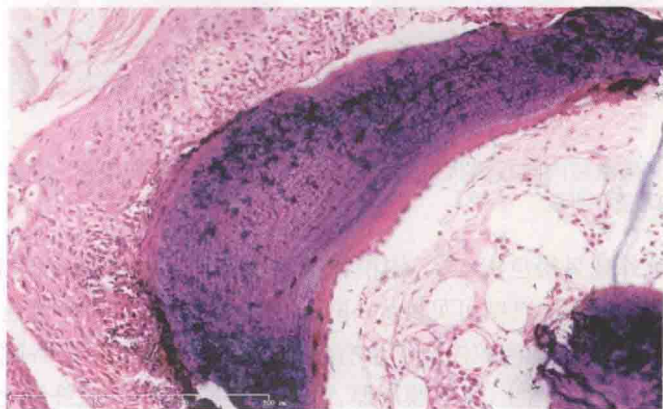


图13-4 骨质沉着性气管病

气管黏膜上皮鳞状上皮化生,黏膜下见少量炎症细胞、成熟骨、骨周边的骨母细胞和骨髓样结构

(二) 肺泡微石症

肺泡微石症(pulmonary alveolar microlithiasis, PAM)是一种罕见的以肺泡内弥漫沉着的含钙、磷盐为主的微小结石性疾病。本病的病因不清,患者无肺部慢性感染史、过敏史或职业史。因其密切相关的钙、磷指标在血液检查时均正常,故推测本病可能与先天性肺内钙、磷代谢异常有关。患者常有高热、乏力、食欲减退、消瘦等结核中毒症状,影像学上呈现两肺弥漫分布的小结节影,直径<1mm,密度高,边缘清楚,但形状不规则。

【诊断要点】肺脏呈实体状,重量增加,有的可达4000g,肺脏不萎陷,放入水中可下沉。切开肺脏时有砂粒摩擦感。早期病变的镜下突出改变是在肺泡腔内弥漫存在的直径0.02~3mm呈同心圆板层结构或洋葱皮样的微结石(图13-5),结石的主要成分是磷酸钙盐和小量的碳酸钙盐。结石之间有纤维索条状组织间隔,一般无炎症反应。晚期则可见不同程度的炎症细胞浸润和不同程度的肺间质纤维化。故肺泡微石症的晚期需要与粟粒型肺结核、硅沉着病(矽肺)及特发性肺含铁血黄素沉着症等疾病鉴别。

(三) 支气管结石

支气管结石(broncholithiasis)是由于各种感染(结核、真菌病等)、硅沉着病或慢性阻塞性肺疾病时的黏液滞留所导致的钙化。支气管结石常小于1cm,可引起咳嗽、支气管扩张及感染等。与骨质沉着性气管病不同的是病灶内只是钙化、炎症和纤维化,并没有成熟骨形成等。

(四) 肺含铁血黄素沉着症

肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH)为少见疾病,既往又称 Ceelen 病、特发性肺褐色硬化综合征,特点为肺泡毛细血管反复出血,渗出的血液溶血后,其中的铁蛋白部分被吸收,含铁血黄素沉着于肺组织内所引起的反应。患者可出现反复发作性的咳嗽、气促、咯血和缺铁性贫血。

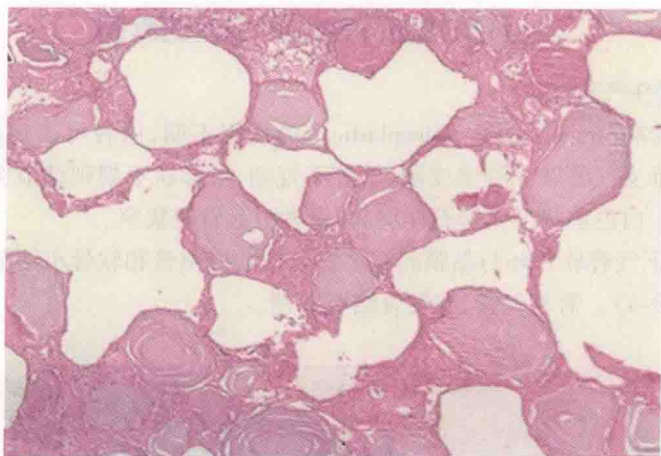


图 13-5 肺泡微石症

见肺泡腔内同心圆状微结石沉着,肺泡间隔轻度纤维化,炎症反应不明显

【诊断要点】肺脏外观呈褐色实变状,体积和重量增加,表面及切面可见散在出血斑和弥漫性棕色色素沉着,肺门、纵隔淋巴结可见肿大,并因含铁血黄素沉着而呈棕色。镜下见肺泡上皮细胞肿胀、变性、脱落和增生,肺泡腔内充满含有红细胞或含铁血黄素的吞噬细胞(图 13-6),肺泡壁弹性纤维变性,毛细血管增生,基底膜增厚,含铁血黄素沉着,间质纤维化。

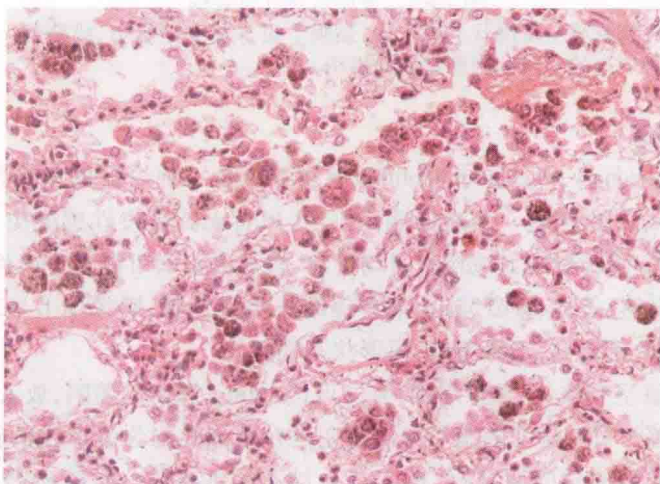


图 13-6 肺含铁血黄素沉着症

见肺泡上皮细胞变性脱落,肺泡腔内充满含有红细胞或含铁血黄素的吞噬细胞

(五) 肺泡蛋白沉积症

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是以肺泡和细支气管腔内充满 PAS 染色阳性、来自肺Ⅱ型细胞产生的富磷脂蛋白质为其特征的疾病。该病好发于中青年,男性是女性的3倍。病因未明,推测与大量粉尘吸入(铝、二氧化硅等)、机体免疫功能下降(尤其婴幼儿)、遗传因素、酗酒和微生物感染等有关。虽然启动因素尚不明确,但基本上同意发病过程为脂质代谢障碍所致,即由于机体内、外因素作用引起肺泡表面活性物质代谢异常所致。该病的胸部X线片可表现为弥漫性小结节影、斑片状影或大片实变影。

【诊断要点】肺泡腔内充满 PAS 阳性的粗颗粒状物质(图 13-7),常伴 PAS 染色阳性的巨噬细胞,晚期可致肺的纤维化。



图 13-7 肺泡蛋白沉积症
肺泡腔内充满 PAS 阳性的粗颗粒状物质

三、间质性肺疾病

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是指一大组主要累及肺间质的肺疾病的统称,表现为不同类型的间质性肺炎和纤维化。已知某种病因或疾病而导致的 ILD 称为病因明确的 ILD,或称为继发性肺纤维化,习惯上将其归属于各原疾病(如支气管扩张症、肺结核、矽肺等引起的肺纤维化);那些原因不明的 ILD 称为特发性肺间质病(如肺结节病、特发性间质性肺炎等)。

(一) 特发性间质性肺炎

特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonitis, IIP)是一组原因不明的以弥漫性肺炎和肺泡结构紊乱最终导致肺纤维化为特征的进行性下呼吸道疾病。特发性间质性肺炎因其广泛的肺纤维化导致肺动脉高压、肺源性心脏病和右心衰竭,半数以上因呼吸衰竭而死亡。目前,其病因和发病机制尚不十分清楚,临床上也无特效治疗方法,严重威胁着人们的健康,已成为临床和病理共同研究的热点问题之一。IIP 的病理诊断和分类非常强调必须要与临床和影像学密切结合,即进行临床—影像—病理诊断(CRP 诊断)的原则。

1. 普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP) UIP 是特发性间质性肺炎中最为常见的一个亚型,约占 IIP 的 65% 左右。多发于 50 岁以上的成年人,男性多于女性。近年来该病的发病率有所增加,但病因不清,多数学者认为是一种自身免疫性疾病,也可能有遗传因素的参与。患者以隐袭性进行性呼吸困难为其突出症状,伴有干咳、杵状指、发绀,偶有血痰,部分患者可有盗汗、食欲不振、无力等症状。临床多呈慢性经过,持续进展,预后不良,对糖皮质激素反应差,常因呼吸衰竭和心力衰竭而死亡,5 年生存率不足 50%。部分患者血清抗核抗体(ANA)和抗风湿因子(RF)阳性。UIP 的胸片和高清晰 CT 主要表现为两肺基底部和周边部的网状阴影,可有少量毛玻璃影,支气管和细支气管扩张和(或)胸膜下的蜂窝样改变。

【诊断要点】病变双肺体积缩小,重量增加,质地较硬,脏层胸膜有局灶性瘢痕形成,可形成肺气肿甚至肺大疱。切面双肺呈弥漫性实变区,轻重不一,严重受累处形成多房囊性结构,即蜂窝肺。

镜下见病变主要累及双肺胸膜下及周边肺间质,呈斑片状分布,间质炎症、纤维化和蜂窝状改变。病变特点为轻重不一,新旧病变交杂分布,病变间可见正常肺组织。较新的病变见肺泡间隔增宽、充血,淋巴细胞、浆细胞、组织细胞和散在的中性粒细胞浸润,伴有Ⅱ型肺泡上皮和细支气管上皮的增生,部分肺泡内可见巨噬细胞。而纤维化区内的炎症细胞相对较少,肺泡间隔毛细血管床减少或消失,其间可见Ⅱ型肺泡上皮增生形成的假腺样结构。蜂窝改变区域是由大小不等的囊性纤维气腔所组成,被覆有细支气管上皮细胞(图 13-8)。在纤维化区和蜂窝肺区可



见呼吸性细支气管、肺泡管以及重建的囊壁内有大量增生的平滑肌束,形成所谓“肌硬化”。另一特征性的改变是在黏液基质的背景下由成纤维细胞相对集中所构成的成纤维细胞灶(fibroblast foci)位于肺间质内,常突向被覆呼吸上皮的腔面。总之,成纤维细胞灶、伴胶原沉积的瘢痕化、不同时相病变的共存和蜂窝病变是诊断 UIP 的重要病理依据,也是 UIP 与其他 IIP 类型相区分的要点。

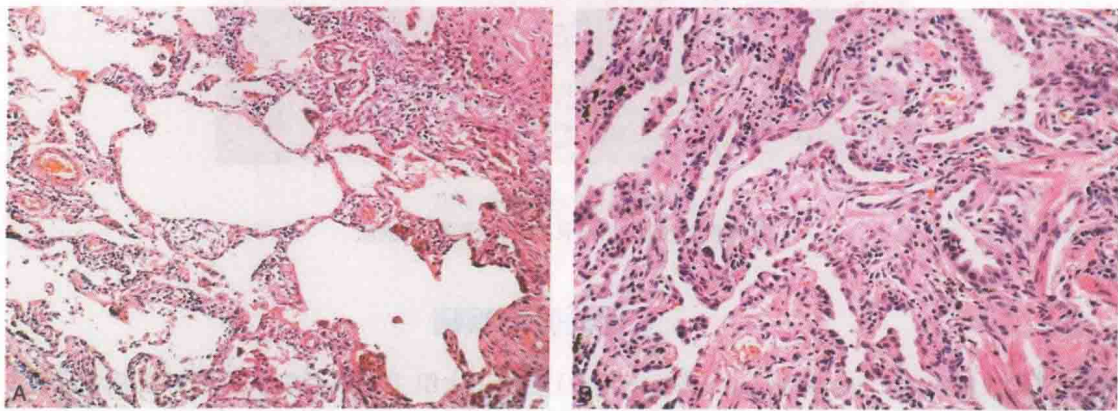


图 13-8 普通型间质性肺炎

A. 纤维组织小灶状增生和小囊状改变;B. 弥漫性纤维组织增生,肺泡减少、变形

2. 非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) NSIP 发病以中老年为主,也可见于儿童,起病隐匿或呈亚急性经过。病因不清,部分患者可能与伴有某些潜在的结缔组织疾病、有机粉尘的吸入、某些药物反应以及急性肺损伤的缓解期等有关。临床主要表现为渐进性呼吸困难和咳嗽。高分辨 CT 显示双肺对称性毛玻璃影或双肺肺泡腔的实变影。与 UIP 相比,大部分 NSIP 患者对皮质激素有较好的反应和相对较好的预后,5 年内病死率为 15%~20%。

【诊断要点】NSIP 主要的病理学特征为肺间质不同程度的炎症和纤维化。根据其间质炎症细胞的数量和纤维化的程度,可进一步分为:①富于细胞型,主要表现为间质的炎症细胞尤其是浆细胞的浸润突出(图 13-9A)。②纤维化型,约占 10%,与富于细胞型明显不同的是在其肺间质内以沉积致密的胶原纤维为主,伴有轻微的炎症反应或者缺乏炎症(图 13-9B),很少出现成纤维细胞灶(缺乏活动性纤维化表现),且病变一致。这是不同于 UIP 的重要鉴别要点。③混合型,约占 40%,间质有大量的慢性炎症细胞浸润和明显的胶原纤维沉着(图 13-9C)。此型与 UIP 不易鉴别,区分的要点是本病肺内的病变相对一致,无蜂窝肺,部分可见成纤维细胞灶,但数量很少。

3. 脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonia, DIP) “脱屑”这个概念是不准确的,只是一种习惯一直沿用至今,事实上肺泡腔内聚集的细胞并不是脱落的肺泡上皮细胞,而主要是巨噬细胞。DIP 的患者多见于有吸烟史者,男性发病几乎是女性的 2 倍。大多数患者为亚急性起病或隐匿起病,临床表现与 UIP 类似,咳嗽和呼吸困难是最常见的症状,半数患者有杵状指。肺功能为限制性通气障碍,伴有弥散功能降低和低氧血症。一般实验室检查无特殊发现。20% 的患者胸片接近正常。大约 1/4 的患者胸片和高分辨 CT 扫描显示在中下肺野弥漫的毛玻璃样改变,后期也可出现线状、网状、结节状间质影像。治疗和预后都较 UIP 为好,10 年生存率大约为 70%。

【诊断要点】弥漫性的肺泡内巨噬细胞聚集,均匀分布(图 13-10),在呼吸性细支气管周围尤为明显,并弥散到远端气腔甚至整个肺实质。除了肺泡壁轻至中度增厚外,无纤维化瘢痕、蜂窝肺,成纤维细胞灶缺如或不明显,增生的纤维组织显示在同一阶段。间质的炎症在范围和程度上都很轻,主要为淋巴细胞以及少量的浆细胞。

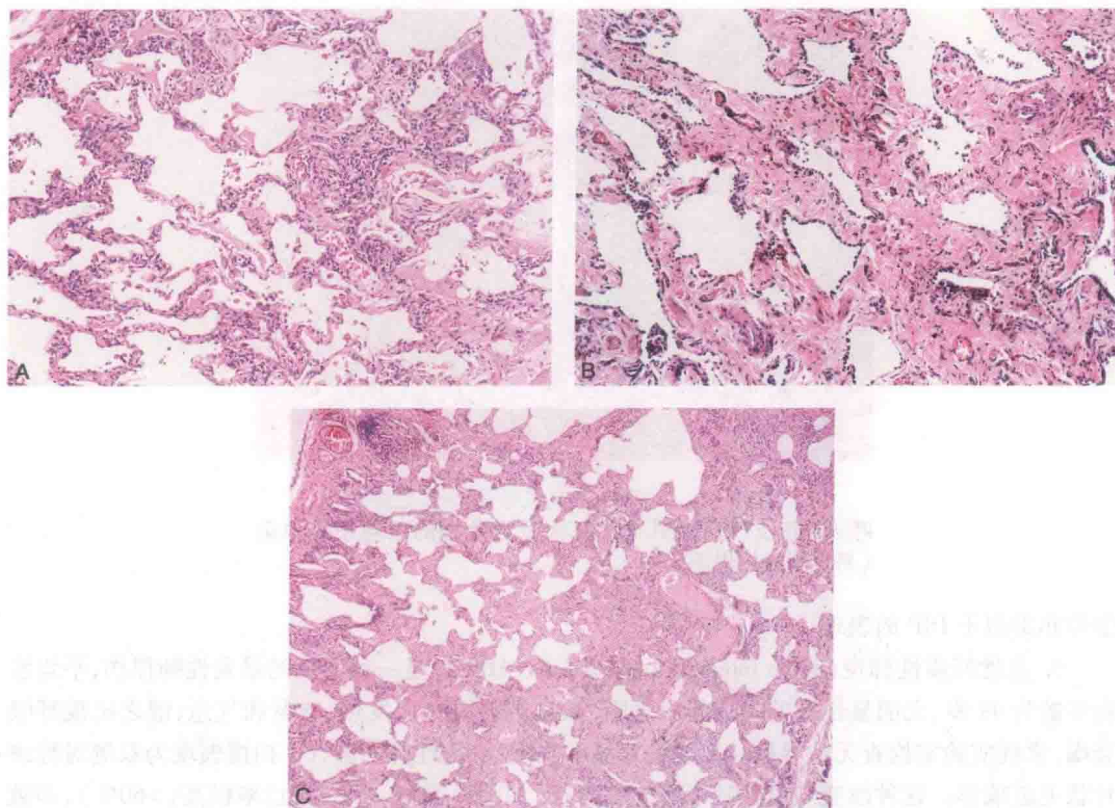


图 13-9 非特异性间质性肺炎

A. 富于细胞型; B. 纤维化型; C. 混合型(易祥华教授供图)

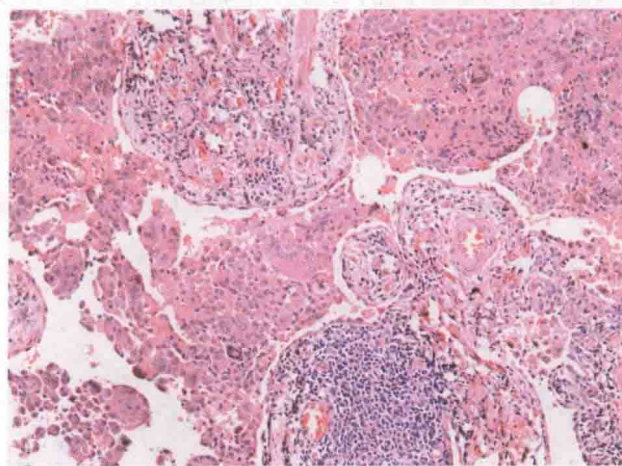


图 13-10 脱屑性间质性肺炎

肺泡腔内均匀分布的巨噬细胞聚集,无纤维化瘢痕和成纤维细胞灶(易祥华教授供图)

4. 呼吸性细支气管炎-间质性肺病(respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, RBILD) RBILD 发病年龄平均是 36 岁,男性稍多于女性,迄今报道的病例均有吸烟史。临床表现类似 DIP,杵状指(趾)少见,双肺有爆裂音。大约 2/3 的患者在高分辨 CT 扫描显示出网状结节影,缺乏毛玻璃样改变。在患者群、治疗反应、病程和预后上都与 DIP 不易区分。与 UIP 相比,糖皮质激素治疗有明显的效果,预后较好。

【诊断要点】在呼吸性细支气管及其周围的气腔内有大量含色素的巨噬细胞聚积,与 DIP 极为相似(图 13-11),远端气腔不受累,并且有明显的呼吸性细支气管炎,肺泡间隔增厚和上皮化

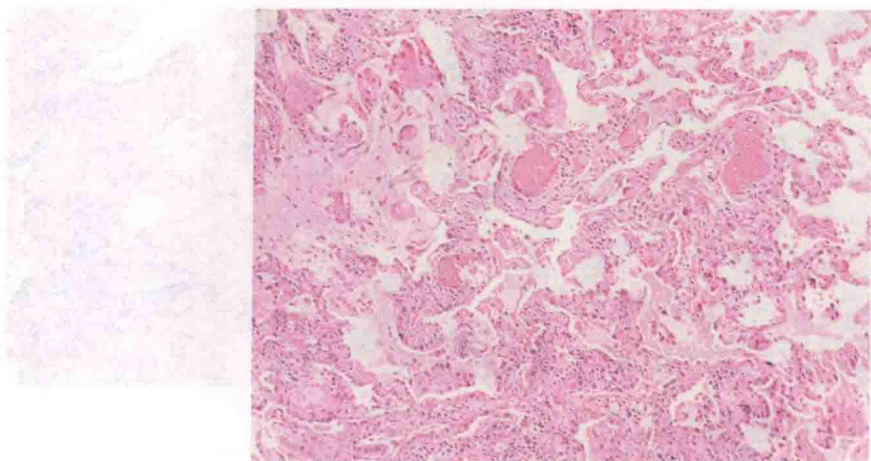


图 13-11 呼吸性细支气管炎-间质性肺病
呼吸性细支气管及其周围见大量含色素的巨噬细胞聚集
(易祥华教授供图)

生等亦类似于 DIP 的表现。

5. 急性间质性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 是一种罕见的暴发性肺损伤, 平均发病年龄为 49 岁, 无明显性别差异。起病急剧 (数日至数周内), 发热、咳嗽和气急, 继之出现呼吸衰竭, 常规实验室检查无特异性。X 线胸片显示弥漫、双侧性肺阴影, CT 扫描表现为双侧对称斑片状毛玻璃影。这种改变与急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 类似。AIP 死亡率极高 (>60%), 多数在 1~2 个月内死亡, AIP 的诊断需要具备临床表现为原因不明的特发性 ARDS。

学
习
笔
记

【诊断要点】急性间质性肺炎的病理组织学表现为弥漫性肺泡损伤 (DAD) 机化期改变。病理特点是病变时相一致, 肺泡间隔显著增宽, 在增宽的肺泡隔内有卵圆到梭形的成纤维细胞和散在淋巴细胞、浆细胞浸润, 肺泡 II 型上皮增生, 细支气管上皮可有鳞状上皮化生, 在肺泡间隔显著增宽区可见大小不等的肺泡腔隙。少数肺泡腔内有少量透明膜 (图 13-12)。这是与其他 IIP 鉴别的关键点。极少数患者经及时而正确的治疗可存活, 肺脏可以恢复到正常, 也可向终末期蜂窝纤维化发展。

6. 隐源性机化性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP) 发病年龄以 50~60 岁为多,

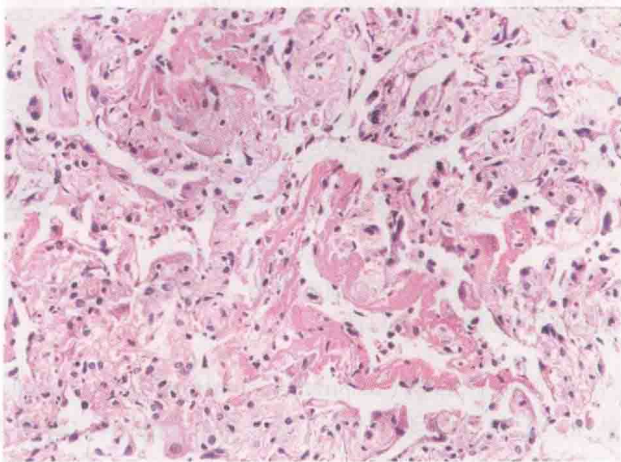


图 13-12 急性间质性肺炎
肺泡间隔一致性地显著增宽, 内见成纤维细胞和散在的淋巴细胞、浆细胞浸润, 在肺泡隔显著增宽区可见大小不等的肺泡腔隙, 并见肺泡腔内有少量透明膜 (易祥华教授供图)



无性别差异,与吸烟无关。患者发病时有类似流感的症状,如咳嗽、发热、周身不适、乏力和体重减轻等。常有吸气末的爆裂音。常规实验室检查无特异。肺功能主要表现为限制性通气障碍,静息和运动后的低氧血症是一个常见的特点。胸片表现为双侧弥漫性肺泡影,肺容积正常,复发性和游走性阴影常见,单侧肺泡阴影罕见。高分辨 CT 显示肺部斑片状肺泡腔内实变、毛玻璃影、小结节阴影和支气管壁增厚及扩张,主要分布在肺周围,尤其是肺下野。2/3 的患者对皮质激素有较好的反应。

【诊断要点】主要病理变化是呼吸性细支气管及以下的小气道和肺泡腔内有机化性肺炎改变,病变表现单一,时相一致,呈斑片状和支气管周围分布,病变位于气腔内,肺结构没有破坏,增生的成纤维细胞/肌成纤维细胞灶通过肺泡间孔从一个肺泡到邻近的肺泡形成蝴蝶样的结构(图 13-13),蜂窝肺不常见。

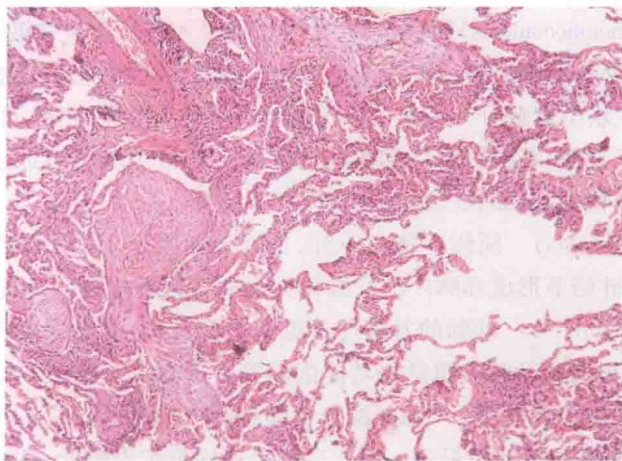


图 13-13 隐源性机化性肺炎

肺结构不破坏,增生的成纤维细胞通过肺泡间孔从一个肺泡到邻近的肺泡形成蝴蝶样的结构(易祥华教授供图)

7. 淋巴性间质性肺炎(lymphoid interstitial pneumonia, LIP) LIP 在 HIV 感染的人群及其他免疫缺陷或自身免疫性疾病患者中相对常见。X 线胸片表现为实变和血管周围浸润影。

【诊断要点】主要表现为淋巴细胞、浆细胞和组织细胞在肺间质特别是肺泡间隔内弥漫浸润,伴有 II 型肺泡上皮的增生和肺泡腔内巨噬细胞的增加(图 13-14),沿淋巴管常有具生发中心

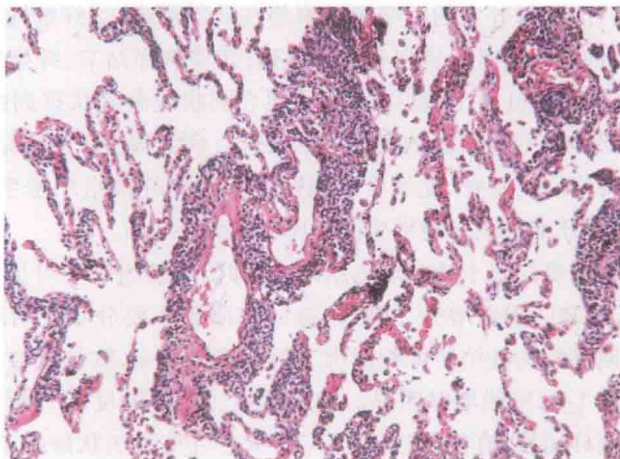


图 13-14 淋巴性间质性肺炎

淋巴细胞、浆细胞和组织细胞在肺间质特别是肺泡间隔内弥漫浸润(易祥华教授供图)



的淋巴滤泡形成。有时可见肺泡结构改建和非坏死性的肉芽肿形成。

总之, IIP 的诊断和分类对病理医师是一个新的问题, 病理医师必须仔细阅片, 密切联系临床和影像学资料, 才能作出正确的诊断。尽管各型 IIP 都表现为不同程度的间质炎症和纤维化, 但每型都有各自的病变特点。在病变时相上, 除 UIP 显示病变进展不一致外, 其他各型都显示病变在同一个阶段。胸膜下的蜂窝肺主要见于 UIP, 其他各型不易见到或出现较晚。DIP 主要表现为弥漫性的肺泡内巨噬细胞聚集, RBILD 的病理变化与 DIP 类似, 不同点在于病变相对局限在呼吸性细支气管及其周围的气腔, 有明显的呼吸性细支气管炎。成纤维细胞灶主要见于 UIP。AIP 有透明膜形成, 其他各型则无此变化。COP 主要显示呼吸性细支气管及以下的小气道和肺泡腔内有机化性肺炎改变, 其他各型的闭塞性支气管炎间质性肺炎 (BOOP) 样改变较局限或缺乏。

(二) 肺尘埃沉着症

肺尘埃沉着症 (pneumoconiosis) 简称尘肺, 是因长期吸入有害粉尘并沉积于肺内所引起的以肺广泛纤维化为主要病变的肺疾病。本病伴有肺功能损害, 常为职业性肺疾病。根据沉积粉尘的化学性质, 可将肺尘埃沉着症分为无机尘埃沉着症和有机尘埃沉着症。国内常见的是无机尘埃沉着症, 主要有硅沉着症、石棉沉着症和煤沉着症等。有机尘埃沉着症多由真菌代谢产物或动物性蛋白质、细菌产物引起, 如农民肺、棉尘肺、麦芽肺等。

1. 肺硅沉着病 (silicosis) 简称硅肺或矽肺, 是因长期吸入含大量游离二氧化硅 (SiO_2) 的粉尘微粒而引起的以硅结节形成和肺广泛纤维化为病变特征的尘肺。硅肺也是尘肺中最常见、进展最快、危害最严重的一种。硅肺的发病与石英的类型、粉尘中游离二氧化硅的含量、粉尘颗粒大小、接触时间、防护措施及呼吸道防御功能削弱等因素有关。硅尘颗粒愈小, 在空气中的沉降速度愈慢, 被吸入的机会也愈多。 $<5\mu\text{m}$ 的硅尘颗粒则可能被吸入肺内并沉积于肺间质而致病, 尤其是 $1\sim2\mu\text{m}$ 的硅尘颗粒致病力最强。由于硅肺患者的抵抗力较低, 易继发细菌、病毒感染和诱发呼吸衰竭。晚期硅肺患者常发生不同程度的阻塞性肺气肿、胸膜下形成肺大疱, 剧烈咳嗽时可引起自发性气胸。60% ~ 70% 的Ⅲ期硅肺患者可并发肺结核, 60% ~ 75% 的晚期硅肺患者并发肺源性心脏病。

【诊断要点】硅沉着病的基本病变是肺及肺门淋巴结内硅结节 (silicotic nodule) 形成和肺间质弥漫性纤维化。硅结节为境界清晰的圆形、椭圆形结节, 直径 $2\sim5\text{mm}$, 灰白色, 质坚实, 触之有砂粒感。随着病变的不断进展, 硅结节逐渐增大或相互融合成团块状, 中心常因缺血缺氧而发生坏死液化, 形成硅肺性空洞 (silicotic cavity)。硅结节的形成和发展过程大致可分为: ①细胞性结节, 为早期硅结节, 由吞噬硅尘的巨噬细胞聚集在局部形成; ②纤维性结节, 由成纤维细胞、纤维细胞和胶原纤维组成, 纤维组织呈同心圆状排列; ③玻璃样结节, 纤维性结节从中心开始发生玻璃样变, 最终形成典型的硅结节, 硅结节由呈同心圆状或漩涡状排列的玻璃样变的胶原纤维构成 (图 13-15), 结节中央往往可见内膜增厚的血管。病变肺组织除硅结节形成外, 尚有不同程度的间质弥漫性纤维化。在血管、支气管周围及肺泡间隔纤维组织增生, 多为玻璃样变的胶原纤维。此外, 胸膜也因纤维组织弥漫增生而增厚, 可达 $1\sim2\text{cm}$ 。

I 期硅肺的硅结节主要局限于肺门淋巴结内, 近肺门的肺组织中可见少量 $1\sim3\text{mm}$ 的硅结节, 数量少。X 线检查见肺门阴影增大, 肺野内硅结节阴影主要分布在两肺中、下叶近肺门处, 胸膜增厚不明显。II 期硅肺的硅结节体积增大, 多数直径 $>1\text{cm}$, 数量增加, 散布于全肺, 但总的病变范围未超过全肺的 $1/3$, 胸膜增厚明显。肺的重量、体积、硬度均有所增加。III 期硅肺的硅结节密集且融合成肿瘤样团块, 直径可达 2cm , X 线检查可见团块状硅结节阴影, 团块状结节中央可有硅肺空洞形成。胸膜明显增厚, 肺的重量、体积、硬度明显增加, 浮沉实验全肺入水下沉。硅肺患者易并发肺结核, 称硅肺结核病 (silicotuberculosis)。约 60% ~ 70% III 期硅肺可并发肺结核。由于硅肺患者抵抗力较低, 易继发细菌、病毒感染和诱发呼吸衰竭, 晚期硅肺患者常发生不

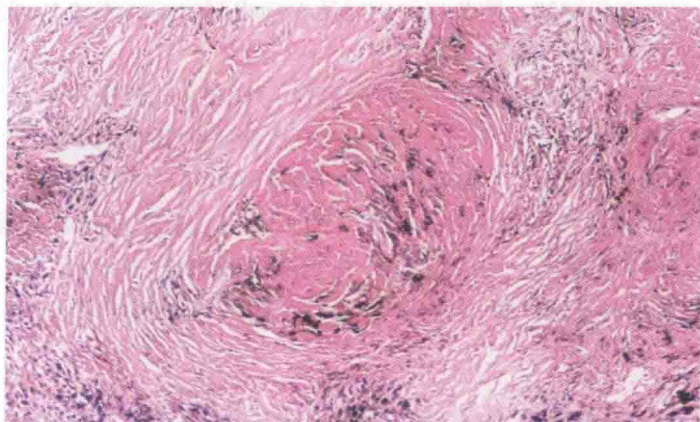


图 13-15 肺硅沉着病

由同心圆状或漩涡状排列的玻璃样变的胶原纤维构成

同程度的阻塞性肺气肿、胸膜下形成肺大疱,剧烈咳嗽时可引起自发性气胸。晚期硅肺并发肺源性心脏病者颇多,据统计占 60% ~ 75%。

2. 肺石棉沉着症 (asbestosis) 是因长期吸入石棉粉尘而引起的以肺间质纤维化为主要病变的职业性尘肺。本病发病隐匿,患者逐渐出现咳嗽、咳痰、气急、胸闷等症状,晚期因并发肺源性心脏病而出现右心室肥大。石棉具有致癌性,石棉肺易并发恶性胸膜间皮瘤和肺癌,亦有并发胃癌、喉癌的报道。约有 10% 的石棉肺患者合并肺结核。

【诊断要点】石棉肺的病变特点是肺间质弥漫性纤维化、石棉小体形成及脏层胸膜肥厚、壁层胸膜形成胸膜斑。胸膜斑 (pleural plaques) 是指发生于壁层胸膜上的境界清楚、凸出于胸膜、质地坚硬、呈灰白色、半透明的局限性纤维瘢痕斑块。石棉小体常位于增生的纤维组织中,大小不等、黄褐色、分节状、两端膨大呈哑铃形的 (图 13-16)。旁边有时可见异物巨细胞,普鲁士蓝染色时小体呈铁反应阳性。检出石棉小体是病理诊断石棉肺的重要依据。



图 13-16 石棉肺

在增生的纤维组织及肺泡腔内见石棉小体

(三) 结节病

结节病 (sarcoidosis) 为一种可侵犯全身多系统的慢性疾病,其基本病变为形成非干酪样坏死性肉芽肿。该病多见于中、青年,女性稍高于男性,以肺、肺门淋巴结最常受累 (超过 90%),也可累及浅表淋巴结、皮肤、眼、扁桃体、肝、脾、骨髓等处。多数患者肺部症状较轻,一般仅为干咳,少数可有呼吸困难、胸痛等。X 线片的典型表现为弥漫性网状或结节状,偶可见大结节。绝



大多数患者不经治疗可自行缓解。结节病的病因及发病机制目前尚不清楚,但多数学者认为细胞免疫反应在结节病的发病中起到了重要作用。

【诊断要点】肺结节病可单独或同时累及肺和肺门淋巴结,病变特点是主要由类上皮细胞构成的非干酪样坏死性肉芽肿,形态学上与结核性肉芽肿相似,但具有以下特点:肉芽肿大小较一致,境界清楚,少有融合;结节中心无干酪样坏死,多核巨细胞可为 Langhans 型,也可为异物型,结节周围浸润的淋巴细胞较少(图 13-17);随着病变的进展,细胞性肉芽肿可逐渐发展成洋葱皮样纤维化。巨细胞胞质中可见到星状体(asteroid body,胞质内透明区中含有的强嗜酸性放射状小体)和 Schaumann 小体(球形同心层状结构,其成分为含铁和钙的蛋白质)。

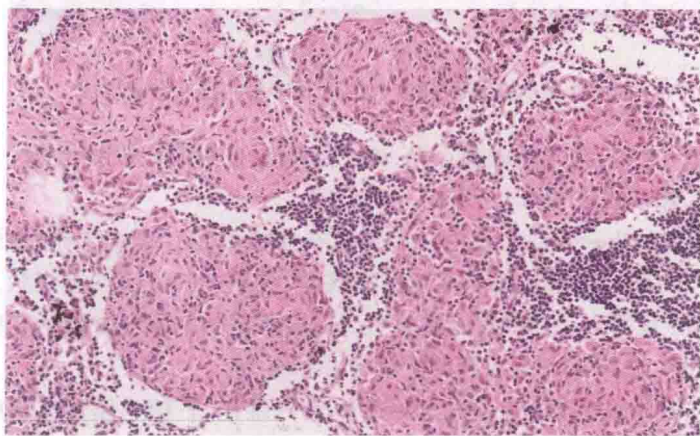


图 13-17 肺结节病

类上皮细胞增生呈结节状,内可见多核巨细胞,无干酪样坏死,周围有淋巴细胞围绕

四、特殊感染性疾病

(一) 结核病

结核病(tuberculosis)是由结核杆菌引起的一种慢性肉芽肿性炎,以肺结核最常见,但也可见于全身各器官。典型病变为结核结节形成和不同程度的干酪样坏死。结核病的基本病变分为渗出为主、增生为主和坏死为主三种基本病变,但事实上这三种基本病变在一个具体的病灶中是混杂存在的。

【诊断要点】典型结核结节的中心为粉染无结构的干酪样坏死,周围围绕类上皮细胞、淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞及多核朗汉斯巨细胞(图 13-18A),在坏死组织及巨噬细胞内可有结核杆菌存在(图 13-18B)。

典型结核病的病理诊断非常容易,而具有挑战性的却是那些不典型的病变,需要与肺结节病、其他肺部感染,甚至需要与肺癌相鉴别,应结合临床症状、结核菌素试验、影像学改变及病原体检查结果等综合考虑。

(二) 肺部真菌病

引起人类肺部感染的真菌病虽然没有细菌和病毒那么多,但由于肺部真菌病(fungal diseases of the lung)常常发病隐匿而注意不够,或由于症状不典型等因素,往往造成诊断、鉴别诊断乃至治疗上的相对困难。由于广谱抗生素、肾上腺皮质激素和免疫抑制剂的不正确应用等,使真菌感染性疾病呈明显的增长趋势。肺部真菌病也是 AIDS 重要机会感染的主要器官之一。

真菌病常见的病理变化有:①轻度非特异性炎;②化脓性炎;③坏死性炎;④肉芽肿性炎。

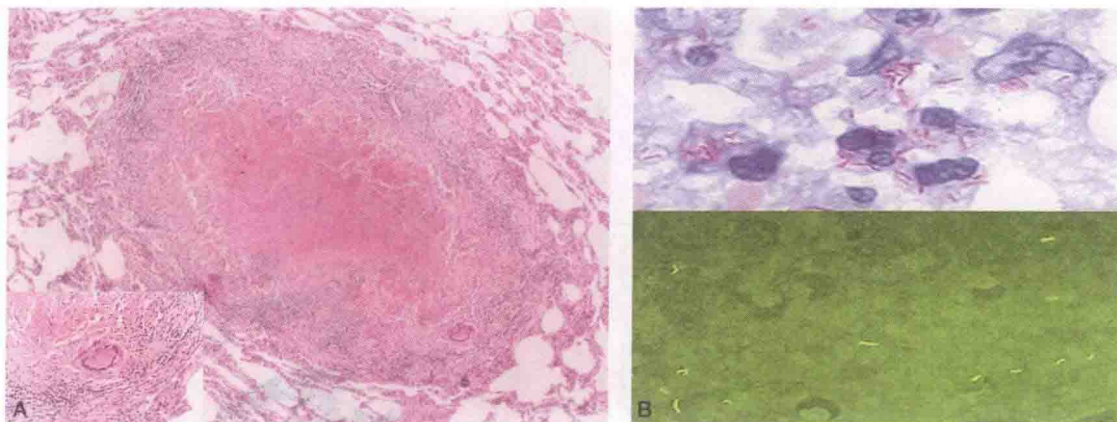


图 13-18 结核结节及结核杆菌

A. 典型的结核结节; B. 结核杆菌, 抗酸染色为红色, 阿拉明荧光染色为黄色荧光

其中化脓性肉芽肿性炎是真菌病最具特征、最常见的肉芽肿性反应。但找到病原真菌才是确诊的唯一依据。同时也要注意真菌感染只是主要病变的一种继发性改变的可能。

1. 曲菌病 (aspergillosis)

【诊断要点】曲菌可引起身体许多部位的病变,但以引起肺部病变最常见。曲菌可引起小脓肿形成,有时不化脓而发生组织坏死及出血,周围有多数中性粒细胞和单核细胞浸润。在小脓肿和坏死灶内有大量菌丝。曲菌常侵入血管引起血栓形成,可使组织缺血、坏死。慢性病灶有肉芽肿样结构形成。曲菌菌丝粗细均匀,有隔,分支状,常成 45° 的锐角分支(图 13-19A)。PAS 或银染法显示更为清晰(图 13-19B)。

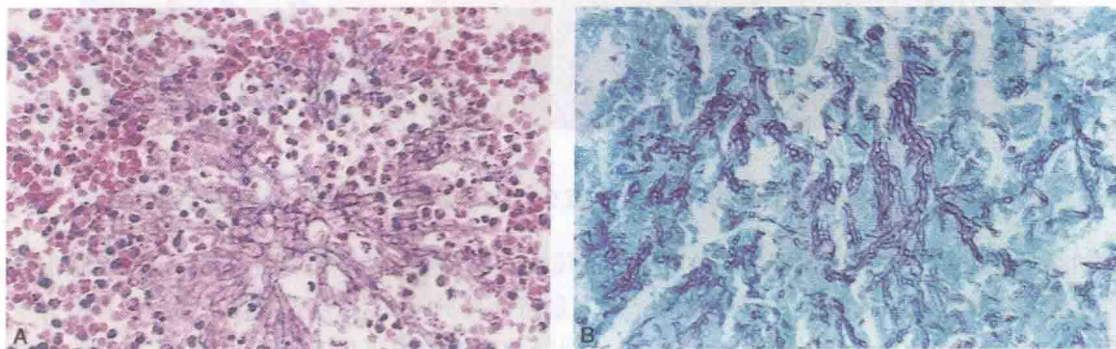


图 13-19 肺曲菌病

A. HE 染色可见菌丝呈放射状排列; B. 银染色可见菌丝有隔,呈锐角分支状

2. 毛霉菌病 (mucormycosis)

【诊断要点】多表现为急性化脓性炎症,发展迅速,常引起广泛播散,并常侵袭血管引起血栓形成和梗死,慢性期则出现肉芽肿样改变。毛霉菌菌丝粗大,不分隔,分支较少而不规则,常呈钝角或直角分支(图 13-20)。

3. 隐球菌病 (cryptococcus)

【诊断要点】几乎总见于免疫抑制的个体如 AIDS、白血病、恶性淋巴瘤等患者,发生于健康个体者罕见。肺隐球菌病可形成肉芽肿样的结节状病灶,多数在胸膜下形成单个小结节,有时需与结核球或肺癌鉴别。镜下可见肺泡腔内或肉芽肿内巨噬细胞胞质中有多数隐球菌存在(图 13-21A、B)。

4. 卡氏肺孢子菌肺炎 (pneumocystis pneumonia)

【诊断要点】由卡氏肺孢子菌感染所引起的肺炎,也是艾滋病和恶性肿瘤患者化疗后最常见

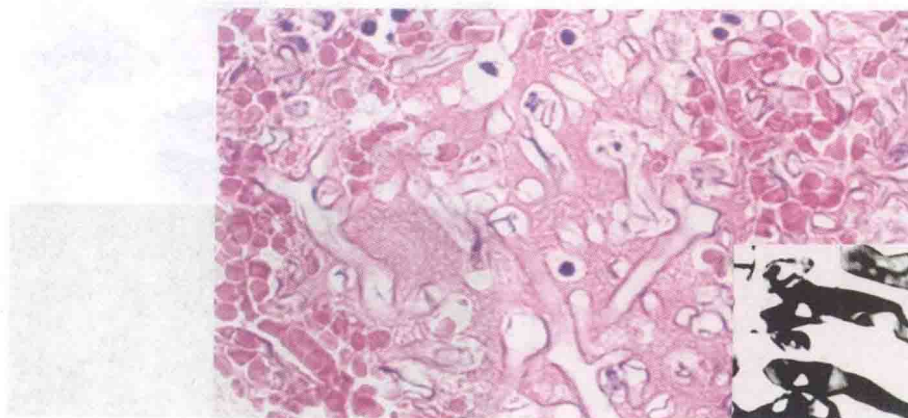


图 13-20 毛霉菌病

毛霉菌丝呈嗜碱性,分支较少,常呈钝角或直角分支,银染色菌丝染成黑色(右下)

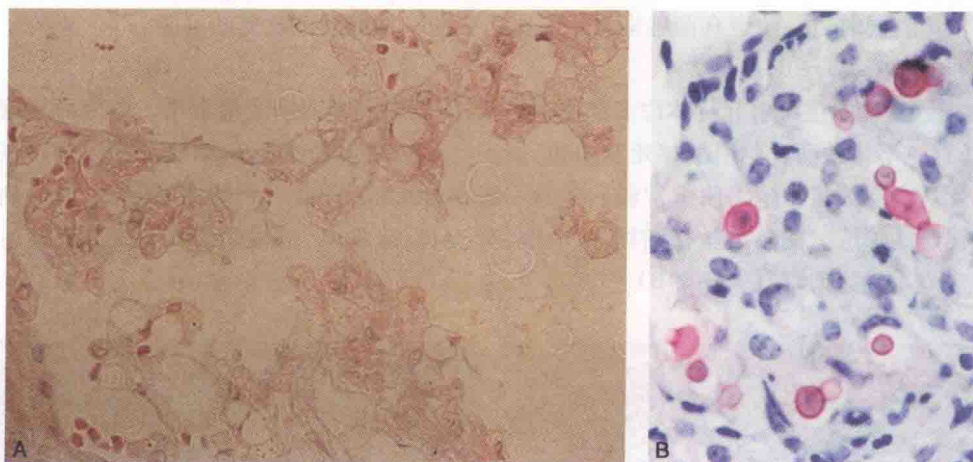


图 13-21 隐球菌病

A. HE 染色可见肺泡腔及巨噬细胞内呈空泡或亮环状的隐球菌;B. 黏液卡红染色菌体呈红色

的机会性感染菌。本病的典型病理改变为肺间质内大量浆细胞和淋巴细胞浸润、弥漫性肺泡损伤及Ⅱ型肺泡上皮细胞增生。肺泡腔内充满大量特征性的泡沫状、嗜酸性渗出物,后者由大量免疫球蛋白及菌体构成,菌体呈小泡状。肺泡间隔及肺泡腔内可见大量浆细胞、巨噬细胞和淋巴细胞浸润,部分区域可见肉芽肿性病变。六胺银染色在泡沫样渗出物或巨噬细胞胞质中可见肺孢子菌,为圆形或新月形,直径 $5\mu\text{m}$,局部染色较深的部分为厚的菌壁(图 13-22)。约 50% 患者可以通过肺灌洗液的原体检查得到确诊。

5. 放线菌病(actinomycosis) 放线菌病主要是以色列放线菌(*actinomyces israeli*)引起的一种慢性化脓性炎。放线菌并不属于真菌而属于一种厌氧细菌。由于其引起的病变与真菌病相似,所以将其与真菌病一起叙述。

【诊断要点】为慢性化脓性炎症,在脓肿壁和周围肉芽组织中可见大量吞噬脂质的巨噬细胞,因此肉眼观常带黄色放线菌形成的菌落,其中的细小黄色颗粒,直径为 $1\sim 2\text{mm}$,称为“硫黄颗粒”。直接压片或组织切片中可见颗粒由分支的菌丝交织而成,颗粒中央部分染蓝紫色,周围部分菌丝排列成放射状,菌丝末端常有胶样物质组成的鞘包围而膨大呈棒状,染伊红色,所以称为放线菌(图 13-23)。

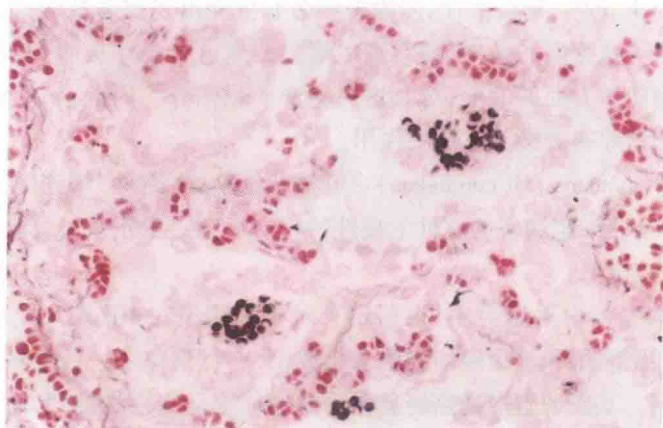


图 13-22 卡氏肺孢子菌肺炎
银染色见泡沫样渗出物中肺孢子菌的菌壁

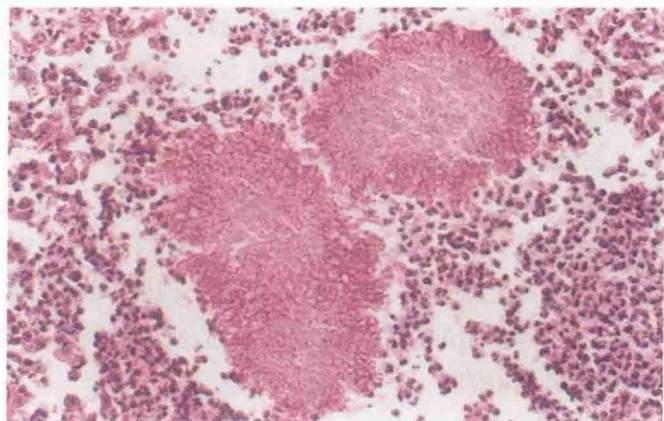


图 13-23 放线菌病
HE 染色菌落中央的细颗粒染成淡蓝色区为“硫黄颗粒”，周边为放线状菌丝，菌丝末端膨大呈棒状

第二节 上皮组织肿瘤

一、恶性上皮性肿瘤

(一) 肺癌

肺癌(lung cancer)的发病率和死亡率在逐年上升,已跃居恶性肿瘤之首。早期发现和早期治疗是提高其5年生存率的关键。近年来个体化治疗方案的开展及靶向治疗药物的问世,虽为延长其生存期、提高治疗效果和改善生存质量起到了积极的作用,然而,这些新方案和方法的正确应用,在相当程度上依赖于正确的病理组织学和分子病理学的诊断和分型。因此,了解和掌握新的肺癌组织学分型及进展意义重大。从临床治疗的角度出发,仍然将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌。小细胞肺癌从其发生、病理组织学改变到临床治疗上都有别于非小细胞肺癌。尽管依据非小细胞肺癌的组织学特点,仍然分为鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌和腺鳞癌等,但腺癌的发生率上升得非常明显,总体上已经多于鳞状细胞癌。从治疗的角度出发,准确地诊断出小细胞癌、腺癌和鳞状细胞癌,对于指导临床治疗非常重要。如能通过痰、胸腔积液、支气管镜或CT引导下的经皮肺活检在术前作出小细胞癌的病理诊断,则会采取化疗和放疗,不会采取手术方式治疗。如果经过上述方法明确地作出了肺鳞状细胞癌的病理诊断,则临床上也不会



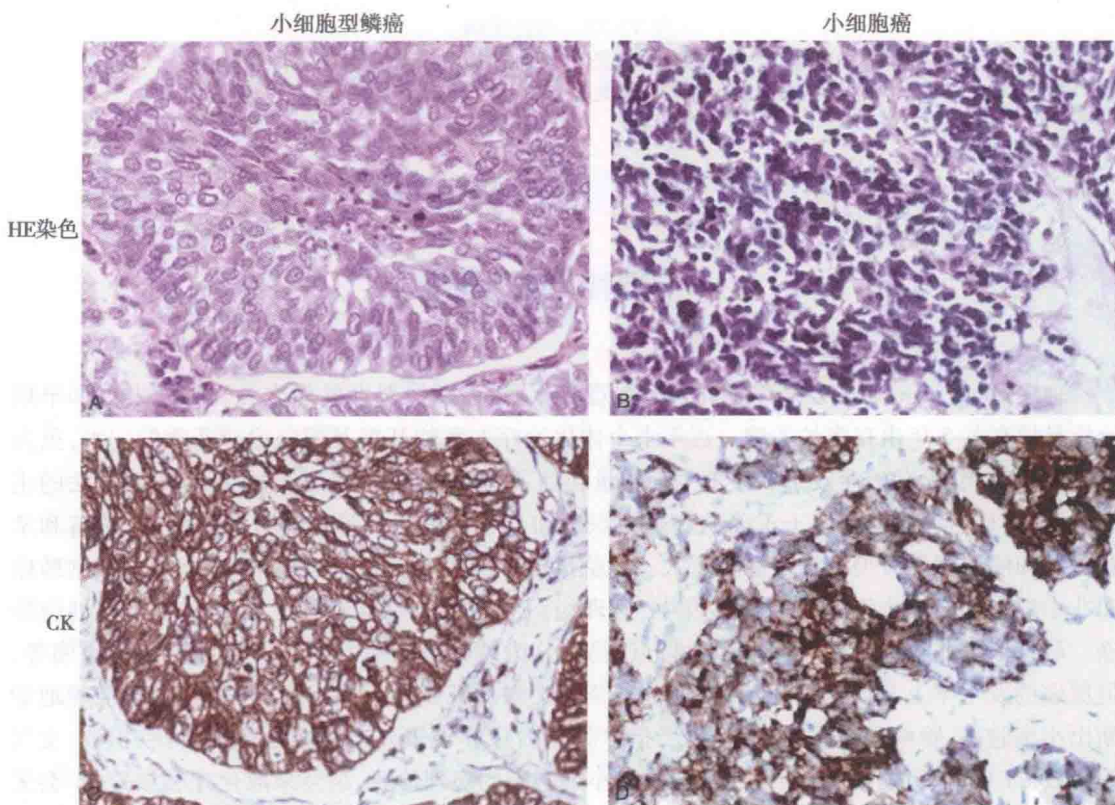
应用贝伐珠单抗(VEGF 抗体)进行治疗,因为那样会有可能出现致命性的大出血。而如果经过上述方法明确地作出了肺腺癌病理诊断,则用培美曲塞进行治疗会收到较好的疗效,也可以进一步检测其分子病理学方面的改变,对其进行靶向药物治疗。因此,肺癌正确的组织学诊断和分型对于指导临床治疗有着极其重要的作用。

1. 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma) 肺鳞状细胞癌(简称“鳞癌”)是一类起源于支气管上皮、显示角化和(或)细胞间桥的恶性上皮性肿瘤。可进一步分为乳头状、透明细胞、小细胞和基底细胞样鳞癌等亚型。

【诊断要点】肺鳞癌以中央型为主,根据定义对于肺鳞癌在 HE 切片上的判定标准是明确的,即具有角化珠、细胞间桥和单个癌细胞的角化现象,三者具备之一且排除了混合性癌的情况下即可诊断为肺鳞癌。基底细胞样鳞癌癌巢周围的癌细胞呈栅栏状排列,而小细胞亚型没有此特征。

应当注意的是,肺鳞癌中的小细胞型鳞癌、基底细胞样鳞癌(被看作是低分化的癌)和大细胞癌中的基底细胞样大细胞癌亚型的诊断与鉴别诊断是比较困难的,尤其是在非切除的小活检标本中困难就更大。这不仅仅是由于这 3 种亚型的细胞都较小,与小细胞癌很相像,且由于取材的局限等很难找到细胞间桥、明确的单个角化细胞,更找不到角化珠,在癌细胞核的特点很难判定时则与小细胞癌、基底细胞样大细胞癌的鉴别就更加困难。此时,除了寻找癌细胞核的特点外,免疫组化标记特点在诊断及鉴别诊断中的作用是不可忽视的。

肺鳞癌时癌细胞对 CK5/6 和 p63 呈强阳性,而 CD56、Syn 及 TTF-1 均为阴性。即使小细胞肺癌的标本被牵拉得比较严重时,其 CK、CD56、Syn 及 TTF-1 也均为阳性(图 13-24)。基底细胞样大细胞癌仅表达 CK,神经内分泌标记和 TTF-1 均为阴性。因此,单纯依靠 HE 切片作出的肺癌分型诊断与结合免疫组化结果作出的诊断可能会有不同,应在诊断上标明该诊断是仅凭 HE 切片还是结合了免疫组化结果作出的。



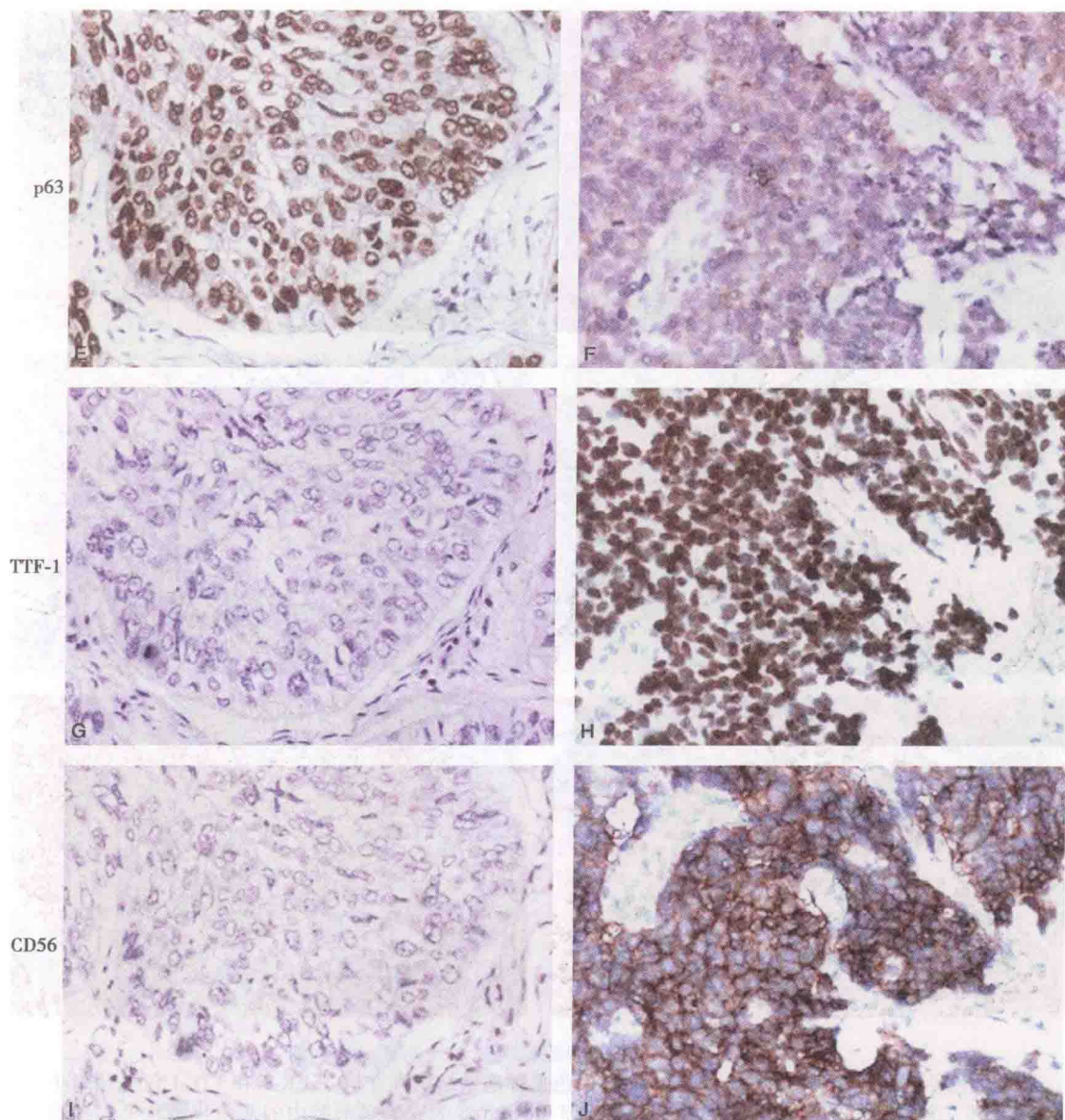


图 13-24 小细胞型鳞癌与小细胞癌的鉴别

小细胞型鳞癌的染色质较粗,核膜清楚,有小核仁(A),CK 和 p63 阳性(C、E)而 TTF-1 和 CD56 阴性(G、I)。小细胞癌的染色质细腻,裸核状,无核仁(B),p63 阴性(F)而 CK、TTF-1 和 CD56 阳性(D、H、J)

另外,鳞状细胞癌中的透明细胞亚型也同样缺少角化珠和细胞间桥(被看作是低分化的癌),需要与透明细胞腺癌进行鉴别(见下文“腺癌”)。乳头状鳞癌亚型常发生在气管和支气管,其虽缺乏角化,但却存在明确的细胞间桥(高分化)。发生在该处的疣状癌也可被看作乳头状鳞癌。乳头状鳞癌的基底部也很有可能没有明确的浸润,应根据细胞的层次和异型性与乳头状瘤进行鉴别。

附:周围型肺泡腔充填式生长的鳞状细胞癌(alveolar space-filling type of peripheral squamous carcinoma)是一种被描述为生长方式是以肿瘤细胞充填肺泡腔、没有破坏肺泡框架的周围型鳞状细胞癌。占鳞状细胞癌的1%~2%,预后很好。目前认为是一种发生在支气管的原位鳞状细胞癌,癌细胞沿细小支气管和肺泡蔓延生长而成(图13-25)。

2. 小细胞癌(small cell carcinoma) 小细胞癌是仅次于鳞癌的中央型肺癌的主要类型之

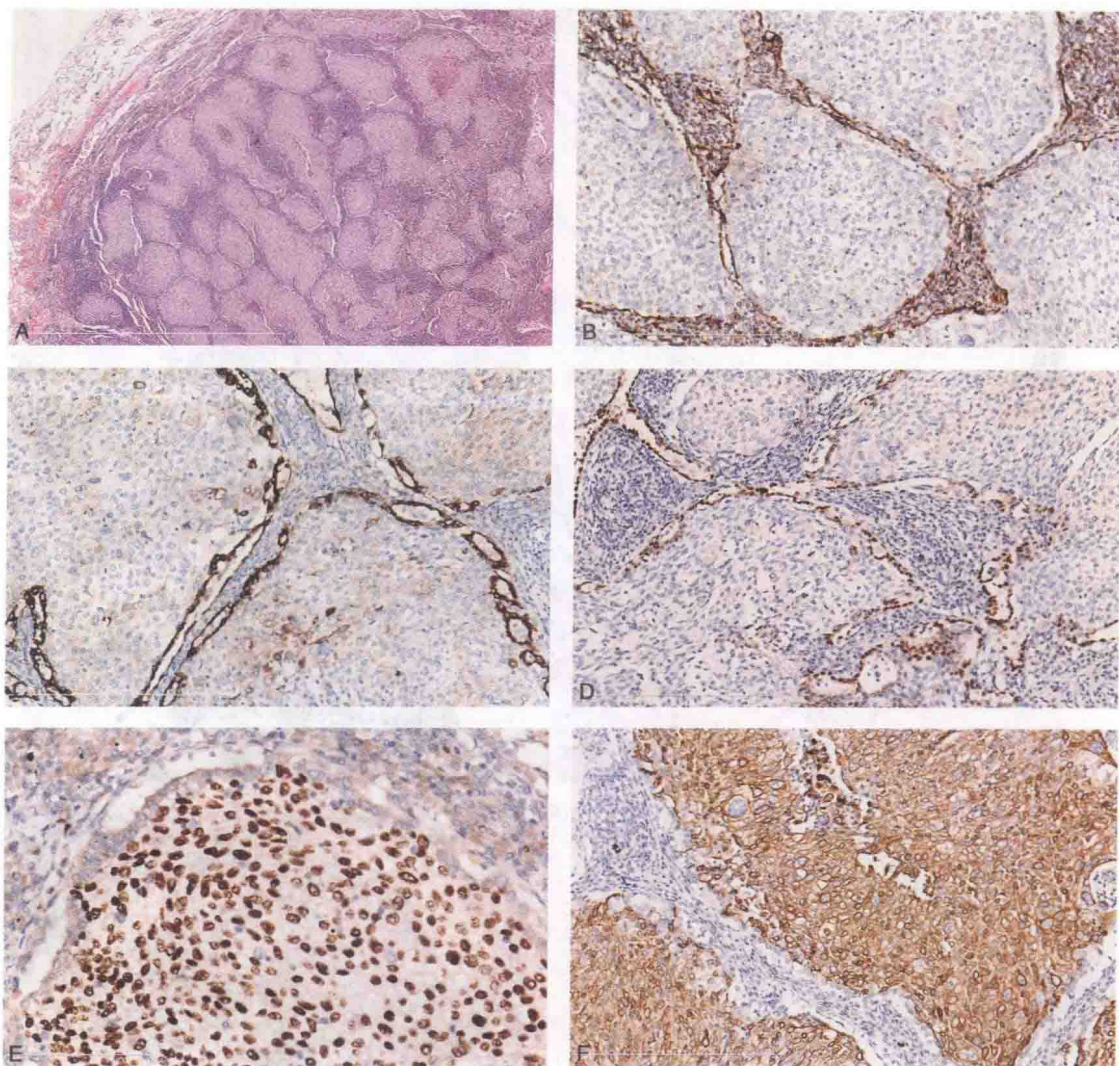


图 13-25 周围型肺泡腔充填式生长的鳞状细胞癌

HE 染色见瘤细胞充满肺泡腔(A), vimentin 染色见肺泡壁结构存在(B), CK-7 和 TTF-1 仅见贴附于肺泡壁内衬增生的肺泡上皮阳性(C、D), 而 p63 和 CK5/6 为充满肺泡腔内的非角化鳞状上皮细胞阳性(E、F)

一。其恶性程度高、预后很差,临床上以化疗和放疗为主。

【诊断要点】典型小细胞癌的组织结构表现出神经内分泌肿瘤的一些特点,如细胞大小相对一致,呈巢状、梁状、菊形团及周围呈栅栏状排列等,常伴有较重的坏死和高的病理性核分裂象(>11 个/10HPF),组织易被牵拉变形(尤其是经纤维支气管镜取材更加明显)。癌细胞的特点是:细胞小、浆少、细胞界限不清、核质比例严重失调,染色质细且缺乏核仁(图 13-26A)。当在小细胞癌的组织结构中出现了腺癌、鳞癌或大细胞癌的成分且这些成分占 10% 以上时,则称之为复合性小细胞癌(图 13-26B)。关于小细胞癌发生的细胞起源还不很清楚,猜测可能来源于多潜能的支气管前体细胞。

3. 腺癌(adenocarcinoma) 肺腺癌是指具有腺样分化或黏液产生的恶性上皮性肿瘤,是大部分国家最普遍的肺癌组织学类型,约占全部肺癌的一半。分为浸润前病变和浸润性腺癌。浸润前病变的进一步发展可变为浸润性腺癌。

(1) 浸润前病变

1) 非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)

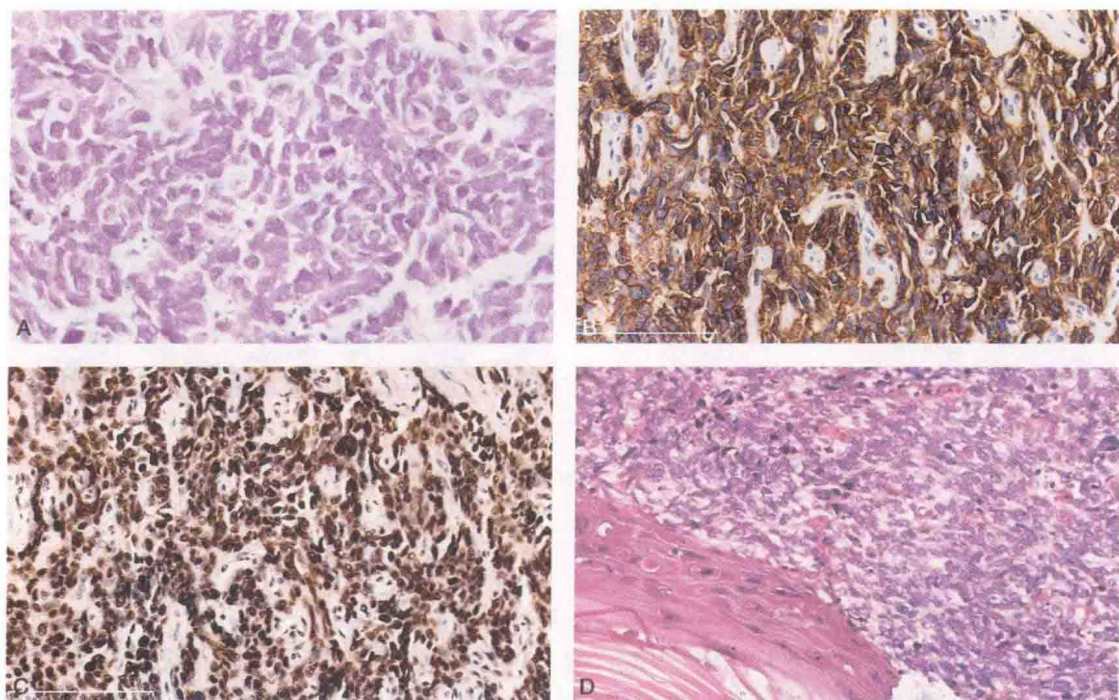


图 13-26 小细胞癌

癌细胞染色质细腻且无核仁,病理核分裂象多见(A),CD56(B)和TTF-1(C)强阳性,D为小细胞癌复合高分化鳞癌

【诊断要点】通常是单发、小于0.5cm的Ⅱ型肺泡或Clara细胞不典型增生,增生的细胞间有间隙,细胞可为圆形、立方、矮柱状或鞋钉状(图13-27)。探讨AAH的增生细胞类型与分级(高、低级别)并不具有临床意义。值得注意的是,肺腺癌伴发AAH的概率只有7%,因此,对于已经确定为肺腺癌的病例,肿瘤邻近部位的小结节,应考虑是否为多中心发生的腺癌或播散转移腺癌的早期事件,尤其是在具有局限性的术中快速冰冻诊断时,要提醒术者注意切除范围或术式。

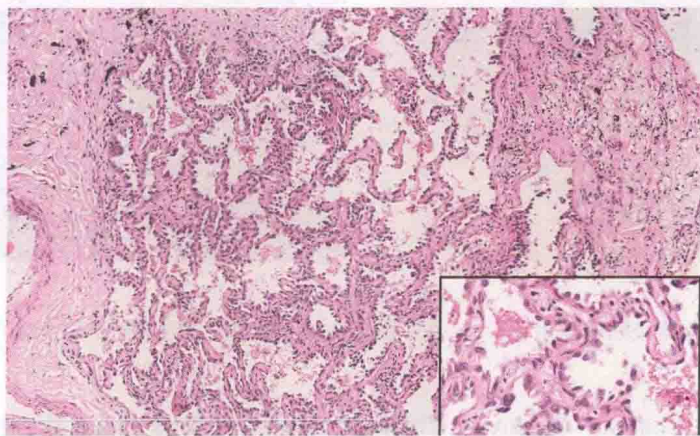


图 13-27 AAH

增生的Ⅱ型肺泡细胞呈鞋钉状沿着无炎症反应的完好肺泡壁贴附状生长,单层且细胞间存有间隙

2) 原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*, AIS)

【诊断要点】病灶是≤3cm的小腺癌,沿肺泡壁生长,缺少乳头、微乳头和肺泡腔内瘤细胞,无间质、血管和胸膜的浸润,以非黏液型AIS为主(图13-28)。黏液性AIS是极少见的,诊断时应谨慎,需除外浸润性黏液腺癌多中心发生的小灶或其播散所致的可能。原位腺癌的术后5年

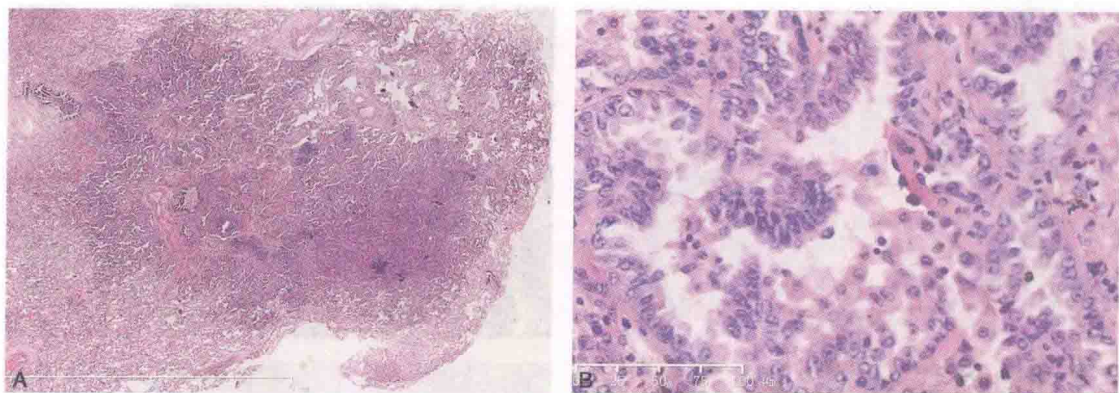


图 13-28 原位腺癌

病灶约 1.5cm(A), 瘤细胞沿完好的肺泡壁生长, 局部细胞呈复层, 核大有异型性, 但无浸润(B)

无病生存率达 100%。

(2) 浸润性腺癌

1) 微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)

【诊断要点】为单发 $\leq 3\text{cm}$, 以贴壁生长为主的腺癌, 其任何切面的最大浸润深度总是 $\leq 5\text{mm}$, 经完全切除后, 患者疾病特异性生存率接近 100%。与原位腺癌一样也分为黏液性和非黏液性两种。与原位腺癌的区别是: 组织内出现了贴壁生长以外的组织学生长方式, 如腺泡样、乳头状、微乳头状和(或)实性生长, 或肺泡腔内出现了坏死的瘤细胞, 即可认为是出现了浸润性生长(图 13-29)。而当肿瘤细胞进入到淋巴管、血管或侵及胸膜或出现片状肿瘤性坏死时, 即使肿瘤 $\leq 3\text{cm}$, 浸润深度 $\leq 5\text{mm}$, 也不能诊断为 MIA, 而应诊断为浸润性癌。

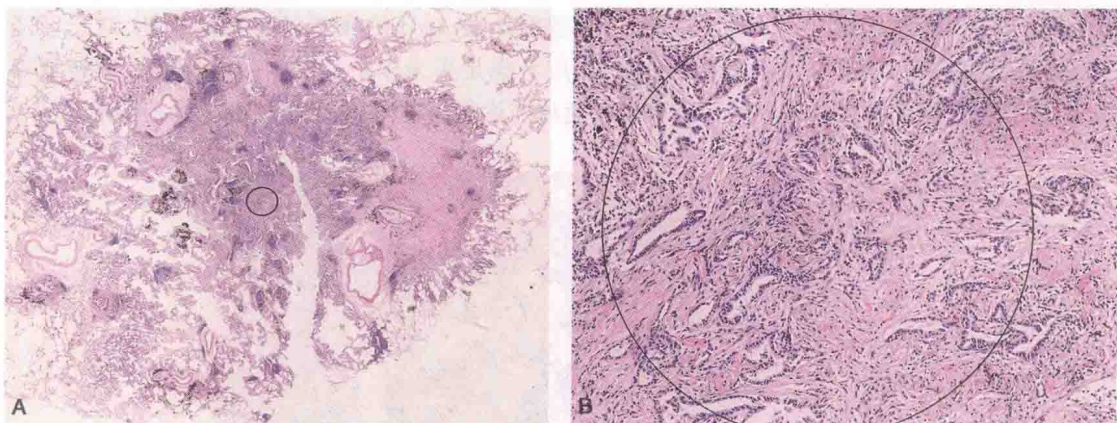


图 13-29 MIA

外围部的肿瘤细胞呈贴壁样生长(A), 中央瘢痕区内见瘤细胞呈腺泡样结构, 浸润性生长但直径 $< 5\text{mm}$ (B)

应该注意的是, 诊断 AIS 和 MIA 的前提是指切除的标本完整送检且病理取材非常充分, 缺少的情况下是不能诊断的。因此, 术中冰冻和小活检标本的 AIS 和 MIA 的诊断是要留有余地的, 这一点应该让术者充分理解。另外, 当肿瘤大于 3cm, 又没有充分取材时(如小活检标本), 即使没有发现任何浸润的存在, 也不要诊断 AIS 或 MIA, 最好诊断为“贴壁样生长为主的腺癌, 浸润不能除外”。

2) 沿肺泡壁生长为主型腺癌(lepidic predominant adenocarcinoma, LPA)

【诊断要点】来源于中央气道上皮的一种非黏液性腺癌, 癌细胞主要沿肺泡壁生长(图 13-30), TTF-1 为阳性表达, 与 EGFR 突变密切相关, 术后 5 年生存率 $>75\%$, 预后较好。

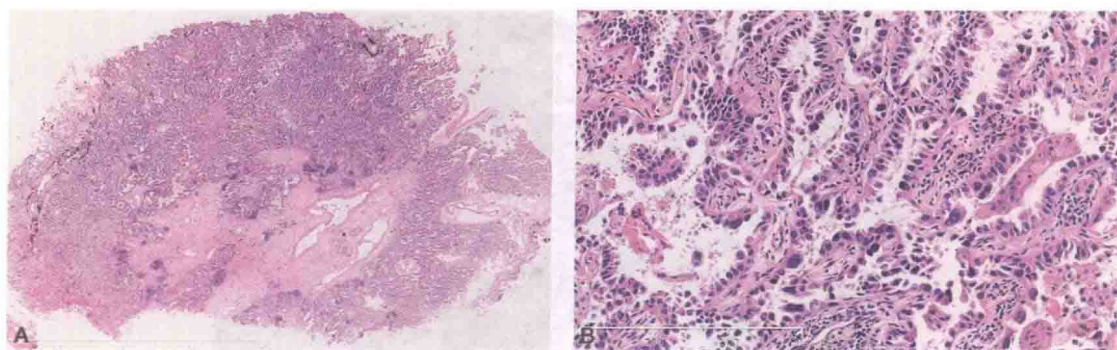


图 13-30 LPA 型肺腺癌

非黏液性癌细胞的异型性明显,主要沿着肺泡壁生长(A),肺泡壁增宽,间质有浸润(B)

3) 浸润性黏液腺癌(invasive mucinous adenocarcinoma)

【诊断要点】异型性很小的黏液样瘤细胞主要沿着肺泡壁生长,可呈多中心性发生(图 13-31),来源于末梢气道上皮,TTF-1 为阴性表达,与 *KRAS* 突变密切相关。

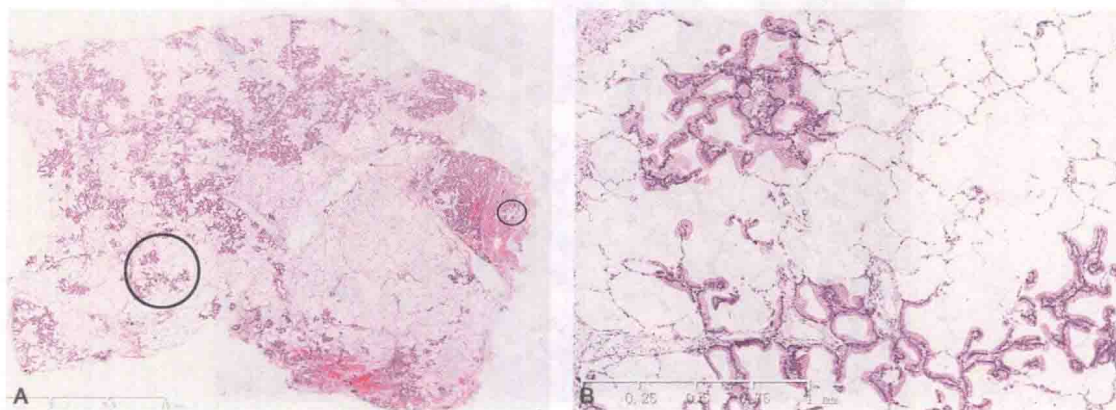


图 13-31 浸润性黏液腺癌

黏液型的癌细胞异型性极小,沿着肺泡壁生长(A),肺泡间隔不增宽,无炎症细胞反应,癌细胞浸润间质和胸膜(B)

4) 微乳头为主型腺癌(micropapillary predominant adenocarcinoma)

【诊断要点】癌细胞呈簇状生长,缺乏纤维血管轴心,可与肺泡壁相连或分离,悬浮于肺泡腔内(图 13-32),常见脉管和间质浸润,砂粒体常见,预后很差,较早出现侵袭或转移。

5) 肠型肺腺癌(enteric predominant adenocarcinoma)

【诊断要点】肠型肺腺癌成分超过 50% 时则可诊断此型,但非常少见。由立方或柱状上皮构成的背靠背腺腔样结构,因其形态和免疫组化特点与大肠癌相似(诊断时至少要有 CDX-2、CK20、MUC2 其中一种肠上皮标记为阳性),故需要与肠癌肺转移相鉴别。肿瘤周边部的瘤细胞呈贴壁生长方式,CK7 和 TTF-1 阳性则有助于诊断为原发,遗憾的是,只有 50% 的肠型肺腺癌 TTF-1 表现为阳性,因此,充分了解病史对于除外转移的可能性非常重要。

伴有黏液形成的实性腺癌是由缺乏腺泡、腺管和乳头结构的片状多角形细胞组成,常有细胞内黏液出现,在 2 个高倍视野内至少有 5 个或更多黏液染色阳性瘤细胞的出现即可诊断此型腺癌(图 13-33),此型是一种预后较差的低分化腺癌。腺泡为主型腺癌由立方或柱状瘤细胞构成腺泡或腺管。乳头状为主型腺癌有二级或三级含有血管和肌成纤维细胞的纤维血管轴心,表面覆有立方或矮柱状、黏液或非黏液的瘤细胞。胶样癌(包括黏液性囊腺癌)在黏液池中漂浮着含有黏液的肿瘤性上皮岛,或瘤细胞贴附在囊壁内。胚胎型腺癌的瘤细胞构成小管,细胞核上下可见糖原空泡,在管腔内可有类似于胚胎时的桑葚小体,间质疏松,似子宫内膜(图 13-34)。

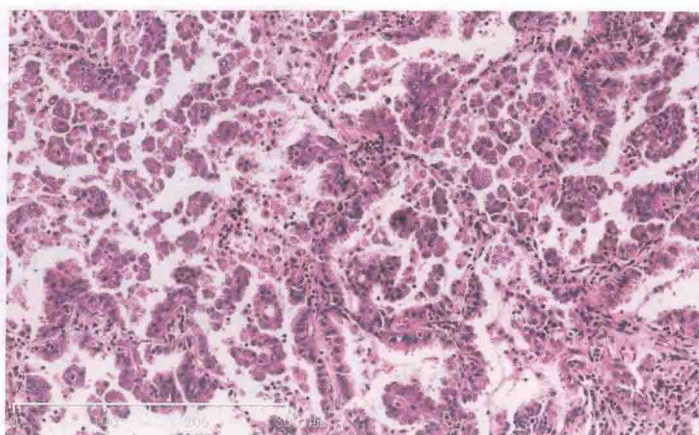


图 13-32 微乳头为主型腺癌

癌细胞构成的微乳头结构占主要成分,癌细胞呈簇状,中心无间质,塞满肺泡腔或悬挂在肺泡壁上

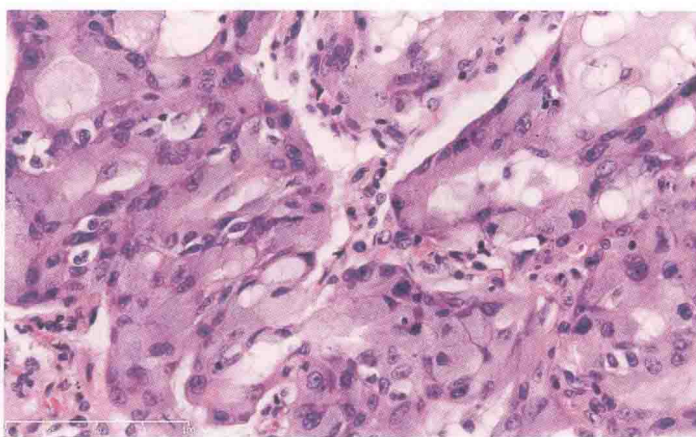


图 13-33 伴有黏液形成的实性腺癌

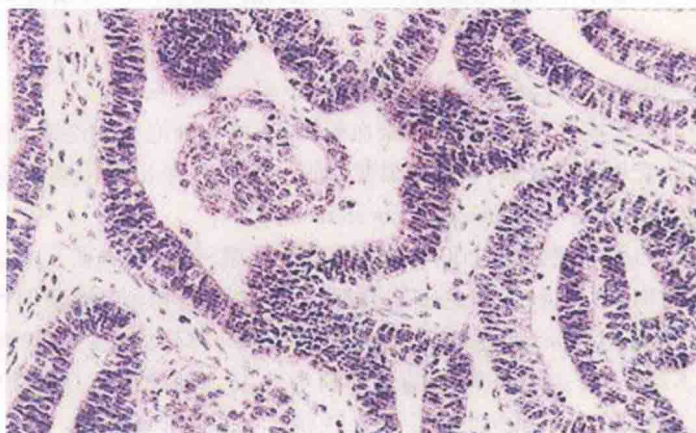


图 13-34 胚胎型腺癌

4. 大细胞癌(large cell carcinoma)

【诊断要点】大细胞癌是指未分化的非小细胞肺癌中那些缺乏腺癌、鳞癌分化和神经内分泌分化的细胞和结构特点的癌,即大细胞癌的诊断是一个除外性诊断,细胞大小并不是作为大细胞癌的诊断指标。分为基底细胞样大细胞癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞大细胞癌、横纹肌样型大细胞癌(图 13-35)等亚型。

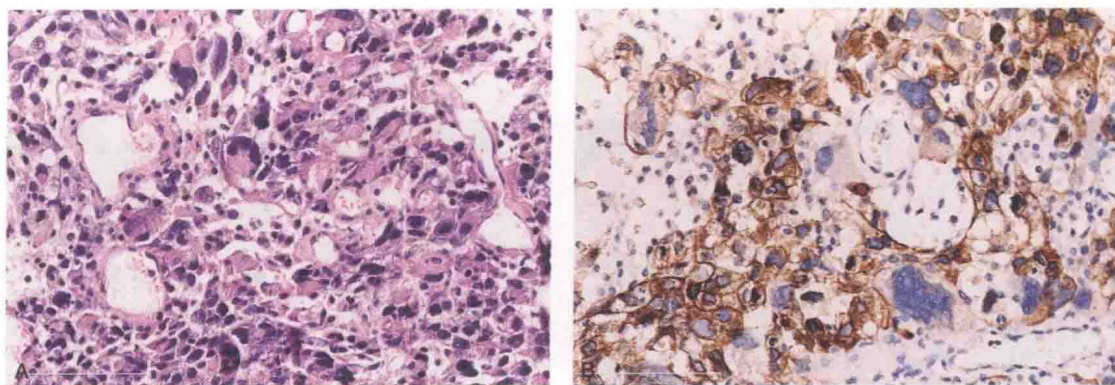


图 13-35 横纹肌样型大细胞癌

瘤细胞弥漫分布,异型性明显,胞质红染类似包涵体(A),CK 强阳性(B)

5. 腺鳞癌 (adenosquamous carcinoma)

【诊断要点】鳞癌和腺癌成分各占 10% 以上的癌,不管是以何种组织结构为主,均称为腺鳞癌(图 13-36)。

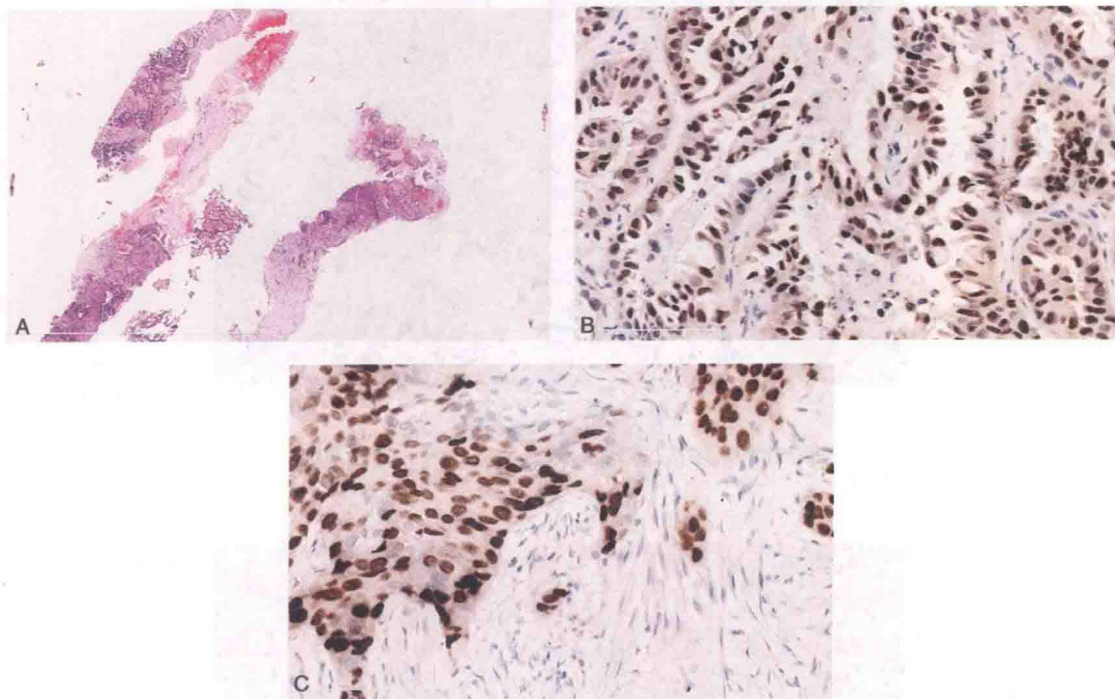


图 13-36 腺鳞癌

肿物穿刺标本 HE 染色(A),左上组织显示腺样结构且瘤细胞 TTF-1 阳性(B),而下图中癌组织的瘤细胞呈片状排列且 p63 阳性(C)

6. 肉瘤样癌 (sarcomatoid carcinoma)

【诊断要点】是一种分化差、含有肉瘤或肉瘤样分化的非小细胞癌,分为多形性癌、梭形细胞癌(图 13-37)、巨细胞癌(图 13-38)、癌肉瘤(图 13-39)和肺母细胞瘤(图 13-40)等亚型。

7. 典型类癌 (typical carcinoid) 与不典型类癌 (atypical carcinoid) 类癌和不典型类癌也可能来源于多潜能的支气管前体细胞,但类癌、不典型类癌和小细胞癌之间并没有必然的联系,即并没有资料表明小细胞癌是来源于不典型类癌的进一步恶化,而是由多潜能的支气管前体细胞分别向类癌、不典型类癌及小细胞癌分化而成的。限于基底膜内 $<2\text{mm}$ 增生的神经内分泌细胞小结节称之为弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生(DIPNECH)。当这种增生达到 $2\sim 5\text{mm}$ 时

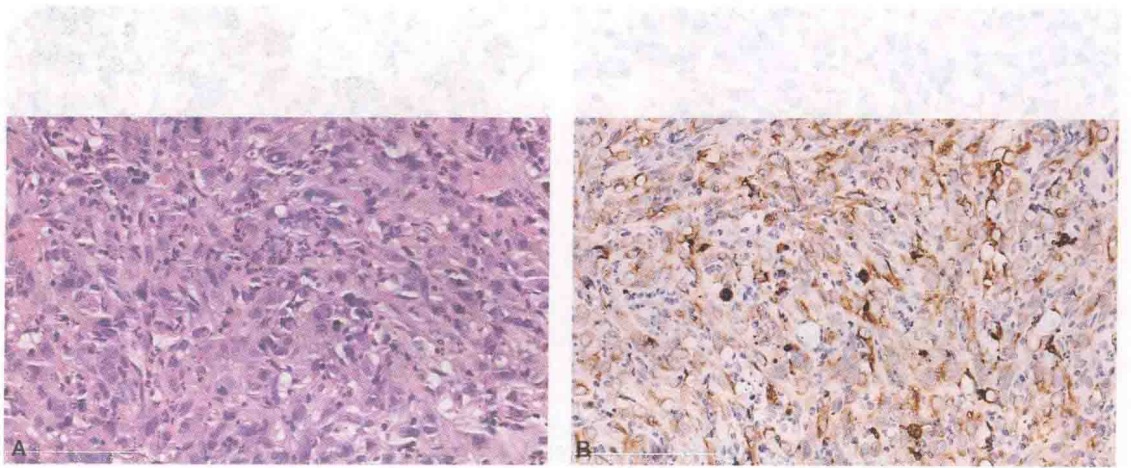


图 13-37 梭形细胞癌

癌细胞呈短梭形弥漫分布似肉瘤的形态(A),免疫组化显示 CK 阳性(B)

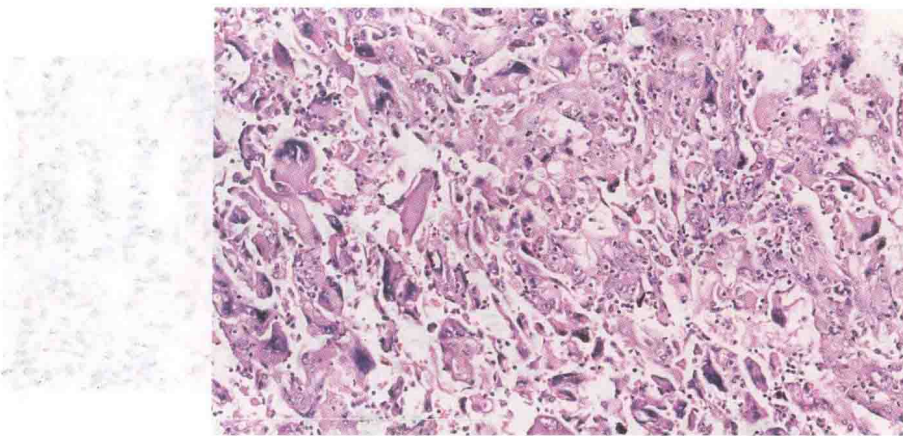


图 13-38 巨细胞癌

癌细胞大、多核,排列松散,其间有大量的炎症细胞

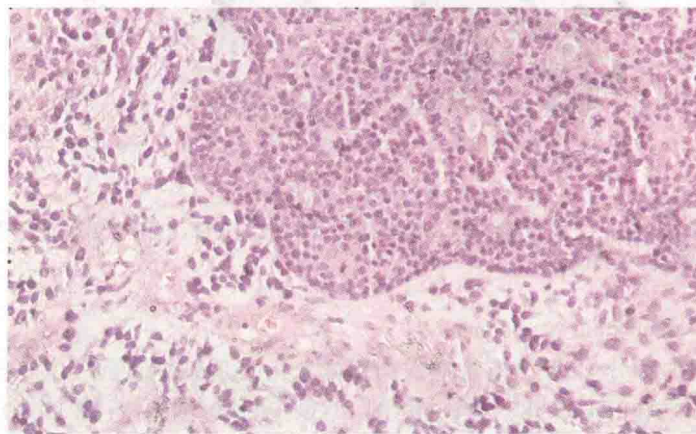


图 13-39 癌肉瘤

基底细胞样鳞癌与软骨样肉瘤成分混合

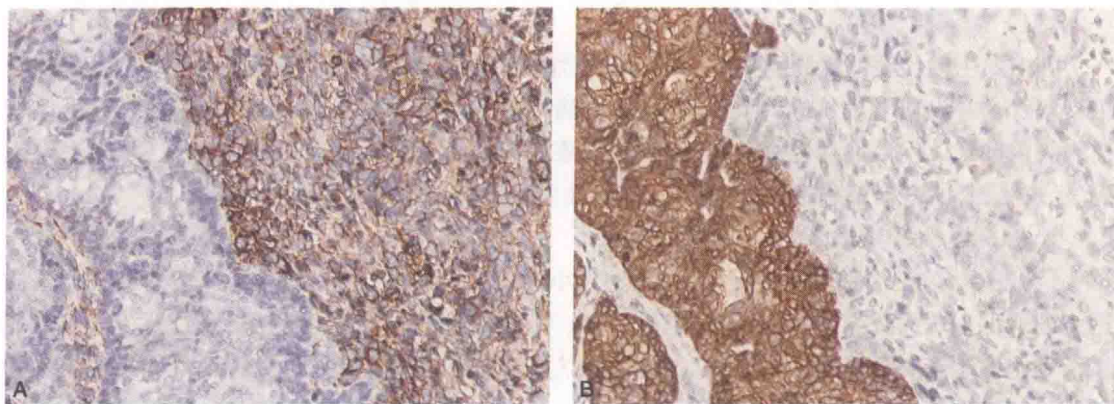


图 13-40 肺母细胞瘤

A. 纤维肉瘤成分(右上)呈 vimentin 阳性;B. 胚胎型腺癌成分(左下)呈 CK 阳性

称为微小瘤(tumorlet),当大于 5mm 时,即达到 10 个高倍视野的范围时,则可诊断为类癌。但肺的类癌 ICD-O 编码仍然是 3,这与目前消化系统中的类癌编码截然不同。

【诊断要点】典型的类癌无坏死,核分裂 <2 个/10HPF(图 13-41),不典型类癌的瘤细胞会出现一定的异型性,核分裂 $2\sim 10$ 个/10HPF,可出现点状坏死(图 13-42)。类癌和不典型类癌除了各自的核分裂、细胞的异型性和是否有点状坏死外,同样具有神经内分泌肿瘤的一些组织学特点(如呈巢状、梁状、菊形团及周围呈栅栏状排列等),其免疫组化标记 CD56、Syn 等也为阳性,但 TTF-1 常为阴性。

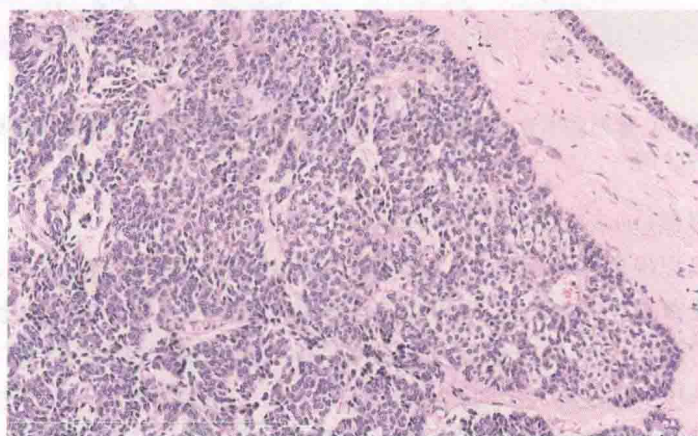


图 13-41 典型类癌

瘤细胞呈腺样、梁状排列,间质血管丰富,细胞异型性小,几乎没有核分裂

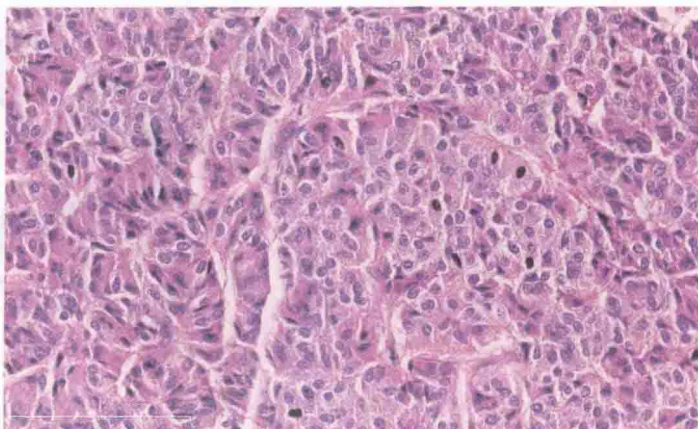


图 13-42 不典型类癌

周边呈栅栏状排列,其间可见菊形团和少数核分裂象



(二) 唾液腺型癌

肺内发生的与唾液腺肿瘤相似的恶性上皮性肿瘤可能来源于支气管黏膜下腺体,多数位于主支气管。常出现气短、喘鸣、咳嗽、咯血及胸痛等症状。影像学检查显示中央型肿块,可伴有支气管内肿物。主要类型包括腺样囊性癌、黏液表皮样癌、恶性混合瘤、黏液腺腺癌、腺泡细胞癌、上皮-肌上皮癌等,最常见的支气管唾液腺性恶性肿瘤是腺样囊性癌。

1. 腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)

【诊断要点】是一种以瘤细胞排列成腺样、小管或筛状结构,周围有透明变性的细胞外基质围绕的恶性上皮性肿瘤。瘤细胞小、胞质少,核为卵圆形到多角形,染色深,核分裂少。当形成多层细胞的小管时其周围为肌上皮,内侧为低立方腺上皮。癌巢周围可见特征性的透明变性的细胞外基质围绕(图 13-43)。瘤细胞表达 CK、vimentin、SMA、S-100、p63 和 GFAP,提示肌上皮的分化。

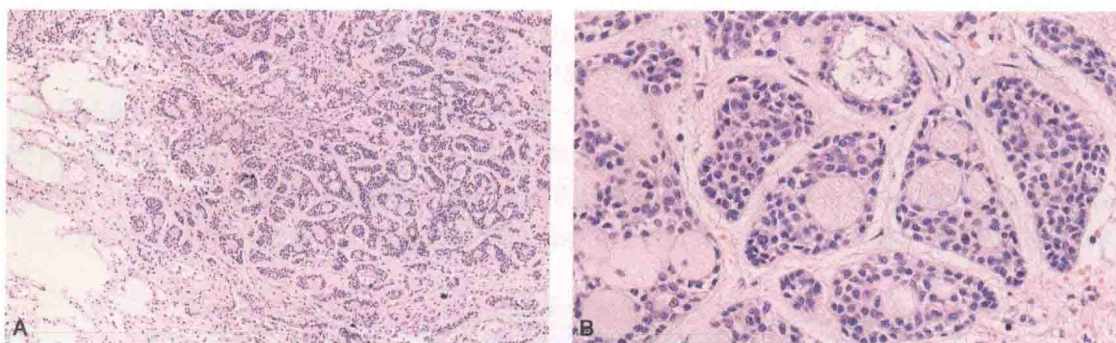


图 13-43 腺样囊性癌

瘤细胞侵入肺组织内,排列成小管或呈筛状(A),可见胞质空亮的肌上皮细胞和癌巢周围透明变性的细胞外基质围绕(B)

2. 黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)

【诊断要点】是以出现鳞状细胞、产生黏液的细胞和中间型细胞为特点的恶性上皮性肿瘤。组织学表现出囊性和实性混杂存在,囊内可有浓缩的黏液,内衬富含黏液的胞质和温和的圆形或椭圆形的核,核分裂少见。黏液细胞与具有间桥的非角化鳞状细胞混杂成实性片状,带有弱嗜酸性胞质和圆形核的细胞称为中间型细胞(图 13-44)。黏液外渗时可有异物性反应。多数黏液表皮样癌是低级别的,高级别的黏液表皮样癌产生的黏液较少,细胞异型性明显,组织学与腺鳞癌类似。

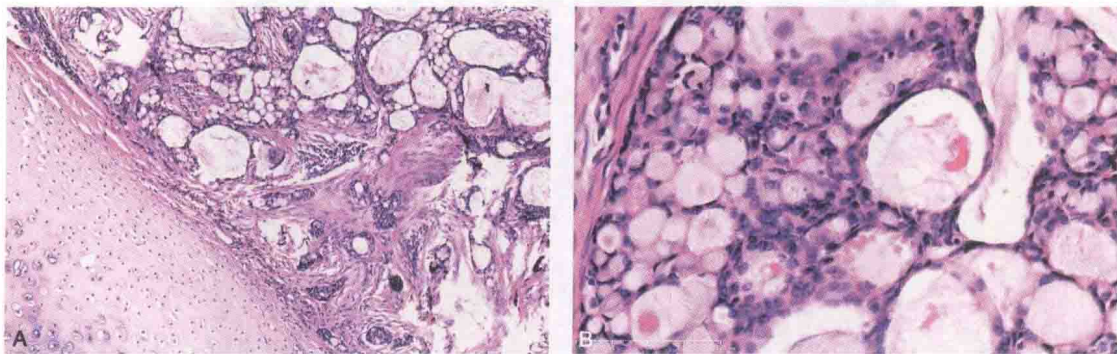


图 13-44 黏液表皮样癌

支气管软骨下可见癌细胞呈囊性与实性混杂存在(A),可见囊内黏液、黏液细胞、非角化的鳞状细胞和中间型细胞(B)



(三) 小活检标本的诊断原则及分子检测的意义

1. 小活检诊断原则 事实上 70% 以上的气管/支气管/肺肿瘤的病理诊断都是由纤维支气管镜、穿刺活检或细胞学标本来诊断的,对于小活检标本病理诊断的首要任务是应确切回答是癌还是其他病变,如是癌,应进一步回答是小细胞癌还是非小细胞癌,如是非小细胞癌,应具体作出腺癌(用培美曲塞)还是鳞癌(不用贝伐珠单抗)的诊断,以满足临床上制订治疗方案的需求。但由于小活检(气管镜及穿刺活检)获取的组织小且容易被牵拉变形,再加上肺癌组织结构的高度异质性,因此,有时会给诊断和分型造成相当大的困难。因此,小活检标本的总体诊断原则是:当既有小活检又有细胞学标本时,应将二者结合起来作出一个一致性的诊断。应用免疫组化所作出的分型诊断应标明。除非有必要,进行免疫组化时应尽量少做组化项目,使有限的组织能够用于分子检测以指导治疗。小活检标本不要作出 AIS 和 MIA 的诊断,当仅呈贴壁生长时应标明“不排除存在浸润成分的可能”,也不要作出大细胞癌和多形性癌的诊断,此时可诊断为非小细胞肺癌-NOS,这是由肺癌的高度异质性和小活检的局限性所决定的。当不存在明确的鳞癌特征,但 CK5/6、p63 阳性,而 TTF-1、CK7 和(或)黏液染色阴性,应诊断为 NSCLC-倾向鳞癌。当不存在明确腺癌的生长方式,但 TTF-1 和(或)黏液染色阳性而 p63 阴性时,应诊断为 NSCLC-倾向腺癌。如肿瘤细胞 TTF-1 强阳性,无论鳞癌标记物表达程度如何,均应诊断为 NSCLC-倾向腺癌。鳞癌标记和腺癌标记分别表达于不同的细胞群体,则提示为腺鳞癌。对于大细胞癌、肉瘤样癌和形态学缺乏明确的鳞癌或腺癌特征、免疫组化又很难判定时,应诊断为 NSCLC-NOS。对于诊断为腺癌、倾向腺癌、鳞癌和非小细胞肺癌-NOS 的晚期患者,都应建议做分子检测,以指导治疗。

2. 肺癌的分子分型及临床意义

(1) 检测 EGFR 突变的意义:检测非小细胞肺癌中某些有意义的基因或蛋白的改变对于指导其个体化靶向治疗具有重要的意义。在我国非小细胞肺癌患者的群体中约有 40% 的肺腺癌和 15% 以上的肺鳞癌,其 EGFR 酪氨酸激酶结构域对应编码序列的 18、20 和 21 外显子出现点突变,或在 19 外显子出现了缺失。这些突变的结果增加了肿瘤细胞对小分子 EGFR 阻断剂(厄洛替尼和吉非替尼)的敏感性。但 EGFR 外显子 20 的 T790M、KRAS 和 BRAF 的突变以及 *c-met* 的基因扩增等则预示着对 EGFR 阻断剂的不敏感或耐药。检测 EGFR 突变的方法有很多,如直接测序、ARMS、TaqMan PCR assay 和 HRMA 等。也可应用 E19(delE746-A750)和 E21(L858R)两种 EGFR 突变特异性抗体的免疫组化方法进行筛查(图 13-45),痰液和胸腔积液中的脱落细胞学诊断阳性的病例,其沉渣也可进行石蜡包埋后用于分子生物学检测。免疫组化结果+++时可确定为阳性,-时可确定为阴性,但++和+++时仍然需要进一步做基因检测。

(2) 检测 EML4-ALK 的意义:非小细胞肺癌靶向治疗方面的另一进步是克唑替尼的问世,克唑替尼可用于间变大细胞淋巴瘤激酶(ALK)和 *c-met* 阳性的 NSCLC 治疗,并收到了好的疗效。ALK 在除神经系统以外的正常组织中是无或低表达的,而在包括肺癌在内的部分恶性肿瘤病例中存在过表达。引起 ALK 过表达的原因有很多:ALK 基因的 2 号及 5 号染色体易位和倒置,棘皮动物微管结合蛋白(EML4)基因与 ALK 基因的融合(目前报道有 11 种方式,但报道还在增加),KIF5B 和 TFG 也可与 ALK 发生重排等。检测 ALK 改变的方法有 FISH、PCR 和免疫组化方法,其中的免疫组化方法被认为是一个最经济而实用的方法,因为这种方法所检测的是蛋白质,而 ALK 最终发挥作用的也是蛋白质,不管是什么原因,只要引起了 ALK 蛋白的过表达即可被检查出来,尤其是检测有活性的磷酸化的蛋白质就更加有意义(图 13-46)。但无论哪种方法都有其局限性,对于结果难以判定时采用两种方法同时检测和相互验证是目前被推崇的方法。

(3) 检测 ROS1 和 *c-met* 的意义:尽管非小细胞肺癌中 *Ros1* 基因重排和 *c-met* 基因扩增现象发生的概率比较低,但检测二者仍然具有重要的意义。首先,检测二者有助于判定是否可能对 EGFR 抑制剂产生耐药,其次,如果二者或其一为阳性则对克唑替尼有效。

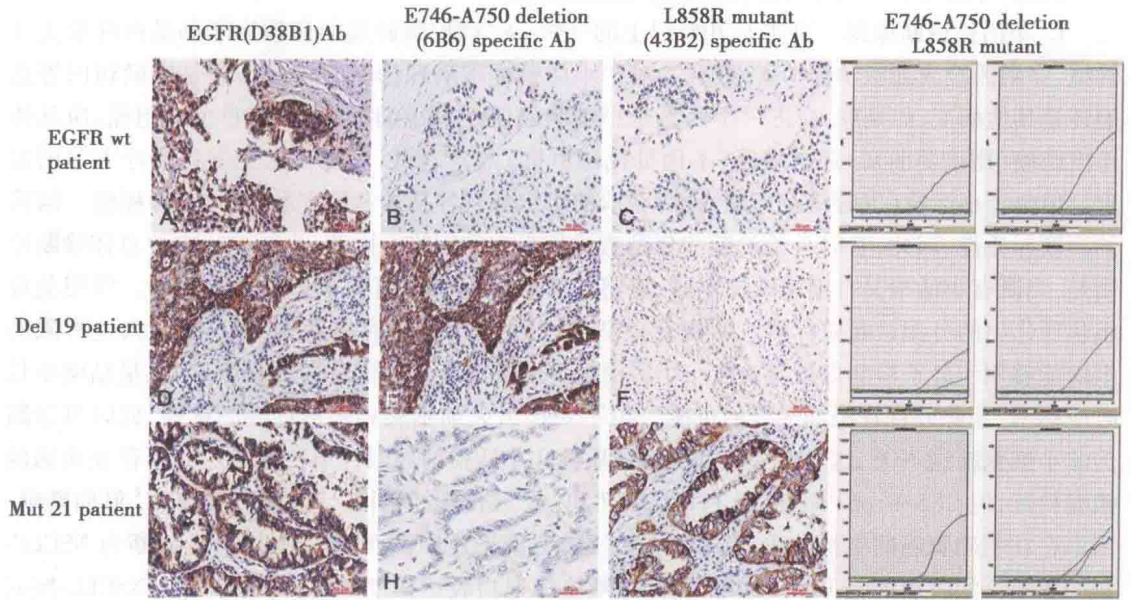


图 13-45 EGFR 免疫组化与 TaqMan PCR assay 结果比较

D38B1 为 EGFR 的总抗体,6B6 为 19 外显子缺失抗体,43B2 为 21 外显子突变抗体。右侧为 PCR assay 结果,当出现两条线时则表明存在突变

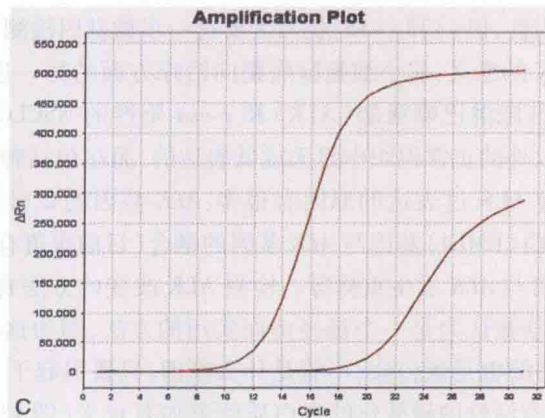
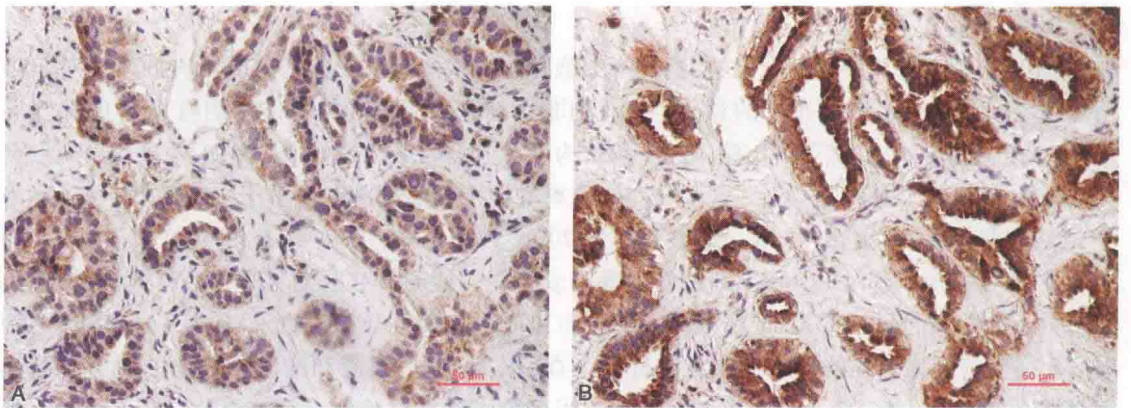


图 13-46 ALK 免疫组化与 qPCR 结果比较

D5F3 (A) 和磷酸化 ALK (B) 抗体阳性,qPCR 结果显示 Exon-13 (6a/b,20) 出现融合性突变 (C)



二、良性上皮性肿瘤

(一) 乳头状瘤

乳头状瘤(papilloma)是指发生在气管、支气管的呈乳头状良性肿瘤,常有咳嗽、咯血及喘鸣等气道阻塞症状。

1. 鳞状上皮乳头状瘤(squamous cell papilloma)

【诊断要点】是在疏松的纤维血管轴心表面覆以鳞状上皮的肿瘤,鳞状上皮乳头状瘤可外生性生长也可表现为内翻性生长,可为单发也可多发(支气管乳头状瘤病),其发生与人类乳头瘤病毒(HPV)感染有关。外生性生长虽然表现出细胞的有序成熟(图 13-47A),但可见挖空细胞、角化不良细胞和轻度异型或核分裂细胞,需要与分化好的乳头状鳞癌相鉴别。

2. 腺性乳头状瘤(glandular papilloma)

【诊断要点】乳头的表面覆以纤毛或无纤毛的柱状细胞,其间散在黏液细胞,纤维血管间质轴心较为粗大(图 13-47B)。当纤维血管轴心的表面覆以鳞状上皮和腺性上皮时则称为混合性鳞状细胞和腺性乳头状瘤。

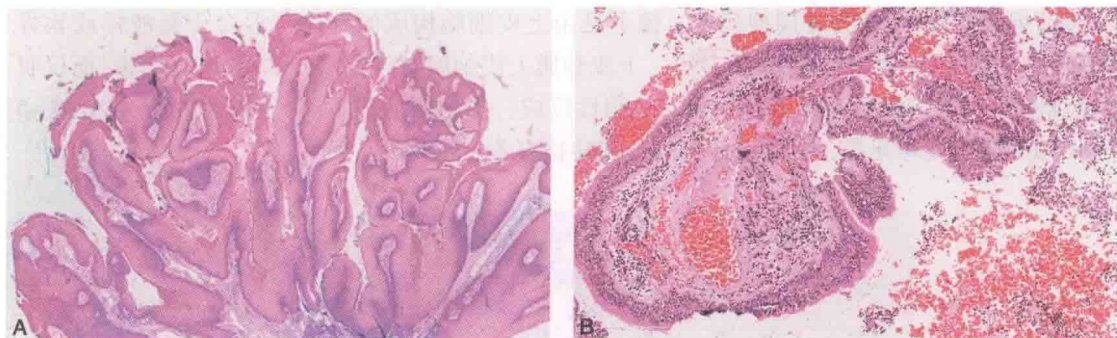


图 13-47 气管乳头状瘤

鳞状上皮乳头状瘤表现出细胞的有序成熟(A),而腺性乳头状瘤表面覆盖呼吸上皮且轴心粗大(B)

(二) 腺瘤

1. 肺泡性腺瘤(alveolar adenoma)

【诊断要点】为一种罕见的、孤立性的周围型肺肿瘤。肿瘤界限清楚但无包膜,切面呈多囊性,镜下由单层低立方上皮被覆的网络状腔隙和富含梭形细胞的间质组成。被覆在囊性腔隙的细胞 CK 阳性,可与淋巴瘤相鉴别。单一结构的生长形式和间质内细胞 TTF-1 阴性可与所谓肺硬化性血管瘤相鉴别。一般 AAH 的直径<5mm,被覆上皮细胞有轻至重度的不典型性,且间质内细胞成分很少,借此也可以与肺泡性腺瘤相鉴别。

2. 乳头状腺瘤(papillary adenoma)

【诊断要点】是由温和的立方或柱状细胞被覆在纤维血管轴心表面而形成的界限清楚的肺内肿瘤。被覆的上皮细胞可表现出Ⅱ型肺泡上皮和 Clara 细胞的特点(图 13-48),CK 和 TTF-1 阳性。需与所谓肺硬化性血管瘤、乳头状腺癌和乳头状类癌等鉴别。

3. 黏液腺腺瘤(mucous gland adenoma)

【诊断要点】为起源于气管-支气管的浆液-黏液腺和导管上皮的良性肿瘤。肿瘤界限清楚,常突向管腔,切面可见黏液样或凝胶状的实性或囊性结构。镜下由高柱状细胞、扁平立方细胞、杯状细胞、嗜酸性细胞和透明细胞构成的充满黏液的囊肿、小管、腺体和乳头所构成。EMA、CEA 和 CK 阳性。需与低级别的黏液表皮样癌相鉴别,当出现鳞状细胞或中间型细胞时即可确定是黏液表皮样癌。

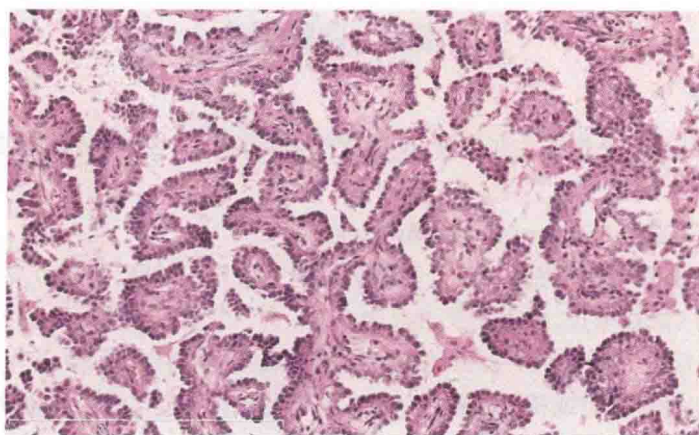


图 13-48 肺乳头状腺瘤

乳头表面由Ⅱ型上皮覆盖,间质为纤维和血管

4. 多形性腺瘤 (pleomorphic adenoma)

【诊断要点】是一种具有上皮和结缔组织分化的肿瘤,多数为位于支气管内呈息肉样的肿物,界清但无包膜,少数为外周型病变。镜下见由上皮细胞构成的腺体与混合于黏液样或软骨样基质中的肌上皮细胞组成(图 13-49)。上皮和肌上皮细胞对广谱 CK 和 S-100 均阳性,而仅肌上皮细胞对 p63、SMA、GFAP 和 vimentin 呈阳性反应。当肿瘤境界不清、浸润性生长、核分裂 >5 个/10HPF 或出现坏死等,与复发、侵袭行为和转移有关。



图 13-49 多形性腺瘤

上皮和肌上皮细胞呈实性、索条状或腺样结构埋于透明变性的胶原和软骨样基质中

(三) 所谓肺硬化性血管瘤

所谓硬化性血管瘤 (so-called sclerosing hemangioma) 其实与血管毫无关系,只是因为其组织发生和确切的性质尚未完全清楚,故暂称之为所谓硬化性血管瘤。多数学者的研究认为该肿瘤是起源于原始呼吸道上皮细胞,临床趋向良性经过的并不十分罕见的肺肿瘤,极少数可出现复发和转移。由于该肿瘤的临床表现和影像学检查,尤其是术中快速病理诊断常常被误诊为其他恶性肿瘤,因此,需要提高对该肿瘤的认识和警惕。此瘤在女性患者多发,大多数患者无症状,多在体检时发现,少数患者咯血、咳嗽、胸痛等。影像学显示外周孤立的、境界清楚的肿块。

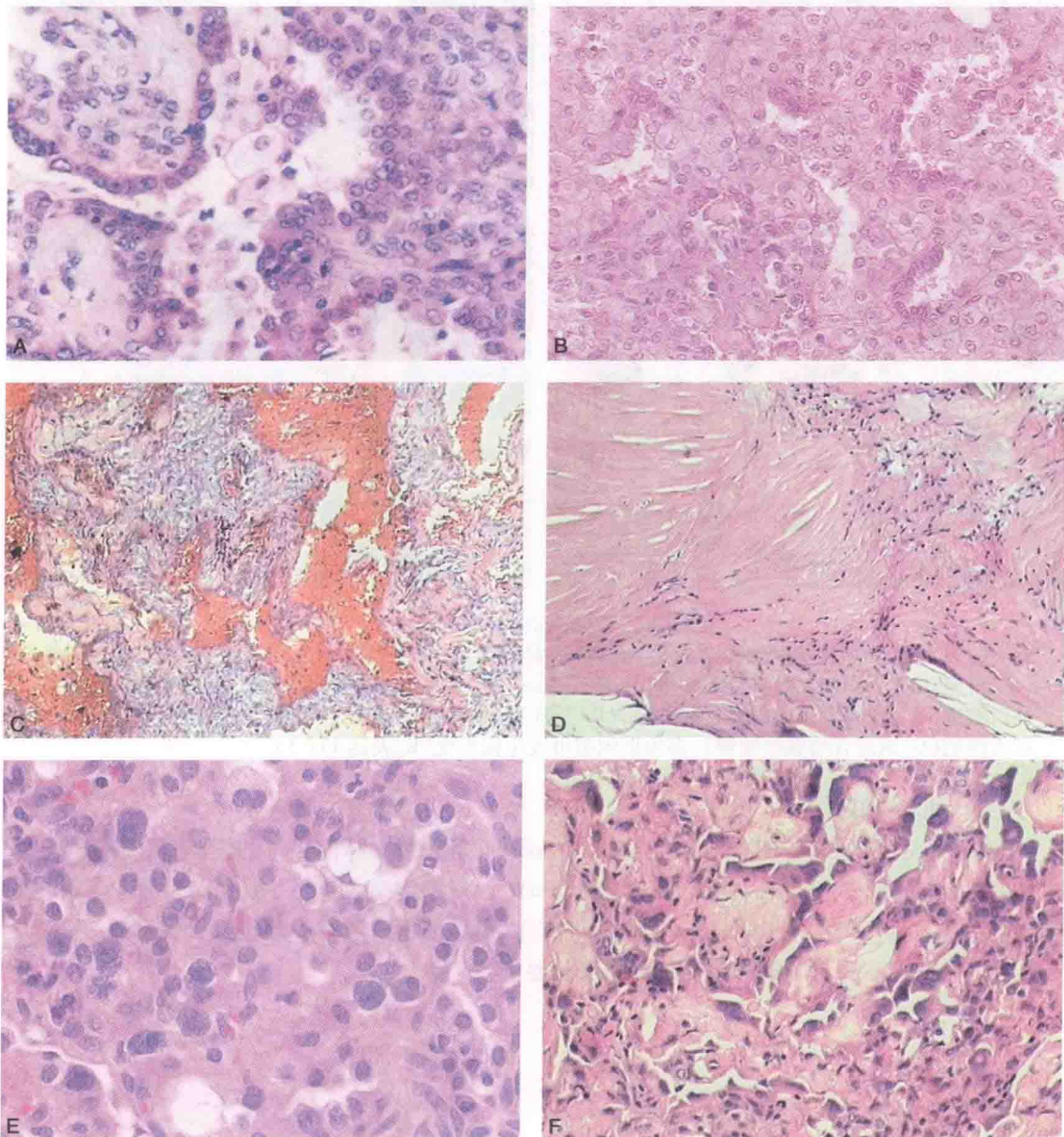
【诊断要点】肿物境界清楚,实性,灰至黄褐色,可有出血灶。镜下的特点之一就是其组织结构复杂,瘤细胞可构成一系列特征性的组织学结构,表现出实性区、乳头状区、硬化区和血



管瘤样区(图 13-50A、B、C、D)等,可以一种组织结构为主,但多数为混合存在。瘤细胞主要有两种,一是立方样细胞,位于乳头表面、“血管”内衬和陷于实性区内的腺样细胞,形态上类似于Ⅱ型肺泡上皮细胞,乳头表面的立方细胞可融和成多核巨细胞(图 13-50F);二是间质细胞,位于乳头内部或实性区,细胞小,圆形或多角形,界限清楚,胞质嗜酸或空亮。尽管这两种细胞的形态存在较大的区别,但研究表明二者为同一起源。另外,组织中还可可见较多的肥大细胞(图 13-50E),硬化区内可有胆固醇裂隙、慢性炎症、黄瘤细胞、含铁血黄素、钙化甚至骨化等。

两种细胞都表达 TTF-1 和 EMA,立方细胞表达广谱 CK、表面活性物质载体蛋白 A 或 B,而间质细胞表达 vimentin 和 TTF-1(图 13-50H~L)。

【鉴别诊断】硬化性血管瘤当中出现多核瘤巨细胞、“硬化型乳头(间质为无细胞性纤维化)”、深陷实性区内呈腺样分布的多角形细胞及呈梭形变异的间质细胞,需要与乳头状癌、类癌和贴壁生长为主型的肺癌及梭形细胞非上皮性肿瘤相鉴别。当瘤细胞呈实性空亮时,也需要与透明细胞肿瘤(转移性透明细胞癌、肺透明细胞癌、肺透明细胞肿瘤)相鉴别。



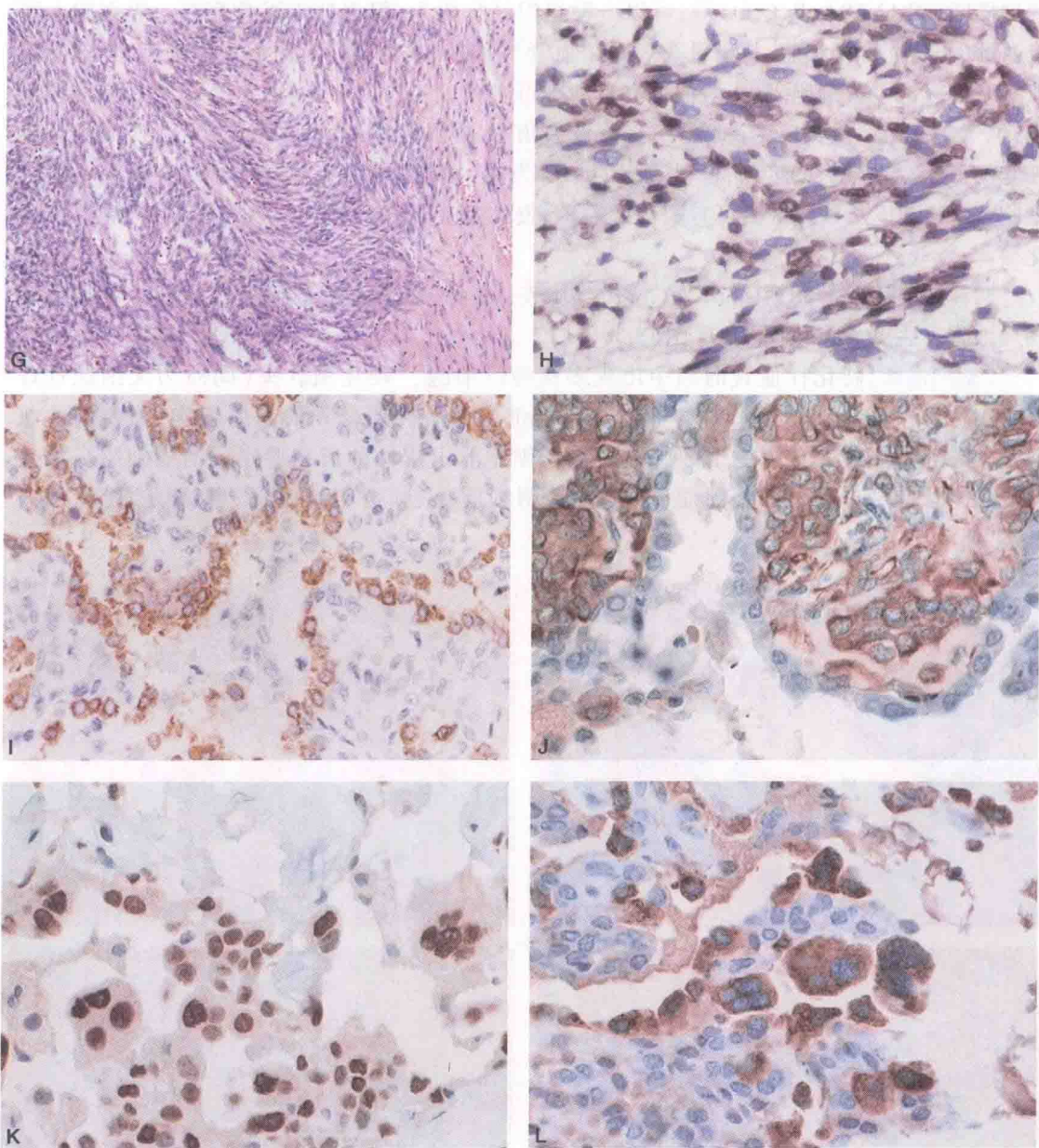


图 13-50 所谓硬化性血管瘤

乳头的表面、实性区内陷的腺样结构和“血管”内衬的细胞呈立方状(A、B、C),表达 CK(I)、TTF-1(K)和 SP-B(L),而间质内多角形细胞(J)表达 vimentin(H)和 TTF-1(K),表面立方细胞可融合成多核巨细胞(表达 TTF-1 和 SP-B),肿瘤间质(D)及乳头的间质可出现硬化(F),实性区内可有较多的肥大细胞(G,胞质含嗜碱性颗粒),多角形细胞可发生梭形变(E,表达 TTF-1)

(四) 肺内胸腺瘤

【诊断要点】肺内胸腺瘤(intrapulmonary thymoma)是起源于肺内异位的胸腺巢,组织学上与发生在纵隔的胸腺瘤相同的上皮性肿瘤(图 13-51)。瘤细胞呈上皮性,表达 keratin 和 EMA,而淋巴细胞表达 CD1 α 等。在诊断肺内胸腺瘤时应首先要排除纵隔胸腺瘤侵及肺的可能,其次是上皮为主的胸腺瘤要与肺癌和梭形细胞类癌相鉴别。

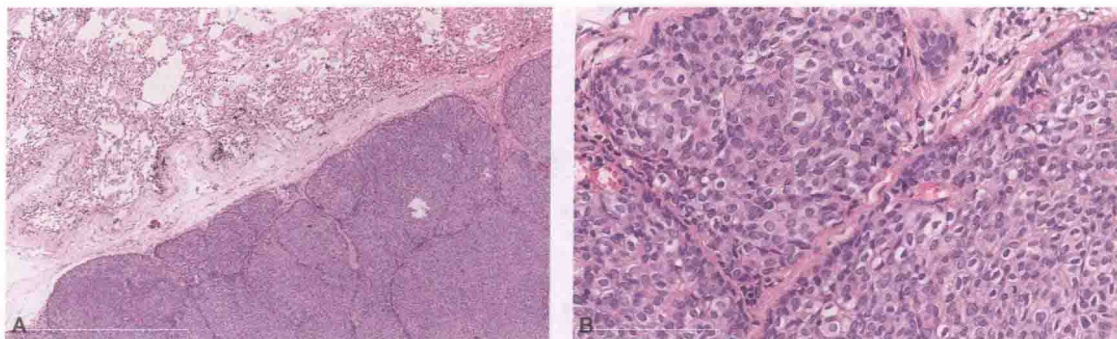


图 13-51 肺内胸腺瘤

A. 瘤组织呈结节状,有包膜;B. 瘤细胞呈上皮样,间质内有少量的淋巴细胞,符合 A 型胸腺瘤

第三节 非上皮组织肿瘤

一、良性软组织肿瘤

(一) 错构瘤

错构瘤(hamartoma)一般无症状,X线等影像学检查表现为肺内孤立的、界限清楚的结节。常位于外周,约10%发生于支气管腔内。

【诊断要点】镜下见分叶状成熟的软骨被其他间叶组织如软骨、脂肪、结缔组织和平滑肌围绕。可见陷入其中的呼吸道上皮(图13-52)。

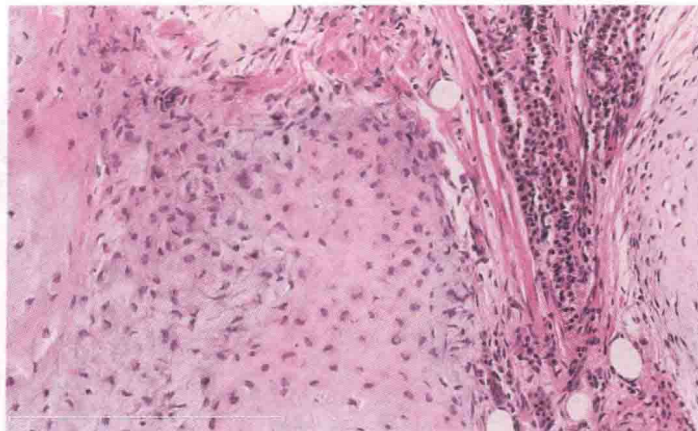


图 13-52 软骨型错构瘤

软骨为主型错构瘤见内陷呼吸上皮和平滑肌束

(二) 炎性肌成纤维细胞瘤

炎性肌成纤维细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor)是儿童最常见的支气管内间叶性病变。临床表现多样,症状和体征与受累部位有关。影像学上表现为边界规则的孤立肿块。病变通常局限,很少累及胸壁、纵隔或胸膜。复发和转移少见。

【诊断要点】圆形孤立的肿块,质韧,黄色或灰黄色,无包膜。镜下由胶原、炎症细胞和不等量向肌成纤维细胞分化的、温和的梭形细胞混合而成。梭形细胞排列成束状或席纹状结构,具有卵圆形核,染色质细,核仁不明显。细胞异型性不明显,核分裂不常见(图13-53)。浸润炎症细胞有淋巴细胞、浆细胞和组织细胞(包括Touton型巨细胞)。年轻患者浆细胞可能占主要成分,并可伴有淋巴滤泡。梭形细胞表达vimentin、SMA,少数表达desmin,不表达CD117、S-100和myoglobin。

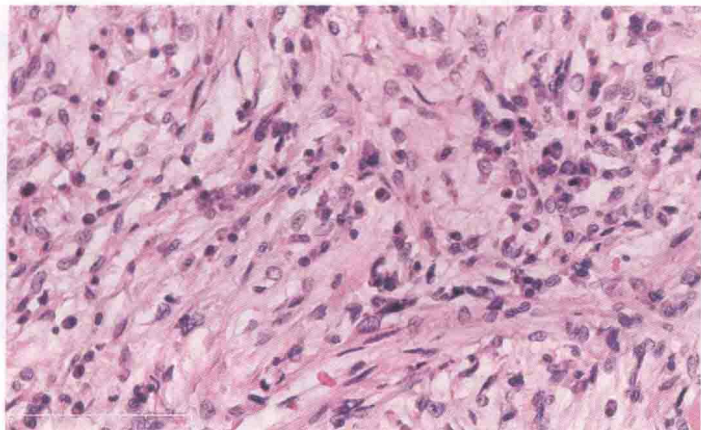


图 13-53 炎性肌成纤维细胞瘤

梭形细胞排列成束状,卵圆形核,其间可见较多的浆细胞浸润

(三) 透明细胞肿瘤

透明细胞肿瘤(clear cell tumor)可能是起源于血管周上皮样细胞的一种良性肿瘤,又称为“糖瘤”。多为外周孤立性的肿物,一般无症状。

【诊断要点】肿瘤界限清楚,孤立、实性,切面红褐色。肿瘤细胞含有大量糖原,因此胞质丰富、透明或嗜酸性。瘤细胞界限清楚,圆形或卵圆形。核大小不等,缺乏核分裂。坏死极少出现。薄壁窦样血管是其组织特征之一(图 13-54)。胞质 PAS 阳性反应。免疫组化 HMB45、S-100 阳性,而 CD34 和 CK 阴性。诊断透明细胞肿瘤时需除外转移性肾细胞癌(显示坏死和上皮标记阳性)、颗粒细胞瘤(S-100 阳性,但 HMB45 阴性)及转移性黑色素瘤,与透明细胞肉瘤等相鉴别。

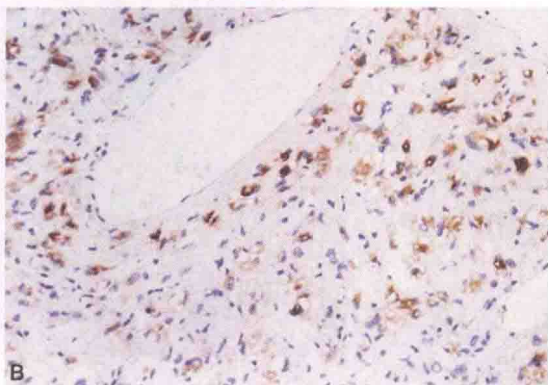


图 13-54 肺透明细胞肿瘤

瘤细胞呈实性排列,胞质透明,核小而温和,可见其间薄壁窦样血管(A),瘤细胞呈特征性的 HMB45 阳性(B)

(四) 孤立性纤维性肿瘤

【诊断要点】孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是与脏层胸膜相连的胸膜下肿物,常累及脏层胸膜。圆形或椭圆形,单发或多个结节,直径小于 8cm,切面呈纤维状或漩涡状。镜下见由梭形细胞构成的细胞密集区与富含胶原的细胞稀疏区混杂存在,瘤细胞可排列成束状、车辐状或血管周细胞瘤样,核卵圆形,染色质细,胞质少。瘤细胞无异型性和坏死。瘤细胞表达 vimentin、CD34、BCL-2 和 CD99,而 keratin 为阴性。

恶性孤立性纤维性肿瘤则胶原纤维少或无,瘤细胞密集、异型性明显,核分裂易见(>4 个/10HPF),并有坏死。需与弥漫性恶性间皮瘤(瘤细胞表达 keratin)等鉴别。



(五) 平滑肌瘤及平滑肌瘤病

平滑肌瘤(leiomyoma)比较少见。发生在支气管内的平滑肌瘤约占45%,可引起支气管堵塞的相关症状。其表面常被覆假复层纤毛柱状上皮。肺内及支气管的平滑肌瘤在大体、镜下及免疫组化与发生在其他部位的平滑肌瘤相同。

平滑肌瘤病(leiomyomatosis)是发生于肺内或胸膜的一种多发性平滑肌源性的肿瘤,因该病多见于女性且多数有子宫平滑肌瘤的病史,故有人将肺多发性平滑肌瘤病称之为良性转移性平滑肌瘤。但到目前为止,该肿瘤到底是由于对雌激素反应所导致的多发性平滑肌原位增生结节,还是源于子宫良性转移性平滑肌瘤在肺部的表现,尚无定论。患者常有咳嗽、呼吸困难。瘤体虽界限清楚但无包膜。鉴别诊断包括伴有明显平滑肌成分的错构瘤、平滑肌肉瘤、转移性高分化平滑肌肉瘤及淋巴管平滑肌瘤病等。

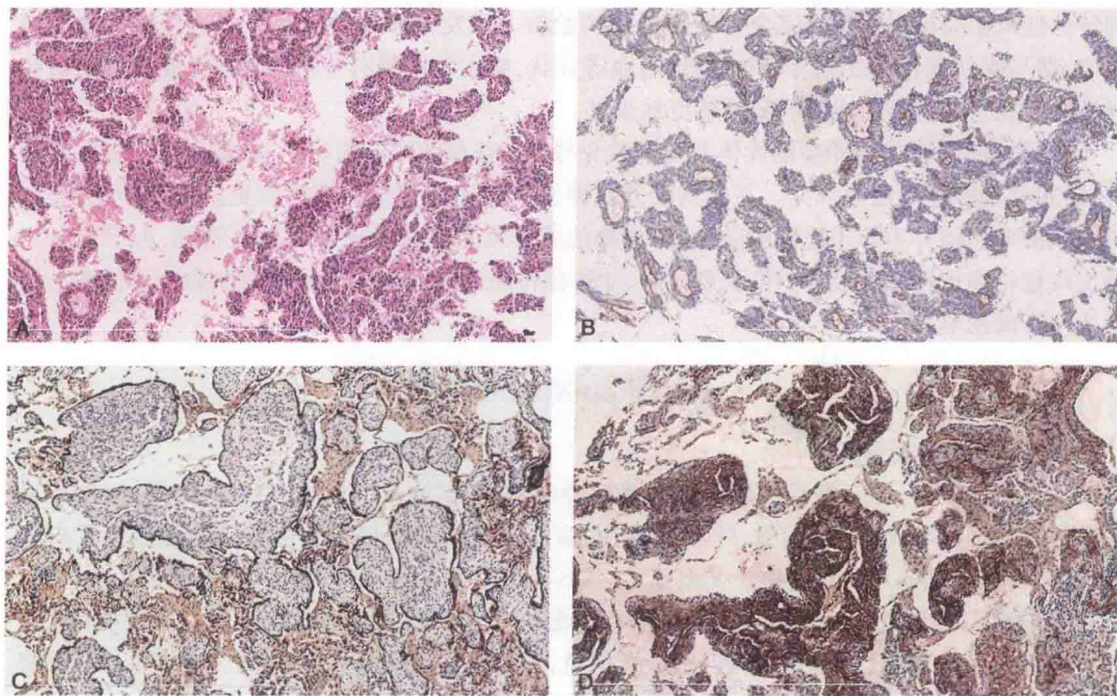
(六) 淋巴管平滑肌瘤病

肺的淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis)可能也是起源于血管周上皮样细胞的一种良性肿瘤,是一种类似于不成熟的短梭形平滑肌细胞在间质中的广泛浸润。最常发生在生育期年龄的女性,其发生与结节性硬化征和肾血管平滑肌脂肪瘤有关。临床上患者可出现呼吸困难、咳嗽、咯血和乳糜性胸腔积液,影像学表现出弥漫性网状浸润和囊性病变。

【诊断要点】早期可为几个散在的囊肿样病变,晚期则为双肺弥漫蜂窝状改变。病变特点是多数大小不等的囊及周围不成熟的平滑肌细胞增生。增生的梭形、短梭形或较圆形的上皮样瘤细胞混杂成斑块样或结节样(图13-55)。瘤细胞表达actin-SM、desmin、vimentin和HMB45,尤其是当HMB45染色阳性时对该肿瘤的诊断是高度特异和敏感的。肺的淋巴管平滑肌瘤病应与良性转移性平滑肌瘤病相鉴别,后者虽然也可能形成囊,但结节常较大,且不伴有乳糜性胸腔积液,瘤细胞不表达HMB45。

(七) 脑膜瘤

【诊断要点】肺内脑膜瘤(meningioma)非常罕见,常为无症状的位于肺周边部的孤立性结节,组织学改变与发生在脑膜处的脑膜瘤类似(图13-56)。瘤细胞表达CK、EMA和vimentin。



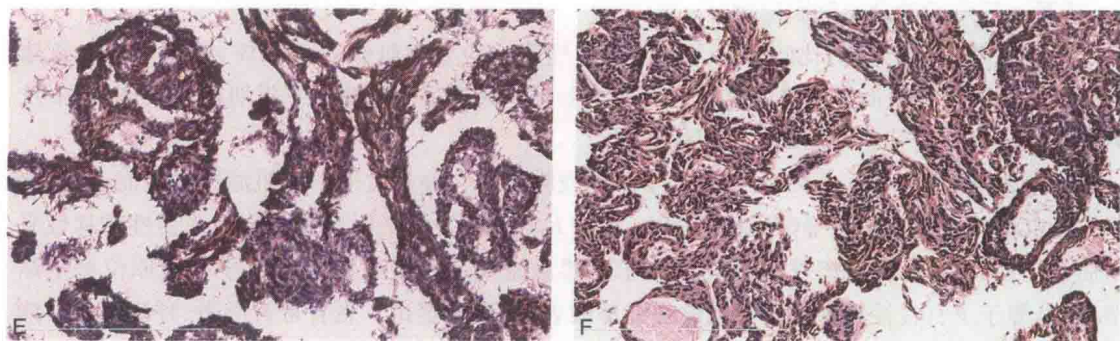


图 13-55 淋巴管平滑肌瘤病

HE 染色可见肺结构破坏,由短梭形或上皮样平滑肌细胞围绕成散在大小不等的结节,其内可见大小不等的小囊(A),CD34 见囊内衬细胞阳性(B),瘤细胞结节表面见 CK 阳性细胞(C),瘤细胞 HMB45(D)、actin-SM(E)和 desmin(F)阳性

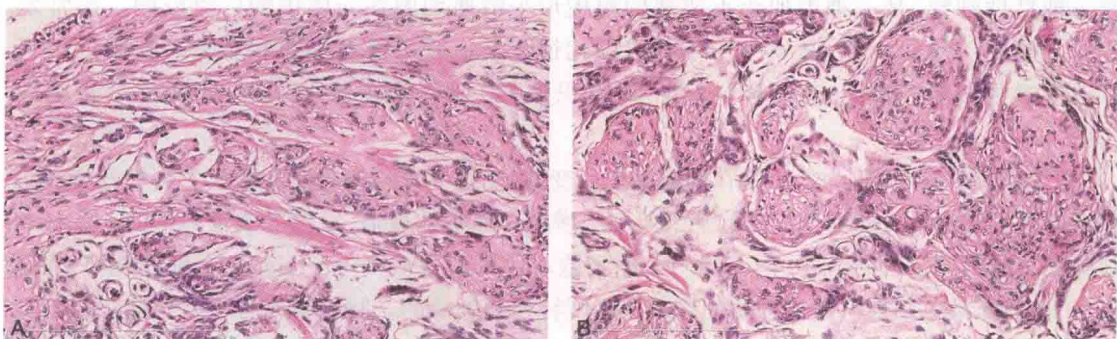


图 13-56 肺内脑膜瘤

呼吸上皮(A)见上皮样的瘤细胞排列成漩涡状结构(B)

(八) 肺内畸胎瘤

肺内的畸胎瘤(teratoma)极为罕见,在确定肺内畸胎瘤的诊断时,首先要除外性腺和非性腺(卵巢、睾丸、纵隔等)部位的畸胎瘤转移至肺的可能。认真了解病史非常重要,因为经过化疗后的转移性畸胎瘤可以表现出完全分化的良性畸胎瘤。原发于肺内的畸胎瘤多为囊性的良性畸胎瘤,常与支气管相通。患者可有咳嗽、咯血等症状,咳出物中带有豆渣样物或毛发被视为最特异性的症状。肺内的不成熟畸胎瘤就更加少见。

【诊断要点】肺内畸胎瘤的大体及镜下改变与其他部位的畸胎瘤相同,除见角化和皮肤附件外,胰腺和胸腺组织最为常见。不成熟成分以神经组织和软骨组织最为常见。应该指出的是,不成熟的畸胎瘤并不等于恶性畸胎瘤,不成熟的成分虽然被认为预示着恶性潜能,但只有其细胞出现包括病理性核分裂在内的异型性时,才被称作恶性畸胎瘤。不成熟畸胎瘤和恶性畸胎瘤常为实性畸胎瘤。

二、恶性软组织肿瘤

(一) 胸膜肺母细胞瘤

为罕见的、多发生于婴幼儿的胚胎性恶性肿瘤,发病年龄1~12岁,无性别优势,约25%有家族性。主要症状为发热、咳嗽、呼吸困难、胸痛。影像学改变呈现单侧或双侧局限性含气囊肿,囊内有较宽间隔和实性肿块。I型预后好,五年生存率80%~90%,II型、III型预后差。

【诊断要点】肿物为囊性或囊实性。组织学分三型。I型:完全囊性型,为多囊性结构。良性呼吸上皮出现恶性原始小细胞,呈带样聚集,可出现横纹肌母细胞分化。小的原始软骨岛和透明分隔的基质是特征。II型:多囊性伴实性结节型,即在囊性基础上出现实质性区域,该区



域未分化的原始细胞片状生长,可见横纹肌肉瘤或梭形细胞肉瘤成分。Ⅲ型:完全呈实性,可见间变性未分化肉瘤样成分,包括横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、血管肉瘤成分等。瘤细胞 vimentin 阳性,依据分化方向不同表达 desmin、MyoD1、S-100。不表达 EMA、CK、CD99。

(二) 恶性黑色素瘤

【诊断要点】肺原发的黑色素瘤极其罕见,大多发生于支气管内,而外周的孤立性黑色素瘤通常是转移性的。诊断肺原发黑色素瘤的标准包括:伴有邻近支气管上皮的交界性痣样病变或 Paget 样病变,并在诊断前既往无其他部位的黑色素瘤病史。事实上,在诊断时详细询问病史和必要的体检对于排除转移性黑色素瘤的可能也是很重要的。肺原发黑色素瘤的组织结构和细胞形态与发生在其他部位的恶性黑色素瘤是一样的。瘤细胞表达 S-100、melanoma A 和 MHB45。除要排除转移性黑色素瘤外,与伴有色素性的支气管类癌也要进行鉴别,后者 CK 阳性。

(三) 其他肺原发性软组织肿瘤

肺原发性软组织肿瘤(包括肉瘤等),如上皮样血管内皮瘤、血管肉瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性孤立性纤维性肿瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、恶性黑色素瘤、Ewing 肉瘤等,参见相关章节。

第四节 淋巴组织肿瘤和瘤样病变

一、黏膜相关淋巴组织(MALT)型边缘区 B 细胞淋巴瘤

【诊断要点】MALT 淋巴瘤是发生于肺内最常见的淋巴瘤。受累肺组织显示实变的肿块,黄色或奶油色。是由类似单核样的具有一定异型性的小淋巴细胞构成,可见散在的免疫母细胞或中心母细胞,可有浆细胞分化(图 13-57)。典型的病变可见肿瘤细胞浸润到支气管黏膜上皮,形成淋巴上皮病变。免疫组化显示 CD20、PAX-5 和 CD79α 阳性。肿瘤细胞通常也表达 BCL-2。CK 染色显示上皮阳性。增殖指数通常较低(Ki-67<10%)。

学
习
笔
记

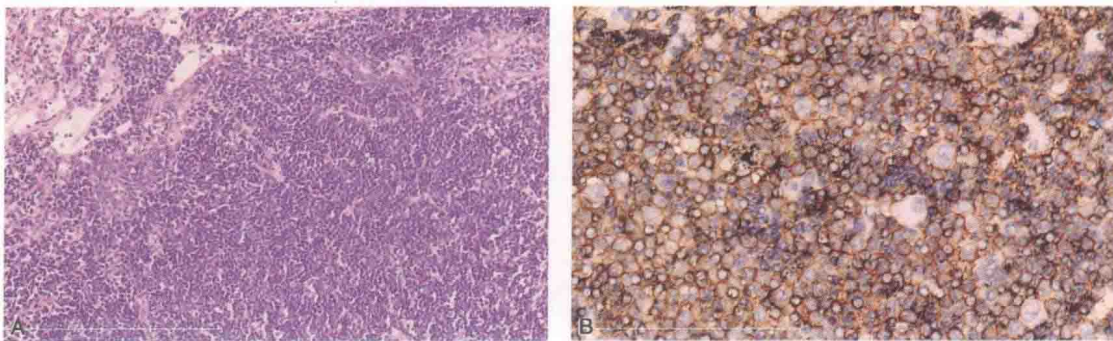


图 13-57 肺黏膜相关淋巴瘤

单核细胞样的小淋巴细胞弥漫增生并向肺组织内浸润(A),CD20 弥漫阳性,其内可见少量大的母细胞(B)

二、肺原发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

【诊断要点】患者表现为咳嗽、咯血和呼吸困难。影像学表现为实性和多发性肿块。肿瘤由弥漫成片的大的、母细胞性淋巴样细胞构成,浸润肺实质。常见血管浸润和胸膜受累,常有坏死。免疫组化显示肿瘤细胞表达全 B 抗原(CD20、CD79α)。

肺的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤需要与大细胞或小细胞性未分化癌、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和少见的生殖细胞肿瘤等相鉴别。应用 CK、PLAP、CD3、CD20、CD30、ALK1、CD15、



CD45 和 EMA 免疫组化组合通常可以鉴别开。与纵隔大 B 细胞淋巴瘤浸润到肺的鉴别,主要是通过了解临床病史,尤其是纵隔有无肿物等进行区分。

三、淋巴瘤样肉芽肿病

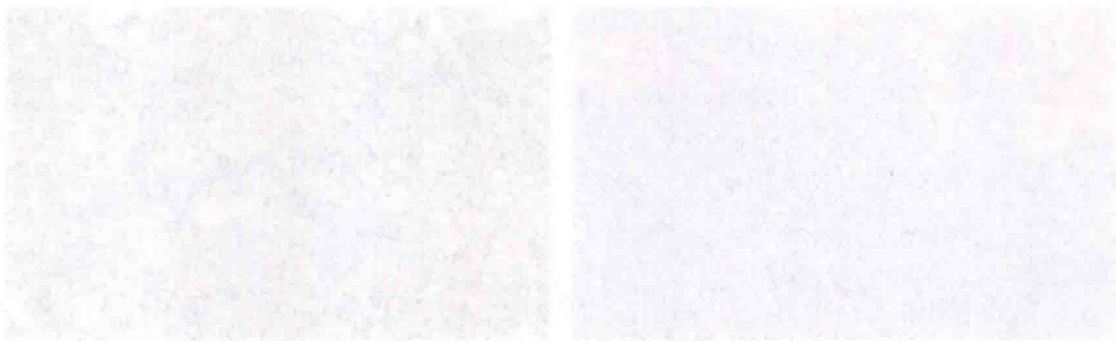
【诊断要点】本病多见于中年人或免疫抑制的患者。大多数患者有双侧外周性的肺内结节。镜下呈结外血管中心性和血管破坏性淋巴增生性病变。由不典型的、显现 EBV 感染的多形性 B 细胞浸润和大量反应性 T 细胞混合。本病可以进展为 EBV 阳性的富于 T 细胞的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。基于 EBV 感染性不典型大细胞的数量,将其分为:1 级少于 5 个/HPF,无坏死;2 级 5~20 个/HPF,伴灶状坏死;3 级为 20 个/HPF 以上,片状坏死,相当于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

组织学上与具有血管中心性和多形性外周 T 细胞淋巴瘤非常相似,有时也与鼻型 NK/T 相似,因此辨别具有异型性的大细胞是 T 细胞源性还是 B 细胞源性非常重要。

第五节 转移性肿瘤

肺的转移性肿瘤比较常见,按最常见的来源相对频率依次为:乳腺、结肠、胃、胰腺、肾、黑色素瘤、前列腺、肝、甲状腺、肾上腺、男性生殖器官、女性生殖器官。大体多表现为位于肺表面、多发、散在、圆形、界限清楚的肿物。免疫组织化学是区分原发性和转移性肺肿瘤的有价值的手段(如 TTF-1、SPA、CK7、CK20)。贴壁生长有助于肺原发性肿瘤的判定。

(王恩华)



第十四章 心脏、纵隔及胸膜疾病

第一节 心 脏

心脏包括心包、心肌、内膜和瓣膜,位于中纵隔。心脏分为左右心房和左右心室,心房和心室的构成由外向内为心外膜(心包的壁层)、心肌和心内膜,心肌为富含糖原的横纹肌,心肌纤维互相连接形成致密的网状结构,心瓣膜是心内膜向心腔折叠而形成的瓣状结构。心包分为壁层(纤维膜即心外膜)和脏层(浆膜),心包被覆单层间皮细胞,形成心包腔。心脏的原发性肿瘤实属罕见。最常见的心脏原发性肿瘤是心脏黏液瘤,但是在婴幼儿和儿童,最常见的是心脏横纹肌瘤。原发性心脏恶性肿瘤更是极为罕见,尤其是在婴幼儿和儿童,血管肉瘤是最常见的原发性心脏恶性肿瘤。

一、心包囊肿

心包囊肿(pericardial cyst)不多见,通常位于前纵隔的胸膜横膈角处,又名胸膜膈角囊肿。一般连于心包和前胸壁之间,有时借纤维蒂附于心包外。大体上,常为壁薄、大小不一的单房囊肿,内含清亮液体。镜下囊壁被覆单层扁平细胞,囊壁无平滑肌纤维。

二、心脏黏液瘤

心脏黏液瘤(cardiac myxoma)是最常见的心脏原发性肿瘤,绝大部分起源于心房,尤其是左心房靠近卵圆窝的位置。

【诊断要点】大体观,为分叶状肿物,部分呈球形。色灰白,可伴出血改变。质软、脆,呈凝胶状外观。镜下可见由大量黏液样基质和散在的梭形或星芒状肿瘤细胞组成。瘤细胞常围绕仅被覆内皮细胞的血管排列,其周围出现大范围的黏液晕环,与周围浓密嗜酸的基质形成明显反差(图 14-1)。瘤细胞也可小巢状或单个散在排列。需强调的是核分裂象极其罕见。在心脏黏液瘤,间质出血非常常见,出现含铁血黄素吞噬细胞聚集和铁、钙包被的纤维结缔组织结节



图 14-1 心房黏液瘤

瘤细胞常围绕仅被覆内皮细胞的血管排列,其周围出现黏液晕环,与周围浓密的嗜酸基质形成明显反差



(Gamma-Gandy 小体)。钙化偶可非常广泛,以致整个瘤体变成钙化团块。另外少部分心脏黏液瘤可出现腺样结构(约5%),被覆上皮从扁平到柱状不等。

心脏黏液瘤偶可复发。手术切除不干净或肿瘤破裂种植可以导致复发。年轻人的复发性黏液瘤好像都有家族性倾向,研究认为它是所谓“黏液瘤综合征”(Carney 综合征或 Swiss 综合征)之多中心性病变的一部分。

【鉴别诊断】发生于成年人的少量复发病例的原发病变可能是软组织肉瘤的黏液型,常常存在多形性细胞灶性聚集、核分裂象、坏死和广泛血管增生,这些在心脏黏液瘤是绝对看不到的。

三、横纹肌瘤

横纹肌瘤(rhabdomyoma)是最常见的小儿心脏良性原发肿瘤。常伴发结节性硬化症,后者是一种高突变率的常染色体显性遗传疾病。心脏横纹肌瘤可以自发性完全消退,因此当婴幼儿被发现心腔内肿物时(此年龄段黏液瘤罕见),若无心源性症状时,应当随诊观察而不必着急手术。

【诊断要点】肿瘤为单发或多发的白色或灰白色结节,结节界限清楚,无包膜。瘤体从数毫米到数厘米不等,有的甚至充满整个心腔。大多发生于心室。特征性的组织学形态可见肿胀的肌细胞呈无序状排列,细胞核连同细胞质团悬挂于细胞中央,呈“蜘蛛样”形态(spider cell)。瘤细胞内因含有糖原而呈空泡状,PAS 染色可突出显示。间质成分大都稀少,部分病变可见细胞坏死后钙化,且年龄越大钙化越普遍。免疫组化结果与正常心肌相似,电镜观察也进一步证实了瘤细胞肌源性性质。

第二节 纵 隔

纵隔是人体一个极为重要的解剖部位,介于左、右两侧胸膜腔之间,前连胸骨和部分肋软骨,后达脊柱;上起胸廓入口,下达横膈。通常以胸骨至第4、5 胸椎间的连线为界,将纵隔分成上、下两部分:①上部:称上纵隔或颈部纵隔,内有胸腺、气管、食管、大血管、胸导管、神经及淋巴结等。②下部:称纵隔下部或下纵隔,又分为前纵隔、中纵隔、后纵隔。前纵隔介于胸骨和心包前层之间,含有淋巴结、纤维结缔组织和残余胸腺;中纵隔又称肺门纵隔,位于食管前和前、后两层心包之间,内有心脏(心及心包)、肺动脉、肺静脉、气管分叉部、膈神经及淋巴结等;后纵隔位于后层心包、横膈与脊柱之间,为不规则的三角形腔隙,内有胸主动脉、奇静脉、半奇静脉、食管、胸导管和左、右迷走神经及淋巴结等结构。

纵隔包含较多脏器及多种组织成分,其发病种类包括组织或器官的发育异常、炎症和多种组织来源的肿瘤。虽然纵隔原发性肿瘤种类繁多,但与其解剖和组织发育相关,大多数病变都具有在某一特定部位好发的倾向,认识到这些部位与病变可能的关系,有助于我们更好地鉴别各种病变(表 14-1)。

一、纵隔囊肿

(一) 囊肿(非胸腺性)

纵隔囊肿(cysts of the mediastinum)中的囊肿(非胸腺性)(cysts other than thymic)为纵隔常见病变,发病率仅次于畸胎瘤和神经源性肿瘤。纵隔囊肿种类繁多(表 14-2),大多属于先天发育异常。包括支气管源性囊肿,消化道源性囊肿,如胃囊肿、胃肠囊肿、食管囊肿,以及心包囊肿和囊性淋巴管瘤等。其中支气管囊肿和心包囊肿较常见。部位上,心包囊肿位于前纵隔,而支气管囊肿、食管囊肿和胃肠囊肿位于后纵隔。囊壁和被覆上皮决定了囊肿的名称,如支气管囊肿壁与正常支气管壁一样内衬纤毛柱状上皮,囊壁内含结缔组织、平滑肌和软骨成分,也可有黏液腺。



表 14-1 成人纵隔不同部位常见病变

上纵隔	1. 胸腺瘤和胸腺囊肿 2. 淋巴瘤 3. 甲状腺病变 4. 甲状旁腺腺瘤		
下纵隔	前纵隔	中纵隔	后纵隔
	1. 胸腺瘤和胸腺囊肿 2. 生殖细胞肿瘤 3. 甲状腺病变 4. 甲状旁腺腺瘤 5. 淋巴瘤 6. 副神经节瘤 7. 血管瘤	1. 心包囊肿 2. 支气管源性囊肿 3. 淋巴瘤	1. 神经源性肿瘤 2. 胃肠囊肿

表 14-2 纵隔囊肿和囊性病变

支气管源性囊肿	甲状旁腺囊肿
肠重复(前肠)囊肿	甲状舌管囊肿
心包(体腔)囊肿	动脉瘤性骨囊肿(胸壁)
包虫性囊肿	多房性胸腺瘤
胸导管囊肿	囊性胸腺瘤
胰腺假性囊肿	囊性腺瘤样瘤
米勒管囊肿	胸膜肺母细胞瘤(Ⅰ或Ⅱ型)
神经与原肠囊肿	囊性畸胎瘤

(二) 胸腺囊肿

胸腺囊肿(thymic cyst)是单房性囊肿,壁薄,半透明。囊壁内衬扁平、立方和柱状上皮(可有纤毛),偶见非角化的鳞状上皮,纤维囊壁组织通常缺乏炎症,并可见胸腺组织。此囊肿也常发生于颈部。多房性囊肿很可能是一种继发的反应性病变,囊壁总是伴有炎症和纤维化,可有胆固醇沉积并伴异物巨细胞反应。囊壁内衬扁平、立方和柱状上皮,鳞状上皮比单房性囊肿更常见(图 14-2)。偶尔上皮高度反应而出现假上皮瘤样增生。少见情况,囊肿内衬上皮可以发生胸



图 14-2 胸腺多房性囊肿

囊壁内衬纤毛柱状上皮,区域鳞状上皮化,囊壁伴明显炎症



腺瘤、胸腺癌及类癌等肿瘤。

在诊断胸腺囊肿时,必须知道发生在纵隔的结节硬化型霍奇金淋巴瘤和精原细胞瘤约半数伴有胸腺多房性囊肿,有时囊肿非常明显以至于漏诊这些肿瘤。另外,胸腺发生的各种肿瘤均可伴有囊肿(图 14-3)。因此胸腺多囊性改变时,应仔细检查实性区域和增厚的间隔,排除其他肿瘤。

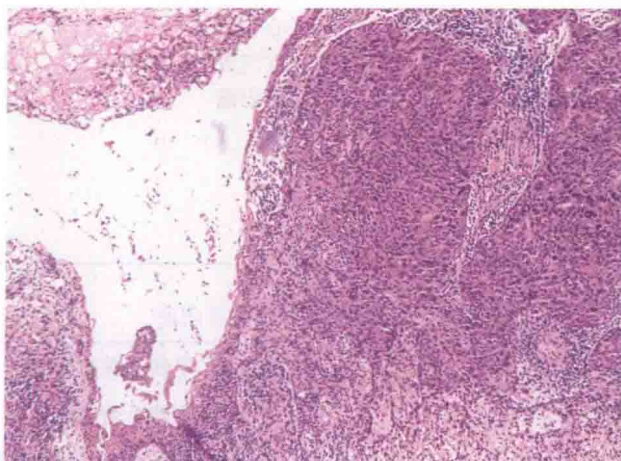


图 14-3 胸腺癌伴胸腺多房性囊肿

二、胸 腺 瘤

学
习
笔
记

胸腺瘤(thymoma)是发生自胸腺上皮细胞的肿瘤,伴有不同数量的反应性淋巴细胞及淋巴母细胞为特征。根据肿瘤细胞的形态和反应性淋巴细胞的数量,胸腺瘤的 WHO 组织学类型可分为 A 型、AB 型、B1、B2 和 B3 型。组织学类型与临床侵袭性相关,并按 A 型<AB 型<B1 型<B2 型<B3 递增,也就是生物学行为呈侵袭性逐步增加(表 14-3)。

表 14-3 WHO 胸腺肿瘤的组织学分类及临床特征

类型	胸腺瘤百分比	浸润百分比	分期(恶性程度)	镜下特征
A	约 10%	10%	I、II 期(很低) III 期(低)	梭形或椭圆形肿瘤细胞弥漫或血管外皮瘤样排列,淋巴细胞缺乏
B1	17.5%	45%	I、II 期(很低) III 期(低)	与正常胸腺皮质相似,由大量未成熟的 T 淋巴细胞和散在的上皮细胞组成,伴或不伴胸腺小体
B2	26%	70%	I 期(低) II、III 期(中)	形成小叶状结构,小叶内大多边形上皮细胞由丰富的未成熟 T 淋巴细胞分隔
B3	16%	85%	I 期(低) II、III 期(中)	形成小叶状结构,小叶内大多边形上皮细胞巢状或条索状排列伴极少量淋巴细胞;当出现轻度细胞不典型时,易与胸腺癌混淆
AB	27.5%	40%	I、II 期(很低) III 期(低)	形成小叶状结构,由 A 型(少淋巴细胞)和 B 型(富于淋巴细胞)混合组成,后者上皮细胞较小呈梭形或椭圆形;A 型和 B 型比例可以相仿或明显以一种成分为主

胸腺瘤可以发生于任何年龄,但绝大多数发生于成人,儿童罕见。常见部位是前上纵隔。胸腺瘤可以伴发许多系统性疾病,如重症肌无力、红细胞发育不全、获得性低丙种球蛋白血症、



甲状腺炎、类风湿关节炎、Sjögren 病和系统性红斑狼疮等。其中重症肌无力最常见,占胸腺瘤患者的 30%~45%。重症肌无力的发生率在胸腺瘤的不同组织类型中不同:A 型或 AB 型胸腺瘤约 15%,B1 型约 40%,而 B2 和 B3 型约 50%。但红细胞发育不全和获得性低丙种球蛋白血症却较常见于 A 型胸腺瘤患者。

胸腺瘤的首选治疗是手术切除。对于包膜完整的胸腺瘤,不管镜下组织类型如何,完整切除已足够。对于浸润性胸腺瘤(包括穿透纤维包膜的镜下微小浸润和邻近组织的广泛浸润),完整切除后需辅以术后放疗和(或)化疗。

【诊断要点】大体观,典型的胸腺瘤大部分或完全实性,被覆厚薄不等的纤维性包膜。切面白色纤维带分隔肿瘤,形成特征性的小叶状结构或称为拼图样结构。肿瘤组织伴囊肿、出血和钙化亦常见。有时可见包膜和(或)周围组织及器官侵犯。镜下,胸腺瘤由肿瘤性上皮成分和反应性淋巴细胞组成,并出现一种或多种器官样特征:小叶结构、血管周围间隙、髓质分化和出现不成熟的 T 淋巴细胞是诊断胸腺瘤的最重要依据。小叶结构在低倍镜下具特征性,肿瘤组织被厚薄不均的无细胞性纤维组织分割,形成大小不一的小叶,呈拼图样。血管周围间隙由肿瘤性上皮细胞环绕薄壁血管形成,其间为一个环状腔隙。腔隙内充满蛋白性液体,并见小淋巴细胞和红细胞漂浮。髓质分化类似于正常胸腺的髓质部分,常出现在富于淋巴细胞的胸腺瘤中(如 B1 型)。其内淋巴细胞(TdT 阴性)排列比较松散,镜下为境界清楚的淡染区域。免疫组化观察,胸腺瘤上皮细胞表达角蛋白,不表达 CD5 和 CD117(胸腺癌常表达)。A 型胸腺瘤上皮细胞可表达 CD20。大多数胸腺瘤表达 BCL-2 和 TP53,并且在侵袭性肿瘤中表达似乎更强。反应性淋巴细胞大多 TdT 阳性,淋巴滤泡和髓质分化区阴性。

(一) A 型胸腺瘤

A 型胸腺瘤(type A thymoma)的发生率约占所有胸腺瘤的 10%。低倍镜下小叶结构不明显。由温和的梭形或卵圆形上皮细胞组成,伴少量或不伴淋巴细胞(图 14-4)。肿瘤细胞可形成没有中央腔隙的玫瑰花环样结构(如存在中央腔隙,则可能为胸腺类癌)、腺样结构(常位于肿瘤周边)和血管外皮瘤样结构。血管周围间隙少见。免疫表型上,肿瘤细胞表达 CK20 外的其他细胞角蛋白,局灶表达 CD20。不表达 CD5,低表达 TP53 和 Ki-67。反应性 T 淋巴细胞大多髓质分化,为 TdT 阴性 T 细胞。

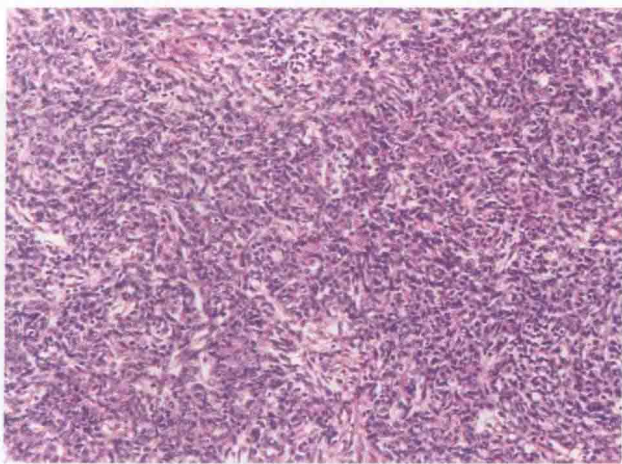


图 14-4 A 型胸腺瘤

由温和的梭形或卵圆形上皮细胞组成,伴少量淋巴细胞

(二) AB 型胸腺瘤

AB 型胸腺瘤(type AB thymoma)的发生率约占所有胸腺瘤的 27.5%。通常小叶结构清楚。同时存在缺乏淋巴细胞的 A 型胸腺瘤与富于淋巴细胞的 B 型胸腺瘤,两者比例可以变化非常



大。两种成分可以互相分隔存在,也可以互相混合存在。后一情况常见 A 型成分形成“细胞间隔”(与无细胞性纤维带不同)穿插于 B 型成分间(图 14-5A)。B 型成分上皮细胞胞核小,圆形、卵圆形或梭形,核仁不清楚,与 B1 或 B2 型不同。B 型成分淋巴细胞罕见髓质分化区,多为 TdT 阳性 T 细胞,这与 A 型成分明显不同(图 14-5B)。血管周围间隙偶尔可见。AB 型胸腺瘤上皮细胞角蛋白表达类似 A 型,在 A 型区和 B 型区均见 CD20 阳性肿瘤细胞,TP53 和 Ki-67 呈低表达。

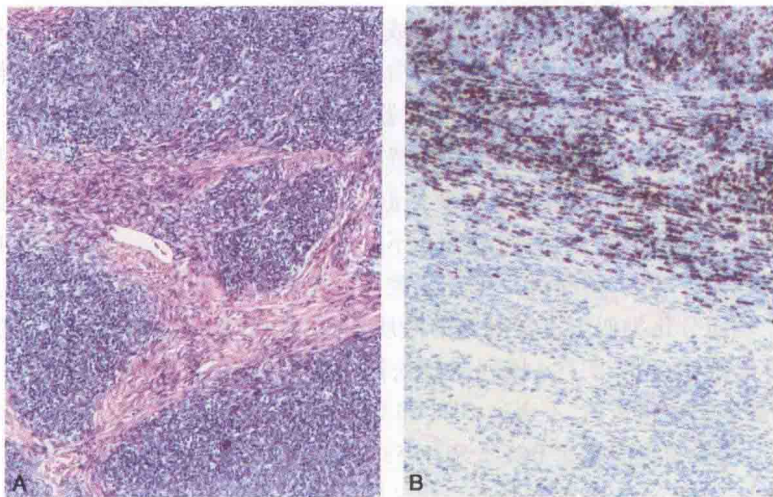


图 14-5 AB 型胸腺瘤

A. A 型成分形成细胞间隔穿插于 B 型成分间;B. B 型成分(上)淋巴细胞 TdT 大多阳性与 A 型(下)形成明显对比

(三) B1 型胸腺瘤

B1 型胸腺瘤(type B1 thymoma)的发生率约占所有胸腺瘤的 17.5%。一种类似正常胸腺的肿瘤,小叶结构清楚,由无细胞性纤维带分隔。B1 型胸腺瘤拥有最丰富的淋巴细胞成分和不明显的肿瘤性上皮。上皮细胞卵圆形,核圆,伴有小核仁,有时细胞大且核仁明显。需要注意的是,B1 型胸腺瘤肿瘤性上皮细胞散在分布,不形成集团状。丰富密集的淋巴细胞内可见明显的髓质分化区(图 14-6)。血管周围间隙常见,但是不如 B2、B3 型多见。

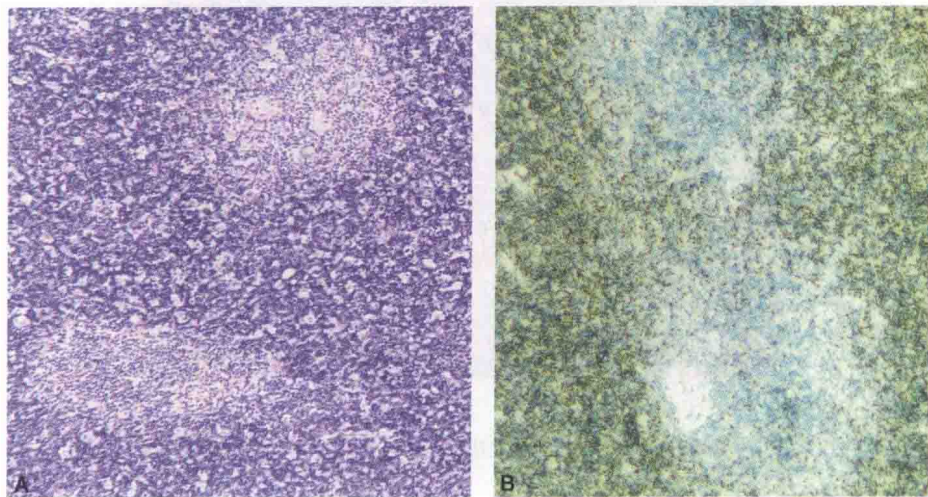


图 14-6 B1 型胸腺瘤

A. 丰富密集的淋巴细胞内可见明显淡染的髓质分化区;B. 髓质分化区内主要由 TdT 阴性的较成熟 T 细胞组成



(四) B2 型胸腺瘤

B2 型胸腺瘤 (type B2 thymoma) 的发生率约占所有胸腺瘤的 26%。小叶结构清楚,由无细胞性纤维带分隔。由明显可见的上皮样肿瘤细胞和淋巴细胞组成,此型肿瘤性上皮细胞为较多量散在或团簇状排列的大多角形上皮细胞,瘤细胞呈空泡状核且核仁明显。间质淋巴细胞丰富,血管周围间隙常见。上皮细胞常常围绕血管周围间隙或在纤维间隔附近呈栅栏状排列(图 14-7)。髓质分化区不明显。约 20% 的病例伴有 B3 型胸腺瘤区域,应归为混合性 B2/B3 胸腺瘤。血管周围间隙或纤维间隔可以出现伴有生发中心的淋巴滤泡时往往伴有重症肌无力症状。肿瘤细胞表达 CK20 外的其他细胞角蛋白。不表达 CD5、CD20、EMA。反应性 T 淋巴细胞多为 TdT 阳性 T 细胞。

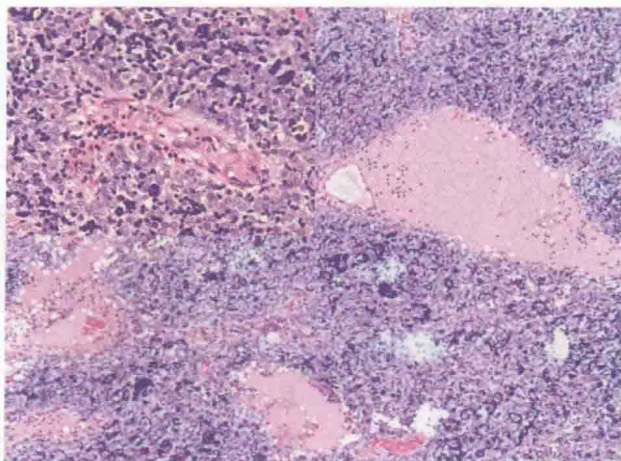


图 14-7 B2 型胸腺瘤

上皮细胞散在或团簇状排列,胞核空泡状且核仁明显,间质淋巴细胞丰富。上皮细胞常常围绕血管周围间隙呈栅栏状排列(左上)

(五) B3 型胸腺瘤

B3 型胸腺瘤 (type B3 thymoma) 的发生率约占所有胸腺瘤的 16%。小叶结构清楚,由无细胞性纤维带分隔。主要由呈片状生长的上皮性肿瘤细胞组成,伴有少量淋巴细胞。多数病例中,上皮性瘤细胞核折叠皱缩,核仁不明显,瘤细胞比 B2 型小(图 14-8)。血管周围间隙常见。



图 14-8 B3 型胸腺瘤

上皮细胞片状生长显示鳞状上皮特征,胞核折叠皱缩,核周空亮似挖空细胞。血管周围间隙常见



上皮细胞常常围绕血管周围间隙或在纤维间隔附近呈栅栏状排列。髓质分化区不明显。肿瘤细胞表达 CK20 外的其他细胞角蛋白。不表达 CD5、CD20。与 B2 型相比, B3 型瘤细胞局灶表达 EMA。反应性 T 淋巴细胞多为 TdT 阳性 T 细胞。

(六) 伴淋巴样间质的微结节型胸腺瘤

伴淋巴样间质的微结节型胸腺瘤(micronodular thymoma with lymphoid stroma)是一种罕见胸腺瘤。由丰富的淋巴细胞间质分隔散在的上皮结节为特征,上皮成分似 A 型胸腺瘤,淋巴细胞间质常含生发中心滤泡。与 AB 型胸腺瘤不同,微结节型胸腺瘤的淋巴细胞间质不含上皮细胞。免疫表型:上皮细胞不表达 CD20,淋巴细胞多数为 CD20 阳性的 B 细胞,成熟与不成熟的 T 细胞都存在(图 14-9)。

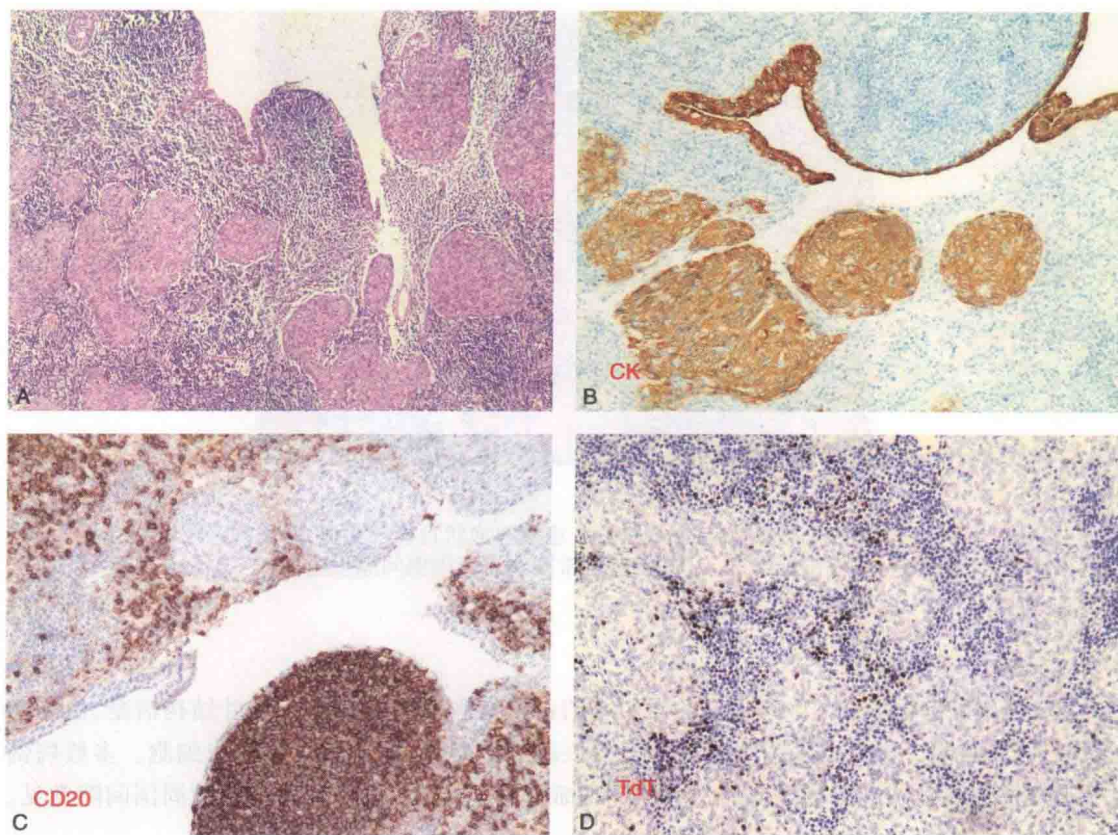


图 14-9 微结节型胸腺瘤

丰富的淋巴细胞间质内散在上皮结节(A),上皮成分 CK 阳性(B),形态似 A 型胸腺瘤但不表达 CD20,淋巴细胞多为 CD20 阳性细胞(C),TdT 阳性不成熟 T 细胞较少(D)

三、胸 腺 癌

胸腺癌(thymic carcinoma)是一种胸腺上皮性肿瘤(即 C 型胸腺瘤),且具有明显的恶性细胞学特征。胸腺癌实际上包括了一组不同组织学类型的恶性肿瘤,如鳞状细胞癌、基底细胞样癌、淋巴上皮瘤样癌、肉瘤样癌和黏液表皮样癌等。但是作为一组疾病,它们与胸腺瘤相比具有自身一些共同点:①极少伴发重症肌无力或其他系统性疾病;②缺少其他胸腺瘤可见的多种器官样特征,如血管周围间隙、灶状髓质分化和出现不成熟 T 淋巴细胞;③大多表达 CD5 和 CD117,而胸腺瘤不表达。胸腺瘤与胸腺癌鉴别见表 14-4。

(一) 鳞状细胞癌

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)是胸腺癌最常见的类型,可有或缺乏明显角化。临床上不伴有重症肌无力。在作出原发性胸腺鳞状细胞癌诊断之前,需先排除肺鳞状细胞癌纵隔侵



表 14-4 胸腺瘤与胸腺癌鉴别

鉴别要点	胸 腺 瘤	胸 腺 癌
伴发系统性疾病	常见	无
器官样组织学特征	有小叶状结构、血管周围间隙、灶性髓质分化和出现不成熟 T 细胞等器官样特征	无,鳞状细胞癌可有小叶状结构,但纤维间隔更宽阔
免疫表型	上皮细胞 CD5、CD117 阴性	CD5、CD117 常阳性;TP53 表达高且 BCL-2 表达强
生物学行为	手术切除可治愈。浸润性胸腺瘤局部复发常见,但转移罕见	生长迅速,复发转移常见

犯或转移。原发性胸腺鳞状细胞癌预后较好。胸腺鳞状细胞癌一般保持分叶状生长方式,而非角化型的小叶结构形成较差(图 14-10A)。这种分叶状生长方式与其他部位的鳞状细胞癌不同。与其他胸腺瘤类型比,纤维间隔更宽阔伴广泛透明变性,无不成熟 T 淋巴细胞。多数胸腺鳞状细胞癌的瘤细胞表达 CD5(图 14-10B)、CD70 和 CD117,这些标记物不表达于胸腺瘤上皮细胞及其他器官的鳞状细胞癌。

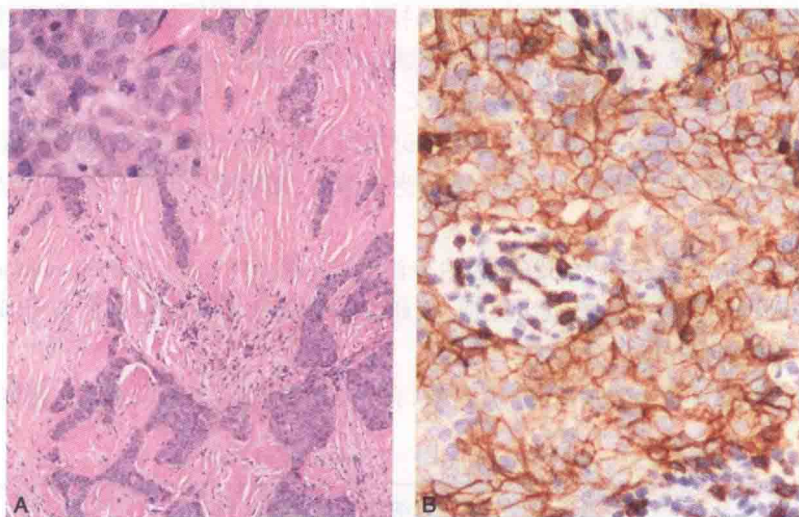


图 14-10 胸腺非角化型鳞状细胞癌

A. 宽阔透明变性的纤维组织分隔肿瘤,形成较小的小叶;B. 瘤细胞 CD5 阳性,间质内成熟的 T 淋巴细胞是良好的内对照

(二) 基底细胞样癌

基底细胞样癌(basaloid carcinoma)大体上多数为多房性胸腺囊肿的附壁结节或显示肿瘤囊性变。镜下小的基底样细胞呈小梁状、巢状、岛状排列,周围的瘤细胞呈特征性的栅栏状排列,瘤细胞核分裂常见。囊性变时,囊壁内衬肿瘤细胞,某种程度上类似内衬鳞状上皮的胸腺囊肿。瘤细胞可以表达 CD5。

(三) 淋巴上皮瘤样癌

胸腺原发淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma)组织学上与发生于鼻咽的淋巴上皮瘤样癌相同,表现为未分化癌细胞合体样生长,细胞核空泡状,核仁大而深嗜酸性。间质淋巴浆细胞丰富,但无未成熟的 T 细胞。约半数病例与 EBV 感染有关,特别是儿童和年轻人。

(四) 肉瘤样癌

肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma)表现为肉瘤样和癌性成分的紧密混合,肿瘤坏死常见。有时癌性成分不明显,需借助免疫组化或电镜证实上皮分化。肉瘤样成分瘤细胞梭形,核多形性,



核仁明显,核分裂多见。可出现异源性分化,其中横纹肌肉瘤样分化最常见。肉瘤样成分细胞角蛋白阴性或不同程度阳性。

(五) 黏液表皮样癌

胸腺原发性黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)类似于涎腺黏液表皮样癌。肿瘤大体上实性,有纤维带和黏液样外观,伴或不伴多房性囊肿。肿瘤鳞状上皮区和产生黏液的腺体分化区交替出现。鳞状上皮和黏液上皮均可以内衬于囊肿壁。黏液产生细胞 PAS 强阳性。

(六) 胸腺神经内分泌肿瘤

胸腺神经内分泌肿瘤(thymic neuroendocrine tumors)的类型和诊断标准基本与肺内的相同。但是肺内神经内分泌肿瘤大多数为典型类癌和小细胞癌,而胸腺的神经内分泌肿瘤多为非典型类癌。因此胸腺类癌往往比支气管类癌更具有侵袭性。

1. 类癌(典型与非典型类癌)[carcinoids(typical and atypical carcinoids)] 胸腺类癌少见,以男性多见。约 1/3 病例伴发库欣综合征,约 1/4 的病例为多发性内分泌肿瘤 MEN1 的一部分。这些患者临床更具侵袭性,伴 MEN1 的患者通常为男性,且不伴有库欣综合征表现。局部淋巴结转移常见,远处转移部位主要为肺、骨和肝脏。

大体上肿瘤界限清楚或有明显浸润。切面实性、鱼肉状,缺乏胸腺瘤的分叶状结构。镜下较一致的肿瘤细胞呈器官样巢状、片状及缎带状排列,其间被纤细的血管间质分隔,可见菊形团样结构。无淋巴细胞及血管周围间隙等胸腺瘤特征。胸腺类癌多为非典型类癌,因此核分裂、中心坏死及脉管侵犯易见。胸腺类癌组织学亚型如梭形细胞型、色素型和甲状腺髓样癌样型等无实际预后意义,但认识它们仍有鉴别诊断意义。

免疫组化表达细胞角蛋白和神经内分泌标记物如 Syn、CgA、CD56 和 NSE 等,Ki-67 指数低。鉴别诊断包括胸腺瘤及副节瘤等。副节瘤瘤细胞嗜碱性,无缎带样排列,免疫组化 S-100 支持细胞阳性。

2. 小细胞神经内分泌癌和大细胞神经内分泌癌(small cell and large cell neuroendocrine carcinoma) 均与肺的同一类型肿瘤难以区别,因此需结合其他检查排除肺原发性病变后才能确诊胸腺小细胞和大细胞神经内分泌癌。

【鉴别诊断】胸腺部位也常常发生其他肿瘤,有些与胸腺瘤形态相似,需要注意鉴别(表 14-5)。

表 14-5 胸腺部位常见肿瘤鉴别诊断

鉴别要点	胸腺瘤	大 B 细胞性淋巴瘤	淋巴母细胞性淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	精原细胞瘤	类癌
低倍形态	拼图样小叶,宽的纤维带分隔,包膜完整	弥漫生长,通常纤细的胶原纤维分隔瘤细胞	弥漫生长,缺乏小叶,周围组织(脂肪)浸润	境界不清的纤维带分隔结节,圆形淋巴细胞增生	细的纤维小梁分隔瘤细胞巢,淋巴细胞浸润	纤细的纤维血管间质,缺乏小叶结构
细胞形态	梭形、卵圆形及泡状核,无明显异型,核分裂极少	泡状核,核仁明显,胞质少,可透明,核分裂常见	粉尘样染色质,胞质少,形态单一,核分裂多	RS 细胞、陷窝状细胞	染色质粗,红,核仁明显,胞质皱缩透亮,核分裂不等	细胞一致,点彩状染色质,浆细,颗粒状,核分裂不等
临床特征	成人,儿童罕见,可伴自身免疫性疾病	常为年轻女性	多为青少年,迅速增大纵隔肿块	常为年轻女性	青春期后年轻人,仅见于男性	男性多见,可伴库欣综合征或 MEN
免疫表型	上皮表达角蛋白,部分淋巴细胞表达 TdT	B 细胞标记 CD20、PAX5 弥漫表达	淋巴细胞弥漫表达 TdT	RS 细胞表达 CD30、CD15 及 PAX5	PLAP、CD117、OCT3/4	神经内分泌标记



四、纵隔生殖细胞肿瘤

纵隔是性腺外生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCT)最常累及的部位之一。与性腺 GCT 类似,纵隔生殖细胞肿瘤(germ cell tumors of the mediastinum)可包含一种以上 GCT 组织学亚型。按照治疗可将纵隔 GCT 分为纯精原细胞瘤、恶性非精原细胞瘤样生殖细胞肿瘤(包括胚胎性癌、卵黄囊瘤、绒毛膜癌和混合生殖细胞肿瘤)和畸胎瘤三种,其中以畸胎瘤最多见。恶性非精原细胞瘤样生殖细胞肿瘤患者约 90% 伴有血清 HCG 水平和(或)AFP 升高,而纯精原细胞瘤患者这些标记物通常阴性。

纵隔 GCT 的发生部位与胸腺特别相关。小的肿瘤往往完全位于胸腺内,但其组织发生似乎与胸腺无关。而且与后腹膜 GCT 不同,纵隔 GCT 与睾丸小管内生殖细胞肿瘤之间未被证实存在关联。青春期的纵隔 GCT 绝大多数都发生于男性(精原细胞瘤仅见于男性),而青春期前的病例几乎均为畸胎瘤或卵黄囊瘤两种类型(表 14-6)。

表 14-6 纵隔生殖细胞肿瘤临床特征与病理类型

发病年龄	组织学类型	性别偏好	生物学行为
青春前期	畸胎瘤(成熟或未成熟)	男女相当	完全切除者呈良性
	卵黄囊瘤	女稍多于男	恶性
青少年和成人	畸胎瘤(成熟或未成熟)	男明显多	良性或交界性
	恶性 GCT(所有组织学类型)	男明显多	恶性

【诊断与鉴别诊断】纵隔生殖细胞肿瘤组织形态与性腺发生的相同。但是少见情况下纵隔生殖细胞肿瘤可出现多发性囊肿,这是残留胸腺上皮化生的结果。残留胸腺上皮可以对肿瘤组织产生明显的反应性增生,这时可能误诊为胸腺瘤。纵隔非精原细胞性生殖细胞肿瘤似乎比性腺肿瘤更容易伴发体细胞型恶性肿瘤,可以为癌如腺癌、鳞状细胞癌和神经内分泌肿瘤,也可以为肉瘤如横纹肌肉瘤和血管肉瘤。

(一) 精原细胞瘤(生殖细胞瘤)

纵隔精原细胞瘤(生殖细胞瘤)[seminoma(germinoma)]几乎总是发生于胸腺,但是其组织发生与胸腺无关。组织学及免疫组化与性腺发生的同类型肿瘤一致(图 14-11)。肿瘤可能因出现多发性囊肿、广泛的肉芽肿反应、反应性滤泡增生、明显的纤维化而被忽略。鉴别诊断包括胸腺瘤和大细胞性淋巴瘤等。女性患者诊断精原细胞瘤需非常谨慎(可能不存在女性患者),精原

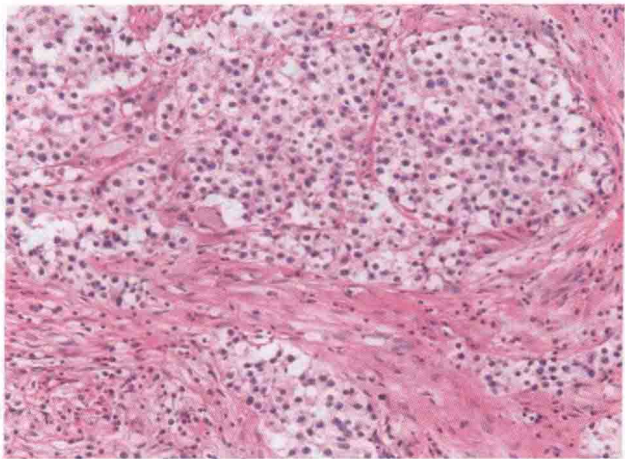


图 14-11 精原细胞瘤
细的纤维小梁分隔瘤细胞巢,瘤细胞胞质透亮

学
习
笔
记



细胞瘤内丰富的糖原很有鉴别诊断意义。

(二) 成熟性囊性畸胎瘤

成熟性囊性畸胎瘤(mature cystic teratoma)是纵隔生殖细胞肿瘤最常见的类型。大体上肿瘤单囊或多房囊性,可以很大,囊壁常伴钙化。镜下形态同性腺的囊性成熟性畸胎瘤相似。但有一点明显不同的是,胰腺组织在纵隔畸胎瘤内尤其常见,而在性腺肿瘤内却相当罕见。成熟性囊性畸胎瘤为良性肿瘤,预后良好。

(三) 未成熟性畸胎瘤

和其他部位一样,未成熟性畸胎瘤(immature teratoma)类似于成熟性畸胎瘤,但含有不成熟的上皮性、间叶性或神经成分。大体通常实性居多,或囊肿内含实性结节。纵隔此类肿瘤很少。

(四) 胚胎性癌

和其他部位一样,纵隔胚胎性癌(embryonal carcinoma)是一种高度坏死的侵袭性肿瘤。肿瘤细胞以实性生长为主。细胞分化差,核空泡状,核仁明显,核分裂多见。当年轻男性患者出现纵隔低分化恶性肿瘤,同时伴血清 AFP 和(或)HCG 升高时,需着重考虑生殖细胞肿瘤的可能。

(五) 卵黄囊瘤

卵黄囊瘤(yolk sac tumor)是婴幼儿期仅有的恶性生殖细胞肿瘤类型。与性腺肿瘤一样,纵隔卵黄囊瘤形态表现多样,如微囊型、内胚窦型、黏液瘤型、肝样型、腺体-腺泡型等。纵隔卵黄囊瘤可有独特的肉瘤样结构,表现为异型的梭形细胞呈模糊的席纹状排列。虽然这类肿瘤可有包膜,但预后都很差。

五、原发性纵隔淋巴瘤及淋巴结 Castleman 病

纵隔淋巴瘤原发于纵隔淋巴结或胸腺,表现为前纵隔包块。患者典型表现为纵隔巨大包块引起的局部症状和体征(如上腔静脉综合征),或在淋巴母细胞淋巴瘤中伴有心包或胸膜渗出。

尽管任何组织学类型的淋巴瘤均可发生于纵隔(胸腺),但绝大部分病例为以下几个类型:T 淋巴母细胞性淋巴瘤、纵隔大 B 细胞性淋巴瘤和结节硬化型霍奇金淋巴瘤。少见的类型有间变性大细胞淋巴瘤和结外边缘区 B 细胞淋巴瘤等。胸腺作为 T 细胞产生和分化的器官,B 细胞淋巴瘤相对少见。除了边缘区 B 细胞淋巴瘤以外,绝大多数纵隔淋巴瘤在临床上侵袭性的。遗传学上纵隔淋巴瘤大部分与其他部位对应的肿瘤相似,一个例外是纵隔大 B 细胞性淋巴瘤明显不同于其他部位的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

(一) 原发性纵隔大 B 细胞性淋巴瘤

原发性纵隔大 B 细胞性淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBCL)是一种原发于纵隔的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,可能为胸腺 B 细胞起源。与其他部位弥漫性大 B 细胞淋巴瘤相比,PMLBCL 具有独特的临床、免疫表型和基因特点。它主要发生于青壮年(中位年龄 35 岁),而且女性多见。

【诊断要点】镜下不同病例形态学表现不一,瘤细胞体积从中等到大(2~5 倍于小淋巴细胞),胞质丰富淡染,空泡状,核圆形或卵圆形,核仁通常较小。虽然透明细胞具有特殊性,但是仅见于少于半数的病例。有些病例瘤细胞呈多形性,多叶核,类似 RS 细胞,瘤细胞之间混有少数非肿瘤性小淋巴细胞和嗜酸性粒细胞。间质特点是常见纤维化,由纤细的硬化纤维束将瘤细胞巢分隔成大小不同的细胞区间(图 14-12)。

免疫组化 PMLBCL 表达广谱 B 细胞标记,如 CD20、CD79a 和 PAX-5 等,常缺乏表达表面免疫球蛋白 CIg 和 SIg。70% 的病例表达 CD23 和一种 T 细胞限制性标记物 MAL;80% 的病例表达 CD30,但通常呈斑片状弱表达。EBV 阴性。纵隔大 B 细胞性淋巴瘤遗传学改变包括染色体 9p 和 Xq 扩增、BCL-2 和 BCL-6 基因缺失或罕有的重排以及特征性 MAL 基因过表达。

纵隔大 B 细胞性淋巴瘤可能包含两组肿瘤:真正的胸腺大 B 细胞性淋巴瘤和起源于纵隔淋

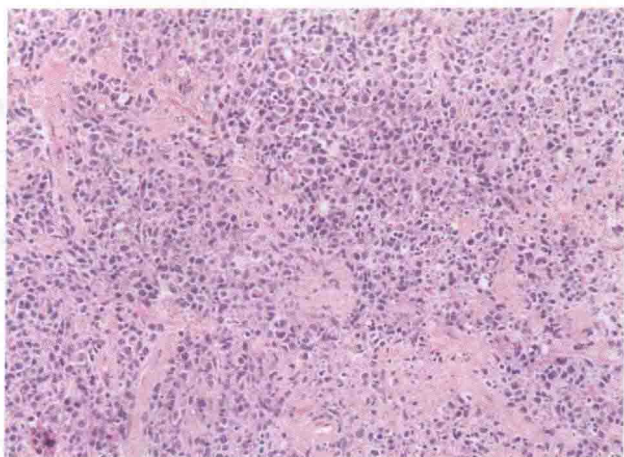


图 14-12 纵隔大 B 细胞性淋巴瘤

纤细的硬化纤维束将瘤细胞巢分隔成大小不同的细胞区间。瘤细胞异型,核仁明显,核分裂多见

巴结的大 B 细胞性淋巴瘤。可能前者才具有特殊性。后者就像普通的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,常见于老年男性,Ig 通常阳性而 CD23 和 MAL 很少表达。

【鉴别诊断】胸腺瘤,常伴有重症肌无力表现;在小淋巴细胞的背景上散在上皮细胞。胸腺癌,癌细胞常呈巢片状浸润;CK 阳性 LCA 阴性。生殖细胞瘤,纵隔大 B 细胞性淋巴瘤女性好发,镜下出现纤维间隔、透明细胞并混有淋巴细胞,形成一种非常类似于精原细胞瘤的结构;而纵隔生殖细胞瘤女性非常罕见,且免疫组化容易鉴别。

(二) 霍奇金淋巴瘤

发生于胸腺的霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)绝大多数是结节硬化型。结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤(nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma, NSCHL)多发生于年轻人,女性多见。NSCHL 基因型为 B 细胞起源,尽管 B 细胞标记物可能丢失。组织学特征与其他部位的相似。但发生于纵隔的肿瘤常见内衬胸腺上皮的囊肿,而在囊壁上发现有霍奇金淋巴瘤结节,因此胸腺多房性囊肿需仔细检查囊壁和间隔。在一些罕见病例,霍奇金淋巴瘤可以与纵隔大 B 细胞淋巴瘤共存。对于富于陷窝细胞和 RS 细胞的病例,形态难以与纵隔大 B 细胞淋巴瘤鉴别。以下特征有助于诊断霍奇金淋巴瘤:出现明显的炎症背景和明显的嗜酸性粒细胞;宽大的硬化带分隔形成大的淋巴细胞结节(图 14-13),或成片的区域出现地图样坏死;缺乏表达 CD45, CD20 不表

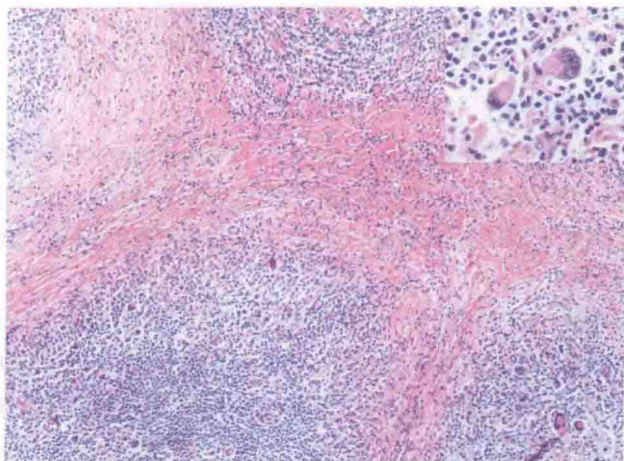


图 14-13 结节硬化型霍奇金淋巴瘤

境界不清的宽纤维带分隔形成多个淋巴细胞结节。结节边界圆钝,内可见 RS 细胞(右上)



达或表达弱且不均匀,缺乏 MAL 表达,CD30 膜强表达;EBV 阳性。

(三) 纵隔灰区淋巴瘤

纵隔灰区淋巴瘤 (mediastinal gray zone lymphoma) 是指介于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤中间特点的不能分类的肿瘤。大部分发生于前纵隔,好发于年轻男性,相比于 PMLBCL 和 CHL 预后更差。灰区淋巴瘤无特定形态。特征性改变是不同区域形态不同,有的区域呈 PMLBCL 样,有的呈 HCL 样。在 PMLBCL 样区,瘤细胞较 PMLBCL 瘤细胞更大、更多形,CD20 阴性、CD15 阳性。在 HCL 样区,却常见多形性瘤细胞呈片状浸润生长,坏死区内无中性粒细胞浸润,典型瘤细胞 CD20、CD45 阳性而 CD15 阴性。

(四) T 淋巴母细胞淋巴瘤

T 淋巴母细胞淋巴瘤 (T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 常见于青少年,但成年人和老年人也可以发生。常表现为纵隔迅速增大的无痛性肿块和(或)胸膜渗出引起的急性呼吸窘迫。当广泛骨髓、血液受累时应诊断为 T 淋巴母细胞白血病 (T-ALL)。T-LBL 和 T-ALL 具有相同的形态、免疫表型和遗传学特点。组织学上细胞小到中等大,胞质少,核可见扭曲,染色质细腻,核仁小或模糊,核分裂象常见。可见弥漫浸润周围脂肪组织,缺乏胸腺瘤的分叶状结构 (图 14-14)。T-LBL 免疫表型表达 TdT、CD7,胞质 CD3、CD43、CD34 等,TdT 最具重要性。Ki-67 指数非常高。少数纵隔 LBL 为 B 细胞性。区别 T-LBL 和 B-LBL 最有用的一组免疫标记包括 CD79a、PAX-5、CD3 和 CD43,前者 CD3 和 CD43 阳性而后者 CD79a、PAX-5 阳性。

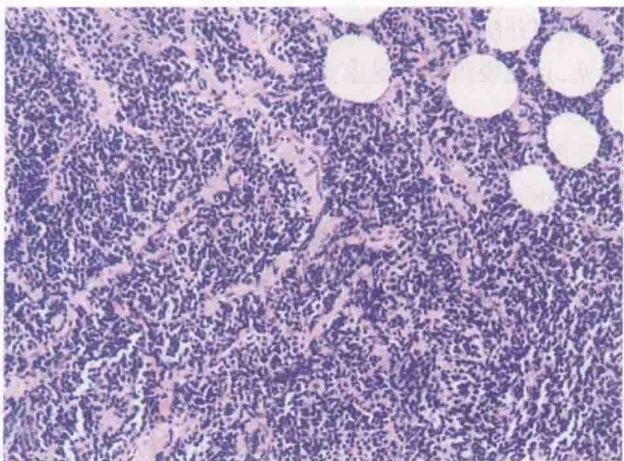


图 14-14 T 淋巴母细胞淋巴瘤
瘤细胞弥漫浸润,浸润周围脂肪

(五) 边缘区 B 细胞淋巴瘤

纵隔原发边缘区 B 细胞淋巴瘤 (marginal zone B-cell lymphoma) 十分罕见,好发于中老年人,女性多见。肿瘤半数以上伴发自身免疫性疾病,特别是 Sjögren 综合征和类风湿关节炎。患者常无症状,为影像检查时偶然发现的纵隔肿块。本瘤临床惰性,预后很好。大体上,这种类型胸腺肿瘤常常伴有多发性囊肿形成。

【诊断要点】正常胸腺小叶结构消失,与其他节外边缘区 B 细胞淋巴瘤相同。中心细胞样或单核细胞样肿瘤细胞宽带状或片块状浸润,其间可见残留的胸腺小体和反应性淋巴滤泡。瘤细胞灶浸润并破坏胸腺小体和胸腺囊腔上皮,形成淋巴上皮病变。胞质丰富透明的单核样细胞常聚集在囊腔周围,形成囊腔周围淡染环 (图 14-15)。另外可见成簇的浆细胞 (肿瘤性)。免疫表型:瘤细胞表达全 B 细胞标记,而无特异性标记物。CD5、CD10、CD23 和 cyclin D1 常呈阴性,75% 以上病例表达 IgA。免疫球蛋白基因常发生克隆性重排。在胸腺节外边缘区 B 细胞淋巴瘤中并未检测到由 t(11;18) 引起的 *API2-MALT1* 融合,而这种染色体易位在其他部位节外边缘区

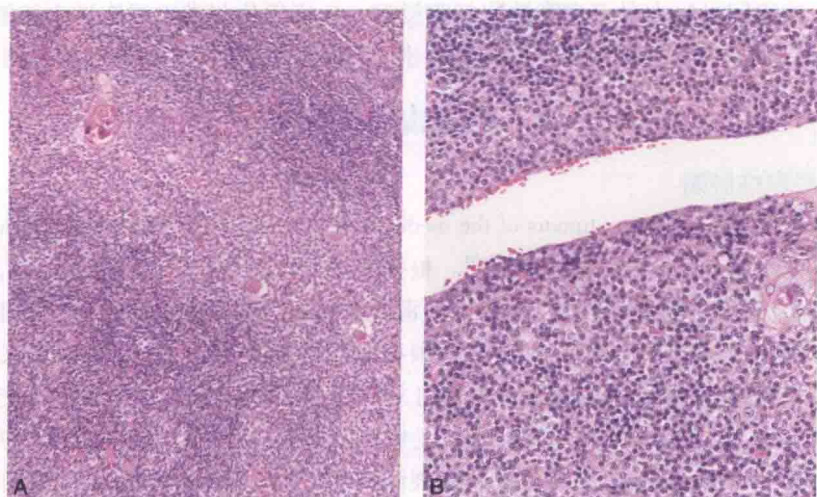


图 14-15 边缘区 B 细胞淋巴瘤

胞质丰富透明的单核样细胞聚集在残留的胸腺小体或囊腔周围,呈宽带状或片块状浸润(A)。瘤细胞灶浸润并破坏胸腺小体和胸腺囊腔上皮,形成淋巴上皮病变(B)

B 细胞淋巴瘤中检测率高达 50%。

【鉴别诊断】主要与胸腺反应性淋巴细胞增生和纵隔 Castleman 病侵犯胸腺鉴别,两者淋巴细胞成熟缺乏克隆性、无带状或片状中心细胞样和单核细胞样增生,也无淋巴上皮病变。

(六) Castleman 病

Castleman 病(Castleman disease, CD)是一种病因不明的淋巴结血管滤泡特殊性增生的淋巴结病。临床分为孤立性和多中心性两类。孤立性 CD 患者多无临床症状,表现为身体某部位孤立性肿块,其中以纵隔最常见。多中心性 CD 患者表现为全身多个淋巴结肿大,并可累及脾脏,往往伴发热、血沉加快、高 γ -球蛋白和低蛋白血症。大体上肿块常为包膜完整的类圆形结节,直径 3~7cm,大者可达 16cm。

【诊断要点】组织学类型分为透明血管型和浆细胞型。孤立性患者 90% 以上为透明血管型,多中心性患者多为浆细胞型。透明血管型 CD 主要表现为淋巴滤泡增多并散布于整个肿块;滤泡中心可见玻璃样变的小血管长入,似胸腺小体样;套区淋巴细胞增宽呈洋葱皮样排列(图 14-16)。浆细胞型 CD 淋巴滤泡血管透明变不明显,滤泡中心可见嗜伊红物沉积(可能为纤维素和

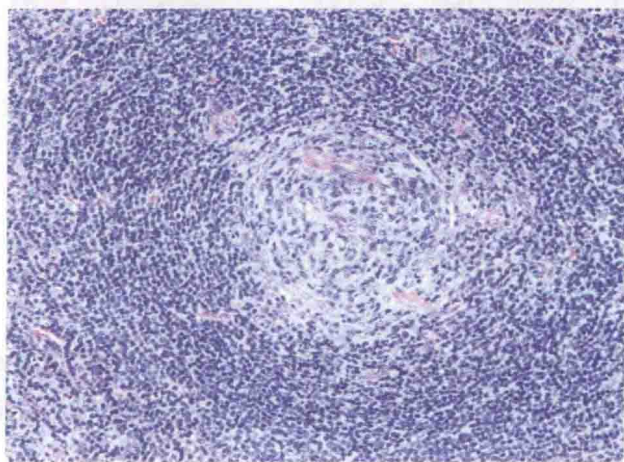


图 14-16 透明血管型 CD

滤泡中心可见玻璃样变的小血管长入,似胸腺小体样;套区淋巴细胞增宽呈洋葱皮样排列



免疫复合物),滤泡间可见大量多克隆性浆细胞浸润。免疫组化与淋巴滤泡增生相似。

【鉴别诊断】孤立性纵隔肿块需与胸腺瘤鉴别,后者无小血管增生和浆细胞浸润。

六、纵隔软组织肿瘤

(一) 神经源性肿瘤

纵隔软组织肿瘤(soft tissue tumors of the mediastinum)中神经源性肿瘤(neurogenic tumors)是纵隔内最常见的肿瘤之一,男女发病率相同。根据其来源可分为:神经鞘源性肿瘤,包括神经鞘瘤、神经纤维瘤及恶性神经源性肉瘤;交感神经源性肿瘤,包括节细胞神经瘤、节细胞神经母细胞瘤和神经母细胞瘤;副神经节瘤。肿瘤部位根据起源的神经组织而不同,大多来源于脊椎旁交感神经干和脊髓神经而位于后纵隔,少数也可来源于肋间神经而位于前纵隔。交感神经源性肿瘤患者年龄较小,且良性、中间型、恶性患者发病年龄递减,神经母细胞瘤婴幼儿多见。

1. 神经鞘瘤(Schwannoma) 镜下典型表现同其他部位,分为细胞密集伴核栅栏状排列的 Antoni A 区和细胞稀疏、间质黏液变的 B 区。血管常为厚壁伴透明变,出血及囊性变常见。神经纤维瘤瘤细胞排列成交织束状,以形成漩涡状结构为其特征,其内可有轴突穿行。无血管改变和囊性变。

2. 交感神经系统肿瘤(tumors of sympathetic nervous system) 神经节细胞瘤由分散的神经节细胞和大量施万细胞间质组成。神经母细胞瘤由密集的神母细胞和少量施万间质组成,瘤细胞小而深染,可有菊形团形成,有时局部区域可见施万细胞间质和分化较成熟的神经节细胞。节细胞神经母细胞瘤介于上述两者之间,由不同分化阶段的神母细胞、成熟节细胞和大量施万细胞间质组成,又可分为混合型 and 结节型。

3. 副节瘤(tumors of paraganglia) 镜下典型表现为多角形上皮样细胞巢为薄壁血管分隔,呈器官样排列(图 14-17)。

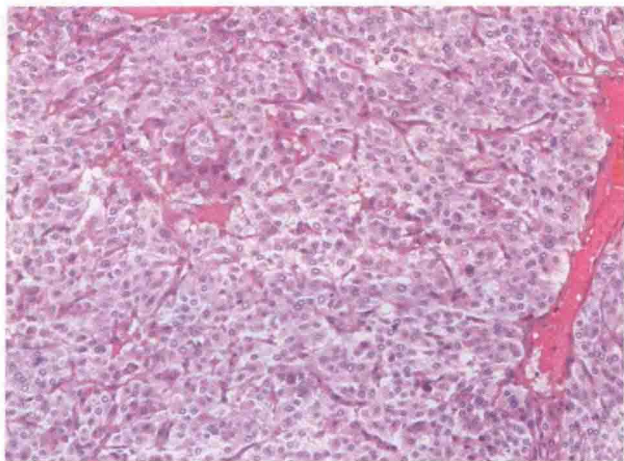


图 14-17 副节瘤

多角形上皮样细胞巢为薄壁血管分隔,呈器官样排列

(二) 血管瘤

血管瘤(hemangioma)最常见于前纵隔,儿童多见。此瘤可与畸胎瘤并存或为畸胎瘤的一部分。肿块红棕色,切面呈海绵状。镜下由许多厚壁血管或大量内衬内皮细胞的血窦构成。

(三) 淋巴管瘤

淋巴管瘤(lymphangioma)是儿童前纵隔常见肿瘤,和血管瘤一样似乎都是发育异常所致。瘤内见乳糜液或含淋巴细胞而非红细胞可与血管瘤鉴别。



第三节 胸 膜

正常胸膜是一层较薄的透明、有光泽的浆膜,表面被覆单层扁平或立方形间皮细胞。胸膜在纵隔的左侧和右侧各形成一个封闭的腔隙即胸膜腔,由被覆于肺表面的脏层胸膜和被覆胸壁内侧面即壁层胸膜、纵隔或横膈表面的胸膜相连续形成,内衬浆膜组织。脏层胸膜折入各肺叶表面成为肺裂。胸膜肿瘤组织学分类见表 14-7。

表 14-7 WHO 胸膜肿瘤组织学分类

间皮瘤	原发渗出性淋巴瘤
弥漫性恶性间皮瘤	脓胸相关性淋巴瘤
上皮样间皮瘤	间叶来源肿瘤
肉瘤样间皮瘤	上皮样血管内皮瘤
促结缔组织增生性间皮瘤	血管肉瘤
双向型间皮瘤	滑膜肉瘤
局限性恶性间皮瘤	单向型
间皮来源的其他肿瘤	双向型
高分化乳头状间皮瘤	孤立性纤维性肿瘤
腺瘤样瘤	胸膜钙化瘤
淋巴增生性病变	促结缔组织增生性圆形细胞肿瘤

一、胸膜炎和胸膜结核

肺的炎症性病变可蔓延至胸膜。肺部病变可以完全吸收,但胸膜纤维化常导致胸膜粘连并导致呼吸运动受限。胸壁贯通伤引起的血肿机化也可引起胸膜炎症性增厚。胸膜结核可以由肺部病变蔓延,亦可以由血行播散而来。

二、淋巴增生性病变

胸膜炎症可为淋巴瘤的一部分。长期脓胸患者继发感染 EBV 可引起慢性炎症相关性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,伴实体瘤形成。免疫缺陷患者感染 HHV8 病毒引起的原发性渗出性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,可仅产生胸腔大量渗出而无淋巴结肿大或实体瘤块。

(一) 脓胸相关性大 B 细胞淋巴瘤

脓胸相关性大 B 细胞淋巴瘤(pyothorax-associated large B-cell lymphoma, PAL)与长期慢性炎症和 EBV 感染相关,常合并因结核行人工气胸治疗而引起的慢性脓胸。慢性脓胸和发生淋巴瘤的中位间隔是 37 年,常见于老年男性(男女之比 $>10:1$)。常见的临床症状是胸痛、咳痰、呼吸困难以及胸壁肿物。PAL 是一种侵袭性淋巴瘤,预后较差(5 年生存率为 25%~35%)。

【诊断要点】胸膜纤维性增厚伴实体瘤形成,瘤体常较大。瘤细胞多数由弥漫性多形性大 B 淋巴细胞组成,核圆形,单个或多个明显核仁,伴浆细胞分化。可见坏死和围血管中心生长。多数病例瘤细胞 CD20、CD79a 和 MUM1 阳性,而 CD10、BCL-6 阴性,符合非生发中心 B 细胞来源(预后比生发中心 B 细胞来源差)。与 EBV 感染有关,EBER 阳性。瘤细胞伴浆细胞样分化时,CD20 阴性,CD138 阳性。偶尔可见 T 细胞标记异常表达。

【鉴别诊断】脓胸相关性大 B 细胞淋巴瘤与单纯性脓胸鉴别,后者缺乏瘤块,预后好;与低分



化癌或间皮瘤鉴别,后两者缺乏慢性脓胸病史,LCA 阴性;与渗出性淋巴瘤鉴别,后者几乎均发生于艾滋病或其他严重免疫低下的患者,无慢性脓胸病史,通常表现为胸腔浆液性渗出而无实体瘤形成,瘤细胞 HHV8 阳性。

(二) 原发性渗出性淋巴瘤

原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)指大 B 细胞淋巴瘤侵犯浆膜,表现为胸膜、心包或腹膜渗出而常无实体瘤形成。PEL 总是与人 HHV8 感染有关,几乎均同时合并 EBV 感染。PEL 男性明显好发,几乎均发生于艾滋病或其他严重免疫低下的患者。形态及表型特征类似 PEL 但不伴有体腔渗出的体腔外实体淋巴瘤已被认识。本病预后很差,化疗很少有效,中位生存时间不到 6 个月。

【诊断要点】瘤细胞黏附浆膜表面或侵入浆膜,不形成明显包块,伴有大量渗出。肿瘤细胞大,胞质丰富嗜碱性,胞核常呈高度多形性。体腔外瘤块形态及免疫表型类似 PEL,常伴有高核分裂活性和凋亡碎片。典型的免疫表型为 LCA、CD138、MUM1 阳性,CD3、CD20、CD79a、CD10 和 BCL-6 阴性。瘤细胞 HHV8 相关潜伏蛋白 LANA(ORF73 阳性)具有重要诊断意义。EBER 也常阳性。PEL 的基因表达谱与恶性浆细胞瘤极其相似,提示为浆母细胞瘤的一种类型。

【鉴别诊断】PEL 与 HHV8 阳性淋巴瘤鉴别,尤其前者出现实体瘤块时需与后者鉴别,但前者瘤细胞 Ig 阴性,大多同时感染 EBV;与体腔非特异性或结核渗出性疾病鉴别,后者渗出液中有大量淋巴细胞,均为成熟小淋巴细胞。

三、孤立性纤维性肿瘤

孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)发生于胸膜与软组织的肿瘤相同。但纵隔孤立性纤维性肿瘤侵袭性比其他部位的肿瘤要强,约半数病例可复发。

【诊断要点】肿瘤多为类圆形、界限清楚的肿块。镜下组织学形态根据细胞和纤维间质的比例变化很大,从富细胞的“经典血管外皮瘤”样形态,到明显玻璃样变的“经典孤立性纤维性肿瘤”样形态。常见梭形肿瘤细胞疏密交替排列,其间低倍镜下亦可见粗大致密胶原纤维是其特征(图 14-18),细胞和胶原纤维间可见人工收缩裂隙,区域血管呈血管外皮瘤样改变。免疫组化肿瘤细胞表达 CD34(80%~90%)、CD99(70%)和 BCL-2(30%);不表达细胞角蛋白和 S-100。血管外皮瘤样区域 CD34 表达不如孤立性纤维性肿瘤样区域强且弥漫。

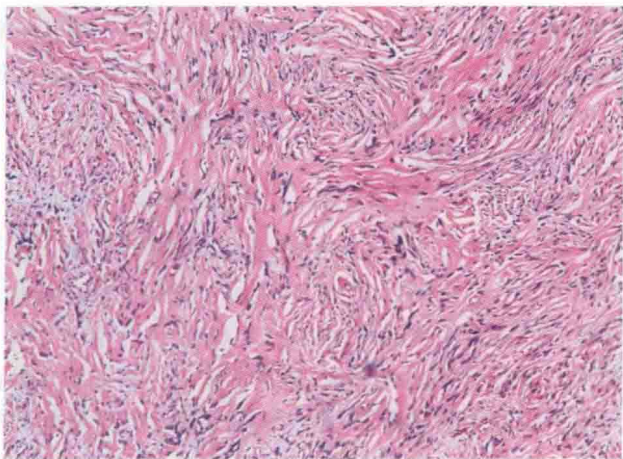


图 14-18 孤立性纤维性肿瘤

低倍镜下可见粗大致密的胶原纤维,瘤细胞和胶原纤维间可见人工收缩裂隙



四、恶性间皮瘤

胸膜恶性间皮瘤(malignant mesothelioma)主要见于60岁以上患者,男性多见。多数胸膜恶性间皮瘤与接触石棉有关。大体上肿瘤开始为多发性胸膜小结节,进而相互融合导致脏层胸膜和壁层胸膜相互融合并包裹肺。

【诊断要点】胸膜恶性间皮瘤可以有三个基本的组织学类型:上皮样、肉瘤样和双向型,最常见的是同一肿瘤同时包含上述三种成分,而以某一种为主。少见病例为类似机化性胸膜炎改变的致密胶原纤维样结缔组织增生,称为促纤维组织增生性间皮瘤。

(一) 上皮样型

上皮样型(epithelioid type)恶性间皮瘤虽然显示有上皮样细胞形态,但肿瘤形态结构复杂。高分化肿瘤细胞形态基本一致,多数呈圆形、立方形或多角形,伴有丰富嗜酸的胞质和温和的细胞核,常缺乏核分裂。分化差时细胞异型性明显,核分裂多见,与癌常难以区分。肿瘤生长方式多样,最常见的是管状乳头状、微囊样和弥漫片状,少见的有小细胞型、透明细胞型、蜕膜样型、间质黏液变型和淋巴组织细胞样型。

(二) 肉瘤样型

肉瘤样型(sarcomatoid type)恶性间皮瘤由梭形细胞构成,排列成束状或杂乱排列。常伴有显示人字形排列方式的类似纤维肉瘤样表现。当显著间变多形时,肿瘤常与多形性未分化肉瘤相似(图14-19)。少数病例可存在类似骨肉瘤等改变。

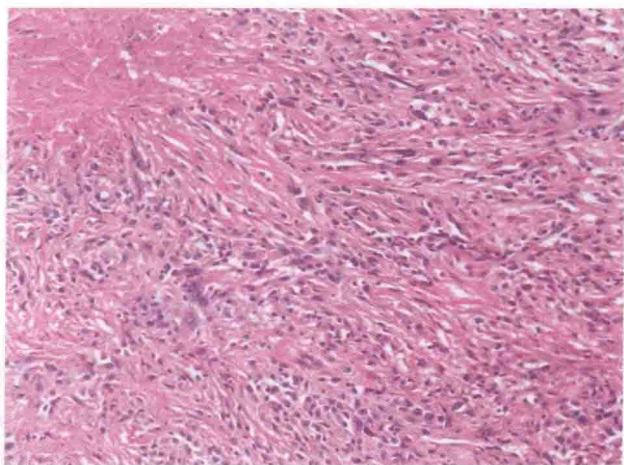


图14-19 肉瘤样型恶性间皮瘤

梭形细胞构成,排列成束状或杂乱排列,可见坏死(左上)

(三) 促纤维组织增生性间皮瘤

当肿瘤组织中间质促纤维增生、胶原化明显时,WHO单独将其归为促纤维组织增生性间皮瘤(desmoplastic mesothelioma)。在大量致密的胶原纤维中不典型细胞排列成席纹状或“无结构”形式为主要成分,在小的活检标本与良性机化性胸膜炎难以鉴别,这时肿瘤浸润至胸壁软组织(如脂肪组织)是重要诊断线索。

(四) 双向型

双向型(biphasic type)恶性间皮瘤具有上皮样和肉瘤样两种结构,且各自至少占肿瘤的10%。

免疫组化是诊断恶性间皮瘤的一种重要辅助手段,联合使用两种或以上阳性标记物(如细胞角蛋白5/6和钙结合蛋白)和两种或以上阴性标记物(如癌胚抗原CEA和甲状腺转录因子TTF-1)是最有用的。广谱角蛋白对排除罕见的大细胞淋巴瘤、恶性黑色素瘤和上皮样血管内皮



瘤病例是有用的。它也可以突出显示浸润至周围脂肪组织、骨骼肌等软组织的梭形细胞,以鉴别促纤维组织增生性间皮瘤和良性机化性胸膜炎。上皮样型恶性间皮瘤与肺癌累犯胸膜的免疫组化鉴别见表 14-8。

表 14-8 胸膜上皮样型恶性间皮瘤与肺癌的免疫组化鉴别

标记物	胸膜上皮样型恶性间皮瘤	肺腺癌	肺鳞癌
Calretinin	几乎全部	5% ~ 10%	<40%
CK5 或 CK5/6	75% ~ 100%	2% ~ 20%	几乎全部
WT-1	75% ~ 95%	不表达	不表达
D2-40	90% ~ 100%	15%	50%
MOC-31	2% ~ 10%	90% ~ 100%	97% ~ 100%
BG8	3% ~ 7%	90% ~ 100%	80%
CEA(单抗)	<5%	80% ~ 100%	
B72.3	不表达	75% ~ 85%	
Ber-EP4	20%	95% ~ 100%	85% ~ 100%
TTF-1	不表达	75% ~ 85%	10%
NapsinA	不表达	80% ~ 90%	不表达
p63	7%		>90%
DSG3	不表达		85% ~ 90%

(五) 局限性恶性间皮瘤

胸膜局限性恶性间皮瘤是一种在胸膜局部呈结节状生长的恶性间皮瘤,肿块可达数厘米。在组织学改变、免疫表型上均与常见的弥漫性恶性间皮瘤相同。该肿瘤呈侵袭性生长,术后可复发和转移,但几乎不沿胸膜表面扩散,预后较好。要注意和孤立性纤维性肿瘤鉴别。

五、高分化乳头状间皮瘤

胸膜高分化乳头状间皮瘤(well-differentiated papillary mesothelioma)非常罕见。大体可能为孤立性或多发局限性肿块。镜下呈乳头状结构,细胞形态温和,具有向浅表扩散倾向而无侵袭性。恶性间皮瘤的局部区域可能表现为高分化乳头状间皮瘤特征,因此小的活检标本诊断为高分化乳头状间皮瘤需谨慎。

(滕晓东)

第十五章 肝、胆及胰腺疾病

第一节 肝 脏

一、病毒性肝炎

病毒性肝炎(viral hepatitis)一般指的是由肝炎病毒引起的肝实质弥漫性炎症。根据发病情况、病程、病毒载量、基因型、突变、病毒-宿主之间相互作用及宿主的状态,包括年龄、性别、一般情况、生活习惯及是否饮酒等可出现不同的临床表现,如急性、暴发性、慢性病毒性肝炎和携带者状态。根据肝炎病毒的不同分为甲(A)型、乙(B)型、丙(C)型、丁(D)型、戊(E)型和庚(G)型病毒性肝炎。各型肝炎病毒的致病特点见表 15-1。

表 15-1 各型肝炎病毒的特点及致病规律

致病特点	甲型 (HAV)	乙型 (HBV)	丙型 (HCV)	丁型 (HDV)	戊型 (HEV)	庚型 (HGV)
病毒特点	无包膜 ssRNA (27nm)	有包膜 dsDNA (42nm)	有包膜 ssRNA (27nm)	有包膜 ssRNA(36nm)	无包膜 ssRNA (27~34nm)	有包膜 ssRNA
传播途径	消化道	非消化道 密切接触	非消化道 密切接触	非消化道 密切接触	水源性	非消化道
潜伏期	2~6 周	4~26 周	2~26 周	4~7 周	2~8 周	尚不清楚
携带者状态	无	有	有	1%~10% 吸毒者或 血友病患者	尚不清楚	1%~2% 献血者
慢性肝炎	无	5%~10% 急性可转为慢性	50% 以上可变成慢性	与 HBV 复合感染者, <5% 转成慢性;在 HBV 型感染基础上, 再感染者约 80% 转成慢性	无	与 HBV 或 HCV 复合感染可加速疾病进展
急性重型肝炎	0.1%~0.4%	<1%	罕见	复合感染为 3%~4%	0.3%~3%; 妊娠妇女为 20%	无
肝细胞肝癌	无	有	有	与 HBV 相似	不清,但可能性不大	与 HBV 或 HCV 复合感染可促进其致癌性

(一) 急性病毒性肝炎

急性病毒性肝炎(acute viral hepatitis)临床上主要表现为无力、疲倦、低热、恶心、呕吐,偶有黄疸。主要体征为肝大,实验室检查有肝功能异常。依据组织坏死的程度和分布特点可分为:经典型急性病毒性肝炎、伴有桥状坏死的急性肝炎、伴有全小叶坏死的急性肝炎和伴有汇管区周坏死的急性肝炎。急性肝炎大多数可痊愈,少数转变为慢性肝炎。

【诊断要点】急性肝炎时肝细胞损伤和炎症以小叶中心最为明显(图 15-1)。①肝细胞弥漫性混浊肿胀和水样变性,严重时称“气球样变”。肝细胞的肿胀使肝细胞索排列紊乱,肝窦拥挤。嗜酸性变及嗜酸性凋亡小体(Councilman body)常见。②点、灶状肝细胞坏死,严重病例可出现

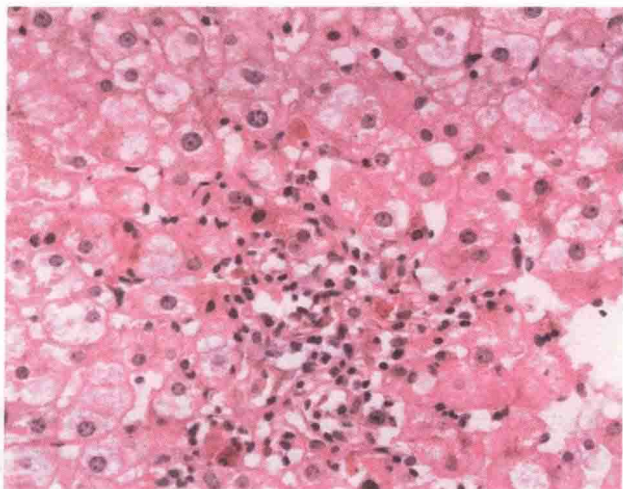


图 15-1 急性病毒性肝炎

肝细胞肿胀,嗜酸性变性,点、灶状肝细胞坏死,部分肝细胞内有淤胆

不同小叶间的桥接性坏死或区带状坏死。③肝细胞脂肪变。④肝窦库普弗细胞增生。⑤汇管区和坏死灶内淋巴细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润,并可见吞噬脂褐素和细胞碎屑的巨噬细胞。⑥在有黄疸的病例中,变性的肝细胞和库普弗细胞内可见胆色素颗粒。毛细胆管和小胆管中可见胆栓。⑦随着恢复期的开始,肝细胞再生逐渐明显。

(二) 急性重型肝炎

急性重型肝炎 (fulminant hepatitis) 亦称重型肝炎,起病急骤,短期可因肝衰竭死亡。

根据其发病的急骤程度分为亚急性重型肝炎和急性重型肝炎,前者亦称亚急性肝坏死,后者亦称急性肝坏死。临床表现为亚急性肝衰竭(几个月)或急性肝衰竭(几天)。

【诊断要点】①肝脏变小、包膜皱缩或因明显的出血、坏死而呈红色,以及不同程度的胆汁染色而呈绿色。②亚急性重型肝炎时肝细胞有明显的桥接状坏死、片状融合性坏死。③急性重型肝炎则可见多个小叶的坏死或大块坏死。急性重型肝炎时肝细胞索的网状支架尚存留,肝窦扩张、充血、出血,坏死区及汇管区有大量的淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞及吞噬细胞。可见淤胆。④亚急性重型肝炎时,肝细胞索的网状支架增粗,时间一长可塌陷,形成粗大的纤维瘢痕,残存的肝细胞被分隔成不规则的肝细胞岛,在此基础上,形成由纤维组织包绕的肝细胞再生结节。小胆管增生,淤胆明显(图 15-2)。

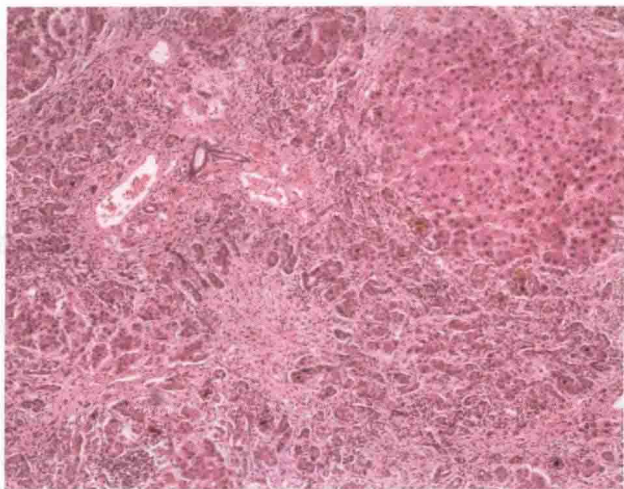


图 15-2 亚急性重型肝炎

肝细胞有明显的桥接状坏死及片状融合性坏死,右上角可见肝细胞结节状再生,小叶内外有炎症细胞浸润和纤维组织增生,小叶周边部小胆管增生并可见胆汁淤积



【鉴别诊断】除急性病毒性肝炎外,其他很多原因均可导致广泛的肝细胞坏死,诸如中毒、严重的药物反应和 Wilson 病等。

(三) 慢性肝炎

慢性肝炎 (chronic hepatitis) 临床上是指出现肝炎表现至少持续 6 个月以上,可无症状,亦可有轻度乏力等症状,临床上表现为肝大、掌红斑等体征。肝功能亦有不同程度的改变。

慢性肝炎的原因复杂。在中国,慢性病毒性肝炎为最常见的原因。其他原因包括:自身免疫性肝炎、代谢性疾病(如 Wilson 病、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症)、药物反应以及原因不明的慢性肝炎。无论其原因如何,其通常的特点为汇管区及周围的炎症(界面性肝炎)、肝小叶的炎症、坏死和纤维化(表 15-2)。

表 15-2 慢性肝炎中炎症和坏死程度的分级

病变程度	分级	淋巴细胞碎片状坏死/界面性肝炎	小叶炎症和坏死
仅有汇管区的炎症	0	无	无
轻微病变	1	轻微,小灶性	轻微,偶有点状坏死
轻度病变	2	轻度,累及某些或全部汇管区	轻度,伴轻微肝细胞损伤
中度病变	3	中度,累及所有汇管区	中度,伴肝细胞变性
重度病变	4	重度,桥接性纤维化	重度,可见明显的弥漫性肝细胞损伤

【诊断要点】①汇管区炎症为慢性肝炎时最为典型的形态表现,表现为汇管区扩大,其内有多少不等的淋巴细胞、浆细胞浸润。有时尚可见散在的中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞。可有淋巴滤泡形成,尤其是丙型肝炎时。汇管区周边可有小胆管增生。②界面性肝炎是慢性肝炎最为重要的特征,表现为肝小叶和汇管区交界处发生程度不同的肝细胞坏死及炎症反应,导致肝小叶界板破坏(图 15-3),严重时出现明显的桥接状坏死。③小叶内的病变一般较轻,常见有散在的肝细胞坏死。④肝细胞再生可很明显,常见两层肝细胞形成的肝板或再生肝细胞围成的菊形团。肝细胞界板的炎症、坏死和 Diss 腔内胶原及其他细胞外基质的沉积导致肝窦的毛细血管化。⑤纤维组织增生导致汇管区的星状扩张,其纤维条索不断伸入到小叶,形成汇管区-小叶和汇管区-汇管区之间以及小叶-小叶之间的纤维桥,最终形成肝硬化。纤维化分期见表 15-3。

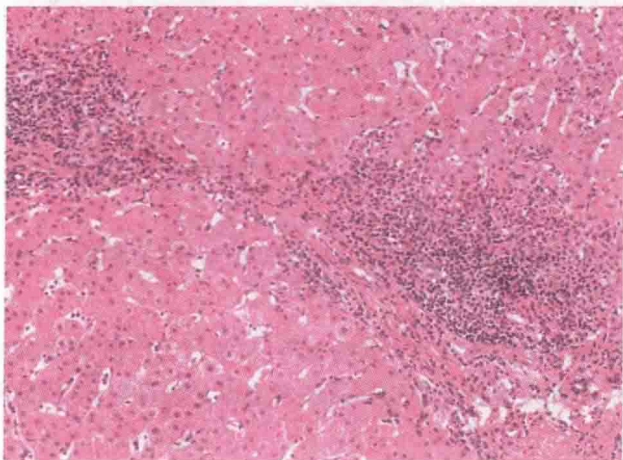


图 15-3 慢性病毒性肝炎

肝小叶界板因炎症、肝细胞坏死而导致不规则的破坏,小叶周边的肝细胞坏死和明显的淋巴细胞、浆细胞浸润



表 15-3 慢性肝炎纤维化程度的分期

纤维化程度	分期	特 征
无纤维化	0	正常
汇管区纤维化	1	汇管区纤维组织增生使汇管区扩大,但扩大限于汇管区内
汇管区周纤维化	2	汇管区纤维组织增生并伸向汇管区周围,偶见汇管区-汇管区的纤维间隔形成
间隔纤维化	3	肝结构破坏,桥接或间隔纤维化形成,但无明显的肝硬化
肝硬化	4	肝硬化

(四) 肝脏的其他病毒感染

除肝炎病毒外,很多其他病毒,如 EB 病毒、巨细胞病毒等均可感染肝脏引起不同程度的肝脏损害。

巨细胞病毒(CMV)感染 巨细胞病毒在健康人中即使感染也多为自限性,但常为机会性感染的重要病原。巨细胞病毒感染偶尔可表现为单核细胞增多症样综合征。但在免疫抑制的患者中常为多脏器感染的一部分。偶尔可发生急性重型肝炎,但一般不引起慢性肝炎。其中多为器官移植后的患者,一般巨细胞病毒性肝炎发生在器官移植后 2~6 周,症状可轻可重,重者可危及生命。

【诊断要点】①肝细胞肿大,含有特征性鹰眼样的包涵体,包涵体可在胞质内,亦可在核内(图 15-4),也可在其他细胞内;②感染细胞周围常有中性粒细胞微脓肿形成,可有散在肝细胞凋亡或坏死;③汇管区和小叶内均有不同程度的淋巴细胞浸润,偶见上皮样肉芽肿或纤维素环肉芽肿;④免疫组化可清楚显示 CMV。

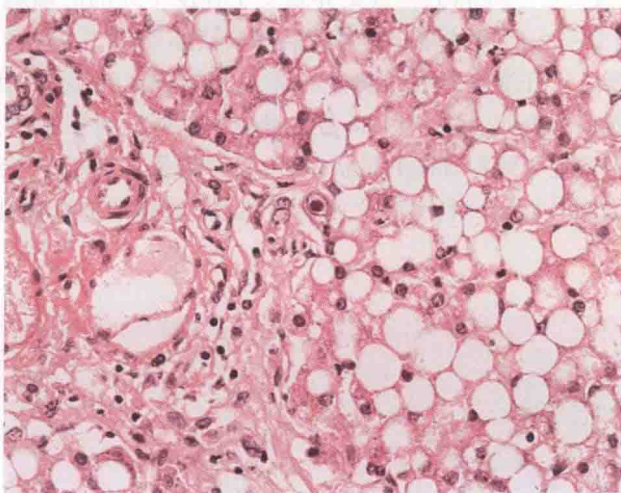


图 15-4 肝巨细胞病毒感染

肝细胞肿大,重度脂肪变,正中肝细胞核内可见鹰眼样的包涵体,汇管区内有轻度淋巴细胞浸润

新生儿的巨细胞病毒感染则表现为肝明显肿大和黄疸。肝脏病变明显,包括汇管区炎症、明显淤胆、巨细胞形成、局灶性肝坏死和明显的髓外造血。病毒培养、PCR 和原位杂交及血清学等检测有助于诊断。

二、自身免疫性肝病

(一) 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)过去亦称自身免疫性慢性活动性肝炎,其特点为血



清学无病毒感染的证据、多克隆高丙种球蛋白血症、血中常常自身抗体阳性,免疫抑制治疗有效。本病以女性多见。HLA-A1、B8、DR3 或 DR4 型的人发病率高。Ⅱa 型自身免疫性肝炎常见于儿童,尤以女孩多见,男:女约为1:8,其特点为较高的抗肝、肾和微粒体抗体(抗 LKM)。

自身免疫性肝炎的发病是因抑制性 T 淋巴细胞的缺陷而导致免疫调节紊乱和自身抗体产生。抗核抗体约 80% 的患者滴度超过 1:40,抗平滑肌抗体 70% 以上的患者 >1:40。Ⅱa 型患者则抗肝、肾、微粒体抗体滴度较高。其他自身抗体如抗可溶性肝抗原(SLA)和唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的抗体亦可检出。

【诊断要点】①间质和实质交界处肝细胞的界面性肝炎,表现在肝小叶周边的界板周围有较多淋巴细胞浸润和界板肝细胞的变性及坏死。病变区通常有明显浆细胞浸润(图 15-5)。②小叶的病变亦较明显,主要为肝细胞水样变性、嗜酸性小体形成和不同程度的淋巴细胞和浆细胞浸润。③随病变进展,汇管区的纤维化不断向小叶内延伸,形成桥接性纤维化,最终演变成肝硬化,其分级、分期与慢性肝炎相同。④诊断需结合临床自身抗体的检测;IgG 和 IgM 的免疫染色亦有一定意义,自身免疫性肝炎中的浆细胞则多以 IgG 为主。部分自身免疫性肝炎的 IgG4 阳性(IgG4 相关性亚型),此型对激素治疗效果较好。

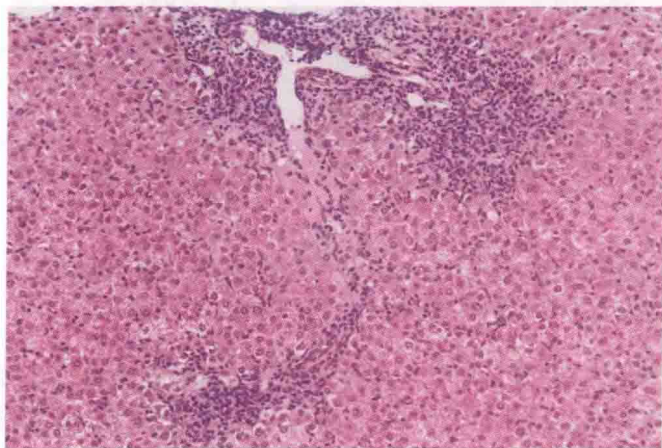


图 15-5 自身免疫性肝炎

肝小叶周边的界板周围有较多淋巴细胞浸润和界板肝细胞的变性和坏死,可见肝细胞变性、嗜酸性小体形成和不同程度的淋巴细胞和浆细胞浸润。小叶内病变区可见明显浆细胞浸润

【鉴别诊断】自身免疫性肝炎主要以慢性肝炎为主,主要应同其他慢性肝炎鉴别,如慢性病毒性肝炎、药物性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化等,临床血清学检查在鉴别中可起到非常重要的作用。原发性胆汁性肝硬化时浸润的浆细胞以分泌 IgM 为主,而其他的自身免疫性肝炎中的浆细胞则多以 IgG 为主。自身免疫性肝炎亦可有急性肝炎的表现,偶尔亦可表现为急性重型肝炎,此时应注意同病毒性肝炎以及药物中毒或其他病毒引起的肝脏损害鉴别。

(二) 原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)为一种慢性胆管破坏性疾病,导致进行性淤胆,并最终演变为肝硬化。虽然确切的发病机制尚不完全清楚,现有证据表明原发性胆汁性肝硬化是针对胆管上皮的自身免疫所致。约 90% 的患者抗线粒体抗体阳性,尤其是抗线粒体内膜丙酮酸脱氢酶复合体 M2 成分的抗体阳性。自身抗体与胆管上皮中的蛋白可发生交叉反应而导致胆管上皮破坏和肉芽肿形成,其中 T 细胞介导的细胞毒效应起很重要的作用,亦有人认为逆转录病毒可能也起一定的作用。

此病常伴有其他自身免疫性疾病,如类风湿关节炎、CREST 综合征、系统性红斑狼疮、皮肤炎、间质性肺疾病和自身免疫性甲状腺炎等。



临床上约90%为女性,发病高峰年龄在40~60岁之间。早期多无症状,但常有血清碱性磷酸酶及GGT的升高、血胆固醇升高。血胆红素一般 $<2\text{mg}/100\text{ml}$,晚期才出现明显的黄疸、瘙痒和骨质疏松以及肝硬化的表现。

【诊断要点】①累及小叶间和间隔中胆管的破坏性胆管炎,导致胆管的破坏而继发胆汁性肝硬化(图15-6);②汇管区淋巴细胞、浆细胞浸润,以间隔或小叶胆管为中心的上皮样细胞肉芽肿及胆管的破坏;③浸润的浆细胞多为 IgM^+ ;④胆管的破坏为节段性,有时仅累及胆管横切面圆周的一部分;⑤随病变进展,小叶和间隔的胆管消失,仅存小团聚集的淋巴细胞和组织细胞;⑥诊断需结合临床自身抗体的检测。

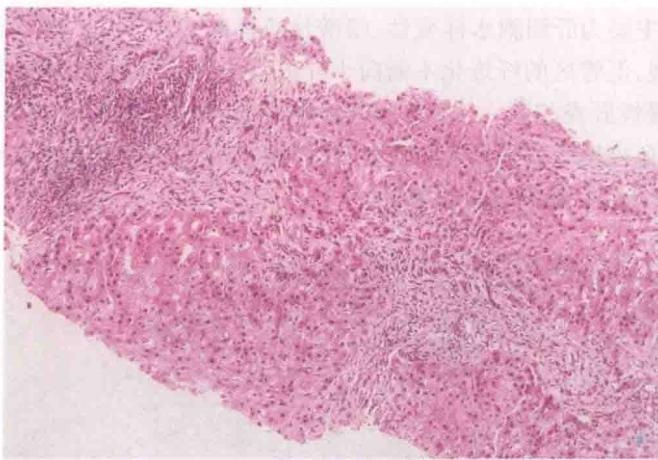


图15-6 原发性胆汁性肝硬化

汇管区淋巴细胞浸润,肝小叶周围有碎片状坏死和桥接性坏死,汇管区周纤维化,肝小叶界板周围纤维性间隔形成

原发性胆汁性肝硬化在病程上可分为四期:Ⅰ期为汇管区病变期,仅汇管区有淋巴细胞、浆细胞浸润,可伴有或不伴有旺炽性胆管病变,亦称胆管炎期;Ⅱ期为汇管区周围病变期,此期在Ⅰ期病变的基础上有碎片状坏死和汇管区周的纤维化及小胆管增生;Ⅲ期为间隔纤维化期,特征为桥接性坏死或纤维性间隔形成;Ⅳ期为肝硬化期,此时纤维化伴有再生肝细胞结节形成。Ⅲ、Ⅳ期时胆管减少明显,到Ⅳ期时几乎很难看到胆管。旺炽性胆管病变亦大大减少。可能因为胆汁淤积,故汇管区周围的肝细胞发生变性,界板周围出现小胆管增生,CK7染色有助于明确小胆管的病变。有人将此称为胆管性碎片状坏死。此种坏死常伴有汇管区周围或间隔旁肝细胞的羽毛状变性、Mallory小体形成和地衣红阳性的铜-蛋白复合物沉积。围绕再生肝细胞结节的汇管区周围结缔组织常有水肿。正常情况下铜与载体蛋白结合从胆汁中排泄。在慢性非化脓性破坏性胆管炎等慢性淤胆中,肝脏有大量铜潴留。Rhodamine法(铜组织化学染色法)或Shikata orcein染色(铜-蛋白复合体组织化学染色法)均可把铜显示出来。

(三) 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)罕见,发病率约为 $1/(10\text{万}\cdot\text{年})$ 。易导致肝硬化,是需肝移植的重要疾病。原发性硬化性胆管炎可以累及肝内外的胆管,包括大胆管及肝内的小胆管。约6%仅累及肝内小胆管。此病可累及胆囊。临床上,原发性硬化性胆管炎的患者70%伴有慢性溃疡性结肠炎。慢性溃疡性结肠炎的患者约5%合并原发性硬化性胆管炎。大多数患者P-ANCA阳性。部分患者合并有其他自身免疫性疾病,如甲状腺炎、糖尿病和自身免疫性肝炎。实验室检查以碱性磷酸酶和GGT升高为主,亦常有胆固醇的升高。早期肝功能改变不大,但随疾病进展可出现黄疸、血胆红素升高以及肝硬化的表现。此病胆管造影有特征性的节段性多发性狭窄,形成串珠状改变。



原发性硬化性胆管炎属自身免疫性疾病。发病与囊性纤维化相关基因 *CFTR* 的改变有关。胆管周纤维化可能影响胆管上皮和胆管周毛细血管丛之间的液体和营养交换,引起胆管上皮坏死,最终导致胆管管腔闭塞。本病预后不良。症状出现后平均存活期为6年。

大体观,原发性硬化性胆管炎的早期肝可轻度肿大,呈不同程度的胆汁淤积,晚期同原发性胆汁性肝硬化相似,表现为粗结节性肝硬化。肝通常因严重淤胆而呈蓝绿色。常见胆管扩张,偶见胆管脓肿,大的肝内外胆管可表现为明显的节段性狭窄和纤维化。

【诊断要点】①狭窄段大胆管管壁增厚、纤维化,伴有不同程度的炎症细胞浸润。非狭窄段的胆管常有不同程度的扩张,胆管上皮萎缩或消失,腔内含有胆汁、炎症细胞和肉芽组织。②病变的胆管周围有同心圆性的胶原沉积,胆管上皮萎缩,伴有不同程度的炎症细胞浸润。病变常为节段性。③晚期,因上皮萎缩消失,胆管管腔被纤维化瘢痕取代,形成无管腔的纤维化条索称为纤维闭塞性胆管炎。

原发性硬化性胆管炎也分四期。Ⅰ期,主要表现为汇管区水肿和炎症细胞浸润、胆管增生;Ⅱ期的特征为汇管区周围纤维化和炎症,伴有或不伴有小胆管增生,可见散在淋巴细胞性碎片状坏死;Ⅲ期,纤维化间隔穿插于邻近的汇管区,胆管减少更为明显,胆管性碎片状坏死和淤胆也更为明显;Ⅳ期为肝硬化期,不规则花环形再生肝细胞结节形成,伴有明显的胆管性碎片状坏死。

【鉴别诊断】原发性硬化性胆管炎的诊断应非常慎重。应仔细排除胆管结石、肿瘤或外科损伤所致的胆管炎后才可诊断。

三、酒精性肝病

酗酒可因乙醇的毒性作用而导致各种酒精性肝病(alcoholic liver diseases)。常见为脂肪肝、酒精性肝炎,部分患者可发展成肝硬化。有时可类似于急慢性病毒性肝炎、药物性肝炎或阻塞性黄疸。其程度与饮酒时间长短、营养状况、免疫状况有关。

(一) 脂肪肝

脂肪肝(fatty liver, steatosis)为最常见的病变。肝细胞脂肪变是指肝细胞胞质内有脂质。最初脂滴以直径 $0.1 \sim 0.4 \mu\text{m}$ 的原始小滴出现在微粒体膜处,通过融合而不断增大。

【诊断要点】①肝脏明显肿大,黄、腻、质脆,重量可达 $4 \sim 6\text{kg}$;②肝细胞胞质内出现脂肪滴,早期为微小的脂肪空泡(小泡性脂肪变),并且常常因大量脂滴的积聚而把肝细胞核压向一侧成半月形(大泡性脂肪变);③脂肪变最先出现在中心静脉周围,严重者可累及整个小叶;④脂肪肝时无明显的纤维化;⑤如继续酗酒,末梢肝静脉周出现纤维组织增生并蔓延至邻近的肝窦。

(二) 酒精性肝炎

酒精性肝炎(alcoholic hepatitis)为酗酒者出现明显肝损伤,明显的炎症反应。酒精性肝炎时并不排除同时患其他肝脏病的可能性,如病毒性肝炎、药物性肝炎、继发于慢性胰腺炎的汇管区纤维化等。

大体观,肝脏通常红色和胆绿色相间,常可见结节。

【诊断要点】①饮酒史。②肝细胞混浊肿胀、气球样变和单个或散在肝细胞坏死。③Mallory-Denk小体形成。Mallory-Denk小体为位于变性肝细胞质内、核旁的均质嗜酸性包涵体(图15-7),其中含有泛素化的CK8/18、分子伴侣和sequestosome 1/p62等主要成分,故CK或泛素的免疫组化染色有助于发现Mallory-Denk小体。④以中性粒细胞为主的小叶内炎症,主要在变性的肝细胞周围,尤其有Mallory-Denk小体的肝细胞周围。汇管区亦可有不同程度的淋巴细胞和巨噬细胞浸润,有时亦可蔓延到小叶内。⑤纤维化主要见于肝窦、小静脉周围和小叶中心区,严重时可伴有小静脉周坏死。严重反复酗酒的患者亦可见汇管区周围的纤维化,纤维组织似蜘蛛状向四周伸展,从而分隔单个或成簇的肝细胞,逐渐演变成肝硬化。

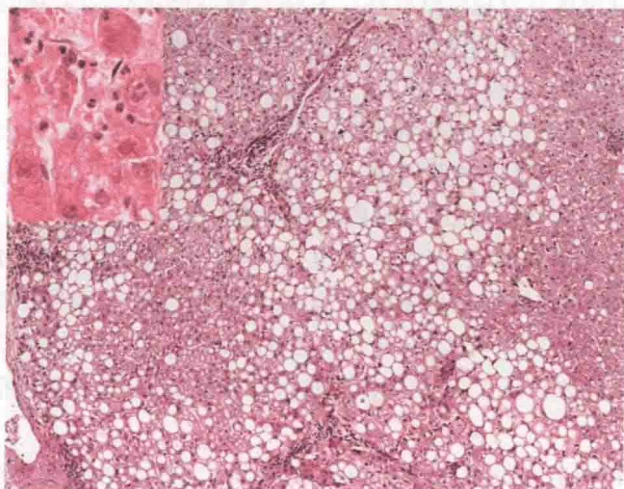


图 15-7 酒精性肝炎

肝细胞内有明显脂肪变及小灶性坏死,肝细胞内可见不规则的嗜酸性团块状物质沉积(Mallory-Denk 小体)

在酒精性肝病中,电镜下常见到巨大线粒体等线粒体异常。此外,某些病例可有淤胆和轻度肝细胞内和库普弗细胞内含铁血黄素沉积。

(三) 酒精性肝硬化

酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis)为酒精性肝病的最终病变。

【诊断要点】①肝脏变为褐色、皱缩,脂肪含量很少。②纤维间隔早期比较纤细,从中心静脉通过肝窦到汇管区或从汇管区到汇管区。残余的肝细胞再生形成比较均匀的细结节。③随病变进展,细结节渐变为粗细结节混合的类型,纤维间隔增宽。结节内的肝细胞因缺血而出现坏死。④坏死的修复又进一步形成瘢痕而不断分隔肝细胞结节,使结节越来越不规则,并常有淤胆。此时酒精性肝硬化的形态与其他原因所致的肝硬化相似。

四、非酒精性脂性肝炎

非酒精性脂性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是指非酗酒者中出现的类似酒精性肝病的临床病理表现。大多数与肥胖、高脂血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病有关,有研究将此类称为原发性非酒精性脂性肝炎;而把空回肠短路手术、胃成形术及肥胖个体明显体重下降者、完全胃肠外营养、肝毒性物质暴露等导致的非酒精性脂性肝炎称为继发性非酒精性脂性肝炎。亦有研究用 NASH 专指代谢综合征相关疾病,如与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压、高脂血症相关的肝疾病。在美国,非酒精性脂性肝炎在成人可达 20% ~ 30%,儿童约为 10%,占不明原因慢性肝炎的 70%,为隐源性肝硬化的主要原因。非酒精性脂性肝炎在临床和病理上均与酒精性肝病相似。它可发生于儿童或成人。发病机制目前多倾向于多次打击学说,其中包括脂肪肝、氧自由基、炎性因子等导致肝细胞损伤。但一般来说肝细胞变性、坏死和炎症反应较酒精性肝炎要轻。

【诊断要点】①镜下改变与酒精性肝病相同;②病变有脂肪肝、有肝细胞变性 & Mallory 小体的脂性肝炎、中性粒细胞浸润、中心硬化、纤维化以及肝硬化;③肝活检的光镜和电镜检查均不易同酒精性肝炎鉴别。

五、其他感染性疾病

(一) 阿米巴性肝脓肿

阿米巴性肝脓肿(amebic abscess of the liver)系继发于阿米巴性肠病的肝脏并发症。溶组织



阿米巴滋养体侵入肠小静脉后随门静脉血流进入肝脏内繁殖并破坏肝组织而形成脓肿。患者以 50 岁以下男性多见,其他人群少见。绝大多数患者数周或数月前有阿米巴痢疾病史。阿米巴肝脓肿若治疗不及时可合并细菌感染或穿透膈肌,引起阿米巴性脓胸、肺脓肿等。偶尔可破入腹腔或心包腔、胆管、肾、纵隔、腹壁等。

【诊断要点】①阿米巴性肝脓肿常为单发,多位于肝右叶。大小可相差很大,大者可有小儿头大。②内壁如棉絮状,腔内充满咖啡样液化坏死组织,脓肿壁的炎症反应较轻。③脓肿边缘活检常可找到阿米巴滋养体(图 15-8),阿米巴滋养体多为圆形,核小而圆,胞质丰富,常含有空泡或红细胞。

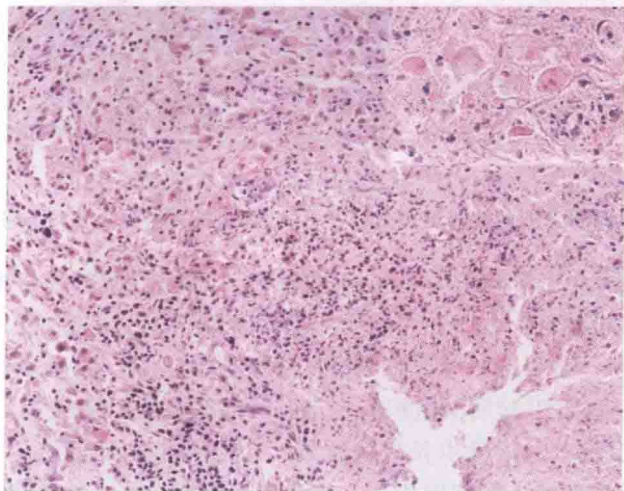


图 15-8 阿米巴性肝脓肿

右下角为坏死组织,周围脓肿壁有轻度炎症细胞浸润,周围肝组织内可见阿米巴滋养体,右上角滋养体为圆形,核小而圆,胞质丰富

(二) 肝血吸虫病

我国南方的肝血吸虫病(schistosomiasis)为日本血吸虫所致,血吸虫的尾蚴是主要的感染形式。尾蚴可经人皮肤进入血流至肺,再经肺到达全身,也可穿出肺,经膈肌直达肝脏而寄生于门静脉系统。血吸虫在肝脏可引起各种病变,其中主要有急性虫卵结节、慢性虫卵结节以及所谓的血吸虫性肝硬化。

【诊断要点】光镜:①小叶间和汇管区有多数散在的急、慢性虫卵结节和纤维包裹的钙化虫卵(图 15-9)。门静脉周围有明显的纤维组织增生、小胆管增生及慢性炎症细胞浸润。②急性虫卵结节是由含成熟毛蚴的成熟虫卵所引起。围绕虫卵有很多变性坏死的嗜酸性粒细胞,其中混有少数菱形或多面形屈光的 Charcot-leyden 结晶。外层为新生的肉芽组织,其中有大量嗜酸性粒细胞浸润。周围肝细胞受压萎缩。随着病变的进展,虫卵结节中之毛蚴死亡,坏死物质被组织细胞吸收。③组织细胞包绕已死的虫卵,有的形成异物巨细胞,形成类似结核结节样的肉芽肿而变成慢性虫卵结节。死虫卵可钙化,结节最终纤维化。④较重的肝脏慢性血吸虫病可因广泛而严重的纤维化使肝脏变硬、缩小而形成所谓的血吸虫性肝硬化。此时,肝脏表面不平,肝脏由增生的纤维组织条索分隔成不规则的结节。切面见纤维组织沿门脉分支增生而呈树枝状分布,门静脉壁增厚。

(三) 棘球蚴病

棘球蚴病(hydatid disease)为感染棘球绦虫的幼虫(包虫)所致。棘球绦虫有数种,感染人的主要有细粒棘球蚴和泡状棘球蚴,导致棘球蚴病(包虫病)。

1. 细粒棘球蚴病(echinococcus granulosus) 此型最常见。细粒棘球绦虫成虫很小,长 3 ~

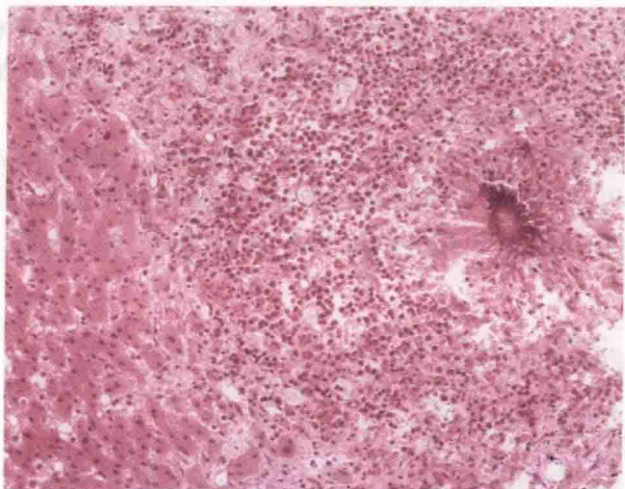


图 15-9 肝血吸虫病的慢性虫卵结节

钙化的虫卵周围可见放射状排列的类上皮细胞,外周可见大量嗜酸性粒细胞

6mm,雌雄同体。成虫寄生于犬和狼的小肠,其妊娠节片或成虫卵随粪便排出,污染水源、蔬菜等,人可因误食虫卵而被感染。虫卵在小肠孵化出六钩蚴,钻入肠壁血管,随血流到达肝、肺等脏器形成棘球蚴病。极少数可通过肺导致全身其他脏器如心、肺、肾、脑等处棘球蚴病。

六钩蚴侵入组织后,可引起周围组织巨噬细胞和嗜酸性粒细胞浸润。大多数六钩蚴会死去,只少数发育成包虫囊。包虫囊生长极为缓慢。包虫囊由内外两层构成。内层为生发层,厚 $22\sim 25\mu\text{m}$,由单层或多层生发细胞构成。细胞增生在囊内形成生发囊,生发囊脱落变成子囊,其内壁又可生出 $5\sim 30$ 个小头节。子囊和母囊结构相同,还可再产生生发囊和子囊。包虫囊外层为角质层,呈白色半透明状,系生发层细胞的分泌物形成,对包虫起保护和吸收营养的作用。

【诊断要点】①肝包虫囊肿大部分为单发,以右肝为多,偶尔可遍及全肝。②光镜下为红染平行的板层结构(图 15-10)。包虫囊外层系由宿主形成的纤维膜,囊周可有上皮样细胞、异物巨细胞及嗜酸性粒细胞浸润。③包虫囊内容为无色透明液体,可达数千毫升。④肝包虫可破入胆囊或经膈进入胸腔和肺。偶尔可破入胆管,引起严重的嗜酸性胆管炎伴肝坏死。包虫囊破入腹腔可导致致命的过敏性休克。包虫可因各种原因退化或死亡,囊液可被吸收、浓缩成胶冻样物,

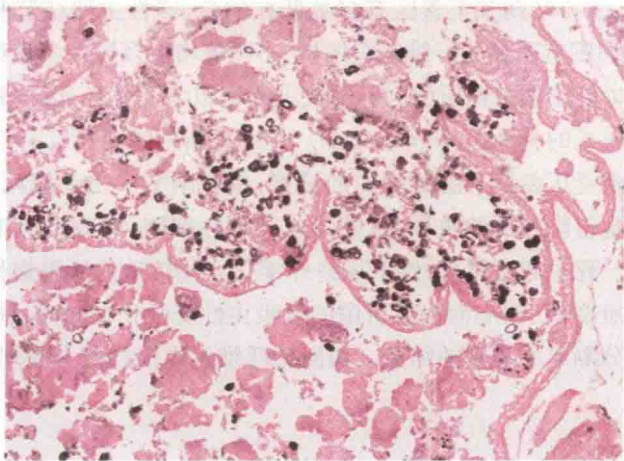


图 15-10 肝细粒棘球蚴

棘球蚴外层为角质层,内层为生发层(红染的平行板层结构),并可见生发囊和子囊,子囊内可见原头蚴,部分有钙化



囊壁亦可有钙化。

2. 泡状棘球蚴病(echinococcus alveolaris) 是由泡状棘球蚴所致,又称泡状囊肿病或多房包虫病。成虫主要寄生于狐和犬中,犬为人类的主要传染源。约90%的泡状棘球蚴囊肿见于肝。

【诊断要点】①一般呈单个巨块型,有时为结节型,呈灰白色、质较硬,不形成大囊泡,而由无数小囊聚集而成海绵状,边缘不整,无完整角质膜和纤维包膜;②小囊泡内容为胶样液,囊泡周围有嗜酸性粒细胞浸润,伴有结核样肉芽组织形成;③囊泡周围组织常发生萎缩、变性和坏死。

六、代谢性疾病

(一) 肝糖原贮积症

肝糖原贮积症(glycogen storage disease)为少见的常染色体隐性遗传疾病。因糖代谢过程中某种酶的缺乏而导致脏器的糖原沉积。根据所缺酶的不同分为0~XII共13型。其中累及肝脏者最多为I型,其次为II、III、IV型。糖原贮积症虽可有一定的形态学特点,临床上应主要靠酶学检查确定类型。

1. I型(Gierke病) 分为Ia和Ib型。Ia为葡萄糖-6-磷酸酶缺乏,其基因位于17号染色体。Ib型位于11号染色体11q23。临床上Ia型以低血糖、肝大为主。如能活到成年,则100%有肝大,40%有身材矮小,75%有肝细胞腺瘤,并大多数为多发性腺瘤。81%缺铁,67%因肾小球硬化而出现蛋白尿,65%有肾钙化,27%有骨质减少和骨折。血生化检查100%均有高甘油三脂血症,76%有高胆固醇血症,89%有高尿酸血症。其他少见的并发症有胰腺炎、心肌梗死、心肌淀粉样变等。Ib型为跨膜转运蛋白缺乏,此蛋白为葡萄糖-6-磷酸酶的受体。

【诊断要点】①肝细胞因沉积大量糖原而明显肿胀、淡染,肝细胞排列紊乱,肝窦受压(图15-11)。肝细胞PAS染色为强阳性。②电镜肝细胞质内及核内均有大量糖原颗粒。③肝细胞可有不同程度的脂肪变,但通常无纤维化。

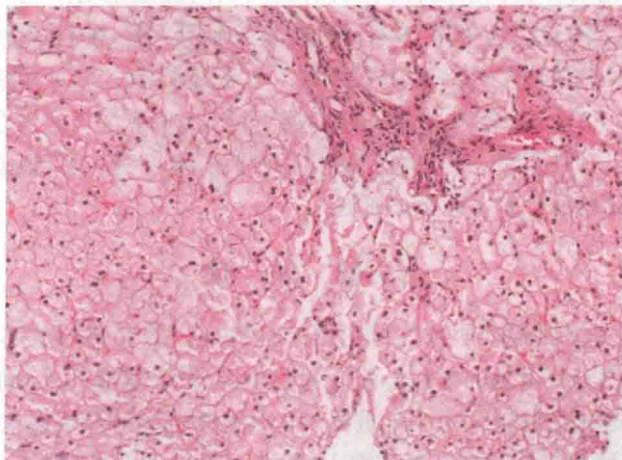


图 15-11 肝糖原贮积症

肝细胞因沉积大量糖原而明显肿胀、淡染,肝细胞排列紊乱,肝窦受压

2. II型(Pompe病) 为酸性麦芽糖酶缺乏所致,其基因位于染色体17q25,目前已发现40多种突变。此型轻者可在儿童期发病(幼年型),亦可在成人期发病。临床主要表现为虚弱、肌痛,但无横纹肌溶解和血红蛋白尿。幼年型可累及呼吸肌,可因呼吸衰竭死亡。婴儿期发病的重症型,表现为“瘫软的婴儿”,有心脏肥大、巨舌、进行性肌无力、明显肌张力低下。肝大不明显,无低血糖。



【诊断要点】①几乎所有脏器均可见含糖原的空泡细胞。肝细胞轻度肿大,没有脂肪变及纤维化,肝细胞胞质可见局灶性透明区。②组织化学和电镜亦证实为溶酶体内糖原沉积所致。③在横纹肌、平滑肌及心肌中均可见糖原空泡。在肾,糖原主要在集合管和髓攀。外周血和骨髓中可见空泡性淋巴细胞。

3. III型(Forbes病) 为异淀粉酶缺乏,其基因位于1p21,基因多发突变可导致本病。IIIb型仅累及肝,IIIa型除累及肝外还可累及肌肉。儿童发病,有严重的肝大。

【诊断要点】①形态上与I型相似,但脂肪变较轻,而纤维化明显;②成人可进展成肝硬化或合并肝腺瘤,偶尔可发生肝细胞癌。

4. IV型(Andersen病) 为分支酶缺乏。患儿表现为严重的肝大,4岁时就可因肝硬化而死亡。

【诊断要点】①光镜肿大的肝细胞内可见有分界清楚的类似 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症时所见到的PAS阳性包涵物。②电镜观察这些包涵物由原纤维构成。分支酶缺乏导致异常糖原合成。这些糖原缺少支链,很难被淀粉酶水解。这些异常糖原分子的沉积导致肝大、纤维化,逐渐演变成细结节型乃至粗结节型肝硬化。③这种异常糖原也可在心、骨骼肌和脑内沉积,导致充血性心肌病、充血性心力衰竭、肌无力和神经症状。

(二) 戈谢病

戈谢病(Gaucher disease)是因编码葡萄糖脑苷脂的基因突变导致组织细胞溶酶体内缺少葡萄糖脑苷脂酶而出现葡萄糖脑苷脂沉积于组织细胞或网状内皮细胞内的代谢性疾病。临床上常见有肝、脾、淋巴结肿大,尤以脾大显著。本病分三型:I型最常见,约占90%以上。尤其在东欧和犹太人中常见。疾病进展缓慢。细胞内葡萄糖脑苷脂酶显著降低。脑内通常无改变。II型少见,见于幼儿,病程急,发病早,主要累及中枢神经系统,故临床上以严重的中枢神经系统表现为主。III型介于I和II型之间,脑和内脏均有累及。除组织学检查外,外周血细胞、骨髓和羊水细胞内葡萄糖脑苷脂酶含量减少可协助诊断。

【诊断要点】①葡萄糖脑苷脂在溶酶体内沉积,使网状内皮细胞增生肥大形成特殊形态的细胞,称为Gaucher细胞。细胞常为单核、核不大、常偏于细胞一侧,其直径为20~100 μ m,胞质淡染。②高倍光镜下可见胞质内隐约有葱皮状线纹。电子显微镜下可见溶酶体内充满葡萄糖脑苷脂。这种脂质含糖,故PAS染色阳性。与一般脂质不同,其脂溶性染料着色甚浅。细胞内酸性磷酸酶活性增强。③肝内的Gaucher细胞均在肝窦内使肝窦变窄。肝细胞常萎缩,肝索排列紊乱。④脾、骨髓、淋巴结均有大量Gaucher细胞。

七、肝硬化

肝硬化(cirrhosis)是各种原因所致的肝的终末性病变。肝实质的破坏是肝纤维化的前提。其形成原因包括肝窦内星状细胞的激活分泌大量胶原,汇管区肌成纤维细胞的激活亦产生大量胶原。血管的重建和改建在肝硬化中非常重要。正常肝窦内皮细胞无基底膜,其开窗区占内皮面积的2%~3%。肝硬化时则开窗区逐渐缩小,肝窦内因胶原的沉积使肝细胞和血浆之间的物质交换困难。很多营养血流通过血管短路而未到达肝窦,加之血管内的血栓形成和闭塞,更加重了肝细胞的损伤。再生的肝细胞结节亦压迫血管系统,进一步造成缺血和肝细胞坏死。肝硬化时,再生结节和残存的肝细胞亦无正常肝的功能分区。谷胱甘肽合成酶亦大大减少。这些被认为是肝性脑病发生的重要原因。

肝硬化尚无统一的分类,传统上按病因分类有:酒精性肝硬化、肝炎后肝硬化、坏死后性肝硬化、胆汁性肝硬化、心源性肝硬化及其他原因所致的肝硬化,如血色病性肝硬化、Wilson病时的肝硬化、血吸虫性肝硬化等。有些病因不清称为隐源性肝硬化。形态上分为细结节性肝硬化、粗结节性肝硬化和粗细结节混合型肝硬化。



【诊断要点】①弥漫性全肝性的小叶结构破坏;②弥漫的纤维组织增生,纤维组织增生导致肝脏的弥漫纤维化;③肝细胞再生形成不具有正常结构的假小叶(图 15-12)。



图 15-12 肝硬化

病毒性肝炎后肝硬化:明显的界面性肝炎,小叶间出现纤维间隔及假小叶形成

【鉴别诊断】肝硬化应注意同结节状再生性增生(肝结节变,nodular transformation)鉴别。后者在大体和镜下均与细结节性肝硬化相似,病变由分布整个肝脏的再生肝细胞小结节构成。与肝硬化不同的是,这些再生的肝细胞结节没有纤维间隔包绕,但结节边缘可见到受压的网状纤维。临床表现为门静脉高压,某些患者可伴有风湿性关节炎、Felty 综合征和其他脏器的肿瘤。

八、肝移植后排斥反应

肝移植已成为治疗晚期肝病的一种手段。肝移植成功与否取决于肝移植后排斥反应(allograft rejection after liver transplantation)的程度以及是否能有效地控制排斥反应。经皮肝活检是诊断和监测排斥反应以及对免疫抑制剂治疗反应的有效方法。

肝同种移植物排斥反应根据发病情况分为超急性排斥反应、急性排斥反应和慢性排斥反应。

1. 超急性排斥反应(humoral rejection) 罕见,主要发生在受体与供体 ABO 血型不合时。抗体与移植肝血管床发生反应,在几小时内导致血管内皮损伤和血栓形成,最终在几天内导致凝固性坏死和出血性坏死。

【诊断要点】组织学改变有肝窦中重型粒细胞聚集、纤维素沉积和淤泥样红细胞伴肝细胞的变性改变,小动脉炎,血栓形成及肝组织的出血性梗死。

2. 急性排斥反应(acute rejection) 一般发生在移植后的 3 周之内,平均发生时间为 7~10 天。细胞性免疫反应主要针对胆管上皮、门静脉和中心静脉的内皮细胞。

【诊断要点】①汇管区淋巴细胞和中性粒细胞浸润,有些病例可以嗜酸性粒细胞为主,炎症细胞浸润一般仅使汇管区扩大。②胆管损害,胆管有淋巴细胞浸润,胆管上皮变性甚至坏死、脱落。③血管内皮炎症,可见于门静脉和中心静脉,内皮上、下均有淋巴细胞浸润,导致内皮损伤(图 15-13),有时可导致小静脉周纤维化和静脉闭塞综合征(VOD)。有时血管内皮炎症不明显,仅有明显的汇管区炎症细胞浸润以及广泛的胆管损害。偶尔炎症细胞浸润可超过汇管区甚至导致汇管区-汇管区的桥接状坏死。急性排斥反应的分级见表 15-4。

3. 慢性排斥反应(chronic rejection) 针对移植肝的免疫损伤导致不可逆的胆管、动脉和终末肝静脉的损伤。临床上有急性排斥的病史,并出现进行性淤胆者应怀疑是否有慢性排斥反

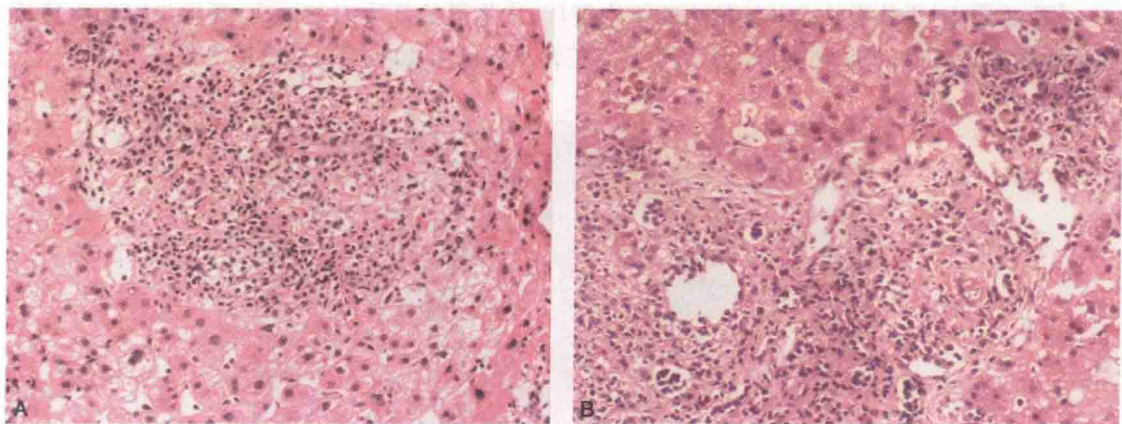


图 15-13 肝急性排斥反应

汇管区淋巴细胞和中性粒细胞浸润,可见散在的嗜酸性粒细胞,血管内皮下(A)及胆管周(B)可见淋巴细胞浸润

应。最终诊断应结合临床、影像学和组织病理学所见综合判定。

表 15-4 急性排斥反应的分级

分级	特 点
未确定	汇管区炎症浸润尚不足以诊断急性排斥反应
I 级	淋巴细胞等浸润,仅限于少数汇管区,通常较轻
II 级	淋巴细胞等浸润涉及大多数或全部汇管区
III 级	淋巴细胞浸润等排斥反应,不仅累及全部汇管区而且进入汇管区周围,出现中到重度的静脉周炎症反应,并蔓延至肝实质,同时有小叶中心肝细胞坏死

【诊断要点】①慢性排斥反应的肝脏变化主要为汇管区和小叶中心区。在汇管区,主要为胆管的损伤和消失,以及肝动脉小分支的损伤。②晚期慢性排斥反应可表现为严重的桥接状静脉周纤维化。至少可见局灶性小叶中心-小叶中心或小叶中心-汇管区的桥接状纤维化。③偶尔可见终末肝静脉的闭塞。④肝移植后的肿瘤以肝细胞癌和移植后淋巴增生性疾病为主,如结内和结外 B 细胞淋巴瘤。⑤组织病理学上最低诊断标准为:A. 胆管的萎缩或细胞固缩,累及大多数胆管,可伴有或不伴有胆管消失;B. 可见泡沫细胞闭塞性动脉病;C. 50% 以上汇管区胆管消失。

九、肝肿瘤和瘤样病变

(一) 局灶性结节性增生

肝局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia)是一种肝细胞增生性病变,而非真性肿瘤。此病少见。多见于 20~40 岁的成人,其他年龄的患者偶尔也可见到。女性为男性的 2 倍,儿童女性为男性的 4 倍。病变一般为单发,多发者占成人病例的 20%。原因不明,推测部分与口服避孕药有关,男性患者与酗酒有关。临床上,80% 无明显症状。多发者常伴有其他改变,如肝血管瘤、颅内病变包括血管畸形、脑膜瘤、星形细胞瘤和大的肌型动脉发育不良。肝细胞局灶性结节性增生的发病机制尚有争论,一般推测与肝硬化的增生/再生过程相似。有些同肝硬化的结节也非常相似。

【诊断要点】①大多数为单个,质较硬,分叶状,偶尔可有蒂,直径可达到 15cm。②切面灰白,中心为纤维性瘢痕,向外周呈放射状。③病变呈小叶状分布,由纤维间隔包绕。④纤维间隔中常有厚壁血管。较大动脉的中膜常有变性,内膜常有偏心性纤维化。纤维间质中常仅见动脉而无汇管区静脉和胆管。结节性增生的肝细胞形态同正常肝细胞无区别。⑤在纤维间隔和肝



细胞之间可见有小胆管增生(图 15-14),增生的小胆管 CK7、CK19 阳性,这有助于诊断。免疫组化染色亦可见由外周肝细胞(仅表达 CK8 和 18)向小叶中心小的肝细胞和增生的小胆管细胞(CK9 和 CK19 阳性)的过渡。

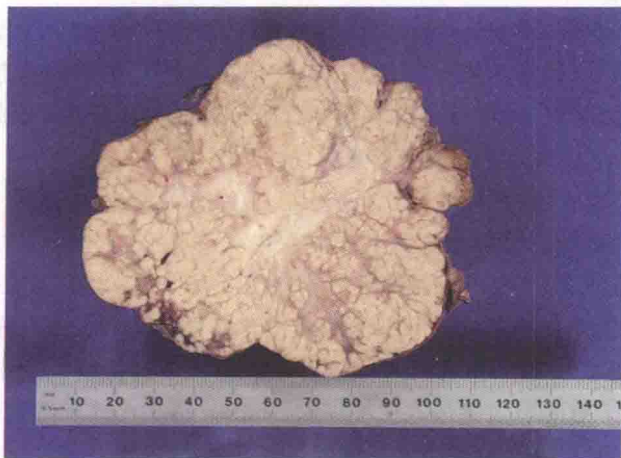


图 15-14 肝细胞局灶性结节性增生

切面示单个结节,表面似被包膜,灰白色,质较硬,分叶状,中心为纤维性瘢痕,向外周呈放射状

【鉴别诊断】此病应同肝细胞腺瘤和分化好的肝细胞癌以及结节性再生性增生(肝结节变)鉴别。肝细胞局灶性结节性增生的肝细胞无异型性,常见异常增生的血管和小胆管结构有助于诊断。肝结节变时,整个肝脏均呈结节状,结节中心无瘢痕。

(二) 结节性再生性增生

结节性再生性增生(nodular regenerative hyperplasia)亦称部分肝结节变。常见于无肝硬化的肝脏,以小的增生结节和无纤维化为特征,病变多弥漫累及整个肝脏,亦可局限于肝门周围。肝细胞结节变原因不清,有人推测与口服避孕药或男性激素、肝外胆管感染、肿瘤和慢性炎症有关。临床上近 70% 出现门静脉高压。

【诊断要点】①结节以汇管区为中心,由 1~2 层肝细胞排列的肝细胞索构成;②周围肝细胞萎缩,萎缩的肝细胞变小,排列成纤细的细胞索,血窦扩张,无纤维化(图 15-15);③很多小门静

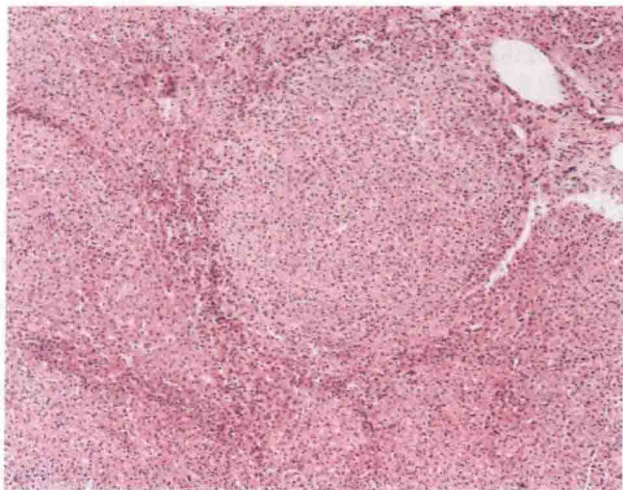


图 15-15 肝结节性再生性增生

镜下可见由 1~2 层肝细胞索构成的结节,结节周围无纤维化,周围肝细胞受压萎缩



脉分支可见闭塞性病变,所以目前认为门静脉小分支的改变是导致部分肝细胞供血不足进而萎缩、部分肝细胞再生的原因;④结节内偶尔可见到不典型增生的肝细胞,表现为肝细胞增大、核异型和多核肝细胞。

(三) 肝细胞腺瘤

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma)是由肝细胞构成的良性肿瘤。少见。常见于20~40岁的妇女。推测与使用口服避孕药有一定关系,也有报道与使用男性激素治疗和糖原贮积症有关。70%肝细胞腺瘤为单发,偶尔有10多个肿瘤(肝腺瘤病)的报道。家族性病例为肝细胞核因子1 α (TCF1/HNF1 α)基因的生殖细胞突变所致。

【诊断要点】①大体观,肿瘤实性质软、黄褐色,常伴有灶性出血、坏死和纤维化。颜色同周围肝组织不同,但无局灶性结节性增生时的中心瘢痕。②肿瘤由分化好的肝细胞构成,细胞有丰富的嗜酸性胞质,排成1~2层肝细胞厚的肝索(图15-16)。③大多数情况下,细胞大小、形态一致,偶见轻度异型,但无核分裂。④肝细胞胞质内常有脂褐素、脂肪和糖原积聚,故常为透明状。⑤可见出血、梗死、纤维化和肝紫癜样病变。⑥肿瘤内没有汇管区和中心静脉,库普弗细胞的数量和分布正常。⑦有时有大嗜酸颗粒性细胞、Mallory透明小体和继发性肉芽肿反应。⑧免疫组化:75%的病例ER、PR阳性,雄激素受体仅20%阳性。⑨分子病理分型:HNF1 α 失活型(占35%~40%), β -catenin激活型(占10%~15%),炎症型(占50%以上)和未分类(占不足5%)四型。

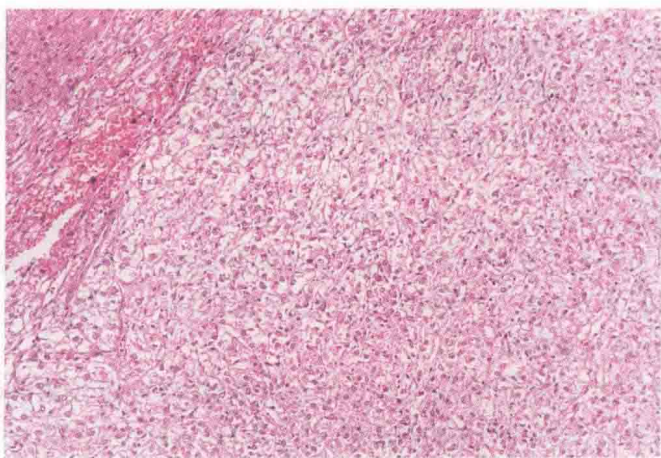


图15-16 肝细胞腺瘤

肿瘤由分化好的肝细胞构成,排成1~2层肝细胞厚的肝索;细胞大小形态一致,胞质透明,无核分裂;肿瘤内没有汇管区和中心静脉

【鉴别诊断】肝细胞腺瘤同分化好的肝细胞癌有时很难鉴别。临床有口服避孕药或合成类固醇的病史,对诊断腺瘤非常重要。有时肝细胞腺瘤中可隐含肝细胞癌灶,偶尔肝细胞腺瘤和肝细胞癌在同一肝内。可见核分裂、核质比较高和肝索两层以上细胞厚度应提示为肝细胞癌。肝细胞癌时由于毛细血管化而CD34阳性,而腺瘤为阴性或仅为局灶弱阳性。应多张切片仔细检查有无肝细胞癌病灶,血管浸润的有无尤为重要。有时需结合临床病程决定良性或恶性。肝细胞腺瘤与局灶性结节性增生不同,临床常有症状,并可出现严重的甚至致命的腹腔出血。

(四) 肝细胞性肝癌

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma)为发生于肝脏的常见恶性肿瘤。常见于亚洲和非洲。在东亚男性发病率可高达20.1/10万。肝细胞性肝癌多见于50岁左右者,但也可见于青年人甚至儿童,男性比女性多见。临床上常表现为腹痛、腹水、黄疸和肝大,有时可有全身表现,如低血糖、高胆固醇血症、红细胞增多症、高钙血症、类癌综合征、血脯氨酸羟化酶升高、异位绒毛



膜促性腺激素、前列腺素以及低纤维蛋白原血症等。在高发区,75%以上的肝细胞性肝癌患者甲胎蛋白阳性,通常要比正常含量高出100倍以上。甲胎蛋白在恶性生殖细胞瘤时可为阳性,偶尔在肝转移癌、肝炎和外伤后肝再生时出现阳性,但一般均明显低于肝细胞性肝癌。

肝细胞性肝癌的发生与下列因素有关:①肝硬化。②乙肝病毒。③丙肝病毒。④二氧化钍。⑤雄激素。⑥孕激素。⑦黄曲霉素 B_1 。⑧遗传学上易感性,包括:A. 糖代谢疾病;B. 蛋白代谢性疾病;C. 卟啉代谢疾病;D. 慢性淤胆综合征;E. 金属贮积病;F. 肝血管畸形等。

【诊断要点】①肝细胞性肝癌可表现为单个巨块状(巨块型)、多发结节状(结节型)或弥漫累及大部分甚至整个肝脏(弥漫型)。②肝细胞性肝癌一般质软,常有出血、坏死,偶尔可有淤胆而呈绿色。有的肿瘤可有包膜。③肿瘤大小变化很大,一般小于3cm的肿瘤称为小肝癌。④肿瘤常常侵入门脉系统形成门静脉瘤栓,晚期病例几乎均有门静脉瘤栓。⑤瘤细胞可排列成小梁状、实性巢状、假腺样或腺泡样结构(图15-17),有时可有乳头状结构。⑥瘤细胞间有丰富的血窦样腔隙,与正常肝窦不同,此血窦样腔隙的内皮细胞CD34和第8因子相关抗原阳性,更像毛细血管,故称毛细血管化。某些窦状隙由瘤细胞衬覆。⑦肝细胞性肝癌的瘤细胞内常见到以下改变:A. 脂肪变;B. 胆汁产生;C. Mallory小体;D. 小球状透明小体;E. 淡染小体;F. 毛玻璃样包涵体。⑧肝细胞性肝癌可分为高分化、中分化、低分化和未分化型。肝细胞性肝癌即使在一个癌结节中亦有不同的分化区域。约40%的1~3cm的肿瘤既有高分化癌,又有分化较差的部分,结节内结节的现象较常见。

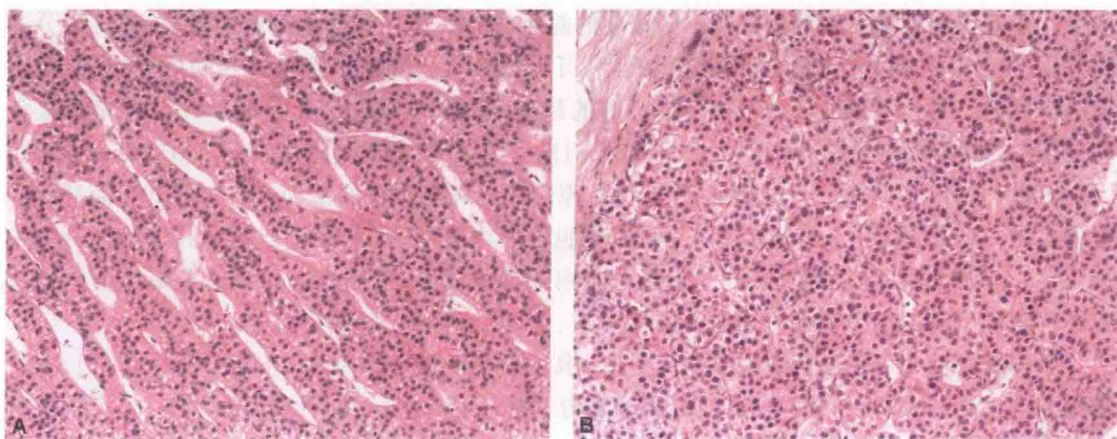


图 15-17 高分化肝细胞性肝癌
癌细胞排列成小梁状(A)及腺泡状(B)结构

肝细胞性肝癌的细胞学变型可表现为:①透明细胞癌;②肉瘤样变或称肉瘤样(梭形细胞)肝细胞癌;③小细胞型肝细胞癌;④淋巴上皮瘤样癌;⑤纤维层状型肝细胞癌。

肝细胞性肝癌可经门静脉系统很早播散到肝的其他部位,也可经肝静脉达下腔静脉及右心房。偶尔造成全身血源性播散,如肾上腺和骨转移等,有时病理性骨折可为首发症状,有时肿瘤可侵犯胆管系统或浸润膈肌。

完全切除仍为治疗肝细胞癌的唯一途径,故早期诊断、早期治疗非常重要。一般来说,肝细胞癌的预后不良。主要死亡原因为肝衰竭和消化道出血,有时肿瘤的自发破裂和亚大块肝细胞坏死可迅速导致死亡。

肝细胞性肝癌的预后与下列因素有关:①分期:分期越高预后越差;②肿瘤大小:小肿瘤(直径<2~5cm)预后较好;③包膜:有包膜者预后较好;④肿瘤数:单个肿瘤者预后较好;⑤门静脉累及情况:累及门脉者预后较差;⑥镜下类型:纤维板层型预后较好,其他各型平均存活期为4个月;⑦镜下特征:血管浸润、高度核异型性和核分裂多者预后较差;⑧肝硬化:伴有肝硬化的患者



预后更差;⑨AFP 含量越高预后较差;⑩病毒血症及有 C-MYC 扩增者预后较差。其他如热休克蛋白和 P-糖蛋白与预后亦有一定的关系。

【鉴别诊断】肝细胞性肝癌与肝细胞腺瘤的鉴别,腺瘤多无肝硬化的背景,大多有服用避孕药史,肿瘤边界清楚,细胞异型性小,排成 1~2 层的肝细胞索,无核分裂,胞质常透明等有助于鉴别。硬化型和纤维板层型肝细胞性肝癌应与胆管细胞癌或混合型癌鉴别,肝细胞性肝癌表达 AFP、CK8/18,胆管细胞癌表达 CK9/19。

(五) 肝内胆管癌

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma)可发生于肝内任何一级胆管,约占原发性肝癌的 20%。一般发生在 60 岁以上的老年人,两性无明显差别。泰国、日本、中国香港等地区因肝寄生虫感染而发病率较高。相关的发病因素有:肝寄生虫尤其是华支睾吸虫、肝胆管结石、炎症性肠病、原发性硬化性胆管炎、EB 病毒感染、丙肝病毒感染、二氧化钍和胆管畸形等。临床上主要表现为全身无力、腹痛、消瘦,如肿瘤侵及肝门部胆管,则出现梗阻性黄疸,甚至胆汁性肝硬化。CT、B 型超声等影像学检查对临床发现肿瘤及明确胆管累及情况具有重要价值。肝内胆管癌的治疗以手术为主,预后不良,平均存活时间不足 2 年。

【诊断要点】①肝内胆管癌可累及任何部位的肝内胆管,发生于较小胆管者称为外周型胆管细胞癌。②肿瘤通常灰白、实性、硬韧,有时可以向腔内生长为主或突向腔内形成息肉样肿物,但大多数表现为肝内灰白色结节或融合的结节,结节切面常见坏死和瘢痕。累及肝门者(肝门型),主要表现为肝脏明显的淤胆、胆汁性肝硬化和继发性胆管感染,有时胆管内可见结石或寄生虫。③肝内胆管癌大多数为分化不同程度的腺癌(图 15-18),像其他部位的腺癌一样,可分为高分化、中分化和低分化,发生于较大胆管者,可为乳头状。肿瘤常有丰富的间质反应,甚至出现局部钙化。④大多数肿瘤均可见多少不等的黏液,粘卡、淀粉酶消化后的 PAS 和阿辛蓝染色均可阳性,黏液核心蛋白(MUC)1、2、3 亦可阳性。免疫组化肝内胆管癌不仅 CAM5.2 阳性,CK7、CK19 亦阳性。CEA、上皮膜抗原、血型抗原阳性。肝内胆管癌常为 CK7⁺/CK20⁺,而肝外胆管癌多为 CK7⁺/CK20⁻。claudin-4 在几乎所有胆管癌均阳性,在正常肝细胞和肝细胞性肝癌中为阴性。⑤癌细胞常侵及汇管区、汇管区血管内或神经周围,可循淋巴引流途径形成肝内转移或转移至局部淋巴结。晚期可循血行转移至肺、骨、肾上腺、肾、脾和胰腺等。

肝内胆管癌中可见高频率的 KRAS 突变。其他常见的分子改变为 cyclin D1 和 p21 过表达。常见 DPC4 的失活突变(肝门和肝内的胆管癌为 13%~15%,肝外胆管癌可达 55%)。约 1/3 的病例有 TP53 突变。

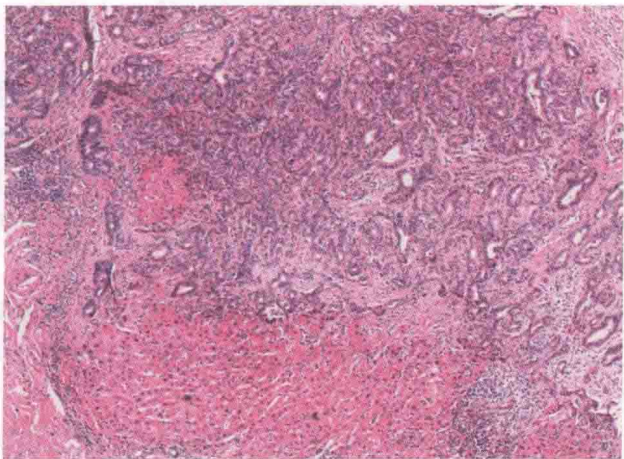


图 15-18 肝内胆管癌

部分肿瘤细胞形成大小不等、形状不一、排列不规则的腺样结构,部分呈实性条索状,侵入肝实质内



除腺癌外,肝内胆管癌亦可有其他组织学类型,如腺鳞癌、鳞癌、黏液癌、印戒细胞癌、梭形细胞癌或称肉瘤样癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌、黏液表皮样癌、伴有破骨细胞样巨细胞癌等。

【鉴别诊断】肝内胆管癌与肝细胞性肝癌的鉴别见表 15-5。

表 15-5 肝细胞性肝癌和肝内胆管癌的鉴别

鉴别要点	肝细胞性肝癌	肝内胆管癌
细胞起源	肝细胞	胆管细胞
地理分布	东方多	无差别
年龄	比较年轻	老年多见
性别	男性多	无差别
肝硬化	常有	偶尔有
肝细胞不典型增生	可有	无
AFP	阳性	阴性
产生胆汁	有	无
黏液	无	有
大体形态	质软、出血	灰白、硬韧
转移途径	静脉	淋巴道

(六) 混合型原发性肝癌

混合型原发性肝癌(mixed primary carcinoma of liver)是指具有肝细胞癌和胆管细胞癌两种成分的肝癌,此型仅占肝癌的不足 1%。与同时有肝细胞癌和胆管细胞癌的碰撞瘤不同,实际上是肝细胞癌伴有局灶性管状分化。

【诊断要点】①肿瘤具有肝细胞癌和胆管细胞癌两种成分(图 15-19);②肝细胞癌表达 CK8、CK18 和 Hep-par-1,而胆管细胞癌可用多克隆 CEA 或 CK19 染色证实,黏液染色在胆管细胞癌区域为阳性;③管状分化区与肝 Herring 管相似,亦称所谓的小胆管细胞癌。

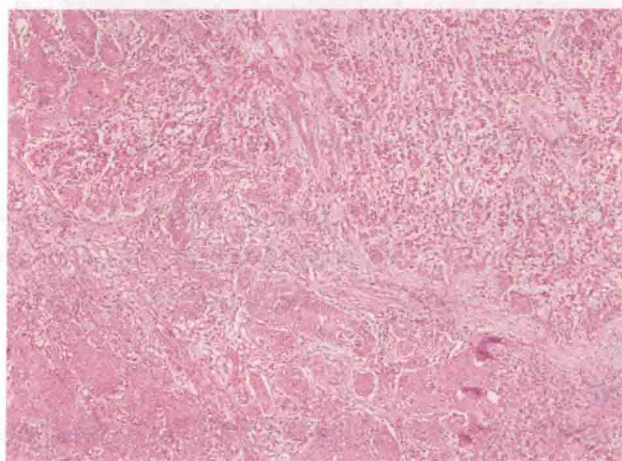


图 15-19 混合型原发性肝癌
肿瘤由肝细胞癌和胆管细胞癌两种成分构成

(七) 肝母细胞瘤

肝母细胞瘤(hepatoblastoma)主要发生于 3 岁以下的婴幼儿,较大儿童和成人中偶有报道。



此病与很多先天性异常如心肾先天畸形、偏身肥大、巨舌症等关系密切。可与肾脏的 Wilms 瘤及糖原贮积症同时发生。肝母细胞瘤 AFP 常常阳性。某些肿瘤可产生异位激素而出现多毛。肝血管造影和 CT 可较准确地定位肿瘤。肝母细胞瘤恶性程度较高,可局部浸润或转移至局部淋巴结、肺、脑等器官。此瘤的治疗以手术切除为主,辅以化疗。预后明显好于肝细胞性肝癌,胎儿型比胚胎型要好,分化不良者预后较差。

大体观,肿瘤为实性,边界清楚。常为单发,直径可达 25cm。

【诊断要点】①大部分肿瘤均由不成熟的肝细胞构成者称为上皮型肝母细胞瘤。依据分化程度分为胎儿型和胚胎型。胎儿型与胎肝相似,由排列不规则的两个肝细胞厚度的肝细胞板构成(图 15-20)。胚胎型分化更低,主要为实性细胞巢,亦可有条带状、菊形团和(或)乳头形成。某些肿瘤可主要由分化不良的小细胞构成。胚胎型中可见有较多核分裂。胎儿型中常有髓外造血灶。产生异位激素的肿瘤中有时可见到多核巨细胞。胎儿型和胚胎型之间常有某些过渡。某些以类似小胆管的管状结构为主,称为胆管母细胞性肝母细胞瘤。偶尔瘤细胞可排成宽条带状,与肝细胞性肝癌相似。某些原发性恶性肝细胞肿瘤发生在较大的儿童和青年人,形态上介于肝母细胞瘤和肝细胞癌之间,有人将此称为过渡型肝细胞肿瘤(transitional liver cell tumor)。②约 1/4 肝母细胞瘤由上皮细胞成分和间叶成分混合构成(混合型肝母细胞瘤)。间叶成分可为未分化间叶成分或有骨和软骨形成。③其他类型还有完全类似神经母细胞瘤、尤因肉瘤的小细胞未分化型肝母细胞瘤和伴有畸胎样特征的混合性肝母细胞瘤。

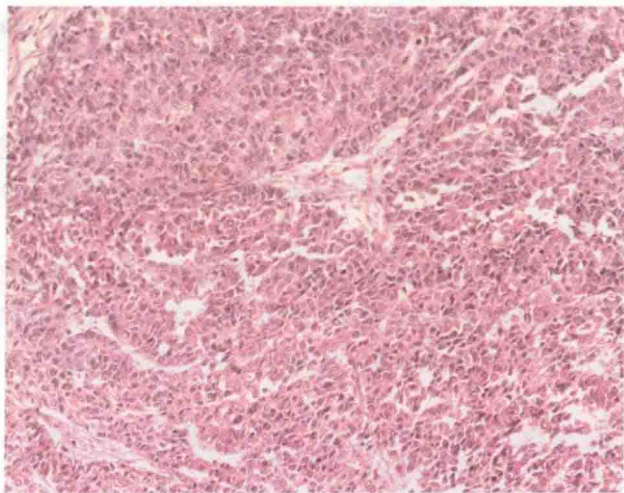


图 15-20 肝母细胞瘤(胎儿型)
肿瘤由排列成不规则的两个肝细胞厚度的肝板构成

免疫组织化学瘤细胞中细胞角蛋白、EMA、vimentin、多克隆 CEA、Hep-par-1、AFP、 α_1 -抗胰蛋白酶、CD99、CD56 及 Delta 样蛋白、HCG 及转铁蛋白受体阳性。 β -catenin 为核阳性, glypican-3 在几乎所有病例中均为阳性。TP53 常过表达。可见局灶性神经内分泌分化。某些病例可见黑色素细胞或 HMB45⁺细胞。

(八) 肝转移性肿瘤

肝转移性肿瘤(metastatic tumors of liver)比原发瘤常见得多。胃肠道癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和恶性黑色素瘤为最易形成肝转移的肿瘤。

【诊断要点】①肝转移癌可为单个结节,但多为多发,甚至整个肝脏广泛被转移癌所占据;②转移瘤形态一般与原发瘤相同(图 15-21),亦可出现某种程度的分化或去分化;③临床上常见肝大、体重下降、门静脉高压及消化道出血的表现;④胆管梗阻和肝细胞严重破坏可出现黄疸。

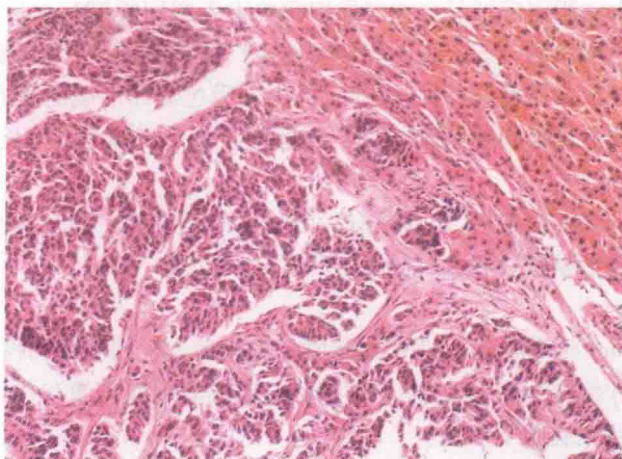


图 15-21 肝转移性神经内分泌瘤
肝组织中可见神经内分泌肿瘤组织,压迫肝组织

第二节 胆囊和肝外胆管疾病

一、胆 囊 炎

(一) 急性胆囊炎

大多数(90%~95%)急性胆囊炎(acute cholecystitis)均伴有胆囊结石,无结石者可能与败血症、严重外伤、伤寒病和结节性多动脉炎等有关。HIV感染的患者中常见巨细胞病毒感染导致的胆囊炎。另外,化学性胆囊炎可见于心脏手术、骨髓移植及肝动脉化疗后的患者。一般认为,胆石性胆管梗阻导致胆囊上皮释放磷脂酶及胰液中的胰蛋白酶均可使卵磷脂水解而释放溶血卵磷脂。溶血卵磷脂对上皮细胞具有很强的毒性作用。浓缩胆汁中的高胆固醇含量对上皮细胞亦具有毒性作用。而细菌感染则为继发于胆管梗阻的结果。临床上,急性胆囊炎以右上腹痛为主,有的有胆绞痛或轻度黄疸,部分病例可扪及肿大的胆囊。

【诊断要点】①胆囊表面充血并有纤维素性物质渗出。黏膜明显充血、水肿,呈紫红色(图15-22)。②胆囊壁增厚。有细菌继发感染者可见有胆囊积液。③腔内常有数量不等的结石,有

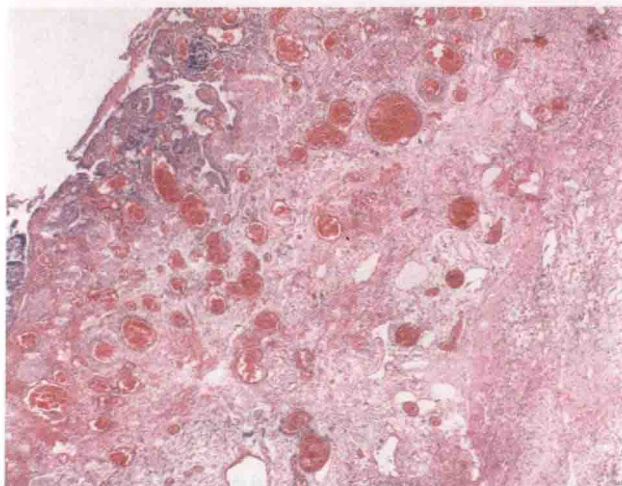


图 15-22 急性胆囊炎
胆囊黏膜明显充血、水肿及炎症细胞浸润



时胆囊内容物中可有大量胆固醇结晶。④继发细菌感染则胆囊壁有大量炎症细胞浸润,胆囊黏膜可出现多灶性糜烂或溃疡。⑤严重的病例可出现广泛的坏死,称为坏疽性胆囊炎。⑥急性胆囊炎可出现穿孔而导致弥漫性胆汁性腹膜炎,或由网膜包裹而形成胆囊周围脓肿。⑦有时胆囊内容物可侵蚀小肠或大肠而导致胆囊-肠瘘。⑧胆囊上皮可出现明显的反应性增生,应注意不要同异型增生和原位癌混淆。

多数急性胆囊炎的炎症消退后,胆囊壁有一定程度的纤维化。黏膜通过再生修复。但胆囊的浓缩功能均受到一定的损害。胆囊可萎缩,管壁可出现钙化。

(二) 慢性胆囊炎

慢性胆囊炎(chronic cholecystitis)为胆囊最常见的疾病,常与胆石同时存在。慢性胆囊炎可由急性胆囊炎反复发作演变而来,也可能是长期胆石形成的慢性刺激和化学损伤的结果。患者常有非特异的腹痛症状或右肋下疼痛。

【诊断要点】①胆囊壁增厚、变硬,浆膜面与周围脏器呈纤维性粘连。②胆囊腔变小,常含有胆石,约一半患者有继发细菌感染。③黏膜萎缩或可见局部溃疡形成。有时胆囊壁可广泛钙化、纤维化而形成葫芦状或花瓶状,称为磁器胆囊。④胆囊上皮可正常或萎缩,或增生甚至化生。化生可为肠上皮化生和幽门腺化生。前者常有帕内特细胞和内分泌细胞。与胆囊颈的正常腺体不同,化生的腺体含有较多非硫酸化黏液和中性黏液。肠上皮化生时 CDX2 阳性。内分泌细胞可为分泌 5-羟色胺、生长抑素、CCK、促胃液素和胰腺多肽的细胞。胆囊壁明显纤维性增厚,常有淋巴细胞、浆细胞或组织细胞浸润(图 15-23)。⑤胆囊黏膜上皮或腺体常深深穿入胆囊壁肌层内形成 Rokitsky-Aschoff 窦(R-A 窦)。⑥有时穿入囊壁的 R-A 窦内可很多,形成所谓的腺性胆囊炎。有时伴有平滑肌的增生和肥大而使胆囊壁局灶性增厚,形成所谓的腺肌瘤(局灶性)或腺肌瘤病(弥漫性)。有时因 R-A 窦内胆固醇结晶沉积而诱发异物巨细胞反应,严重时可形成黄色肉芽肿性胆囊炎。



图 15-23 慢性胆囊炎

胆囊上皮萎缩、部分黏液化生,囊壁明显纤维性增厚,有慢性炎症细胞浸润,胆囊黏膜腺体穿入胆囊壁肌层内形成 Rokitsky-Aschoff 窦(R-A 窦)

二、胆固醇沉积症

胆囊胆固醇沉积症(cholesterosis)是胆囊局部胆固醇代谢失衡的结果,与血胆固醇的含量无直接关系。多见于中年妇女。

大体观,胆囊黏膜可见散在黄白色条纹或斑块,故称为草莓胆囊。



【诊断要点】①黏膜皱褶增大,充满泡沫细胞。泡沫细胞的细胞核很小,通常因吞噬大量胆固醇等脂质而被挤到周边。②胆囊胆固醇沉积有时可形成胆固醇息肉(参见下文胆囊息肉)。

三、胆囊和肝外胆管肿瘤及瘤样病变

(一) 胆固醇性息肉

胆固醇性息肉(cholesterol polyp)主要见于40~50岁女性。

大体观,息肉呈小桑葚状,黄色,有细的蒂部与胆囊相连,可单发或多发,直径常小于1cm。尽管体积较小,但在B超和CT上仍可发现。大多数胆固醇息肉伴有弥漫的胆囊胆固醇沉积,但部分病例可见局灶性胆固醇沉积和胆囊结石。

【诊断要点】①蒂部由血管结缔组织构成;②息肉可有数量不等的绒毛突起,内含大量泡沫细胞样巨噬细胞(图15-24)。



图15-24 胆囊胆固醇性息肉

可见息肉外围一层胆管上皮细胞,息肉内部可见大量吞噬脂质的泡沫细胞

(二) 腺瘤

腺瘤亦称为腺瘤性息肉。女性较多见。小者可无任何症状,偶尔可合并Peutz-Jeghers综合征和Gardner综合征。根据其生长类型分为管状腺瘤、乳头状腺瘤及乳头管状腺瘤三型。依其细胞特点分为幽门腺型、肠型和胆管型。在胆囊以幽门腺型的管状腺瘤最为常见,而在肝外胆管则肠型管状腺瘤为最常见类型。

【诊断要点】①腺瘤可有蒂或无蒂,可见于胆囊、胆管的任何部位。通常为0.5~2cm大小,偶尔可见肿瘤超过5cm,甚至充填大部分胆囊腔。②肿瘤呈红褐至灰白色。约1/3为多发性腺瘤。③管状腺瘤与结肠的腺管状腺瘤相似,由类似幽门腺的腺体构成(图15-25)。乳头状腺瘤的特征为树枝状结缔组织核心被覆着高柱状上皮细胞。④腺瘤中可含有一定数量的内分泌细胞,尤以分泌5-羟色胺的细胞常见,约一半病例ER阳性。⑤腺瘤上皮可有一定程度的不典型增生甚至原位癌的改变。腺瘤越大,越可能含有恶变的区域。但总体来说,胆囊腺瘤并不一定是胆囊癌的重要癌前病变。胆囊腺瘤常有 β -catenin基因突变,而胆囊癌则很少见,胆囊癌中常有TP53、KRAS和p16的改变,胆囊腺瘤则没有。

(三) 胆囊癌

胆囊癌为肝外胆管系统中常见的恶性肿瘤。90%以上见于50岁以上者,女性是男性的3~4倍。大多数胆囊癌与胆囊结石及慢性胆囊炎尤其是磁器胆囊关系密切,其他如胆囊肠痿、溃疡性结肠炎、结肠多发息肉、Gardner综合征、腺肌瘤病等亦有一定关系。患者多无特异症状,大多数临床表现与胆石症相似,故很难早期发现。胆囊癌的预后与肿瘤类型和分期有关。乳头状癌

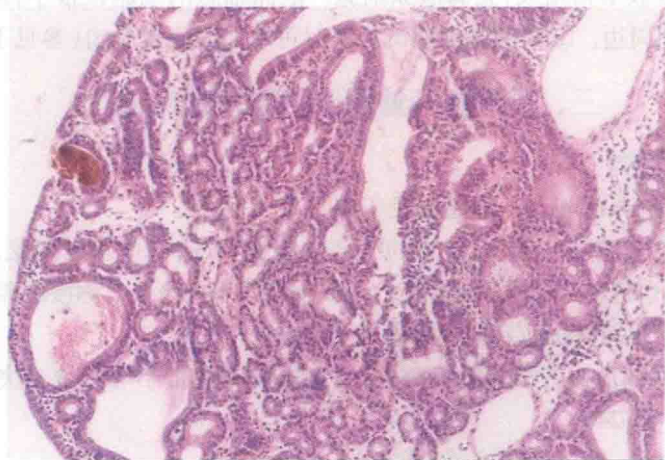


图 15-25 胆囊管状腺瘤

管状腺瘤与结肠的腺管状腺瘤相似,由类似幽门腺的腺体构成

倾向于形成突向管腔的隆起,预后较好;而未分化癌则预后最差,如肿瘤仅限于胆囊,两年存活率可达到45%。

【诊断要点】①肿瘤可表现为巨大息肉样肿块,充填胆囊腔内,或呈结节状,或弥漫浸润使胆囊壁明显增厚。偶尔可呈环状浸润使胆囊形成亚铃状。②胆囊癌以发生于胆囊底部多见,但大多数病例因已累及大部分胆囊而很难辨别其起源部位。③胆囊癌80%左右均为不同程度分化的腺癌(图15-26)。腺体可分化很好,形成比较规则的腺腔,也可仅有腺腔样分化的倾向。④腺体间可有大量纤维间质。常可见神经周围浸润。⑤胆囊癌中黏液多少不等,但多为涎腺型黏液,这与正常胆囊及胆囊炎时不同。⑥瘤细胞通常为CK7⁺/CK20⁺,其他标志物如EMA、CEA可阳性。偶可见AFP阳性,部分可见神经内分泌分化。⑦约50%的病例可出现TP53突变。KRAS突变率报道的差异很大,从2%到59%不等。其他常见的改变包括p16失活、端粒酶激活和FHIT基因的失活。

其他类型的腺癌有:①乳头状腺癌;②黏液腺癌;③囊腺癌;④透明细胞腺癌;⑤腺鳞癌;⑥鳞癌;⑦小细胞未分化癌;⑧结节型或分叶型未分化癌;⑨淋巴上皮样癌;⑩癌肉瘤。

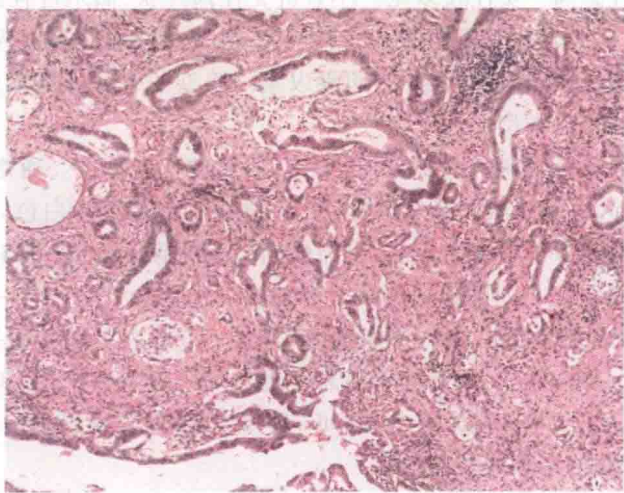


图 15-26 胆囊腺癌

肿瘤由中-低度分化的腺管状结构构成

(四) 肝外胆管癌

肝外胆管包括左右肝管、肝总管、胆囊管和胆总管。肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarci-



noma) 的发生率略少于胆囊癌。50%~75%发生于上1/3,包括肝门部,以胆总管和肝管、胆囊管汇合处多见;10%~25%发生于中1/3;10%~20%发生于下1/3。60岁以上者多见。男女发病相当。在溃疡性结肠炎、硬化性胆管炎、华支睾吸虫感染,以及一些先天性胆管畸形如先天性胆管扩张、胆管囊肿、Caroli病、先天性肝纤维化、多囊肝和异常胰胆管吻合中发病率增高。临床表现以梗阻性黄疸、体重下降和腹痛为主,亦常因继发性胆管感染而出现发热。

【诊断要点】①胆管癌可表现为管壁的局部增厚,或呈突入腔内的息肉样肿物,偶尔可引起管腔的环形狭窄或弥漫浸润而导致胆管壁弥漫增厚。②偶尔可呈多中心性,或同时有胆囊癌。③上1/3的胆管癌常直接侵及肝脏,远端的胆管癌常侵及胰腺。④绝大多数为各种分化程度的腺癌。高分化者可与胆管的腺瘤相似,诊断恶性相当困难。此时同一腺体内的细胞异型性、核质比增高、核仁明显、间质或神经周围的浸润、围绕肿瘤腺体的同心圆性的间质反应是诊断恶性的重要特征。⑤胆管癌细胞通常有黏液和CEA的表达,其周围上皮常有化生或异型增生,如鳞状上皮化生和透明细胞变或神经内分泌分化,甚至出现小细胞神经内分泌癌的改变。

(五) 壶腹部癌

壶腹部是末段胆总管和主胰管汇合并开口于十二指肠之处。由于此处解剖结构复杂,故壶腹部癌(ampullary carcinoma)的来源一直不清。据研究,壶腹部癌多伴有胆管黏膜上皮的不典型增生。从早期病例的研究中发现壶腹部癌多起源于胆总管,偶尔可见起源于主胰管者,少数可能起源于壶腹周围的十二指肠黏膜。壶腹部癌多发生在60岁以上者,男性略多。壶腹部癌常因梗阻性黄疸而较早就医,故预后较胆囊癌好。

【诊断要点】①壶腹部癌可生长在壶腹内,在壶腹部形成圆形隆起(壶腹内型)(图15-27),表面十二指肠黏膜光滑,活检常常阴性;亦可表现为壶腹区的隆起,伴有溃疡形成,或有菜花状肿物形成(壶腹周型)。有些晚期病例可在胰头-壶腹区形成广泛的浸润,以至于同胆总管癌和胰头癌很难区别(混合型),文献亦称胰-胆管-壶腹区癌。②壶腹部癌亦为腺癌,常为低分化腺癌,部分为乳头状腺癌。很多病例表面为类似绒毛状腺瘤或绒毛腺管状腺瘤的形态,但基底部有浸润癌。③其他各种类型的腺癌,如黏液腺癌、肠型腺癌、透明细胞癌等均可见到。偶尔有鳞癌或腺鳞癌、小细胞癌的报道。

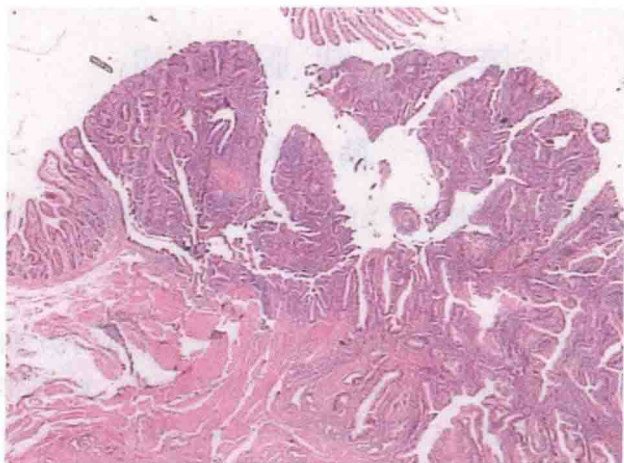


图15-27 壶腹部腺癌
肿瘤由分化较好的腺管构成,呈乳头状

(六) 神经内分泌肿瘤

肝脏、胆囊和肝外胆管均有一定数量的内分泌细胞。胆囊和肝外胆管神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm)也有报道,以肝外胆管和壶腹部较为多见。肝外胆管及壶腹部神经内分泌肿瘤有时可同小肠肿瘤伴发。多见于60岁以上者。



肝外胆管、胆囊及壶腹部的神经内分泌肿瘤与胃、肠、胰的神经内分泌肿瘤相同(参见本章第三节胰腺疾病)。从临床有无功能可分为功能性和非功能性两类。功能性肿瘤是指因内分泌肿瘤分泌激素过多,引起临床上激素失衡而出现明显的临床表现或综合征的肿瘤,如促胃液素瘤、生长抑素瘤、致腹泻性肿瘤(VIP瘤)等。偶可见分泌异位ACTH、甲状旁腺素样激素、生长激素释放激素或5-羟色胺等的神经内分泌肿瘤。

【诊断要点】①神经内分泌肿瘤呈灰白色结节,可仅几毫米,也可在胆囊形成较大的肿块侵透胆囊肝床而达肝脏。②肿瘤形态与其他部位神经内分泌肿瘤相同,由一致的圆形或小多角细胞构成(图15-28)。瘤细胞可排成巢状、花带状或腺管状,其间有丰富的血窦。印戒细胞型及透明细胞型均有报道。有时与von Hippel-Lindau病伴发。③免疫组织化学、电镜和免疫电镜均已证实多种激素的产生,如ACTH、生长抑素、5-羟色胺、促胃液素和胰多肽等。偶有类癌综合征的报道。④罕见的情况下,类癌腺癌复合癌可见于肝外胆管系统。

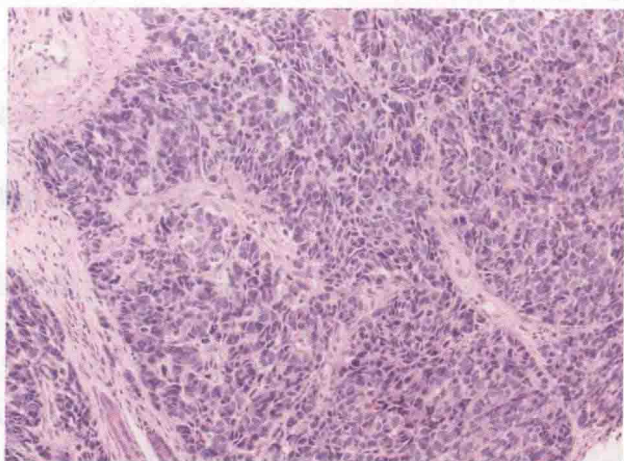


图15-28 壶腹部神经内分泌肿瘤
癌细胞巢由一致的圆形或小多角细胞构成

第三节 胰腺疾病

一、胰腺炎

胰腺炎一般是指各种原因导致胰腺酶类的异常激活而出现胰腺自我消化所形成的胰腺炎。根据病程分为急性胰腺炎和慢性胰腺炎。

(一) 急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis)根据病理形态和病变严重程度分为急性水肿性(或称间质性)胰腺炎和急性出血坏死性胰腺炎。主要发病因素为胆管疾病,尤其是胆管结石和酗酒。有的原因不清,称为特发性急性胰腺炎。其他因素包括妊娠、高脂血症、药物、各种原因造成的胰管阻塞以及内分泌和免疫异常等。一般认为,胆管结石和酗酒可影响Vater壶腹括约肌的舒缩功能而容易形成胆汁和十二指肠液的反流。酗酒亦可增加胰腺的分泌,使胰管内压升高、小胰管破裂、胰液进入组织间隙。胆汁或十二指肠液反流或肠液进入组织间隙均可激活胰蛋白酶,进而激活胰腺其他酶类,导致细胞坏死、组织水肿,严重时可引起休克等严重并发症。脂肪酶的激活可造成胰腺内外甚至身体其他部位脂肪组织的坏死。

临床上,急性出血坏死性胰腺炎通常表现为严重的腹痛甚至休克,血清和尿中脂肪酶和淀粉酶升高。严重病例可有黄疸、高血糖和糖尿。死因常为休克、继发性腹部化脓性感染或成人



呼吸窘迫综合征。急性胰腺炎的死亡率为10%~20%，当伴发严重出血坏死时可达50%。

【诊断要点】①急性水肿性(间质性)胰腺炎:此型为早期或轻型急性胰腺炎,其特点是间质水肿伴中等量炎症细胞浸润,腺泡和导管基本正常,间质可有轻度纤维化和轻度脂肪坏死。此型可反复发作。②急性出血坏死性胰腺炎:亦称急性胰腺出血坏死。因胰腺组织广泛出血、坏死及脂肪坏死,胰腺明显肿大、质脆、软,呈暗红或蓝黑色。切面见小叶结构模糊,暗红和黄色相间。胰腺表面、大网膜和肠系膜均有散在灰白色脂肪坏死斑点。光镜下,胰腺组织中有大片出血、坏死,坏死区周围有中性粒细胞及单核细胞浸润。胰腺内外脂肪组织均有脂肪坏死(图15-29)。

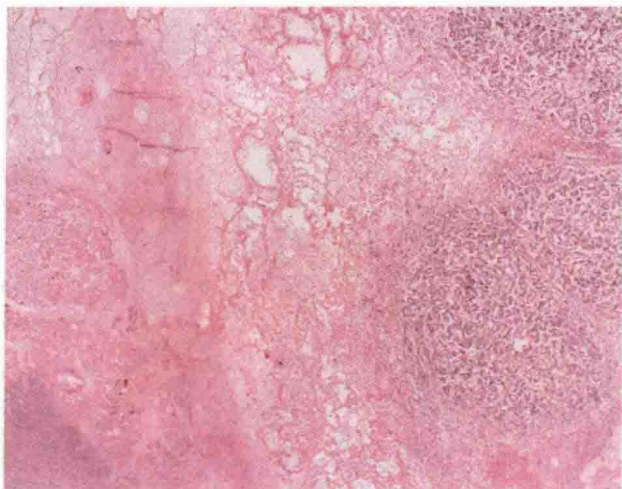


图15-29 急性胰腺炎

胰腺组织中有大片出血、坏死,中间为脂肪坏死区,周围有炎症细胞浸润,可见钙盐沉积

急性出血坏死性胰腺炎常有严重的并发症,死亡率很高。其主要并发症有:①休克和肾衰竭;②脂肪坏死;③出血;④假囊肿形成;⑤脓肿;⑥腹水;⑦其他并发症,包括小肠麻痹、小肠肠系膜脂肪坏死而导致的小肠梗死,胰腺脓肿或假囊肿腐蚀胃或大肠、小肠壁而造成的消化道出血等。

(二) 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis)多以反复发作的轻度炎症、胰腺腺泡组织逐渐由纤维组织取代为特征,故有人亦称其为慢性反复发作性胰腺炎。多见于中年男性。临床上以腹痛为主,严重时可出现外分泌和内分泌不足的表现,如消化不良和糖尿病等。发病因素有胰腺阻塞(癌或结石)、酗酒、甲状旁腺功能亢进、遗传因素、结节性多动脉炎等。高脂血症、血色病与慢性胰腺炎有一定关系。除此之外,接近半数的患者无明显的发病因素。发病机制尚不完全清楚,一般认为肿瘤和结石造成胰管的阻塞,乙醇刺激胰腺分泌蛋白质丰富的胰液,浓缩后造成胰管的阻塞是慢性胰腺炎发病的重要因素。约50%的慢性胰腺炎有KRAS突变。

慢性胰腺炎从形态上分为阻塞性慢性胰腺炎和非阻塞性慢性胰腺炎两型。阻塞性慢性胰腺炎多为主胰管靠近壶腹2~4cm处的结石或肿瘤阻塞所致;非阻塞性慢性胰腺炎占慢性胰腺炎的95%左右。慢性胰腺炎的预后与其病因有关。酗酒者若能戒酒则可大为改善,10年存活率达80%;如继续酗酒,则10年存活率仅为25%~60%。慢性胰腺炎的并发症为假囊肿和假动脉瘤形成,假动脉瘤形成有时可造成急性出血。脂肪坏死可见于皮下、纵隔、胸膜、心包、骨髓、关节旁和肝等。

【诊断要点】①胰腺呈结节状弥漫性变硬、变细。灰白色,质硬韧,有时与周围分界不清。病



变可局限于胰头,但通常累及全胰。切面分叶不清,大小导管均呈不同程度的扩张,腔内充满嗜酸性物质——蛋白质丰富的分泌物,可有钙化,当钙化较广泛时,亦称为慢性钙化性胰腺炎。②胰腺周围可有不同程度的纤维化,有时可导致血管、淋巴管、胆管和肠道的狭窄。③腺泡组织呈不同程度的萎缩,间质弥漫性纤维组织增生和淋巴细胞、浆细胞浸润(图 15-30)。④大小导管均呈不同程度的扩张,内含嗜酸性物质或白色结石。胰管的严重阻塞可形成较大的胰管囊肿。胰管上皮可受压变扁,或有增生或鳞状上皮化生。内分泌胰腺组织通常不受损害,并常因外分泌胰腺组织的萎缩而呈相对集中的形态,应注意与胰岛增生鉴别。⑤临床上,内分泌胰腺功能可在相当长的时期无失衡现象,严重病例可有胰岛萎缩,临床上可出现糖尿病。

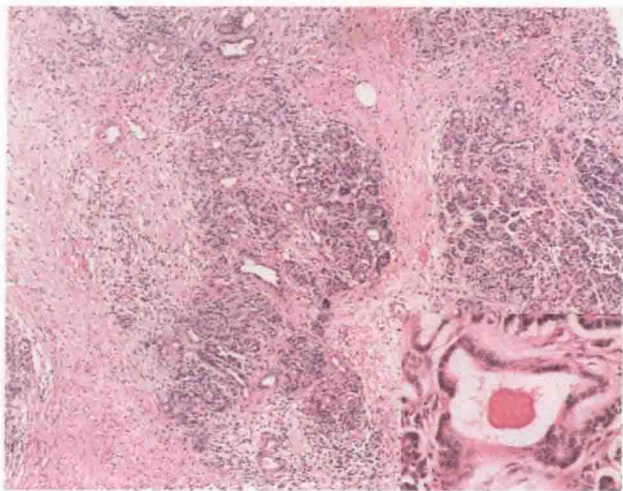


图 15-30 慢性胰腺炎

腺泡组织呈不同程度的萎缩,间质弥漫性纤维组织增生和淋巴细胞、浆细胞浸润,导管轻度扩张,右下角可见胰管扩张,内有嗜酸性物质

学
习
笔
记

(三) 自身免疫性胰腺炎

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis)为慢性胰腺炎的一种特殊类型。为 IgG4 相关的系统性疾病,2 型 T 辅助细胞和 T 调节细胞介导了大部分自身免疫性胰腺炎的免疫反应。男性稍多于女性,发病高峰为 40~60 岁。血清学检查显示 γ -globulin 和 IgG4 升高,出现自身抗体,对类固醇激素治疗有效。自身免疫性胰腺炎可同时合并其他自身免疫性疾病,如干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性涎腺炎、腹膜后纤维化,偶尔合并溃疡性结肠炎、Crohn 病、系统性红斑狼疮、糖尿病或肿瘤等。

自身免疫性胰腺炎的临床表现与普通慢性胰腺炎相似,有上腹部不适、体重减轻、胆管硬化导致的阻塞性黄疸、糖尿病等,某些病例有胰腺结石形成,在临床上常常被误诊为胰腺癌而行手术切除。因此自身免疫性胰腺炎的诊断最重要的是与胰腺癌鉴别。自身免疫性胰腺炎的诊断依赖于临床、血清学、形态学和组织病理学特征的综合判断。影像学显示主胰管狭窄,胰腺弥漫性肿大或形成局限性肿块,后者易被误诊为胰腺癌。实验室检查显示血清 γ -globulin、IgG 或 IgG4 水平异常升高(136~1150mg/dl,平均 600mg/dl),血清胰酶升高或出现自身抗体(如抗核抗体、抗乳肝褐质、抗碳酸酐酶 II、ACA-II 抗体或类风湿因子等)。血浆中纤维酶原结合蛋白抗体阳性率可达 95%,抗乙酰分泌性胰蛋白酶抑制剂的自身抗体也被认为是潜在的有用标志。

大体观,胰头部受累最常见,其次为胰体尾部。胰腺局部或弥漫肿大,胰腺导管可出现局灶性狭窄或硬化。

【诊断要点】①自身免疫性胰腺炎在组织学上分为两种不同的亚型:I 型又称淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎,II 型又称导管中心型自身免疫性胰腺炎。②I 型为系统性疾病,常伴有淋巴浆



细胞性慢性胆囊炎和胆管炎。受累器官中有丰富的 IgG4 阳性的浆细胞。组织病理学特点为胰腺显著纤维化和明显的淋巴细胞、浆细胞浸润,常见淋巴细胞性静脉炎,淋巴细胞围绕并浸润中等或较大的胰腺静脉,导致血管闭塞或血管壁结构破坏(图 15-31)。Movat 染色可以清晰显示普通 HE 染色易被忽略的静脉病变。免疫组化显示浸润的炎症细胞中有丰富的 IgG4 阳性浆细胞,有助于自身免疫性胰腺炎的诊断。③ II 型特征为粒细胞浸润的胰腺导管上皮病变,无系统累及。



图 15-31 自身免疫性胰腺炎

胰腺组织明显萎缩,伴明显的纤维组织增生及淋巴细胞、浆细胞浸润,病变以胰管周围明显

【鉴别诊断】诊断自身免疫性胰腺炎还应除外恶性疾病,如胰腺癌或胆管癌。

二、外分泌胰腺肿瘤及瘤样病变

外分泌胰腺肿瘤可为实性,也可为囊性。其中囊性肿瘤占 5% ~ 10%。胰腺囊性肿瘤多为良性或低度恶性。目前由于影像学的进步,故较易发现。

(一) 浆液性囊腺瘤

浆液性囊腺瘤(serous cystadenoma)亦称微囊性腺瘤或糖原丰富的腺瘤,为一种罕见的胰腺良性肿瘤。常发生在胰体尾部,老年女性较为多见。

浆液性囊腺瘤一般无症状,故常为偶然发现,部分患者以腹部肿块或腹部不适为主要症状。发生在胰头者偶尔可引起梗阻性黄疸或消化道梗阻。某些患者可合并 von Hippel-Lindau 病,有人认为此病检测到 VHL 肿瘤抑制基因的等位基因缺失和突变。此瘤的恶性型称为浆液性或微囊型腺癌,形态上与微囊型腺瘤相似,但可转移到胃和肝或出现神经周的浸润。

【诊断要点】①肿瘤分界清楚,直径 1 ~ 25cm,平均 10cm。切面呈蜂窝状,由多个 1 ~ 2mm 的小囊构成。②纤维间隔可形成特征性的中心瘢痕,偶尔有钙化。囊内含有透明液体,但无或有很少黏液。③囊壁由单层立方上皮衬覆,细胞胞质透明(图 15-32),富含糖原,CEA 阴性。某些病例囊内可见乳头、出血或大囊性变性。囊液的 CEA 含量很低。④免疫组化:瘤细胞低分子量细胞角蛋白、EMA、抑制素和 MART-1 阳性,HMB45 阴性,MUC6 通常阳性。⑤无 KRAS 和 TP53 的突变。

当肿瘤由单个或数个大囊构成时称寡囊型腺瘤或大囊型腺瘤。当肿瘤由同样的细胞构成但排列成实性时称实性浆液性腺瘤,此时,肿瘤由密集的腺体排列而成。

(二) 黏液性囊性肿瘤

胰腺的黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasms)多见于女性,发病年龄高峰为 40 ~ 60

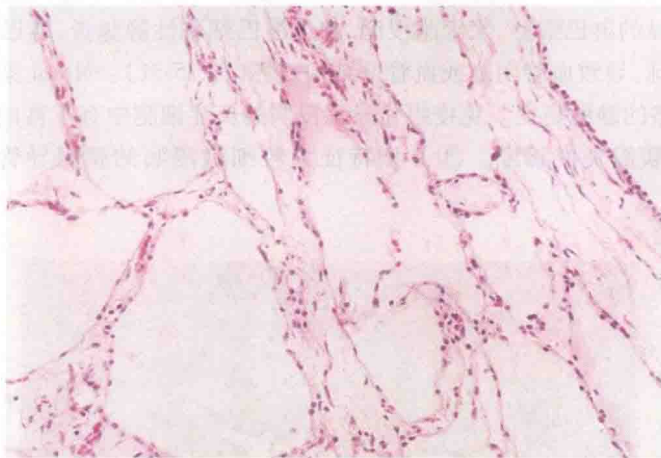


图 15-32 胰腺微囊性腺瘤
肿瘤由小囊构成,衬覆上皮,胞质透明

岁。胰腺的黏液性囊性肿瘤生长缓慢,分界清楚,一般易于切除。偶尔发生转移,即使转移也多限于腹腔,远处转移罕见。

【诊断要点】①多见于胰体尾部,常为大的多囊或偶尔单囊的肿物,肿瘤直径 2~30cm,常有厚的纤维包膜。②囊内衬覆上皮一般为高柱状黏液细胞,常形成乳头,伴有杯状细胞的肠型上皮亦可见到。③上皮间质常为细胞丰富的相似卵巢的间质(图 15-33),此型间质常有 ER、PR 或抑制素的表达,甚至出现黄素化,囊壁常有钙化。④囊内含有黏液,某些病例可为水样物。⑤黏液性囊性肿瘤形态与卵巢的黏液性肿瘤相似,可分为伴有低度异型增生的黏液性囊性肿瘤、伴有中度异型增生的黏液性囊性肿瘤和伴有高度异型增生的黏液性囊性肿瘤。当出现浸润时则称为伴有浸润性癌的黏液性囊性肿瘤。⑥免疫组织化学:此瘤表达 CEA 和 CA19-9, MUC5AC 呈弥漫表达, MUC2 仅杯状细胞阳性, MUC1 通常不表达,如有也仅限于浸润癌区域, CK20 或 CDX2 通常阴性。伴有浸润性癌时可有 TP53、HER2/NEU、EGFR 及 DPC4 的缺失表达。黏液性囊性肿瘤通常为微卫星稳定型。

对于黏液性囊性肿瘤的诊断,仔细检查标本和认真取材是非常重要的,因为常常肿瘤的一部分分化很好,而另一部分可出现明显的癌变。甚至出现间质的浸润。曾有作者认为,所有黏

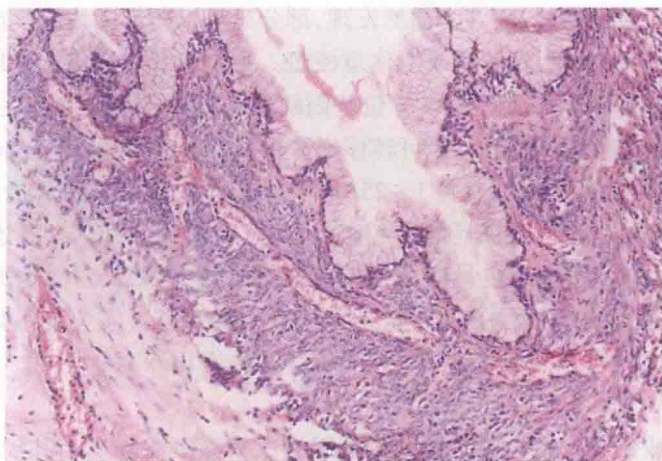


图 15-33 胰腺黏液性囊性肿瘤
上皮为规则的高柱状黏液上皮,乳头不明显,上皮下为细胞丰富的卵巢样间质



液性囊性肿瘤均具有或多或少的恶性潜能,故应仔细取材以除外恶性。

【鉴别诊断】黏液性囊性肿瘤应注意同导管腺癌伴有扩张的大导管结构时以及 IPMN 的分支导管型相鉴别。

(三) 导管内乳头状黏液肿瘤

导管内乳头状黏液肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasms)的特征为导管内乳头状肿瘤,乳头衬覆黏液细胞,乳头可很小,也可形成较大的结节性肿块。此瘤常伴有导管内大量黏液积聚而导致导管的明显扩张。因此,文献中亦曾称为黏液性导管扩张、黏液过度分泌性肿瘤。因其明显的乳头状生长方式,故亦称胰管的绒毛状腺瘤、胰腺导管内乳头状瘤等。这组肿瘤约占胰腺肿瘤的5%左右,通常发生在60~80岁的老人。某些患者临床上曾有胰腺炎的病史。内镜下从 Vater 壶腹处有黏液溢出、影像学上可见明显的胰导管扩张是其特征。

【诊断要点】①肿瘤主要位于主胰管(主胰管型)或其主要分支内(分支导管型)。②肿瘤可单个,也可为多中心性,严重者可累及整个胰管系统。常伴有明显的胰管扩张。对于此类标本,仔细检查是非常必要的,因为35%的病例均可见到局灶浸润性癌。③衬覆上皮为黏液柱状上皮,上皮可分为肠型(图15-34)、胃型、胰胆管型。④导管内乳头状黏液肿瘤依据上皮的异型增生程度可分为伴有低度异型增生的导管内乳头状黏液肿瘤、伴有中度异型增生的导管内乳头状黏液肿瘤和伴有高度异型增生的导管内乳头状黏液肿瘤。当出现浸润癌时称为伴有浸润性癌的导管内乳头状黏液肿瘤。浸润癌中可为胶样癌,也可有导管腺癌。

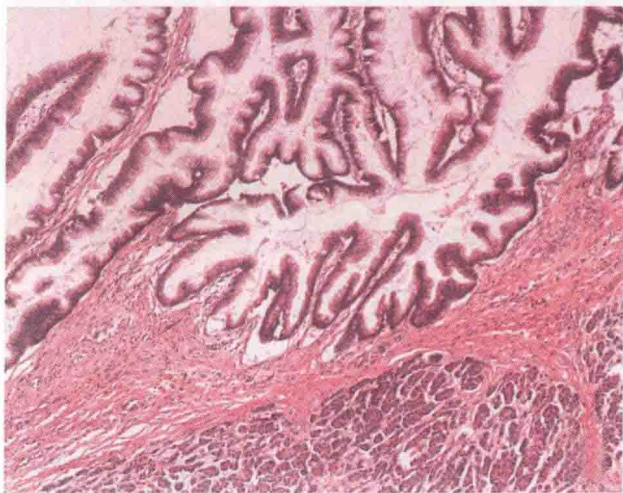


图 15-34 胰腺导管内乳头状黏液腺瘤

黏液柱状上皮增生,呈乳头状排列,上皮有中度异型增生

免疫组化:IPMN 通常表达 CK7、8、18、19、CEA、CA19-9 和 MUC5AC,但各型也有所不同,胰胆管型表达乳腺型黏液 MUC1,而肠型多表达 MUC2 及其他肠型标志物如 CK20 和 CDX2。

【鉴别诊断】导管内乳头状黏液肿瘤主要应同黏液性囊性肿瘤鉴别,后者主要在胰体尾部,主要发生在女性。而导管内乳头状黏液肿瘤主要发生在胰头部。导管内乳头状黏液肿瘤还应同 PanIN 鉴别,二者均为发生在导管内的病变,但导管内乳头状黏液肿瘤指临床上或大体上可见的病变,而 PanIN 则指小的(通常小于0.5cm)、大体上见不到的、多为显微镜下才能见到的病变。

(四) 胰腺实性-假乳头瘤

胰腺实性-假乳头瘤(solid pseudopapillary tumor)亦称乳头状-囊性肿瘤(papillary-cystic tumor)或乳头状上皮性肿瘤或胰腺囊实性肿瘤,为一种少见的胰腺肿瘤。可发生于任何年龄组,但多见于青春期及青年女性(男:女为1:9,平均年龄30岁)。临床上可无症状或仅有上腹不适。



胰腺实性-假乳头瘤为低度恶性,10%~15%出现转移。转移部位主要为肝和腹膜,淋巴结转移少见。若患者就诊时无转移,经完整切除后,一般预后良好。有报道称,即使有转移的病例,亦可存活很多年。

【诊断要点】①多为分界清楚的肿块,直径常达10cm,多有包膜。黄褐色到红褐色,多质脆、较软。有些亦可有明显的纤维化和囊变区。囊不规则,内含不规则碎屑,极端囊性变者很像假囊肿。②基本结构为细胞丰富的实性巢,其间有丰富的毛细血管。远离血管的细胞出现退变,而小血管周的细胞围绕小血管形成所谓的假乳头状排列。虽然胞质空泡可很明显,但无真正的腺腔形成。③瘤细胞核比较一致,常有纵沟,胞质中等、嗜酸性(图15-35),部分瘤细胞质内可见嗜酸性透明小滴。④间质常有不同程度的透明变、黏液变或胆固醇沉积及异物巨细胞反应。尽管大体上包膜完整,镜下常向周围胰腺浸润。⑤波形蛋白和 α_1 -抗胰蛋白酶、 α_1 -抗糜蛋白酶、 β -catenin 和 CD10 常阳性。⑥胰腺实性-假乳头瘤常有 β -catenin 突变,故大多数肿瘤细胞核免疫组化 β -catenin 染色阳性。约一半病例 CD117 可阳性,但无 C-KIT 突变。

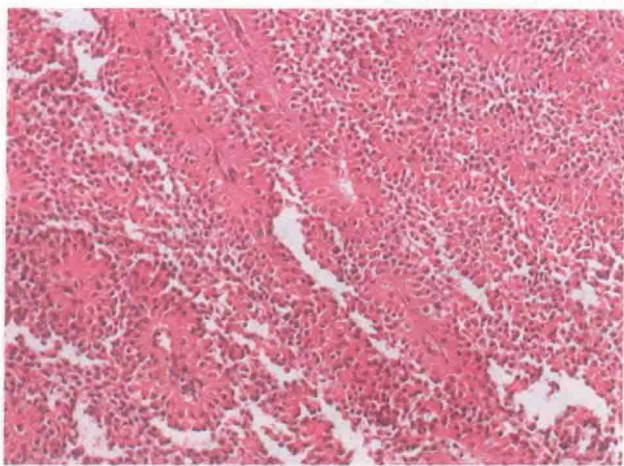


图 15-35 胰腺实性-假乳头瘤

可见细胞丰富的实性巢,其间有丰富的毛细血管,小血管周的细胞围绕小血管形成所谓的假乳头状排列,瘤细胞核比较一致,胞质中等、嗜酸性

【鉴别诊断】胰腺的实性-假乳头瘤主要应与胰腺内分泌肿瘤、胰母细胞瘤、腺泡细胞癌等鉴别。免疫组化 CgA 阴性,而波形蛋白弥漫阳性对除外内分泌肿瘤很有帮助。此外,应与肾上腺皮质肿瘤鉴别。肾上腺皮质肿瘤因变性可出现假乳头样的生长类型,免疫组化也为波形蛋白阳性,而角蛋白阴性,此时抑制素染色肾上腺皮质肿瘤阳性,有助于鉴别。

(五) 胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma)为外分泌胰腺肿瘤中最常见的类型。因其诊治困难,预后不良。由于其发病隐匿,很难早期发现和治疗,五年存活率不足2%。据估计,约10%的胰腺癌患者具有家族性。胰腺癌多见于50岁以上的人群,男性略多(男女比为1.6:1)。根据其发生在胰腺的部位分为胰头癌、胰体癌、胰尾癌和全胰癌,其中胰头癌占60%~70%,胰体癌占20%~30%,胰尾癌占5%~10%,全胰癌约占5%。约20%为多发灶性,仅约14%的胰腺癌可手术切除。临床上胰头癌大多数因累及胆总管而表现为进行性阻塞性黄疸。胰尾部癌则更为隐蔽,发现时多已有转移。约1/4患者出现外周静脉血栓。影像学检查如CT、MRI、B超、PET-CT等对确定肿瘤具有重要作用。血清 CA19-9 和 CA125 升高对诊断具有一定的参考意义。

【诊断要点】①大多数胰腺导管腺癌为一质地硬韧、与周围组织界限不清的肿块。切面灰白色或黄白色,有时因有出血、囊性变和脂肪坏死而杂有红褐色条纹或斑点,原有胰腺结构消失。②胰头癌常早期浸润胰内胆总管和胰管,使胆总管和胰管管腔狭窄甚至闭塞。胰管狭窄或闭塞



后,远端胰管扩张、胰腺组织萎缩和纤维化。③少数胰头癌可穿透十二指肠壁,在十二指肠腔内形成菜花样肿物或不规则的溃疡。④胰体尾部癌体积较大,形成硬韧而不规则的肿块,常累及门静脉、肠系膜血管或腹腔神经丛而很难完整切除肿瘤。有时肿瘤可累及整个胰体尾部。⑤肿瘤主要由异型细胞形成不规则、有时是不完整的管状或腺样结构,伴有丰富的纤维间质。分为高分化、中分化、低分化导管腺癌(图15-36)。⑥90%的胰腺导管腺癌可见有神经周浸润。约半数病例可有血管浸润,尤其是静脉。⑦20%~30%的病例在癌周胰腺中可见有不同程度的胰腺上内肿瘤,甚至原位癌。⑧胰腺导管腺癌通常表达CK7、CK8、CK18、CK19,CK20约25%阳性。大多数胰腺导管腺癌CA19-9、CEA和B72.3亦阳性。约60%的浸润性导管腺癌MUC1、MUC3、MUC4和MUC5AC均为阳性,这点与黏液癌、壶腹癌、结直肠癌不同,这些癌常表达MUC2。⑨90%以上的胰腺癌中KRAS癌基因第12密码子均有点突变。约一半的病例有TP53的突变或异常积聚。95%左右的病例有p16失活。DPC4的失活率约为50%。

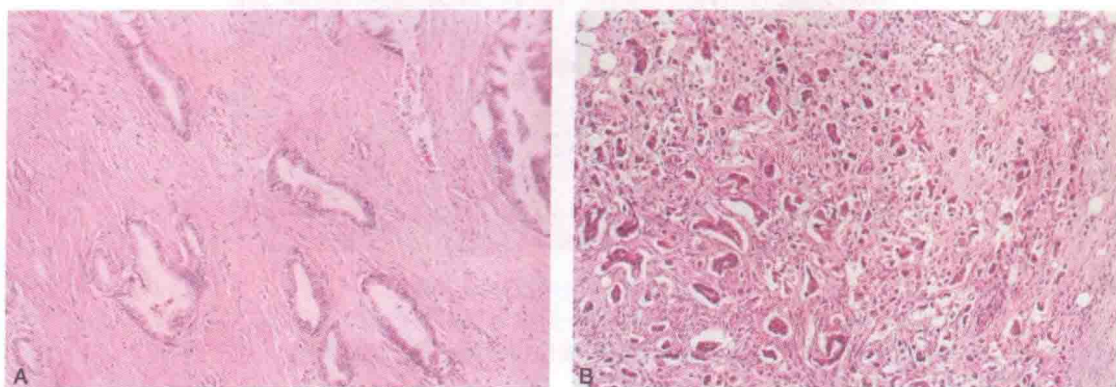


图 15-36 胰腺导管腺癌

A. 胰腺高分化导管腺癌,肿瘤由分化好的导管样结构构成;B. 胰腺低分化导管腺癌,肿瘤由分化较差的肿瘤性腺体构成,肿瘤细胞呈实性细胞巢样排列,可见单个细胞浸润

与导管腺癌相关的变型有:①未分化癌(分化不良性癌),包括:A. 梭形细胞型(肉瘤样癌);B. 分化不良性巨细胞癌;C. 癌肉瘤;D. 破骨细胞样巨细胞癌。②胶样癌,亦称黏液性非囊性癌。③髓样癌。④肝样癌。⑤鳞癌或腺鳞癌。⑥大嗜酸粒细胞性癌。⑦小细胞癌。⑧黏液表皮样癌和印戒细胞癌。⑨纤毛细胞腺癌等。

胰腺癌细胞特别容易侵犯神经和神经周围淋巴管。胰头癌远处转移较少而局部浸润早,常早期浸润胆总管、门静脉和转移至局部淋巴结,晚期可转移至肝。而胰体尾部癌易侵入血管,尤其是脾静脉而较易发生广泛的远处转移。常见的转移部位有肝、局部淋巴结、胸腹膜、肾上腺、十二指肠、胃、肾、胆囊、肠、脾、骨、横膈等。

(六) 腺泡细胞癌

腺泡细胞癌(acinar cell carcinoma)很少见,仅占胰腺癌的1%~2%。常见于60多岁的老人,以男性较多,偶见于儿童。临床无特异症状,黄疸罕见,一部分患者可因脂肪酶的过度分泌而出现皮下脂肪坏死、多关节病或嗜酸性粒细胞增多以及血栓性心内膜炎。腺泡细胞癌易早期转移,最常见的转移部位为局部淋巴结和肝,有些患者可出现远处转移。腺泡细胞癌预后不良,很少有病例存活超过5年。

大体观,腺泡细胞癌通常较大,平均直径11cm,实性,分界清楚,包膜完整。常有广泛的坏死和囊性变。因无明显的间质反应,故常质地较软。有时也可长在导管内。

【诊断要点】①腺泡细胞癌细胞密集,呈巢状或片状排列,也可见腺泡或小腺腔结构,核位于基底,有时可见呈小梁状或实性排列。②间质反应轻微,在很多病例中几乎无间质。③瘤细胞胞质中等,有时胞质丰富,尖端胞质为嗜酸性颗粒状。核圆形或卵圆形,异型性不大,但有明显



的单个核仁,核分裂多少不等(图 15-37)。④淀粉酶消化后 PAS 阳性染色对确诊很有帮助。免疫组化证实胰蛋白酶、脂肪酶、糜蛋白酶的分泌对诊断有重要价值。抗 BCL-10(克隆 331.1)据称是腺泡细胞及其肿瘤特异且敏感的标志。腺泡细胞癌偶尔可表达 AFP。⑤电镜下找到酶原颗粒和不规则原纤维颗粒对诊断有重要意义。另外,亦常见到多形性含细丝的膜包绕的包涵体。⑥腺泡细胞癌无导管腺癌中常见的 *KRAS*、*TP53*、*p16* 或 *DPC4* 等改变,但有较高频率的 *APC*/ β -catenin 基因突变和染色体 11p 的等位基因丢失。

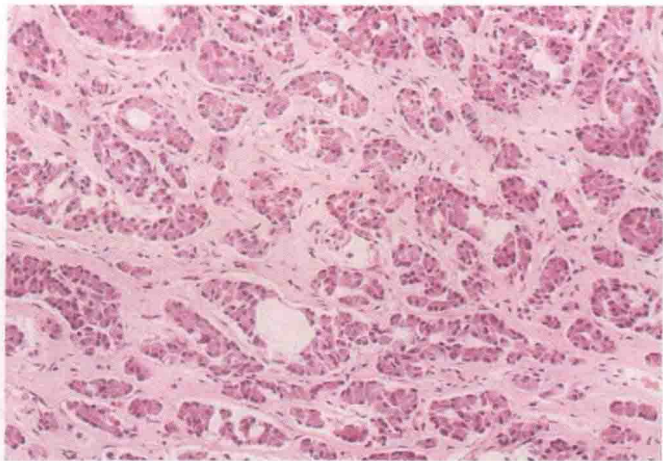


图 15-37 胰腺腺泡细胞癌

瘤细胞密集,呈巢状或片状排列,部分为腺泡或小腺腔结构,间质反应轻微。瘤细胞胞质中等丰富,尖端胞质为嗜酸性颗粒状,核圆形或卵圆形,位于基部,异型性不大

(七) 胰母细胞瘤

胰母细胞瘤(pancreatoblastoma)是一种发生于胰腺的上皮性恶性肿瘤,在成人中罕见。主要见于儿童,尤其 10 岁以下者,平均年龄 4 岁,故亦称儿童型胰腺癌。男女发病率相近。某些病例为先天性,可伴有 Beckwith-Wiedemann 综合征,偶尔可合并结肠息肉病。胰母细胞瘤的预后取决于是否有转移。在儿童,如果在转移发生之前完全切除肿瘤,则预后较好,术前化疗反应亦较好。有转移者则预后差。在成人病例,预后均差。

大体观,肿瘤呈分界清楚的肿块,质软。肿瘤一般较大,直径 7~12cm,多累及胰头及胰体。来源于胰头、腹胰部分的胰母细胞瘤多有包膜,而来源于背胰部分的肿瘤多无包膜。常有出血、坏死。

【诊断要点】①肿瘤细胞密集,通常呈分叶状分布,以腺泡分化为主,可有不同程度的内分泌和导管分化,内分泌和导管的分化通常只占肿瘤的一小部分。②有鳞状小体形成(图 15-38),鳞状小体是诊断胰母细胞瘤的重要特征。这些小体可由较大梭形细胞松散聚合而成,也可有明显的鳞状上皮分化。鳞状小体的确切性质尚不清楚,其特征性的免疫组化表型为 CK8/CK18/CK19/EMA 阳性,而 CK7 阴性。③瘤细胞为比较一致的多角形细胞,形成巢状、条索状、管状或腺泡状结构,腺腔内有少许 PAS 阳性物质。④瘤细胞巢之间有细胞丰富的间质带。某些病例间质本身亦可为瘤性,有时可有骨或软骨成分。⑤免疫组化可显示腺泡、导管及内分泌分化的迹象。几乎所有的病例均可见到腺泡的分化,无论是免疫组化或电镜检查均可见到腺泡分化的证据。⑥肿瘤细胞可产生 AFP。⑦因 *APC* 或 β -catenin 基因突变可出现特征性的 β -catenin 移位。大多数病例可见染色体 11p 高度印记区的杂合性缺失,这与 Wilms 瘤和肝母细胞瘤相似。

(八) 假囊肿

胰腺炎后,胰腺常形成假囊肿(pseudocyst),其他如胰腺外伤及手术后亦可形成假囊肿。假

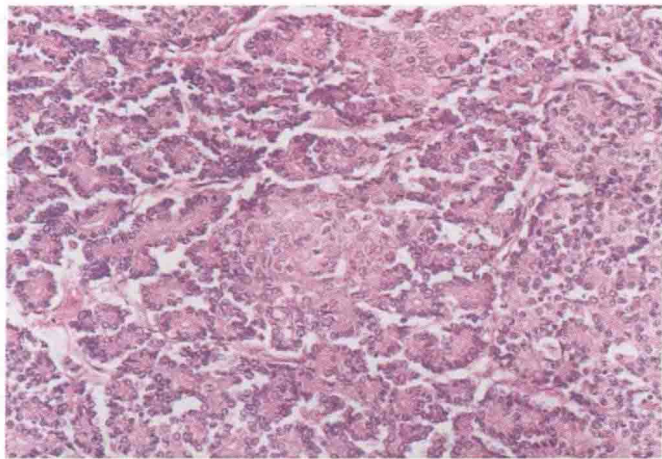


图 15-38 胰母细胞瘤

肿瘤细胞密集,通常呈分叶状分布,瘤细胞为比较一致的多角形细胞,形成巢状、条索状、管状或腺泡状结构,图中央可见鳞状小体

囊肿可很大,甚至突出胰腺进入小网膜囊,约 15% 的病例可为多发性。

【诊断要点】①大体假囊肿壁呈不规则增厚,内面不平,囊内含混浊血性液体;②光镜囊壁由纤维组织构成,内面无上皮衬覆(图 15-39),代之以渗出的纤维素、坏死组织等炎性渗出物,囊壁有多量炎症细胞浸润;③囊内容物淀粉酶含量高。

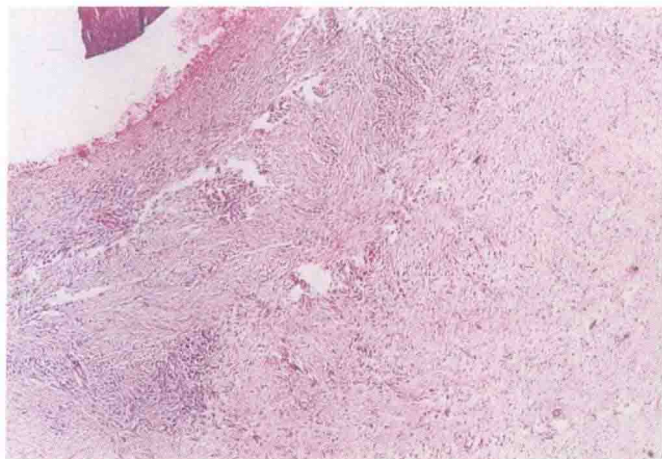


图 15-39 胰腺假囊肿

囊壁由纤维结缔组织构成,其内有明显的炎症细胞浸润,囊内壁无上皮衬覆

假囊肿的并发症为穿孔和出血。出血多来自脾动脉,有时可引起猝死。

(九) 胰腺神经内分泌肿瘤

胰腺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor of the pancreas)为一组具有恶性潜能到明显恶性的肿瘤,依据 2010 年 WHO 分类,将其分成分化好的神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)、分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和混合性腺-神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)。

胰腺神经内分泌肿瘤可分成三级:1 级(Grade 1)指肿瘤细胞的核分裂 <2 个/10 个高倍视野(HPF)和(或)Ki-67 指数 $\leq 2\%$;2 级(Grade 2)为核分裂在 2~20 个/10HPF;Ki-67 指数 3%~20%;3 级(Grade 3)为核分裂 20 个/10HPF 以上和(或)Ki-67 指数 $>20\%$ 。数核分裂要求至少要



数 50 个高倍视野, Ki-67 指数要求在增殖活跃区数 500 ~ 2000 个细胞的基础上, 计数 Ki-67 阳性细胞数。1 级和 2 级的肿瘤为神经内分泌瘤 (NET), 而 3 级肿瘤为神经内分泌癌 (NEC)。

混合型腺-神经内分泌癌由腺癌和神经内分泌癌混合构成, 其中每一种成分至少不少于 30%。其中的腺癌和神经内分泌癌的成分均要进行相应的分级。

胰腺神经内分泌肿瘤根据临床上有无功能分为功能性肿瘤和无功能性肿瘤, 其中无功能性肿瘤占 30% ~ 40%。功能性肿瘤依据分泌激素的不同及临床表现分为胰岛素瘤、促胃液素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、分泌 5-羟色胺的肿瘤等, 如胰岛素瘤临床有明显的低血糖、促胃液素瘤有高促胃液素血症、胰高血糖素瘤可出现高血糖素瘤综合征、血管活性肠肽瘤出现严重腹泻、分泌 5-羟色胺的肿瘤可出现类癌综合征等。

大体观, 肿瘤呈灰白、灰红色结节, 可不足 1cm, 也可达几十厘米, 多数质软, 出血常见。

【诊断要点】①胰腺神经内分泌肿瘤与其他部位神经内分泌肿瘤基本相同, 由一致的圆形或小多角细胞构成; ②瘤细胞可排成巢状、花带状或腺管状, 其间有丰富的血窦; ③免疫组织化学、电镜和免疫电镜可证实激素的存在, 如胰岛素、血管活性肠肽、促胃液素、胰多肽、生长抑素、5-羟色胺等; ④必须有临床表现才能诊断功能性胰腺内分泌肿瘤。

(陈 杰)

第十六章 腹膜、网膜及肠系膜疾病

第一节 腹膜疾病

一、多囊性间皮瘤

多囊性间皮瘤 (polycystic mesothelioma) 为一种良性或惰性生长的肿瘤, 主要发生于中青年妇女盆腔内, 男性偶见。好发生于子宫、膀胱或直肠表面, 常与邻近脏器粘连。临床上可出现腹痛、腹部包块, 常伴有恶心、呕吐, 可有肠梗阻症状。肿瘤切除后预后良好, 少数可复发。

【诊断要点】①肉眼为多灶性、多房性囊性肿物, 边界不清, 囊肿大小不等, 直径从数毫米至数厘米, 最大可达 10cm 以上; ②切面见囊内充满清亮或血性液体, 囊壁较薄, 薄厚不一; ③镜下见囊壁为增生的纤维间质, 内衬单层或双层扁平或立方的间皮细胞组成; ④纤维间质常有水肿和黏液变性以及慢性炎症细胞浸润; ⑤囊内衬覆的间皮细胞无异型性, 部分细胞表面可见刷状缘, 少数间皮细胞肥大, 呈鞋钉状或形成乳头突向腔内, 偶见鳞状上皮化生; ⑥囊内容物为淡红或粉染的分泌物, 阿辛蓝和胶体铁染色阳性, PAS 阴性; ⑦免疫组化: CK、CK5/6、间皮素、间皮细胞、vimentin、EMA、WT-1 和 D2-40 阳性, 少数病例 ER、PR 阳性。

【鉴别诊断】本瘤需要与囊性淋巴管瘤和腹膜子宫内膜异位症相鉴别, 前者囊壁内衬内皮细胞, 后者内衬子宫内膜的腺上皮并有子宫内膜间质。

二、分化好的乳头状间皮瘤

分化好的乳头状间皮瘤 (well-differentiated papillary mesothelioma) 为一种潜在恶性的间皮肿瘤, 好发于中年女性, 多位于盆腔腹膜, 少数病例发生于心包和胸膜, 偶见于男性睾丸鞘膜。

【诊断要点】①肉眼为单发或多发圆形结节, 边界清, 直径多为 0.2 ~ 2cm, 少数可达 8cm 以上; ②镜下为乳头状或裂隙状结构, 表面衬覆的瘤细胞呈立方形或低柱状, 单层排列, 大小一致, 异型不明显, 核位于中央, 无明显核仁, 核分裂象少或无; ③乳头内和裂隙间为纤维性间质, 常伴有钙化、骨化或黏液变性, 部分病例可见砂粒体; ④免疫组化: 可表达间皮标记物, 与多囊性间皮瘤相同 (图 16-1)。

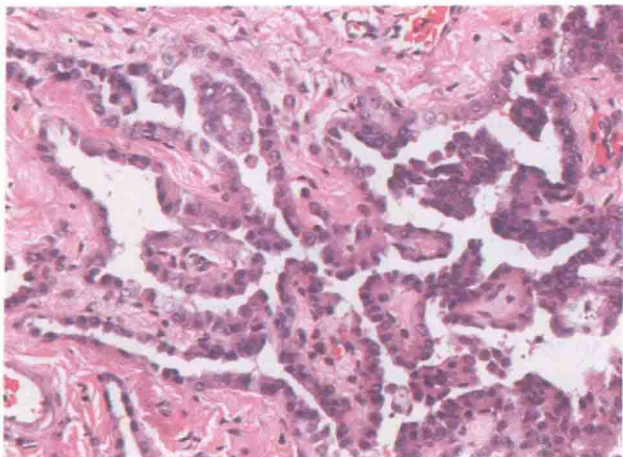


图 16-1 分化好的乳头状间皮瘤
肿瘤为乳头状, 中央有纤维血管轴心, 被覆单层上皮细胞



【鉴别诊断】需与腹膜转移性乳头状癌和恶性间皮瘤鉴别。转移性癌细胞异型明显,仅表达上皮标记,无间皮标记。恶性间皮瘤除细胞明显异型外,尚可见出血、坏死,上皮样和间叶成分均为恶性,二者之间有过渡,免疫表型为间皮细胞标记。

三、恶性间皮瘤

恶性间皮瘤(malignant mesothelioma)为腹膜常见恶性肿瘤,50岁以上男性多见。石棉接触史是致病因素之一。临床症状为腹痛、腹胀和血性腹水。根据肿瘤生长方式和肉眼特点可分为局限型和弥漫型。

(一) 局限型恶性间皮瘤

【诊断要点】①肉眼为境界清楚、无完整包膜的结节状肿物,质韧,切面细腻,鱼肉状,部分肿瘤呈编织状,有出血、坏死;②镜下多以梭形细胞为主,似纤维肉瘤,梭形细胞间可夹杂假腺样或裂隙样结构,细胞密集,异型明显,核分裂象多见,可见病理性核分裂象。

【鉴别诊断】应与纤维肉瘤鉴别。纤维肉瘤可见明显的鱼骨样排列,无腺样和裂隙样结构,间皮细胞标记物阴性。

(二) 弥漫型恶性间皮瘤

【诊断要点】①肉眼和影像学均见腹膜弥漫性增厚,早期为多个散在的灰白色结节或斑块,随病变进展,结节相互融合并与腹腔脏器粘连。②肿物质地坚韧或胶冻样,边界不清,包裹和压迫实质器官,常累及网膜形成胛胝样肿块。③镜下,肿瘤呈双相分化,可分为以下组织亚型:A. 双相型,含上皮性和肉瘤样两种成分,上皮成分常为异型的腺管状、乳头状或裂隙状结构,偶见鳞化;梭形细胞与纤维肉瘤相似,梭形细胞与上皮样细胞间相互移行,偶尔可见小灶性骨和软骨化生。B. 上皮型,瘤组织由小管状、腺泡状、乳头状结构组成,亦可呈巢状、条索状、裂隙状或网格状排列。瘤细胞立方或扁平形,胞质较丰富、红染,也可呈空泡状或透明,有时核偏于一侧似印戒细胞,部分瘤细胞胞质中可见红染的玻璃样小体,呈PAS阳性。蜕膜样间皮瘤为上皮型间质瘤的变型,瘤细胞呈大圆形或多边形,似蜕膜细胞。C. 肉瘤样型,由条索状或杂乱排列的成纤维细胞样梭形细胞组成,部分区域可见车辐状排列,细胞异型明显,核分裂象易见,可见多核巨细胞。D. 促结缔组织增生型,肿瘤含大量的致密胶原纤维,异型的梭形细胞夹杂其间,可呈席纹状排列,瘤内可见经典的肉瘤样成分。E. 小细胞间皮瘤为少见亚型,瘤细胞多为小圆形、椭圆形或立方、扁平状,核圆形,深染,偶见核仁,部分核偏位,似浆细胞,核分裂象少见;瘤细胞可排列成裂隙状,腺泡状,间质可见黏液或致密的胶原纤维。④免疫组化:各型恶性间皮瘤均可表达上皮和间叶两种标记物和间皮标记物,包括:CK、CK5/6、EMA、vimentin、calretinin、MC;部分小细胞型可表达NSE和CD99。

【鉴别诊断】①各型恶性间皮瘤均需与滑膜肉瘤鉴别。二者都属于双相分化肿瘤,形态近似,但在免疫表型上,滑膜肉瘤可见BCL-2和CD99阳性,FISH检测可见染色体(X;18)(p11;q11)易位,形成SYT-SSX融合基因。②肉瘤样型需与纤维肉瘤鉴别。除纤维肉瘤具有鱼骨样排列外,主要依据免疫组化染色出现间皮细胞标记物加以鉴别。

四、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤

促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor)是发生于儿童和青少年的少见恶性肿瘤,发病年龄10~50岁,高峰年龄30岁,男性多见。肿瘤主要发生于腹腔,可累及腹膜、大网膜、肠系膜和腹膜后以及盆腔软组织。肿瘤生长迅速,难以彻底切除,预后差。

【诊断要点】①肉眼见肿瘤呈多结节状,常以大结节为主,周围可见卫星结节,切面实

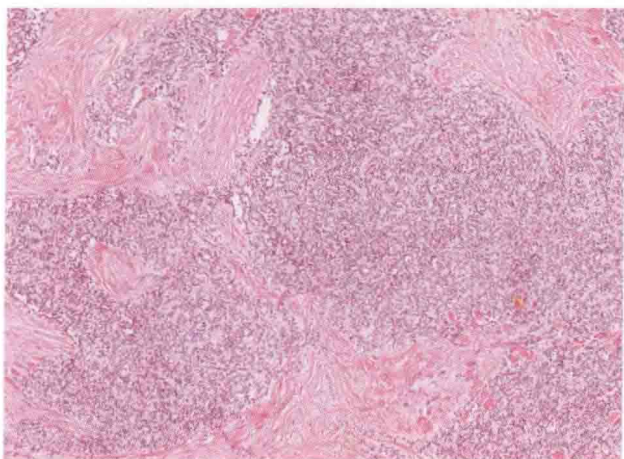


图 16-2 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤
巢状、条索状排列的小圆肿瘤细胞周围为致密的胶原纤维间质

性,灰白色,无包膜,可见出血、坏死;②镜下见瘤细胞呈境界清楚的巢状、片块状、条索状排列,瘤细胞小而一致(图 16-2);③细胞核呈圆形或椭圆形,染色质细、深染,核仁不明显,核分裂象多见;④胞质少,细胞界限不清,可含黏液;⑤瘤细胞可呈梭形,漩涡状排列,可见菊形团结构;⑥肿瘤细胞周围的纤维间质显著增生,大量的胶原纤维透明变性,部分区域黏液变性钙化;⑦免疫组化:肿瘤细胞可同时表达上皮、肌肉和神经标记物,多数肿瘤呈 vimentin、EMA、CK、NSE 阳性,desmin 呈特殊的“逗点样”阳性,WT-1 核阳性,myogenin、MyoD1 阴性。

【鉴别诊断】应与转移性小细胞癌、恶性间皮瘤和 PNET/Ewing 肉瘤鉴别。转移性小细胞癌多可查出原发病灶,肿瘤细胞间的纤维间质较少,Syn、CD56、CgA 呈阳性。恶性间皮瘤可见双相分化,梭形细胞为恶性的肉瘤样成分,间皮标记物阳性。PNET/Ewing 肉瘤纤维间质少,瘤细胞呈片状弥漫性排列,除神经标记外 CD99 阳性。

五、腹膜假黏液瘤

腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei)是指腹膜内出现流动性黏液性物质聚积于腹膜表面,黏液性物质黏附于腹膜和大网膜上,被增生的纤维结缔组织包裹,形成半透明、大小不等的含黏液囊泡。以往认为该病是由阑尾或卵巢的黏液性囊腺瘤破裂而形成。近年提出绝大多数肿瘤并非来自卵巢而是由原发于阑尾的黏液性肿瘤破裂种植于腹膜及卵巢表面所形成。目前认为腹膜假黏液瘤的本质为腹膜黏液性癌,可分为低级别与高级别两类。临床上常表现为腹痛、恶心、呕吐等症状。由于黏液性肿瘤广泛种植于腹膜,不断产生黏液性物质,可导致腹部进行性膨隆,并引起炎症和粘连,晚期患者常有腹胀、便秘、食欲不振、消瘦、腹部肿块、腹水等症状,有时并发肠梗阻、膈下脓肿或败血症而死亡。

【诊断要点】①患者常有阑尾黏液性肿瘤病史或术中同时发现阑尾黏液性肿瘤。②肉眼见肿物为半透明、黄豆至鸡蛋大小的多发性囊性肿物,内含大量黏液,囊壁菲薄,术中常破裂。③镜下见纤维组织内有大量的黏液聚集形成黏液湖,其内可漂浮有黏液上皮,黏液上皮少且细胞异型性小者为低级别(图 16-3);黏液上皮较多且细胞异型性明显者,可诊为高级别腹膜假黏液瘤(高级别黏液性癌)。

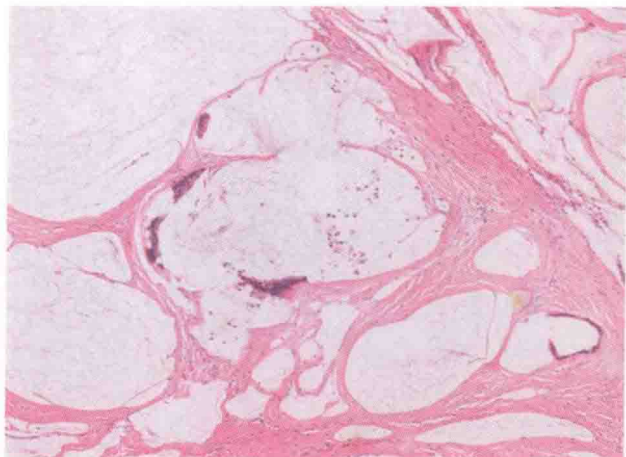


图 16-3 低级别腹膜假黏液瘤
大量黏液形成黏液湖,较少的黏液上皮,细胞异型性小

第二节 网膜、肠系膜和腹膜后疾病

一、髓脂肪瘤

髓脂肪瘤(myelolipoma)主要发生于肾上腺内,发生于肾上腺外者少见,称肾上腺外髓脂肪瘤。肿瘤易发生于腹膜后及盆腔内,呈良性过程。

【诊断要点】①肉眼为无包膜但界限清楚的肿块,直径0.6~6cm,切面红黄相间,质地软;②镜下见肿瘤由成熟的脂肪细胞和造血细胞组成,两种成分多少不等;③成熟的脂肪细胞散在分布,其间可见各种造血细胞,形态多样,常见巨核细胞(图16-4)。

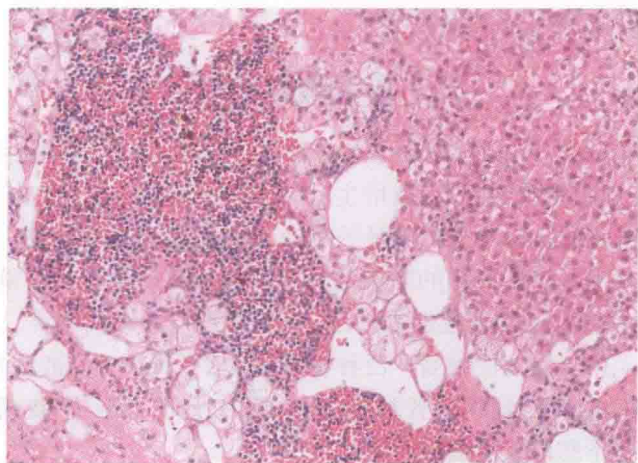


图 16-4 髓脂肪瘤
肾上腺组织中见成熟脂肪细胞,伴灶性造血组织

【鉴别诊断】需与浸润脂肪组织的转移性恶性肿瘤和髓性白血病鉴别,转移癌常有特殊的排列方式,细胞异型明显,表达上皮标记,髓性白血病细胞成分单一,无巨核细胞。

二、脂肪肉瘤

腹膜后是脂肪肉瘤(liposarcoma)的好发部位之一,占全部脂肪肉瘤的12%~43%,仅次于大



腿。患者年龄多在 50 岁以上,男多于女。肿瘤常见于肾周,少数肿瘤可从腹膜后扩展至肠系膜,发生于盆腔者少见。本瘤位于纵深部位,术后易复发,常转移至腹膜、肝、肺、脑、肾等部位,预后差。

【诊断要点】①腹膜后脂肪肉瘤体积较大,平均重 2.5kg。②肉眼为分叶状或结节状,大多有包膜,但也可侵犯邻近器官,形成多发小结节,切面因组织学类型不同而有显著差别。高分化者似脂肪瘤,黏液性者呈胶冻状;低分化者多为灰白色,脑髓状,有出血、坏死及囊性变。③镜下将脂肪肉瘤分为多种组织学类型,包括高分化(脂肪瘤样)脂肪肉瘤、硬化性脂肪肉瘤、炎症性脂肪肉瘤、梭形细胞脂肪肉瘤、去分化脂肪肉瘤(图 16-5)、多形性脂肪肉瘤、黏液性脂肪肉瘤和圆形细胞脂肪肉瘤等,以上组织学类型均可发生于腹膜后,但以炎症性脂肪肉瘤、去分化脂肪肉瘤、高分化脂肪肉瘤多见,其他类型相对少见。各组织学类型的详细形态学特点见第二十三章软组织疾病。



图 16-5 去分化脂肪肉瘤
去分化区域为高度异型性的梭形细胞肉瘤

【鉴别诊断】需要与来自腹膜后的其他软组织肿瘤和邻近器官的肿瘤进行鉴别。高分化性脂肪肉瘤需与脂肪瘤鉴别,硬化性脂肪肉瘤需与纤维瘤病、肌成纤维细胞瘤鉴别,炎症性脂肪肉瘤需与炎症性肌成纤维细胞瘤、淋巴瘤鉴别,黏液性脂肪肉瘤需与黏液性纤维肉瘤、血管黏液瘤、神经鞘瘤黏液变性鉴别,多形性与去分化性脂肪肉瘤需与黏液性纤维肉瘤、多形性横纹肌肉瘤、多形性未分化肉瘤等相鉴别。

三、纤维瘤病

纤维瘤病(fibromatosis)为韧带样纤维瘤的一种类型,又称腹内韧带样瘤,是发生于肠系膜、盆腔和腹膜后的纤维瘤病。根据发生部位分为 3 种亚型:①肠系膜纤维瘤病,可散发或见于 Gardner 综合征患者,常累及小肠系膜和网膜,病理变化与其他部位的韧带样瘤相似,基质黏液变性较明显。②盆腔纤维瘤病,最常发生于髂窝、骨盆下部,主要见于中年妇女,与妊娠和分娩有关,病理变化与其他部位者相同。③腹膜后纤维瘤病,也称为特发性腹膜后纤维化。近年有学者提出特发性腹膜后纤维化是腹内纤维瘤的特殊亚型,但仍存在争议,因病变组织中有大量炎症细胞浸润并伴发纤维性纵隔炎、甲状腺炎、硬化性胆管炎和眼眶炎性假瘤等,以往认为是全身性疾病而非真性肿瘤,有学者认为该病属于 IgG4 相关性纤维组织增生性疾病。因此,本书仍将该病作为一个独立的疾病单元在后面加以介绍。

【诊断要点】①肉眼:肿瘤边界不清,无包膜,浸润周围组织,质韧如橡皮,切面灰白,编织状,偶有黏液变及囊性变。②镜下见肿瘤由分化成熟的梭形细胞组成,免疫表型为成纤维细胞和肌成纤维细胞。上述细胞与其所产生的胶原纤维交错排列。③不同病例或不同区域间细胞成分和胶原成分比例不同,细胞丰富区可见少量核分裂象,胶原纤维丰富区似瘢痕组织(图 16-6)。



④免疫组化:肿瘤细胞 vimentin 阳性,部分细胞表达 SMA,而 MSA、desmin、h-caldesmon 和 S-100 蛋白阴性,70%~75% 的病例 β -catenin 核阳性,部分病例也可呈 BCL-2 阳性。

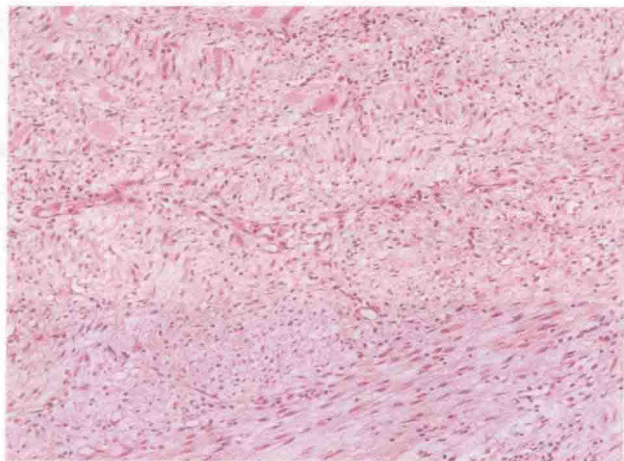


图 16-6 纤维瘤病

细胞较少而富于胶原,细胞形态类似成纤维细胞

【鉴别诊断】本病有时可与结节性筋膜炎、炎性肌成纤维细胞瘤、神经纤维瘤、胃肠道外 GIST 等相混淆,通过免疫表型可与神经纤维瘤和 GIST 鉴别。除腹膜后纤维瘤病外,其他两型细胞成分单一,只有分化成熟的成纤维细胞和肌成纤维细胞,且排列紧密,无红细胞外渗,间质黏液变性轻微,可与结节性筋膜炎鉴别。炎症性肌成纤维细胞瘤的梭形细胞有轻度异型,间质炎症细胞较多,MSA 和 desmin 阳性有助于鉴别。

四、特发性腹膜后纤维化

特发性腹膜后纤维化(idiopathic retroperitoneal fibrosis)是一种原因未明的腹膜后瘤样纤维组织增生,较少见。男性多发,40~60 岁为发病高峰年龄。临床症状无特异性,随病变发展,增生的纤维组织包裹、压迫和阻塞腹膜后器官,引起腰区下部、腰窝和下腹部钝痛,放射至睾丸、腹股沟和大腿,并伴有呕吐、腹泻,食欲不振、疲劳和体重减轻。单侧或双侧输尿管狭窄和阻塞多见,可突然出现少尿、无尿导致肾功能不全。下腔静脉、髂静脉及腹膜后淋巴管阻塞时可引起下肢水肿。此外,患者尚可出现低热、血沉加快等。如前所述,对本病的发病有两种观点,有学者认为属纤维瘤病的亚型,而诸多研究结果支持为自身免疫引起的纤维组织增生性疾病。

【诊断要点】①肉眼为扁平状灰白色肿块,厚度 2~6cm,界清,质硬韧,无包膜,常包裹腹主动脉、髂动脉、覆盖输尿管和肾及直肠,严重者可累及胆总管、肝、脾及十二指肠,甚至达膈肌;②镜下早期病变为脂肪小叶周围多灶性脂肪坏死,形成小油囊和胆固醇结晶;③继发出现淋巴细胞、浆细胞、单核巨噬细胞及嗜酸性粒细胞等多种炎症细胞浸润,可见 Russell 小体和泡沫细胞;④在坏死和炎症反应基础上产生肉芽组织,逐渐吸收和取代坏死组织;⑤肉芽组织老化过程中形成大量的成纤维细胞和胶原纤维伴发透明变性和钙化,炎症细胞减少,仅在血管周围有淋巴细胞浸润;⑥本病血管变化明显,以小动脉炎为主,其管壁可出现纤维素样坏死,围管性淋巴细胞、单核细胞及少数嗜酸性和中性粒细胞浸润,似结节性多动脉炎;⑦小静脉受累形成闭塞性静脉炎,管壁有炎症细胞浸润,继发纤维化和管腔闭塞。

【鉴别诊断】本病需与其他疾病引起的继发性腹膜后纤维化相鉴别。由主动脉或结肠手术、放疗、腹膜后感染等原因可引起腹膜后纤维组织增生和腹膜后器官粘连,形态上与本病难以区别,检见脂肪坏死灶和小血管炎可帮助诊断本病。许多恶性肿瘤,特别是来自乳腺、胃、前列腺、子宫颈的转移性癌以及霍奇金淋巴瘤也可导致腹膜后纤维化,炎症性恶性纤维组织细胞瘤(恶



性黄色肉芽肿)可有明显的纤维组织增生。观察活检标本时应多与临床联系,了解病史和手术所见,最好在不同部位多点取材以免延误恶性疾病的诊断。

五、炎症性恶性纤维组织细胞瘤

炎症性恶性纤维组织细胞瘤(inflammatory malignant fibrous histiocytoma)又称腹膜后黄色肉芽肿,除腹膜后多发外,亦可见于纵隔、四肢、颈部等,偶见于肺。各年龄组均可发生,但以40岁以上人群多见,男女发病率相似。临床上多无特殊症状,可出现体重减轻、腹痛和腹部包块等。本瘤属于中间型软组织肿瘤,切除后可存活数年至数十年,预后较好。肿瘤中出现恶性形态学表现者,则预后差,术后常复发,并可转移至肝、肺及心肌,甚至广泛转移至内脏,多于短期内死亡。

【诊断要点】①肉眼为境界清楚的分叶状或结节状肿块,多无包膜,常与周围器官粘连,肿物大小不一,直径6~20cm,质地中等硬度。切面灰白色,可有坏死和囊性变。②镜下见瘤组织由大量成纤维细胞和组织细胞相间构成,有淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性和中性粒细胞、单核细胞浸润。③组织细胞散在或成堆出现,胞质多呈泡沫状(黄色瘤细胞),部分瘤细胞胞质中可见较大空泡,内含脂质,核小而深染,位于细胞中央。部分区域可出现多核巨细胞,包括 Touton 型多核巨细胞。④成纤维细胞核呈卵圆形或杆状,常有明显的嗜酸性核仁,可见核分裂象。⑤肿瘤内胶原纤维多少不等,部分病例纤维细而疏松,呈车辐状排列,部分病例出现大量致密的胶原纤维,并发生透明变及坏死、钙化。⑥部分病例瘤组织中可见胆固醇结晶,周围有异物巨细胞反应。⑦瘤组织中出现异型的成纤维细胞和黄色瘤细胞,核分裂象多见时,提示恶性度升高。此时瘤细胞大小不等,多核巨细胞多见,核大浓染,核仁粗大,并可见类似霍奇金淋巴瘤的 Reed-Sternberg 细胞,成纤维细胞也可出现间变,甚至呈现纤维肉瘤样改变。这时应诊为恶性纤维黄色瘤,这类肿瘤具有复发转移等生物学特征,属高度恶性肿瘤。⑧免疫组化:瘤细胞呈 CD68、AAT、ACT 阳性。

【鉴别诊断】①与特发性腹膜后纤维化鉴别,该病早期有脂肪坏死、炎症细胞浸润、泡沫细胞及胆固醇结晶,晚期形成大量纤维化与本病区别困难,但病变范围广泛,常引起输尿管阻塞以及出现小血管炎病变均有助鉴别。②脂肪肉瘤主要由不同程度的脂肪母细胞构成,胞质内脂质空泡大小不等,可融合单一的大脂滴,形成印戒样细胞。核异型多明显,常被空泡挤压成锯齿状(压核空泡)。而本病的黄色瘤细胞和多核巨细胞内空泡小或呈泡沫状,不压核,且脂肪肉瘤中少见炎性肉芽肿改变,S-100 染色脂肪母细胞阳性,均可对二者进行鉴别。③其他软组织肿瘤和霍奇金淋巴瘤通过其各自的形态特点和免疫表型可与本病鉴别。

六、神经母细胞瘤

神经母细胞瘤(neuroblastoma)是来源于肾上腺髓质和交感神经链中原始神经细胞的恶性肿瘤。最常发生于婴幼儿,80%的患者在5岁以下,成人罕见。发病部位以肾上腺最常见,其次为腹膜后、后纵隔及头颈部,四肢、盆腔少见。临床上患儿除局部肿块外,大都无明显症状,尿中儿茶酚胺代谢产物 VMA 增多是唯一的异常体征,少数患儿伴有高血压。本瘤恶性度高,早期即可发生肝、骨和淋巴结转移。

【诊断要点】①肉眼见肿瘤呈结节状,边界清楚,小者直径小于1cm,大者可达10cm以上。肿瘤质软,切面灰红色,常有出血、坏死、囊性变。多向周围组织扩展形成结节。②镜下见瘤细胞小,大小较一致,圆形或卵圆形,核居中、深染,胞质稀少、淡粉染。③肿瘤多呈丛状或梁状排列,有的呈片块状排列,间质有丰富的薄壁血窦围绕瘤细胞丛或小梁。④瘤细胞紧密排列形成假菊形团是本瘤的特征,假菊形团中心为粉染的胞突细丝。瘤细胞间可见数量不等的粉染细纤维,或形成无细胞的纤维小区,假菊形团和细丝的出现具有诊断意义。⑤肿瘤组织不同区域分化程度不一,分化低的瘤细胞小、圆、密集,胞质少。假菊形团和细胞间细纤维的出现是瘤细胞分化的表现(图16-7)。⑥免疫组化:瘤细胞呈 NSE、Syn、CgA、NF 阳性,CD99 阴性。

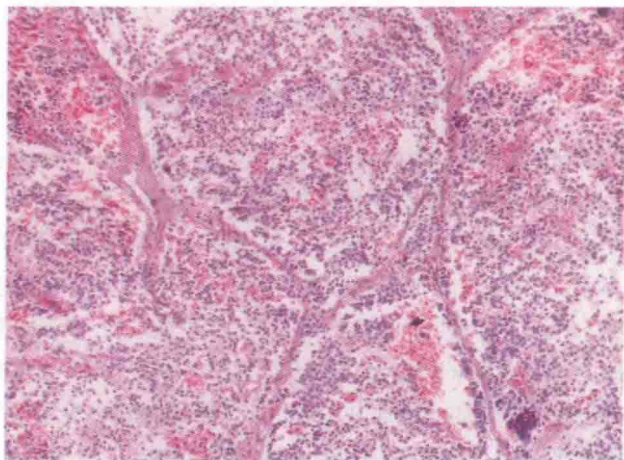


图 16-7 神经母细胞瘤

较原始的小圆肿瘤细胞,部分排列呈“菊形团”样

【鉴别诊断】本瘤需与淋巴瘤母细胞性恶性淋巴瘤、肾母细胞瘤、PNET/Ewing 肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤相鉴别。①淋巴瘤母细胞性恶性淋巴瘤无假菊形团形成,表达淋巴细胞标记;②肾母细胞瘤有上皮和间叶分化趋势,可见原始的肾小球和肾小管及肉瘤样结构;③PNET/Ewing 肉瘤多呈 CD99 阳性;④胚胎性横纹肌肉瘤的瘤细胞可见偏位红染的胞质,有梭形细胞分化趋势,间质常有黏液变性,免疫表型有肌源性肿瘤标记。

七、节细胞神经瘤

学
习
笔
记

节细胞神经瘤(ganglioneuroma)亦称神经节瘤,为分化成熟的良性肿瘤,常发生于腹膜后,多见于 10 岁以后的青少年。切除后预后良好。

【诊断要点】①肿瘤多为单发,少数为多发或伴发神经纤维瘤病。②肉眼见肿瘤呈结节状,境界清楚,发生于腹膜后者常无完整包膜。肿瘤质地硬韧,最大直径可达 10cm,切面灰白、灰黄色,部分区域呈编织状或漩涡状。③镜下见肿瘤由神经节细胞、增生的神经鞘细胞和神经纤维构成;分化成熟的神经节细胞弥散或丛状分布于神经纤维束之间,可见神经鞘细胞和胶原纤维混杂其中。④瘤组织的成熟神经节细胞体积大,多角形,常可见伸长轴突和树突,胞质红染,核大,圆形,染色质均细,核仁明显,是本瘤的特征性细胞。经 HE 切片即可诊断,多不需免疫组化染色辅助诊断(图 16-8)。

【鉴别诊断】本瘤中如神经节细胞较少,则易与神经纤维瘤混淆,经多取切片,细心观察仍可

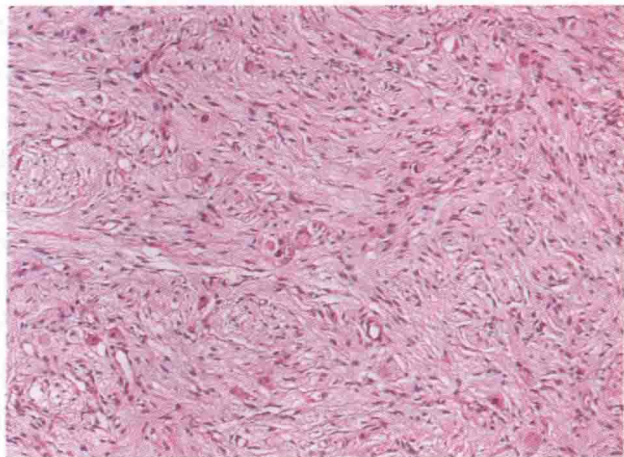


图 16-8 节细胞神经瘤

梭形神经纤维中有散在的体积较大的节细胞



见神经节细胞,亦可见到两核、三核的神经节细胞,间质黏液变性和水肿较明显。

八、节细胞神经母细胞瘤

节细胞神经母细胞瘤(ganglioneuroblastoma)又称恶性节细胞神经瘤,是交感神经系统的恶性肿瘤,多发于腹膜后和纵隔,与节细胞神经瘤部位相似。肿瘤多发生于儿童和少年,绝大多数在10岁以内,成人和老年人少见。临床上可有局部压迫症状或体检发现患者尿中儿茶酚胺代谢产物明显增高。本瘤的预后与分化程度有关,分化差者可发生局部浸润,侵犯邻近腰骶椎骨,或经血道、淋巴道转移。分化好者与节细胞神经瘤相似,生长缓慢,转移少见。部分病例经治疗后,可退变或继续分化转变为节细胞神经瘤。

【诊断要点】①肉眼见肿瘤多为圆形或梨形,最大直径可达10cm以上,表面平滑,完整包膜。②切面的颜色和质地依瘤细胞和神经纤维的比例不同而各异。瘤细胞丰富者,质软,色红,呈鱼肉样,可有出血、坏死;瘤细胞少而神经纤维丰富者,质地硬,灰白或灰黄色,可有小囊及钙化灶。③镜下见肿瘤由神经母细胞及不同分化的神经节细胞、增生的神经鞘细胞及神经胶质纤维组成。④肿瘤中神经母细胞与节细胞的比例依分化程度而变化。分化高者节细胞较多且成熟度高,其间有神经母细胞小灶;分化低者以神经母细胞为主,内见分化较差的神经节细胞。⑤肿瘤中的神经鞘细胞呈平行波浪状排列或呈编织状颇似神经纤维瘤。⑥部分病例中还可可见类似星形细胞的瘤细胞,并形成神经胶质。⑦免疫组化:NSE、Syn、CgA、S-100蛋白阳性。

【鉴别诊断】分化高的肿瘤需与节细胞神经瘤鉴别,通过寻找神经母细胞成分可区分;分化低者需与神经母细胞瘤鉴别,瘤组织中出现有一定分化的节细胞有助于本瘤的诊断。

九、副神经节瘤

腹膜后是副神经节瘤(paraganglioma)的好发部位之一,发生率仅次于颈部,多位于腹主动脉旁和肾门处。本瘤可发生于任何年龄,以中老年多见,男女发病率相似。肿瘤生长缓慢,多呈良性经过。少数为恶性,可侵犯包膜和血管并发生淋巴结、肺、骨等器官转移。腹膜后的恶性副神经节瘤较其他部位比例大,可达24%~50%,诊断时应予注意。

【诊断要点】①肉眼观肿瘤体积较大,3~20cm,外观为圆形或卵圆形,略呈分叶状,界限清但无包膜,切面实性,质地均匀,灰红或暗红色,可有出血、坏死、囊性变;②镜下见肿瘤由主细胞和支持细胞组成,主细胞排列成束、簇状,称“细胞球”,周围由支持细胞包绕呈巢状结构;③主细胞多呈多边形,胞质嗜酸淡染或细颗粒状,核小,圆形,核仁不明显;④间质有丰富的血窦包绕细胞巢,呈器官样结构,并有数量不等的神经纤维、神经元及结缔组织或平滑肌束;⑤免疫组化:主细胞表达NSE、CgA、Syn、NF,支持细胞表达S-100蛋白;⑥恶性副神经节瘤的特征包括:侵犯包膜及血管,核分裂象多,瘤细胞异型明显,出现不规则多核瘤巨细胞,具有出血、坏死灶。

【鉴别诊断】①腺泡状软组织肉瘤,好发于青年的四肢肌肉或阴道、肛门区,腹膜后罕见,瘤细胞较大,无主细胞和支持细胞之分,胞质内有粗颗粒,无神经内分泌标记;②颗粒细胞瘤,多见于皮肤、皮下及舌,瘤细胞巢间无窦状血管网,胞质丰富,含嗜酸性粗颗粒。

十、生殖细胞肿瘤

原发于腹膜后的生殖细胞肿瘤(germ cell tumor)(精原细胞瘤或种子细胞瘤)较少见。发病年龄多在30~50岁之间。确诊原发瘤之前必须排除由生殖腺来源的肿瘤转移而来的可能性。肿瘤好发于腹膜后间隙的上部和中部,靠近胰腺或肾脏。

【诊断要点】①肉眼观多为单个境界清楚的肿块,常有包膜,直径8~25cm,切面灰白或灰红,中等硬到质软,可有坏死灶;②镜下见肿瘤由大量而一致的瘤细胞组成,细胞呈圆形、卵圆形或多角形,胞质丰富,透明或淡染,核大而圆,核仁清楚,核分裂象易见;③瘤细胞排列成团、片或



条索状,由纤细的纤维组织分隔,其内有多量淋巴细胞浸润,偶见淋巴滤泡形成;④部分病例可见肉芽肿反应,其中有朗汉斯巨细胞,并可见坏死灶;⑤免疫组化:瘤细胞可表达 PLAP、CD117,不表达 CK。

【鉴别诊断】本瘤需与转移性肾透明细胞癌相鉴别,后者肿瘤细胞胞质透明,细胞呈圆形或多角形,没有生殖细胞瘤一致,部分可出现腺管状排列,间质无淋巴细胞浸润。此外,还需与某些大细胞淋巴瘤鉴别,如间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等相鉴别,根据其各自免疫组化特征可以加以区分。

十一、卵黄囊瘤

卵黄囊瘤(yolk sac tumor)为一种高度恶性的生殖细胞肿瘤。该瘤在腹腔后属少见肿瘤,患者多为青年,常表现为迅速增长的腹膜后肿块,血清甲胎蛋白可有不同程度的升高。肿瘤预后很差,易发生血道转移,大部分患者在两年内死亡。

【诊断要点】①肉眼观多为圆形或卵圆形,可有部分包膜,常侵犯邻近器官。②肿瘤质软,富含血管,切面灰红或灰白色,部分区域富含黏液呈胶冻状,可见蜂窝状小囊腔,常见出血、坏死灶。③镜下见肿瘤形态多样,有三种主要结构:A. 疏松网状结构,为肿瘤的背景结构,瘤细胞扁平、立方或呈芒状,胞质透明,富含糖原,核大,深染;瘤细胞相互吻合,形成大小不等的囊腔裂隙或迷路结构,囊内为黏液样基质。B. 内胚窦体(Schiller-Duval 小体,S-D 小体),是本瘤的特征性病变,典型的 SD 小体中心为小血管,但管周围为疏松组织,其外围以立方状或柱状瘤细胞,该结构突入单层扁平或立方状细胞被覆的小腔中形成肾小球样结构。C. 透明滴,为直径 10~30 μ m 的圆形或卵圆形小球,位于瘤细胞胞质内外,多散布于网状结构中,呈 PAS 染色阳性。④除三种主要结构外,肿瘤还可以出现腺泡样或腺管样结构,实性细胞巢和具有纹状缘的肠型腺体,也可出现被覆立方或扁平上皮的葫芦状囊泡(大小不等的微囊,似初级卵黄囊)。⑤免疫组化染色:瘤细胞和透明滴呈 CK、AFP、AAT 阳性,肠型腺体呈 CEA 阳性。

【鉴别诊断】本瘤需与透明细胞癌和胚胎性癌鉴别。前者胞质呈明显的透明状,排列呈腺管、乳头或实性片块状,可见鞋钉样细胞,不见 SD 小体;后者肿瘤细胞呈多样化排列,包括片状、巢状、条索、腺泡等排列方式,并可见假肉瘤样结构,亦无 SD 小体。

十二、胃肠道外间质瘤

胃肠间质瘤(GIST)绝大多数发生于胃肠道,但少数也可见于胃肠道以外,包括大网膜、肠系膜、盆腔或腹膜后。胃肠道外 GIST 在临床表现无特异性,早期无症状,晚期可出现腹腔包块和压迫症状。胃肠道外 GIST 组织起源尚不明确,分子生物学特征与胃肠道相同。

【诊断要点】①肉眼观为圆形或不规则肿块,界限较清楚,切面细膩或编织状,灰白或灰红,质地中等,可有出血、坏死和囊性变;②镜下形态特点与 GIST 相同(参见第十一章);③免疫组化:CD117、Dog-1、CD34 阳性,S-100、SMA 部分阳性;④分子检测:可见 C-KIT 基因或 PDGF α 突变或 SDH 缺失突变。

【鉴别诊断】胃肠道外 GIST 的诊断首先要排除腹腔内或腹膜后发生的神经鞘瘤、平滑肌瘤、透明细胞肉瘤、上皮样恶性周围神经鞘膜瘤等。由于本瘤的免疫表型和分子特征十分显著,诊断必须根据免疫组化和基因检测结果,标准要严格掌握。

十三、腹膜后结核

腹膜后结核为继发性结核病,大多来自腰椎或第十二肋骨结核。多见于儿童和青少年。常由结核杆菌经血道感染而引起。患者腰椎体可有干酪样坏死灶,进而病变破坏椎体进入筋膜后间隙形成筋膜后结核性脓肿(冷脓肿),并可由腰大肌鞘膜下降至腹股沟韧带下部,甚至穿破皮



肤而形成瘻管。此外,肾结核干酪样坏死灶破坏肾实质及肾包膜亦可进入腹膜后间隙形成肾周冷脓肿,患者常伴有明显的泌尿道症状。

【诊断要点】①标本多为豆渣样坏死物及液化物质,周围有肉芽样组织或纤维组织;②镜下可见典型的结核病变,包括干酪样坏死、含有结核结节的肉芽组织和纤维组织,其他炎症细胞较少。

【鉴别诊断】需与腹膜后放线菌病和其他肉芽肿性炎症及非特异性炎症相鉴别。放线菌病的病灶和脓液中肉眼可见放线菌的集落,即“硫黄颗粒”,镜下可见放线菌菌丝,菌丝末端常有胶质样鞘围绕而成棒状,HE染色菌落中央呈苏木素深染,外周棒状物呈红染,菌落周围偶见多核巨细胞(非朗汉斯巨细胞型),边缘可见大量吞噬脂质的巨噬细胞。腹膜后结节病罕见,不见于酪样坏死。

(孙保存)

第十七章 内分泌系统

内分泌系统(endocrine system)包括内分泌腺(垂体、甲状腺、肾上腺)、内分泌组织(胰岛)和散在于各个系统或组织内的内分泌细胞。它们所分泌的激素可通过内分泌、自分泌、旁分泌和胞内分泌等方式作用于靶部位。内分泌系统和神经系统共同调节机体的生长发育和代谢,维持体内的平衡和稳定。内分泌系统的组织或细胞发生增生、肿瘤、炎症、血液循环障碍、遗传及其他病变均可引起激素分泌增多或减少,导致功能的亢进或减退,使相应的靶组织或器官增生、肥大或萎缩。本章主要介绍与外科病理学相关的内分泌系统常见病和多发病,一些疾病也发生在内分泌系统,如垂体的胶质瘤、脑膜瘤、生殖细胞肿瘤以及其他器官的淋巴造血系统肿瘤、软组织肿瘤、转移癌等,可参见其他相关章节。胰腺的胰岛细胞瘤见第十五章肝、胆及胰腺疾病。

第一节 垂体疾病

一、垂体卒中

垂体卒中(pituitary apoplexy)一词是指那些伴有头痛突然发作、视觉缺损和意识障碍的病例,是垂体腺瘤罕见的并发症,出现于大的腺瘤内自发性大灶性出血性梗死,常见于无功能性腺瘤及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)腺瘤。垂体卒中是神经外科的紧急情况,因为肿块迅速增大向上压迫前下视丘区。一些病例用溴隐亭治疗可诱发垂体卒中。发生卒中的病例约占2.14%,且患者年龄偏大,平均58.66岁。镜下仅见组织学轮廓,细胞结构消失。

二、淋巴细胞性垂体炎

淋巴细胞性垂体炎(lymphocytic hypophysitis)是罕见的自身免疫性内分泌疾病,主要累及妊娠晚期或刚刚分娩的妇女,很少发生于男性。患者可有垂体体积增大的症状和(或)不同程度的垂体功能减退。大约1/3的患者出现视野缺损,一些病例可查出抗垂体细胞的抗体,尸检时发现约1/3的患者有其他内分泌性或免疫性疾病,或其他内分泌器官的慢性淋巴细胞浸润。皮质醇类药物治疗可能有益。有些病例可能需要外科手术减压和治疗遗留的垂体功能减退的替代疗法。有一些病例可以自行消退。

【诊断要点】①病变初期,垂体外观硬韧,与腺瘤差别较大;②组织学上可见多量淋巴浆细胞浸润伴垂体前叶细胞破坏;③少数形成伴有生发中心的淋巴滤泡;④疾病晚期以纤维化、实质萎缩和残余的淋巴细胞聚集为特征。

【鉴别诊断】淋巴细胞性垂体炎需要与垂体腺瘤和生殖细胞肿瘤鉴别。免疫组化见突触素(Syn)和嗜铬素A(CgA)在垂体腺瘤表达,CD117、OCT3/4、PLAP在生殖细胞肿瘤表达。

三、Rathke 裂囊肿

垂体 Rathke 裂囊肿(Rathke cleft cyst)起源于 Rathke 囊残余。通常为死后尸检时在垂体腺内偶然发现。偶尔它们可长到较大并向鞍上部扩展,出现明显的丘脑和视交叉受压的临床症状,包括视野缺损、糖尿病、尿崩症、垂体功能减退和脑积水,还可合并败血症性脑膜炎。尸体解



剖发现 20% 的垂体可见较小的囊肿,直径通常小于 5mm。治疗方法有外科引流和切除,复发不常见。

【诊断要点】①囊肿主要由纤毛柱状上皮、很少量的杯状细胞和腺垂体细胞衬覆,也可以见到鳞状上皮分化的细胞灶;②衬覆细胞显示对低分子量角蛋白免疫反应强阳性,对 S-100 局灶性阳性,少数细胞 GFAP 和波形蛋白阳性;③40% 的病例可见陈旧性出血,部分囊肿边缘可见钙化。

【鉴别诊断】部分 Rathke 裂囊肿边缘可见钙化,需与颅咽管瘤相鉴别。

四、垂体腺瘤和不典型腺瘤

垂体腺瘤(pituitary adenoma)为起源于腺垂体细胞的良性肿瘤,约占颅内肿瘤的 10% ~ 25%。最常见于蝶鞍区,也可见于间脑的漏斗部、垂体柄、鼻咽与垂体窝之间的蝶骨。垂体腺瘤可以合成和释放激素,大约 70% 的病例有分泌亢进综合征的临床表现和(或)生化表现。根据 HE 染色特点分为嫌色性、嗜酸性、嗜碱性和混合性垂体腺瘤,但临床意义甚小。根据合成激素的种类,垂体腺瘤可分为生长激素腺瘤、催乳素腺瘤、促甲状腺激素腺瘤、促肾上腺皮质激素腺瘤、促性腺激素腺瘤,而合成一种以上激素的则称为多激素腺瘤和无功能细胞腺瘤。10% ~ 20% 的垂体腺瘤病例伴有鞍上扩展,引起一系列神经病学症状和体征,视神经、视交叉、海绵窦和动眼神经受压,常常成为本病的首发症状。垂体腺瘤更常发生于成年人,没有明显的性别差异。约 1/4 的尸检病例可以发现微小腺瘤。无内分泌学改变的腺瘤一般体积大,约占外科切除垂体瘤的 1/3,而绝大多数儿童和青少年的垂体腺瘤是功能性的。许多垂体腺瘤可浸润邻近的结构,包括脑、颅前窝、颅中窝或颅后窝、血窦和硬脑脊膜、视神经、视交叉、蝶骨、鼻咽和鼻窦,应把这些肿瘤称为侵袭性垂体瘤。垂体腺瘤的主要治疗方法是手术,许多催乳素腺瘤和一些生长激素腺瘤患者可首选药物治疗。部分肿瘤因体积较大难以完整切除时易复发。没有完整切除或复发性肿瘤患者可放射治疗。

【诊断要点】①垂体腺瘤大小不一,可数毫米至 10cm,直径小于 1cm 的腺瘤称微小腺瘤。大体上通常为实性,较软,灰色到红色。可以发生囊性变、出血和坏死。②组织学上瘤细胞排列成片状、条索、巢状、腺样或乳头状。多数腺瘤是由单一形态的细胞增殖而成,少数可由几种瘤细胞构成,核呈较一致的圆形,染色质纤细,核仁不明显,胞质中等量,核分裂不常见。瘤细胞巢之间为血管丰富的纤维间质(图 17-1)。③免疫组化呈 Syn 阳性,而 CgA 和低分子量角蛋白阳性率较低。④一些腺瘤含不典型细胞形态,提示侵犯性生长的侵袭性生物学行为,此外还有核分裂

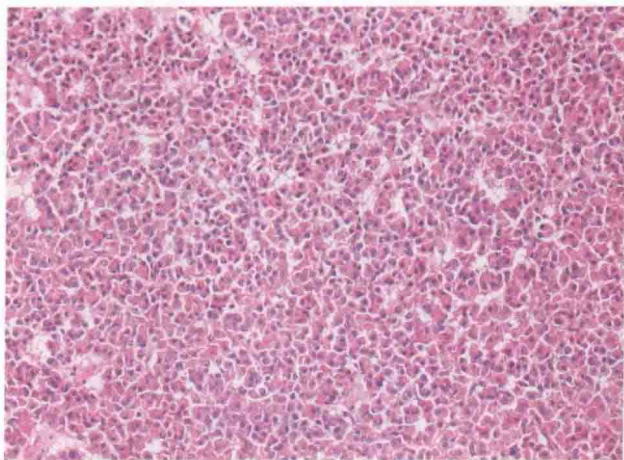


图 17-1 垂体腺瘤

肿瘤细胞由单一细胞形态增殖所组成,核呈较一致的圆形,染色质纤细,核仁不明显,中等量胞质,核分裂不常见。瘤细胞巢之间为血管丰富的纤维间质



增多和 Ki-67 标记指数大于 3% 以及核呈 TP53 免疫阳性,这些特征通常不见于非侵袭性腺瘤,但几乎全部垂体瘤都可见到。具有这些特点的肿瘤如无转移的证据,可作出不典型腺瘤(atypical adenoma)的诊断。

【鉴别诊断】形态一致、细胞胞质透明的垂体腺瘤容易与少突胶质细胞瘤混淆,而细胞呈卵圆形、有嗜酸性胞质和偏位核的垂体腺瘤则易被误诊为浆细胞骨髓瘤。乳头型垂体腺瘤则最容易被误诊为室管膜瘤。

五、垂体瘤

垂体瘤(pituitary adenocarcinoma)是腺垂体细胞的恶性肿瘤,显示有脑脊髓和(或)全身的转移。垂体瘤起源于腺垂体细胞或原有的腺瘤,最初均发生于垂体前叶。垂体瘤罕见,约占手术切除垂体肿瘤的 0.2%,任何年龄的成人均可发病,无明显的性别差异。超过 75% 为功能性的。最初的临床表现与垂体腺瘤相似。垂体瘤患者的预后差。

【诊断要点】①原发性垂体瘤的大体表现与侵袭性大腺瘤相似,其本质特征是肿瘤扩散在蛛网膜下腔形成单个或多个结节,偶尔也侵袭到其下面的脑组织或上面的硬脑膜,形成单个、多个或全身性转移灶;②目前尚没有已确定的组织学、免疫组织化学或超微结构标记能用于明确区分原发性垂体瘤和垂体腺瘤,垂体瘤的诊断依赖于转移的证实;③在垂体腺瘤中,也可以出现不同程度的侵袭性、细胞多形性、核异型、核分裂和坏死;④非侵袭性腺瘤的 3.9%、侵袭性腺瘤的 21.4% 和癌的 66.7% 可以见到核分裂,但是重叠现象应考虑在内;⑤Ki-67 在垂体瘤(12%)平均标记高于无侵袭性腺瘤(1%)或侵袭性腺瘤(4.5%);⑥免疫组化与垂体腺瘤相似。

【鉴别诊断】垂体瘤的鉴别诊断包括良性腺瘤、其他转移灶和发生在蝶鞍区域的其他肿瘤,免疫组化对此很有帮助。一些病例仅靠原发肿瘤的组织学特征(细胞的多形性、核分裂、坏死),包括细胞增殖标记在内的免疫组织化学染色,并不能鉴别垂体肿瘤的良、恶性,侵袭都不能看作是恶性的证据,只有脑脊髓和(或)全身转移才是判断恶性的证据。

六、神经节细胞瘤

神经节细胞瘤(gangliocytoma)是垂体罕见的良性肿瘤,由大的成熟神经细胞及胶质间质构成。没有特殊的年龄和性别分布,病因不明。可起源于垂体或直接与垂体相邻的下丘脑。临床上可以表现为瘤体肿块引起的变化,许多肿瘤与垂体腺瘤伴发,表现为激素分泌过高。最常见的综合征是肢端肥大症/巨人症和青春期性早熟。伴 Cushing 病或高催乳素血症的病例罕见。预后取决于肿瘤的大小和临床表现。

【诊断要点】①丰富的神经纤维网中可见神经元细胞。②神经元细胞是大的多角形神经节细胞,含有两个或多个核,核仁明显,细胞质可见嗜碱性 Nissl 小体聚集。③许多肿瘤与垂体腺瘤的关系密切,可以是两个独立的成分,也可以是神经节细胞散在于腺瘤组织中,一些神经节细胞瘤还可伴有特异性的腺垂体细胞增生。④神经节细胞瘤突触素、嗜铬素和神经丝阳性,这些可有助于确定神经元的形状和轴突。神经纤维网对神经丝呈强阳性免疫反应。也可以 S-100 蛋白和 GFAP 阳性,后者可特异性地标出神经胶质成分。

【鉴别诊断】神经节细胞瘤需与下丘脑神经元性错构瘤相鉴别,后者常见于伴有青春期早熟综合征和痴笑性癫痫的儿童。

七、颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤(granular cell tumor)来源于垂体细胞、漏斗部的变异神经胶质细胞和垂体后叶细胞。该部位的颗粒细胞瘤不足 0.5%,常在成人尸检中偶然发现。大多为小的无症状的肿块,有症状的颗粒细胞瘤罕见。大多数有症状的肿瘤出现在 40 岁和 50 岁年龄段。女性与男性的比



例是2:1。临床症状与肿瘤大小、相邻组织受压的体征有关。颗粒细胞瘤是生长缓慢的良性肿瘤,也有一些肿瘤伴侵袭性行为。伴有视交叉侵犯的病例在肿瘤区域有不同程度的 Ki-67 标记指数(1%~15%)和 TP53 免疫阳性反应。保守治疗效果差,而扩大手术或手术与放疗联合治疗可使患者的生存期明显增加。

【诊断要点】①大体上境界清楚,质硬,棕至灰白色,富于血管;②由大的、多角形细胞构成,排列成片状或境界不清的小叶,胞质丰富,嗜酸,呈颗粒状;③核圆形,染色质细,核仁均质性,核多位于细胞的周边;④胞质颗粒呈抗淀粉酶的 PAS 染色阳性;⑤核分裂罕见;⑥偶尔可见血管周围淋巴细胞浸润;⑦颗粒细胞呈 CD68、NSE 阳性,与周围神经系统来源的颗粒细胞瘤不同的是蝶鞍颗粒细胞瘤对 S-100 蛋白大多数阴性,偶尔 GFAP 阳性。

八、垂体细胞瘤

垂体细胞瘤(pituicytoma)是实性低级别梭形细胞成人胶质肿瘤,起源于神经垂体或漏斗,界限清楚,相当于 WHO I 级。该病十分罕见,目前只有不到 30 例的报道。所有报告的垂体细胞瘤都发生于成年人,男女性别比为 1.6:1,四分之三的患者在 40~60 岁之间,女性患者则无发病高峰年龄。垂体细胞瘤的发生是沿着神经垂体分布的,包括垂体柄和垂体后叶,因此垂体细胞瘤可以发生在鞍内、鞍上或在两处并发。垂体细胞瘤最常见的体征和症状与其他生长缓慢、无激素分泌的鞍区及鞍上原发肿瘤相似,如视觉障碍、头痛及不同程度垂体功能低下的表现。垂体细胞瘤生长缓慢且局限,可通过手术治疗,但次全切可能会在多年后复发。尚未发现恶变及远处转移的病例。

【诊断要点】①大体上为质硬、界限清楚呈橡胶样质地的肿块,可至数厘米大小,少数呈囊性,常和鞍上区相邻结构紧密粘连。②结构紧密,几乎全部由伸长的双极梭形细胞构成的细胞束彼此交叉而成,或者排列成漩涡状结构。③胞质丰富,呈嗜酸性。细胞形状可由短小、饱满至长梭、棱角状。细胞界限明显。细胞核呈中等大小,椭圆至长梭形,核异型性少或无,核分裂罕见。④网织染色显示肿瘤呈血管周围分布。⑤垂体细胞瘤通常波形蛋白、S-100 蛋白强阳性,GFAP 为弱点状至中等片状阳性,其神经元及神经内分泌标记物如突触素、嗜铬素和垂体激素常为阴性。NF、CK 阴性,EMA 呈斑片状、胞质内阳性。

【鉴别诊断】细胞胞质 PAS 染色阴性可与颗粒细胞瘤鉴别。缺乏 Rosenthal 纤维和嗜酸性颗粒小体可与毛细胞型星形细胞瘤以及正常神经垂体鉴别。与嗜酸细胞肿瘤不同的是垂体细胞瘤缺乏嗜酸细胞瘤细胞改变。

九、脊索瘤

脊索瘤(chordoma)是由颅底部发生的低度恶性肿瘤,常累及蝶鞍和蝶鞍旁区。脊索瘤更倾向于有侵袭性,甚至在根治性切除后可以复发。目前推荐对于残留肿瘤或复发肿瘤应用放射辅助治疗。

【诊断要点】①大体上表现为黏液样或胶冻状,可呈多房性外观,常见出血;②由空泡细胞索构成,空泡的大小不等,大者可达细胞全径,并且 PAS 染色阳性;③在大空泡细胞之间可见到较小的、部分呈星芒状的细胞;④宽广的细胞外黏液和黏液样基质呈阿辛蓝(Ab)强阳性和 PAS 弱阳性着色;⑤脊索瘤表达上皮标记,包括 EMA、角蛋白,特别是 CK19、S-100 和 vimentin。

【鉴别诊断】脊索瘤应与软骨瘤和低级别软骨肉瘤鉴别,脊索瘤典型的大空泡细胞有助于鉴别。低级别软骨肉瘤仅呈 S-100 和 vimentin 阳性。

十、颅咽管瘤

颅咽管瘤(craniopharyngioma)是发生在鞍区的部分囊性的上皮良性肿瘤,可能起源于

Rathke 囊上皮,具有两种临床病理亚型:造釉细胞型和乳头型,相当于 WHO I 级。颅咽管瘤占颅内肿瘤的 1.2% ~ 4.6%,呈双相年龄分布,儿童高峰年龄为 5 ~ 14 岁,占儿童颅内肿瘤的 5% ~ 10%;成人高峰年龄 > 50 岁,乳头型颅咽管瘤几乎总是发生于成年人,平均年龄 40 ~ 45 岁。颅咽管瘤无明显性别差异。生长部位通常位于鞍上,也可发生于蝶鞍、视交叉内及其腹侧或背侧,常见临床表现包括视力、视野改变和内分泌紊乱。60% ~ 93% 的患者有 10 年无复发生存和 64% ~ 96% 的 10 年以上生存率。肿瘤直径 > 5cm,患者预后差。不完全手术切除后,复发率明显增高。采取立体定位脑内放疗效果较好,但放疗后可恶变成鳞状细胞癌。组织学发现造釉细胞型颅咽管瘤比乳头型颅咽管瘤易侵及脑组织,提示乳头型预后相对较好。

【诊断要点】①大体上呈实性,有时明显呈囊性,大小不一,界限清楚,表面光滑,不规则小叶状或小结节状,与附近脑和血管结构紧密相连;②造釉细胞型颅咽管瘤常发生钙化,囊壁富含胆固醇,囊内有棕黄色“机油样”液体和少许碎屑;③乳头型颅咽管瘤罕见钙化,无“机油样”成分;④组织学上造釉细胞型颅咽管瘤富含条索状、桥状多层鳞状上皮结构伴周边栅栏状排列的细胞核,并可见致密“湿角化物”和营养不良钙化(图 17-2);⑤乳头型颅咽管瘤常由片状鳞状上皮构成,上皮细胞围绕纤维血管形成乳头状结构,不形成栅栏状结构,无“湿角化物”、钙化和胆固醇沉积;⑥邻近脑组织胶质增生伴 Rosenthal 纤维形成;⑦颅咽管瘤表达高、低分子角蛋白,P-糖蛋白,生长抑素受体和雌激素受体。

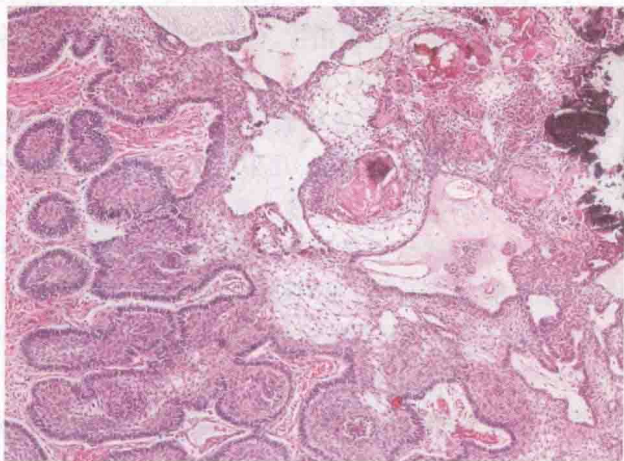


图 17-2 颅咽管瘤(造釉细胞型)

外层细胞栅栏状排列,中心为星形细胞互相吻合构成的上皮岛,并可见致密“湿角化物”和营养不良钙化

【鉴别诊断】鞍区黄色肉芽肿由胆固醇裂隙、巨噬细胞(黄色瘤细胞)、慢性炎症细胞浸润以及坏死碎屑和沉积的含铁血黄素构成,需与颅咽管瘤鉴别。颅咽管瘤邻近脑组织胶质增生伴显著的 Rosenthal 纤维形成,容易误诊为毛细胞型星形细胞瘤。小的陷于周围反应性胶质中的上皮条索可能被误诊为癌。囊性颅咽管瘤应与发生在这个部位的皮样囊肿及其他囊肿相鉴别。

十一、生殖细胞肿瘤

生殖细胞肿瘤(germ cell tumor)占颅内肿瘤的 0.3% ~ 0.7%,最常累及的部位是上丘脑和蝶鞍旁区,仅有 3 例报道限于垂体窝内的生殖细胞肿瘤。形态学上,这些肿瘤与性腺和性腺外的生殖细胞肿瘤极其相似,主要为生殖细胞瘤。

【诊断要点】①肿瘤细胞排列成片状、小叶状或间质促纤维反应性增生成条索状或梁状;②细胞核呈圆形、泡状,位于中央,核仁明显,细胞膜不连续,胞质丰富;③核分裂易见,坏死少见;④在纤细的纤维血管间隔中见多少不等的小淋巴细胞浸润;⑤典型的生殖细胞瘤内含合体



滋养层巨细胞,其胞质 β -HCG 阳性;⑥免疫组织化学肿瘤细胞膜呈 C-KIT 标记强阳性以及细胞核 OCT4 阳性,有些肿瘤细胞质和细胞膜呈 PLAP 阳性,少数有片灶状的瘤细胞胞质细胞角蛋白阳性。

【鉴别诊断】伴有合体滋养细胞的生殖细胞瘤并不是绒毛膜癌,两者不应混淆,出现合体滋养细胞的生殖细胞瘤比单纯的生殖细胞瘤在放疗后更易复发。

【提示】垂体内有不同形态和功能的内分泌细胞,并分泌不同激素,因此有各种亚型的垂体腺瘤。临床上常用免疫组化进行亚型的诊断,如促肾上腺激素抗体、促滤泡激素抗体、生长激素抗体、黄体生成素抗体、催乳素抗体、促甲状腺激素抗体等诊断分泌相应激素的腺瘤。垂体部位发生的肿瘤较多,最常见的是垂体腺瘤和颅咽管瘤,其他肿瘤如垂体腺瘤、脑膜瘤、胶质瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、颗粒细胞瘤、脊索瘤、淋巴瘤、骨肿瘤等均可发生但均较少见,正确使用免疫组化对于诊断和鉴别诊断具有重要的辅助作用。因为垂体腺瘤、不典型腺瘤和垂体癌的生物行为常与形态学不符合,因此需要密切结合临床和影像学的检查才能作出准确的诊断。

(王银萍)

第二节 甲状腺疾病

一、甲状舌管囊肿

甲状舌管囊肿(thyroglossal cyst)为甲状舌管局限性持续存在的结果,由甲状舌管的残留部分发展而成,被认为是被覆上皮分泌引起的囊性扩张,当囊性改变明显时,称为甲状舌管囊肿。治疗选择手术切除,可复发。为减少复发,手术应该包括切除舌骨的中 1/3 和可能存在的窦道全长。

【诊断要点】①通常位于颈部中线舌骨的部位。②镜下,囊肿内衬假复层纤毛柱状上皮或鳞状上皮,邻近的间质中常见黏液性腺体和甲状腺滤泡结构。常见继发性炎症,尤其是在伴有窦道的病例,这种情况下被覆上皮可能部分脱失,造成诊断困难,这时需要参考囊肿或窦道的位置和临床症状。

【鉴别诊断】存在于甲状舌管异常中的甲状腺组织可发生恶变,通常表现为乳头状癌,需要与鳞状细胞癌鉴别。

二、亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)又称肉芽肿性甲状腺炎、de Quervain 甲状腺炎、巨细胞性甲状腺炎,与病毒感染有关。典型者发生于中年妇女,临床症状可以有咽喉痛、吞咽痛、发热、压迫症状及轻微的甲状腺功能低下,临床上可能与癌混淆。

【诊断要点】大体检查,病变通常累及整个腺体,呈不均匀结节状。典型者腺体肿大约为正常的 2 倍,受累腺体质地坚硬,橡皮样,灰白或淡黄色,可见坏死或瘢痕,常与周围组织粘连。镜下病变呈灶性分布,范围大小不一,可见明显的炎症和有异物巨细胞的肉芽肿,特征是围绕滤泡,多核巨细胞吞噬类胶质,晚期纤维化明显。可见有小脓肿形成,但无干酪样坏死。

【鉴别诊断】本病要注意与结核的鉴别:亚急性甲状腺炎时滤泡破坏、胶质外溢,引起类似结核结节的肉芽肿形成,并伴异物巨细胞反应,但无干酪样坏死,可与结核鉴别。

三、淋巴细胞性甲状腺炎和桥本甲状腺炎

淋巴细胞性甲状腺炎和桥本甲状腺炎(lymphocytic thyroiditis and Hashimoto thyroiditis)实际上是器官特异性免疫介导的炎症性疾病的不同时相或不同表现,通常称为自身免疫性甲状腺



炎。主要特征是出现影响甲状腺功能的自身抗体。

【诊断要点】淋巴细胞性甲状腺炎常见于儿童,放射性碘摄入一般较低。大体上,甲状腺弥漫性增大,切面实性、白色、略呈结节状。镜下可见间质内淋巴细胞灶状聚集,滤泡结构一般无特殊改变。桥本甲状腺炎主要发生于40岁以上妇女。大体上,甲状腺弥漫增大,质地坚硬,但与周围结构没有粘连。镜下两种主要改变是间质淋巴细胞浸润和甲状腺滤泡萎缩,滤泡上皮嗜酸性变对诊断桥本甲状腺炎有重要参考价值。间质内可见淋巴滤泡形成,并有明显的生发中心,常见灶状鳞状细胞化生。病变严重者纤维组织增生和淋巴细胞浸润明显,仅见少许残留的滤泡。

【鉴别诊断】桥本甲状腺炎要注意与癌的混淆。桥本甲状腺炎间质淋巴细胞浸润明显,残留滤泡上皮可呈反应性不典型增生,切勿诊断为癌。桥本甲状腺炎的并发症包括恶性淋巴瘤和白血病、乳头状癌及嗜酸细胞性肿瘤。

四、Riedel 甲状腺炎

Riedel 甲状腺炎(Riedel thyroiditis)又称木样甲状腺炎、侵袭性纤维性甲状腺炎,常累及成年及老年患者,女性发病率略高。

【诊断要点】大体检查病变呈局限性,结节状,受累部分坚硬如石,难于切割。镜下见广泛玻璃样变性的纤维组织取代受累部位的腺体,大部分甲状腺滤泡萎缩消失,小叶结构消失,常常侵犯邻近的骨骼肌细胞。一个重要的诊断特征是纤维组织包绕的中等大小的静脉管壁周围可见炎症。

【鉴别诊断】

1. 与淋巴细胞性甲状腺炎鉴别 ①本病向周围组织蔓延、侵犯、粘连;淋巴细胞性甲状腺炎仅限于甲状腺内。②本病虽有淋巴细胞浸润,但不形成淋巴滤泡。③本病有显著的纤维化及玻璃样变性,质硬。

2. 与纤维型桥本甲状腺炎鉴别 都有间质纤维化、淋巴细胞浸润及甲状腺滤泡萎缩,但桥本甲状腺炎有淋巴滤泡形成及滤泡上皮嗜酸性变可与之鉴别。

五、非毒性甲状腺肿

非毒性甲状腺肿(non toxic goiter)亦称单纯性甲状腺肿,是由于缺碘使甲状腺素分泌不足,促甲状腺素(TSH)分泌增多,甲状腺滤泡上皮增生,滤泡内胶质堆积而使甲状腺肿大。一般不伴甲状腺功能亢进。常常是地方性分布,也可散发性。

【诊断要点】大体检查腺体增大并呈多结节状,结节直径从1cm到10cm以上不等,颜色不同(灰白色、棕褐色、紫褐色),境界清楚。镜下改变一般分为3个时期:①增生期:滤泡上皮增生呈立方或低柱状,伴小滤泡或小假乳头形成,胶质较少。②胶质贮积期:又称弥漫性胶样甲状腺肿,特点是滤泡腔高度扩大,腔内大量胶质贮积。③结节期:又称结节性甲状腺肿,最常见的是形成多个结节,甲状腺滤泡大小不一,形成纤维间隔,可以伴有出血、坏死、囊性变、纤维化、钙化,或伴有明显的实性和微滤泡结构。纤维化和伴有核的非典型性是常见特征,核的非典型性主要见于增生结节之间的组织,而不是结节本身。

【鉴别诊断】需要与甲状腺腺瘤鉴别。与甲状腺滤泡癌的鉴别:除非有明确的包膜或血管浸润,否则不能诊断为癌。

六、毒性甲状腺肿

毒性甲状腺肿(toxic goiter)又称 Graves 病、Basedow 病、突眼性甲状腺肿。典型者发生在年轻的女性,表现为肌肉无力、体重减轻、突眼、心动过速、甲状腺肿。常常有食欲亢进。晚期表现



为胫前黏液水肿和杵状指。

【诊断要点】大体上甲状腺呈轻至中度的弥漫性增大,可达 60 ~ 70g 以上。切面呈均匀灰色或红色。镜下改变:①小叶结构尚保存,滤泡小而密集,胶质少,周边出现吸收空泡。②滤泡上皮显著增生,柱状或高立方形,伴有明显的乳头状内折,可能出现不同数量的嗜酸细胞,提示可以进展为桥本甲状腺炎。经碘治疗后滤泡扩大,上皮细胞变矮。③间质血管丰富,淋巴组织增生。

【鉴别诊断】出现乳头状结构时强调与甲状腺乳头状癌鉴别:甲状腺乳头状癌常见砂粒体形成,肿瘤细胞核透明或呈毛玻璃状,无核仁,有时有核沟出现。

七、甲状腺腺瘤

甲状腺腺瘤(thyroid adenoma)较为常见,中年女性偏多。最常见的是滤泡性腺瘤,是显示滤泡细胞分化证据的具有包膜的良性肿瘤。大多数患者为成年人,甲状腺功能正常。扫描通常为“冷”结节、有时为“凉”或者“温”结节。按照 WHO 分类分为以下亚型:嗜酸细胞性腺瘤(又称 Hürthle 细胞腺瘤)、伴乳头状增生的滤泡状腺瘤、胎儿型腺瘤(又称小滤泡型腺瘤)、印戒样细胞滤泡腺瘤、黏液型滤泡腺瘤、腺脂肪瘤、透明细胞滤泡腺瘤、毒性(高功能)腺瘤、非典型腺瘤和伴怪异核的腺瘤。透明变梁状肿瘤是滤泡源性罕见的肿瘤。

【诊断要点】肿瘤几乎总是单发,从 1cm 到拳头大小不等。大体和镜下均显示有完整的薄的包膜。腺瘤形态学包括正常滤泡性(单纯性)(图 17-3)、巨滤泡性(胶样性)、微滤泡性(胎儿性)及小梁状/实性(胚胎性)腺瘤。腺瘤周围的甲状腺组织被挤压而萎缩,这是与增生结节周围的甲状腺组织不同之处。少量核分裂并不代表恶性,数量增多时要注意标本的取材和检查是否充分。退行性改变包括出血、水肿、囊性变、纤维化、钙化、骨生成。腺瘤可以出现乳头状或假乳头状结构,注意不要与乳头状癌混淆,应该诊断为滤泡性腺瘤伴有乳头状结构。

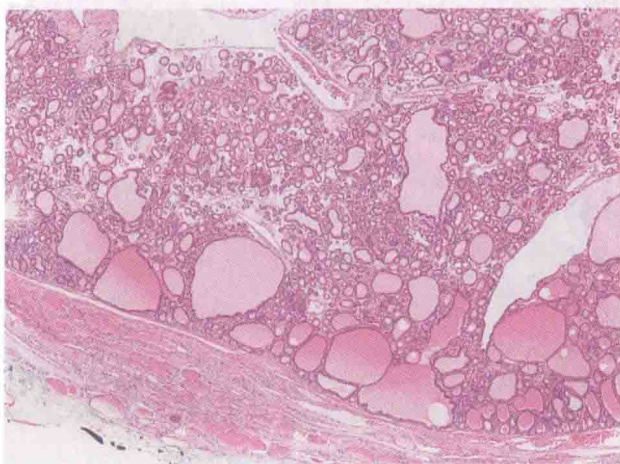


图 17-3 甲状腺腺瘤

正常滤泡亚型腺瘤,肿瘤由大小不等的滤泡组成,肿瘤周围可见纤维包膜

【鉴别诊断】甲状腺腺瘤需要与甲状腺滤泡状腺癌及结节性甲状腺肿相鉴别。

八、甲状腺乳头状癌

甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma)是甲状腺腺癌最常见的类型,占甲状腺恶性肿瘤的 70% ~ 80%。女性比男性常见。可发生于任何年龄,最初诊断时的平均年龄大约为 40 岁。儿童的甲状腺恶性肿瘤 90% 为甲状腺乳头状癌。甲状腺乳头状癌在临床表现为甲状腺的肿块,



B 型超声等影像学检查对临床诊断具有重要价值,而甲状腺功能实验对诊断没有帮助。甲状腺乳头状癌的发生受环境、遗传及激素因素的影响或这些因素的相互作用。部分患者有颈部放射线接触史。

【诊断要点】①肿瘤大小不一,从 $\leq 1\text{cm}$ (微小癌)到几个厘米,并常见多中心生长。②表现为不同的大体形态,大多数肿物切面为灰白色、实性、质硬,边界不清。部分病例伴有钙化或骨化,亦可出现囊性变。③镜下,肿瘤形成真正的乳头(具有纤维血管轴心),乳头通常复杂,具有分支,排列方向无序,被覆单层或复层立方细胞。④细胞核特征:毛玻璃样细胞核,核较大并有重叠。可见核沟及核内假包涵体(图 17-4)。⑤砂粒体的出现高度提示微乳头状癌的诊断。⑥组织病理学主要亚型:A. 乳头状微小癌:指直径 $\leq 1\text{cm}$ 的乳头状癌,是乳头状癌最常见的形式。肿瘤常靠近甲状腺被膜,尽管可能发生颈部淋巴结转移,但很少发生远处转移,因此预后较好。B. 包膜内型:肿瘤完全包裹,但细胞结构尤其是核的特征与一般乳头状癌相同。此种肿瘤仍可发生颈部淋巴结转移,但几乎不发生远处转移。C. 滤泡亚型:肿瘤不含乳头状结构,由大小不等、不规则形滤泡构成。具有乳头状癌的细胞核特征。D. 嗜酸细胞亚型:呈乳头状及滤泡样结构,具有乳头状癌的细胞核特征,但胞质丰富、嗜酸性;E. 弥漫硬化型:多见于年轻患者,甲状腺双叶或单叶弥漫受累,通常不形成明显肿块。其镜下特征为广泛鳞状上皮化生,大量淋巴细胞浸润,间质纤维化明显及丰富的砂粒体形成;F. 高细胞型和柱状细胞亚型:为乳头状癌中罕见亚型。前者乳头主要由单层细胞构成,细胞高度至少是宽度的 3 倍,胞质丰富嗜酸性;后者被覆假复层柱状细胞,胞质透明,部分细胞含有核上或核下胞质空泡。两者较一般乳头状癌预后差。⑦免疫组织化学染色:细胞角蛋白(CK)阳性,CK7⁺/CK20⁻,角蛋白 19 和高分子角蛋白染色阳性对诊断有一定的帮助,甲状腺球蛋白(Tg)和甲状腺转化因子-1(TTF-1)阳性,其他抗体包括 galectin-3 和 HBME-1,虽然它们在乳头状癌中高比例表达,但并无特异性。

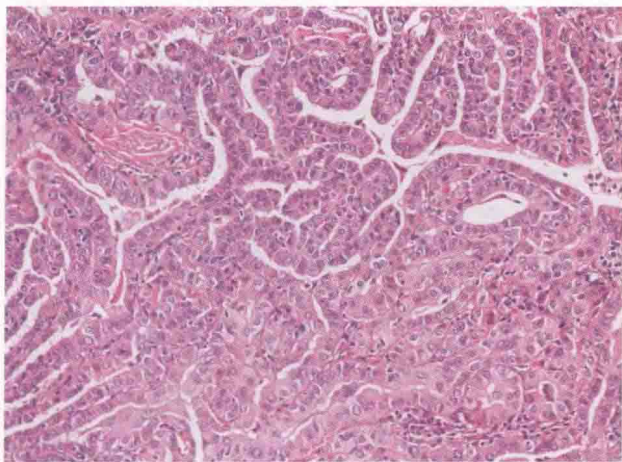


图 17-4 甲状腺乳头状癌

肿瘤乳头状生长,具有纤维血管轴心,乳头具有分支,排列方向无序,被覆单层或复层立方细胞。细胞核呈毛玻璃样,核较大并有重叠。可见核沟及核内假包涵体

【鉴别诊断】①良性乳头状增生:其乳头状结构常常无明显纤维血管轴心,乳头分支少,多为单层立方上皮,核较小,无乳头状癌的核特征;②滤泡癌:与滤泡型乳头状癌的鉴别主要根据细胞核的特征。

九、甲状腺滤泡癌

甲状腺滤泡癌(thyroid follicular carcinoma)是一种具有滤泡细胞分化而缺少乳头状癌核特



征的恶性上皮性肿瘤。滤泡癌占甲状腺恶性肿瘤的 10% ~ 15%，女性多于男性，倾向于发生在 50 年龄段患者，儿童罕见。临床表现为无症状的甲状腺内肿块，在发现时一般比乳头状癌大。碘缺乏和放射线已经被认为可引起滤泡癌的发生。

【诊断要点】①滤泡癌多为单发，大体形态表现为圆形或椭圆形带有包膜的肿块，直径一般超过 1cm。切面大多为实性，质软，并具有肉质感，灰黄色或褐色。除非具有广泛浸润，一般与滤泡性腺瘤在大体上是无法区分的。②滤泡癌的镜下表现变异很大，从分化良好的滤泡到实性或梁状结构。可见分化较差的滤泡或不典型结构（如筛状），也可多种结构混合存在。核分裂和核的非典型性通常可见。然而，不管是结构上还是细胞的非典型性特征都不能作为恶性的诊断依据。③滤泡癌的诊断主要依据出现包膜、血管或邻近甲状腺组织的侵犯。根据侵袭程度可分为微小浸润性滤泡癌和广泛浸润性滤泡癌。前者指具有有限的包膜和（或）血管侵犯，后者指广泛浸润邻近甲状腺组织和（或）血管。④包膜侵犯：是指肿瘤穿透包膜全层。镜下常常表现为肿瘤穿透局部包膜后向邻近的部位扩展，呈现蘑菇样改变（图 17-5）。⑤血管侵犯：受累血管应为静脉，且位于包膜内或邻近包膜外（而不是肿瘤内血管）。一团或数团肿瘤细胞附着于管壁或血栓并突向管腔中。⑥免疫组化呈低分子量细胞角蛋白、Tg、TTF-1 阳性。CK19 表现为灶状阳性，而乳头状癌呈弥漫阳性。另外，galectin-3 和 HBME-1 也有报道为阳性。

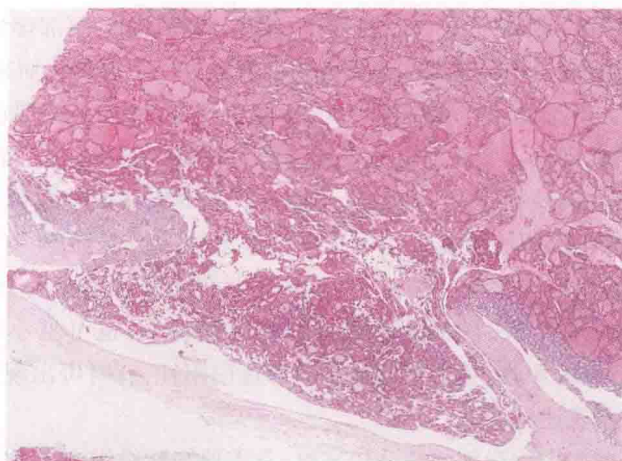


图 17-5 甲状腺滤泡癌
肿瘤呈滤泡状，突破包膜浸润性生长

【鉴别诊断】①滤泡性腺瘤和结节性（腺瘤型）甲状腺肿：当无确切侵袭证据时，滤泡性癌与滤泡性腺瘤很难区分，有人提出可以作出“恶性潜能未定的滤泡性肿瘤”的诊断，但是必须在做到充分取材的前提下才能作出如上诊断。甲状腺滤泡性腺瘤、滤泡癌和结节性甲状腺肿鉴别要点见表 17-1。②乳头状癌（滤泡亚型）：滤泡癌的如下特征可与其鉴别：有包膜，无真性乳头结构，细胞无毛玻璃样核及无核沟，砂粒体相对少见。

表 17-1 甲状腺滤泡性腺瘤和滤泡性腺瘤及结节性甲状腺肿的鉴别诊断

鉴别要点	滤泡性腺瘤	滤泡性腺癌	结节性甲状腺肿
结节数量	多为单个结节	多为单个结节	多个结节
包膜	较完整纤维包膜	完整纤维包膜	无完整纤维包膜
包膜受侵	(+)	(-)	(-)
血管受侵	(+)	(-)	(-)
周边甲状腺	挤压变形	挤压变形	与结节内结构相似



续表

鉴别要点	滤泡性腺癌	滤泡性腺瘤	结节性甲状腺肿
滤泡大小	较一致且较小	较一致且较小	不一致且较大
细胞异型性	常明显	不明显	不明显
核分裂	较多见	较少见	少见
纤维间质增生	常有	(-)	常有
间质内异型细胞	常有	(-)	(-)
砂粒体	(±)	(-)	(-)
转移	(+)	(-)	(-)

十、甲状腺未分化癌

甲状腺未分化癌(thyroid undifferentiated carcinoma)是一种组织学部分或全部由未分化细胞构成的高度恶性肿瘤,又称间变性癌(anaplastic carcinoma)。但免疫组化及超微结构特征表明本型肿瘤为上皮分化。此肿瘤常发生在50岁以上患者,女性多于男性,生长迅速,恶性度高,很早发生周围组织浸润和转移。临床常常表现为:声音嘶哑,吞咽困难,颈部疼痛和呼吸困难。颈部常常可触及固定、质硬结节。此型癌被认为由分化型或低分化型癌转化而来。

【诊断要点】①大体形态显示肿瘤体积较大,切面鱼肉样、灰白至棕褐色,常见坏死及出血。肿瘤边界不清,呈浸润性生长。②镜下可见梭形细胞、多核巨细胞及上皮样细胞,常常为几种细胞混合存在,其分布及比例差异较大。③梭形细胞可排列成束状或漩涡状,非常类似于肉瘤,尤其是纤维肉瘤或恶性纤维组织细胞瘤。④可见单核或多核的瘤巨细胞,有时呈破骨细胞样,使其形态类似于骨或软组织巨细胞瘤。⑤20%~30%的病例可见到明显的上皮样区域,肿瘤细胞可以排列成实性片状或小叶状,有时显示鳞状细胞结构特征,也可见小细胞未分化癌区域。⑥免疫组化常常表现为CK阳性,梭形细胞显示波形蛋白阳性,有时可出现EMA及CEA灶状阳性。Tg及TTF-1几乎不表达。

【鉴别诊断】①当肿瘤内梭形细胞成分较多时,常需要与软组织肉瘤及恶性纤维组织细胞瘤鉴别。应多取材寻找上皮样成分,若无明显上皮样成分,免疫组化染色有助于鉴别诊断。②髓样癌:小细胞未分化癌应与小细胞性髓样癌相鉴别,除寻找淀粉样物质外,降钙素和神经内分泌标记物可以帮助诊断。

十一、甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)是由甲状腺C细胞(滤泡旁细胞)构成的甲状腺恶性肿瘤,其占甲状腺恶性肿瘤的5%~10%。25%的肿瘤有遗传性。散发性病例的平均发病年龄为50岁,稍多见于女性。临床常无明显症状,表现为无痛性结节,血清降钙素水平升高。

【诊断要点】①肿瘤大体表现为实性质硬肿块,无包膜,境界相对清楚。灰白至棕褐色,可有砂粒感。②组织学形态多样,常见为片状、巢状或梁状。一些肿瘤可显示类癌的组织学特征或乳头状结构。细胞大小及形态较一致,呈多角形、圆形或梭形,细胞核中等大小,胞质颗粒状、嗜双染性,核仁不明显,核分裂少见。③肿瘤被富含血管的间质、玻璃样变的胶原和淀粉样物分隔。常见明显的钙化。④免疫组化显示降钙素(calcitonin)及神经内分泌标记物(如Syn、CgA)阳性。部分病例表达TTF-1及低分子量CK。CEA常阳性,同时Tg常阴性。间质淀粉样物刚果红染色阳性。

【鉴别诊断】①乳头状癌:髓样癌有时可有乳头、假乳头或滤泡状结构,但没有乳头状癌核的



特征性改变,同时间质淀粉样物及免疫组化染色有助于诊断;②未分化癌及低分化滤泡癌:其细胞异型性较明显,无间质淀粉样物沉积,当形态学鉴别较困难时可借助于免疫组化染色。

【提示】部分毒性甲状腺肿过度治疗后,由于形态学改变不明显,易误诊为结节性甲状腺肿,应该多取材并结合病史,从而避免错误的诊断;甲状腺腺瘤是包膜完整、包膜厚薄较一致的单个结节,两个以上的结节常常是结节性增生;严格掌握甲状腺滤泡癌的诊断标准,避免与腺瘤混淆。除非有明确的包膜或血管浸润,否则不能诊断为滤泡癌。

(王银萍)

第三节 甲状旁腺疾病

一、甲状旁腺增生

正常情况下,甲状旁腺分为四个腺体,分布于双叶甲状腺的上下极。过去认为甲状旁腺由几种细胞构成,但现在有证据表明甲状旁腺只有主细胞一种基本细胞类型,其他几种细胞只是主细胞形态学的变异,包括:嗜酸性细胞、过渡性嗜酸性细胞、水样透明细胞、过渡性水样透明细胞。甲状旁腺增生的(parathyroid hyperplasia)临床表现常常显示甲状旁腺功能亢进,即高血钙症、磷酸盐尿和骨吸收增加。甲状旁腺增生可以是原发性的,也可以继发于肾功能损害或慢性营养吸收障碍。

【诊断要点】①甲状旁腺增生可大致分为主细胞增生和水样透明细胞增生两种。②主细胞增生常常为四个腺体均增大,呈褐色或淡红色。有些病例只有1个腺体明显增大,呈结节状。镜下主要表现为主细胞弥漫性或结节状增生,同时也可见到其他细胞如嗜酸性细胞灶状聚集。结节状增生的腺体一般不对称,细胞排列不同,嗜酸性细胞所占比例较高,并可见纤维间隔、腺泡状结构及深染的巨核细胞。③水样透明细胞增生常表现为所有甲状旁腺组织明显增大,且上面的腺体显著大于下面的腺体。腺体大体呈巧克力棕色,质软,可见囊性变及出血。镜下病变由胞质透明的细胞组成,这些细胞大小不一,部分细胞明显大于正常甲状旁腺细胞。细胞可紧密排列,也可排列成腺泡状。

【鉴别诊断】主要与甲状旁腺腺瘤鉴别,但是两者无法从大小、形状、颜色、质地、细胞类型及其所占比例区分,以下几个方面有助于腺瘤的诊断:①腺瘤有完整的包膜;②肿瘤周边可见残存的正常甲状旁腺细胞;③腺瘤有时可见大量的多形性细胞核;④常累及单个腺体。

二、甲状旁腺腺瘤

甲状旁腺腺瘤(parathyroid adenoma)可发生于任何年龄,高峰年龄为50岁和60岁,女性与男性比大约3:1,其可能与雌激素水平下降有关,一些病例见于头颈部放疗后。临床表现类似甲状旁腺增生。

【诊断要点】①大多数腺瘤累及单个腺体,腺瘤的大小和重量差别很大,大体常为卵圆形,可能略呈分叶状,表面光滑,可见薄纤维组织包膜,切面棕褐色或红褐色,质软且均质。50%~60%的腺瘤周边中可见到黄棕色正常腺体组织。②镜下,大部分肿瘤可见完整包膜,细胞密度较高,并以主细胞为主,混合有其他几种细胞成分。可出现成群具有巨大深染细胞核的肿瘤细胞,但不代表恶性。常缺乏核分裂。肿瘤细胞通常呈弥漫分布,也可排列成结节状、梁状或腺泡状。③肿瘤细胞表达甲状旁腺激素(PTH)、CgA及各种角蛋白。腺瘤的PTH表达强度较正常腺体弱。TTF-1及TG阴性。增殖标记Ki-67/MIB-1对鉴别腺瘤与癌有帮助,Ki-67指数大于5%时可能是恶性,应对患者密切长期随访。④组织学亚型包括:嗜酸细胞瘤、水样透明细胞腺瘤及脂肪腺瘤。

【鉴别诊断】①甲状旁腺增生:见上文。②甲状腺病变:甲状旁腺腺瘤的腺泡状结构及其内



可能包含的类胶质样物质使其可能与甲状腺滤泡性结节或肿瘤相混淆。免疫组化标记 PTH、TTF-1 及 TG 有助于诊断。甲状腺滤泡内含有的胶样物质为具有双折光性的草酸盐结晶,因此偏振光显微镜有助于鉴别。③甲状旁腺癌:参见甲状旁腺癌的鉴别诊断。

三、甲状旁腺不典型腺瘤

甲状旁腺不典型腺瘤(atypical parathyroid adenoma)是一种介于腺瘤及癌之间,恶性潜能未定的肿瘤。这类肿瘤没有明确诊断癌侵袭性的证据,但却可以看到其他疑为恶性的特征。

【诊断要点】①大体可见与邻近甲状腺或周围软组织粘连;②镜下没有包膜、血管及神经侵犯的证据,但其他特征与甲状旁腺癌相似,例如:伴有或不伴有含铁血黄素沉积的宽纤维带,核分裂数增加,厚的包膜中出现肿瘤细胞巢。

四、甲状旁腺癌

甲状旁腺癌(parathyroid adenocarcinoma)是罕见疾病,可见于儿童以上的所有年龄。其病因尚不清楚,有些病例与遗传倾向的各种类型疾病有关。临床表现主要是由于过多的甲状旁腺激素(PTH)分泌引起,包括:更为严重的高钙血症、血中 PTH 水平更高和血浆碱性磷酸酶活性显著升高。75% 的患者颈部可触及明显的肿块,部分患者还会出现声带麻痹以及手术后短时间内甲状旁腺功能亢进复发。

【诊断要点】①甲状旁腺癌大体常表现为肿瘤体积较大并与周围组织粘连,切面灰白色、质硬,并可伴有灶状坏死。②镜下,细胞结构特征与甲状旁腺腺瘤相似,可排列成实性片状、小梁状,基本不形成滤泡结构,细胞核均匀一致或呈多形性,有时可见较大核仁,偶见核分裂。当细胞出现较大核仁、核分裂>5 个/50HPF、散在灶状凝固性坏死时提示临床恶性行为的高风险性。③甲状旁腺癌的确切诊断证据应该包括:血管或周围神经侵犯、肿瘤穿透包膜并在邻近组织中生长和(或)转移。④肿瘤中可出现广泛而宽大的纤维间隔。⑤免疫组化:Ki-67 在甲状旁腺腺瘤与甲状旁腺癌中表达有重叠,因此对二者的鉴别作用有限,当 Ki-67>5% 时提示恶性的可能。最近发现 galectin-3 的表达对鉴别甲状旁腺腺癌(92.3% 的病例阳性)和甲状旁腺腺瘤(3.3% 的病例阳性)很有帮助。其他具有鉴别诊断价值的标记物包括 parafibromin、Rb 蛋白和 p27。

【鉴别诊断】甲状旁腺癌主要与甲状旁腺腺瘤相鉴别(表 17-2)。

表 17-2 甲状旁腺瘤与甲状旁腺癌的鉴别诊断

鉴别要点	甲状旁腺腺瘤	甲状旁腺癌
发生率	相对常见	罕见
临床症状	可无症状	大部分有症状
颈部包块	少见	常见
高钙血症	有	严重
血中 PTH 水平	升高	极高
肿瘤体积	较小	较大
与周围组织粘连	少见	常见
包膜侵及	(-)	(+)
血管侵及	(-)	(+)
周围组织侵及	(-)	(+)
局部或远处转移	(-)	(+)



续表

鉴别要点	甲状旁腺腺瘤	甲状旁腺癌
细胞异型性	可见	可见
核分裂	偶见	偶见或明显增多
核仁	可见小核仁	可见大核仁
凝固性坏死	无	可见
宽大纤维间隔	少见	常见
Ki-67 指数	<5%	可>5%
galectin-3 蛋白	低表达	高表达

(王银萍)

第四节 肾上腺疾病

一、肾上腺皮质结节状增生

肾上腺皮质结节状增生(adrenocortical nodular hyperplasia)比较常见,据报道可占尸检的1.5%~37%。临床上通常没有肾上腺功能亢进的表现。

【诊断要点】大体上表现为肾上腺皮质弥漫增生,厚度增加,局部形成由正常肾上腺皮质组织构成的“微小结节”,结节直径一般为3~5mm,通常位于皮质内或通过包膜伸向周边脂肪组织内。这些结节没有临床意义,其发生率随着年龄增长而增高,并可能与高血压和糖尿病有关。镜下结节大致呈球形,无包膜,由正常肾上腺皮质组织构成,常多发,有的结节可以很大,皮质内巨大结节亦可恶变。非功能亢进性皮质结节的发病机制尚不清楚,但有研究认为其发生与肾上腺被膜血管炎有关。因为这种病变可导致肾上腺皮质局部缺血,继发再生性改变和增生,继而形成单个或多个皮质结节。

【鉴别诊断】肾上腺皮质结节状增生要与肾上腺皮质腺瘤相鉴别:皮质腺瘤多单发,一般有完整包膜,对周围正常肾上腺组织有压迫现象;而肾上腺皮质结节状增生多双发,无包膜,直径一般在1cm以下,对周围正常肾上腺组织无压迫。有时二者鉴别很困难。

二、肾上腺皮质腺瘤

大多数肾上腺皮质腺瘤(adrenal cortical adenoma)的患者为成人,但也可以见到较多儿童病例的报道。性别分布上,男女比例均等。肾上腺皮质腺瘤确切的发病率仍不清楚。随着影像学的发展,其诊断率在增加。肾上腺皮质腺瘤多为单侧发生,但其在肾上腺内具体的发生部位并不确定。肾上腺皮质腺瘤在临床上可以没有任何症状,放射学检查时偶然发现,或者临床表现取决于肿瘤分泌何种激素。组织发生学上,它们都来源于肾上腺皮质。

【诊断要点】①大体上界限清楚,甚至有完整的包膜。一般小于100g,出血和坏死罕见。②切面可呈金黄色或者棕黄色,有时呈暗褐色甚至黑色。③镜下,肿瘤由不同比例的两种细胞组成,一种是胞质丰富、胞质内富含脂滴的亮细胞,另一种是含脂质稀少的胞质嗜酸性的暗细胞,偶见脂褐素和核大深染的非典型性细胞,分裂象罕见(图17-6)。④肿瘤细胞之间血窦样血管较丰富,个别病例间质纤维组织增生较明显。⑤可呈脂肪瘤样髓脂肪瘤样化生,但是没有临床意义。

【鉴别诊断】肾上腺皮质腺瘤要与肾上腺皮质结节状增生、肾上腺皮质癌及髓质嗜铬细胞瘤

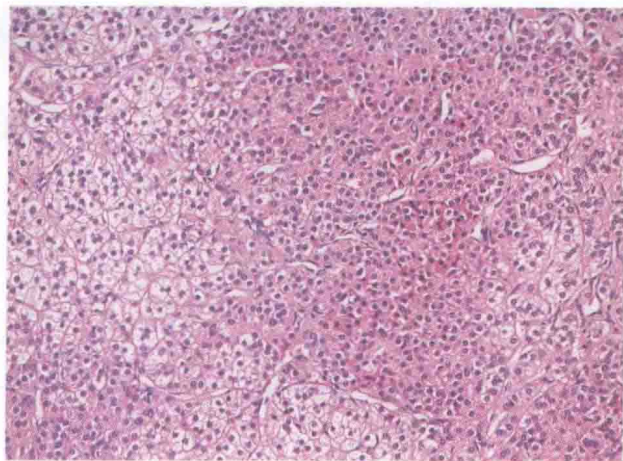


图 17-6 肾上腺皮质腺瘤

肿瘤由不同比例的亮细胞和暗细胞构成,细胞之间血窦样血管较丰富

相鉴别。与皮质腺瘤相比较,嗜铬细胞瘤通常位于髓质内,皮质受压萎缩,细胞较大,胞质嗜碱性强,透明细胞少见。免疫组化表达 S-100 和嗜铬素,而 vimentin 阴性。肾上腺皮质腺瘤与肾上腺皮质癌的鉴别见表 17-3。

表 17-3 肾上腺皮质腺瘤与肾上腺皮质癌的鉴别诊断

鉴别要点	腺 瘤	皮 质 癌
直径	小于 5cm	大于 5cm
重量	小于 50g	大于 50g
包膜	完整,无侵犯	完整或不完整,侵犯包膜
切面	实性,均质黄色	多种结构,有软而易碎的肿瘤内结节
血管侵犯	无	可有
切面出血、坏死	偶见,轻	常见,明显
侵及周围组织	无	有
局部或远处转移	无	有
细胞多形性	较规则,多角形	多形性明显
核异型性	不明显	明显
核分裂象	<1 个/10HPF	≥2 个/10HPF
镜下坏死及出血	罕见	常见

三、嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)这个名词来源于肿瘤组织在铬盐或其他弱氧化剂中会发生颜色变化。肾上腺嗜铬细胞瘤的发病率低,发病高峰年龄为 40~50 岁,约 20% 的患者为儿童,且儿童患者一般在 9~14 岁之间。男女患病率无明显差异。过去,高达 2/3 的患者是在尸检中发现的,但近几年由于临床诊断水平的提高和实验室检查手段的发展,嗜铬细胞瘤生前诊断率明显升高。嗜铬细胞瘤也被称为“10% 肿瘤”:10% 发生于肾上腺外,10% 为双侧发生,10% 为恶性。但是“10%”只是一个近似值,肿瘤的位置、发病年龄以及家族遗传等都是其影响因素。嗜



铬细胞瘤可分泌去甲肾上腺素和肾上腺素,由于激素对 α -或 β -肾上腺素能受体的刺激引起一系列临床症状及体征。偶发的症状包括:突发跳动性头痛、全身出汗、心悸、忧虑和腹痛等。“发作”可以持续10~60分钟,可以每日或每月发生。临床体征包括高血压、直立性低血压、苍白、视网膜病和发热等。

【诊断要点】①多数肿瘤界限清楚,有完整包膜,直径3~5cm,平均重量73~156.5g。恶性嗜铬细胞瘤平均重量大于良性者,且坚韧有弹性,表面灰白有光泽。②切面灰白或粉红色,经福尔马林固定后变成棕黄色或棕黑色。较大的肿瘤切面有出血、坏死和囊性变,有时有钙化。③镜下,肿瘤细胞排列成境界清楚的特征性巢状[“细胞球”(Zellballen)],细胞巢由纤细的纤维血管性间质包绕(图17-7)。④细胞大小及形态差异大,具有细颗粒状嗜碱性或嗜双色性胞质。细胞核呈圆形或卵圆形,核仁明显,核异型性多见,但是核分裂少见或无。⑤一些病例的细胞核内可有胞质内陷形成的包涵体。文献报道过小细胞亚型,常见胞质内透明球,呈抗淀粉酶的PAS阳性。⑥免疫组化CgA阳性,Syn、NSE和Leu7等可阳性,肿瘤细胞巢周边的支持细胞S-100阳性。

【鉴别诊断】首先要鉴别的是嗜铬细胞瘤的良恶性,二者单从形态上无法区分,良性肿瘤也可表现为核异型性、巨瘤细胞及怪异核等,另一方面,形态上温和的肿瘤也可发生转移,甚至是包膜侵犯或血管侵犯也不能作为诊断恶性嗜铬细胞瘤的可靠指标,只有广泛浸润邻近脏器与组织以及在正常没有嗜铬组织的器官内发生转移瘤才能诊断为恶性嗜铬细胞瘤。有功能的嗜铬细胞瘤诊断并不困难,少数功能不明显的肿瘤要与肾上腺皮质肿瘤、软组织腺泡状肉瘤、肾细胞癌等鉴别。免疫组化有帮助,嗜铬细胞瘤CgA强阳性,Syn、NSE、CD15阳性。皮质肿瘤Syn、D11、 α -inhibin和Melan-A阳性,NSE部分阳性。肾细胞癌CK、EMA和vimentin阳性。软组织腺泡状肉瘤PAS染色胞质内有晶状体样物,肌源性标记为阳性。

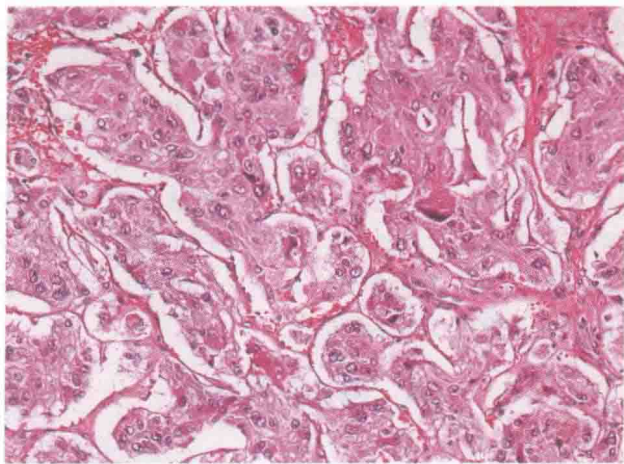


图17-7 肾上腺嗜铬细胞瘤

肿瘤细胞排列成境界清楚的特征性巢状[“细胞球”(Zellballen)],细胞巢由纤细的纤维血管性间质包绕

四、副神经节瘤

副神经节瘤(paranglioma)是指发生于副神经节系统的肿瘤。副神经节系统由神经上皮细胞群构成,这些细胞散布于全身各处,胞质内含有大量神经内分泌颗粒。镜下,所有副神经节都有共同的形态特征,即主细胞排列成境界清楚的细胞巢,周围绕以薄层S-100阳性的支持细胞。肾上腺髓质是副神经节系统中最主要的成分。嗜铬细胞瘤就是一种发生于肾上腺髓质的副神经节瘤。实际上,发生于肾上腺外的具有嗜铬性并伴有去甲肾上腺素和(或)肾上腺素分泌的副



神经节瘤也称为肾上腺外的嗜铬细胞瘤。副神经节瘤一部分起源于交感神经相关的副神经节,另一部分起源于副交感神经节相关的副神经节,前者具有嗜铬性而后者无嗜铬性。副神经节瘤可见于所有存在正常副神经节的部位。

【诊断要点】无论其发生部位,镜下副神经节瘤都有类似于肾上腺嗜铬细胞瘤的相同特征:①界限清楚的细胞巢[“细胞球”(Zellballen)]被高度血管化的纤维间隔分开。②细胞有嗜碱性颗粒样的胞质,有时可见怪异核和血管侵犯,但不是恶性的证据。良性病例一般核分裂罕见。③间质可能丰富,常有玻璃样变性且可发生骨化。④电镜下,肿瘤细胞胞质内含有神经分泌颗粒。免疫组化染色,肿瘤细胞表达 CgA、Syn、NSE、5-羟色胺、生长抑素及各种其他肽类激素。支持细胞 S-100 蛋白阳性。

五、神经母细胞瘤

神经母细胞瘤(neuroblastoma)好发于婴幼儿,80%以上发生于4岁以下的儿童,诊断时平均年龄为21个月。成年人发病罕见,发病高峰为20~40岁。神经母细胞瘤通常表现为腹部包块,少数病例有水样腹泻、库欣综合征、虹膜异色和 Horner 综合征等。50%~80%的神经母细胞瘤发生于肾上腺髓质和腹膜后,双侧发生非常罕见。

【诊断要点】①肿瘤通常界限相对清楚,体积较大,重量多数在80~150g之间。②切面灰红色,质软,出血、坏死和钙化常见。可发生囊性变。③低倍镜下,肿瘤呈模糊的结节状、假血管样或腺泡状,钙化和坏死常见。其中钙化为突出的特征,可表现为点彩状、聚集呈圆形结石或围绕单个肿瘤细胞呈“鸡笼”样。④肿瘤细胞小,呈圆形或卵圆形,核圆形、深染,胞质极少,似裸核,边界不清。⑤一部分病例可见假菊形团(Homer Wright 菊形团),特点为肿瘤细胞聚集在充满纤维性物质的中央区域周围,没有血管和中央腔隙。⑥电镜下的特点是存在轴突、神经分泌颗粒、神经小管和突触末梢。⑦免疫组化 NF、Syn、NSE 及 CgA 阳性。

【鉴别诊断】神经母细胞瘤主要与婴儿的其他小细胞恶性肿瘤如 PNET/Ewing 肉瘤、淋巴瘤、小细胞未分化癌和胚胎性横纹肌肉瘤相鉴别。神经母细胞瘤与横纹肌肉瘤的鉴别:二者形态上非常相似,都为小圆细胞肿瘤。电镜下,横纹肌肉瘤可见肌节的结构、胞质内吞噬的胶原纤维和(或)胞质细丝,而神经母细胞瘤细胞内可见神经分泌颗粒。免疫组化,横纹肌肉瘤表达肌动蛋白、肌球蛋白和结蛋白等,但是 NSE 阴性。神经母细胞瘤与尤因肉瘤的鉴别:后者形态上无假菊形团(Homer Wright 菊形团),PAS 通常阳性,免疫组化 CD99 阳性,少数表达 NSE。需要注意的是,也有一小部分神经母细胞瘤 PAS 染色阳性。神经母细胞瘤与非霍奇金淋巴瘤的鉴别:非霍奇金淋巴瘤不表达 NSE,但表达淋巴造血系的标记。

六、神经节瘤

神经节瘤(ganglioneuroma)很少发生于肾上腺,多发于后纵隔和后腹膜。儿童和成人均可发生,但更多见于成人,是成年人交感神经系统最常见的肿瘤。神经节细胞瘤可产生儿茶酚胺类物质,偶尔也分泌 VIP 或性激素引起高血压、腹泻和男性化。

【诊断要点】①神经节瘤由分化成熟的神经节细胞和神经纤维构成。节细胞可形成小细胞团,其神经突起则形成索,周围有施万细胞围绕。②电镜下,神经节细胞核大,核仁明显,胞质内含有大量细胞器和神经内分泌颗粒,神经分泌颗粒直径100~700nm。③免疫组化施万细胞 S-100 阳性,神经节细胞 NSE 阳性。

【鉴别诊断】神经节瘤与神经母细胞瘤的鉴别:前者无神经母细胞瘤成分,无分化不良的证据。诊断时,应注意多取材,充分排除神经母细胞瘤成分的存在。神经纤维瘤与神经节瘤的鉴别:前者无神经节细胞。



七、髓脂肪瘤

髓脂肪瘤 (medullary lipoma) 多发生于中老年人,无性别差异。约占肾上腺原发肿瘤的 2.5%。髓脂肪瘤可能与多种原因导致的肾上腺皮质生长紊乱有关,并不是一种真性肿瘤。以存在于肾上腺内成熟脂肪中含有活跃骨髓成分为特点。临床上,患者可出现腹痛、血尿、性激素分泌过多或 Cushing 综合征等。

【诊断要点】肿瘤体积一般较小,呈圆形,质软,无包膜。肿瘤成分以脂肪为主,并含有多少不等的造血成分。大的肿瘤中偶可见到化生的骨小梁。

【鉴别诊断】正常人肾上腺中可见到小的髓脂肪瘤灶,但是仅为显微镜下所见,不形成肿块,以此可与髓脂肪瘤相鉴别。偶尔肾上腺皮质腺瘤中也可能会有小的髓脂肪瘤灶,但更多的肿瘤成分为皮质腺瘤结构。

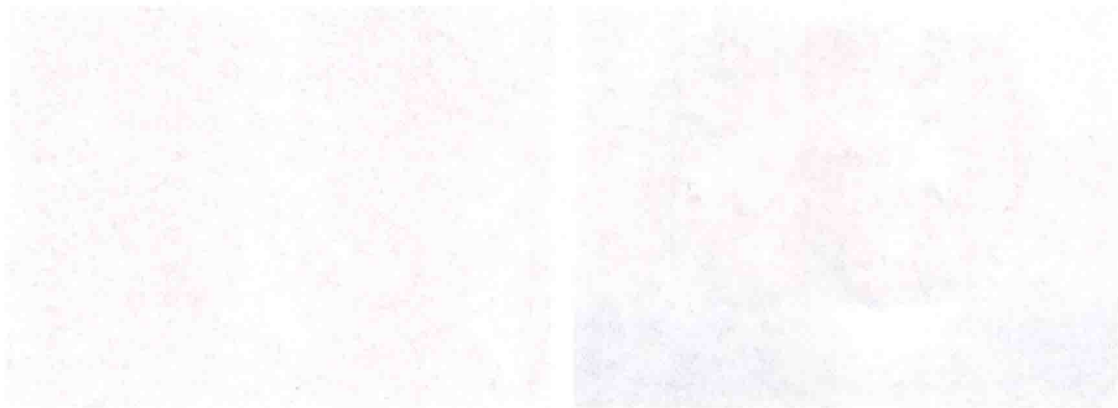
八、肾上腺囊肿

肾上腺囊肿 (adrenal cyst) 可分为以下四个类型:肿瘤性囊肿(原发及转移瘤均可)、感染性囊肿(如棘球蚴病)、假性囊肿和真性囊肿。

【诊断要点】肾上腺假性囊肿囊壁为纤维组织,无内衬上皮,囊内含有凝血块或透明血栓及坏死物。囊壁可有钙化,外层可见少许肾上腺皮质。有研究证实肾上腺假性囊肿起源于血管或淋巴管。肾上腺真性囊肿非常罕见,囊壁内衬上皮或间皮。真性囊肿可能为腺性潴留性囊肿或间皮囊肿。

【鉴别诊断】肾上腺皮质癌可以囊性变,与肾上腺假性囊肿大体相似,但是囊壁内可残留肿瘤组织,以此能对二者鉴别。肾上腺假性囊肿与感染性囊肿的鉴别:后者有感染的证据,常双侧发生,全身会出现感染相关的症状。

(王银萍)



第十八章 泌尿系统疾病

第一节 肾脏疾病

一、肾 结 核

泌尿生殖系统是肺外结核病最常累及的部位,约占肺外结核病的 1/5。肾结核(tuberculosis of the kidney)是结核杆菌感染引起的肾组织肉芽肿性炎,约占肺外结核的 10%,多由原发性肺结核血行播散所致,最常见于 20~40 岁男性,多为单侧性。

【诊断要点】临床症状轻微,可有膀胱刺激征。结核菌素纯蛋白衍化物(purified protein derivative, PPD)试验阳性。胸部 X 线检查常显示原有肺结核病史。尿检显示脓尿和镜下血尿。

肉眼观察:病变起始于肾髓质、皮髓质交界处或乳头体内。在肾乳头表面形成溃疡。继而肾乳头逐渐变形,病变扩大,并发生干酪样坏死。干酪样坏死物质液化破溃入肾盂,在肾内形成多数空洞(图 18-1)。肾盂输尿管交界被干酪样物质阻塞可引起肾盂积水,肾皮质可发生萎缩。最后肾脏仅剩一空壳。

镜下观察:皮、髓质均受累。肾组织内可见淋巴细胞、浆细胞和单核细胞浸润,结核结节形成,典型的结核结节中央可见干酪样坏死,这是结核病特征性病变(图 18-2)。

抗酸染色可检出结核杆菌。

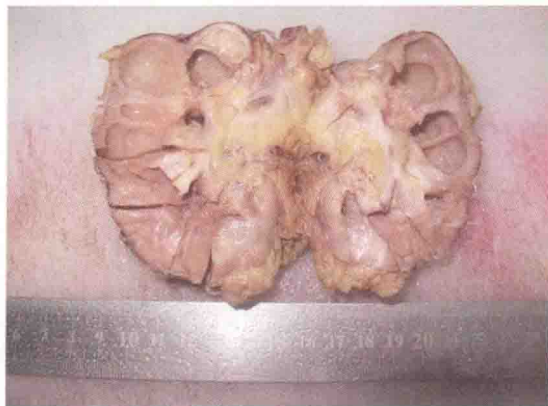


图 18-1 肾结核

干酪样坏死组织液化流出,
肾内形成多数空洞

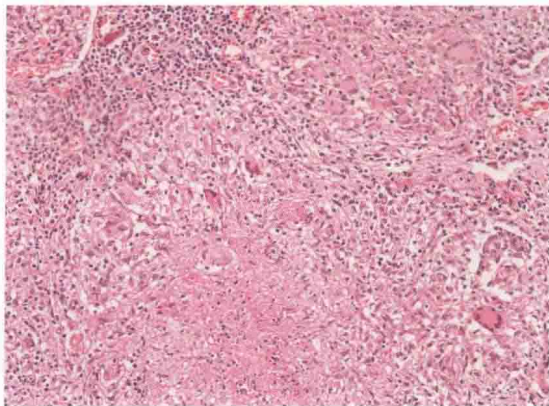


图 18-2 结核结节

结核结节中央可见干酪样坏死

【鉴别诊断】黄色肉芽肿性肾盂肾炎。该病肾盂可见大量黄色质脆的物质,易与肾结核混淆。镜下,肾盂内见大片含脂质的泡沫细胞为主的炎症细胞浸润,亦可出现多核巨细胞,但无干酪样坏死和明显的肉芽肿形成。

二、肾 细 胞 癌

肾细胞癌(renal cell carcinoma)又称肾腺癌或肾癌,是发生于肾小管上皮的一组恶性肿瘤,是肾最常见的恶性肿瘤,占成人肾恶性肿瘤的 90% 以上、成人恶性肿瘤的 3%。肾细胞癌发病率



在40岁以后稳步上升,但在75岁以后发病率有所下降,中位发病年龄为55岁。男女发病率之比为(1.5~2):1。血尿(59%)、腰背疼痛(41%)及腹部包块(45%)是最常见的临床症状和体征。

绝大多数肾细胞癌为散发性,发病年龄大,多累及单侧肾脏。遗传性肾细胞癌仅占肾癌的4%,发病年龄小,多为双侧性和多灶性。肾癌可发生于38%~55%的 von Hippel-Lindau 综合征(VHL)患者。

根据组织病理学和细胞遗传学特点,肾细胞癌可分为透明细胞肾细胞癌、多房囊性肾细胞癌、嫌色性肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、集合管癌、黏液性管状和梭形细胞癌、髓质癌等亚型。

肾细胞癌与其他肿瘤的鉴别诊断一般不难。但在遇到肿瘤体积小、乳头状、嗜酸细胞、集合管型、肉瘤样型或转移性肿瘤时,鉴别诊断有时困难。瘤体小的肾细胞癌可依据肿瘤大小、细胞和组织结构特点、生长方式及核异型性进行鉴别。所有透明细胞和嫌色细胞癌及集合管肿瘤,不管肿块大小,都应视为恶性。乳头状和管状病变可出现于真性腺瘤,此时细胞核无异型,表现为低核级(1~2级)。根据目前诊断标准,腺瘤的最大径应小于0.5cm。

(一) 透明细胞肾细胞癌

透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma)是最常见的肾细胞癌亚型,占肾细胞癌的70%~80%。由一种细胞质透明或嗜酸性的肿瘤细胞构成,瘤内有纤细的血管网。以往以癌细胞胞质嗜酸性、核分级级别高为特点的“颗粒性肾细胞癌”现已归入透明细胞肾细胞癌。该肿瘤多见于老年人,男性多见。

【诊断要点】肉眼观察:肿块呈实性,可位于肾皮质的任何部位,呈圆形突出,境界清楚,通常无包膜或有纤维性假包膜,呈现推挤式边缘。肿瘤大小与良恶性无关,所有透明细胞型肾肿瘤均应视为恶性。肿瘤因含丰富的脂质而呈金黄色,常见出血、坏死、囊腔形成和钙化,呈多彩状(图18-3)。有时肾内可见多个肿瘤,此时可见癌与乳头状腺瘤并存。

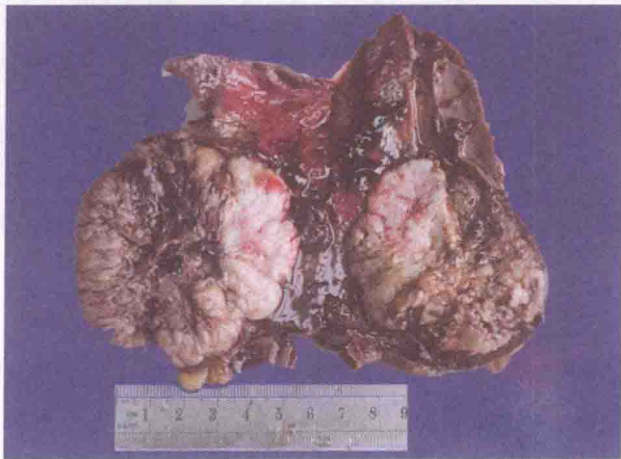


图 18-3 透明细胞肾细胞癌
肿瘤境界清楚,呈现推挤式边缘,切面呈多彩状

镜下观察:癌细胞呈圆形或多边形,体积较大,包膜清楚,胞质丰富,透明或颗粒状,透明胞质含丰富糖原和类脂质,PAS染色和油红染色阳性,但无黏液。细胞核位于中央,呈圆形,大小较为一致,染色质细颗粒状,均匀分布,不同级别的肿瘤核仁大小不等。癌细胞排列结构多样,最常见的是实性巢状和腺泡状(图18-4A)。腺泡状结构中央有一圆形腔,其中可见淡染的嗜酸性浆液或红细胞,腺泡状结构可扩张形成大或小的囊腔。有时可见局灶性假乳头形成,偶见小管结构。瘤组织中散布有大量小的薄壁窦状血管构成的网状间隔,有时血管扩张呈血管瘤样

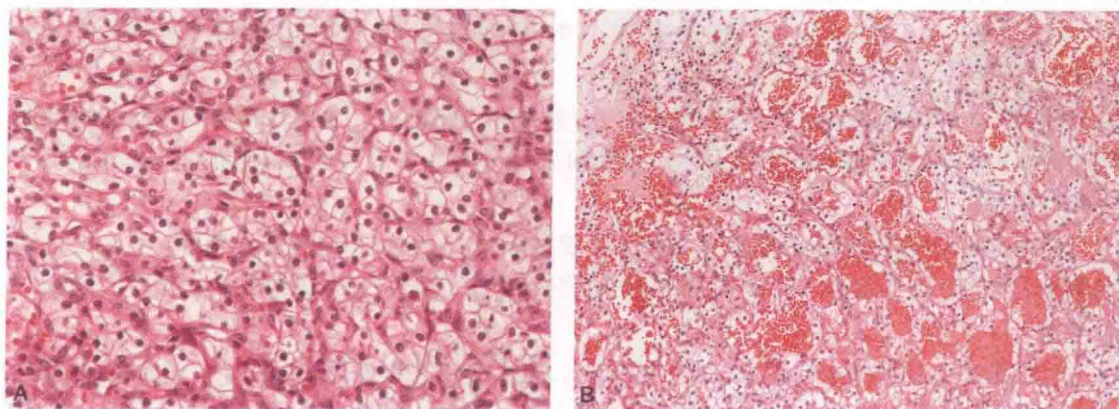


图 18-4 透明细胞肾细胞癌

A. 癌细胞透明,呈巢状排列,薄壁窦状血管构成网状间隔;B. 血管扩张呈血管瘤样

(图 18-4B),这一特征有助于诊断。极少数肿瘤可有肉瘤样结构,提示预后不良。大多数透明细胞肾细胞癌无炎症反应。

免疫组化:由于肿瘤的异质性分化,免疫表型变异较大。一般刷状缘抗原、低分子质量角蛋白(CK8、CK18 和 CK19)、AE1、CAM5.2 和 vimentin 阳性。高分子质量角蛋白(包括 CK14 和 34 β E12)罕见阳性。大多数透明细胞肾细胞癌表达肾细胞癌标记抗原、CD10 和 EMA(图 18-5),恒定表达 MUC1 和 MUC3。

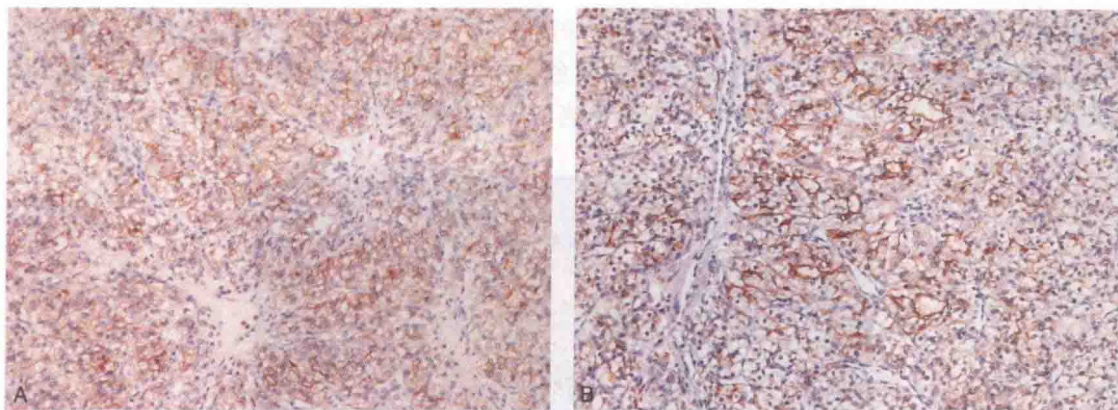


图 18-5 透明细胞肾细胞癌(免疫组化染色)

A. CD10(+);B. EMA(+)

Fuhrman 分级:核分级是仅次于分期的最重要的预后指标。4 级分级法如下:10 倍物镜下,1 级:细胞核小,如成熟的淋巴细胞(直径 $<10\mu\text{m}$),染色质增多,核仁不可见,难以看清染色质细节;2 级:细胞核增大(直径约 $15\mu\text{m}$),略显不规则,呈细颗粒状,核仁不明显;3 级:细胞核不规则(直径约 $20\mu\text{m}$),核仁易见;4 级:细胞核呈多形性(直径 $>20\mu\text{m}$),核染色质增多,有 1 个或多个大核仁。除非高核级的细胞散在分布,肿瘤分级应按细胞核最高分级决定。

【鉴别诊断】①多房性囊性肾细胞癌:透明细胞肾细胞癌囊性变与多房性囊性肾细胞癌鉴别主要依据组织结构,后者多数囊腔被覆单层低核级癌细胞,纤维间隔中透明细胞呈小灶状聚集,不形成大结节。②嫌色细胞癌:呈单一的实性巢状排列。植物状癌细胞,胞膜较厚,胞质毛玻璃状或细颗粒状,常见核周空晕,Hale 胶样铁染色阳性。③肾上腺皮质腺瘤(或腺癌):肾上腺皮质腺瘤与肾细胞癌的鉴别见表 18-1。肾转移性肾上腺皮质腺癌 CK(-),肾上腺内有原发灶。

表 18-1 肾上腺皮质腺瘤与肾细胞癌的病理特征比较

病理特征	肾上腺皮质腺瘤	肾细胞癌
病灶数目	通常单个;结节状增生时呈多数结节	通常单个;转移性可呈多结节状
组织结构	通常巢状和腺泡状;罕见梭形细胞	巢状和腺泡状,也可管状、微囊,囊内含蛋白性液体或红细胞
血管	窦状	窦状
细胞核	通常为一致的圆形;核内包涵体;奇异型细胞核	一致的圆形;无奇异型细胞核(除外4级,此时诊断不困难)
核仁	不一定,可以很明显	依分级而定:低级别小而模糊、高级别的核仁大
核分裂象	无(或罕见)	依分级而定
细胞质	透明~嗜酸性;细胞质颗粒一般很细、有微囊泡;嗜酸性胞质可以非常致密	透明胞质;高级别胞质嗜酸性、不够致密
免疫组化		
CKpan、EMA、RCC	-	+
CK7、CK20	-	-
inhibin、Melan-A	+	-
vimentin	+	+

(二) 多房囊性肾细胞癌

多房囊性肾细胞癌(multilocular cystic renal cell carcinoma)是一种完全由囊腔构成的肿瘤,囊腔间隔内有小灶性透明细胞。本病见于成年人,发病平均年龄51岁,男女比例为3:1。本病进展缓慢,尚未发现复发和转移现象。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤边界清楚,有纤维性包膜与周围组织分割,直径2.5~13cm。切面呈多房囊性,囊腔大小不等,腔内充以浆液性或血性液体。约1/5以上的肿瘤间隔内可见钙化,偶见骨化生。

镜下观察:囊内壁一般被覆单层上皮细胞,也可无上皮被覆,偶尔为复层或呈现小乳头状结构(图18-6)。内衬细胞呈扁平状或肥胖,胞质透明到淡染。细胞核小而圆,染色质致密、深染。囊腔为纤维性间隔,常为致密的胶原。部分间隔内可见灶性透明细胞,该细胞与囊壁内衬上皮



图 18-6 多房囊性肾细胞癌
囊内壁一般被覆单层上皮细胞,胞质透明

学习
笔记

相似,细胞核小而深染。透明细胞呈小灶状聚集,不形成大结节,类似组织细胞或淋巴细胞,其周围有收缩的人工假象。透明细胞簇内微血管较多。

免疫组化:囊腔间隔中的透明细胞 CK 和 EMA 阳性,CD68 等组织细胞标记物阴性。

【鉴别诊断】①透明细胞肾细胞癌:此癌虽然可发生囊性变,但囊壁上可见大量透明细胞,乳头状突起表面也被覆透明细胞;②多囊性肾瘤:常发生在很小的婴儿,囊壁内衬肾小管上皮,多呈“鞋钉状”,纤维间隔中无透明细胞巢。

(三) 乳头状肾细胞癌

乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma)是一种具有乳头状或小管乳头状结构的肾实质恶性肿瘤,任何直径大于0.5cm的乳头状肿瘤均被定义为乳头状肾细胞癌。该肿瘤占肾细胞癌的10%~15%。发病年龄、性别分布及症状和体征均类似透明细胞肾细胞癌。多数乳头状肾细胞癌诊断时肿瘤位于肾内,1型较2型的分期及分级低,预后也较好。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤偏心性位于肾皮质,边界清楚,很多病例可见明显的纤维包膜,平均直径8cm。常见出血、坏死和囊性变。病变累及双侧肾脏和多灶性者较其他类型肾实质肿瘤多见。

镜下观察:肿瘤组织几乎总是有纤维包膜包绕。癌细胞构成多少不等的乳头状和小管状结构。乳头状结构含有纤细的纤维血管轴心。泡沫状巨噬细胞和胆固醇结晶可在纤维脉管轴心聚集,这是乳头状肾细胞癌的特征性表现。偶尔乳头轴心也可因水肿和结缔组织透明变性而变宽。实性型乳头状肾细胞癌内小管或短乳头结构似肾小球。坏死和出血常见,巨噬细胞内、间质和肿瘤细胞质内均可有含铁血黄素。坏死背景上出现成簇的乳头具有诊断意义,但这一现象不会恒定出现。乳头轴心和周围纤维化间质中常有砂粒体样钙化。

细胞形态:肿瘤细胞质呈嗜碱性、嗜酸性或透明。癌细胞有两型:1型:癌细胞小,胞质稀少,淡染,嗜碱性。细胞核小,卵圆形,核仁不清,可有核沟。在乳头表面呈单层排列(图18-7A)。约2/3病例为1型,可见大量砂粒体和泡沫状巨噬细胞。2型:癌细胞较大,胞质宽大,嗜酸性,可有胞质内小腔。可见球形大核仁。细胞可呈灶性假复层排列(图18-7B)。若两型细胞混合存在,则依优势细胞类型分类。乳头状肾细胞癌肉瘤样变不常见,但1型和2型均可发生。

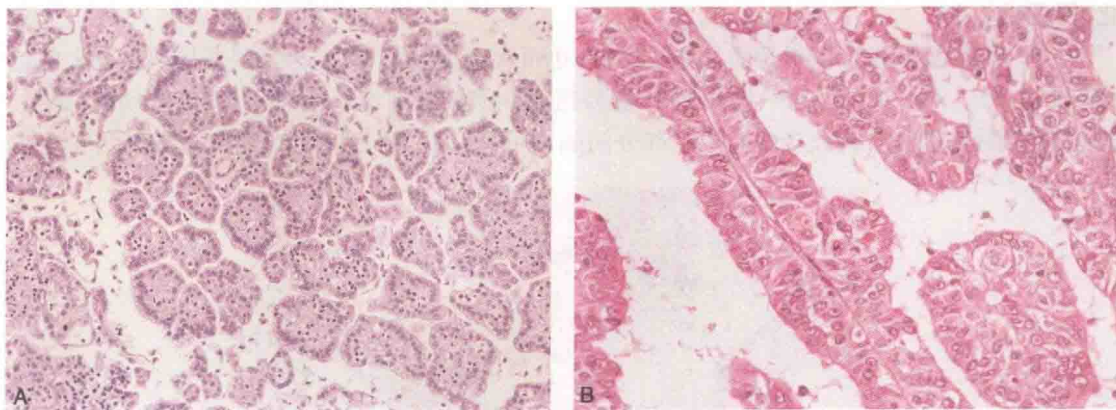


图18-7 乳头状肾细胞癌

A. 1型乳头;B. 2型乳头

免疫组化:90%以上病例表达 RCC 标记物,广谱 CK 和低分子量 CK 强(+),不表达或仅灶性表达高分子量 CK。1型乳头状肾细胞癌 CK7 染色比2型强。癌细胞不恒定表达 vimentin。CA9 和 CD10(+),也可表达 parvalbumin 和 β -defensin-1。

【鉴别诊断】①有乳头状结构的透明细胞肾细胞癌:仅在实体结构基础上有少数乳头样结构,一般癌细胞透明;②集合管癌:以管状结构为主,纤维性肿瘤间质丰富。



(四) 嫌色性肾细胞癌

嫌色性肾细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma)以细胞大、浅染、细胞膜非常清楚为特征。约占肾肿瘤的5%,平均发病年龄50~60岁。男女发病率大致相当,死亡率小于10%。散发性和遗传性病例均存在。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈实性,边界清楚,表面略呈分叶状。未固定的标本切面呈均匀的淡棕色或褐色,与嗜酸细胞瘤极其类似。甲醛固定后呈浅灰色。

镜下观察:嫌色性肾细胞癌的细胞呈大多角形,胞质透明略呈网状,细胞膜厚而清晰,类似植物细胞(图18-8)。这些细胞常与胞质呈嗜酸性颗粒状的小细胞混杂。嗜酸性嫌色性肾细胞癌均由胞膜清晰的嗜酸细胞构成。肿瘤细胞核不规则,常有皱褶,有时见双核,核仁小,常见核周空晕。可有灶性肉瘤样变(图18-9)。另一诊断指标是Hale胶样铁染色显示弥漫性细胞质阳性反应。嫌色性肾细胞癌一般呈实体性排列,有时可见腺样结构。可伴灶状钙化和砂粒体,纤维间隔宽厚。癌组织中的血管多数是厚壁血管,并伴偏心性透明变性,血管周围的癌细胞常增大。

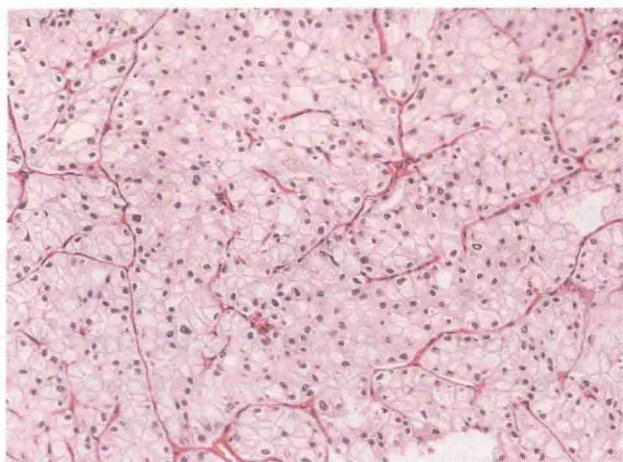


图18-8 嫌色性肾细胞癌

癌细胞膜厚而清晰,类似植物细胞,可见核周空晕

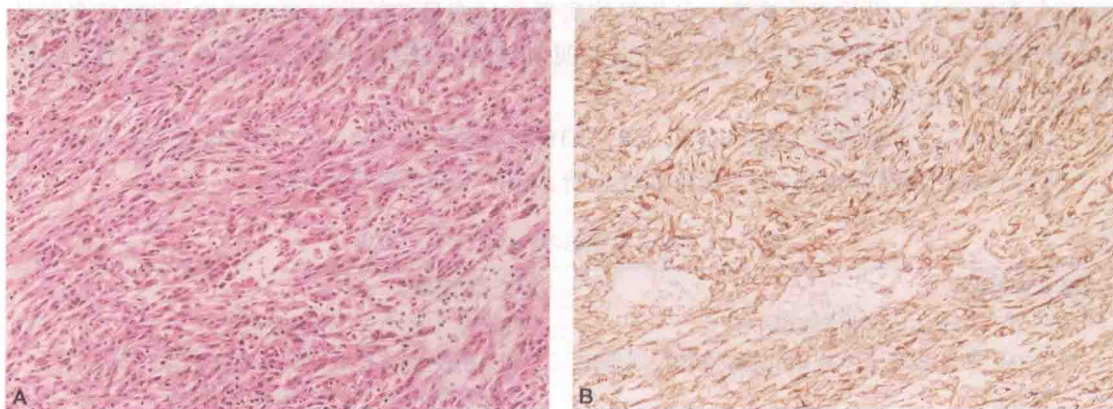


图18-9 嫌色性肾细胞癌

A. 癌肉瘤样变;B. 免疫组化CK(+)

免疫组化:广谱CK弥漫性强(+),EMA弥漫(+),lectins(+),绝大多数parvalbumin和 β -defensin-1(+),约半数病例肾细胞癌抗原(+),vimentin(-),CD10(-)。

【鉴别诊断】嗜酸细胞瘤,见表18-2。



表 18-2 嗜酸细胞瘤与嫌色性肾细胞癌病理特征的比较

病理特征	嗜酸细胞瘤	嫌色性肾细胞癌
大体	红褐色、棕红色; +/- 中心瘢痕	淡棕色; +/- 坏死区
组织结构	致密排列的细胞巢(周边区), 间质疏松、细胞稀疏; 无梁状/片状结构; +/- 小管形成	致密排列的细胞巢, 黏液样基质中偶见细胞呈流水状排列; +/- 宽梁状/片状排列; +/- 小管形成
细胞核	一致性圆形; 退变、多形	一致性圆形; +/- 葡萄干样; 多形性仅见于高核级
核分裂象	无或罕见	偶有
细胞质	颗粒状、嗜酸性、可见透明胞质	颗粒状、嗜酸性的胞质在核周形成空晕; 多数病例可见灶性植物细胞样细胞
Hale 胶样铁染色	阴性(除外小管结构的腔面)	弥漫性强阳性
角蛋白(CK)	阳性; 部分病例 CK7 灶性强阳性	阳性; 大多数病例 CK7 弥漫强阳性
vimentin	阴性	阴性
超微结构	线粒体丰富, 层状线粒体嵴; 无微囊泡	线粒体丰富, 管泡状线粒体嵴; 散在微囊泡

(五) 集合管癌

集合管癌(carcinoma of the collecting ducts of Bellini)是来源于集合管的恶性肿瘤。此癌罕见,不到肾恶性肿瘤的1%。发病年龄13~83岁,平均55岁,男女比例为2:1。患者常有腹部疼痛、季肋部肿块和血尿。上尿路影像学提示为尿路上皮癌,偶尔尿细胞学检查阳性。集合管癌预后差,约1/3患者发现时已有转移,约2/3患者在诊断后2年内死亡。

【诊断要点】肉眼观察:肿块常位于肾中心髓质部,使肾盂、肾盏变形,可侵犯皮质。可查见发生于肾锥体的小肿瘤。直径2.5~12cm,平均约5cm。肿瘤切面实性、灰白色,边界呈浸润性生长,有些肿瘤可长入肾盂。通常有出血,也可见坏死和卫星结节。

镜下观察:典型集合管癌由扩张的小管和乳头构成,多数病例以小管状结构为主。小管和乳头均被覆单层立方到柱状上皮,细胞常呈鞋钉状,胞质呈嗜双色性到嗜酸性。部分病例呈PAS、阿辛蓝、黏液卡红阳性染色反应。细胞核明显异型,染色质粗或泡状,可见单个或多个核仁,核分裂象多见。可见肉瘤样变。分化好的病例常见明显的管状和囊状结构,细胞核多形性和核分裂象少见。紧邻癌组织的集合管上皮可见异型增生,提示其集合管来源。集合管癌常侵犯肾盂,间质结缔组织增生明显。

免疫组化:花生凝集素、EMA、CK7、CK8、CK18及高分子量CK(+),CD10和villin(-)。

集合管癌的诊断常很难,往往是排除性诊断,WHO诊断标准见表18-3。

表 18-3 集合管癌诊断标准(WHO,2004)

主要诊断标准	次要诊断标准
肿瘤位于肾锥体内(肿瘤体积小)	肿瘤位于肾中央(肿瘤体积大)
典型的组织学表现为不规则的管状结构,细胞核分级高	乳头有宽大的纤维性轴心和纤维化间质
炎性促纤维增生性间质伴大量粒细胞浸润	广泛性肾内外、淋巴管和静脉浸润
高分子量CK(+)	邻近肿瘤的肾小管上皮有异型
荆豆凝集素(+)	
无尿路上皮癌	

【鉴别诊断】①乳头状肾细胞癌:以乳头状结构为主,乳头轴心常见泡沫细胞,肿瘤间质少;②肾盂腺癌或尿路上皮癌伴腺性分化、尿路上皮癌累及集合管:应注意肾盂黏膜的病变,常见肾



孟内乳头状或菜花状肿块,有肿瘤与尿路上皮异型增生移行过渡现象;③肾转移性腺癌:依据组织结构和免疫组化检查可鉴别。

(六) 黏液性管状和梭形细胞癌

黏液性管状和梭形细胞癌(mucinous tubular and spindle cell carcinoma)是具有黏液性小管和梭形细胞特点的低级别多形性肾上皮肿瘤,可能来源于髓样和集合管。发病年龄17~82岁,平均53岁,主要见于女性,女性发病率是男性的4倍。该肿瘤虽然定义为癌,但生物学行为较好。临床常无症状,偶见季肋部疼痛和血尿,超声下可查见肿块。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤边界清楚,切面实性,质地均匀,呈灰白色、黄色或浅褐色,可有小灶性出血、坏死。

镜下观察:肿瘤细胞紧密排列成狭长的分支小管状结构(图18-10)。小管平行排列呈条索状,或呈梭形细胞样外观,似平滑肌瘤或肉瘤,以往常诊断为未分化或梭形细胞(肉瘤样)癌。小管周围的基底膜呈PAS阳性反应。小管间为淡染黏液样间质,间质嗜碱性,可呈现大量小泡状的特征性表现。瘤细胞小,呈立方状或卵圆形,胞质少,透明或淡嗜酸性染色,核级别低。

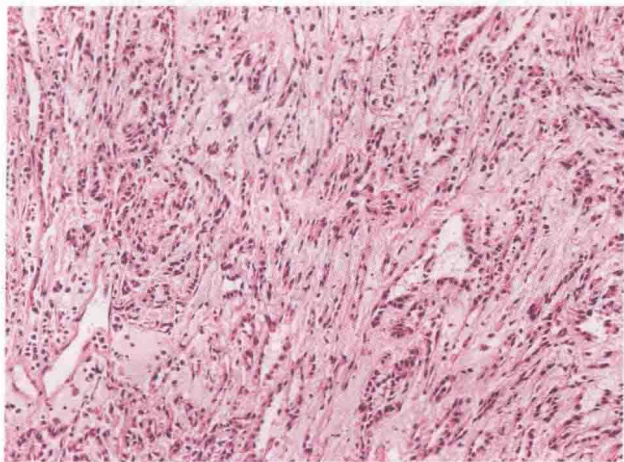


图18-10 黏液性管状和梭形细胞癌

免疫组化:免疫表型复杂,多数肿瘤表达CK18、CK19和EMA。CD15和vimentin也可阳性。UEA、花生凝集素及大豆凝集素阳性。CD10和villin等近端肾单位标记物呈阴性。

【鉴别诊断】①后肾腺瘤:瘤细胞呈规则的圆形,排列成腺泡状和管状,免疫组化EMA(-)、WT-1(+)、CD57(+).②肉瘤样肾细胞癌:非独立性肿瘤,肿瘤内可查见多少不等的其他类型肾细胞癌。镜下表现常类似恶性纤维组织细胞瘤。

(七) 肾髓质癌

肾髓质癌(renal medullary carcinoma)是起源于集合管的一种肾髓质肿瘤,生长迅速。该肿瘤罕见,几乎总是发生于镰状细胞血红蛋白病患者。发病年龄10~40岁,平均22岁,主要见于男性(男女发病率之比为2:1)。临床主要表现为肉眼血尿、季肋部或腹部疼痛,体重下降和腹部包块也常见。颈部和颅内转移灶可成为首发症状。镰状细胞血红蛋白病的年轻患者,结合影像学常可作出正确诊断。影像学显示,典型病例肿瘤位于肾中央,呈浸润性生长,侵及肾窦。目前认为,肾髓质癌属于高侵袭性集合管癌,生物学行为呈极度恶性,预后差。诊断时常已有转移,可通过淋巴道和血道转移至淋巴结、肝和肺等器官。

【诊断要点】肉眼检查:癌多位于肾中央髓质区,灰白色,边界不清,大小为4~12cm,平均7cm,大多数伴有出血和坏死。肾皮质中常见卫星结节,亦常侵入肾门周围脂肪组织。

镜下观察:多数病例可见肿瘤细胞呈片状分布的低分化区。最特征性的表现为网状或卵黄囊样结构。也可见实性巢状、管状或腺样囊性样结构。常有中性粒细胞浸润。间质胶原丰富,



可伴水肿。肿瘤细胞异型明显,核大,可见大核仁,胞质中等或丰富,呈嗜酸性。片状分布的细胞中可有鳞状细胞样和横纹肌样瘤细胞聚集。绝大多数病例可见镰状红细胞和肿瘤胞质内黏液小滴,黏液染色阳性。

免疫组化:AE1/AE3 阳性,CEA 和 EMA 常阳性。

【鉴别诊断】①肾盂腺癌:可见肾盂的原发病灶,并与肾盂黏膜移行;②集合管癌:癌细胞明显异型,呈管状或腺样排列。

三、肾盂尿路上皮癌

肾盂尿路上皮癌(urothelial carcinoma of the renal pelvis)是起源于肾盂尿路上皮的恶性肿瘤。发病年龄、性别及组织学类型特点均与膀胱尿路上皮癌无明显差异。多数患者为 50 ~ 70 岁男性。肾盂、肾盏系统的尿路上皮癌常为多灶性,常与其他部位尿路上皮肿瘤同时或先后发生,绝大多数发生在膀胱肿瘤诊断之后。与膀胱癌比较,肾盂尿路上皮癌与非那西汀等化学药物、尿路梗阻关系更为密切,细胞学检查以及内镜检查和治疗价值不如膀胱癌大。主要临床症状是血尿及侧腹部疼痛。肿瘤通常转移至局部淋巴结、后腹膜和肝脏。预后主要取决于肿瘤分期和浸润深度。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈乳头状、息肉样、结节状、溃疡状或浸润性,部分肿瘤可扩散到整个肾盂,引起肾盂壁增厚。高级别肿瘤可表现为界限不清、质硬的包块,侵及肾实质,类似原发性肾上皮性肿瘤。可伴有肾盂积水和结石。肿瘤常为多灶性,故所有肾输尿管切除标本,应仔细检查有无多灶性肿瘤病灶。

镜下观察:组织学类型和基本病变与膀胱尿路上皮肿瘤相同(图 18-11)。鳞状上皮化生和腺样分化,少见形态学类型或未分化癌常可与普通的浸润性差分化癌混合存在。

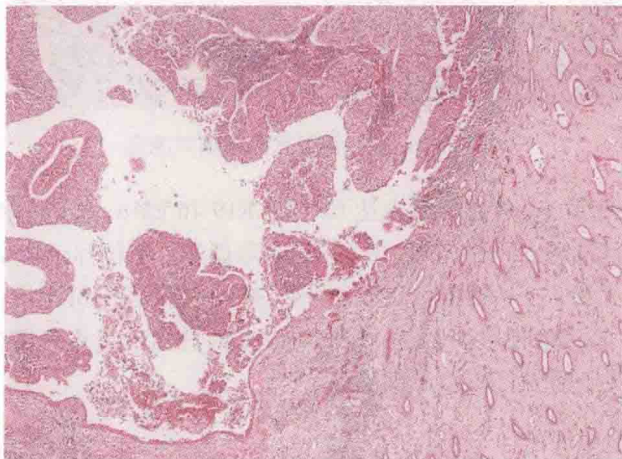


图 18-11 肾盂尿路上皮癌

肿瘤呈乳头状突入肾盂内生长,基底部与肾盂黏膜移行

免疫组化:免疫表型和 DNA 倍体与膀胱癌类似。

【鉴别诊断】肾集合管癌:肿块主要位于肾髓质,不见肿瘤与尿路上皮异型增生移行过渡现象。

四、肾母细胞瘤

肾母细胞瘤(nephroblastoma)又称 Wilms 瘤(Wilms tumor),是来源于肾胚芽细胞的恶性胚胎性肿瘤,再现肾脏的组织发生过程,并常显示多向分化特点。肾母细胞瘤是儿童最常见的恶性肿瘤,每 8000 个儿童中约有 1 人发病,女性发病率略高。男性和女性患者首诊年龄分别约 36 个



月和42个月,98%的患者年龄<10岁。成人肾母细胞瘤罕见。双侧肾发病率相同,绝大部分肾母细胞瘤为单发,有7%呈单侧肾多发,5%累及双侧肾。肾母细胞瘤最常见的临床表现为腹部包块。腹痛、血尿、高血压、外伤引起肿瘤破裂也常见。大多数肾母细胞瘤分期低、分化好,并且预后较好。以胚芽组织为主的肾母细胞瘤一般对治疗敏感。肾母细胞瘤的主要转移部位为局部淋巴结、肺和肝。

约有10%肾母细胞瘤的发生与多种具有明确畸形的综合征中的某一种有关,尤其是WAGR综合征(Wilms瘤、虹膜缺失、泌尿生殖系统的畸形、智力障碍)的患者有30%发展为肾母细胞瘤的危险性。患者体细胞染色体11p13上有WT-1基因缺失。

【诊断要点】肉眼观察:肾母细胞瘤一般为圆形实性肿块,与周围肾实质分界清楚,周围有纤维性包膜包绕。肿块体积和重量相差悬殊,平均550g,常隆起于切面的表面,呈均一的灰白色或黄褐色,质地柔软。当肿瘤大部分成分为成熟的间叶组织时,质地硬韧,呈漩涡状。纤维性间隔较常见,使肿瘤呈分叶状。当肿瘤突入肾盂肾盏时,可呈葡萄簇状外观,类似葡萄状横纹肌肉瘤。有时可见明显囊性变。常有出血、坏死,但一般不明显。肿瘤常蔓延至肾静脉,并转移至局部淋巴结。偶见肾母细胞瘤发生在肾外部位。

镜下观察:肾母细胞瘤由未分化胚芽组织、数量不等的上皮成分和间叶成分组成。组织形态多样,大多数病例为三相分化,也常见双相和单相分化,反映了肾脏的正常或异常发育过程。另外还可见骨骼肌和软骨等非肾性结构。①胚芽成分:为呈簇状分布的圆形或卵圆形未分化小细胞(图18-12A)。胞质少,细胞核重叠排列,染色质略粗,分布均匀,有小核仁,核分裂象多见。胚芽细胞生长排列方式多样,可呈弥漫性、缎带状、结节状及基底样排列,正确识别这些排列方式有助于肾母细胞瘤的诊断。弥漫性排列的细胞缺乏黏着,侵入周围结缔组织和血管,不同于大多数典型的肾母细胞瘤有假包膜包绕和推挤式生长方式。这种排列方式的肾母细胞瘤易与其他小圆细胞肿瘤混淆,如原始神经外胚叶肿瘤、神经母细胞瘤、滑膜肉瘤及淋巴瘤等。其他排列方式的胚芽细胞相互黏着,在疏松的纤维黏液性间质中排列呈条缎带状、索状或巢状,缺乏侵袭性,这些排列方式在其他原始组织肿瘤中罕见。②上皮成分:大多数肾母细胞瘤中有上皮成分的分化,其特点是形成胚胎性肾小管(图18-12A),有时也形成胚胎性肾小球(图18-12B)。前者呈神经母细胞瘤样的菊形团状、小管状或乳头状排列,类似肾形成过程中不同阶段的表现。后者与正常肾小球相似,但常无毛细血管。可发生异源性上皮分化,其中黏液上皮和鳞状上皮最常见。③间叶成分:间叶成分多样,主要由类似胚胎性间质的黏液样基质和梭形细胞构成,当缺乏胚芽组织和上皮分化时,诊断困难。可见不同分化程度的平滑肌细胞和成纤维细胞,骨骼肌是间质最常见的异源性成分。其他各种异源性间叶成分包括脂肪组织、软骨、骨、神经节细胞

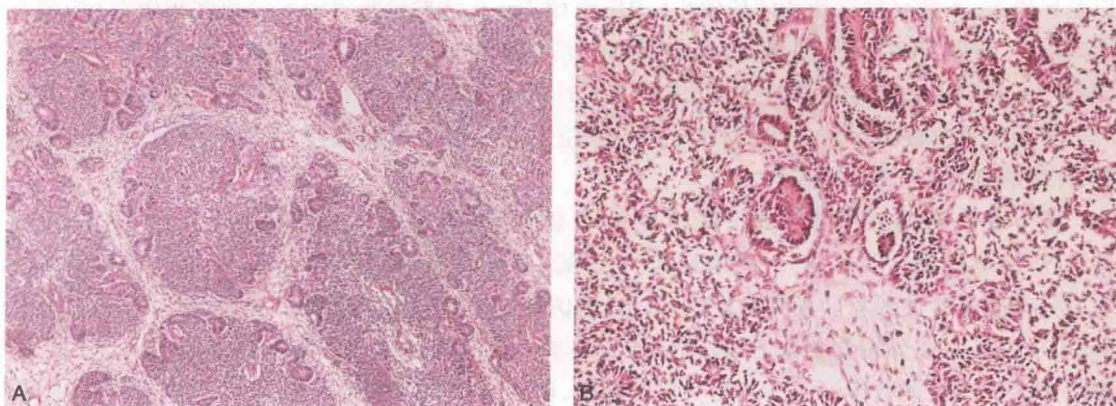


图18-12 肾母细胞瘤

A. 簇状分布的圆形或卵圆形未分化小细胞构成胚芽成分和胚胎期的肾小管形成;B. 胚胎性肾小球形成(箭头所示)



和神经胶质等均可见,应与畸胎瘤鉴别。

免疫组化:胚芽细胞常表达 vimentin(图 18-13A),也可有灶状 NSE、desmin 和 CK 表达。WT-1 表达于细胞核(图 18-13B),并非所有肾母细胞瘤都表达 WT-1,它与肿瘤组织学表现有关。向间叶成分分化和向上皮终末分化者,WT-1 表达很低或不表达;而向胚芽细胞和早期上皮分化者,WT-1 呈恒定的弥漫性阳性。

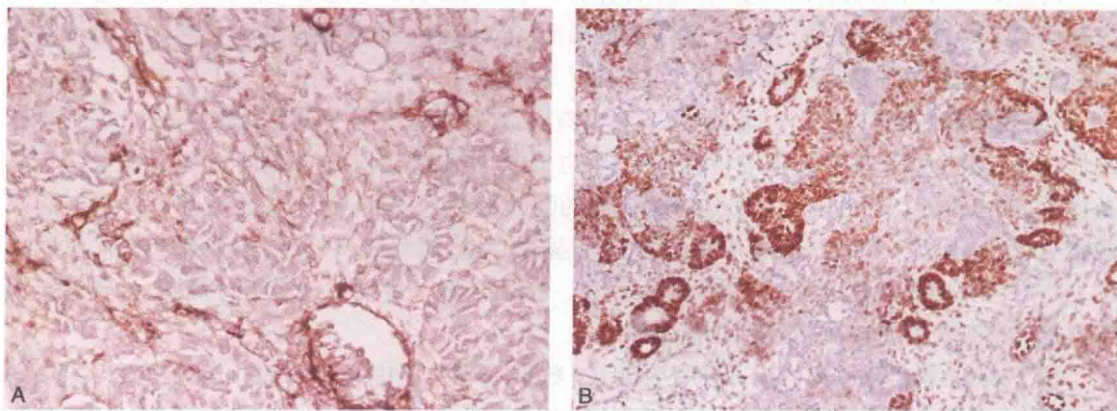


图 18-13 肾母细胞瘤(免疫组化染色)

A. vimentin(+); B. WT-1(+)细胞核着色

【鉴别诊断】原始神经外胚叶肿瘤、神经母细胞瘤、滑膜肉瘤、淋巴瘤、畸胎瘤等。肾母细胞瘤不同于上述肿瘤,由未分化的胚芽组织、间胚叶性间质和上皮成分构成,多部位取材可见各种成分存在。

五、嗜酸细胞瘤

嗜酸细胞瘤(oncocytoma)是一种由胞质嗜酸性的大细胞组成的良性上皮性肿瘤,胞质内富含线粒体,可能来源于集合管的嵌入细胞(intercalated cell,暗细胞)。嗜酸细胞瘤占成人肾肿瘤的3%~5%,发病年龄范围较广,但绝大多数发生在50岁以后,中位年龄62岁。男女发病率约(2~3):1。大多数患者无症状,约2/3患者是在无意中发现,少数患者出现血尿、季肋部疼痛,或触及包块。CT或MRI检查显示肿瘤中央有瘢痕,肾血管造影可显示透亮带征(lucent rim)等特征性表现。大多数嗜酸细胞瘤为散发。

【诊断要点】肉眼观察:嗜酸细胞瘤可发生在肾脏任何部位。肿瘤边界清楚,但无包膜。体积差异较大,多数尸检发现者体积较小(中位直径2cm),活检诊断者绝大多数体积较大(中位直径6cm)。切面实性、均质,呈特征性的红褐色,约33%的肿瘤中央有放射状瘢痕,多见于较大的肿瘤。不到20%的肿瘤有灶性出血,肉眼可见的坏死极为罕见。一般为单发,仅5%~6%的病例呈单侧或双侧肾脏多发,此时表现为肉眼或镜下多发性嗜酸细胞瘤,伴有瘤旁肾小管嗜酸性变,称嗜酸细胞病(oncocytosis)。

镜下观察:嗜酸细胞瘤有如下特点:肿瘤全部由嗜酸细胞构成;细胞核呈一致的圆形;实性巢状、腺泡状排列(图 18-14)。肿瘤细胞(所谓的“嗜酸细胞”)呈圆形、卵圆形或柱状,胞质内有均匀分布的嗜酸性颗粒。细胞核规则,圆形、卵圆形,直径不超过10μm。染色质均匀分布,核仁小,位于中央。核分裂象罕见,无病理性核分裂象。少数细胞缺少颗粒状胞质,核质比升高,核染色质深。实性巢状排列的细胞在中央区疏松,而在周围排列紧密。管状、小梁状和微囊少见,无片状排列。偶尔细胞呈簇状聚集,其中细胞多形性明显,核染色质增多,但无大核仁和核分裂象。肿瘤内可见小灶状坏死。罕见情况下,嗜酸细胞可延伸至肾周脂肪组织,此时应在诊断中说明。非常罕见的情况下可见灶状小乳头结构,但是嗜酸细胞瘤中无真正而广泛的乳头状结构。

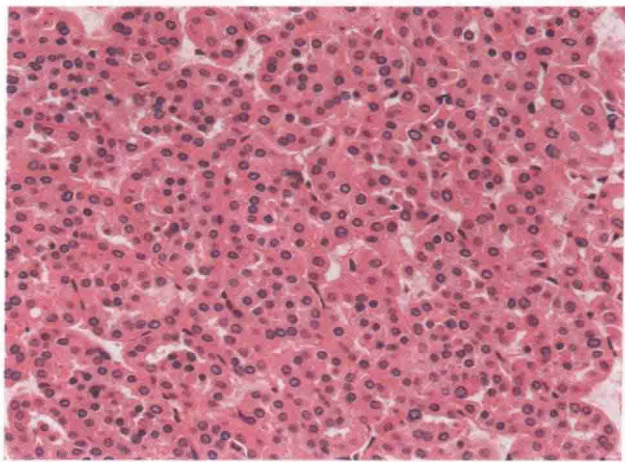


图 18-14 嗜酸细胞瘤

肿瘤全部由嗜酸细胞构成,细胞核为一致的圆形,呈实性巢状、腺泡状排列

形成。中央瘢痕区为胶原组织,细胞少并有透明变性,其中可有微囊和出血。透明变性的间质内也可见孤立的透明细胞灶。瘤细胞胞质 Hale 胶样铁染色阴性,胞质内无糖原和黏液。电镜下,瘤细胞内有大量的线粒体,形状和大小正常。

免疫组化:EMA、低分子量 CK、凝集素等集合管标记(+)。广谱 CK(+),绝大多数病例 CK7 呈散在分布的单个细胞强(+),CK14 强(+),绝大多数病例 vimentin(-), β -defensin-1 和 parvalbumin 始终(+),RCC 标记(-)。

【鉴别诊断】①嫌色性肾细胞癌:大体观,切面呈棕黄色。镜下,癌细胞质呈毛玻璃状,细胞膜厚,呈植物细胞样。Hale 胶样铁染色(+)。细胞内含多数微泡,而非大量线粒体。②包含嗜酸细胞的肾肿瘤:多种肾肿瘤包含嗜酸细胞,但仅嗜酸细胞瘤完全由嗜酸细胞组成。鉴别诊断应从大体标本观察开始,如大体标本呈一致的棕色,无坏死,中央瘢痕,则支持嗜酸细胞瘤(表 18-4)。组织学上,任何透明细胞、乳头、片状生长、植物样细胞灶及非罕见的核分裂象均可除外嗜酸细胞瘤。与嗜酸细胞瘤鉴别最困难的是嫌色性肾细胞癌。

表 18-4 棕色肾脏肿瘤的鉴别

肿瘤类型	病变特征
嗜酸细胞瘤	境界清楚,但无包膜,中央瘢痕
嫌色性肾细胞癌	多彩、淡棕褐色,地图状坏死,小囊
乳头状肾细胞癌	厚包膜,红棕色,质脆
透明细胞肾细胞癌	多彩,有黄色区、坏死、出血

六、后肾腺瘤

后肾腺瘤(metanephric adenoma)起源于后肾组织,是一种富于细胞的上皮性良性肿瘤,肿瘤细胞小而一致,呈胚胎样,又称胚胎性腺瘤。好发于青壮年,最常见于 40~50 岁,男女发病率之比为 1:2。约半数患者为偶然发现,另一半患者因红细胞增多症、腹部或季肋部疼痛、肿块或血尿而被发现。

【诊断要点】肉眼观察:瘤体大小差异很大,平均 4cm。肿瘤边界清楚,但无包膜。切面灰白,实性或分叶状,可见小囊和钙化。

镜下观察:瘤细胞非常丰富,排列紧密,呈精细而微小的腺泡状或管状排列(图 18-15),常见

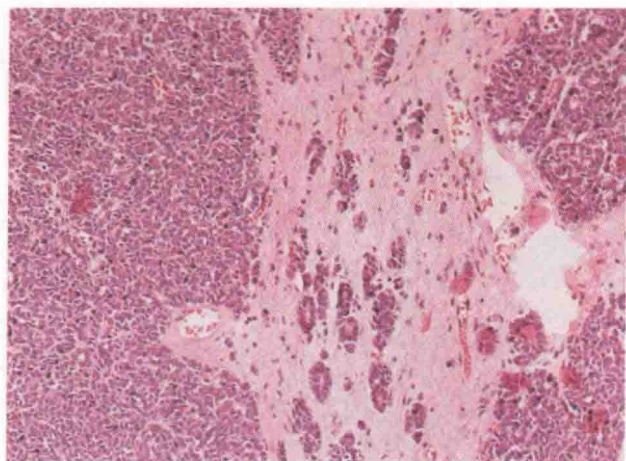


图 18-15 后肾腺瘤

瘤细胞丰富,排列紧密,呈精细而微小的腺泡状或管状排列,局部间质水肿疏松

长的分支状和鹿角状小管结构。细胞小而一致,似胚胎细胞,细胞核比淋巴细胞略大,染色质细腻,核仁不明显,核分裂象罕见。有少量嗜酸性胞质。常见出血和钙化(包括砂粒体),有时可见微囊和乳头状结构。间质水肿疏松,呈黏液样或玻璃样,缺乏细胞。

免疫组化:免疫组化结果多样,CK(+)、vimentin(+)、WT-1(+)、CD57(+)、EMA 和 CK7 常(-)。

【鉴别诊断】①黏液性管状和梭形细胞癌:具有明显的黏液形成和梭形细胞。②集合管癌:异型非常明显,间质为丰富的伴有血管的纤维性结缔组织。免疫组化高分子量 CK 和植物凝集素(+). ③肾母细胞瘤:由未分化的胚芽组织、间胚叶性间质和上皮成分共同组成,异型明显。④乳头状肾细胞癌:细胞异型,以真乳头状排列为主,间质为富于血管的纤维组织(表 18-5)。

表 18-5 后肾腺瘤的鉴别诊断

临床病理特征	后肾腺瘤	肾母细胞瘤	乳头状肾细胞癌
年龄	儿童到中年	儿童,成人罕见	中老年
性别(男:女)	1:2	1:1	(3~4):1
临床	偶然发现;红细胞增多症	可触及肿块;先天异常	血尿;季肋部疼痛;肿块;偶然发现
大体	单发,境界清楚;结节状;灰白、灰褐色	结节状,膨胀性;质软,灰白色	约半数为多发性;厚包膜;红棕色
组织学	紧密排列的小管状结构;细胞小,胞质少	三相性——上皮、间叶和胚芽	管状乳头状;胞质嗜碱性或嗜酸性;泡沫状组织细胞
组化与免疫组化	CK(+)[CK7(+/-)]、vimentin(+)、EMA(-); WT-1(+);糖原染色(-)	上皮成分:CK(+)[CK7(+/-)]、vimentin(-); EMA(+/-);WT-1(+)	CK(+)[CK7(++)]、vimentin(+/-)、EMA(+++); WT-1(-);糖原染色(+/-)

七、血管平滑肌脂肪瘤

血管平滑肌脂肪瘤(angiolipoma,AML)是一种良性间叶性肿瘤,由多少不等的脂肪组织、梭形和上皮样平滑肌细胞以及异常的厚壁血管组成,属血管周细胞(PEC)来源的遗传性病变。AML与结节性硬化症(tuberous sclerosis,TS,一种常染色体显性遗传性疾病)关系密切,80%的结



节性硬化症患者可发生 AML,无结节性硬化症的 AML 不足一半。AML 占有肾肿瘤的0.7%~2%,女性多发(男女发病比例为1:2)。平均发病年龄41岁。临床表现与患者是否有 TS 有关。TS 患者的 AML 常无症状,多由影像学检查发现;无 TS 的患者,常有季肋部疼痛、血尿、可触及的包块等症状和体征。有时可出现腹膜后出血。AML 在 CT 和超声影像上有特征性表现,明确诊断可以细针穿刺活检,尤其是辅以免疫组化检查。经典的 AML 属良性肿瘤,极少数患者可因并发症死亡。AML 可与其他肾肿瘤(包括透明细胞肾细胞癌、嗜酸细胞瘤)共存。上皮样 AML 具有一定的恶性潜能,有局部浸润和转移能力。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈膨胀性生长,与周围肾组织边界清楚,但无包膜。一般为孤立性生长,但约20%的病例为多发。大小3~20cm不等(中位数9.4cm)。AML 一般呈分叶状,黄色到红褐色,略油腻。根据肿瘤成分含量不同呈现颜色变化。以平滑肌成分为主者呈灰白色、质韧;含有三种成分者呈透明细胞肾细胞癌样外观;出血则呈红褐色。偶尔 AML 长入肾静脉和腔静脉,被误诊为恶性肿瘤转移。AML 也可见于局部淋巴结、肾包膜、腹膜后、肝、输卵管和脾等组织中,一般认为是肾外的多中心性生长,而不是转移。

镜下观察:AML 由多少不等的成熟脂肪组织、厚壁的不规则血管和平滑肌构成(图18-16)。瘤组织与周围肾实质界限清楚,部分肿瘤边缘可有肾小管陷入。AML 中显著的囊性变极为罕见。肿瘤中一般脂肪成分较多,主要是成熟脂肪组织,也可有脂肪母细胞。若以脂肪细胞分化为主,则类似脂肪肉瘤。可见脂肪坏死和巨噬细胞吞噬脂质现象。血管成分为厚壁血管,类似静脉的动脉化改变,内弹力层缺乏或不完整。当 AML 以血管成分为主时,似血管畸形。平滑肌细胞与血管外层的平滑肌壁关系密切,在血管壁周围呈放射状往外延伸,此后可呈束状生长。平滑肌常在瘤组织中纵横交错,呈束状或簇状排列,其间穿插有脂肪岛和血管。平滑肌细胞多呈梭形,也可呈圆形上皮样。罕见细胞核明显异型(偶见核分裂象和多核细胞),提示恶性可能。

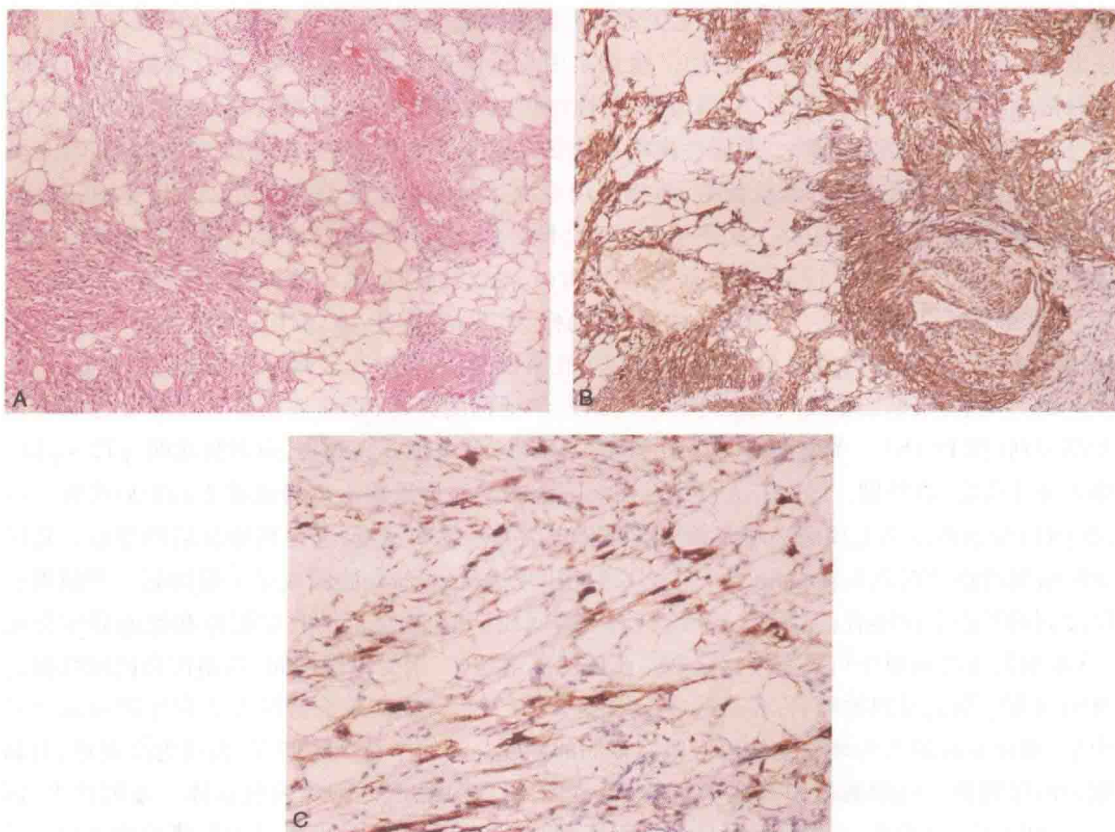


图 18-16 血管平滑肌脂肪瘤

A. 肿瘤由成熟脂肪组织、厚壁的不规则血管和平滑肌构成;B. SMA(+);C. HMB45(+)



有些 AML 位于肾被膜下,几乎全由平滑肌细胞构成,似平滑肌瘤,又称被膜瘤(capsuloma)。平滑肌成分的另一类型是细胞与薄壁分支脉管相关,生长方式类似淋巴管平滑肌瘤。上皮样 AML 以增生的上皮样细胞为主,细胞呈中等大小的多边形到具有丰富嗜酸性胞质的巨细胞。单核或多核,核仁大而明显,常类似神经节细胞。间变和核分裂象易见。常出现坏死。

免疫组化检查:AML 恒定表达肌源性标记(MSA、SMA、desmin 和 calponin)和 vimentin。黑色素细胞标记(HMB45、HMB50、MART-1/Melan-A、酪氨酸酶、CD63 和 microphthalmia 转录因子)阳性。也可表达 CD68、NSE、S-100、desmin、ER 和 PR,但上皮性标记物阴性。

【鉴别诊断】①肾的平滑肌瘤、脂肪瘤或血管瘤:成分单一;②平滑肌肉瘤:多取材观察,无多成分组合,免疫组化 HMB45(-);③肉瘤样肾细胞癌和恶性黑色素瘤:免疫组化有助于鉴别上皮样 AML 和肉瘤样肾细胞癌及恶性黑色素瘤。

第二节 输尿管及膀胱

一、上皮性肿瘤

约 95% 的输尿管及膀胱肿瘤为上皮性,其中 80%~90% 为尿路上皮肿瘤。最常见的膀胱癌为尿路上皮癌,并具有多灶性和易复发特性,其他如鳞状细胞癌、腺癌和未分化癌均少见。输尿管尿路上皮癌常见多灶性发生,并构成肾盂、输尿管和膀胱多灶性尿路上皮癌的一部分。本节主要介绍尿路上皮癌。

(一) 浸润性尿路上皮癌

浸润性尿路上皮癌(infiltrating urothelial carcinoma)是指浸润至基底膜以下的尿路上皮肿瘤,旧称移行细胞癌。膀胱癌是世界七大最常见的癌症之一,其发病率占癌症总数的 3.2%。男性患者多于女性(男女比例为 3.5:1)。吸烟是引发膀胱癌的最主要因素,职业接触(如与苯胺原料接触的印染工)、非那西汀、环磷酰胺、慢性血吸虫性膀胱炎、饮用加氯消毒的或被砷污染的水可增加膀胱癌的发生风险。无痛性肉眼血尿是最常见的临床表现,B 超或 CT 检查有时能提示肿瘤,但证实肿瘤仍依靠膀胱镜检,活检组织要深达肌层。上尿路肿瘤近 2/3 位于输尿管远端,原发性输尿管浸润性尿路上皮癌罕见。多灶性肿瘤、直径>3cm、合并原位癌是肿瘤复发和进展的危险因素。肿瘤浸润超过浆膜面、浸润尿道口、淋巴结转移、系统性扩散均提示预后不良。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈乳头状、息肉样、结节状、实性、溃疡性或弥漫透壁性生长(图 18-17),病变为孤立性或多灶性,周围的黏膜可正常或充血,有时在显微镜下表现为原位癌。

镜下观察:根据细胞核间变程度和某些组织学结构的异常,浸润性尿路上皮癌分为低级别和高级别(图 18-18)。多数早期(pT1 期)癌呈乳头状,低级别或高级别,而多数晚期(pT2~pT4)癌为非乳头状,高级别。肿瘤有无浸润及浸润的范围是评价尿路上皮癌最重要的预后指标。早期(pT1)浸润性尿路上皮癌必须注意其浸润固有层的范围和深度,这是判断预后的参数。其局灶性浸润特点是在乳头轴心和(或)固有层之间出现巢状、簇状细胞团或单个癌细胞。判断固有层浸润的形态学标准有:促纤维结缔组织增生的间质反应、癌巢周的收缩裂隙和细胞异常分化(在浸润的边缘癌巢中可见有丰富嗜酸性胞质的癌细胞)。因受组织切面、热损伤和机械性损伤及明显炎症细胞浸润的影响,容易造成癌细胞不明显,而内翻性或推挤性方式常导致浸润不易识别,加热引起的人为现象也妨碍对肌层浸润的判断。组织学特征不明显,表现为浸润性、有黏聚力的细胞巢。癌细胞质中等或丰富,双嗜色性,可偶见黏液样胞质内包涵体。细胞核大、深染,形状多样,常成角、不规则。可见数目不等、大小不一的核仁,甚至可见大的嗜酸性核仁。灶性区细胞明显异型,可见奇异核或多核瘤巨细胞。核分裂象常见,可见病理性核分裂象。有些病例的细胞学可以表现得相对温和。癌细胞常见灶性鳞状和腺性分化,应在诊断中注明。癌巢

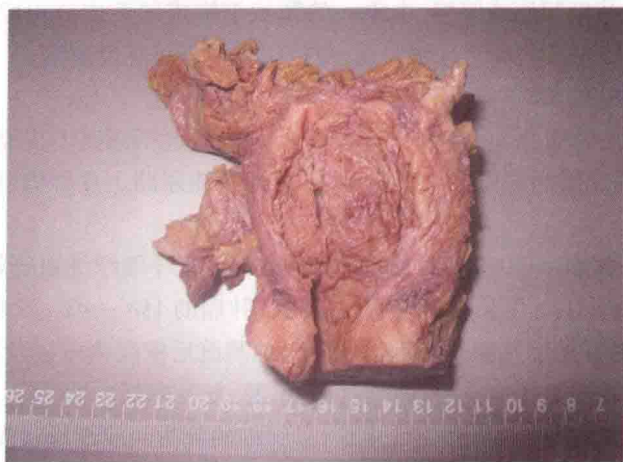


图 18-17 浸润性尿路上皮癌
肿瘤呈菜花状突入膀胱腔内生长

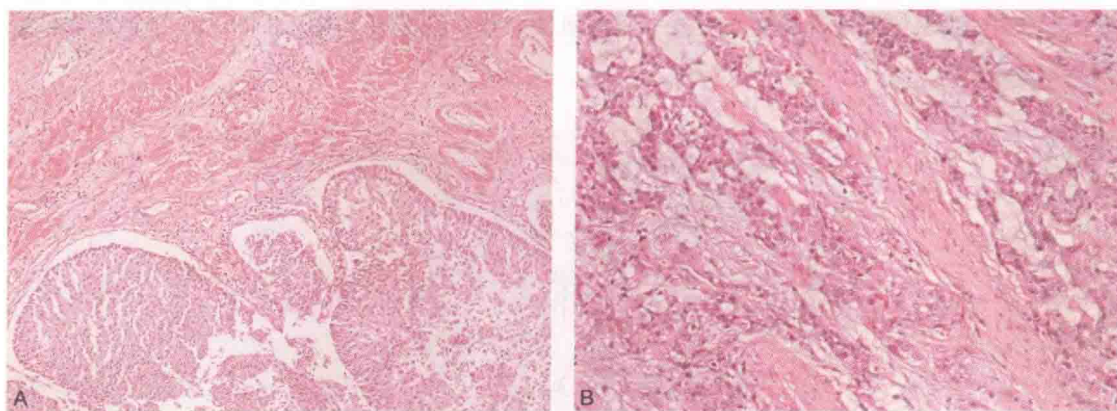


图 18-18 浸润性尿路上皮癌
A. 低级别; B. 高级别

周围可出现收缩裂隙,类似脉管浸润,应避免误诊。癌巢间的间质可发生纤维结缔组织增生,偶尔类似恶性梭形细胞成分,呈现假肉瘤样间质反应。大多数病例间质有多少不等的浆细胞和淋巴细胞浸润。癌旁尿路上皮常有上皮内瘤变(包括原位癌)。

组织学亚型:尿路上皮癌有很多不同的亚型,最常见的是鳞状分化,其次是腺性分化。当癌组织由单一的鳞状细胞或腺性成分构成,则诊断为鳞状细胞癌或腺癌。另外还有巢状亚型、微囊亚型、微乳头亚型、淋巴上皮样癌、淋巴瘤样和浆细胞样亚型、肉瘤样亚型(伴/不伴异源性成分)、伴巨细胞的尿路上皮癌、伴滋养叶细胞分化的尿路上皮癌、透明细胞亚型、脂肪细胞亚型和未分化癌等。实际上,典型的尿路上皮癌中可以看到各种亚型按不同比例混合存在。异常分化常见于高级别、高分期的尿路上皮癌。当出现小细胞分化时,即使仅为灶性,也提示预后不良,治疗效果与尿路上皮癌不同,应诊断为小细胞癌。

免疫组化检查:各种 CK(+)。癌巢与间质交界处的癌细胞 CK8 和 CK18(+). 高级别、高分期的尿路上皮癌 CK18 低表达。CEA(+)特别是低级别癌敏感。CK14 和 L1 抗原可作为鳞状分化的免疫标记物,uroplakins 在尿路上皮癌中表达,但在鳞状分化中不表达。MUC5AC-apomucin 可作为腺性分化的免疫标记物。微乳头亚型中 EMA(+),多数病例 CK7、CK20、Leu-M1 和 CEA(+). 淋巴上皮样癌 AE1/AE3、CK8 及 CK7(+),CK20 罕见(+). 淋巴瘤样和浆细胞样亚型 CK、CK7(+),CK20 部分病例(+),淋巴细胞标记物(-). 肉瘤样亚型的上皮成分 CK(+),间叶成分 vimentin(+). 高级别尿路上皮癌伴滋养叶细胞分化 HCG(+).



【鉴别诊断】①鳞状细胞癌或腺癌:由单一的鳞状细胞或腺性成分构成;②前列腺癌累及膀胱:前列腺有原发灶,与尿路上皮无过渡关系,免疫组化检查可辅助鉴别。

(二) 非浸润性尿路上皮肿瘤

非浸润性尿路上皮肿瘤(non-invasive urothelial tumors)包括尿路上皮原位癌、高级别非浸润性尿路上皮癌、低级别非浸润性尿路上皮癌、低度恶性潜能尿路上皮肿瘤、尿路上皮乳头状瘤和内翻性乳头状瘤等。

1. 尿路上皮乳头状瘤(urothelial papilloma) 是指具有纤细纤维血管轴心并被覆正常尿路上皮的乳头状肿瘤,呈外生性生长。本肿瘤仅占膀胱肿瘤的1%~4%,发病率男女比例为1.9:1,多见于青年患者,也可见于儿童。邻近输尿管口的膀胱后壁或侧壁以及尿道是本病最常发生的部位。肉眼或镜下血尿是其主要症状。多数为单发,复发率低(约8%)。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈外生性生长,呈纤细的乳头状或细丝状隆起于黏膜面。

镜下观察:病变特征是肿瘤组织内稀疏的叶片状乳头,有纤细的脉管轴心。乳头偶有分支,但不相互融合,间质可有水肿或散在的炎症细胞浸润。尿路上皮在细胞学和组织结构上无异型,表层上皮(伞细胞)明显。分裂象无或罕见,位于底层,且无病理性核分裂象(图18-19)。病变体积很小,偶尔伴发内翻性生长方式。罕见乳头状瘤广泛累及黏膜,如果出现,则称弥漫性乳头状瘤病。

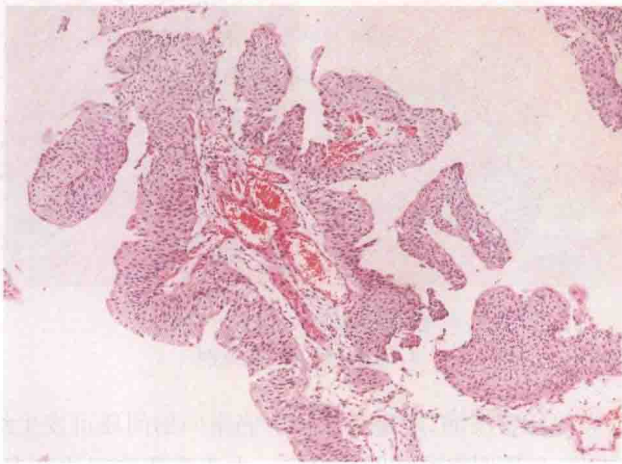


图 18-19 尿路上皮乳头状瘤

尿路上皮在细胞学和组织结构上无异型,伞细胞明显

免疫组化检查:Ki-67 指数低,CK20 仅在伞细胞中表达。肿瘤常为二倍体。

【鉴别诊断】低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤、非浸润性尿路上皮癌:主要依据细胞学、组织结构和乳头特点加以鉴别,见表18-6。

2. 内翻性乳头状瘤(inverted papilloma) 是由正常或轻度不典型细胞组成的、以内生性方式生长的一种良性肿瘤。肿瘤多为孤立性,发病率<尿路上皮肿瘤的1%。男:女=4.5:1,发病年龄10~94岁不等,50~60岁高发。70%以上的病例发生在膀胱,多见于三角区。也可依次发生在输尿管、肾盂和尿道。血尿是最常见的症状,部分病例可出现尿路阻塞症状。内翻性乳头状瘤复发病例小于1%。单纯的内翻性乳头状瘤进展为癌极其罕见。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈有蒂或无蒂的息肉样隆起,黏膜表面光滑。多数直径<3cm,个别病例可>8cm。

镜下观察:肿瘤表面光滑,被覆正常尿路上皮。内生性上皮巢随机分布,从上皮表层反折至固有层,但不累及肌层。肿瘤基底界限清楚,相同大小的尿路上皮细胞巢索可相互吻合,像乳头状伸入固有层。与一般的膀胱乳头状瘤不同,细胞巢索中心是尿路上皮,周边是栅栏状排列的



表 18-6 尿路上皮乳头状病变的比较(根据 WHO/ISUP 分类方案)

病理特征	乳头状瘤	低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤	尿路上皮癌, 低级别	尿路上皮癌, 高级别
乳头	纤细	纤细,偶有融合	粗大,融合多见,可有分支	粗大,融合多见,分支
细胞排列	同正常尿路上皮	细胞层次增多,极向正常,细胞间有黏附性	细胞层次增多,排列较规则,轻度极向紊乱,细胞间尚有黏附性	大部分细胞排列不规则,极向紊乱,失去黏附性
细胞核大小	正常	增大	增大,大小不等	增大,大小不等
细胞核形状	一致	一致	略呈多形性	中等—显著多形性
核染色质	细腻	细腻	部分粗糙、轻度增多	粗糙、中等—显著增多
核仁	无	无或不显著	有,但不显著	常见,多个显著核仁
核分裂象	无	罕见,位于基底部	偶见	常见
表面伞细胞	存在	存在	部分或全部消失	消失

底层细胞,有少量的纤维组织间质(图 18-20)。常见囊性变和灶状非角化性鳞状上皮化生,也可有神经内分泌分化。尿路上皮主要表现为良性细胞学特性,但也可见小灶性轻度异型的细胞,核分裂象无或罕见。肿瘤常为二倍体。



图 18-20 内翻性乳头状瘤

【鉴别诊断】①腺性膀胱炎或囊性膀胱炎:虽然可在黏膜固有层形成 Brunn 巢聚集增生,但多数上皮巢有中心囊腔形成,并与黏膜下水肿及浸润炎症细胞混合存在,病变弥漫分布,不形成肿块;②浸润性尿路上皮癌:癌细胞有一定的异型,可见条索状或斑片状向深部浸润。

3. 低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤(papillary urothelial neoplasm of low malignant potential,PUNLMP) 是指类似于外生性尿路上皮乳头状瘤的尿路上皮乳头状肿瘤,但细胞增生显著,超过正常上皮厚度。年发病率为 3/10 万,男女比例为 5:1,年龄 29~94 岁,平均 64 岁。PUNLMP 好发于邻近输尿管口的膀胱后壁及侧壁。多数患者表现为肉眼或镜下血尿,尿细胞学检查大多正常。多数患者临床表现为肉眼或镜下血尿,尿液细胞学检查大多正常,膀胱镜检查通常可见 1~2cm 的肿瘤,使人联想到“漂浮在大海中的海草”。PUNLMP 患者预后好,复发率很低,罕见进展。

学
习
笔
记



【诊断要点】肉眼观察:膀胱镜检查通常可见 1~2cm 的肿瘤,呈“漂浮在大海中的海草”样外观。

镜下观察:肿瘤由纤细的相互不融合的乳头组成,表面被覆多层尿路上皮,细胞正常或轻度异型,细胞密度较正常增加,但极向保存完好。底层细胞呈栅栏状排列,伞细胞保存完好,分裂象罕见且位于底层(图 18-21)。肿瘤无论从细胞核形态还是组织结构上,给人的印象是无或仅有微小变化。

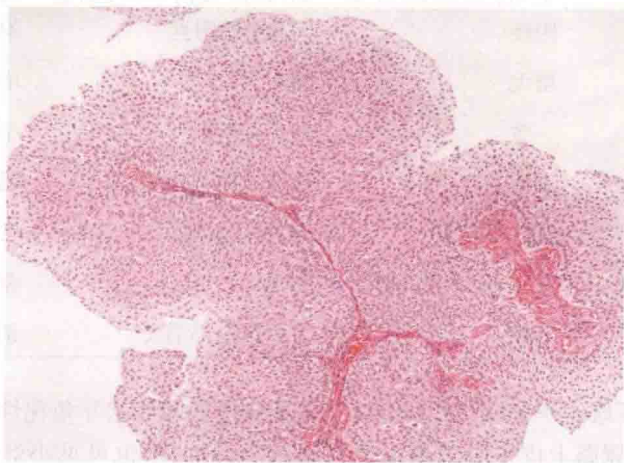


图 18-21 低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤

免疫组化检查:免疫组化和电镜检查对 PUNLMP 诊断和预后意义不大。肿瘤常为二倍体。

【鉴别诊断】外生性尿路上皮乳头状瘤、非浸润性乳头状尿路上皮癌,低级别:主要依据细胞学、组织结构和乳头特点加以鉴别,见表 18-6。

4. 非浸润性乳头状尿路上皮癌,低级别 (non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade) 由排列有序的叶片状乳头组成,但其组织结构和细胞学改变特征容易辨认。年发病率为 5/10 万,男女比例为 2.9:1,发病年龄 28~90 岁,平均 69 岁。70% 的病例发生在邻近输尿管口的膀胱后壁和侧壁。患者主要表现为肉眼或镜下血尿,内镜所见类似 PUNLMP,78% 为单发,22% 的肿瘤 ≥ 2 个。进展为浸润性癌和死亡的病例不足 5%。常见复发,复发率 48%~71%。

【诊断要点】肉眼观察:类似 PUNLMP。

镜下观察:特征性改变为乳头纤细、多分支、少量融合,组织结构和细胞学改变即使在低倍镜下也很容易辨认(图 18-22)。与 PUNLMP 不同,该肿瘤的细胞核极向、大小、形态和染色质的

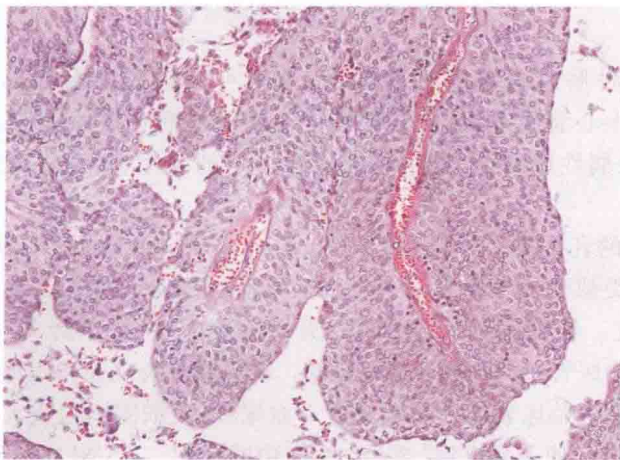


图 18-22 非浸润性乳头状尿路上皮癌,低级别



改变很容易识别。细胞核不规则性增大,核形状和染色质分布有轻度改变,核仁不明显,分裂象少见,可见于上皮各层,但以底层多见。应在有纤维脉管轴心的纵切面或垂直于乳头的横断面观察病变,否则可能会产生细胞数增多、核极向消失、核分裂象增多等错误印象。当病灶中出现灶性高级别区时,应将该病变划分至高级别肿瘤。

免疫组化检查:CK20、CD44、TP53、p63 的表达介于 PUNLMP 与非浸润性乳头状癌之间。肿瘤常为二倍体。

【鉴别诊断】PUNLMP、非浸润性乳头状尿路上皮癌,高级别:见表 18-6。

5. 非浸润性乳头状尿路上皮癌,高级别(non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade) 由被覆尿路上皮的异常乳头状结构组成,肿瘤细胞和组织结构呈中度至显著的异型。临床主要症状是肉眼或镜下血尿。

【诊断要点】肉眼观察:膀胱镜下见肿瘤呈乳头状、结节状/实性无蒂的隆起性病变,单发或多发。

镜下观察:融合的和分支的乳头状结构是其病变特征。可保留部分纤细的乳头。细胞明显无序排列,组织结构和细胞形态的异常在低倍镜下即可辨认。与非浸润性低级别乳头状尿路上皮癌不同,该病变在细胞核极向、形态、大小和染色质方面的改变更为显著。细胞核多形,大小呈中至重度异常,染色质不规则分布,核仁明显(图 18-23)。核分裂象多见,可出现在上皮全层(包括表层),并可见病理性核分裂象。上皮层厚薄不均,细胞黏附性差。该肿瘤可呈现一系列不同程度的细胞异型,诊断时应描述有无弥漫性间变。应在有纤维脉管轴心的纵切面或垂直于乳头的横断面观察病变,仔细检查有无乳头轴心的浸润。

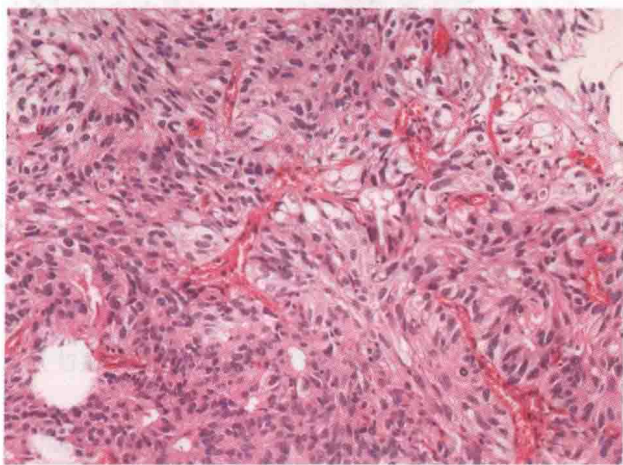


图 18-23 非浸润性乳头状尿路上皮癌,高级别

免疫组化检查:CK20、TP53 和 p63 阳性较低级别肿瘤更多见。肿瘤常为非整倍体。

【鉴别诊断】非浸润性乳头状尿路上皮癌,低级别:见表 18-6。

6. 尿路上皮原位癌(urothelial carcinoma in situ, CIS) 又名高级别上皮内瘤变,是一种非浸润性、非乳头状的扁平性病变,细胞形态具有恶性特征。原发性 CIS 占尿路上皮肿瘤不到 1% ~ 3%,但可见于 45% ~ 65% 的浸润性尿路上皮癌和 7% ~ 15% 的乳头状肿瘤。CIS 最常见于膀胱,可见于肾盂和近端输尿管。6% ~ 60% 累及远端输尿管,20% ~ 67% 可发生在尿道前列腺部,高达 40% 的前列腺内病变累及导管和腺泡。CIS 好发于 40 ~ 50 岁者,可无临床症状或表现为尿急、尿频、排尿困难,甚至血尿。如果患者伴发尿路上皮癌,临床症状同尿路上皮癌。原发性 CIS 较继发性 CIS 更容易进展为浸润性病变。CIS 伴发浸润性肿瘤患者的死亡率高于伴发非浸润性乳头状肿瘤的患者。

【诊断要点】肉眼观察:膀胱黏膜无明显改变或有充血、水肿,可出现黏膜糜烂。



镜下观察:CIS显示与高级别尿路上皮癌相同的细胞核异型性(图18-24)。表现为核大、多形、深染,染色质粗糙或密集分布,可见大核仁。核分裂象多见,可扩展到上皮表层,并可见病理性核分裂象。癌细胞胞质嗜酸性或嗜双色性,细胞极向消失,拥挤、排列不规则(细胞一般不大于7层)。病变累及或不累及黏膜全层,伞细胞可存在。病变可仅位于基底层或覆盖于良性上皮之上。单个癌细胞或癌细胞群可散在分布于正常上皮细胞中,称佩吉特样扩散。细胞缺乏黏附性,可导致表面剥脱(“剥脱性膀胱炎”),或出现残余的单个瘤细胞贴附在黏膜表面(“黏附性”CIS)。von Brunn巢和囊性膀胱炎可完全或部分被恶性细胞替代。CIS可以小细胞为主(小细胞亚型,仅描述细胞小,不意味着神经内分泌分化)或大细胞为主,病变常为多灶性或弥漫性,可在多部位同时发生或先后发生。固有层常有不同程度的充血、水肿和炎症细胞浸润。

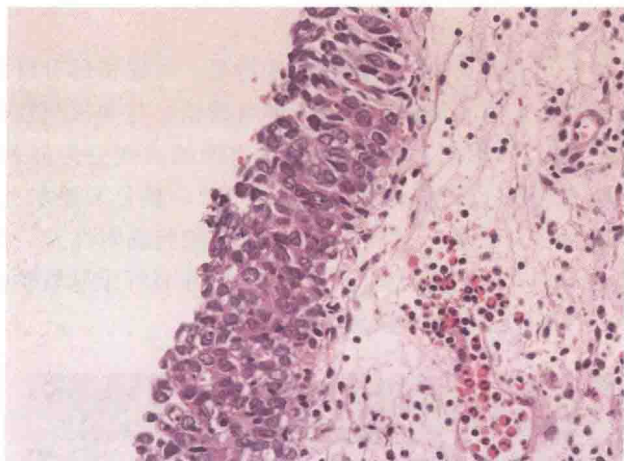


图18-24 尿路上皮原位癌
癌细胞异型明显,侵占黏膜上皮全层

免疫组化检查:在浸润性和乳头状尿路上皮肿瘤中异常表达的标记物也可以用于CIS诊断。CK20在CIS中异常表达,而TP53和Rb的异常表达与CIS进展有关,核基质蛋白NMP22(+).

【鉴别诊断】正常或反应性上皮:有别于瘤细胞剥脱,正常或反应性上皮细胞无异型,无病理性核分裂象。多部位多次重复取材有助于鉴别。

7. 尿路上皮异型增生(urothelial dysplasia) 尿路上皮增生(urothelial hyperplasia)是指黏膜明显增厚,细胞无异型性。尿路上皮异型增生可见于邻近低级别乳头状尿路上皮病变的扁平黏膜,本身无恶性潜能,或称低级别尿路上皮内瘤变,是指在细胞学和组织学上不足以诊断为CIS的癌前病变。临床上一般无特征性表现,膀胱镜检无明显异常。多数病例在发现膀胱癌时才发现有尿路上皮异型增生。

【诊断要点】肉眼观察:尿路异型增生常不明显或出现黏膜充血、糜烂,罕见溃疡。

镜下观察:细胞极向不同程度消失,核圆、拥挤,但细胞学的不典型性不足以诊断CIS。细胞质嗜酸性增加,细胞核边界不规则,染色质分布呈轻度改变,核仁不明显,分裂象少见。若尿路上皮全层出现多形的、核仁显著的细胞,上皮表层出现核分裂象,则应诊断为CIS。CK20对其鉴别诊断有价值。

免疫组化检查:CK20(-)。

【鉴别诊断】反应性不典型增生、CIS:见表18-7。



表 18-7 尿路上皮反应性增生、异型增生和原位癌的区别

病理特征	原位癌	异型增生	反应性增生
细胞层次	不等	不等	不等
黏膜浸润	无	无	不一定
极性	异常	轻度异常	轻度异常
细胞质	均质	均质	有空泡
核质比例	增加	轻度增加	正常、轻度增加
细胞核			
位置	不确定	成群分布	正常
界限	多形性	有切痕、皱褶	规整、平滑
染色质	不均匀	均匀	均匀
核仁	大	小、无	明显
核分裂象	多少不等	多少不等	多少不等

二、非上皮性肿瘤

输尿管和膀胱的间叶性肿瘤与其他部位的间叶性肿瘤的病理改变和分型没有区别,良恶性均可发生。膀胱的间叶性肿瘤约占膀胱肿瘤的不足 1%。

(一) 平滑肌瘤

平滑肌瘤(leiomyoma)是一种发生于膀胱壁或输尿管壁的良好间叶肿瘤,表现为平滑肌分化。平滑肌瘤是膀胱最常见的良性间叶肿瘤,主要发生于女性患者,从儿童到老年人均可发病,但大多数患者为中、老年人。最常见的临床表现为尿路梗阻或刺激性排空症状,偶有血尿。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤界限清楚,质硬,无坏死。大多数平滑肌瘤体积小,平均<2cm,个别肿瘤可达 25cm。

镜下观察:组织学特点与发生于其他部位的平滑肌瘤类似,为分化好的平滑肌呈束状排列。肿瘤境界清楚,细胞密度低,缺乏核分裂象,细胞形态温和。

免疫组化检查:SMA 和 desmin(+).

【鉴别诊断】高分化平滑肌肉瘤:可在肌层内浸润,细胞异型,可见核分裂象,常见坏死。

(二) 平滑肌肉瘤

平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)是一种起源于尿路平滑肌的恶性间叶肿瘤,是膀胱和输尿管最常见的肉瘤,但其发病率仅占膀胱恶性肿瘤的不足 1%。男女发病比例为 2:1。好发年龄 50~70 岁。大多数患者有血尿。多数患者发生复发或转移,近半数患者死亡。

【诊断要点】肉眼观察:膀胱的平滑肌肉瘤体积大(平均直径 7cm),表现为浸润性包块,表面可见坏死和溃疡形成。

镜下观察:与其他部位平滑肌肉瘤无明显区别,黏液样亚型多见。肿瘤由浸润性、交错排列的梭形细胞束组成(图 18-25),常见坏死。低级别平滑肌肉瘤细胞轻-中度异型,核分裂象<5 个/10HPF;高级别平滑肌肉瘤细胞异型明显,多数病例核分裂象>5 个/10HPF。

免疫组化检查:vimentin(+),actin 多数(+),desmin(+),上皮标记物阴性,少数 C-KIT(+).

【鉴别诊断】①平滑肌瘤:肿瘤境界清楚,细胞体积小,密度低,缺乏核分裂象,细胞形态温和。②反应性梭形细胞增生(炎性假瘤/炎症性肌成纤维细胞瘤或手术后梭形细胞结节):手术后梭形细胞结节有外科手术等病史,没有明确的细胞多形性,低分子量 CK 呈强阳性。炎症性肌成纤维细胞瘤呈息肉样生长,有一定的黏液样间质水肿和炎症性单核细胞浸润背景,儿童多见。③肉瘤样癌:与尿路上皮癌、腺癌、鳞状细胞癌或未分化癌等上皮性成分共存并有移行,免疫组

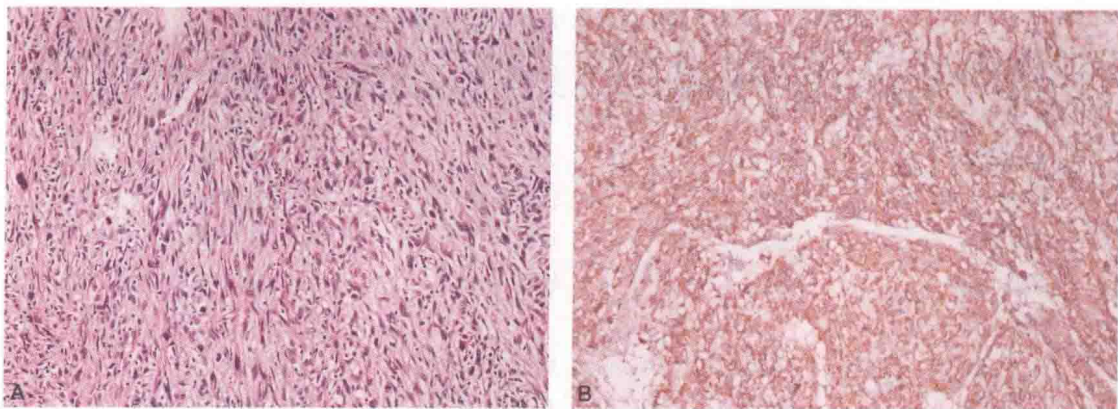


图 18-25 平滑肌肉瘤

A. 肿瘤细胞异型明显,呈交错排列的梭形细胞束;B. 免疫组化 SMA(+)

化显示 CK(+).

(三) 横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是一种起源于膀胱,在形态学和分子生物学特征上向骨骼肌分化的肉瘤。是儿童和青少年期最常见的膀胱肿瘤,男女比例为3:1。几乎所有的膀胱横纹肌肉瘤都是胚胎性横纹肌肉瘤,腺泡状横纹肌肉瘤极为罕见。成人罕见横纹肌肉瘤,主要类型是多形性横纹肌肉瘤。

【诊断要点】肉眼观察:肿瘤呈灰白色,质软。有两种预后不同的基本生长方式:息肉样型和浸润型。息肉样型多为腔内肿瘤(葡萄状横纹肌肉瘤),预后好;浸润型向深部浸润性生长,常累及整个膀胱壁及其邻近脏器,预后差。

镜下观察:胚胎性横纹肌肉瘤为最常见的组织学类型。肿瘤细胞小,圆形、梭形、星芒状,位于黏液样基质内。部分瘤细胞有经典的横纹肌母细胞样外观,具有丰富的嗜酸性胞质和横纹,分化差者瘤细胞胞质少,难见横纹。葡萄状横纹肌肉瘤中,可见瘤细胞密集分布于上皮细胞下,形成新生层,其深部细胞减少。肿瘤常呈息肉样生长,预后好。向深部浸润性生长的原发性肿瘤一般分化差,类似前列腺胚胎性横纹肌肉瘤。复发性胚胎性横纹肌肉瘤可见高度分化的圆形肌母细胞。

免疫组化检查:肿瘤细胞核 myogenin(myf4)和 MyoD1(+),支持肿瘤向骨骼肌特异性分化。高分化横纹肌肉瘤 myogenin 可(-)。几乎所有肿瘤 pan-actin(HHF35)和 desmin(+),但缺乏特异性。myoglobin 和 myosin 仅在高分化肿瘤(+).

【鉴别诊断】各种小圆细胞恶性肿瘤(恶性横纹肌样瘤、儿童促结缔组织增生性小细胞肿瘤、恶性黑色素瘤、PNET等):鉴别要点是横纹肌肉瘤在光镜下可找到典型的横纹肌母细胞,免疫组化显示瘤细胞表达 desmin、myoglobin、MyoD1 及 myogenin 等横纹肌细胞标记。

(四) 骨肉瘤

骨肉瘤(osteosarcoma)是一种可以产生骨样组织的恶性间叶肿瘤。多数膀胱骨肉瘤发生于男性,男女比例为4:1。平均年龄60~65岁。多数发生在膀胱,尤其是三角区,个别病例发生于肾盂。最常见的临床表现是血尿、排尿困难、尿频以及反复发作的尿路感染。多数患者在诊断时已处于进展期,在6个月内死亡。晚期常发生转移,主要转移至肺。诊断时的肿瘤分期是判断患者预后的最重要指标。

【诊断要点】肉眼观察:膀胱骨肉瘤呈实性,息肉样、有砂粒感。体积大,2~15cm(中位直径6.5cm)。肿瘤常有深部浸润和不同程度的出血。

镜下观察:表现为高级别、产生骨样基质的肉瘤。可见灶性软骨分化和(或)梭形细胞区。有不同程度的钙化、编织性骨小梁,其周围围绕明显异型性的恶性细胞(与一些尿路上皮癌发生的间质骨化生不同)。缺乏可识别的恶性上皮成分,是其与肉瘤样癌最主要的鉴别依据。



免疫组化检查:CD99、vimentin 一致性(+),多数 SMA(+),部分病例 desmin、S-100 和 EMA(+).极少数病例 CK(+).PLAP(-)。

【鉴别诊断】肉瘤样型尿路上皮癌:有可识别的恶性上皮成分。

(五) 恶性纤维组织细胞瘤

恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma, MFH)是一种由成纤维细胞和多形性细胞组成的有明显车辐状结构的恶性间叶肿瘤。MFH 是成人尿路系统第二常见的肉瘤,常发生于男性患者,发病年龄多为 40~70 岁。临床表现为血尿。膀胱 MFH 与发生在其他部位的 MFH 一样,具有侵袭性,局部复发和转移率高。

【诊断要点】肉眼观察:与膀胱其他肉瘤相似。多数体积大,但也有报道 1cm 大小的肿瘤。

镜下观察:在膀胱可以存在 MFH 的所有亚型,包括:炎症型、黏液型、车辐状-束状和多形性 MFH。

免疫组化检查:CK(-)、 α_1 -AT 和 CD68(+).

【鉴别诊断】①肉瘤样型尿路上皮癌:有可识别的恶性上皮成分,CK(+)、 α_1 -AT(-)、CD68(-);②反应性梭形细胞增生:缺乏 MFH 具有的细胞异型性。

三、腺性膀胱炎

腺性膀胱炎(cystitis glandularis)是一种常见的膀胱慢性增生性炎症性病变。与 Brunn 巢(von Brunn nests)及囊性膀胱炎(cystitis cystica)为相互连带的关系。常见于膀胱炎症性疾病以及良性和恶性肿瘤的周围,其本质为上皮化生现象。多发生于成年男性,年龄 34~78 岁。临床主要表现为尿频、尿急、尿痛和血尿。一旦病因和炎症被消除,病变可消退。

【诊断要点】肉眼观察:膀胱黏膜粗糙不平,甚至有不规则乳头状或息肉状突起,易误诊为膀胱肿瘤。

镜下观察:正常膀胱黏膜无腺体,在慢性炎症等各种刺激下,膀胱尿路上皮的基底细胞灶性增生,并向黏膜下呈花蕾延伸至固有膜,进而被周围的结缔组织包绕分割,形成多数与尿路上皮分离的实心上皮细胞巢,即 Brunn 巢(图 18-26)。Brunn 巢的细胞由分化好的尿路上皮组成,细胞与周围的基底膜垂直排列。有时上皮巢中心囊性变,若囊腔面被覆为移行上皮,称腺性膀胱炎或囊性膀胱炎;若腔面上皮化生为与肠黏膜相似的黏液柱状上皮,称肠型化生(或腺性化生和结肠性化生)。多数病例可见 Brunn 巢、囊性化及腺性化生同时存在。

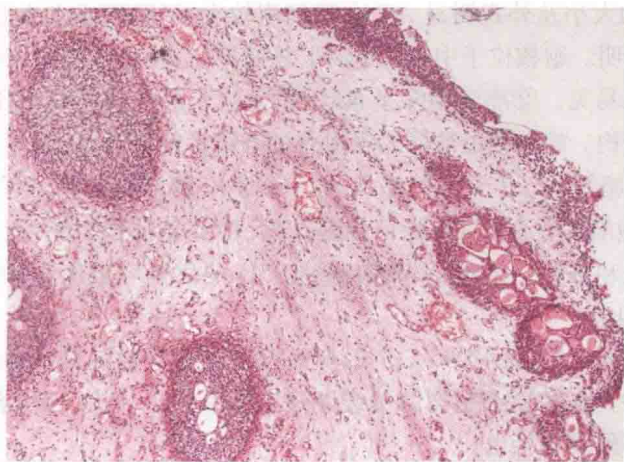


图 18-26 腺性膀胱炎
黏膜下水肿、炎症细胞浸润
和 Brunn 巢混合存在, Brunn
巢中心囊腔形成

免疫组化检查:CK7(+),但肠型化生 CDX2 和 CK20(+).

【鉴别诊断】内翻性乳头状瘤:有肿块形成,细胞巢索中心是尿路上皮,周边是栅栏状排列的底层细胞。内翻性乳头状瘤中出现分泌黏液的腺样结构实际上是腺性或囊性膀胱炎过度增生形成的。

(吴 强)

第十九章 男性生殖系统疾病

第一节 睾丸和附件

一、炎 症

(一) 结核

结核(tuberculosis)常由其他部位结核蔓延或血源感染引起,附睾结核多位于附睾尾部,睾丸结核多由附睾引起,受累部位肿胀、疼痛、部分有硬结。输精管受累时增粗、呈串珠状。镜下表现同其他部位。

(二) 流行性腮腺炎性睾丸炎

成年人患流行性腮腺炎时,约20%可伴发睾丸炎,称为流行性腮腺炎性睾丸炎(mumps orchitis),受累睾丸疼痛明显。急性期时,曲细精管管壁和管腔内、睾丸间质和白膜内有淋巴细胞、中性粒细胞和少量组织细胞等多种炎症细胞浸润,生殖细胞坏死、曲细精管可只见支持细胞。晚期,炎症细胞消失,曲细精管灶状硬化,生精细胞减少,可只残留支持细胞。少数病例可发生睾丸弥漫性纤维化。

二、生殖细胞肿瘤

(一) 精原细胞瘤

精原细胞瘤(seminoma)是最常见的睾丸肿瘤,常见于35~45岁的患者,50岁以上相对少见,儿童罕见。临床表现为睾丸肿大,伴有或不伴有睾丸疼痛,有些患者无症状。有的患者可出现血性精液。精原细胞瘤患者血清HCG和AFP均可轻度升高。

大体观,肿瘤通常灰白质硬、境界清楚,略呈分叶状,大小不等,最大者可达31cm。

【诊断要点】①肿瘤细胞与核的大小及外观明显一致。瘤细胞较大,呈圆形或多边形,细胞均匀一致,胞质丰富,富含糖原而透明。胞核位于中央,大而圆,核膜清楚,核染色质凝聚呈颗粒状,伴有一个或多个核仁,核分裂象易见。②瘤细胞多呈巢状、条索状或岛屿状排列,有时瘤细胞间缺乏黏附性而形成假腺管样结构。瘤细胞巢被薄的含血管的纤维性间隔分隔,偶尔可见纤维丰富的间隔。③常伴有淋巴细胞浸润,以T细胞系为主。④坏死和出血常见。⑤PLAP、CD117、D2-40阳性,约5%精原细胞瘤含有合体滋养层巨细胞,显示HCG胞质强阳性(图19-1)。

约1/4的病例可见上皮样细胞和多核巨细胞,形成肉芽肿。5%的病例可出现合体滋养层细胞分化,可发生广泛的钙化和骨化。

间变亚型精原细胞瘤占有精原细胞瘤的5%~15%,其特征是核分裂活性增加和核的多形性。间变性精原细胞瘤是否比经典性精原细胞瘤的侵袭性强尚有争议,一般认为肿瘤较大、伴有较多核分裂的肿瘤具有较强的侵袭性行为。

【鉴别诊断】

1. 胚胎性癌 癌细胞多形性、重叠,罕见淋巴细胞浸润和肉芽肿性反应,表达CD30和广谱CK。而精原细胞瘤肿瘤细胞形态一致,胞膜清楚,有淋巴细胞浸润和肉芽肿性反应,表达PLAP、CD117和D2-40。

2. 炎性病变 精原细胞瘤浸润性的淋巴细胞较多,尤其是在快速病理时要注意与炎性病变

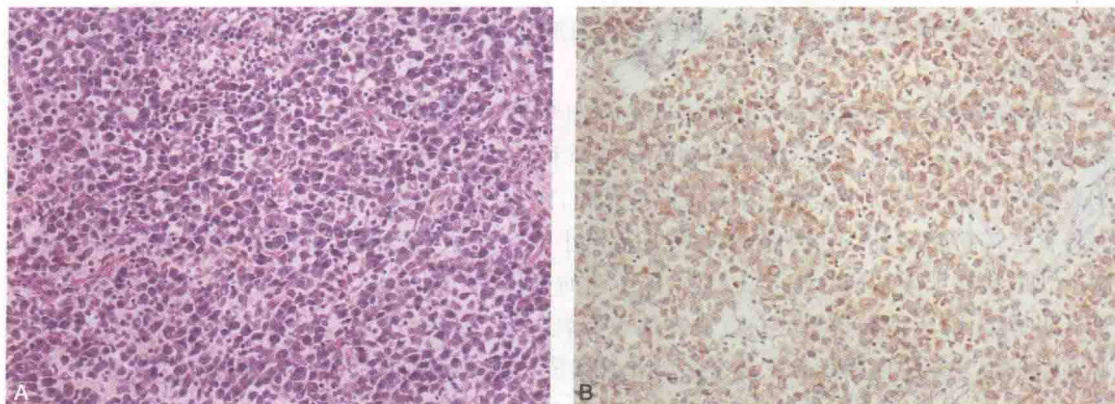


图 19-1 精原细胞瘤

A. 肿瘤细胞大小一致,圆形或多边形,肿瘤细胞间可见淋巴细胞浸润;B. 表达 PLAP

鉴别。充分取材、仔细寻找肿瘤细胞和 PLAP、CD117 和 D2-40 免疫标记可助鉴别。

3. 淋巴瘤 淋巴瘤表达相关标记,如 CD45、CD3 或 CD20 等。

(二) 胚胎性癌

胚胎性癌(embryonal carcinoma)是第二个最常见的睾丸生殖细胞肿瘤,常发生于 25~35 岁之间,40~50 岁以后非常罕见。在婴儿或儿童极少发生,有一例报道在 3 岁隐睾症患者睾丸内发生了胚胎性癌。一般为单侧发生,表现为睾丸无痛性肿大。偶尔伴有男性乳腺发育,血清 AFP 和 β -HCG 可能升高。偶有患者伴甲亢的表现。

大体观,肿瘤呈单侧性,以实性为主,质软,境界不清。可见广泛出血、坏死。

【诊断要点】①肿瘤呈巢状或片状排列,可见腺样裂隙或乳头状结构,常伴坏死。②肿瘤细胞呈明显多形性,细胞多边形,界限不清,胞质嗜双染。核大,位于中央,染色质呈泡状,含有一个或多个核仁,核分裂常见。③几乎所有肿瘤都可查见合体滋养细胞样肿瘤细胞或零散中间滋养层细胞。这些细胞可随机散在分布于整个肿瘤之中或聚集在肿瘤结节的边缘。④周围的血管淋巴管经常有癌浸润。⑤通常 CK 和 CD30 阳性(图 19-2)。

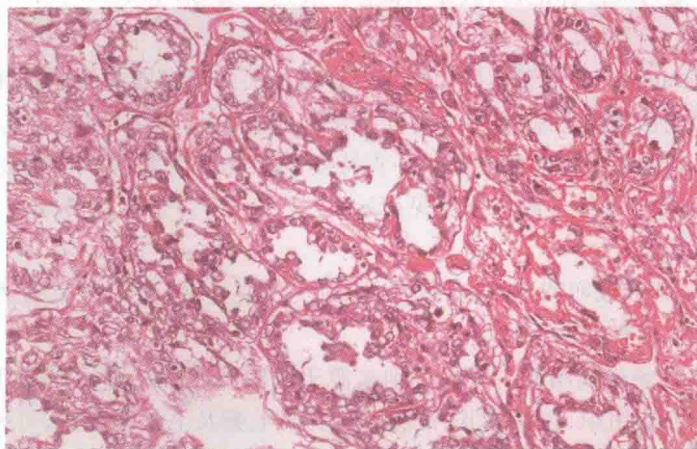


图 19-2 胚胎性癌
肿瘤细胞呈腺样、乳头状排列

(三) 卵黄囊瘤

卵黄囊瘤(yolk sac tumor)是最常见的儿童睾丸肿瘤,多见于 1~2 岁的儿童,在这个年龄组几乎全是单纯性卵黄囊瘤。第二个高发年龄组为青春期后,几乎总是混有其他肿瘤性生殖细胞



成分。患者表现为睾丸增大和血清 AFP 升高。

大体观,肿瘤境界不清,质软,实性,呈灰白或灰黄色;常有出血、坏死,部分呈囊性变,或呈黏液性改变。

【诊断要点】卵黄囊瘤显示几种不同的组织学结构,肿瘤通常以一种或两种成分为主,基本病变如下:①筛网状的微囊、疏松的黏液样基质和迷宫样的裂隙构成特征性的网状结构。微囊和裂隙内衬扁平、多边形细胞,伴有大的泡状核,内有一个或多个明显的核仁(图 19-3)。②胞质内外含抗淀粉酶的 PAS 阳性的嗜酸性玻璃样小体。这些小体内含有甲胎蛋白及 α_1 -抗胰蛋白酶。③最具特征的结构为假乳头结构,即所谓的 Schiller-Duval(S-D)小体,该小体中央为纤维血管乳头样结构,表面被覆单层立方或矮柱状及鞋钉样、核分裂活跃的上皮细胞。乳头状结构的普遍背景由复杂的迷路样分支及交通腔和管组成。④基底膜样物质,强嗜酸性, PAS 阳性,呈强折光性絮状、条索状或团块状物质,分布于瘤细胞或瘤巢外周及网状结构内。基底膜样物质、透明小体和 S-D 小体是卵黄囊瘤特征性的组织学形态。

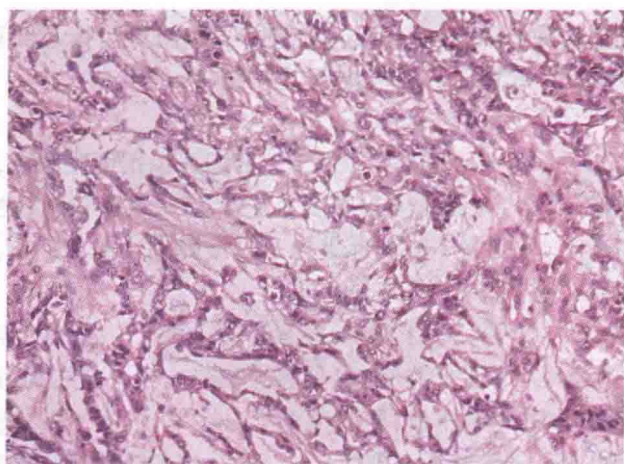


图 19-3 卵黄囊瘤
肿瘤细胞呈疏松网状、微囊状排列

AFP 是卵黄囊瘤特征性标记物,但并不特异。表达广谱 CK 和 PLAP, CD30 灶性阳性。

(四) 畸胎瘤

睾丸畸胎瘤(teratoma)的侵袭性行为与年龄直接相关。青春期前的成熟性畸胎瘤几乎总是良性。青春期后的成熟性畸胎瘤可呈侵袭性临床经过,发生转移时可能含有恶性生殖细胞肿瘤。在青春期前出现的成熟性畸胎瘤如果一直持续 40 年以后才切除,仍然表现为良性过程。

1. 成熟性畸胎瘤 单纯性畸胎瘤罕见,最常见于 1~20 岁。患者表现为睾丸逐渐肿大,伴有或不伴有睾丸疼痛。

大体观,肿瘤呈圆形或卵圆形,境界清楚,切面实性或囊性,囊内可充满透明角质或黏液样物质,有时可见骨质、软骨和脑组织。

【诊断要点】良性囊性畸胎瘤内可以见到来源于两胚层或三胚层的成熟性组织。①几乎全部病例均可见到外胚层组织,包括皮肤、汗腺、皮脂腺、毛囊及毛根鞘等;②可见中胚层组织如脂肪、平滑肌、骨和软骨等;③内胚层组织可为呼吸道上皮、胃肠道上皮和甲状腺等;④另外可见神经胶质、神经细胞和室管膜等神经组织结构。只有少数睾丸成熟性囊性畸胎瘤可发生恶性转化。

皮样囊肿为良性畸胎瘤,由充满角质的囊肿组成。镜下可见表皮和皮肤附件,如毛囊和皮脂腺,可有少量其他胚层成分。而表皮样囊肿囊内仅含鳞状上皮的表皮成分,不见皮肤附件。

2. 未成熟性畸胎瘤 未成熟性畸胎瘤含有数量不等的未成熟胚胎性成分,部分由未成熟的



神经组织构成,多为小圆形神经母细胞、神经上皮菊形团或原始神经管,混合以不同比例的成熟组织。在所有未成熟畸胎瘤的诊断中,最重要的是发现神经管。中胚层常可见富于细胞的梭形间叶细胞,常出现核分裂。另外可见排列疏松的黏液样间质伴灶性未成熟软骨、脂肪、骨样组织和横纹肌组织。

3. 伴有体细胞恶性成分的畸胎瘤 最常见的恶性成分各种类型的肉瘤,其中约一半是未分化肉瘤,其余大部分为横纹肌肉瘤或平滑肌肉瘤。恶性成分可以是癌,包括腺癌、鳞癌、神经内分泌癌、肝细胞癌等。

4. 混合型生殖细胞肿瘤 混合型生殖细胞肿瘤包括畸胎瘤和胚胎性癌、胚胎性癌和精原细胞瘤、畸胎瘤和胚胎性癌、精原细胞瘤,以及在极少数情况下的精原细胞瘤和卵黄囊瘤。诊断报告中要标出不同生殖细胞肿瘤所占的比例。

三、性索-间质细胞肿瘤

(一) 间质细胞瘤

间质细胞瘤(Leydig cell tumor)可发生于任何年龄,常为单侧性。成年人最常见的症状为睾丸肿大、性欲减退和乳腺发育,可导致男性不育。假性性早熟常见于儿童。恶性临床行为发生在大约10%的病例,转移是判断恶性的唯一标准。

大体观,肿瘤实性、质软,色黄或棕红,境界清楚,少数病例可见出血、坏死。

【诊断要点】①细胞呈弥漫片状,或小梁状和假滤泡样排列,其间被纤维性间质或薄壁血管分隔。②肿瘤细胞为大多角细胞,核圆形,有丰富嗜酸性或空泡状胞质。③核通常为圆形,伴有单个明显的核仁,可有核沟。核分裂少或没有。部分病例胞质可见具有诊断意义的Reinke结晶,亦可见脂褐素。④inhibin、calretinin和vimentin,S-100和CK均可阳性。

多数为良性,可能有10%左右为恶性,没有单独的指标能够区分良恶性。恶性肿瘤一般体积较大、可见边缘和血管浸润、坏死、核异型、核分裂增多、缺乏脂褐素。恶性间质细胞瘤常含有3个以上上述特征。

【鉴别诊断】

1. 肾上腺性腺综合征的多发性肿瘤 该病发生于双侧,细胞为多形性,伴有色素,纤维性间质透明变性。

2. 软斑病 胞质内有包涵体,累及曲细精管内。

(二) 支持细胞瘤

和间质细胞瘤相似,支持细胞瘤(Sertoli cell tumor)可发生于任何年龄,单侧性常见。常见症状为睾丸肿大和乳腺发育,假性性早熟常见于儿童。大约10%的病例为恶性。

大体观,境界清楚、灰白质实,均质状。

【诊断要点】①普通型Sertoli细胞瘤由均匀一致的细胞组成,排列成小管状、条索状及网状,细胞巢周围可见纤维间质。②硬化性Sertoli细胞瘤间质明显硬化、玻璃样变。③在高分化的肿瘤中,小管内衬均匀一致的立方形或柱状细胞。④但在低分化的肿瘤中,瘤细胞多形性明显,瘤细胞核大空泡状,核仁明显。可成片状排列,小管结构不明显。⑤表达CK、vimentin、inhibin、S-100和EMA,不表达PLAP、AFP和HCG。

【鉴别诊断】

1. 需要与良性支持细胞瘤鉴别的病变 支持细胞结节、间质细胞瘤和睾丸网的腺瘤。

2. 需要与恶性支持细胞瘤鉴别的肿瘤 经典型或精母细胞型精原细胞瘤、子宫内模样腺癌、恶性黑色素瘤等。

(三) 颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤(granular cell tumor)是睾丸最常见的非生殖细胞肿瘤,与卵巢颗粒细胞瘤一样,



分为幼年型和成年型。幼年型颗粒细胞瘤主要见于婴儿,一般呈良性过程。成年型颗粒细胞瘤有潜在恶性,肿瘤直径大于5cm是唯一与恶性相关的指征,而核分裂象、坏死、年龄和男性乳腺发育都无法预测肿瘤的良恶性行为。

幼年型颗粒细胞瘤多呈囊性或部分为实性。镜下细胞呈滤泡状、实性或混合性,滤泡大小不一,可以很大。滤泡内含有嗜碱性或嗜酸性液体。肿瘤细胞圆形、多角形,核深染,可有显著的核仁,缺少核沟,分裂象可显著。肿瘤细胞表达 vimentin、CK 和 S-100。

成年型颗粒细胞瘤少见,可有乳腺发育。大体观黄褐色、质硬、分叶状。镜下瘤细胞弥漫排列或呈岛状、梁状,分化较好者围绕腔隙排列成卵泡样结构或 Call-Exner 小体。瘤细胞体积较小,呈卵圆形,细胞核通常可查见核沟,呈“咖啡豆”样外观(图 19-4)。

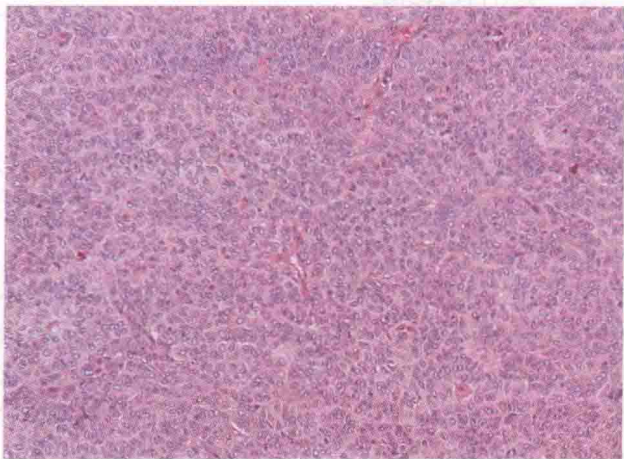


图 19-4 颗粒细胞瘤
肿瘤细胞弥漫性排列,可见核沟

肿瘤细胞表达 vimentin、SMA、inhibin 和 calretinin,灶性表达 CK。

(四) 纤维瘤-卵泡膜细胞瘤

睾丸纤维瘤-卵泡膜细胞瘤(tumor of thecoma/fibroma)为非常罕见的良性肿瘤,形态与卵巢的同类肿瘤相似,多数实际上为起源于睾丸性腺间质的纤维瘤。平均发病年龄为30岁左右。患者表现为睾丸肿大,预后良好。

大体观,肿瘤质硬,由于细胞富含脂质,切面色黄或灰白,界限清楚。无出血、坏死。

【诊断要点】①瘤细胞成束排列,短梭形,核卵圆,胞质呈空泡状。瘤细胞黄素化时,细胞大而圆,核圆居中。核分裂少见。②玻璃样变的胶原纤维可将瘤细胞分割成巢状。③vimentin、SMA 阳性,inhibin 和 CD99 阴性。

四、睾丸淋巴造血系统肿瘤

睾丸原发性淋巴瘤罕见,较常见于播散性淋巴瘤的晚期,约90%为B细胞淋巴瘤,包括弥漫性大B细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤和浆细胞瘤等。肿瘤细胞经常围绕曲细精管呈浸润性生长,曲细精管可透明变性和消失,生精功能可受破坏。间质可纤维化。白血病广泛播散时,可累及睾丸。

五、睾丸其他肿瘤和瘤样病变

(一) 腺瘤样瘤

腺瘤样瘤(adenomatoid tumor)是最常见的附睾肿瘤,被认为是来源于间皮的良性瘤。临床表现为附睾肿物。肿物体积小,大小约2cm,结节状,实性、灰白、质硬。镜下肿瘤无包膜,罕见情



况下,肿瘤可累及睾丸。呈小管状或大小不一的裂隙状,内衬分化良好的从立方到扁平的上皮,或形成上皮性实性条索(图 19-5)。间质可见平滑肌和增生的纤维组织。免疫组化 CK、EMA、vimentin、HBME-1 和 calretinin 阳性。

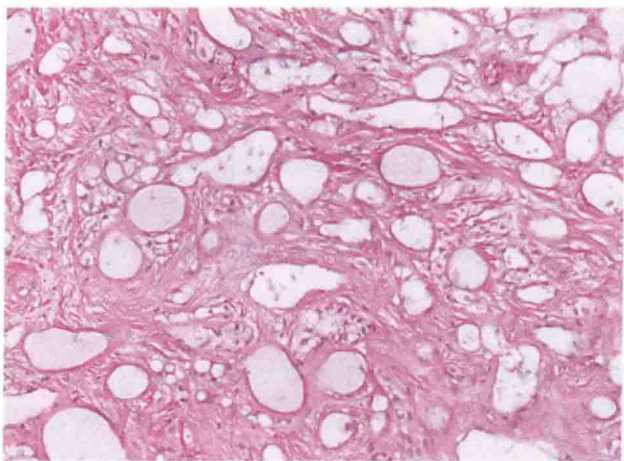


图 19-5 腺瘤样瘤
肿瘤细胞呈裂隙样排列

(二) 良性间皮瘤

良性间皮瘤(benign mesothelioma)少见,多见于 20~30 岁的年轻人。大体呈囊性,多房,内表面见多个小的结节或颗粒。镜下见被覆单层扁平或立方上皮的乳头,细胞分化良好,乳头可见纤维血管轴心。预后良好。

(三) 恶性间皮瘤

睾丸恶性间皮瘤(malignant mesothelioma)来源于睾丸鞘膜。可在疝气修补或睾丸积水时偶然发现,或在睾丸表面触及,有时呈多个结节,临床可伴有疼痛。多数为恶性,类似于腹腔的间皮瘤,偶尔与接触石棉有关。可发生于任何年龄,具有广泛分化程度和侵袭性生物学行为,可转移至腹股沟、腹膜后、腹腔、肺、纵隔、骨和脑。

大体观,在睾丸鞘膜表面见白膜增厚,表面见多个结节或赘生物,并伴有睾丸积水。侵及附睾和精索时,可见实性灰白结节。

【诊断要点】①多数为纯粹上皮组成,呈乳头状、腺泡状,或形成实性巢索,细胞质丰富嗜酸;②其他则呈双向分化,可见数量不等的梭形细胞或肉瘤样细胞;③支持恶性间皮瘤的指征是深部浸润、细胞异型和坏死;④CK、EMA、vimentin、calretinin 阳性。

(四) 横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是儿童最常见的肉瘤,60%发生在 20 岁以前。多数发生于精索和睾丸周围,患者表现为阴囊肿物。

【诊断要点】①组织学类型为胚胎性横纹肌肉瘤,可见富于细胞区和黏液样区域。细胞为原始的肌母细胞样细胞,某些细胞具有强嗜酸性胞质,其中可见有横纹的带状细胞和奇异的“蝌蚪”细胞。②可见梭形细胞亚型胚胎性横纹肌肉瘤,预后好于典型的横纹肌肉瘤。③desmin、myogenin、MyoD1、vimentin 阳性。

(五) 其他肿瘤

良性软组织肿瘤包括平滑肌瘤、脂肪瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、血管瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、血管肌成纤维细胞瘤和富于细胞性血管纤维瘤,均可发生于睾丸。

肉瘤除了横纹肌肉瘤以外,其次为平滑肌肉瘤和脂肪肉瘤。发生于睾丸周围的其他软组织肉瘤包括纤维肉瘤、血管肉瘤、Kaposi 肉瘤、所谓的恶性纤维组织细胞瘤、恶性孤立性纤维性肿



瘤以及恶性横纹肌样瘤均有报道。

第二节 前列腺

一、前列腺炎

(一) 慢性前列腺炎

慢性前列腺炎 (chronic prostatitis) 包括慢性细菌性前列腺炎和非细菌性前列腺炎,后者更常见。慢性细菌性前列腺炎常由前列腺结节状增生或结石压迫尿道导致的细菌入侵、泌尿道反复感染 (主要是大肠杆菌) 等因素引起。慢性非细菌性前列腺炎病因不明、起病隐匿,在尿液和前列腺液中往往找不到细菌,经常反复发作。

【诊断要点】①在前列腺导管和腺上皮周围可见淋巴细胞、单核细胞和浆细胞等慢性炎症细胞浸润;②腺上皮可萎缩、化生或增生;③化生或修复性再生的腺上皮可能出现反应性非典型性改变,应注意与前列腺上皮内瘤变鉴别;④本病有时可伴纤维结缔组织增生。

(二) 结核性前列腺炎

结核性前列腺炎 (tuberculous prostatitis) 常继发于肺结核或泌尿生殖系等部位的结核,很少在前列腺孤立发生。组织学同其他部位结核。

(三) 黄色肉芽肿性前列腺炎

黄色肉芽肿性前列腺炎 (xanthogranulomatous prostatitis) 可在经尿道电切或活检的前列腺组织内意外发现,又称黄色瘤,见于老年人。镜下,胞质因富含脂质而呈泡沫状,组织细胞呈成片、成簇状排列,伴有炎症细胞浸润。当炎症细胞浸润不明显时,注意与肾上腺样型前列腺癌鉴别,癌细胞可见明显核仁、腺样排列、CD68(-)、CK(+),而黄色肉芽肿性前列腺炎呈片状排列、CD68(+)、CK(-)。

二、良性前列腺病变

(一) 良性前列腺增生

良性前列腺增生 (benign prostatic hypertrophy) 包括前列腺结节状增生、萎缩后增生、基底细胞增生等,习惯上把结节状前列腺增生当作良性前列腺增生。

结节状前列腺增生是由于前列腺上皮和间质过度增生而引起的前列腺结节状增大,可能与老年人性激素代谢失衡有关。发病率随年龄递增,高峰年龄是 60~69 岁,80 岁以上的老年人大约有 75% 发生不同程度的前列腺增生。

结节状前列腺增生导致排尿困难和前列腺肿大,前者包括尿频、尿急、尿流变细和尿流中断等,血清 PSA 水平可升高。主要累及移行区,少数累及外周区。

大体观,病变为大小不一的结节,结节直径几毫米到数厘米不等,有时结节不明显,呈弥漫性增生。增生的结节与周围组织交界面形成了“外科包裹”,使增生的结节容易分离。结节退变时可出现钙化或梗死。以上皮增生为主时,因腺腔扩张导致前列腺肉眼呈海绵状,可见乳汁样液体溢出。以纤维肌性间质增生为主时,结节呈灰白色、编织状。

【诊断要点】分型:①纤维肌腺瘤样型:是腺体、平滑肌和纤维组织同时增生形成的混合性增生结节,最常见;②腺瘤样型:以腺体增生为特点的上皮增生性结节 (图 19-6);③纤维肌型:以纤维组织和平滑肌增生为主;④肌型:以平滑肌增生为主,见不到腺体,注意与平滑肌瘤鉴别;⑤纤维血管型:以纤维组织和小血管增生为主。增生的上皮可以是高柱状伴分泌、乳头状突入腺腔,也可以是低矮的立方上皮、腺腔内可见淀粉样小体。增生的结节可伴有基底细胞增生、腺瘤样增生、筛状增生、萎缩后增生和硬化性腺病等。穿刺活检一般穿刺到外周区,很少穿刺到移

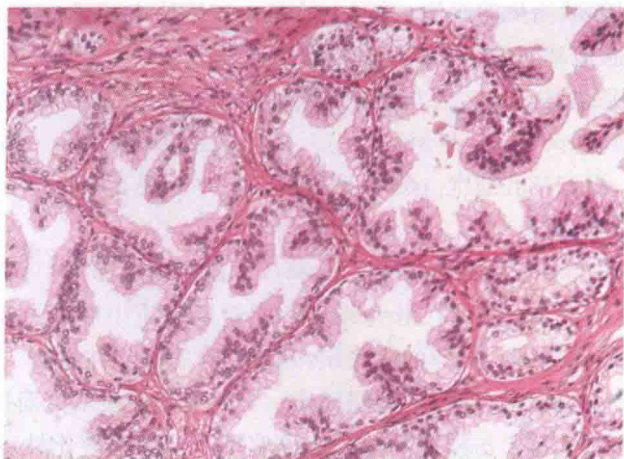


图 19-6 良性前列腺增生
前列腺腺体增生

行区。

继发生改变:良性结节状增生常伴慢性炎症细胞浸润,当导管破裂、内容物外溢时可出现肉芽肿性改变,也可出现灶状钙化。增生的上皮细胞可出现尿路上皮、鳞状上皮、嗜酸细胞或黏液细胞化生,腺上皮可变扁、腺腔扩大或呈囊性变,腺上皮也可以出现灶性基底细胞增生。

免疫组化:分泌细胞 PSA 和 PAP 呈胞质弥漫性强阳性,CEA 在腔缘呈阳性。分泌细胞和基底细胞均表达广谱 CK 和低分子量 CK。基底细胞表达高分子量角蛋白(34 β E12,胞质阳性)、p63(核阳性)。

【鉴别诊断】良性结节状增生伴各型上皮增生时需要与前列腺癌鉴别,详见本节瘤样病变部分。增生时产生的新腺泡基底细胞层可不完整或完全缺如;囊性扩张时基底细胞层也不明显,这时要参考形态学来与癌鉴别。

(二) 前列腺萎缩性病变

前列腺萎缩性病变(prostatic atrophic lesion)主要包括萎缩和萎缩后增生。

1. 前列腺萎缩 好发于外周带,镜下表现为间质硬化,腺上皮萎缩、胞质减少、核浓缩、核仁不明显,腺腔囊性扩张,基底细胞存在但可能不连续(图 19-7)。

2. 萎缩后增生 见于 2%~3% 活检组织中,可见于各区,但好发于外周区。

【诊断要点】①在前列腺小叶萎缩和间质硬化的背景下,有一个或几个萎缩的囊性扩张导

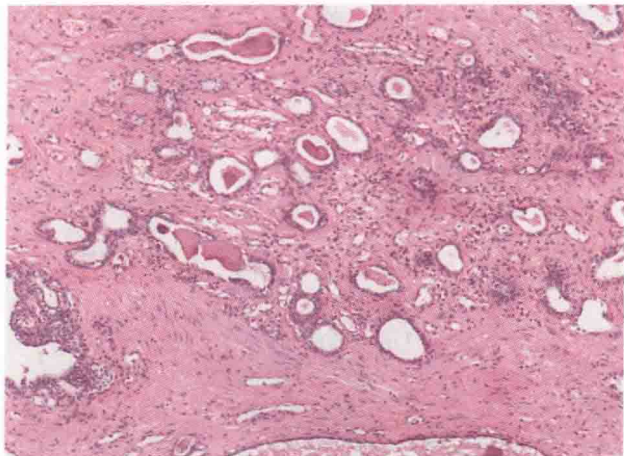


图 19-7 前列腺萎缩
前列腺腺腔呈囊性扩张,腺上皮萎缩



管,萎缩小叶周边可见簇状增生的腺泡;②增生的腺上皮胞质中等量,腔缘有分泌小簇,细胞核增大,偶见大核仁;③腺泡基底细胞存在但是经常不连续。

【鉴别诊断】前列腺萎缩后增生要与高分化前列腺癌鉴别,萎缩后增生的腺泡不呈浸润性或融合性生长,有基底细胞[p63(+),34βE12(+)],腺上皮细胞呈良性,一般没有大核仁;而癌呈浸润性或融合性生长,没有基底细胞[p63(-),34βE12(-)],腺上皮有异型性。

(三) 前列腺硬化性腺病

前列腺硬化性腺病(prostatic sclerosing adenosis)可在前列腺标本中偶然发现。镜下呈单灶或多灶性,每个病灶一般在2mm以内,增生的纤维-平滑肌间质中可见中等大小的小腺泡,细胞核无异型、无大核仁,腺泡周围有增厚的基底膜,颇似乳腺的硬化性腺病。有时在纤维性间质中小腺泡可扩张,腺上皮变扁,形态学类似腺瘤样瘤。当腺泡因间质增生而被挤压呈条索状、小簇状甚至单个细胞时,形态学需要与浸润性前列腺癌鉴别。前列腺硬化性腺病时,基底细胞存在但是可能不明显,免疫组化S-100(+)可辅助诊断。

(四) 前列腺尿道息肉

前列腺尿道息肉(prostatic urethral polyp)又称乳头状增生,大多见于成年男性的尿道前列腺部,血尿是最常见的症状。膀胱镜下,病变呈孤立性或广泛性散在的小乳头状,形成天鹅绒状被覆在膀胱黏膜表面。显微镜下,乳头结构为纤细的纤维血管轴心被覆前列腺腺泡上皮,腺上皮核小,圆形或卵圆形,无明显核仁,位于基底;胞质丰富,透明或弱嗜酸性,位于细胞顶端;免疫组化PSA(+).少数情况下前列腺上皮内可混有残余的尿路上皮。

诊断本病时要警惕上皮下方是否伴有腺泡型的前列腺腺癌,同时要注意与膀胱或输尿管高分化的乳头状腺癌鉴别。

(五) 基底细胞增生

基底细胞增生(basal cell hypertrophy)好发于移行区,伴发于良性结节状增生。

【诊断要点】①腺泡基底细胞增生为两层以上,细胞较小,胞质较少,大小一致,核仁小,核分裂象罕见。②分两种情况,一种是不完全性基底细胞增生,即基底细胞增生呈偏心性或围绕腺泡四周,腔面分泌上皮存在(图19-8);另一种是完全性基底细胞增生,即基底细胞增生呈实性或筛状,胞质常透亮,分泌上皮可消失。③基底细胞增生可累及少数腺泡或整个小叶,也可累及更大范围。④病变周围常有纤维组织增生或硬化。

【鉴别诊断】本病要注意与筛状前列腺癌或筛状上皮内瘤变鉴别。基底细胞增生的细胞无异型,34βE12(+);筛状癌的癌细胞可见异型性,核仁明显,34βE12(-);筛状上皮内瘤变仅少量

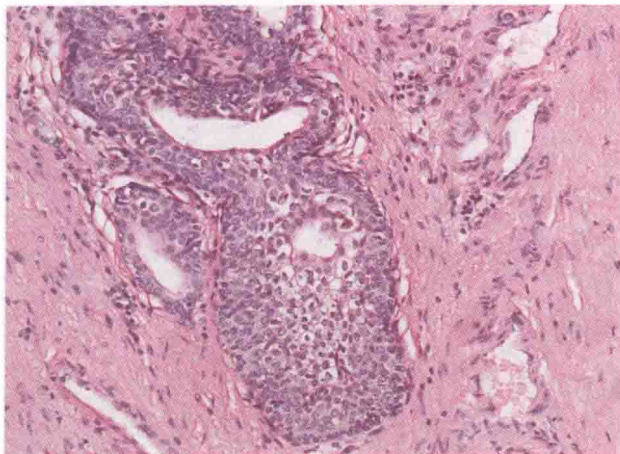


图19-8 基底细胞增生
前列腺基底细胞呈偏心性、实性增生



细胞 34 β E12(+),核仁增大。

(六) 鳞状上皮化生

在梗死灶周围、炎症、去势或放疗后,前列腺腺泡和导管上皮化生为鳞状上皮,在腺泡或导管腔内可见鳞状细胞团。鳞状上皮化生的细胞胞质透明或嗜酸、胞核皱缩深染、很少角化。

【鉴别诊断】鳞状上皮化生(squamous metaplasia)应与鳞癌或腺鳞癌鉴别。鳞状上皮化生无浸润性生长和细胞非典型性,而鳞癌浸润性生长、非典型性明显、一般不伴梗死灶。

三、前列腺肿瘤

(一) 前列腺上皮内瘤变

前列腺上皮内瘤变(prostatic intraepithelial neoplasm, PIN)类似于宫颈的 CIN,分为低级别和高级别,低级别 PIN 本质是反应性或修复性不典型改变,与癌发生无关。而高级别 PIN(high grade prostatic intraepithelial neoplasm, HGPIN)可见于血清 PSA 升高的病例,常与癌伴发,是前列腺浸润癌的前驱病变。

【诊断要点】前列腺腺泡或导管被覆上皮细胞呈一致性增大和核/质比增加,染色质不规则而染色过深,核浆透亮;核仁明显,呈紫红色,有一个或多个核仁;基底细胞存在,连续或不连续。检查细胞非典型性时,首先要观察靠近基底层的周边细胞,因为增生的分泌细胞有从周边向中央逐渐成熟的倾向(图 19-9)。

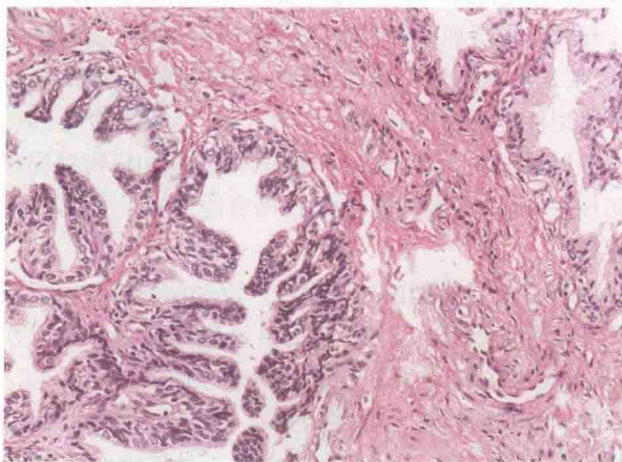


图 19-9 前列腺上皮内瘤变
前列腺上皮细胞增生,异型性明显

HGPIN 有四种结构形式,包括簇状型、微乳头型、筛状型和平坦型,偶尔还可出现上皮弧、罗马桥等形态。各种结构经常混合存在。①簇状型:复层分泌上皮呈簇状突入腺腔,可多达 5 层,内无间质。②微乳头型:细长的上皮性乳头长短不一,突入腺腔,有纤维血管轴心,但有时可能看不到。③筛状型:分泌上皮在腺腔内增生形成复杂的筛状结构,周边细胞到中心细胞有逐渐成熟的倾向,一般没有坏死。筛孔不规则,不像筛状癌那样圆整。④平坦型:分泌上皮仅 1~2 层,但细胞有非典型性,腔缘平坦。

免疫组化:34 β E12 和 p63 可确定基底细胞的存在。CgA 和 Syn 的表达证实 HGPIN 中有灶性神经内分泌细胞的存在。当 HGPIN 中 AMACR 呈强阳性时,后续前列腺活检中检测出癌的概率较高;而且 AMACR 阳性的 HGPIN 通常邻近癌灶,这对确定下一次的活检部位有指导意义。

【鉴别诊断】

1. 与前列腺筛状癌鉴别 筛状癌没有基底细胞[34 β E12(-)、p63(-)],核异型性分别广泛,形态较一致,筛状结构可融合、可包绕神经,筛状结构中可有灶性坏死。筛状型 HGPIN 基底



细胞存在[34 β E12(+)、p63(+)],分泌细胞有从周边向中央部成熟的倾向,一般没有坏死。

2. 与导管型前列腺癌鉴别 导管癌一般累及尿道前列腺部及精阜,而微乳头型及筛状型 HGPIN 一般累及前列腺外周带。导管癌细胞的多形性比 HGPIN 更明显,有明显的大核仁,核分裂多见。乳头状及筛状结构更广泛、更不规则,有纤维血管轴心。

3. 尿路上皮癌累及前列腺 尿路上皮癌细胞呈实性,中心部常有坏死,一般没有 HGPIN 中的簇状、筛状结构。癌细胞胞质嗜酸、较浓稠,形态学类似鳞癌,癌细胞非典型性明显,核分裂易见。尿路上皮癌中 PSA(-)、34 β E12(+),而 HGPIN 中 PSA(+),34 β E12 部分(+).

4. 前列腺结节状增生中的乳头状及筛状增生 无明显细胞非典型性和核增大。

5. 前列腺基底细胞增生 增生的基底细胞 34 β E12(+)、p63(+),HGPIN 仅基底细胞 34 β E12(+)、p63(+).基底细胞增生常发生于小型到中型腺泡,有时可伴黏液样间质,而 HGPIN 则常累及中型或大型腺泡。

(二) 前列腺腺癌

前列腺腺癌(prostatic adenocarcinoma)好发于老年人前列腺外周带,是前列腺最常见的恶性肿瘤。临床上常出现下尿路梗阻症状,肛门指诊可触及肿块,血清 PSA 常升高。

大体可见单发或多发,切面灰白/灰黄色,无包膜,质硬。

【诊断要点】癌细胞可排列成腺泡状、筛状、乳头状或实性,腺体之间可发生融合。胞质可淡染或泡沫状,可轻度嗜碱、嗜酸或空泡状,也可呈颗粒状(图 19-10)。

腺泡腺癌基本的诊断标准包括浸润性生长、腺体结构异常、缺乏基底细胞和核非典型性。

①浸润性生长:包括浸润间质、平滑肌、神经周围、血管或淋巴管。②腺体结构异常是指腺体形态及大小不规则,腔内缘缺乏正常的乳头状结构,缺乏基底细胞,腺腔中可出现类晶体、酸性黏液或胶原小结。③核非典型性是指细胞核增大且不规则,核质比增高,染色质增粗,靠近核膜,有一个或多个明显的大核仁(图 19-10)。部分细胞核深染、结构模糊呈煤球状。应该注意的是,在同一种前列腺腺癌切片中,可以没有细胞核的非典型性或者没有大核仁,此时要结合腺体结构和生长方式等综合分析。

Gleason 分级:Gleason 分级是目前国内外应用最广泛的前列腺腺癌分级系统,能较好地预测患者的预后。根据腺体分化程度划分为 5 级,包括主要和次要两种生长方式,主要生长方式是指占优势的 growth 方式,次要生长方式是指不是主要成分、但至少占 5% 以上。Gleason 评分以两种评分相加,以此作为判断预后的标准。①1 级:少见。境界清楚,由圆形癌性腺泡组成。腺泡形态均一,轮廓及腔面圆整,间距均匀,部分腺腔内可见类晶体或少量酸性黏液。癌细胞胞膜清楚,胞质透亮或淡染,核及核仁中等大小。穿刺活检中一般不诊断为 1 级。②2 级:缺乏明确境界,腺泡间距不等,其他与 1 级相似。③3 级:最常见。肿瘤边缘不规则,腺泡可大、可小,可呈乳头状。腺泡大小不一,常相差 2 倍以上。腺泡间距常大于一个腺泡,彼此不融合(图 19-11)。④4 级:腺泡融合,癌巢边缘不整齐,癌细胞可为嗜碱性或者是胞质透亮的大细胞(图 19-12)。⑤5 级:癌组织呈片状或实性细胞团,杂乱分布,边缘不整齐。形态学可像乳腺粉刺癌一样中心有坏死灶,也可弥漫性小细胞或间变型癌,只有少量分散的腺腔。印戒细胞癌也包括在内(图 19-13)。

组织学变异型:通常伴发于典型的腺泡腺癌之中。当变异成分很少时,应根据普通腺癌成分进行 Gleason 分级。对于少数以变异型为主的病例,是否进行 Gleason 分级仍存在争议。

(1) 萎缩型:本型癌细胞缺乏胞质,较少见,要注意与良性萎缩鉴别。两者的主要鉴别要点包括:①个别癌性萎缩性腺体可在良性腺体之间浸润性生长,而良性萎缩呈小叶状,可发生萎缩后增生(即中心是扩张的萎缩性腺体,周围是丛状的小腺体);②良性萎缩可伴有纤维组织增生,而癌性腺体没有;③萎缩型前列腺腺癌癌细胞有明显的非典型性,有的有巨大的嗜酸性核仁,而良性萎缩没有;④邻近组织如果有典型的前列腺腺癌将有助于确定萎缩性腺体的性质。

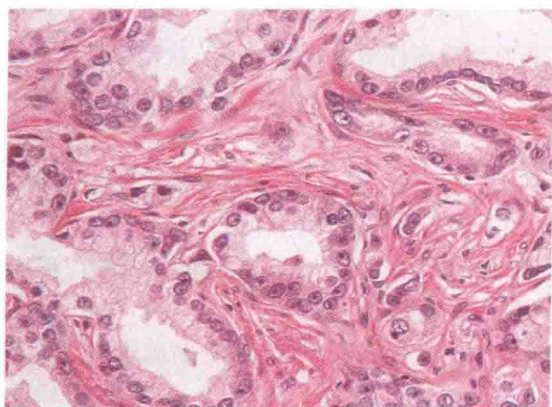


图 19-10 前列腺腺癌
癌细胞核质比增高、核仁明显



图 19-11 前列腺腺癌
Gleason 3 级,癌细胞腺样排列,彼此不融合

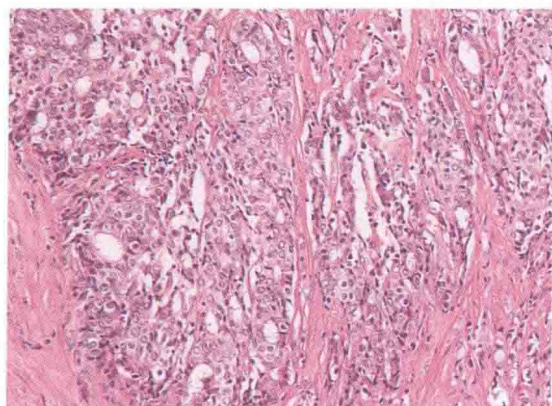


图 19-12 前列腺腺癌
Gleason 4 级,癌细胞筛状排列

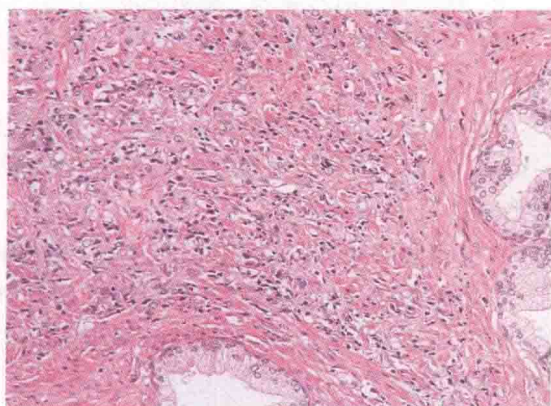


图 19-13 前列腺腺癌
Gleason 5 级,癌细胞条索状排列

(2) 假增生型:腺体较大,紧密排列在一起,癌细胞向腺腔内呈乳头状突起,具有分支,细胞核有明显的非典型性。

(3) 泡沫状腺体型:常与典型的前列腺腺癌并存。癌细胞胞质丰富,呈泡沫状,类似于黄色瘤细胞的胞质。细胞核圆形,小而深浓染。腺体密集排列,浸润性生长,腺腔内可见深粉染的分泌物。

(4) 胶样及印戒细胞型:少见。胶样癌镜下为黏液性间质,周围是含杯状细胞的高柱状细胞,细胞核有不同程度的异型性,要注意与非前列腺源的黏液性肿瘤鉴别。

(5) 嗜酸细胞型:少见。癌细胞较大,胞质含嗜酸性颗粒。有个别病例报道该型 Gleason 评分高。

(6) 淋巴上皮瘤样型:癌细胞呈合体性,伴大量的淋巴细胞浸润。

(7) 肉瘤样型(癌肉瘤):罕见。由恶性上皮性成分和恶性间叶成分组成。腺性成分 Gleason 评分高低不等,间叶成分经常为增生的梭形细胞,也可为骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤等。

免疫组化:癌组织表达 P504S 和 PSA,不表达基底细胞标记 34 β E12 和 p63。

【鉴别诊断】高分化前列腺腺癌的鉴别如下:

1. HGPIN 大腺泡型及筛状癌应与 HGPIN 鉴别,HGPIN 表达基底细胞标记 34 β E12 和 p63,而癌不表达基底细胞标记。

2. 含有透明细胞的前列腺腺癌与透明细胞良性病变 癌细胞核有异型性和大核仁,不表达



基底细胞标记 34 β E12 和 p63, 良性病变则不然。

3. 小腺泡前列腺腺癌与非典型腺瘤样增生 非典型腺瘤样增生好发于结节状增生灶旁, 与旁边的大腺泡有过渡, 其上皮细胞没有明显的大核仁, 基底细胞存在, 腺腔内没有嗜碱性黏液, 这些都与小腺泡前列腺腺癌不同。

4. 萎缩型前列腺腺癌与萎缩后增生 前者腺泡扩张, 被覆上皮低矮, 没有基底层, 至少有部分肿瘤细胞核大、核仁明显, 腺腔内可见蓝染黏液。这些特征均不见于后者。

5. 硬化性腺病与前列腺癌 前者为排列不规则的小腺泡, 常位于结节状增生灶旁边, 其基底层存在, 有时可化生为表达 S-100 的肌上皮细胞, 腺上皮无大核仁。

6. 筛状增生 增生的腺上皮胞质常透明, 核小, 核仁不明显, 周边基底细胞存在, 表达 34 β E12 和 p63。

7. 基底细胞增生 增生的基底细胞没有明显异型性, 34 β E12 和 p63 阳性。

8. 鳞状细胞化生 可见于梗死灶周围, 无异型性, 可见细胞间桥。

9. 黄色瘤性前列腺炎 胞质泡沫状, CK(-), CD68(+).

10. 正常精囊、射精管与前列腺癌 精囊上皮细胞胞质丰富, 含有粗大的棕褐色色素颗粒, 不表达 PSA。

11. 尿路上皮癌 缺乏腺样分化, 核分裂和肿瘤坏死常见, PSA 和 PAP 阴性。

12. 尿路上皮增生 增生的尿路上皮呈卵圆形至梭形, 与腺腔垂直, 常有纵向的核沟和不明显的核仁, 无明显异型性。

13. 直肠、膀胱、Cowper 腺的转移癌 临床病史有助鉴别, PSA 和 PAP 阴性。

14. 膀胱或胃的转移性印戒细胞癌 临床病史有帮助, PSA 和 PAP 阴性。

15. 印戒细胞样改变 见于间质细胞和淋巴细胞, 最常见于 TURP 标本中, 是由于透热疗法或损伤导致。

(三) 导管腺癌

导管腺癌(duct adenocarcinoma)常伴发于典型的腺泡型癌, 呈乳头状或筛状型, 乳头状结构常常分支复杂, 筛状型中心常有坏死灶, 像粉刺癌。

(四) 尿路上皮癌

尿路上皮癌(urothelial cell carcinoma)可以原发于前列腺导管, 之后侵犯前列腺间质。更常见的是继发于前列腺尿道部或膀胱。

(五) 鳞状细胞癌与腺鳞癌

鳞状细胞癌与腺鳞癌(squamous and adenosquamous carcinoma)少见, 血清 PSA 可不升高。大多来自尿道周围的前列腺导管, 形态学与其他器官的同型肿瘤相同。腺泡成分 PSA(+), 鳞状成分 PSA 阴阳不定, 34 β E12 可(+). 注意与侵及前列腺的膀胱鳞癌和腺泡鳞状细胞化生鉴别。

(六) 基底细胞癌

基底细胞癌(basal cell carcinoma)为低度恶性潜能的肿瘤, 浸润性生长, 可转移, 血清 PSA 不升高。形态可呈囊性腺样或基底细胞样, 前者与涎腺的同型肿瘤相似, 后者周边细胞呈栅栏状排列。此型 34 β E12(+).

(七) 神经内分泌癌

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma)形态学范围从类癌样到小细胞癌, 可伴发典型的腺泡型前列腺腺癌。癌细胞表达 CgA 和 Syn, 要注意与淋巴瘤、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤和低分化癌鉴别。

(八) 前列腺间叶源性肿瘤

平滑肌肉瘤在成人的前列腺肉瘤中最为常见, 平均大小为 5cm。镜下肿瘤细胞具有中度到重度非典型性, 免疫组化特点同其他部位。肿瘤局部切除后, 临床上常多次复发。横纹肌肉瘤



可发生于幼儿至年轻成人。前列腺也可发生多种其他间叶源性肿瘤。

第三节 阴 茎

一、尖锐湿疣

尖锐湿疣(condyloma acuminatum)一般由低危 HPV6 和 HPV11 型感染引起,在阴茎的好发部位依次为龟头、包皮、尿道口和阴茎体。大体呈小斑片状、乳头状或菜花状。

【诊断要点】鳞状上皮乳头状增生,细胞轻度异型,内见挖空细胞,可出现角化亢进和角化不全,间质内可见炎症细胞浸润。年龄较大、病变较久者可发生巨大尖锐湿疣,一般大于 5cm。

二、阴茎上皮内瘤变

阴茎上皮内瘤变(penile intraepithelial neoplasia)分为 I、II、III 级。肉眼特征为孤立或多灶性的疹或斑片状病损,病变轻时可表现为白斑。形态学表现为细胞极性紊乱、核的非典型性和上皮成熟障碍, I 级异型细胞占上皮层的下 1/3, II 级占下 2/3, III 级占全层。

三、鳞状细胞癌

阴茎的鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)有三种生长方式,分别为表浅浸润而水平生长、表浅浸润而垂直生长、深部浸润而多中心生长。肿瘤平均直径为 3~4cm,表面可以平坦、溃疡或外生性,切面灰白、质脆。

【诊断要点】①以中分化癌最常见,高分化和低分化癌均少见。②肿瘤浸润间质,上皮基底界限不规则,呈指状。浅表的肿瘤多为高分化癌,而浸润较深的多为低分化癌,低分化癌中可出现单个细胞坏死、粉刺样坏死及较多的核分裂。③深部浸润癌的部分区域可为梭形细胞、多形细胞、巨细胞、基底样细胞、透明细胞或棘层松解细胞。④肿瘤浸润固有膜或尿道海绵体时,既可以是单个细胞,也可以是小巢状、索条状或大片状的肿瘤细胞。

鳞癌变型

1. 湿疣样癌 肉眼呈菜花样。镜下表现为鳞状上皮呈树枝状乳头瘤样增生伴表层的过度角化和角化不全,纤维血管轴心纤细,肿瘤细胞有轻-中度非典型性,可见挖空细胞。肿瘤可浸润深部,与间质的界面经常不规则。有些病例有 HPV16 型或 HPV6 型感染。

2. 乳头状癌 外生的肿物,灰白、质硬。镜下表现为不规则的复杂性乳头,可有纤维血管轴心,分化高,伴过度角化。癌不规则浸润下方的间质。本型与 HPV 无关。

3. 疣状癌 呈外生性,灰白色。镜下为长短不一的乳头状病变,分化高,缺乏显著的细胞学非典型性、核分裂和浸润性生长,常伴棘皮症和过度角化。基底清楚,呈特征性的广基球根状浸润(图 19-14)。生长缓慢,可局部复发,但不转移。一般认为本型与

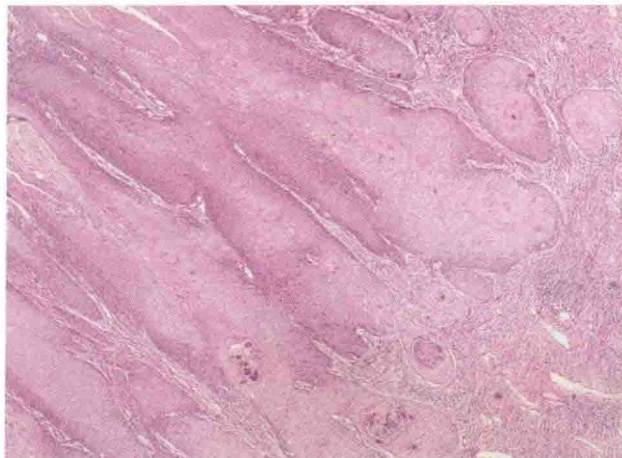


图 19-14 疣状癌

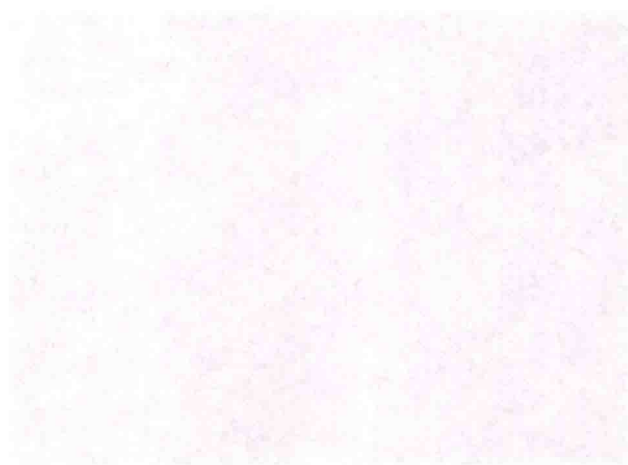
癌细胞呈乳头状排列,基底清楚,呈广基球根状



HPV 无关。

4. 基底样癌 肉眼表现为扁平或有溃疡的肿块,质硬。镜下癌细胞呈巢状,常有粉刺样坏死。癌巢周围偶见栅栏状排列,中央可见突然发生的角化。癌细胞小,胞质少,核深染,核分裂活跃。肿瘤常浸润到相邻组织和腹股沟淋巴结,死亡率高。本病注意与基底细胞癌鉴别,后者惰性,常位于阴茎表面,转移概率小。

(周庚寅)



第二十章 女性生殖系统疾病

第一节 外 阴

一、尖锐湿疣

尖锐湿疣(condyloma acuminatum)是由人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引起的皮肤和黏膜良性增生性疾病。导致尖锐湿疣最多见的是 HPV6、HPV11 亚型。尖锐湿疣好发于外阴、阴道、宫颈和肛周。患者局部瘙痒,分泌物增多,肉眼观呈细乳头状、毛刷状突起,多发性或片状融合。

【诊断要点】大体分为:①细颗粒型:表面粗糙呈细颗粒状;②斑块型:为稍隆起的扁平斑块或丘疹;③乳头或菜花型:呈现鸡冠状或小而柔软、尖锐的突起。镜检:①鳞状上皮呈外生或内翻性乳头状增生。②可有角化过度和角化不全,棘细胞层和旁基底细胞增生。③棘层内见挖空细胞(koilocyte),位于棘层中上部,多群集,也可散在;细胞和胞核体积大,有轻度异型,核型不规则,核深染,核膜凹凸不平;核周胞质空淡,有空晕(图 20-1)。④真皮层血管扩张、上移,伴有数量不等的炎症细胞浸润。

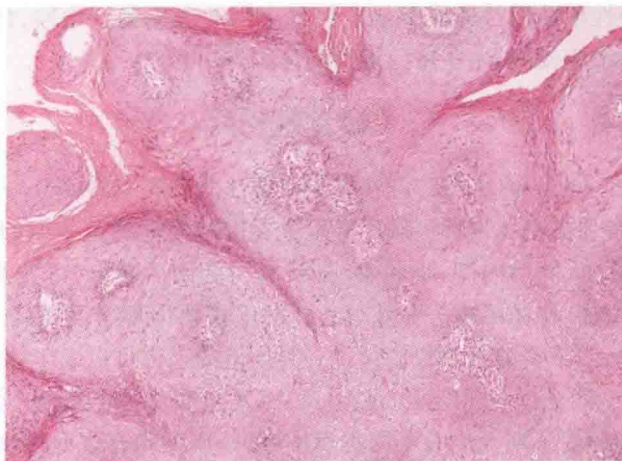


图 20-1 尖锐湿疣

鳞状上皮呈乳头状增生,增生棘层内见挖空细胞

【鉴别诊断】①假性湿疣:局限于小阴唇,表皮呈颗粒状或小疣状增生,均匀一致;无明显角化不全;无挖空细胞。②寻常疣:疣状突起,颗粒层显著增厚,上皮脚常呈环抱状增生或假上皮瘤样增生;细胞核无异型,核内或胞质内可见包涵体;无挖空细胞。③乳头状瘤:单发,有蒂;表皮呈乳头状增生,有角化过度但无角化不全;棘细胞层和基底层无明显增生,无挖空细胞;真皮血管无明显扩张和上移。

二、慢性单纯性苔藓

慢性单纯性苔藓(lichen simplex chronicus)又名神经性皮炎,不是一种独特的疾病,而是多种皮肤慢性炎症、反复物理损伤导致局部皮肤增厚(苔藓化)的总称。以阴阜及大阴唇最为常见。



患处见境界清晰的卵圆形、不规则或多角形丘疹形成的苔藓化斑块,干燥伴脱屑,皮肤增厚伴皮肤纹理加深,并可见抓痕。同时可能发生色素沉积或色素脱失。

【诊断要点】①表皮角化过度,可见灶性角化不全;②颗粒层及棘层增厚,真皮浅层慢性炎症细胞浸润(图 20-2);③有时伴有炎症;④表浅真皮乳头层可见纤维化改变,胶原带常有垂直排列的趋势。



图 20-2 慢性单纯性苔藓

表皮颗粒层及棘层增厚,并伴有真皮浅层慢性炎症细胞浸润

【鉴别诊断】①慢性湿疹性皮炎:实际上二者是一个连续的疾病谱系。慢性单纯性苔藓与精神因素有关,而湿疹是由于过敏所致,表皮棘细胞层水肿或角质层内出现均一红染物质都支持为湿疹。②银屑病:慢性单纯性苔藓具有显著但不规则的表皮棘层增厚,伴角化过度及颗粒层增生,通常较少中性粒细胞浸润,这些可与银屑病区别。

三、硬化性苔藓

硬化性苔藓(lichen sclerosus)常见,占外阴非肿瘤性上皮病变的 30%~40%。病因未明,约 21% 的硬化性苔藓患者伴自身免疫性疾病。常发生在围绝经期和更年期妇女,也见于育龄期妇女及儿童。好发于阴蒂、大阴唇内侧、小阴唇、舟状窝与会阴后联合,可波及肛周。主要症状为外阴瘙痒、烧灼感、性交痛、排尿困难等。外观为外阴皮肤硬化萎缩,小阴唇变小甚至消失,可与阴蒂粘连,大阴唇变薄,阴蒂萎缩而致包皮过长。其增生的上皮可以发生癌前病变或者癌。

【诊断要点】①典型病变是境界清楚的白色斑片,发亮发硬,弹性减弱,可有皱缩、糜烂,偶见水疱、大疱及出血。②病变早期表皮有不同程度增厚,基底细胞有空泡样改变,带状淋巴细胞浸润区,真皮乳头水肿伴不同程度的胶原变性,弹力纤维向深部推移。③病变中期表皮萎缩,角化过度,有时可见角化栓形成,颗粒层薄但完整,棘细胞层萎缩,基底细胞空泡变性消失,色素细胞减少消失,表皮钉突明显减少或完全消失。真皮乳头及真皮上份可有水肿,血管及细胞成分均减少,真皮上份弹力纤维被破坏,典型者呈增厚的均质化变性胶原带。其下方可见慢性炎症细胞呈带状浸润,主要为淋巴细胞,其间夹杂组织细胞,偶可见浆细胞(图 20-3)。④病变晚期表皮萎缩及真皮硬化性改变可同中期,但慢性炎症细胞浸润减少或消失。真皮深层附属器萎缩,胶原纤维变性,神经末梢肿胀,小动脉壁增厚,管腔变小甚至闭塞。

【鉴别诊断】①扁平苔藓:可见具有诊断价值的颗粒层楔形增厚、基底细胞液化变性和真皮浅层的淋巴细胞浸润带;而真皮乳头及浅层的水肿及胶原变性、弹力纤维的减少以及淋巴细胞的浸润有助于硬化性苔藓诊断。②放射性改变:二者均具有真皮下硬化,但放射性改变的硬化带不规则,并不局限于真皮浅层,常可见具有一定核异型性的反应性成纤维细胞以及较多的厚壁血管,此外,临床病史很重要。

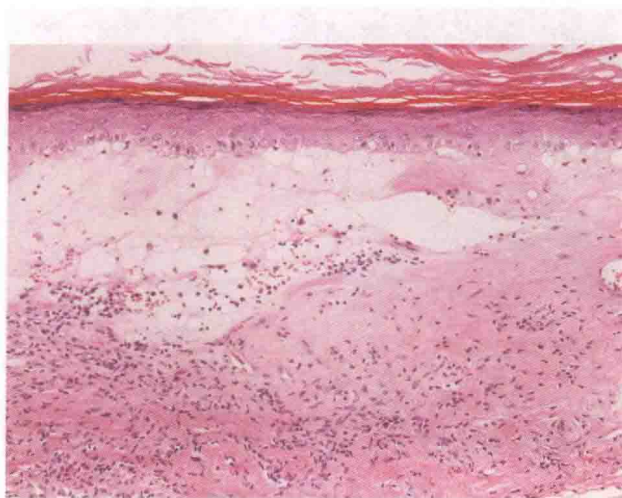


图 20-3 硬化性苔藓

表皮萎缩,真皮浅层见水肿胶原带,下方可见慢性炎症细胞浸润

四、乳头状瘤

乳头状瘤(papilloma)为多发性病变,常在处女膜周围成簇状分布,病灶体积常小于6mm,表面呈乳头状,有时带蒂。一般无症状,偶有外阴烧灼感或排尿不畅。与HPV感染无关,干扰素治疗无反应。

【诊断要点】①表皮呈乳头状增生,表面光滑,乳头轴心纤维组织轻度增生,血管增多;②乳头被覆排列整齐的鳞状上皮,无棘层肥厚和非典型性挖空细胞形成。

五、外阴上皮内肿瘤

外阴上皮内肿瘤(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)用来描述外阴皮肤和黏膜,从轻度非典型性到重度非典型增生/原位癌的一系列病变。在VIN中常见HPV16、HPV18和HPV33型感染。常见于育龄期,20~35岁高发。表现为外阴瘙痒、疼痛,肉眼可见红斑、疣状斑块或色素较深的斑块。

【诊断要点】VIN主要有两种组织学类型:经典型VIN和分化型VIN。①经典型VIN与HPV感染有关,常见,分为:A. 基底细胞样型(图20-4);B. 湿疣样型(图20-5);C. 湿疣/基底细胞样混合型。经典型VIN分级方式和CIN相似,按病变累及层面不同分为VIN I、VIN II、VIN III。②分化型VIN:少见,细胞分化好,基底或基底旁细胞胞质丰富,可有角化不良,在上皮脚内可出现角化珠,细胞核大小均一,但染色质较粗或核仁明显(图20-6)。

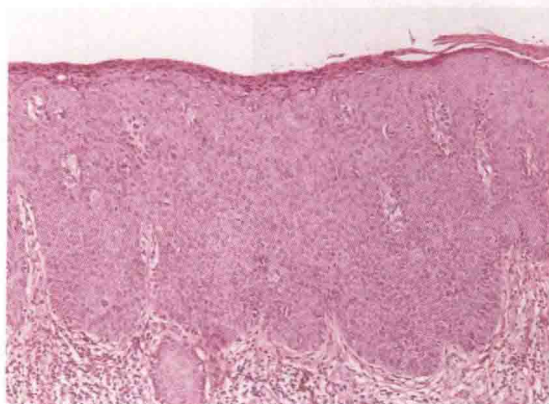


图 20-4 基底细胞样 VIN
异型基底样细胞增生占据上皮全层



图 20-5 湿疣样 VIN
异型增生鳞状上皮呈乳头状增生

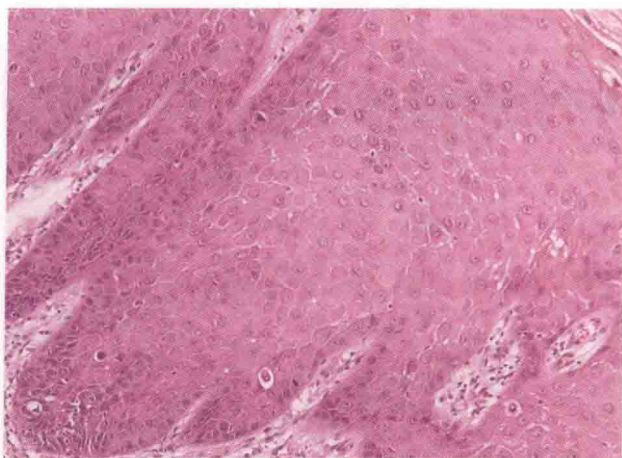


图 20-6 分化型 VIN

鳞状上皮分化成熟,胞质嗜酸,胞核增大,核仁明显

【鉴别诊断】与外阴鳞状上皮增生和外阴慢性感染性皮肤病相鉴别,这些病变缺乏非典型性,Ki-67 指数低表达。

六、鳞状细胞癌

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)是外阴最常见的恶性肿瘤,约占外阴恶性肿瘤的95%。HPV 感染和吸烟是外阴癌的危险因素。常见于大阴唇,也可发生在小阴唇、会阴、阴阜及阴蒂。患者出现局部瘙痒或肿物,病灶呈溃疡或菜花状。多为单发,10%为多发。

【诊断要点】由不同分化程度的鳞状细胞构成的浸润性肿瘤。常见的组织学亚型有:

角化型(keratinizing type):根据分化程度分为高、中、低分化。高分化者以大小不等的鳞状细胞癌巢为特点,癌细胞间可见细胞间桥,癌巢中心有角化珠;中分化者细胞分化略不成熟,角化珠较少;低分化者呈实性片状、梁索状、小簇状分布,异型明显,角化很少。

非角化型(non-keratinizing type):癌细胞无明显角化,少数肿瘤主要由梭形细胞构成。

基底细胞样型(basaloid type):由不成熟的基底细胞型鳞状细胞巢组成,胞质稀少。细胞巢中心可有角化现象,但不形成角化珠。

疣状癌(verrucous carcinoma):一种高分化鳞状细胞癌,占外阴癌的1%~2%,多见于老年妇女。表面角化亢进,呈疣状,下方呈杵状(bulbous pegs)推挤式浸润深部组织(图 20-7)。癌细胞异型性小,胞质丰富,核分裂象罕见,无挖空细胞。间质伴有明显的慢性炎症细胞浸润。疣状癌表现为局部生长,很少发生淋巴结转移,5 年生存率为80%。

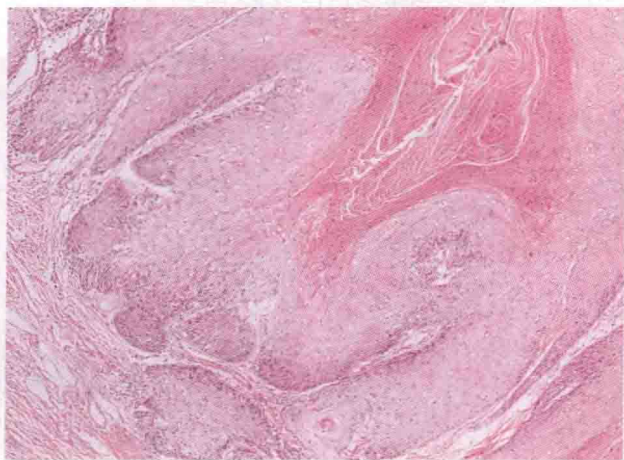


图 20-7 疣状癌

肿瘤呈疣状增生,并推挤性浸润深部组织



湿疣状癌(warty carcinoma):表面呈疣状,癌细胞具有 HPV 感染的特点。

巨细胞性鳞状细胞癌:极少见,恶性度高。镜下见多核瘤巨细胞,核仁大且不规则,核分裂象多见。

角化棘皮瘤样癌(keratoacanthoma-like carcinoma):是一类罕见而有争议的亚型。外观上类似角化棘皮瘤,由角化细胞形成火山口结构。癌细胞呈条索或巢状浸润真皮层。

【鉴别诊断】①基底细胞癌,主要与基底细胞样鳞癌鉴别。基底细胞癌的胞核大小染色一致,外周细胞呈栅栏状排列,EMA 阴性。②神经内分泌癌,表达 CD56、Syn、CgA 及 NSE,转移性小细胞癌中 TTF-1 阳性,而 Merkel 细胞癌中 CK20 阳性。

七、Paget 病

Paget 病(Paget disease)约占女性外阴肿瘤的 5%,常见于老年妇女,有瘙痒史,病程长,好发于大阴唇、会阴及肛周皮肤,但不侵犯阴道黏膜。病灶为境界清晰的糜烂状红斑,大小不一,略凸出于皮肤表面,粗糙,可见浅溃疡形成,有时结痂及渗出,故又称癌性湿疹。

【诊断要点】①基底层或全层中有数目不等的 Paget 病细胞(图 20-8),单个或小群地分散在表皮层内,偶尔形成腺样结构,在基底层或表皮钉突的两边较多。②Paget 病细胞形态有以下几种:A. 黏液样细胞;B. 大汗腺癌样细胞;C. 皮脂腺样细胞;D. 混合细胞。③表皮的基底膜完整。④Paget 病细胞多呈 PAS 和黏液染色阳性,免疫组织化学染色 CK7、CAM5.2、CEA 和 EMA 阳性,而 S-100 和 ER、PR 阴性。免疫表型显示可能有两种形式的 Paget 病:A. 皮肤原发性上皮内肿瘤形成,瘤细胞表达 CK7 和 GCDPF-15,约占 90%,推测肿瘤来源于表皮中多潜能干细胞;B. CK20 阳性,提示局部有癌,约占 10%。



图 20-8 Paget 病
表皮内见胞质丰富的 Paget 病细胞

【鉴别诊断】黑色素瘤:肿瘤细胞常可见色素,免疫组化染色 S-100、HMB-45、Malan-A 阳性,而 AE1/AE3、CEA、EMA、CK7 阴性;Paget 病肿瘤细胞黏液染色(AB 或 PAS)阳性。

八、恶性黑色素瘤

外阴恶性黑色素瘤(malignant melanoma)约占全身各部黑色素瘤的 3%,多见于绝经后妇女,偶尔可见于年轻人,甚至儿童。一般为富于色素的病变,呈棕色、黑色、蓝色或红色,平坦、息肉样、结节状或蕈状,边缘不规则。27%的患者为无色素性。

【诊断要点】①有三种组织学类型:表浅扩散型、结节型和黏膜/肢端雀斑样型;②肿瘤细胞呈上皮样、梭形、树枝状、痣样或多种类型细胞混合构成,有重度细胞非典型性(图 20-9);③瘤细



胞成簇、片块状或假腺样伸入真皮内,可见脉管和神经浸润;④肿瘤细胞中黑色素的含量不等,也可不含色素。黑色素显示 Fontana 和 Dopa 染色阳性;⑤免疫组织化学染色:S-100、HMB-45、Melan-A 阳性。

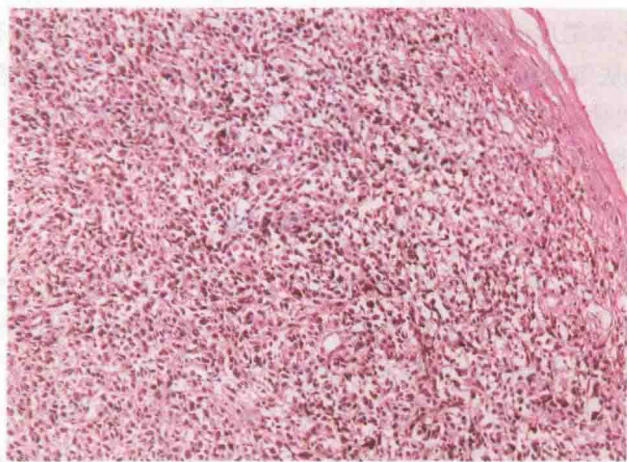


图 20-9 恶性黑色素瘤

表皮下见大量异型增生的肿瘤细胞,含有色素

【鉴别诊断】①黑色素细胞痣:黑色素瘤具有病变不对称型、细胞分化不成熟、瘤细胞多形性、病变深部核分裂象及肿瘤组织内淋巴细胞浸润等特点;②低分化梭形细胞鳞癌:Pan-CK 和 EMA 阳性,而 S-100、HMB-45、Melan-A 阴性;③平滑肌肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、间变性淋巴瘤等肉瘤:免疫组织化学染色有助于鉴别诊断。

九、纤维上皮息肉

纤维上皮息肉(fibroepithelial polyp)好发于中年妇女的外阴、阴道及宫颈。体积小于5cm,为有蒂的息肉样赘生物或无蒂的乳头状突起。

【诊断要点】①息肉样病变,表面被覆鳞状上皮,细胞无异型,具有明显纤维血管间质(图 20-10);②间质中可含怪异的间质细胞,孕期间质细胞数目可显著增加或发生多形性变,核分裂象众多(>10 个/10HPF),甚至出现非典型核分裂象等,但无不良生物学行为。

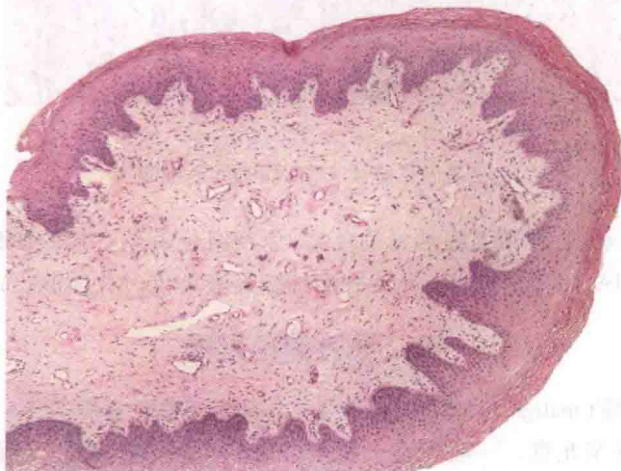


图 20-10 纤维上皮息肉

息肉样外观,表面覆盖鳞状上皮,间质为疏松结缔组织



【鉴别诊断】①深部血管黏液瘤:发生于深处的软组织,浸润性生长,血管均匀分布于整个肿瘤;②胚胎性横纹肌肉瘤:多发生于青少年,上皮下见形成层,肿瘤由不同发育阶段的横纹肌母细胞组成,可见横纹,免疫组化 desmin、myogenin、MyoD1 等阳性。

十、血管肌成纤维细胞瘤

血管肌成纤维细胞瘤(angiomyoibroblastoma)见于育龄期女性,位于皮下,边界清楚,生长缓慢,体积小于5cm。

【诊断要点】①肿瘤外有纤维性假包膜;②含有交替分布的细胞丰富区和稀少区,间质内含有小到中等大小的薄壁血管(图20-11);③富于细胞区见肥胖的圆形或梭形肿瘤细胞围绕血管排列成束状或巢状,细胞稀少区水肿明显;④肿瘤细胞胞质中等量,嗜酸性,核染色质细腻,核仁不明显,核分裂象少见;⑤肿瘤细胞 desmin 阳性,偶可表达 CD34、S-100、ER 和 PR,大部分情况下 actin 染色阴性。局部切除可以治愈。

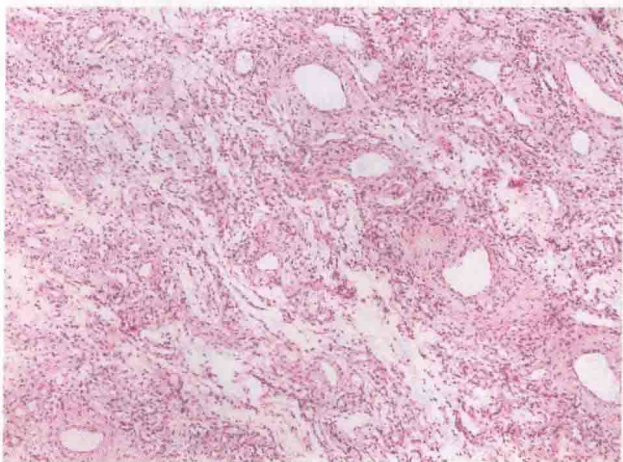


图 20-11 血管肌成纤维细胞瘤

细胞丰富区和稀少区交替分布,间质内含小到中等大小的血管

【鉴别诊断】深部血管黏液瘤:肿瘤边界不清,呈浸润性生长,瘤细胞稀少,间质为黏液样,有厚壁血管,无血管周聚集的肿瘤细胞。

十一、深部血管黏液瘤

深部血管黏液瘤(deep angiomyxoma)好发于年轻妇女,常见于大阴唇,体积较大,常大于10cm,生长较快。

【诊断要点】①肿瘤分叶状,切面灰红,质韧或胶冻状,边界不清;②肿瘤细胞成分稀少,稀疏地分布于黏液基质中(图20-12);③瘤细胞小而一致,梭形或星形,胞质边界不清,弱嗜酸性,细胞核无异型,可见多核细胞;④间质含有数量不等的中到大的厚壁血管,血管壁可发生透明变性;⑤肿瘤细胞 actin 和 desmin 阳性,S-100 阴性。

【鉴别诊断】与纤维上皮性息肉、表浅性血管黏液瘤及血管肌成纤维细胞瘤的鉴别见表20-1。



图 20-12 深部血管黏液瘤

黏液样基质间有中等大小的厚壁血管,血管壁灶性透明变性

表 20-1 深部血管黏液瘤与纤维上皮性息肉、表浅性血管黏液瘤及血管肌成纤维细胞瘤的鉴别要点

鉴别要点	纤维上皮性息肉	表浅性血管黏液瘤	深部血管黏液瘤	血管肌成纤维细胞瘤
发病年龄	育龄期妇女	中年妇女	年轻妇女	育龄期妇女
部位	外生性,息肉样	表浅,真皮或皮下	深在	皮下
体积	大小不一	小于 5cm	大于 10cm	小于 5cm
边缘	与正常组织融合	分叶状,界清	浸润性	界清
组织学构象	纤维间质,可见大的厚壁血管轴心	细胞稀少,黏液样间质,血管壁薄	细胞稀少,血管中到大,厚壁,玻璃样变	细胞丰富区和稀少区相互交替;血管纤细,壁薄
核分裂	不一	少见	罕见	少见
desmin	阴性	阴性	阳性	阳性
预后	罕见复发	30% 局部非破坏性复发	30% 局部破坏性复发	不常复发

第二节 阴 道

一、阴道腺病

正常阴道无腺体,阴道壁如果出现腺体组织则称为阴道腺病(vaginal adenosis)。阴道腺病与以下因素有关:①孕期母亲接触己烯雌酚或氟尿嘧啶,或者患者子宫内接触己烯雌酚;②处女膜闭锁;③生殖器官发育不全,低雌激素水平;④理化因素导致阴道正常鳞状上皮损伤后,被柱状上皮替代。一般无症状,少数患者可有黏液性分泌物增多或出血。病变最多见于阴道上三分之一(前壁比后壁更易受累),其次为中三分之一,最少见于下三分之一。

【诊断要点】①镜下,阴道固有膜内有腺体存在,甚至取代部分表层鳞状上皮(图 20-13);②腺体多数有不同程度的鳞状上皮化生,甚至会完全取代腺上皮,仅留下细胞团之间的黏液湖或细胞内的黏液滴;③可以有乳头形成(乳头状腺病)、微腺型增生、肠上皮化生等;④腺体周围或鳞状上皮下方常有淋巴细胞和浆细胞浸润。

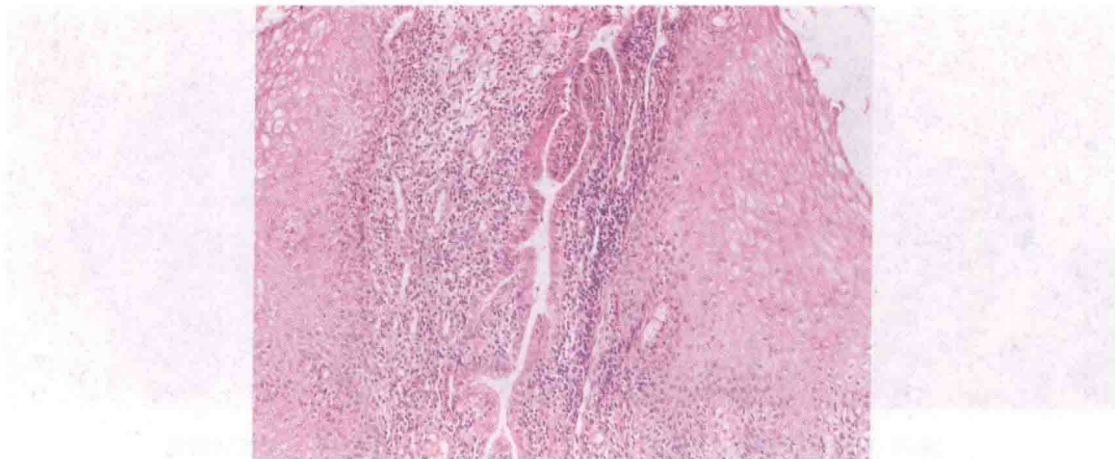


图 20-13 阴道腺病
阴道壁固有膜内可见腺体存在

【鉴别诊断】①中肾管残留：一般位于阴道侧壁，位置较深，常为成群小管，内衬单层立方上皮，管腔内有 PAS 阳性的非黏液性物质，小管周围是疏松血管间质；②子宫内膜异位：病灶通常位于阴道壁深处，主要鉴别要点是该病腺体周围有子宫内膜间质，常伴出血；③鳞状细胞癌：鳞状细胞癌细胞异型性大，癌巢周边呈不规则浸润性生长；④转移性腺癌。

二、子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(endometriosis)发生于阴道的不多，在盆腔子宫内膜异位中所占比例低于10%。阴道子宫内膜异位有3种发展模式：①黏膜下孤立的子宫内膜腺体，伴数量不等的间质；②位置较深的子宫内膜腺体形成小灶或扩张为囊肿；③含有大量子宫内膜组织的增生性病变，这种病变被称为“息肉样子宫内膜异位”。

【诊断要点】阴道黏膜下、肌壁内可见子宫内膜腺体及伴数量不等的间质。

【鉴别诊断】①中肾管残留：一般位于阴道侧壁，位置较深，常为成群小管，内衬单层立方上皮，管腔内有 PAS 阳性的非黏液性物质，小管周围是疏松血管间质；②阴道腺病：阴道固有膜内有宫颈管内膜腺上皮或输卵管子宫内膜腺上皮，可伴有不同程度的鳞状上皮化生；③腺肉瘤或癌肉瘤：前者具有恶性间质，而后者腺上皮及间质均有恶性特征。

三、鳞状细胞癌

阴道鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)的发病率较宫颈的低，平均发病年龄为60岁。50岁以下的患者与 HPV 感染密切相关。75%的患者常见的临床症状为无痛性阴道流血或分泌物恶臭，有时会有泌尿道症状或性交后出血。大体上阴道鳞状细胞癌可呈溃疡状(约半数)、外生性(约1/3)、环形或缩窄型，病变大小从肉眼观无病变到直径大于10cm。可为息肉样、带蒂、质硬、有溃疡或呈伞状，并可见于阴道任何部位。

【诊断要点】组织学类型与其他部位的鳞状细胞癌相同，分角化型、非角化型、基底细胞样、疣状、湿疣状等亚型，多数为非角化型。注意区分疣状和湿疣状亚型：二者均可呈乳头状生长，但前者基底部呈推进性，棘层增厚，上皮脚杵状，细胞异型性小(图20-14)；而后者细胞异型性大，可见“挖空细胞”(图20-15)。

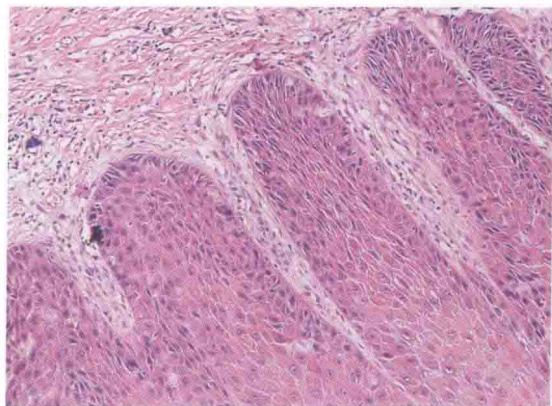


图 20-14 疣状鳞癌

肿瘤细胞异型性小,上皮脚呈杵状向真皮层推进

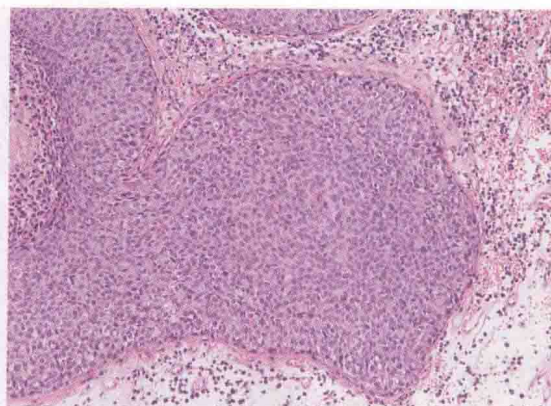


图 20-15 湿疣状鳞癌

肿瘤细胞异型性大,可见“挖空细胞”

【鉴别诊断】①原发的宫颈癌或外阴癌:如前所述,凡5年内发生过宫颈癌或外阴癌均不能诊断原发性阴道癌;②低分化鳞癌还需与腺癌或肉瘤等相鉴别。

四、葡萄状肉瘤

葡萄状肉瘤(sarcoma botryoides)是婴幼儿最常见的阴道肿瘤。是胚胎性横纹肌肉瘤的一种亚型,由横纹肌母细胞组成,起源于固有膜内的间叶组织。好发于5岁以下。最常见的症状为阴道出血,如果瘤体较大,可导致阴道扩张并脱出于阴道口外,呈红色、质嫩、息肉样肿物。其表面被覆完整黏膜上皮,切面呈水肿样,浅灰色至褐色。

学
习
笔
记

【诊断要点】多数肿瘤呈现疏松黏液样间质。肿瘤细胞聚集于黏膜上皮下,形成“生发层”(图20-16)。肿瘤的其他成分可以含有数量不等的星状细胞,或具有嗜酸性胞质的细长细胞,有些细胞质内可见横纹或纵纹(图20-17)。免疫组化染色 myogenin、desmin 有助于诊断。

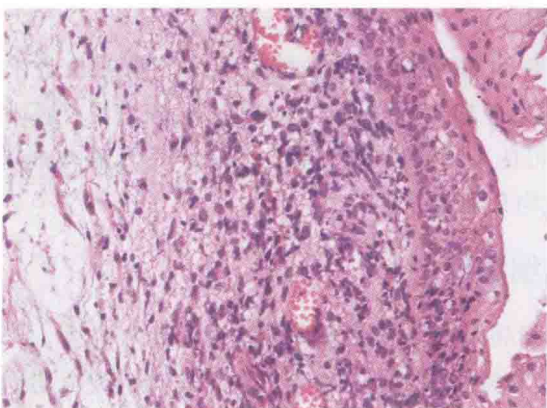


图 20-16 葡萄状肉瘤

肿瘤细胞聚集于黏膜上皮下,形成所谓的“生发层”

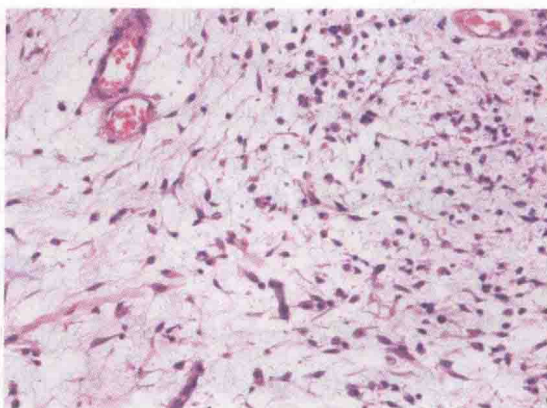


图 20-17 葡萄状肉瘤

真皮深层及皮下组织的黏液样背景中,可见星状及胞质嗜酸性的细长肿瘤细胞

【鉴别诊断】①纤维上皮性息肉:当葡萄状肉瘤的生发层仅局灶分布或缺乏时,容易误诊为良性纤维上皮性息肉,可以借助免疫组化 desmin、myoglobine、MyoD1 等鉴别;②与神经母细胞瘤、外周原始神经外胚层肿瘤等相鉴别。



第三节 宫 颈

一、尖锐湿疣

尖锐湿疣(condyloma acuminatum)是 HPV 感染宫颈鳞状上皮细胞后常常形成的特殊形态学改变。尖锐湿疣多与低危型 HPV6、HPV11 感染有关。一般呈外生性、无蒂的突起,体积巨大的可形成菜花样肿物,可被误诊为癌。病变常常多发。

【诊断要点】①鳞状上皮呈现明显的乳头状增生,每个乳头中心都有纤维血管轴心(图 20-18);②乳头表面鳞状上皮中可见“挖空细胞”。



图 20-18 尖锐湿疣

鳞状上皮呈乳头瘤样增生,棘层不规则增厚,表层可见“挖空细胞”,胞质透亮,核大、深染且核型不整

【鉴别诊断】尖锐湿疣为良性病变,需要与湿疣状鳞癌及乳头状鳞癌等鉴别,后两者在间质中均能找到浸润的证据。

二、CIN I、II、III 累腺,微小浸润癌

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)这一术语被用来描述宫颈鳞状上皮非典型增生的病变谱系。习惯上使用三级分类法将 CIN 分为三级, CIN I 相当于轻度非典型增生, CIN II 相当于中度非典型增生, CIN III 则包括了重度非典型增生及原位癌。2014 年新版女性生殖器官 WHO 肿瘤分类中使用两级分类法将宫颈鳞状上皮内病变分为低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。LSIL 包含了 CIN I 及湿疣病变, HSIL 则涵盖了 CIN II 和 CIN III。两级分类法被认为更具实用性和可重复性,但针对希望生育的年轻妇女,区分 HSIL(CIN II)和 HSIL(CIN III)对于治疗方式的选择仍有意义。

宫颈微小浸润癌(microinvasive cervical cancer, MIC)是指处于最早期的浸润性宫颈癌,其转移概率小,预后好,治疗上也可采用较为保守的措施。

【诊断要点】①CIN I 指非典型增生的上皮细胞仅局限于鳞状上皮的下 1/3 层,病变细胞的细胞核极性轻度紊乱,大小不等,可见核分裂象,很少出现病理性核分裂,上皮的上 2/3 层具有成熟的上皮分化(图 20-19)。②CIN II 指非典型增生的上皮细胞超过鳞状上皮的



下1/3层,但未超过鳞状上皮全层的2/3;细胞核异型性比CIN I时更为明显,细胞核极向消失,核深染,核膜皱褶,核分裂象及病理性核分裂象增多(图20-20)。③CIN III/原位癌指非典型增生的上皮细胞超过鳞状上皮全层的2/3或达到全层,但未出现间质浸润;细胞核质比例增大,极向紊乱,异型性明显,核深染,染色质不规则,核分裂活跃,常可见病理性核分裂象(图20-21)。④CIN病变累腺——任何级别的CIN病变都可以累及腺体,CIN级别越高,其累及腺体的频率和数量都会相应增加。CIN III级累腺要特别注意与早期浸润癌鉴别,CIN累腺时病灶的基底膜完整、光滑,周围间质正常,无促结缔组织增生性反应(图20-22)。⑤宫颈微小浸润癌指鳞癌细胞突破基底膜并出现早期间质浸润。镜下常见的浸润方式包括出芽状浸润(图20-23)、泪滴状浸润(图20-24)、迷芽状浸润、舌状浸润和推挤式浸润。出芽状浸润是可以辨认的最早期的浸润癌,表现为从宫颈上皮内肿瘤基底部发出的芽状癌细胞巢,突破基底膜,浸润间质。当浸润深度增加,芽状浸润会逐渐表现为迷芽状浸润,癌细胞巢脱离基底膜散在分布于间质中;随着病变进一步发展,浸润灶增大、变宽,逐渐相互融合呈“舌状”浸润;相比之下,推挤式浸润在判断上更困难,有时容易与累及腺体病变混淆。

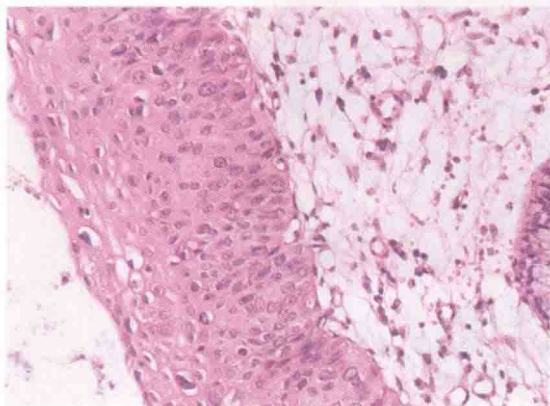


图20-19 CIN I级

鳞状上皮下1/3层细胞增多,核轻度异型,极向轻度紊乱,中表层分化较成熟,表层可见“挖空细胞”

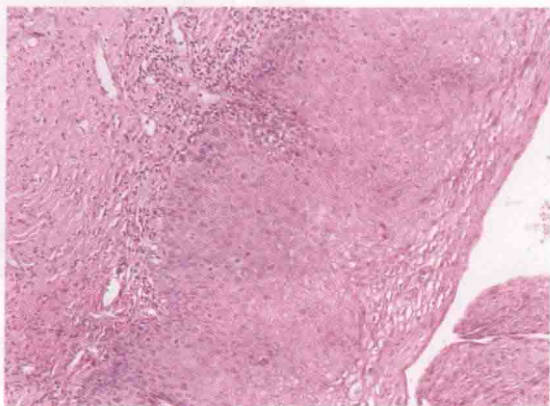


图20-20 CIN II级

鳞状上皮下2/3层可见病变,细胞核异型性比CIN I更为明显,极向紊乱,核分裂象增多

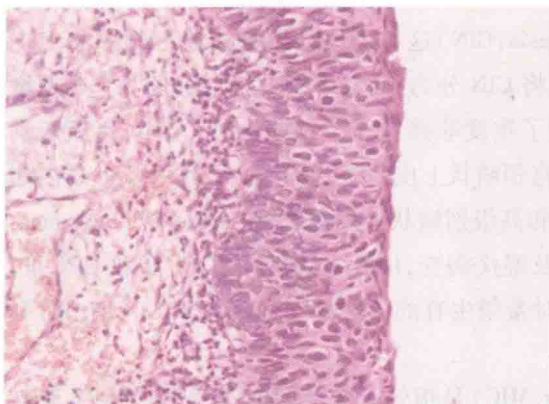


图20-21 CIN III级

病变超过鳞状上皮的2/3层或累及全层,胞核极向消失且异型性明显,核分裂象多见并可见病理性核分裂象

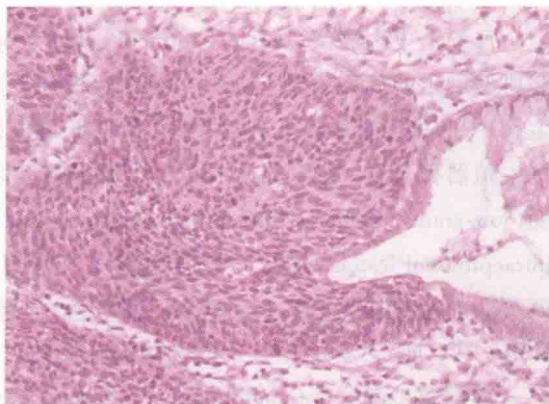


图20-22 CIN III累及腺体

中心部位可见宫颈腺体受累及,局灶区还可见残留的黏液柱状上皮

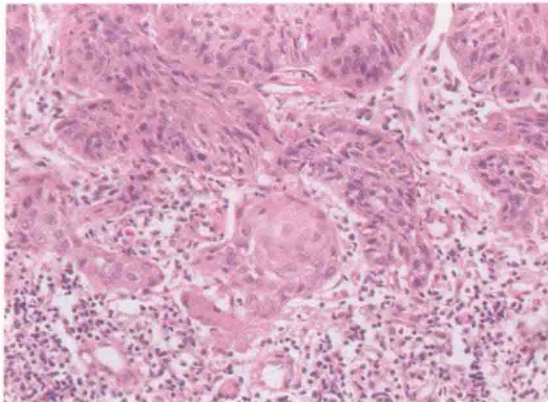


图 20-23 出芽状浸润
小团肿瘤细胞突破基底膜,呈芽状、分支状浸润

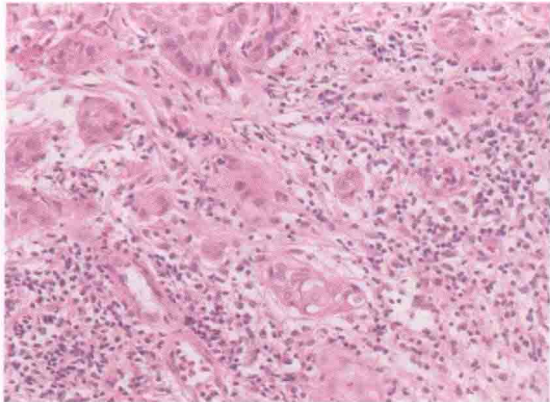


图 20-24 泪滴状浸润
多个微小浸润性癌灶脱离基底膜,似“水滴”样散布于周围间质中

【鉴别诊断】CIN 病变需要与反应性鳞状上皮增生、基底细胞增生、不成熟鳞状细胞化生和鳞状上皮萎缩等鉴别。总体来说,CIN 病变中细胞异型性较明显,核染色质粗糙,核分裂象易见;而其他良性病变中细胞形态及极向正常,细胞核无明显异型性,核分裂象少见。p16、Ki-67 是最常用的免疫组化辅助诊断指标,CIN II 及以上级别病变中,p16 呈现弥漫的细胞核及胞质强阳性,Ki-67 指数也明显增高。宫颈微小浸润癌在形态上也易与其他一些形态特征产生混淆,例如鳞状化生上皮被正切、活检造成良性上皮移位、重度炎症造成上皮间质界限模糊和烧灼或挤压假象等。

三、浸润性鳞状细胞癌

宫颈浸润性鳞状细胞癌(invasive squamous cell carcinoma)由具恶性特征的鳞状上皮细胞突破基底膜向间质生长而形成。多见于中老年妇女,平均年龄约 40 岁以上。

【诊断要点】①大体特征:A. 外生型,呈“菜花状”“乳头状”或“息肉状”肿块;B. 溃疡型,组织坏死脱落而形成凹陷性溃疡或火山口样空洞;C. 内生型,宫颈肥大或增粗如桶状,不形成明显结节状突起,主要表现为癌广泛浸润宫颈管壁。②组织学分型:A. 大细胞非角化型(图 20-25);B. 大细胞角化型(即高分化)(图 20-26);C. 小细胞非角化型(图 20-27)。③其他类型:见表 20-2。

表 20-2 各型浸润性鳞状细胞癌病理特征及鉴别诊断

浸润性鳞状细胞癌亚类	特 征
普通型鳞状细胞癌	
基底细胞样鳞状细胞癌(basaloid squamous cell carcinoma)	基底细胞样细胞和不同程度的鳞状分化,主要与基底细胞癌鉴别。基底细胞癌宫颈极少见,无角化及细胞间桥(图 20-28)
疣状癌(verrucous carcinoma)	肿瘤呈广基外生性生长,高分化是其最显著的特征。细胞仅有轻度异型性,肿瘤从基底部向下呈推进性浸润。疣状癌比普通型鳞状细胞癌预后好(图 20-29)
湿疣状癌(warty carcinoma)	肿瘤细胞具有典型的 HPV 感染特征(图 20-30)
淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma)	细胞形态类似鼻咽部的淋巴上皮癌,非角化性瘤细胞巢周间质有重度炎症细胞浸润,部分肿瘤可检出 EB 病毒,预后较普通型鳞状细胞癌好(图 20-31)
鳞状上皮移行细胞癌(squamotransitional cell carcinoma)	特征性乳头结构被覆类似高级别 CIN 的肿瘤细胞,具有类似尿路上皮来源的移行细胞癌特征,但肿瘤组织只表达 CK7,不表达 CK20,表明并非真正起源于尿路上皮
梭形细胞鳞状细胞癌(spindle cell squamous cell carcinoma)	肿瘤由梭形细胞构成,形似“肉瘤”,但仍为上皮来源,梭形细胞不同程度表达 Pan-CK,vimentin 和 p63 等,主要与恶性 Mullerian 混合瘤相鉴别(图 20-32)

学习
笔记

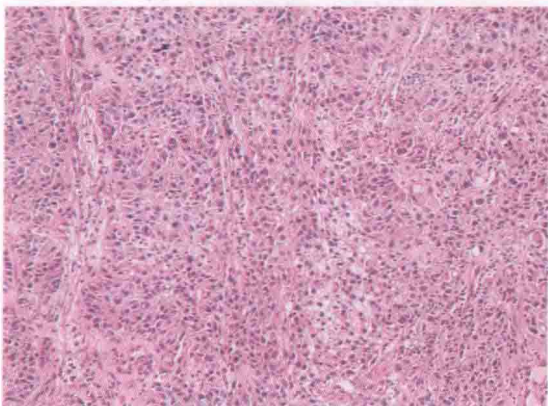


图 20-25 大细胞非角化型鳞状细胞癌
肿瘤细胞呈巢状分布,细胞多角形,核异型性明显,无角化珠形成

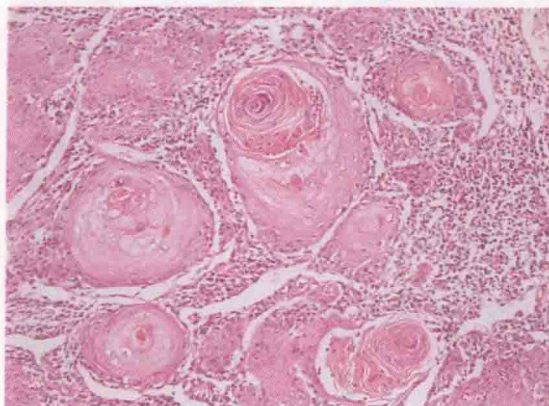


图 20-26 大细胞角化型鳞状细胞癌
肿瘤细胞胞质丰富、嗜酸,胞核具异型性,可见单个细胞角化及角化珠形成

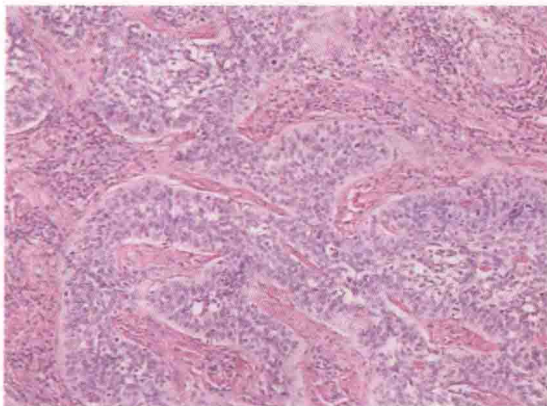


图 20-27 小细胞非角化型鳞状细胞癌
肿瘤由较一致的基底样细胞构成,呈短梭形及卵圆形,胞质少,核深染,核分裂象多见

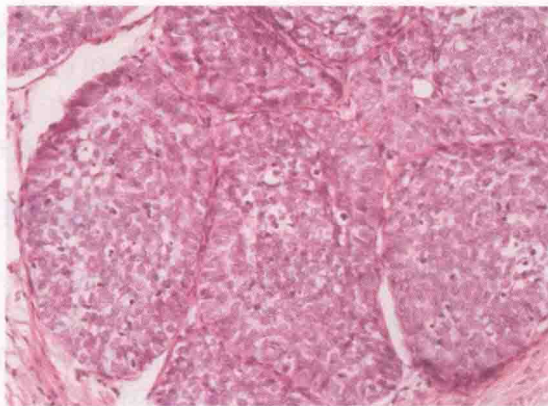


图 20-28 基底细胞样鳞状细胞癌
癌巢周边呈栅栏状排列,巢内可见假腺样结构



图 20-29 疣状癌
肿瘤由粗大乳头组成,细胞分化良好,基底部分呈推挤式浸润

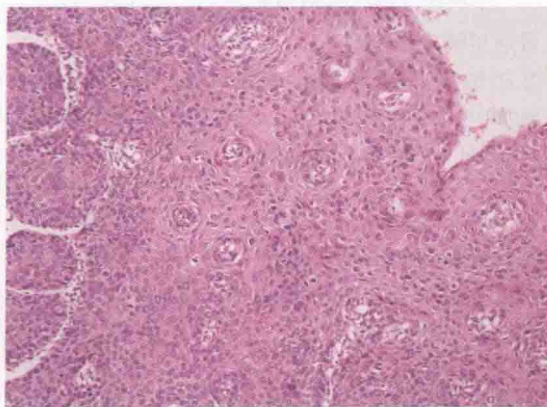


图 20-30 湿疣状癌
肿瘤细胞具有 HPV 感染特征,“挖空细胞”多见

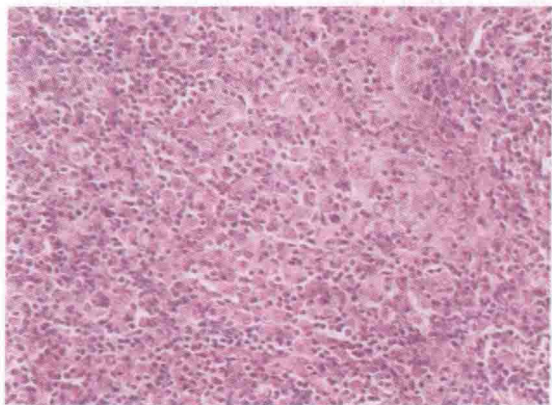


图 20-31 淋巴上皮瘤样癌
肿瘤细胞间见丰富的淋巴细胞浸润

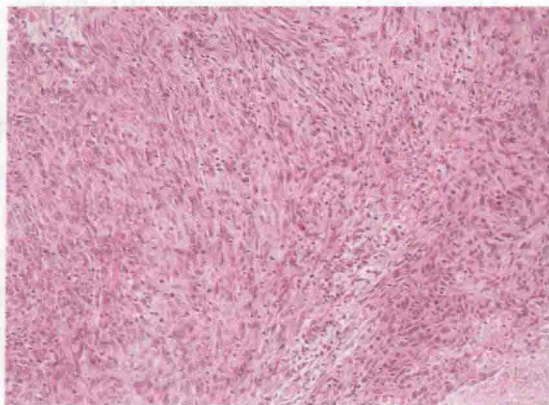


图 20-32 梭形细胞鳞状细胞癌
肿瘤细胞以梭形为主,形似“肉瘤”

四、原位腺癌

原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*, AIS)定义为:正常位置上的宫颈腺体部分或完全被恶性上皮细胞所替代。宫颈 AIS 可以发生在宫颈任何部位的腺上皮,包括黏膜表层和深在的隐窝腺体,2/3 以上的病例发生在宫颈的移行带。

【诊断要点】①组织学特征:腺体结构保存,但腺上皮细胞细胞核增大,染色质增粗,出现单个或多个核仁,核分裂活性增加并且细胞核出现不同程度的复层,受累上皮细胞胞质中的黏液减少,有时腺腔内可出现乳头状结构。在上述各项组织学改变中,核分裂象的出现至关重要(图 20-33)。②组织学亚型:A. 宫颈黏膜型 AIS;B. 子宫内膜样型 AIS;C. 肠型 AIS。③免疫组化标志:AIS 中腺上皮阳性表达 p16、CEA、Ki-67 指数明显增高。

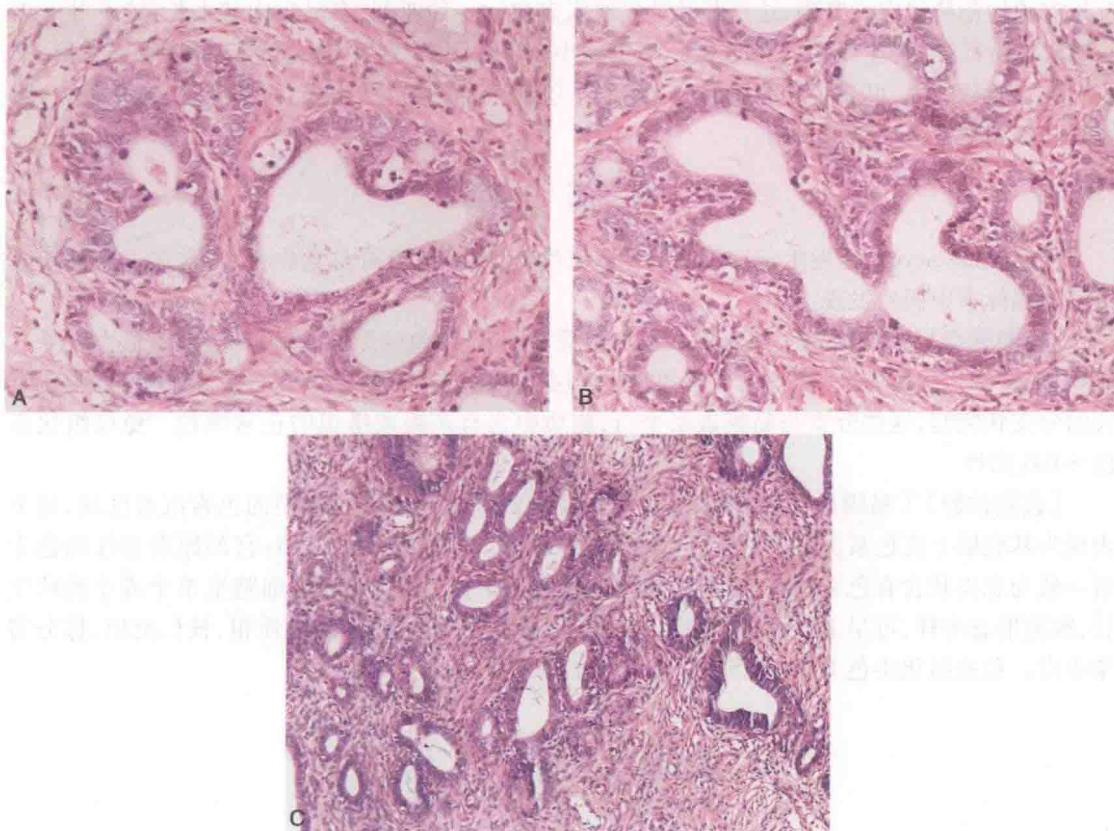


图 20-33 宫颈原位腺癌

腺体保留正常结构,但腺上皮排列成复层,细胞核异型性明显,染色质增粗,核分裂象易见,其中尚可见正常宫颈腺体



【鉴别诊断】①AIS与宫颈腺上皮输卵管样/子宫内膜样化生鉴别:输卵管及子宫内膜样化生细胞之细胞核无异型性、核分裂象及细胞凋亡小体少见有助于两者的区分,但化生细胞p16染色可弱阳性。②AIS与子宫内膜异位鉴别:病灶通常由类似于增生期的腺体与子宫内膜间质组成,腺上皮偶尔可以呈分泌期改变,虽然部分病例可以找到核分裂象,但细胞形态温和。③AIS与宫颈腺上皮A-S反应鉴别:宫颈A-S反应约占妊娠期子宫标本的9%,一般仅见于一个或数个腺体。镜下形态与子宫内膜A-S反应相似。④AIS与放疗引起的腺上皮非典型性改变鉴别:放疗后腺上皮出现的改变与鳞状细胞相似,包括细胞增大,核大与极向消失,染色质模糊,胞质嗜酸性,并可见空泡。放疗反应的细胞虽然增大,但核质比例增加不明显,一般看不到核分裂象,并缺少复杂的腺体结构,患者有明确的宫颈放疗史。⑤AIS与早期浸润性腺癌的鉴别:两者的鉴别有时相当困难,AIS病变腺体局限在正常腺体的深度,尽管灶性可有乳头或筛状结构,大部分腺体基本维持正常结构;而早期浸润性腺癌则往往出现明显的腺上皮出芽、广泛的筛状结构及腺体融合等。

五、宫颈息肉

宫颈息肉(cervical polyp)是宫颈的常见病变,为宫颈管组织局部增生形成的赘生物。大多数由炎症长期刺激引起,多数患者无自觉症状,少数患者可表现为阴道少量出血。

【诊断要点】①大体特征:常位于宫颈管处,呈圆形或卵圆形的带蒂突起,表面可略有分叶,色泽灰红或灰白,表面有黏膜被覆,有时可有糜烂或溃疡形成。②组织学特征:息肉表面被覆宫颈黏液腺上皮,部分上皮可鳞状化生,间质内腺体不同程度增生,血管充血,伴数量不等的炎症细胞浸润。息肉内腺体可发生微腺性增生,妊娠时息肉间质可发生蜕膜样变,腺体出现A-S反应,CIN病变亦可累及到息肉表面上皮或其内腺体。

【鉴别诊断】①葡萄状肉瘤:宫颈息肉被完整切除后一般不易误诊。当仅做局部活检时要注意与宫颈的葡萄状肉瘤鉴别,这是胚胎性横纹肌肉瘤的一种亚型,多呈息肉状生长,镜下肿瘤细胞形成有特征性的“生发层”(形成层),瘤细胞小,核小、深染、致密,部分圆形、椭圆形或梭形,某些细胞胞质嗜酸性,可显示骨骼肌的分化特征。②腺肉瘤:息肉状生长,但基底宽、体积较大,腺体周肿瘤细胞常呈袖套状浸润。

六、蓝痣

蓝痣(blue nevus)是发生于宫颈的良性色素性病变,一般没有自觉症状,常常在子宫锥切或子宫切除标本中偶然发现。

【诊断要点】①大体特征:病变多发于宫颈管下段,呈蓝色或黑色的扁平斑片状,最大直径一般<4mm。②组织学特征:镜下见子宫颈间质浅层出现多角形或梭形的富含色素细胞,细胞常有长的分支状突起,这些分支与黏膜表层平行,胞质中含有亲银或嗜银的色素颗粒。免疫组化染色S-100阳性。

【鉴别诊断】①黏膜黑变病:黏膜黑变病表现为宫颈黏膜出现不规则的色素沉着区域,镜下表现为基底层上皮色素沉着,有时会出现雀斑样改变。②恶性黑色素瘤:宫颈原发恶性黑色素瘤一般为息肉状含有色素的肿块,有时也可没有颜色。组织学上,肿瘤细胞呈单个或小簇状生长,细胞形态多样,可呈上皮样、浆细胞样或梭形,细胞异型性大,核染色质粗,核仁突出,核分裂象丰富。免疫组化染色HMB45、S-100和Mart-1等阳性。

第四节 子 宫

一、子宫内膜周期性改变

育龄期女性子宫内膜随着体内雌激素和孕激素周期性影响而产生相应的变化,通常将月经第



一天至下次月经来潮的开始划分为一个周期,一般以 28 天为一个标准周期。因卵泡发育期长短可有差异,故月经周期长短也因人而异,但排卵后的黄体期则相对固定。标准周期可分为月经期(第 1 至 4 天)、增生期(第 5 至 14 天)及分泌期(第 15 至 28 天)。子宫内膜在组织学上分为基底层与功能层,前者位于子宫内膜基底部,形态不随周期改变而变化,而功能层则会因为所处周期的不同而表现为不同组织学形态,故功能层提供了判断送检子宫内膜所处月经周期的可靠形态学基础。

【诊断要点】

(一) 月经期

由于卵巢黄体退化造成孕激素撤退,子宫内膜广泛剥离、出血及坏死(图 20-34)。①子宫内膜腺体分泌衰竭、破碎,腺上皮细胞核深染,胞质可见空泡样改变;②间质细胞崩解,形成致密的间质细胞团;③螺旋动脉扩张并可见血管内血栓形成;④崩解背景中可见中性粒细胞及其他炎症细胞存在,但并不代表炎症性反应。

(二) 增生期

子宫内膜的变化与雌激素刺激有关,对应卵巢的卵泡发育期。根据形态可进一步细分为:

1. 增生早期(图 20-35) ①腺体稀少,腺腔小,腺体较直,腺上皮细胞呈立方或矮柱状,细胞质少,胞核位于基底部,体积小,呈椭圆形,染色质稀疏;②短梭形间质细胞排列致密,体积小,呈短梭形,胞核深染,呈卵圆形;③螺旋动脉未增生,位于内膜基底。

2. 增生中期(图 20-36) ①腺体密度较早期增多,腺腔增大并可有弯曲,腺上皮开始出现假复层样排列,细胞核高低不齐,可见核分裂象;②间质水肿明显,间质细胞呈梭形或卵圆形。

3. 增生晚期(图 20-37) ①腺体较多,腺腔可见明显弯曲,排列成假复层的腺上皮细胞为高柱状,胞核增大、深染,可见核仁,分裂象多,部分散在上皮细胞胞质内可见少量核下空泡;②间质水肿较中期时程度有所减轻,间质细胞增生,呈短梭形,可见核分裂象;③螺旋动脉增生,管壁增厚。

(三) 分泌期

子宫内膜变化与孕激素及少量雌激素作用有关,对应卵巢的黄体期,也可进一步细分为:

1. 分泌早期(图 20-38) ①腺腔弯曲并扩张,腺上皮由柱状细胞构成,染色质稀疏淡染,可见核仁,并且大于 50% 的腺上皮细胞出现一致的核下空泡,此为分泌早期子宫内膜最具特征性的组织学改变;②间质仍较致密或轻度水肿。

2. 分泌中期(图 20-39) ①腺腔弯曲度增加,呈锯齿状,腔内可见分泌物,腺上皮细胞出现顶浆分泌,常导致腔缘不齐的表现;②间质水肿。

3. 分泌晚期(图 20-40) ①腺腔高度弯曲,腺上皮细胞分泌活动明显,部分腺上皮细胞可因分泌旺盛而致胞质稀少,腺腔内可见分泌物;②间质细胞呈蜕膜样改变,表现为细胞体积增大,多边或不规则形,胞质丰富;③间质内常见螺旋小动脉增生,管壁增厚且内皮细胞肿胀。

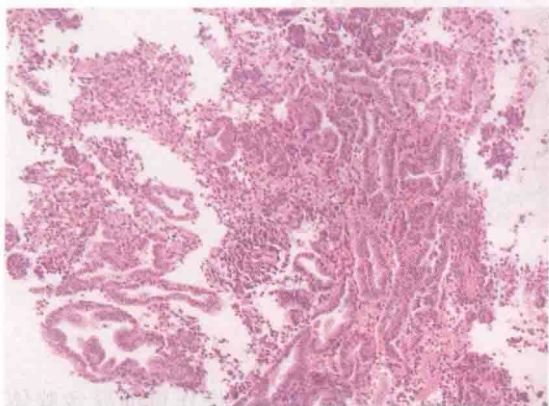


图 20-34 月经期子宫内膜
腺上皮可见分泌反应,间质崩解伴炎症细胞渗出



图 20-35 增生早期子宫内膜
腺腔小,腺上皮细胞可见核分裂,间质致密

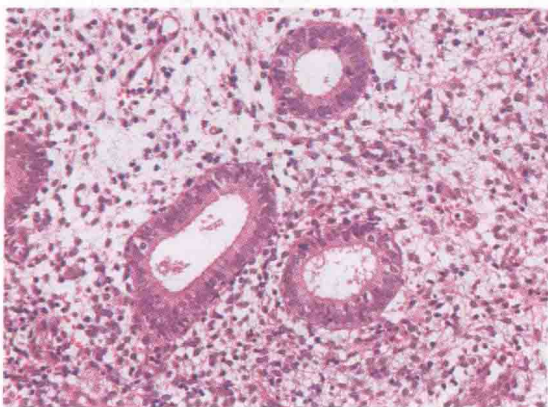


图 20-36 增生中期子宫内膜
腺腔增大,腺上皮细胞假复层排列,间质水肿

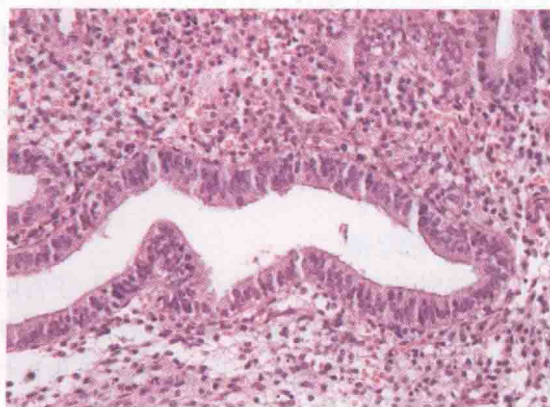


图 20-37 增生晚期子宫内膜
腺腔弯曲,腺上皮细胞可见少量核下空泡

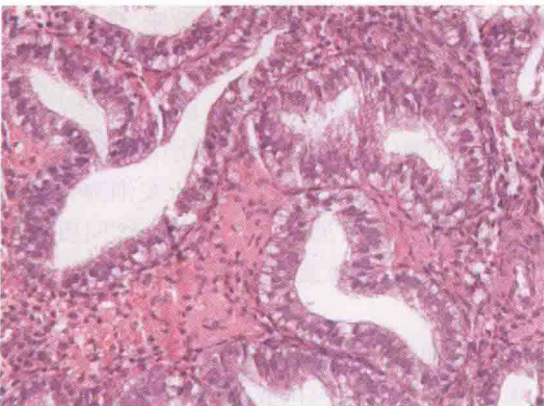


图 20-38 分泌早期子宫内膜
腺上皮细胞出现一致的核下空泡

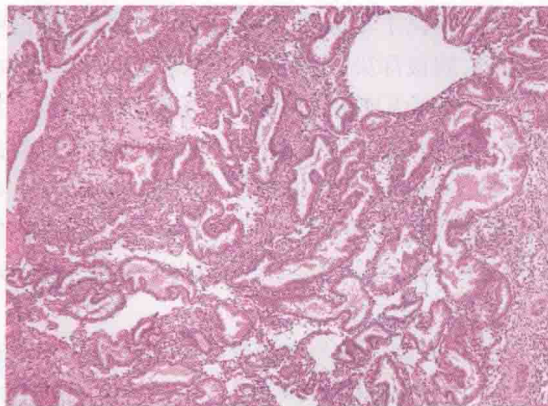


图 20-39 分泌中期子宫内膜
腺腔呈锯齿状,腔内可见分泌物



图 20-40 分泌晚期子宫内膜
腺上皮细胞因旺盛分泌而致胞质减少,间质可见蜕膜样改变

【鉴别诊断】月经期子宫内膜由于广泛上皮崩解及间质塌陷,再经由刮宫操作可能导致腺体密集,应与子宫内膜增生性病变及腺癌相鉴别。后者无间质崩解的背景,且密集排列的腺上皮细胞具有异型性及核分裂活性;有时塌陷的间质细胞形成较致密的团巢状排列,应与小细胞癌



或肉瘤相鉴别。

二、子宫内膜腺体与间质比例及腺体结构异常

子宫内膜由腺体及间质组成,观察二者的比例并评判腺体结构是否异常是子宫内膜病理诊断的基础。

正常子宫内膜及大多数功能性出血子宫内膜的腺体与间质比例约为1:1。腺体比例增加常见于子宫内膜各种增生性病变及癌性病变,也见于月经期间质塌陷的内膜;而间质比例增加常见于萎缩性子宫内膜、子宫内膜间质广泛蜕膜样变以及其他间质增生性病变如腺肉瘤等。

子宫内膜腺体结构异常为形态学评判指标,任何超过正常周期腺体结构的改变均可纳入此范畴。常见的表现形式有:①腺体发育不良;②腺体萎缩;③腺体囊性扩张;④腺体结构复杂。

由于本节内容实属病理形态学范畴,而非某一类疾病实体,其涵盖内容由生理性改变、良性病变到恶性病变均有涉及,尤其是增生性病变及恶性病变在本节其他部分详细介绍,故本节仅对其中的部分生理性或良性病变进行简要介绍。

(一) 子宫内膜增生不良

由于卵巢或垂体病变或其他疾病引起的卵巢功能不全或衰退,导致卵泡发育不良,体内雌激素水平低下,可引起临床上相应的闭经、月经稀发和不孕。

【诊断要点】①子宫内膜菲薄,腺体稀少,腺腔小;②腺上皮细胞立方或低柱状,单层排列,核深染,不见核分裂活性;③间质致密,间质细胞体积小,核深染(图20-41)。

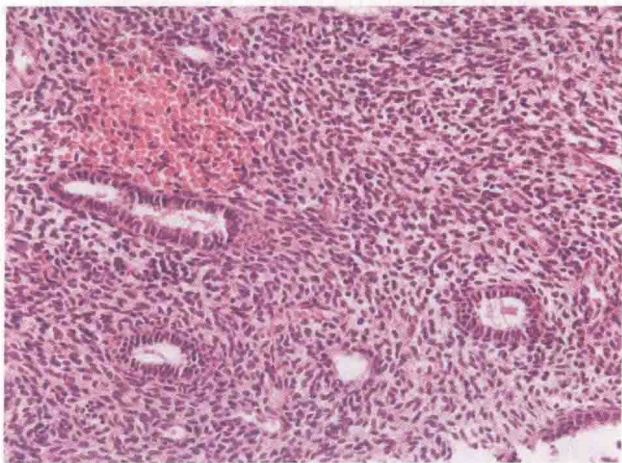


图20-41 子宫内膜增生不良
腺体数量少,上皮细胞单层排列

(二) 子宫内膜萎缩

绝经后由于体内卵巢激素(包括雌激素和孕激素)水平低下引起的生理性萎缩性改变。

【诊断要点】根据腺体形态不同可分为单纯性萎缩和囊性萎缩两类。①单纯性萎缩的内膜腺体稀少,腺腔小而直,腺上皮细胞立方状,单层排列;囊性萎缩的内膜腺体萎缩,部分可表现为程度不等的扩张或呈囊性,腺上皮细胞立方状或扁平;②间质致密,间质细胞体积小,核深染(图20-42)。

(三) 子宫内膜激素类药物性反应

单纯性外源性雌激素的使用引起子宫内膜的增生,程度与用药剂量及时间相关,持续应用可引起子宫内膜增生紊乱、非典型增生乃至腺癌,并常伴有腺上皮细胞鳞状化生、嗜酸性化生和纤毛细胞化生。因单纯性雌激素使用被认为是子宫内膜癌发生的高危因素,因此已较少使用,在子宫内膜标本中也较少观察到该类药物引起的相应形态学改变。如今一般所用的名词“药物

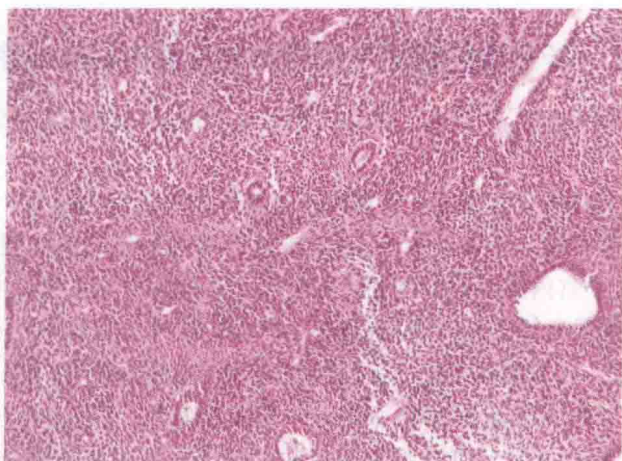


图 20-42 子宫内膜萎缩
萎缩腺体分散于致密间质中

性子宫内膜”是指应用孕激素类药物,最常见的是应用醋酸甲羟孕酮和醋酸诺酮后所引起的子宫内膜变化,该方法用于子宫内膜癌前病变或要求保留生育功能的子宫内膜癌患者。本节子宫内膜药物性反应也特指孕激素类药物作用后的子宫内膜特征性变化。

【诊断要点】孕激素类药物能抑制排卵和子宫内膜的增生,常表现为:①腺体稀疏,腺体间质比例减少,腺体结构简单,药物应用早期常见旺盛的腺上皮分泌活动,而长时间用药则引起腺体的广泛萎缩,腺腔小而圆,腺上皮单层排列,呈立方或低柱状;②间质呈广泛的蜕膜样改变(图 20-43)。



图 20-43 孕激素作用后的子宫内膜
腺上皮呈分泌衰竭伴萎缩改变,间质明显蜕膜样改变

(四) 子宫内膜息肉

子宫内膜息肉(endometrial polyp)可发生于任何年龄,是一种常见的瘤样病变,临床症状为月经量过多或不规则出血或绝经后出血,有的子宫内膜息肉体积较大,可有蒂连接于肌壁,蒂长者可脱出于宫颈外口而造成子宫颈息肉的临床假象,可伴出血及坏死。

【诊断要点】子宫内膜息肉的典型形态学特点是:①息肉组织表面至少三面可见被覆表面上皮;②通常可见大的厚壁血管,可成簇分布;③常有不同程度的纤维化间质背景,也可类似于正常增生期的致密间质(图 20-44)。此外,息肉常伴有腺体增生及结构的改变,息肉内子宫内膜与



周围正常内膜的腺上皮周期可不同步,并常伴有腺上皮各型化生;发生于绝经后女性的子宫内膜息肉还可见到息肉内腺体的囊性萎缩性改变。

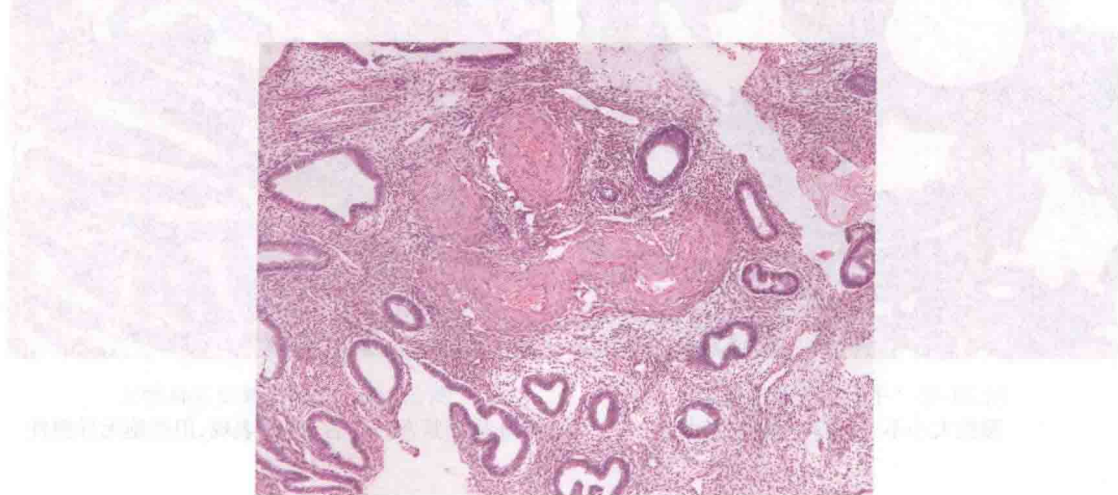


图 20-44 子宫内膜息肉

腺体呈增生期样改变,间质内可见厚壁血管

【鉴别诊断】①分泌期子宫内膜:具有旺盛分泌活动的子宫内膜常伴有明显间质疏松及水肿,常规 B 超检查或宫腔镜检查有时会提示子宫腔内息肉样占位性病变,但活检时镜下仅见分泌期组织相,而没有间质内厚壁血管及纤维化背景。②子宫内膜非典型息肉样腺肌瘤(atypical polypoid adenomyoma, APA):腺上皮具有异型性,且通常伴有鳞状上皮化生,间质内有明显的交织状或束状排列的平滑肌。③子宫内膜增生及腺癌:子宫内膜增生可表现为子宫内膜不光滑,呈息肉样外观,但镜下不见息肉的典型形态学特征;而子宫内膜腺癌具有恶性腺上皮细胞异型性及结构的紊乱,一般不难鉴别。

三、子宫内膜增生

子宫内膜增生是常见病变,可见于各年龄段,但以生育期及围绝经期多见,症状以月经紊乱及不规则出血为主要表现。其发生与内膜受雌激素持续刺激而缺乏相应的孕激素拮抗有关。按腺体结构标准分为单纯性增生与复杂性增生,若在此基础上增生的腺上皮细胞具有非典型性改变,则为非典型增生。目前 WHO 对于子宫内膜增生的类型划分为四类:单纯性增生、复杂性增生、单纯非典型增生及复杂非典型增生。

【诊断要点】

(一) 单纯性增生

①腺体增生,腺体/间质大于 1:1;②腺腔大小不一,常可见大小不等的囊性扩张;③腺上皮细胞呈假复层排列,核卵圆或梭形,染色质分布均匀,核仁不明显,不具有异型性(图 20-45)。

(二) 复杂性增生

①腺体增生程度高于单纯性增生,腺体/间质常大于 3:1,且腺体密集,可出现“背靠背”区域,腺体间仅有少量间质分隔;②腺腔轮廓明显不规则,可见复杂分支状腺腔、腺上皮乳头状增生及腺体出芽或外突成角;③腺上皮细胞与单纯性增生类似,不具有异型性(图 20-46)。

(三) 非典型增生(单纯非典型增生和复杂非典型增生)

该型增生主要强调腺上皮细胞异型性,表现为:①腺上皮细胞排列紊乱,极向消失;②细胞核增大,形状不一致,可为椭圆形至圆形,核淡染,常呈泡状核,染色质分布不均,明显核仁;③核分裂象多见。根据腺体结构不同再进一步细分为单纯非典型增生及复杂非典型增生两类(图 20-47)。

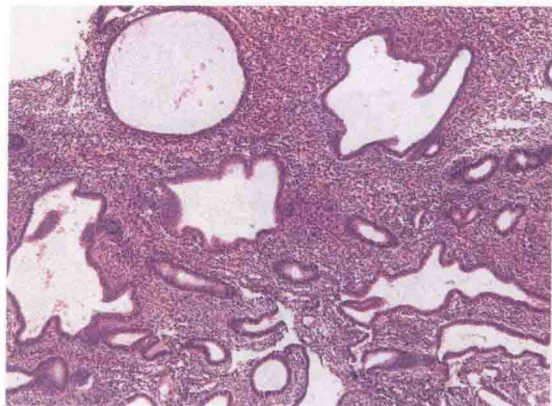


图 20-45 子宫内膜单纯性增生
腺腔大小不一,并可呈囊性扩张

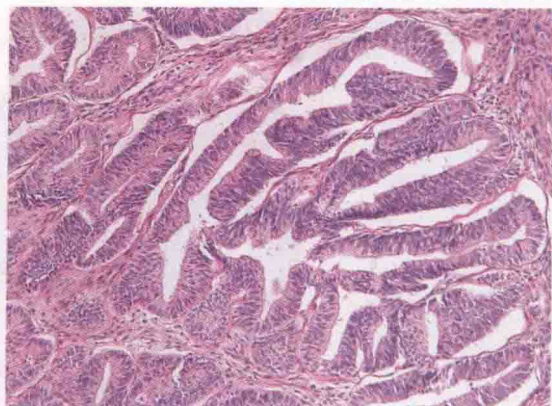


图 20-46 子宫内膜复杂性增生
腺体排列紧密,有“背靠背”表现,但细胞无异型性

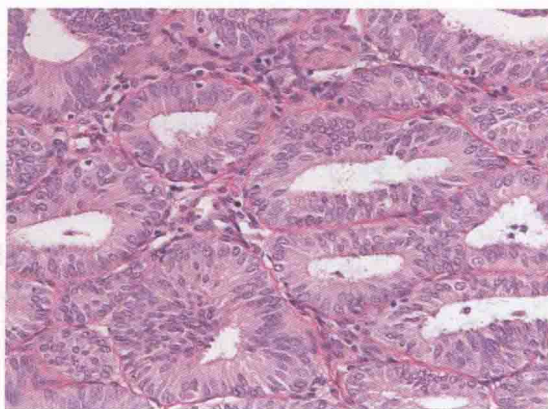


图 20-47 子宫内膜非典型增生
腺上皮细胞排列紊乱,核增大,并可见明显核仁

【鉴别诊断】子宫内膜单纯性增生有时需与子宫内膜囊性萎缩相鉴别,二者都有呈囊性扩张的腺腔结构,但后者上皮排列成单层,细胞立方或扁平状,缺乏分裂活性。

非典型增生需与子宫内膜高分化子宫内膜样腺癌区别,因二者属于疾病发展的连续谱系,是诊断中的难点。二者最重要的鉴别点是子宫内膜间质和(或)子宫肌层是否有异型腺体浸润,但在诊刮标本中很难观察到如此典型的病变,下述一些特点有助于倾向腺癌的诊断:①腺体结构的高度异常,包括:互相融合而杂乱的腺腔,形成共壁或筛孔样结构;广泛或融合性的乳头样结构;迷宫样腺上皮条索或是实性的异型细胞团。②明显的腺上皮细胞异型性,较多的核分裂象及非典型核分裂象。③异型腺体周围纤维性间质增生。

在诊刮过程中可造成腺体及间质破碎,或是月经期子宫内膜间质塌陷,均可造成镜下腺体密集甚至腺体套叠的假象,此时需要结合月经周期,重点仔细评判腺上皮细胞的异型性从而作出正确诊断。

四、子宫内膜上皮内癌

子宫内膜上皮内癌(endometrial intraepithelial carcinoma, EIC)是一个新近提出的名词,被认为是Ⅱ型子宫内膜癌(主要是浆液性腺癌)的早期表现,与子宫内膜腺体异型增生(endometrial glandular dysplasia, EmGD)类似,二者的区别在于 EIC 的细胞异型性大于 EmGD,而 EmGD(图 20-48)被看作是Ⅱ型子宫内膜癌的癌前病变等同的概念。部分学者认为 EIC 这个术语并不能很好地



反应疾病的真实生物学行为,因为有相当比例的 EIC 病例同时伴有子宫外类似病变。现在认为 EIC 这种所谓的“浆液性癌早期表现”不同于发生在其他部位的上皮内癌,其恶性表现虽仅局限于上皮内,却并不对应相对于浸润性癌更好的预后,肿瘤的播散范围及临床分期对于预后判断更有实际意义,因此主张对于 EIC 病例应当按照典型的子宫内膜浆液性腺癌进行细致的临床分期并实施后续治疗。

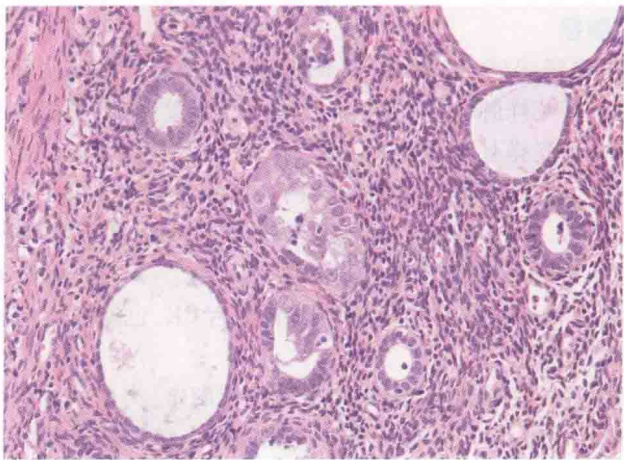


图 20-48 子宫内膜腺体异型增生

腺上皮细胞具有一定的异型性,但尚不足以诊断子宫内膜上皮内癌

【诊断要点】子宫表面上皮细胞或腺上皮细胞具有明显异型性(图 20-49),表现为:①腺上皮细胞体积增大,排列极向紊乱;②细胞核异型明显,与浆液性腺癌细胞类似,染色质粗,分布不均匀,常可见染色质团块,核分裂多并可见非典型性核分裂;③异型腺体可散在,也可紧密排列,但一般不见腺体融合,缺乏典型的间质浸润模式;④病变子宫内膜背景可为萎缩性子宫内膜,也可似正常增生期或有轻度增生的子宫内膜;⑤免疫组化 TP53 阳性有助于诊断(图 20-50)。

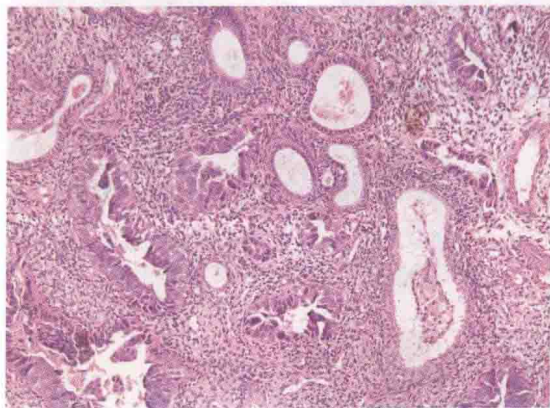


图 20-49 子宫内膜上皮内癌

部分腺上皮细胞具有明显异型性,并有腔内乳头结构,但无间质浸润

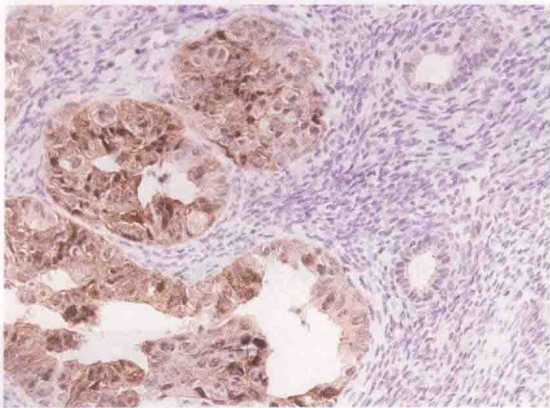


图 20-50 子宫内膜上皮内癌

异型腺上皮细胞 TP53 强阳性表达

【鉴别诊断】EIC 需与子宫内膜非典型增生相鉴别,后者一般具有子宫内膜增生性背景,且腺体呈现复杂的结构,但异型性一般较 EIC 略小。免疫组化 TP53 的应用有助于二者鉴别,EIC 常显示 TP53 阳性,而子宫内膜非典型增生为阴性。

五、子宫内膜癌

子宫内膜癌(endometrial carcinoma)是子宫体最常见的恶性肿瘤,分为 I 型和 II 型两类。其



中 I 型最常见,包括子宫内膜样腺癌及黏液性腺癌,常发生于相对年轻患者,恶性程度低,预后较好,肿瘤为雌激素依赖性癌,常高表达 ER 及 PR,而不表达 TP53,子宫内膜非典型增生为其癌前病变;II 型相对少见,包括浆液性腺癌及透明细胞癌,好发于年长患者,肿瘤侵袭性较强,预后相对 I 型更差,与雌激素关系不如 I 型密切,强表达 TP53,而 ER 及 PR 呈阴性或弱表达,EmGD 为其癌前病变。此外,还有一些少见类型的癌,如小细胞神经内分泌癌及转移癌等。

(一) 子宫内膜样腺癌

【诊断要点】子宫内膜样腺癌(endometrial adenocarcinoma)巨检可见子宫内膜粗糙增厚,可为息肉样、结节状突起或菜花样肿块,不同程度浸润子宫肌壁,肉眼观表现不具有特征性。镜下表现为:①异型增生的腺上皮排列成密集的腺管样结构,腺腔内可见广泛上皮搭桥、融合成筛状,或异型腺上皮增生为条索状并形成迷路样结构。②腺上皮复层排列,极向紊乱。上皮细胞轻至重度异型,细胞核增大,有时可见核仁,核分裂增多。③正常子宫内膜间质显著减少与消失,伴或不伴反应性的纤维结缔组织在癌性腺体周围环绕。④免疫组化 ER 及 PR 阳性表达,TP53 及 PTEN 一般为阴性;此外,子宫内膜样癌既能表达 CK,也能表达 vimentin,是少数能同时表达上皮和间叶标记的肿瘤之一。

组织学分级依据肿瘤的组织结构和细胞的异型程度而定,类似的方法可用于黏液腺癌。首先以组织结构进行分级:肿瘤的实性成分小于 5% 时为 I 级(高分化)(图 20-51),实性成分 5%~50% 为 II 级(中分化)(图 20-52),实性成分大于 50% 为 III 级(低分化)(图 20-53)。

子宫内膜样腺癌还有几种组织变异型,包括绒毛管状腺癌、分泌性腺癌、伴有鳞状分化的腺癌及纤毛细胞型腺癌等。

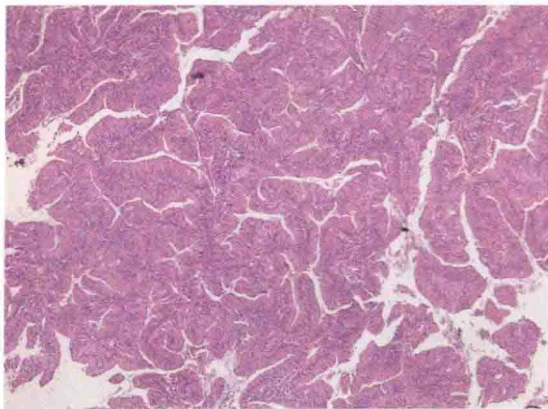


图 20-51 子宫内膜样腺癌 I 级
肿瘤几乎全部由乳头状或腺样结构组成

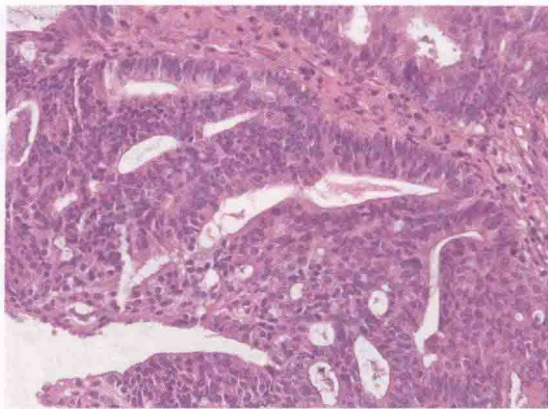


图 20-52 子宫内膜样腺癌 II 级
肿瘤由腺样结构及实性成分共同组成

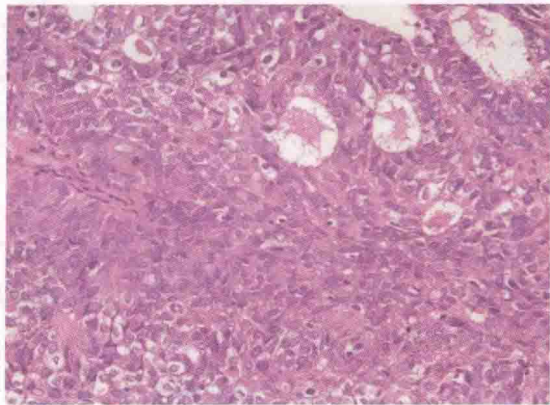


图 20-53 子宫内膜样腺癌 III 级
肿瘤实性成分大于 50%



【鉴别诊断】典型的高分化子宫内膜样腺癌需要与子宫内膜非典型增生相鉴别。

绒毛管状腺癌需与浆液性腺癌相鉴别。二者均可出现乳头状结构,但浆液性腺癌乳头结构复杂,被覆上皮细胞异型性大,核分裂多,可出现砂粒体,免疫组化强表达 TP53,可资鉴别。

分泌性腺癌需要同正常分泌早期子宫内膜区别,尤其是当癌灶较局限的时候,此时应注意腺癌上皮呈迷路样、筛状及纤细乳头状的浸润模式,而正常子宫内膜无此形态,且腺体之间有正常间质分隔。

(二) 黏液性腺癌

【诊断要点】黏液性腺癌(mucinous adenocarcinoma)是相对少见的 I 型子宫内膜癌,占 1% ~ 9%,是由明显含有胞质内黏液的肿瘤细胞组成的腺癌,类似发生于子宫颈的黏液性腺癌(图 20-54):①黏液性肿瘤成分须占整个肿瘤的 30% 以上方可诊断此型,因为其他类型的子宫内膜癌也可出现局灶性的黏液性分化;②腺体密集,呈乳头状、腺样或筛状排列,腺上皮复层化,细胞内含黏液,腺腔内也常有黏液;③以宫颈型黏液上皮为主,肠型分化少;④免疫组化常为 vimentin 阳性,CEA 阴性。

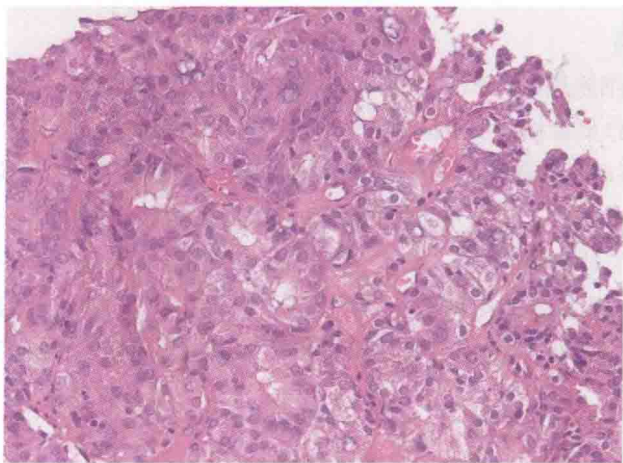


图 20-54 黏液性腺癌
肿瘤腺上皮细胞内可见明显黏液成分

【鉴别诊断】①与子宫内膜分泌性腺癌相鉴别:二者均可有胞质内空泡结构,但所含物质不同,黏液性腺癌的肿瘤细胞胞质内黏液显示 PAS 或阿辛蓝染色阳性,而分泌性腺癌为 PAS 阳性,但经淀粉酶处理后 PAS 为阴性。②与透明细胞腺癌鉴别:后者虽也有透明胞质,但不具备典型的核上或核下空泡的特征,且细胞核异型性显著,除了典型透明细胞外,还有鞋钉样细胞及嗜酸性细胞,黏液染色为阴性。③与发生在子宫颈的黏液腺癌鉴别:二者组织学极相似,且后者更为常见。鉴别主要依靠巨检判断原发部位,免疫组化有一定帮助,若 vimentin 阳性而 CEA 阴性,则倾向于子宫内膜来源,反之则倾向为子宫颈来源。

(三) 浆液性腺癌

【诊断要点】浆液性腺癌(serous adenocarcinoma)为 II 型子宫内膜癌的主要类型(图 20-55),占 5% ~ 10%,具有较强侵袭力,预后不良。组织学特点为:①以乳头状结构为主要结构特征,乳头结构复杂,也可见腺管样及实性生长方式;②肿瘤细胞异型性明显,染色质团块状,可有明显的核仁,并常有多核及巨核肿瘤细胞,核分裂多,常见病理性核分裂;③腺腔内可有游离的乳头状上皮细胞簇;④约 1/3 病例伴有砂粒体;⑤免疫组化染色 TP53、WT-1 及 IMP3 阳性。

【鉴别诊断】需与 I 型绒毛管状腺癌鉴别。此外,还需与某些子宫内膜腺上皮化生性改变鉴别,如乳头状合体细胞性嗜酸性化生。也可出现乳头状结构,但这种微乳头结构缺乏纤维血管轴心,被覆上皮细胞胞质常有嗜酸性改变,胞核无明显异型性,核分裂少。

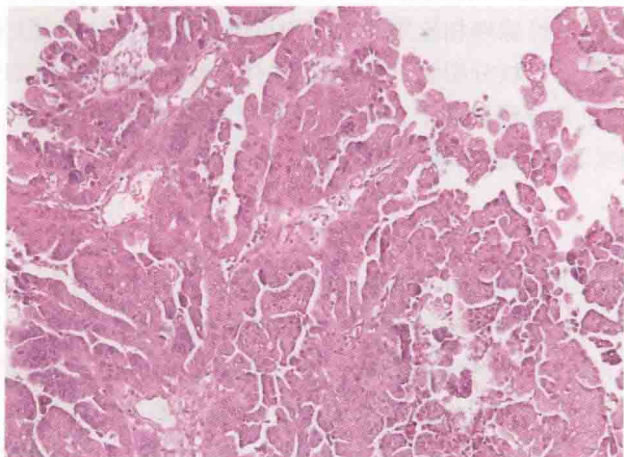


图 20-55 浆液性腺癌

肿瘤显示明显乳头状结构,细胞异型性大,并可见病理性核分裂

(四) 透明细胞癌

【诊断要点】透明细胞癌(clear cell carcinoma)占子宫内膜癌的1%~5%,发生于子宫内膜的透明细胞癌与发生于卵巢者相同(图 20-56),主要特征为:①肿瘤细胞以体积大、胞质丰富且透亮的透明细胞为主,还可见胞质丰富红染的嗜酸性细胞及胞质稀少、胞核突向腔面的鞋钉样细胞。这三类细胞可以不同比例出现于不同的病例中。当在某些病例中典型透明细胞数量较少,而以嗜酸性细胞或鞋钉样细胞为主时,要特别警惕。②细胞核异型显著,可见多核细胞,常有明显的核仁,核分裂及病理性核分裂多见。③组织结构以乳头状、腺管状及腺囊状为主,也可见实性区域。④无特异性的免疫组化标记,特殊染色 PAS 阳性,经淀粉酶消化后 PAS 阴性证实透亮的胞质内含大量糖原。

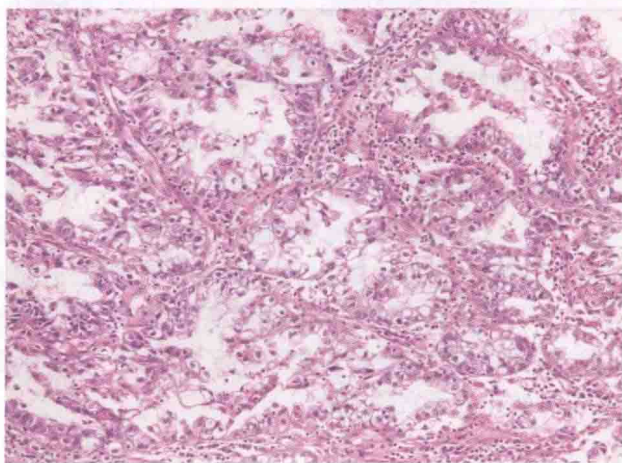


图 20-56 透明细胞癌

肿瘤呈腺样结构,细胞具有透明胞质

【鉴别诊断】透明细胞癌因具有透明的胞质,应与以下疾病鉴别:①子宫内膜分泌性腺癌:其主要是腺样结构,无复杂的乳头状分支及囊性区域,细胞异型性小,而不像透明细胞癌的细胞核都属于3级核,异型性大,这是鉴别的关键;②子宫内膜腺上皮 A-S 反应(图 20-57):两者均可出现异型细胞核及透明的胞质,但 A-S 反应中腺上皮细胞核深染,形态较一致,无多形及巨核细胞,核分裂象罕见,结合间质蜕膜样改变、停经等疑似妊娠的提示,鉴别并不困难。

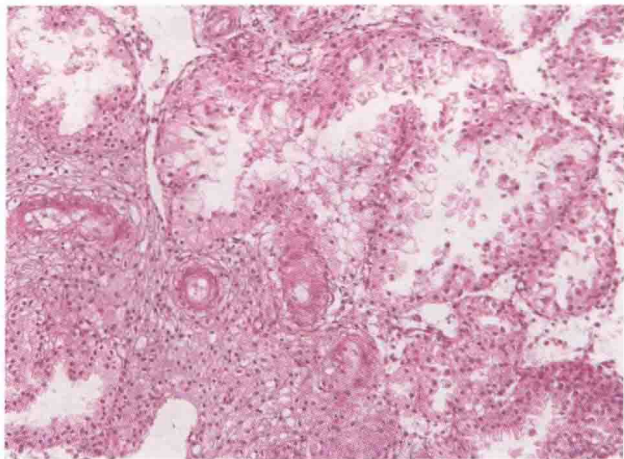


图 20-57 A-S 反应

腺上皮细胞具有透明胞质并见顶浆分泌,间质呈蜕膜样改变

六、子宫平滑肌瘤

平滑肌瘤(leiomyoma)是女性生殖道最常见的间叶肿瘤,发病率统计差异较大,在 40 岁以上女性约为 40%。可为无症状隐匿发病,仅于体检时通过 B 超等影像学检查发现,也可由于月经紊乱、腹部不适等症状就诊时发现。根据其发生部位可分为浆膜下肌瘤、肌壁间肌瘤及黏膜下肌瘤。可为单发或多发,多者可达百余个。单个肌瘤直径由数毫米至超过 20cm 不等。

【诊断要点】平滑肌瘤是由平滑肌细胞增生形成的肿瘤,大体呈界限清楚的结节状包块,切面实性,质地韧,色灰白,典型者可见编织状结构。镜下特点为:①肿瘤细胞呈长梭形,胞质丰富红染,呈束状或交织状排列;②细胞核纵切时呈长杆状,横切时为圆形,位于胞质中央,细胞核一般无异性,染色质分布均匀;③核分裂象可见,一般小于 5 个/10HPF;④可伴有多种变性,但不影响其诊断及预后;⑤免疫组化染色显示肌源性标记如 desmin、h-caldesmon、SMA 均阳性表达(图 20-58)。

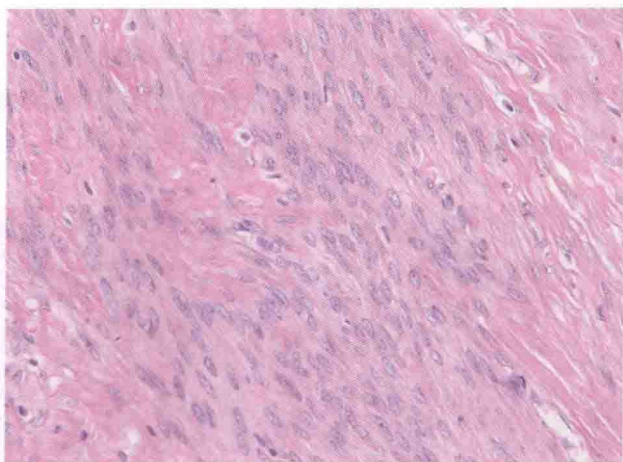


图 20-58 平滑肌瘤

梭形肿瘤细胞呈束状排列

平滑肌瘤可有多种组织学亚型,具备一般平滑肌瘤的表现并各有特征。

(一) 富于细胞性平滑肌瘤

富于细胞性平滑肌瘤(cellular leiomyoma)的特征:①巨检与一般平滑肌瘤不同,常呈黄色,



质地稍软,编织状结构不明显;②细胞密度高,弥漫分布,交织状排列不明显;③细胞短梭形或卵圆形,胞质稀少,细胞核无异型性,染色质分布均匀,核分裂象少于5个/10HPF;④间质内可见厚壁血管(图20-59)。

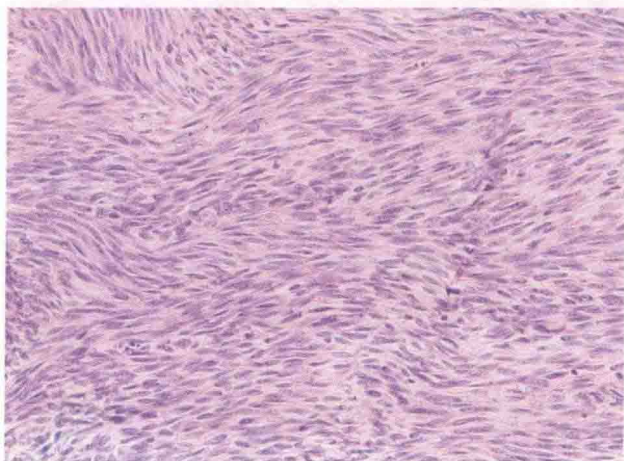


图20-59 富于细胞性平滑肌瘤
肿瘤细胞密度增加,但无核异型性

(二) 上皮样平滑肌瘤

上皮样平滑肌瘤(epithelioid leiomyoma)的特征:①肿瘤细胞体积较大,圆形或多边形,胞质丰富,红染或透明,胞核位于中央;②细胞呈片状、团巢状或条索样排列;③核分裂可见,一般小于2个/10HPF;④间质内可有明显的玻璃样变性区;⑤可分为平滑肌母细胞型(图20-60)、透明细胞型(图20-61)和丛状型。

(三) 黏液样平滑肌瘤

黏液样平滑肌瘤(myxoid leiomyoma)的特征:①大体呈半透明状质软包块;②肿瘤与正常肌壁分界清晰,无浸润性生长;③镜下见富含黏液样物质中散在平滑肌细胞;④瘤细胞无异型性,核分裂象少,一般为0~1个/10HPF(图20-62)。

(四) 脂肪平滑肌瘤

脂肪平滑肌瘤(lipoleiomyoma)的特征:①少见,大体因所含脂肪成分的多少不等而呈现程度不同的黄色,质地较软;②镜下由平滑肌组织混合不等量的成熟脂肪组织构成;③平滑肌细胞为梭形,无异型,核分裂象少,脂肪细胞一般为成熟脂肪细胞(图20-63)。

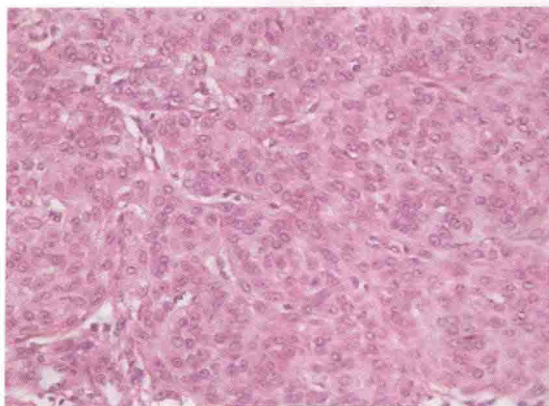


图20-60 上皮样平滑肌瘤
肿瘤细胞呈上皮样改变,可见核仁,胞质丰富

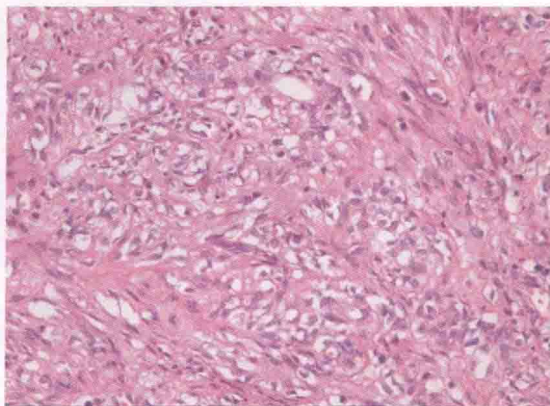


图20-61 上皮样平滑肌瘤
肿瘤细胞具有透明胞质

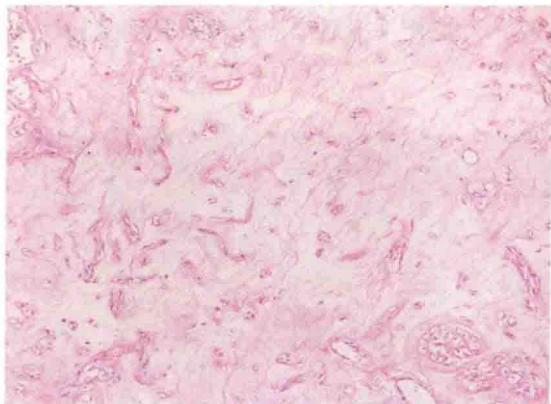


图 20-62 黏液样平滑肌瘤

肿瘤成分的间质发生黏液样变性,肿瘤细胞排列稀疏

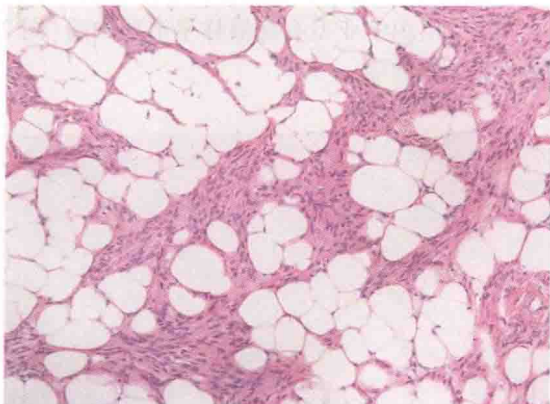


图 20-63 脂肪平滑肌瘤

肿瘤细胞间出现岛状分布的成熟脂肪细胞团

(五) 其他

另有核分裂活跃的平滑肌瘤、出血性富于细胞性平滑肌瘤、非典型性平滑肌瘤等亚型。

(六) 子宫平滑肌瘤变性

最为常见,且一般出现于体积较大的肌瘤,推测与缺血及激素影响有关,类型包括:①透明变性;②水肿变性;③红色变性;④黏液样变性;⑤钙化。其中透明变性需与发生于平滑肌肉瘤的凝固性坏死相鉴别,将在下文“七、子宫平滑肌肉瘤”内容中介绍。

【鉴别诊断】平滑肌瘤需与所有的梭形细胞肿瘤相鉴别,包括胃肠外胃肠道间质瘤(GIST)、孤立性纤维性肿瘤(SFT)等,但子宫并非这些肿瘤的好发部位,选用恰当的免疫组化标记即能较好地区分。

富于细胞性平滑肌瘤大体及镜下改变与子宫内膜间质肿瘤具有相似性,但后者肿瘤细胞体积更小,染色致密,类似正常增生期子宫内膜间质细胞,间质中有特征性的螺旋动脉样小血管;免疫组化应用有限,因超过半数的富于细胞性平滑肌瘤可呈CD10阳性,同时desmin及h-caldesmon也可呈阳性,而子宫内膜间质肿瘤不表达肌源性标记,需结合形态学基础综合考虑。

上皮样平滑肌瘤需与血管周上皮样细胞瘤(PEComa)鉴别,后者也有上皮样细胞及淡染或透亮胞质,但间质内有丰富、纤细的血管网,肿瘤细胞围绕血管呈团巢或器官样排列,并表达HMB45及Melan-A标记,可资鉴别。

七、子宫平滑肌肉瘤

平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)是子宫最常见的恶性间叶肿瘤,占子宫肉瘤的45%,但仅占有子宫恶性肿瘤的1%。常发生于围绝经期及之后的女性,以子宫包块或出血为表现,缺乏特异性临床表现。一般认为很少由平滑肌瘤恶变所致,而是直接起源于原始间叶细胞。恶性程度高,常经血道转移。

【诊断要点】平滑肌肉瘤大体可见肿瘤切面呈红色,鱼肉样,质软,常伴出血、坏死及囊性变,与正常肌壁组织分界不清。镜下诊断依据主要为:①凝固性坏死:表现为多灶性不规则坏死,典型者呈地图样或岛屿样改变;与周围未坏死组织分界清晰,陡然出现而缺乏过度;坏死区内可见肿瘤细胞残影,血管结构常保留,周围常残存一些存活的肿瘤细胞(图20-64);坏死灶周围缺乏炎症和肉芽组织增生、纤维化等修复反应。②肿瘤细胞异型性(图20-65)。③核分裂象(图20-66):大于10个/10HPF(黏液样亚型大于2个/10HPF,上皮性亚型大于5个/10HPF即可诊断肉瘤),可见病理性核分裂。④浸润性生长方式。⑤免疫组化染色显示肌源性标记如desmin、



h-caldesmon、SMA 等可不同程度阳性表达。

常见组织学亚型有黏液样平滑肌肉瘤(图 20-67)、上皮样平滑肌肉瘤及伴破骨细胞样巨细胞性平滑肌肉瘤。



图 20-64 凝固性坏死

不规则地图样坏死,血管周常残存活的肿瘤细胞

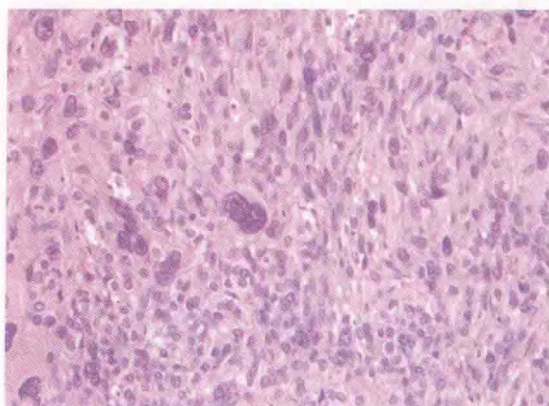


图 20-65 平滑肌肉瘤

肿瘤细胞异型性明显,可见瘤巨细胞

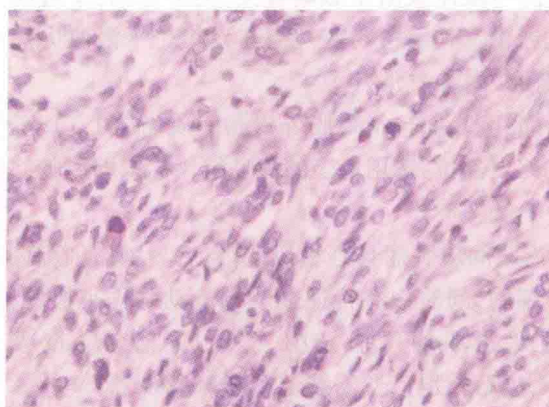


图 20-66 平滑肌肉瘤

可见较多核分裂

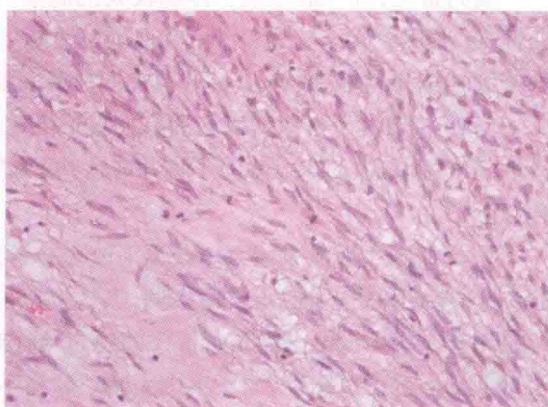


图 20-67 黏液样平滑肌肉瘤

肿瘤细胞异型性轻微,具有黏液样间质及较多核分裂

学习
笔记

【鉴别诊断】平滑肌肉瘤需与良性平滑肌瘤及恶性潜能未定的平滑肌瘤鉴别,主要依靠凝固性坏死存在与否、细胞核异型及核分裂活性这三个方面。其中凝固性坏死的判断是首要指标,需与良性平滑肌瘤中常见的透明变性区别,后者变性区多呈片状分布,镜下广泛均质红染,无细胞残影及血管残留,变性区周边部可见变性与正常过渡区域,并常伴炎症反应及成纤维细胞增生等修复性反应。此外,平滑肌肉瘤还需与其他一些原发于子宫的肉瘤鉴别,如未分化肉瘤或癌肉瘤。

八、恶性潜能未定的平滑肌肿瘤

恶性潜能未定的平滑肌肿瘤(smooth muscle tumors of uncertain malignant potential, STUMP)用于描述部分按照目前诊断标准尚不能明确诊断为良性或恶性的平滑肌肿瘤,只占有平滑肌肿瘤中的少数,随着研究的深入,这部分肿瘤的数量会越来越少。

【诊断要点】STUMP 有以下特征:①具有可疑地图状坏死,任何数量的核分裂象,有或无细



胞非典型性;②无地图状肿瘤坏死,核分裂象 >15 个/10HPF,无细胞非典型性;③无地图状肿瘤坏死,核分裂象 $5\sim9$ 个/10HPF,有弥漫性或多灶性的显著非典型性。

九、子宫内膜间质肿瘤

子宫内膜间质肿瘤(endometrial stromal tumors, ESTs)是由形态学上类似正常增生期子宫内膜间质细胞构成的肿瘤,多数学者认为其组织起源为子宫原始间叶细胞。目前应用广泛的2003年WHO肿瘤分类标准将这类肿瘤分为子宫内膜间质结节、低级别子宫内膜间质肉瘤和未分化子宫肉瘤三大类,本处按此分类进行分述;而新近发布的2014年女性生殖器官WHO肿瘤分类在此基础上还增加了高级别子宫内膜间质肉瘤一类,用于描述那些相对低级别间质肉瘤中更具有破坏性生长方式的一类肿瘤,该类肿瘤中高级别的圆形肿瘤细胞与低级别的梭形肿瘤细胞成分并存,核分裂计数通常超过10个/10HPF。

(一) 子宫内膜间质结节

【诊断要点】子宫内膜间质结节(endometrial stromal nodule, ESN)大体呈边界清晰的黄色肿块。镜下特征为:①为圆形或卵圆形肿块,通常为孤立性,与周围肌壁分界清楚(图20-68),边界允许有3mm以内的指状突起,且该种突起数目不能超过3个;②肿瘤细胞形似增生期子宫内膜间质细胞,无异型性;③有明显的螺旋动脉样小血管增生;④可伴有不同程度的胶原化;⑤免疫组化CD10阳性,SMA可弥漫表达,但desmin和h-caldesmon阴性或仅局灶表达。

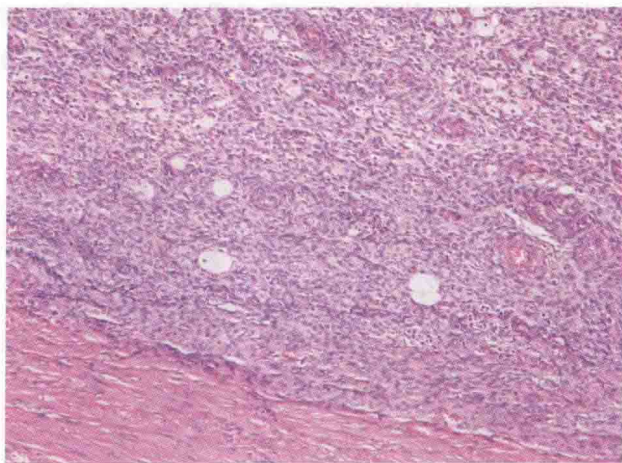


图20-68 子宫内膜间质结节
肿瘤形似正常增生期子宫内膜间质,与周围肌壁分界清晰

【鉴别诊断】①低级别子宫内膜间质肉瘤:二者鉴别要点为是否存在浸润性生长,仅凭细胞形态不能区分,因此对于诊刮标本或不带边界的子宫内膜间质肿瘤,不能判断其良恶性,必须对肿瘤边界进行广泛取材后方可诊断;②富于细胞性平滑肌瘤。

(二) 低级别子宫内膜间质肉瘤

【诊断要点】低级别子宫内膜间质肉瘤(low-grade endometrial stromal sarcoma)巨检为子宫腔内或肌壁内包块,结节状或弥漫浸润子宫肌层。镜下特征为:①结节状、舌状浸润肌层(图20-69),也可见血管侵犯。②肿瘤细胞形似子宫内膜间质结节,仅以细胞形态无法同子宫内膜间质结节区别;核分裂可见,但通常小于5个/10HPF。③脉管内可见瘤栓。④免疫组化同子宫内膜间质结节。

【鉴别诊断】除与子宫内膜间质结节的鉴别,还需同未分化子宫内肉瘤鉴别,其肿瘤细胞异型性远小于后者。

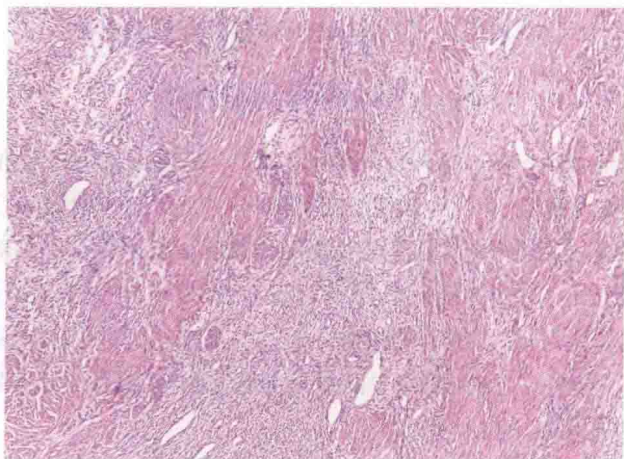


图 20-69 低级别子宫内膜间质肉瘤
肿瘤浸润子宫肌层

(三) 未分化子宫肉瘤

【诊断要点】未分化子宫肉瘤(undifferentiated uterine sarcoma)也可称为未分化子宫内膜肉瘤(undifferentiated endometrial sarcoma,UES)。多发生于老年女性,属于高度恶性肿瘤,临床表现与平滑肌肉瘤类似,预后差。镜下特征为:①肿瘤常常弥漫或片状分布,广泛浸润子宫肌层;②肿瘤细胞无明显子宫内膜间质分化,体积大且多形性明显,可有丰富的嗜酸性胞质,染色质粗糙,呈团块状分布,可见明显核仁(图 20-70),核分裂活跃;③常出现广泛的坏死;④可不同程度表达 CD10,部分病例弥漫表达 cyclin D1。

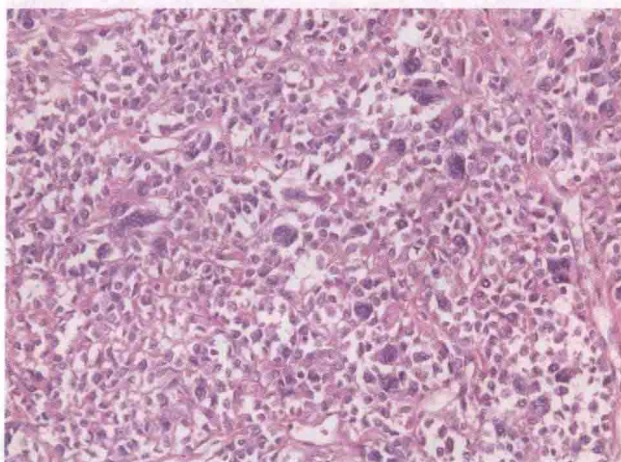


图 20-70 未分化子宫肉瘤
肿瘤细胞弥漫分布,异型性及多形性明显,子宫内膜间质分化不明显

【鉴别诊断】未分化子宫内膜肉瘤主要同低级别子宫内膜间质肉瘤鉴别,二者鉴别点为肿瘤的细胞学特征,后者细胞形态类似正常间质细胞,且有较多类似螺旋动脉的小血管,但呈舌状推挤性浸润肌层。而未分化肉瘤肿瘤细胞呈现未分化的多形性表现,且更具破坏性地浸润肌层。

十、腺肉瘤

腺肉瘤(adenosarcoma)是由良性上皮和恶性间质成分构成的肿瘤。发病年龄 15~89 岁,中位年龄 58 岁。常见的临床症状为不规则阴道出血,偶可因肿瘤体积大而脱出于宫颈外口,影像



学检查常发现子宫腔内占位性病变。属于低度恶性肿瘤,有复发风险。

【诊断要点】大体常呈宽基息肉样病灶,可为单发或多发。镜下特征为:①良性形态的子宫内膜腺体,腺腔常规则,但可因间质成分增生挤压而呈裂隙样,类似于乳腺的叶状肿瘤;②腺上皮细胞无或有轻度异型性,核分裂通常较少;③间质成分增生,尤其是围绕良性腺体近周的间质,形成特征性的“袖套”征象(图 20-71);④增生间质细胞常为梭形细胞,有程度不等的异型性,常见低级别子宫内膜间质肉瘤,偶可为平滑肌肉瘤及横纹肌肉瘤;⑤核分裂象不等,一般大于 2 个/10HPF 即可诊断(图 20-72);⑥当肉瘤成分明显且大于 20% 时(图 20-73),恶性程度增加,易复发和转移,应在诊断中注明肉瘤的类型及肉瘤成分过度生长。



图 20-71 腺肉瘤

上皮下肿瘤性间质细胞密度高,形成“袖套”样结构

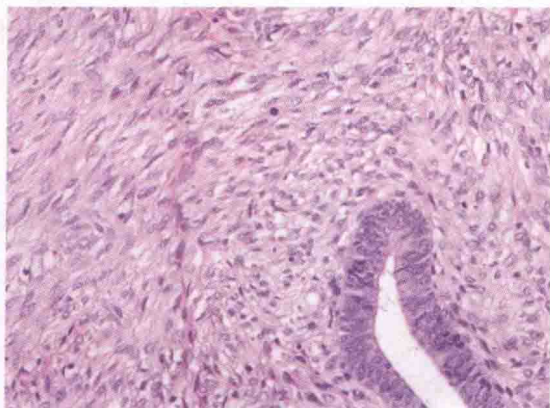


图 20-72 腺肉瘤

腺上皮呈增生期样改变,间质细胞具有异型性并可见核分裂



图 20-73 腺肉瘤

肉瘤性间质成分增生明显,细胞具有明显的异型性,提示预后不良

【鉴别诊断】与各型巨检及镜下呈息肉样生长方式的疾病鉴别:①子宫内膜息肉:上皮及间质成分均为良性表现,一般可见厚壁血管及间质纤维化,而无“袖套”征。②腺纤维瘤:该疾病存有争议,部分学者质疑腺纤维瘤的存在。目前鉴别要点在于腺纤维瘤中增生间质密度低于腺肉瘤,且细胞一般无异型性,核分裂为 0~1 个/HPF。③非典型息肉样腺肌瘤:腺上皮有非典型性,而间质为伴有明显平滑肌分化的子宫内膜息肉间质。

十一、恶性米勒管混合瘤

恶性米勒管混合瘤(malignant mixed müllerian tumor, MMT)好发于老年女性,症状常为绝



经后出血。肿瘤高度恶性,预后较差,多数研究表明平均生存时间不到2年。常发生早期转移,转移成分以癌性成分为主,肉瘤成分相对少见。MMMT也称为癌肉瘤(carcinosarcoma),而近年研究显示其恶性上皮及间叶肿瘤为单克隆性,具有共同起源,故目前倾向其为一种能产生间叶成分的上皮性肿瘤,因此又称为化生性癌(metaplastic carcinoma),属于去分化或化生性子宫内膜癌范畴。

【诊断要点】MMMT的特征是肿瘤兼有恶性上皮及间质双相分化(图20-74),表现为:①恶性上皮一般以腺癌为代表;②肉瘤成分又可为同源性和异源性,即同源性肉瘤(如平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肉瘤)、异源性肉瘤(横纹肌肉瘤、骨肉瘤及软骨肉瘤等);③可混合其他一些少见成分,包括恶性神经外胚叶组织、恶性黑色素瘤及卵黄囊瘤等;④恶性上皮及间叶成分紧密混合,可以一种成分为主,而另一种成分占很少比例;⑤免疫组化显示上皮性成分CK及EMA阳性(图20-75),而间叶成分vimentin阳性(图20-76),CK也常可局灶阳性,各种不同类型成分的免疫表型与其相应的组织形态改变符合。

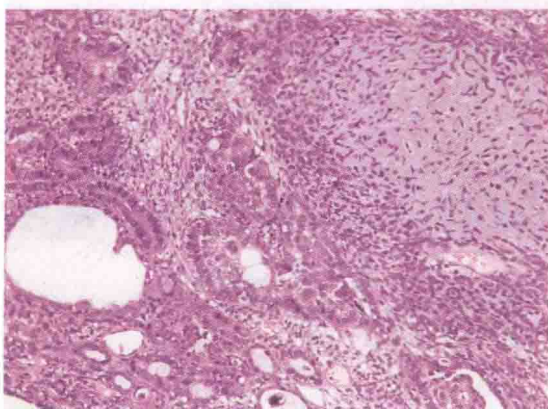


图20-74 恶性米勒管混合瘤

癌性成分与肉瘤成分并存,可见明显异源性软骨分化

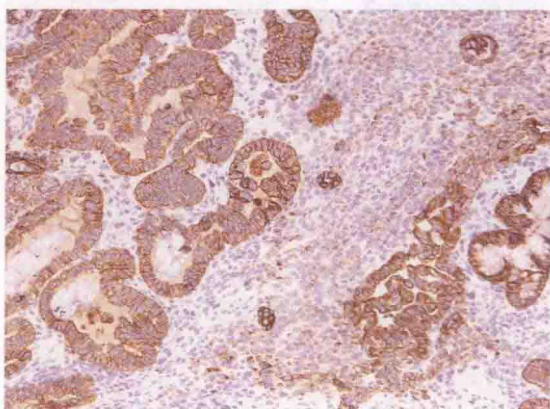


图20-75 恶性米勒管混合瘤

癌性成分表达CK

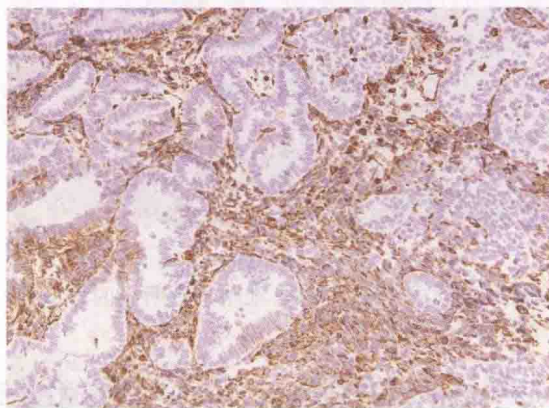


图20-76 恶性米勒管混合瘤

肉瘤性成分表达vimentin

【鉴别诊断】MMMT因具有高度异型的形态,与良性病变鉴别并不困难。当肉瘤成分不明显时,需要与各型子宫内膜癌相区别;而当癌性成分不明显时,则需要与各型肉瘤鉴别,包括同源性的子宫内膜间质肉瘤和平滑肌肉瘤,以及异源性肉瘤,如前述的横纹肌肉瘤等。对于可疑MMMT病例,需要广泛取材方可准确诊断并确定其中各种成分。



第五节 输 卵 管

一、输 卵 管 炎

输卵管炎主要分为三种类型:急性、慢性和肉芽肿性。

(一) 急性输卵管炎

多为急性化脓性输卵管炎,常因病原菌由宫腔播散到输卵管所致,常见致病菌为淋球菌和沙眼衣原体。淋球菌易在月经期通过子宫进入双侧输卵管,引起急性炎。临床表现为尿频、尿痛、腹痛,可伴发热、寒战及腹膜刺激征,妇科检查宫颈充血、附件区可触到痛性包块,后穹隆穿刺可抽出少量脓性液。

【诊断要点】①淋球菌引起的输卵管炎以黏膜炎症为主,然后透壁性播散。大体上输卵管增粗,管腔扩张、管壁增厚,镜下黏膜及间质充血、水肿、大量中性粒细胞浸润,腔内可见脱落坏死的黏膜上皮细胞及大量炎症细胞形成的脓性分泌物,肌层及浆膜层也有轻重不等的炎性反应(图 20-77)。②衣原体感染的组织学表现类同于淋球菌引起的改变,但常有亚临床性质,呈慢性炎过程,可出现淋巴滤泡增生和间质纤维化。③链球菌和葡萄球菌倾向进入血管和淋巴管,继而播散到输卵管,输卵管显著增粗,但管腔扩张不明显,黏膜炎症轻于肌层及浆膜层。

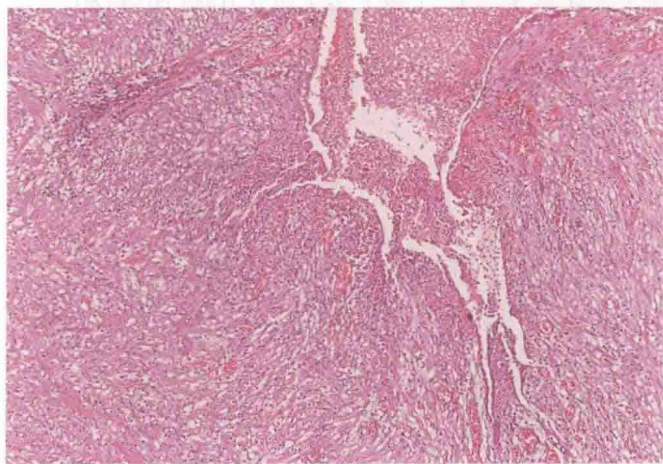


图 20-77 急性化脓性输卵管炎

黏膜及间质大量中性粒细胞浸润,腔内见脓性分泌物

【鉴别诊断】急性化脓性输卵管炎镜下诊断并不难,临床上合并腹膜炎时与急性阑尾炎难以区别。典型的阑尾炎腹痛多始于上腹部及脐周,持续性疼痛加剧,并转移至右下腹;而急性化脓性输卵管炎表现为下腹或右下腹痛,但少有上腹部、脐周及转移性右下腹痛,结合妇科检查可鉴别。

(二) 慢性输卵管炎

主要由急性炎未能及时治疗或体质较差者病程迁延发展而来。临床表现为不同程度的下腹部不适、痛经、月经不调等,常因劳累或机体抵抗力降低加重。输卵管的病变形态随病变阶段的不同呈不同的慢性炎表现,最终可造成纤维化的管腔闭锁。

1. 输卵管脓肿 慢性炎急性发作或再次感染引发,感染多为淋球菌,少数为结核分枝杆菌。常因输卵管伞端闭锁、管腔完全或不完全阻塞,使脓液潴留形成脓肿。

【诊断要点】①输卵管不同程度扩张、增粗,呈节段性腊肠样,管腔内容物可为浆液脓性或黏液脓性,常伴输卵管周围炎(图 20-78);②当脓肿波及卵巢时,可引起卵巢炎(图 20-79),两者合并发生者称为输卵管卵巢炎或附件炎。

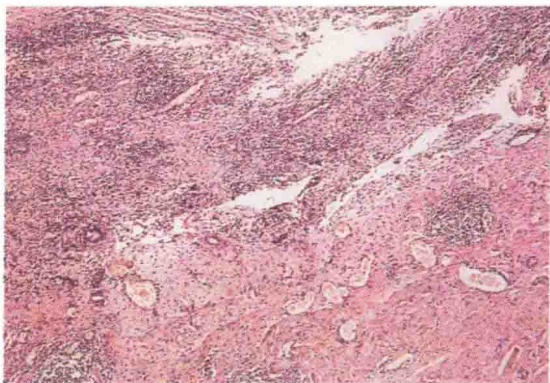


图 20-78 输卵管周围炎

周围纤维性结缔组织内见炎症细胞弥漫浸润，灶性淋巴滤泡形成

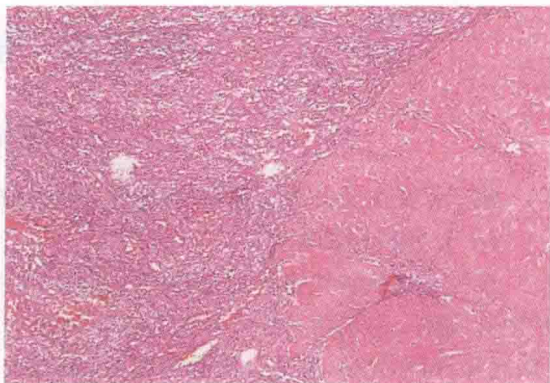


图 20-79 卵巢炎

图左侧见大量中性粒细胞浸润及纤维组织增生，炎症波及右侧卵巢白体

2. 输卵管积水 脓肿长期存在时，其中的脓细胞逐渐被溶解吸收，遗留澄清液体，由于伞端闭锁，液体长时间蓄积构成输卵管积水。

【诊断要点】①病变可为输卵管一段或全部，管腔显著扩张，管壁通常薄而透明，由于输卵管壶腹部肌层薄、易扩张，峡部肌层较厚，较难扩大，因而积水形似曲颈瓶；②镜下输卵管肌壁变薄，黏膜皱襞不同程度变平坦甚至消失，上皮大多呈矮立方状(图 20-80)。



图 20-80 输卵管积水

输卵管肌壁变薄，黏膜皱襞不同程度变平坦，上皮呈矮立方状

3. 滤泡性输卵管炎 随急性炎的发展，输卵管黏膜皱襞表面纤维蛋白沉积，导致相邻的黏膜粘连、永久性皱襞间搭桥形成。

【诊断要点】输卵管黏膜相融合，形成大小不等滤泡样网状结构，可见淋巴细胞、浆细胞等慢性炎症细胞浸润(图 20-81)。

4. 放线菌性输卵管炎 放线菌是条件致病菌，常存在于性生活活跃的女性下生殖道。临床资料显示，置入宫内节育器(IUD)后尤其是置入连续3年以上的妇女，放线菌引起的盆腔感染增多。

【诊断要点】①输卵管扩张，管壁较多组织细胞、浆细胞与淋巴细胞浸润，管腔内伴脓液，严重时输卵管与卵巢粘连，形成大的包裹性肿块；②特征性改变为脓液中可见放线菌样微生物形



成的“硫黄颗粒”，形如“棉花团”或不规则“羊毛球”，系缠绕成团的菌群与白细胞，周边为呈放射状排列的菌丝(图 20-82)。

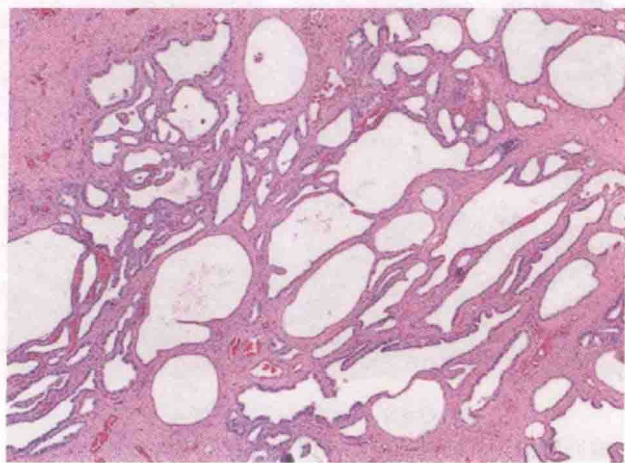


图 20-81 滤泡性输卵管炎

输卵管黏膜皱襞相融合,形成滤泡样网状结构,周围少许炎症细胞

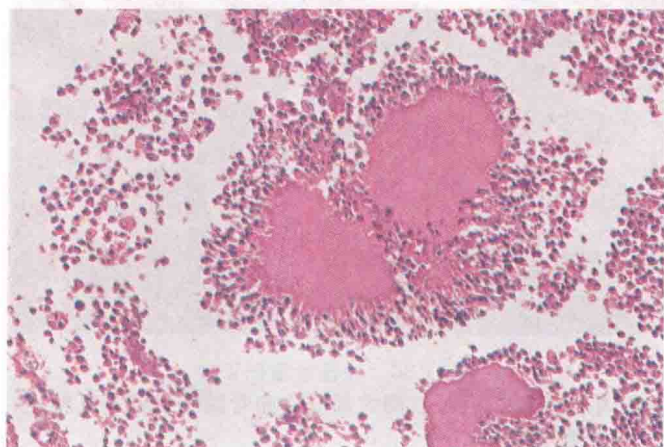


图 20-82 放线菌性输卵管炎

“羊毛球”样放线菌团,周边为放射状的菌丝

(三) 肉芽肿性输卵管炎

肉芽肿性炎可由感染性微生物和非感染性病变引起。感染性因素以结核分枝杆菌最常见,其次为放线菌、血吸虫等;非感染性因素包括结节病、Crohn 病、异物等。结核杆菌播散至输卵管,通常继发于肺、肾结核的血行播散。

【诊断要点】①结核性输卵管炎多为双侧受累,也可有单侧。病变输卵管壁增厚,呈结节状,浆膜粘连,有时可见散在粟粒状病灶,伞端通常保持开放,管腔内可见干酪样坏死物。②镜下,上皮样细胞为主的肉芽肿性病变主要位于输卵管黏膜皱襞(图 20-83),多核巨细胞常见,有时伴干酪样坏死及钙化,严重时病变累及肌层与浆膜。③当组织形态不典型时,应多做切片,利用抗酸染色、细菌培养、免疫荧光等辅助方法协助诊断。

【鉴别诊断】结核性输卵管炎常伴输卵管黏膜显著的腺瘤样增生,皱襞相互粘连、搭桥,甚至有细胞的轻度异型性及核分裂(图 20-84)。要注意和输卵管腺癌鉴别,输卵管腺癌大体可见乳头状新生物,质细腻,镜下有更明显的细胞异型性和确切的间质浸润。



图 20-83 肉芽肿性输卵管炎
输卵管黏膜皱襞内的上皮样肉芽肿及聚集的多核巨细胞

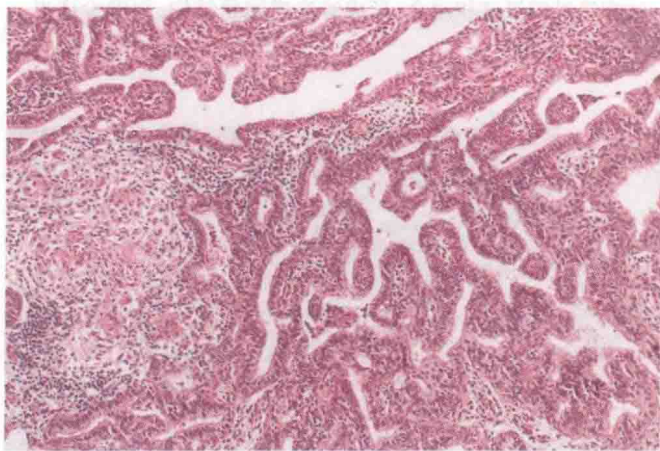


图 20-84 结核性输卵管炎
左侧为上皮样肉芽肿,右侧大部分输卵管黏膜皱襞相互粘连、搭桥,呈腺瘤样增生

(四) 峡部结节性输卵管炎

特指一种发生在输卵管峡部的结节性病变,类似输卵管“腺肌症”,与不孕及异位妊娠密切相关,病因不明,一般认为该病不是真性炎性病变。

【诊断要点】①病变多为双侧,输卵管可见一个或多个散在的结节状隆起,大多位于输卵管近端,偶尔累及整个输卵管,隆起结节切面有韧感;②镜下典型改变是输卵管管腔腺样与憩室样结构,一些憩室沿管腔深入肌层达管壁全层,内衬输卵管黏膜上皮,周围绕以增生的平滑肌组织(图 20-85)。

【鉴别诊断】①输卵管子宫内膜异位症:峡部结节性输卵管炎肌层内的腺体周围缺乏子宫内膜间质细胞,不伴陈旧性出血;②滤泡性输卵管炎:增生淋巴滤泡网状结构之间为纤维组织而不是平滑肌。

二、输卵管异位妊娠

输卵管是异位妊娠最常见的部位,在异位妊娠中的比率超过 95%。输卵管异位妊娠(tubal pregnancy)通常为单侧性和单胎,少数为双侧性和双胞胎,双胞胎也可在同一输卵管中,但



图 20-85 峡部结节性输卵管炎
肌层内几个不规则分布的输卵管腺体,周围绕以平滑肌组织

较为罕见。输卵管妊娠在极少数情况下可合并宫内妊娠,使用促排卵药物可增加其发生率。50%以上的输卵管妊娠发生于壶腹部,20%在峡部,12%在伞端,10%在间质部。临床症状最常见为腹痛、不规则阴道流血和恶心、呕吐,伴以短期停经史,部分患者可因腹腔内大出血而出现休克。

【诊断要点】①输卵管弥漫性或局灶性肿胀,伞端常有血凝块附着,有时可见破口,破口处可有血凝块堵塞,并可见少量胎盘绒毛组织埋于血凝块中;②在血凝块间查见胎盘绒毛,绒毛形态多水肿或呈水泡状变性(图 20-86);③输卵管黏膜有时可见局限性蜕膜反应,或出现黏膜上皮局灶性增生,常有 T 淋巴细胞和巨噬细胞等非特异性炎症细胞混合浸润(图 20-87);④子宫内膜出现程度不等和范围不一的蜕膜样变,可与宫内孕的蜕膜反应相当,但缺乏胎盘绒毛,也没有胎盘部位滋养细胞反应和蜕膜的炎症反应(图 20-88);⑤输卵管异位妊娠时,绒毛和绒毛外滋养细胞的免疫组化特征与宫内妊娠的滋养细胞类似。

【鉴别诊断】①宫内孕流产:宫内孕流产后在子宫内缺乏胎盘绒毛,但子宫内膜可见胎盘部位滋养细胞反应,且蜕膜存在少量炎症反应,而输卵管则缺乏上述异位妊娠时的改变;②妊娠滋养细胞疾病。



图 20-86 输卵管异位妊娠
血凝块间查见胎盘绒毛,绒毛形态多水肿或呈水泡状变性

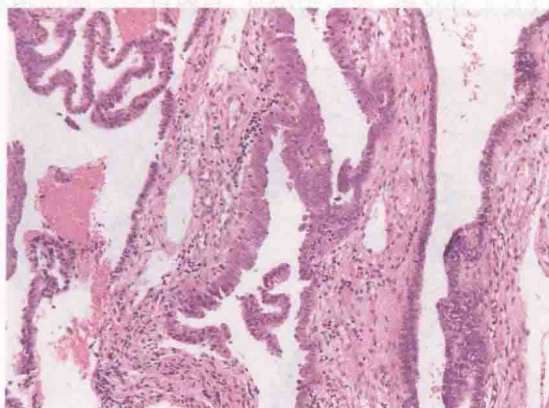


图 20-87 输卵管异位妊娠
输卵管黏膜出现黏膜上皮局灶性增生,非特异性炎症细胞浸润

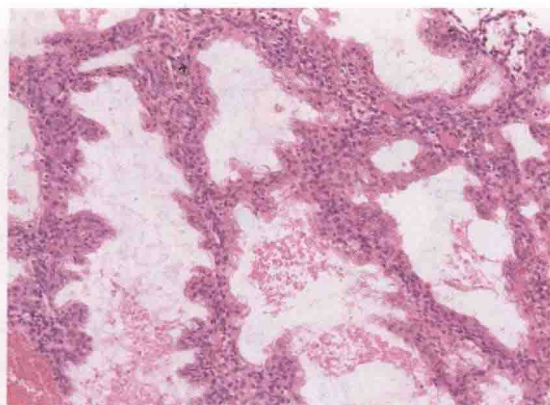


图 20-88 输卵管异位妊娠

子宫内膜出现程度不等和范围不一的蜕膜样变,但缺乏胎盘部位滋养细胞反应和蜕膜的炎症反应

三、输卵管癌

原发输卵管癌 (carcinoma of the fallopian tube) 较少见,仅占女性生殖道恶性肿瘤的 0.3% ~ 1.1%。多发生于绝经后妇女,高峰年龄在 60 ~ 79 岁。临床表现有阴道排液、腹痛与盆腔包块组成诊断性“三联征”,但仅在 15% 的患者中出现。输卵管癌可为卵巢上皮性肿瘤的各种组织学类型,以浆液性腺癌最为常见,其次为子宫内膜样腺癌,其余还有透明细胞癌、鳞状细胞癌以及未分化癌。

【诊断要点】①输卵管癌多为单侧,少数为双侧,最常累及壶腹部。输卵管癌典型的外观呈纺锤状或腊肠样,伞端闭锁;有时输卵管弥漫增粗或呈结节状,也可形成明显的肿物,常呈实性或囊实性,切面多见乳头,质地多细腻,常有坏死。②癌旁可见有输卵管上皮不典型增生或原位癌,表现为输卵管上皮复层化,排列拥挤,极性丢失,细胞核增大,核仁明显,核分裂象可见(图 20-89)。③浆液性腺癌:分化好的肿瘤以乳头状和腺管状结构为主,乳头分支复杂且不规则,表面乳头较为纤细,可见共壁及筛状结构(图 20-90)。腺管结构多不规则,常呈裂隙状。分化差的肿瘤大部分区域呈实性,癌细胞呈片状,乳头结构减少或消失,可出现瘤巨细胞(图 20-91),约 50% 的输卵管浆液性腺癌为低分化,多数 TP53 强阳性表达(图 20-92),与卵巢及腹膜浆液性腺癌相似;几乎 100% 的肿瘤 WT-1 强阳性表达(图 20-93)。④子宫内膜样腺癌:肿瘤由大片子宫内膜样腺管组成,也可为中肾管样密集的小管结构,管腔内有嗜酸性胶样物,有时可出现桑葚样鳞状上皮化生及梭形细胞分化。⑤其他类型的癌:包括黏液性腺癌、透明细胞腺癌、鳞状细胞癌以及未分化癌,均更为少见,与卵巢发生的同类型癌形态相同。

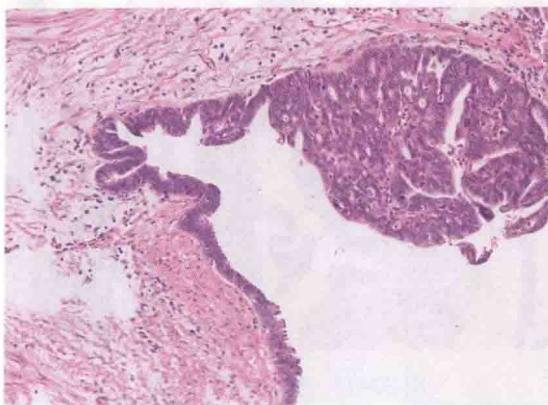


图 20-89 输卵管上皮不典型增生及原位癌变

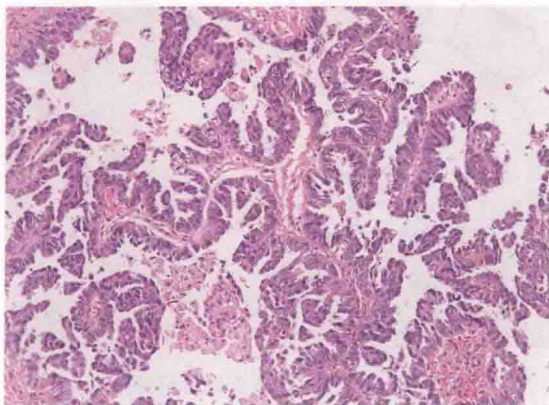


图 20-90 分化好的输卵管癌

以乳头状结构为主,乳头分支复杂且不规则,乳头较为纤细,可见共壁及筛状结构

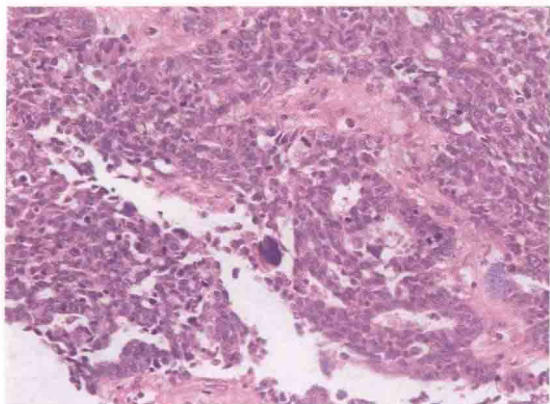


图 20-91 分化差的输卵管癌
细胞呈片状,乳头结构减少或消失,可出现瘤巨细胞

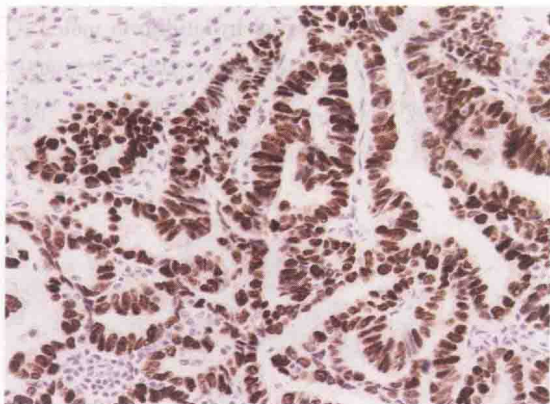


图 20-92 输卵管浆液性腺癌
TP53 呈强阳性表达

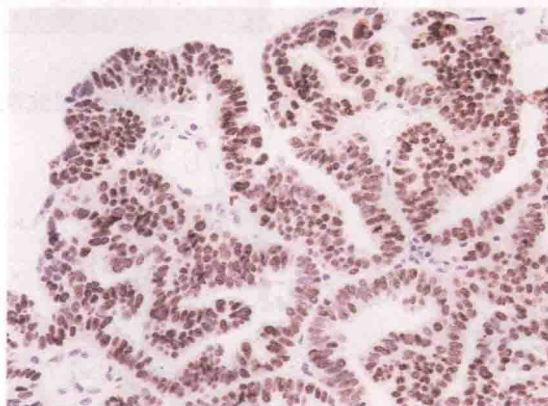


图 20-93 输卵管浆液性腺癌
WT-1 呈强阳性表达

【鉴别诊断】①结核性及其他非特异性慢性输卵管炎:输卵管上皮呈乳头样和假腺样增生,并可有轻度异型性,核增大、深染,可出现核分裂象,增生的上皮可伸入输卵管肌层,形成不规则的腺样结构,即假性浸润,极易与输卵管癌混淆,但炎症导致的输卵管上皮增生不形成肿物,细胞缺乏异型性和浸润性的生长模式;②输卵管化生性乳头状瘤:罕见,多与妊娠相关,病变累及输卵管黏膜,其黏膜上皮呈乳头状增生突向管腔,可见上皮出芽,但肿瘤细胞有丰富的嗜酸性胞质,轻度异型性,核分裂象罕见,缺乏浸润。

第六节 滋养叶细胞肿瘤

一、葡萄胎

葡萄胎(hydatidiform mole)分为完全性和部分性。好发于生育期。临床主要表现为停经后阴道流血,子宫增大与妊娠月份不相符,大多数血清 HCG 水平异常增高。

【诊断要点】主要特点为水肿绒毛和滋养细胞增生。

完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole):①水肿绒毛形成成串的葡萄样小泡,小泡直径 1mm ~ 1cm,透明或半透明;②绒毛间质中形成中央水池(图 20-94);③绒毛周细胞滋养细胞和合



体滋养细胞显著增生(图 20-95);④绒毛间质细胞 p57 染色阴性。

部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole):①大体上可保留胎盘的形状,常可伴胚胎或胎儿的先天性异常,仅部分绒毛呈水泡状,且水泡比完全性葡萄胎小而少;②镜下有水肿绒毛和正常绒毛,水肿绒毛轮廓不规则,边缘曲折形成“海岸线”样外观(图 20-96);③滋养细胞增生较完全性葡萄胎轻,常环绕绒毛或呈多灶性(图 20-97);④绒毛间质细胞 p57 染色阳性(图 20-98)。



图 20-94 完全性葡萄胎
绒毛广泛水肿,形成中央水池

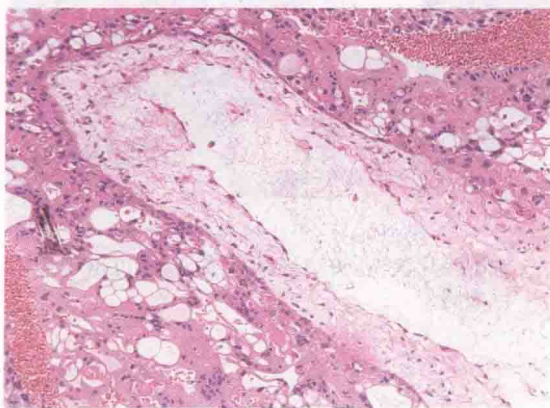


图 20-95 完全性葡萄胎
绒毛周围滋养细胞显著增生

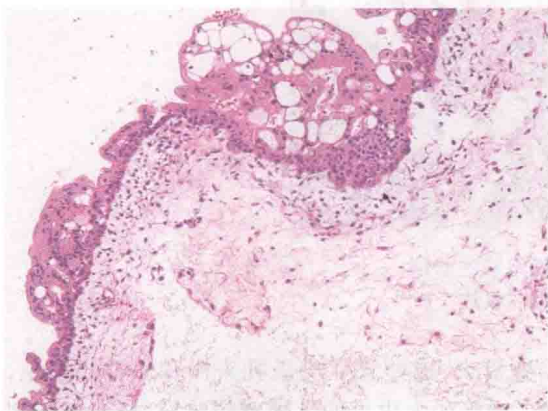


图 20-96 部分性葡萄胎
水肿绒毛轮廓不规则,形成“海岸线”样外观

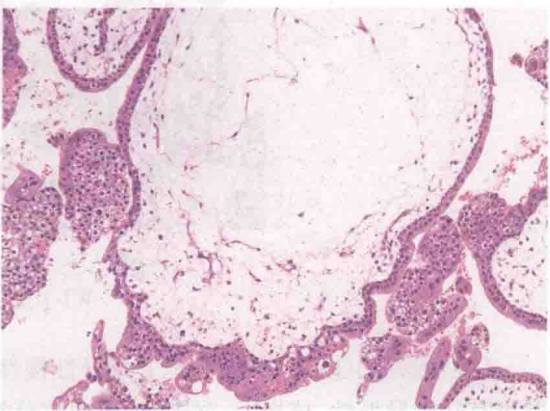


图 20-97 部分性葡萄胎
滋养细胞轻-中度增生

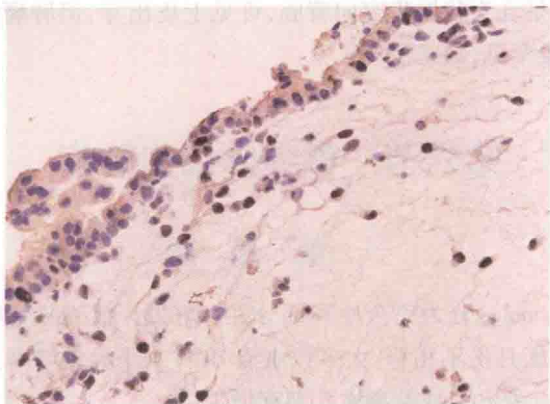


图 20-98 部分性葡萄胎
绒毛间质细胞呈 p57 染色阳性



【鉴别诊断】①完全性与部分性葡萄胎鉴别:根据绒毛形态特点并结合 p57 染色结果鉴别;
②葡萄胎与流产性水肿绒毛鉴别:后者水肿的绒毛体积较小,轮廓平整,罕见中央水池,被覆滋养细胞较薄而少。

二、绒毛膜癌

绒毛膜癌(choriocarcinoma)是滋养细胞高度异常增生产生的恶性肿瘤。50%继发于葡萄胎后,部分发生于流产或足月产后。主要临床表现为不规则阴道流血和 HCG 水平显著升高,早期出现转移症状和体征。

【诊断要点】绒毛膜癌由两型滋养细胞组成,中央为细胞滋养细胞,周边为合体滋养细胞,不形成胎盘绒毛(发生于胎盘中的绒毛膜癌除外),常伴大片出血、坏死(图 20-99)。细胞滋养细胞呈卵圆形或多边形,胞质透明、淡染或颗粒状,单个空泡状核,核仁明显,核分裂象多(图 20-100);合体滋养细胞体积大,呈多边形,胞质丰富,嗜双色性或嗜碱性,多核,细胞核异型性大(图 20-101);肿瘤可浸润子宫肌层和血管。

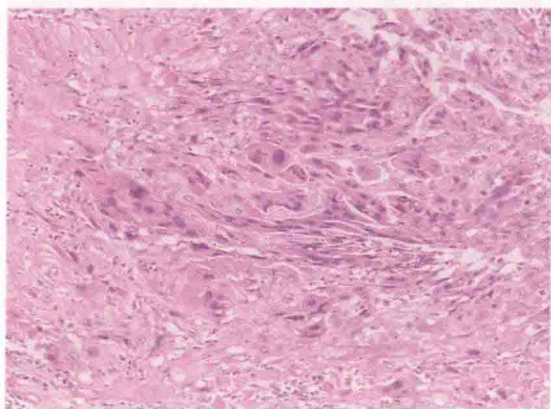


图 20-99 绒毛膜癌
由细胞滋养细胞和合体滋养细胞组成

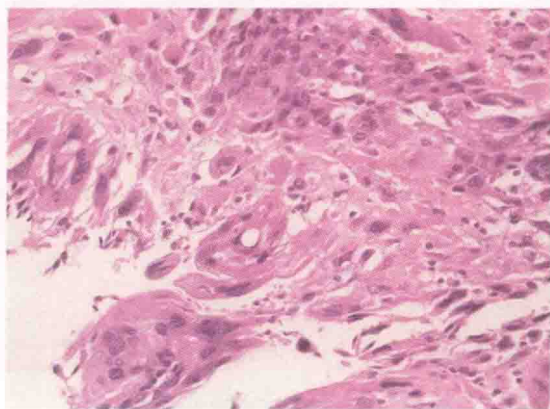


图 20-100 绒毛膜癌
细胞滋养细胞呈圆形或卵圆形,胞质透明,单核

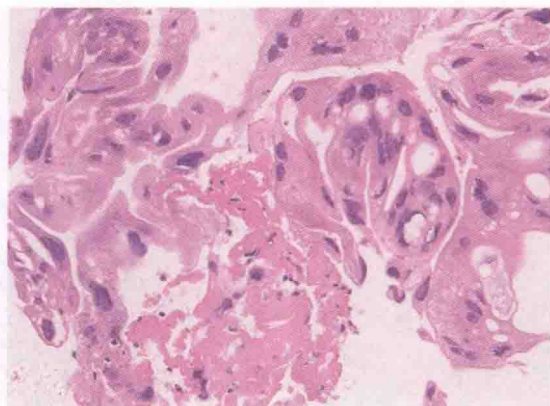


图 20-101 绒毛膜癌
合体滋养细胞体积大,胞质丰富,多核,细胞核异型性大

【鉴别诊断】主要是侵袭性葡萄胎、胎盘部位滋养细胞肿瘤、上皮样滋养细胞肿瘤以及非妊娠性绒毛膜癌等。与侵袭性葡萄胎的区别在于有无绒毛;绒毛膜癌 HCG 呈弥漫阳性,而胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤则以中间型滋养细胞为主,HCG 仅局灶阳性。



三、中间型滋养细胞肿瘤

中间型滋养细胞肿瘤相对少见,包括胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)。

【诊断要点】PSTT 由肿瘤性种植部位中间滋养细胞组成,典型的生长方式为弥漫一致的滋养细胞,呈实性、片状和不规则条索状排列,穿插于肌纤维之间(图 20-102)。瘤细胞单核,核圆或卵圆且深染,胞质丰富,嗜酸性或嗜双色性,偶尔可见多核滋养细胞(图 20-103)。肿瘤细胞呈 HPL 和 Mel-CAM 弥漫强阳性,HCG 局灶阳性,p63 阴性。

ETT 的瘤细胞类似平滑绒毛膜的中间滋养细胞,为相对较一致的单核滋养细胞,呈巢状和团块状排列,虽然边缘可有局部浸润,但边界较清楚。团块的中间和周围可见广泛的坏死和透明样物质围绕,形成特征性的“地图状”结构(图 20-104)。瘤细胞呈上皮样,核较圆而形状一致,染色质细,核仁不明显,胞质嗜酸或透明(图 20-105)。肿瘤细胞呈 CK18、抑制素及 p63 强阳性,HPL、HCG 和 Mel-CAM 仅局灶阳性。

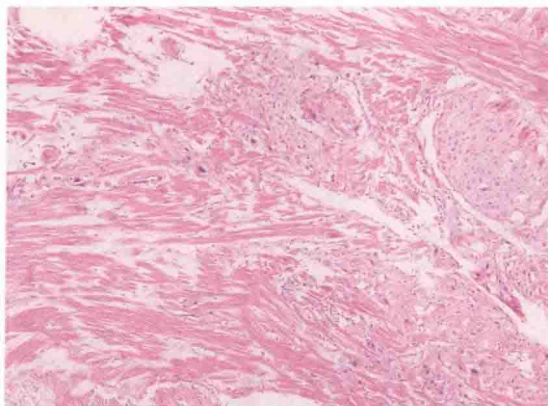


图 20-102 胎盘部位滋养细胞肿瘤
肿瘤由中间滋养细胞组成,肿瘤细胞较一致,
穿插浸润于肌纤维之间

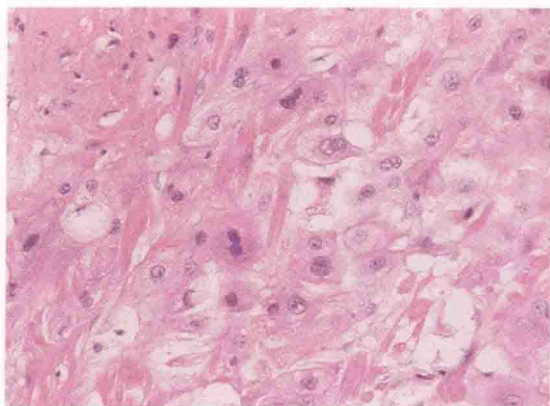


图 20-103 胎盘部位滋养细胞肿瘤
瘤细胞单核,偶可见多核,胞质丰富

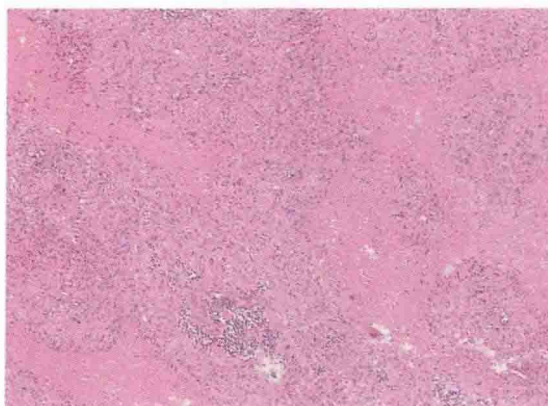


图 20-104 上皮样滋养细胞肿瘤
特征性的“地图状”结构

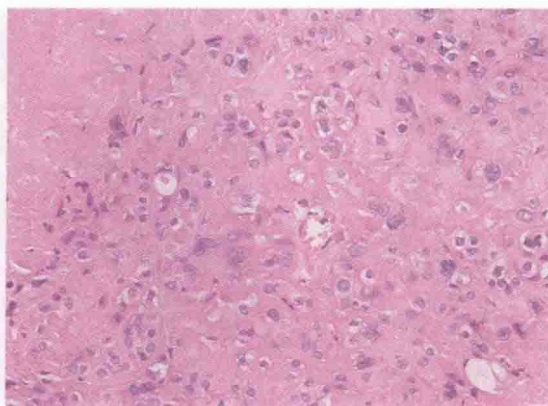


图 20-105 上皮样滋养细胞肿瘤
瘤细胞上皮样,核较圆而形状一致,胞质嗜酸
或透明

【鉴别诊断】上述两种肿瘤主要与胎盘部位超常反应、胎盘部位结节、绒毛膜癌、上皮样平滑肌肿瘤以及宫颈鳞状细胞癌鉴别。胎盘部位超常反应有滋养细胞的浅肌层浸润,但是肌层结构不紊乱,也无坏死。胎盘部位结节病变境界清楚,间质透明变性显著,核分裂象罕见或缺如。上



皮样平滑肌肿瘤具有典型的平滑肌分化,免疫组化上皮标记阴性而肌标记阳性,鳞状细胞癌的滋养细胞标记阴性。

第七节 卵 巢

一、浆液性囊腺瘤

浆液性囊腺瘤(serous cystadenoma)是常见的卵巢肿瘤,中老年多见。肿瘤体积较小时多无临床症状,肿瘤体积增大可出现腹胀、腹痛等相应症状。

【诊断要点】①多数为单侧发生,仅约10%为双侧发生。②囊腺瘤切面呈囊性,通常为单囊,偶为多囊,囊壁薄,内壁光滑,囊液清亮、水样、浆液样,偶为黏液样或呈血性。③乳头状囊腺瘤的囊内壁内衬细小乳头状突起。表面乳头状瘤在卵巢表面形成大量乳头状突起,而没有囊腔结构。腺纤维瘤和囊腺纤维瘤以大量纤维性间质成分为主,可有数量不等的腺样、囊样和乳头状结构。④囊壁的内衬上皮与输卵管黏膜上皮在形态上相似,为单层立方或低柱状纤毛上皮细胞,细胞无异型性,偶有分泌,有时由于囊液压力的挤压,上皮可以变得扁平。⑤间质可较致密,可有较广泛的纤维化或水肿,砂粒体可见。⑥类型包括:囊腺瘤、乳头状囊腺瘤、表面乳头状瘤、腺纤维瘤和囊腺纤维瘤。

【鉴别诊断】①包涵囊肿:包涵囊肿直径通常小于1cm,一般只有单个囊腔,而浆液性肿瘤体积相对较大,可有多个囊腔。②滤泡囊肿:当二者的囊壁内衬细胞萎缩时,鉴别困难。如囊壁衬覆细胞出现黄素化,则支持滤泡囊肿;当囊壁内衬覆细胞缺乏或平时,可诊断单纯性囊肿。③甲状腺肿:甲状腺肿腺腔内常含有甲状腺胶质,与甲状腺组织结构相似,免疫组织化学染色常呈甲状腺球蛋白阳性。④卵巢网囊腺瘤:前者是发生于卵巢网的罕见肿瘤,位于卵巢门部,内衬非纤毛细胞,形成裂隙状结构,囊壁可见平滑肌和卵巢门细胞。

二、交界性浆液性肿瘤

交界性浆液性肿瘤(borderline serous tumor)的发病高峰年龄为30~60岁。占浆液性肿瘤的5%~10%。25%~30%为双侧发生。

【诊断要点】①大体外观与良性浆液性肿瘤相似,部分囊壁表面粗糙不平或囊壁内衬丰富的乳头;②肿瘤性上皮细胞复层排列,形成复杂分支的细小乳头,突出于肿瘤或囊腔表面,增生的肿瘤细胞常形成细胞芽,并脱落、游离于乳头之间;③无破坏性间质浸润;④肿瘤细胞通常胞质稀少,细胞核异型性小,偶见胞质量中等,嗜酸,细胞核染色深,可见明显核仁;⑤砂粒体可见。

【鉴别诊断】①宫颈内膜型交界性黏液性肿瘤:交界性黏液性肿瘤细胞内均充满了黏液,有黏液分泌的浆液性肿瘤仅个别有分泌的细胞胞质内出现少量黏液;②网状型支持-间质细胞肿瘤:网状型支持-间质细胞肿瘤的高峰发病年龄在10岁左右,可伴有雄激素异常的症状和体征,其小管和囊状结构内衬单层或多层细胞,细胞圆形,核异型性小,有少量胞质,周围常能找到胞质红染的间质细胞。

三、恶性浆液性肿瘤

恶性浆液性肿瘤(malignant serous tumor)是最常见的卵巢恶性肿瘤。发病高峰在40~70岁之间。占有浆液性肿瘤的20%~25%,常有血清CA125浓度升高,但不特异。大多数高级别浆液性癌在初次就诊时有较广泛的腹膜播散。

【诊断要点】①65%的病例为双侧发生。②分化良好的类型主要由囊性和乳头状区域构成,仅部分区域呈实性。分化差的肿瘤呈实性,切面质嫩,可见坏死、出血,乳头状结构少见。表面



乳头型在卵巢表面形成大量乳头,可见出血、坏死。③肿瘤易与周围邻近结构粘连。④肿瘤细胞丰富,有明显的间质浸润,间质反应性增生。⑤高级别肿瘤由高度异型性的肿瘤细胞构成,多形成实性区域,仅形成少量粗大的乳头(图 20-106)。⑥高级别肿瘤的肿瘤细胞细胞核染色质浓聚,可见非典型核分裂,细胞多层排列,常见肿瘤细胞芽(图 20-107)。⑦低级别肿瘤常形成丰富的各级乳头结构,亦可形成微乳头(无逐级分支现象,直接从较大乳头上分出,无纤维血管轴心,长度是宽度的 5 倍以上)和花边样结构,肿瘤细胞异型性较高级别肿瘤小(图 20-108)。砂粒体常见,偶见以砂粒体为主的肿瘤,称为砂粒体癌。⑧变异型包括:囊腺癌、表面型癌和发生于腺纤维瘤恶变的癌。⑨免疫组织化学染色呈 CK7、CA125 阳性,超过 60% 的高级别肿瘤和少于 10% 的低级别肿瘤 TP53 阳性、WT-1 阳性。

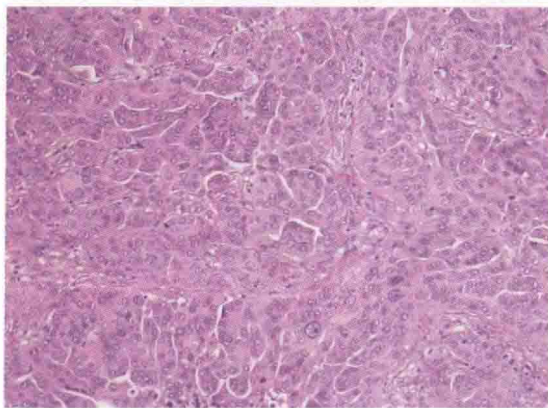


图 20-106 高级别恶性浆液性肿瘤
以实性区为主,可形成粗大乳头

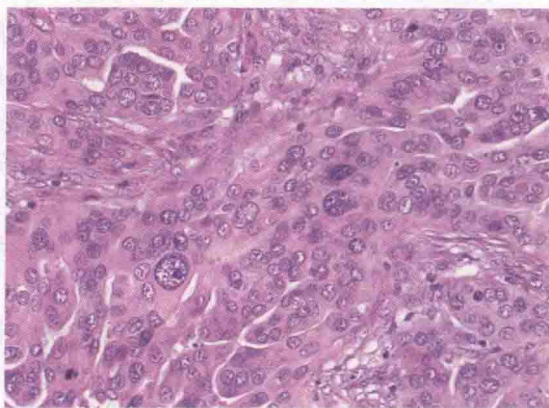


图 20-107 高级别恶性浆液性肿瘤
细胞异型性大,染色质色深,核分裂多,可见癌
细胞芽



图 20-108 低级别恶性浆液性肿瘤
细胞异型性小,形成丰富的乳头

【鉴别诊断】①透明细胞腺癌:前者可见胞核大、突出的鞋钉样细胞,有透明细胞和(或)嗜酸细胞,透明细胞癌形成的乳头结构更加规则,且其纤维血管轴心多有透明变性,砂粒体罕见。②子宫内膜样腺癌:子宫内膜样腺癌所形成的乳头、腺体结构更加规则,体积更大,可呈绒毛腺管状,没有游离的肿瘤细胞芽。子宫内膜样腺癌多伴有鳞状上皮化生,而浆液性腺癌则没有。砂粒体在子宫内膜样腺癌中罕见,而多见于浆液性腺癌。③成人型粒层细胞瘤:在实性浆液性腺癌中灶性细胞坏死与成人型粒层细胞瘤中的 Call-Exner 小体易混淆。浆液性腺癌 EMA、CK8/18 阳性,而成人型粒层细胞瘤 EMA 阴性、CK8/18 灶性阳性;成人型粒层细胞瘤呈 inhibin 和 cal-



retinin 阳性,而浆液性癌则呈阴性。④网状型支持-间质细胞肿瘤:罕见,10岁左右是其发病高峰年龄,可伴有雄激素异常症状。组织学上呈管状和囊性结构。管腔衬覆单层或多层肿瘤细胞,细胞核圆形,胞质少量。可表达抑制素、calretinin,有助鉴别。

四、良性黏液性肿瘤

良性黏液性肿瘤(benign mucinous tumor)占有黏液性肿瘤的75%~85%。40~50岁为发病高峰年龄。是妊娠期最常见的上皮性肿瘤。肿瘤体积小小时多无症状,体积增大后可出现腹胀,急性扭转可出现腹痛等急性症状和体征。3%~5%的黏液性肿瘤与皮样囊肿有关,亦可伴发阑尾黏液性囊肿和腹膜假黏液瘤。黏液性囊腺瘤亦可与良性Brenner瘤伴发。腹膜假黏液瘤是以大量的黏液性腹水、腹膜表面囊性上皮种植和粘连为特征,主要与阑尾疾病有关,亦有少部分病例与卵巢原发肿瘤有关。

【诊断要点】①绝大多数均为单侧发生,仅有3%左右病例为双侧发生。②肿瘤体积较大,外表面光滑,分叶状,切面呈多囊性,囊壁内表面光滑。腺纤维瘤的间质坚韧,纤维样。③黏液性肿瘤的肿瘤性上皮与宫颈内膜或肠黏膜上皮相似。④囊性、乳头状结构多见,内衬单层柱状上皮细胞,细胞胞质内常见黏液,细胞核小且多位于基底,肠型上皮常见杯状细胞。⑤纤维性的间隔和间质常有黏液变性。⑥可见帕内特细胞和嗜银细胞。⑦类型包括:囊腺瘤、腺纤维瘤和囊腺纤维瘤。⑧特殊染色和免疫组织化学示黏液PAS染色阳性,CK7阳性。

【鉴别诊断】①浆液性囊腺瘤:黏液性囊腺瘤细胞呈立方状,与浆液性囊腺瘤相似,但其胞质内可见黏液,并没有纤毛细胞,可与其鉴别。②伴异源性分化的支持-间质细胞肿瘤:该肿瘤可含有内衬黏液上皮的腺、囊成分,与黏液性肿瘤相似。但支持-间质细胞肿瘤具有特征性的支持细胞和间质细胞分化区域,可与黏液性肿瘤进行鉴别。③黏液性类癌:绝大部分黏液性类癌均为实性,囊性结构非常罕见。黏液性类癌中可见嗜银、亲银细胞,并表达CgA、NSE、Syn等神经内分泌标记。

五、交界性黏液性肿瘤

交界性黏液性肿瘤(borderline mucinous tumor)占全部黏液性肿瘤的10%~15%。肠型的发病高峰期在50岁,而宫颈内膜型则稍晚。肠型更为常见。肠型较宫颈内膜型更易于伴发腹膜假黏液瘤,而宫颈内膜型易与子宫内膜异位症相关。

【诊断要点】①仅有7%的肠型和40%的宫颈内膜型为双侧发生。②肿瘤体积大,平均直径15~20cm。大体外观与良性黏液性肿瘤相似,但其囊壁常见突出的包块和乳头状突起。肠型体积相对更大,更容易出现分叶状结构。③肿瘤组织内见密集、拥挤的囊、腺和乳头状结构,并可见区域性的腺体出芽结构,肿瘤细胞呈复层状排列,细胞有非典型性,但没有破坏性的间质浸润。④肿瘤细胞胞质内充满黏液,核有异型性和大核仁,核分裂较活跃。⑤大多数病例呈肠型和宫颈内膜型混合分化。⑥宫颈内膜型(即宫颈内膜分化为主)肿瘤组织内常见炎症细胞浸润。⑦在囊壁破裂、黏液外渗的区域可见异物巨细胞。⑧类型包括黏液性腺纤维瘤。

【鉴别诊断】主要与伴有异源性分化的支持-间质细胞肿瘤鉴别,其异源性分化成分常见黏液性成分,可与交界性黏液性肿瘤相似,寻找典型的支持-间质细胞肿瘤分化区域是鉴别诊断的关键。

六、恶性黏液性肿瘤

恶性黏液性肿瘤(malignant mucinous tumor)占有黏液性肿瘤的10%。发病高峰年龄在40~70岁。部分患者出现血浆内CEA、CA19-9、CA125浓度升高。

【诊断要点】①15%~20%的病例为双侧发病。②肿瘤多为囊实性,亦可见乳头状结构,部



分肿瘤可完全呈实性,可见出血与坏死。③细胞丰富的肿瘤中常见拥挤的腺、囊和乳头状结构以及成片的实性区域。肿瘤细胞呈复层状排列(图 20-109),有较明显的破坏性的间质浸润和间质的反应性增生。④肿瘤细胞异型性大,染色质浓聚,胞质嗜酸性,内含丰富的黏液,有时可推挤胞核形成印戒样细胞,非常典型的核分裂象可见(图 20-110)。⑤可见较大面积的细胞外黏液湖形成,常见伴有组织细胞,有时亦可见异物巨细胞反应。⑥变异型包括发生于黏液性腺纤维瘤的黏液腺癌。⑦免疫组织化学染色 CK7、CK20 和 CEA 阳性,vimentin 阴性。

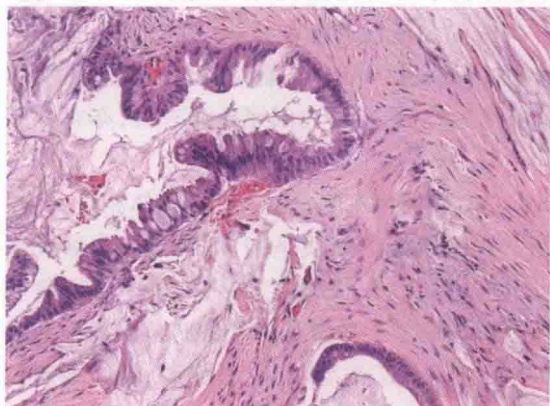


图 20-109 恶性黏液性肿瘤
肿瘤细胞形成腺样结构,并呈复层状排列

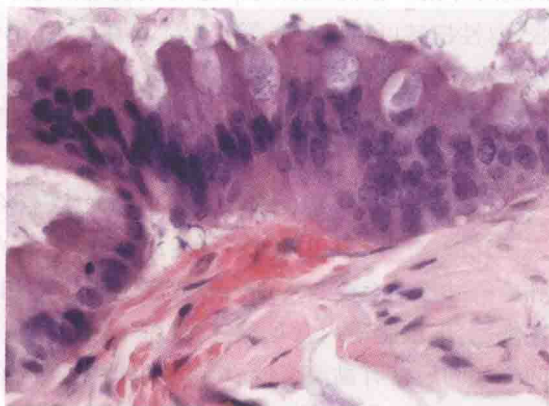


图 20-110 恶性黏液性肿瘤
肿瘤细胞异型性大,核染色深,胞质嗜酸性,含丰富的黏液

学习
笔记

【鉴别诊断】①与浆液性和子宫内膜样腺癌鉴别:可以出现较丰富的腺/囊腔内黏液,但没有或只有少量细胞质内黏液。WT-1 在浆液性肿瘤中表达,而不在黏液性肿瘤中表达,而 CEA 仅在黏液性肿瘤中表达,还在浆液和子宫内膜样癌中表达。②与伴异源性分化的支持-间质细胞肿瘤鉴别:可出现伴有黏液性分化的腺、囊,使之与黏液性肿瘤相似,寻找到典型的支持-间质细胞肿瘤区域是鉴别诊断的关键。③与 Krukenberg 瘤鉴别:是来源于女性生殖系统之外的转移性黏液性腺癌,常见印戒细胞。乳腺和胃肠道是最常见的原发部位。常含有杯状细胞,多累及双侧卵巢。

七、子宫内膜样肿瘤

子宫内膜样肿瘤(endometrioid tumor)绝大多数为恶性,良性和交界性罕见。发病的高峰年龄在 50 岁;有卵巢子宫内膜异位症的女性发生同侧卵巢子宫内膜样腺癌的发病年龄要提早 5~10 年。其发生与卵巢及盆腔的子宫内膜异位症相关。在大多数病例中都有血浆 CA125 浓度升高。子宫内膜样腺癌发生的风险因素与子宫内膜癌相似。子宫内膜样腺癌和透明细胞腺癌是子宫内膜囊肿恶变最常见的两种类型。

【诊断要点】①大多数病例为单侧,只有 30% 的病例为双侧。②大体形态与前述上皮性肿瘤相似,部分病例可见子宫内膜异位病灶。肿瘤直径 5~20cm 不等,多为实性,亦可见乳头,部分病例可见充满血性黏液的囊腔。③子宫内膜样肿瘤细胞与子宫内膜腺上皮细胞相似,嗜碱性的胞质,杆状的胞核和明显的核仁。④良性肿瘤罕见,通常呈腺纤维瘤样结构,成熟的子宫内膜样腺体分布于纤维间质中。⑤交界性肿瘤亦通常呈腺纤维瘤样结构,可见鳞状上皮化生所形成的桑葚样小体。⑥癌特征性地形成间质浸润以及形成筛孔样结构的膨胀性浸润(图 20-111),常伴有鳞状上皮化生(图 20-112)。⑦免疫组织化学染色与发生于子宫内膜的子宫内膜样癌相同,呈 CK、vimentin 阳性。

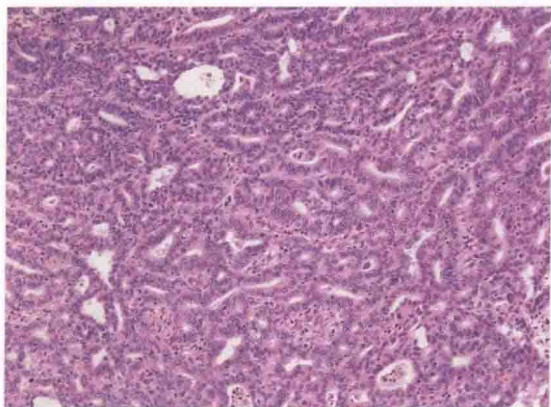


图 20-111 子宫内膜样肿瘤
癌细胞形成特征的筛孔样结构

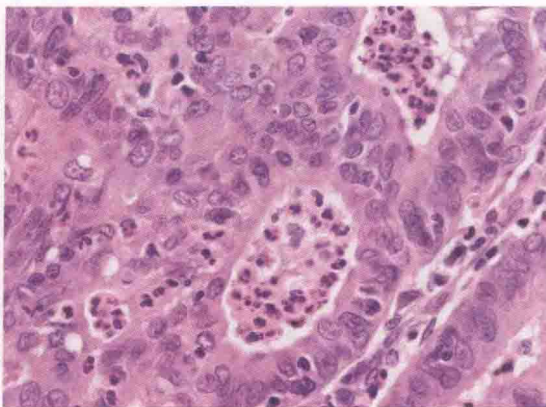


图 20-112 子宫内膜样肿瘤
常伴有鳞状上皮化生

【鉴别诊断】①与高级别(低分化)浆液性腺癌鉴别:浆液性腺癌多有不规则、裂隙样的腺体和体积更小、结构更复杂的乳头,可见脱落的肿瘤细胞芽,砂粒体多见。鳞状上皮化生往往提示子宫内膜样腺癌。②与黏液腺癌鉴别:黏液性腺癌有丰富的囊/腺腔内黏液,并可见胞内有含丰富黏液的杯状细胞,其 vimentin 阴性,而 CEA 阳性。③与支持-间质细胞肿瘤鉴别:支持-间质细胞肿瘤上皮成分分化良好,形成的小管腔仅有少量的腔内黏液,且支持-间质细胞肿瘤不具有腺纤维瘤样的成分和鳞状上皮化生。④与癌肉瘤鉴别:子宫内膜样腺癌可含有明显的梭形肿瘤细胞,与癌肉瘤相似,但其梭形肿瘤细胞成分的异型性较癌肉瘤要小,且免疫组织化学表达上皮标记,而不表达间叶源性标记。

八、透明细胞肿瘤

透明细胞肿瘤(clear cell tumor)大多数为恶性,良性和交界性罕见。恶性肿瘤多见于未生育的妇女,50岁是发病高峰年龄。发生常与子宫内膜异位症有关。

【诊断要点】①肿瘤直径平均约15cm。②大多数肿瘤为囊实性,部分为实性,常为双侧发生。灶性出血和坏死可见。常有表面粘连,多为特征性的厚壁单囊结构,亦可为多囊,囊腔内常见白色或浅黄色实性乳头、结节突入囊腔。③良性肿瘤通常呈腺纤维瘤样结构,分化良好的腺体分布于纤维间质中。④交界性肿瘤通常呈腺纤维瘤样结构,有非典型的腺体分布于间质内。⑤癌多呈乳头状、腺囊状、实性或混合性结构,可见间质浸润(图20-113)。⑥肿瘤主要由多角形、糖原丰富的透明细胞组成,圆形或成角的肿瘤细胞核有异型性,常见病理性核分裂象(图20-114)。⑦肿瘤细胞衬覆于乳头表面、腺管和囊腔内表面,亦可呈巢状分布(图20-115)。⑧核仁不常见,而透明小体易见。⑨鞋钉样细胞核大,染色质浓聚,突出于乳头、腺管和囊腔表面。⑩少数肿瘤细胞呈立方状、扁平、嗜酸或为含黏液的印戒细胞。⑪特殊染色和免疫组织化学,透明细胞内糖原呈PAS阳性,黏液染色阴性,少数病例可呈AFP阳性、CK阳性。

【鉴别诊断】①无性细胞瘤:发病的高峰年龄在20~30岁,其肿瘤细胞体积大、圆形,有平滑、清楚的边界,细胞核居中,有一个或多个突出的核仁,其组织内常见纤细的纤维分隔带,并有大量淋巴细胞浸润。②卵黄囊瘤:发病的高峰年龄在10~20岁,卵黄囊瘤和透明细胞肿瘤均有疏松的黏液构象。卵黄囊瘤内可见S-D小体,常有多种构象,并常与其他类型的生殖细胞肿瘤伴发。卵黄囊瘤呈AFP阳性,而Leu-M1呈灶性阳性,EMA阴性。透明细胞腺癌常与子宫内膜异位症伴发,亦可伴发子宫内膜样腺癌和其他类型腺癌,并表达EMA、Leu-M1。

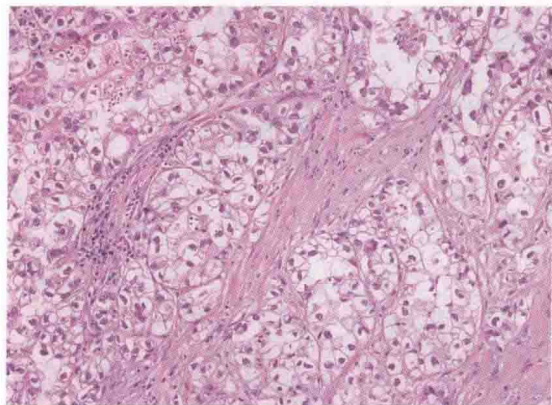


图 20-113 透明细胞肿瘤
癌呈腺囊状、实性排列

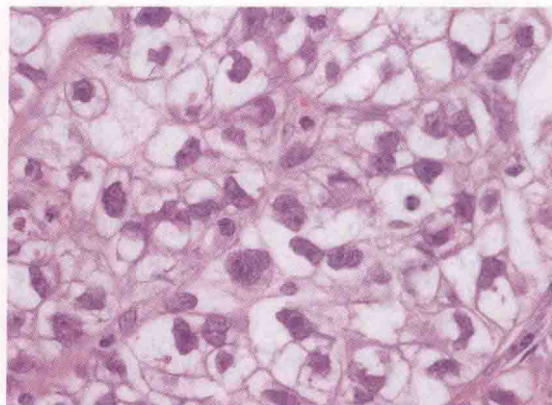


图 20-114 透明细胞肿瘤
癌细胞呈多角形、胞质透明,核多呈中位,并有
异型性

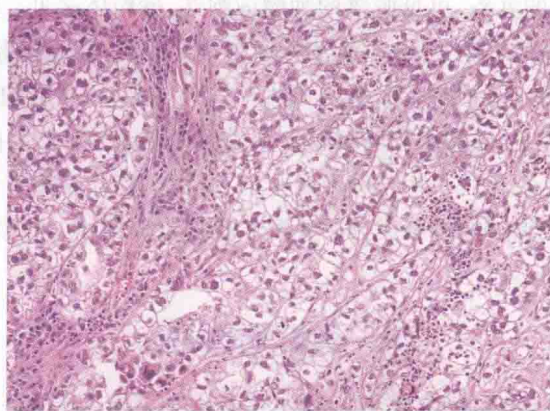


图 20-115 透明细胞肿瘤
癌细胞亦可呈巢状分布

九、Brenner 细胞肿瘤

大多数为良性 Brenner 瘤,高峰发病年龄在 50 岁。交界性和恶性 Brenner 瘤常发生于 70 岁。可出现雌激素水平异常的症状、体征,偶尔呈雄激素水平异常症状。偶尔 Brenner 瘤可与皮样囊肿相伴发,更少的情况是与卵巢甲状腺肿、类癌和黏液性囊腺瘤相伴发。

【诊断要点】①大多数良性 Brenner 瘤体积小,直径多小于 2cm,分叶,切面灰黄,包膜完整。囊性结构少见。交界性肿瘤少见,可为实性或囊性,囊腔内表面可见乳头、结节突出。恶性 Brenner 瘤较良性和交界性肿瘤更易出现双侧发生,约占 Brenner 细胞肿瘤总数的 15%,多呈实性和囊性。②Brenner 瘤瘤细胞与尿路上皮细胞相似。③Brenner 瘤的肿瘤细胞构成边界清楚的实性或部分囊性的肿瘤细胞巢和梁状构象,细胞呈卵圆形,胞质弱嗜酸性,胞核可见核沟。④囊腔内表面可见内衬黏液或其他类型腺上皮,腔内充满嗜酸性物质。⑤间质致密、纤维性,可见钙化。⑥交界性 Brenner 瘤的尿路上皮细胞样肿瘤细胞构成边界欠清的细胞巢,肿瘤细胞有非典型性,无间质浸润,可见灶性坏死,核分裂象可见。⑦恶性 Brenner 瘤有明显的破坏性间质浸润、促纤维增生,可见坏死。间质内可见浸润的单个或成巢的肿瘤细胞,肿瘤细胞与尿路上皮相似,异型性明显,核分裂多见,囊腔内可见乳头状结构,有时可见有黏液湖形成。⑧免疫组织化学染色,CK8/18 阳性,CK20 阴性。



【鉴别诊断】①黏液性囊腺瘤：良性 Brenner 瘤的囊性结构内壁上皮常有黏液分化，需要与黏液性肿瘤鉴别，但其黏液上皮周围常有移行细胞样肿瘤细胞，可以此鉴别；②低分化或未分化癌：常呈弥漫性生长，形成片状、梁状的实性区域，并由于出现中心性坏死而形成假乳头样结构，与尿路上皮癌所形成的宽大的乳头状结构相似，但这种由坏死形成的假乳头无纤维血管轴心，可以此鉴别。

十、支持-间质细胞瘤

支持-间质细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor, SLCT) 是由分化程度不同的支持细胞、Leydig 细胞及非特异的性腺间质细胞以不同比例混合构成的肿瘤。发病年龄平均 25 岁。75% 的患者出现男性化，偶也可出现雌激素增高的表现。根据瘤组织的特点，Sertoli-Leydig 细胞瘤分为高、中、低分化和网状型。

【诊断要点】①97% 的 SLCT 为单侧，多为实性或囊实性，平均直径 12~14cm，低分化或网状型或伴有异源性成分者体积往往较大。实性区黄色或灰色，常见出血、坏死区。②高分化者，Sertoli 细胞排列成开放或闭合的管状结构，间质内可见簇状 Leydig 细胞，胞质丰富嗜酸，核圆，位于中央，核分裂象罕见 (图 20-116)。③中分化者，低倍镜下呈分叶状，不成熟的支持细胞呈圆形、卵圆形或梭形，胞界不清，核深染，排列成片块状或条索状。细胞小叶的周边可见 Leydig 细胞。瘤细胞有轻到中度异型性，核分裂平均 5 个/10HPF (图 20-117)。④低分化者，瘤细胞弥漫成片或团块状，呈肉瘤样结构，细胞梭形，中到重度核异型性和多形性，核分裂平均 20 个/10HPF。⑤网状型，类似卵巢或睾丸网的结构占瘤体的 90% 以上。裂隙样结构有时可扩张呈囊状，内衬扁平或柱状细胞，胞质少，核有不典型性。⑥伴有异源性成分，包括上皮 (多为黏液上皮) 和间叶成分 (软骨样组织和横纹肌最常见) 及这些组织起源的肿瘤。异源成分为黏液上皮时，肿瘤常为中分化，出现间叶成分或肉瘤时，肿瘤常分化较差。⑦免疫组化示抑制素、calretinin、AE1/AE3、vimentin、SMA 等阳性，极少表达 EMA。

学
习
笔
记

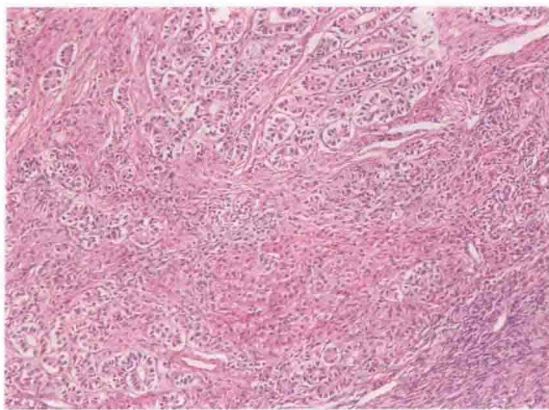


图 20-116 高分化支持-间质细胞瘤

肿瘤由分化好的支持细胞小管和胞质丰富嗜酸的睾丸型间质细胞组成

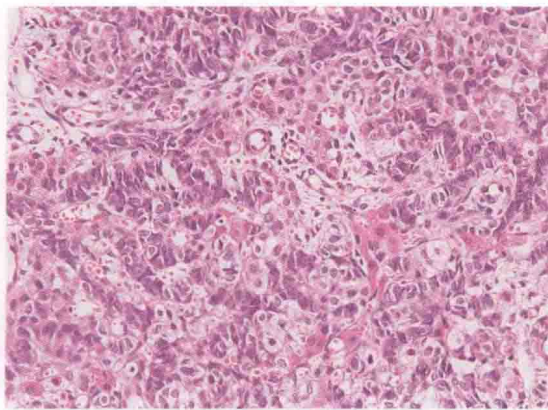


图 20-117 中分化支持-间质细胞瘤

肿瘤由支持细胞条索和片块及胞质丰富嗜酸的睾丸型间质细胞组成

【鉴别诊断】①粒层细胞瘤：30 岁以前少见，内分泌症状以女性化多见。瘤细胞呈滤泡型、小梁或弥漫型，常见 Call-Exner 小体，粒层细胞有核沟，黄素化少见，无异源性成分。②子宫内膜样腺瘤：平均发病年龄 68 岁，可伴有盆腔子宫内膜异位症、子宫内膜癌，内分泌症状不明显。1/3 伴有鳞状上皮化生，无异源性成分，腺腔内可见黏液，黄素化间质细胞不含 Reinke 结晶，抑制素阴性。③卵巢转移性癌：多发生于年老者，且 >50% 双侧发病。腺管样结构的细胞有异型性，抑制素阴性，CK、EMA、CEA 阳性。④卵巢类癌：细胞条索更长、宽，细胞含嗜银颗粒，Syn、CgA、NSE



等阳性,抑制素阴性。原发性类癌 20%有畸胎瘤成分,转移性几乎均为双侧性。⑤wolffian 管起源的女性附件肿瘤:通常无内分泌症状,管状、囊状和弥漫型常混合在一起,间质中无胞质丰富红染的大细胞。

十一、粒层细胞瘤

粒层细胞瘤(granulosa cell tumor)是由卵巢粒层瘤细胞构成的肿瘤。占卵巢肿瘤的 2%~5%。高发于 50 岁左右妇女。多数为低度恶性肿瘤。卵巢粒层细胞可分为成年型和幼年型两种类型。

(一) 成年型粒层细胞瘤

成年型粒层细胞瘤(adult granulosa cell tumor, AGCT)占卵巢粒层细胞瘤的 95%以上,发病年龄高峰为 50~55 岁。多数患者以性激素分泌紊乱为首发症状。成年型粒层细胞瘤为低度恶性肿瘤,具有晚期复发或转移的特点。

【诊断要点】①90%以上为单侧肿瘤,双侧者仅占 5%~8%。②肿瘤常有包膜,类圆形,表面光滑或分叶状。肿瘤平均直径约 13cm。切面呈黄色或灰白色,多数为实性或囊实性,质地硬或软。多数可见灶状出血、坏死。③瘤细胞小,圆形、多边形或短梭形,有少量淡伊红染的胞质,胞界不清楚。细胞核圆形、卵圆形或梭形,典型者可见纵行核沟,使核形似咖啡豆(图 20-118),核染色质呈致密团块状或疏松空泡状,核仁较小。核分裂象一般<1~2 个/10HPF。④瘤细胞在梭形间质细胞间相互聚集,排列成多种形式,最常见的为含 Call-Exner 小体的微滤泡结构(图 20-119)。瘤细胞还可排列成巨滤泡结构、岛状、梁状、绸带状和弥漫性等形式。常常是多种形式混合并存,有时可以一种形式排列为主。纤维卵泡膜瘤样间质常包绕粒层细胞成分。⑤粒层细胞瘤偶尔可发生黄素化。当粒层细胞瘤有大量黄素化细胞时,可称为黄素化粒层细胞瘤。个别病例中可见较大的怪异核和多核巨细胞。⑥免疫组化示 α -抑制素、CD99、vimentin、SMA、S-100、WT-1、calretinin、CD56、AE1/AE3、ER、PR 阳性,CK7/CK20、EMA 阴性。

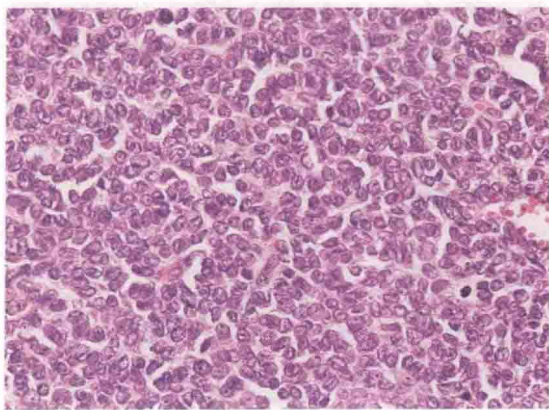


图 20-118 成年型粒层细胞瘤
瘤细胞胞质少,核有核沟

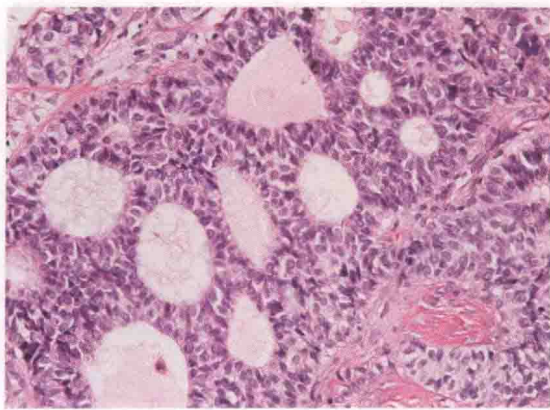


图 20-119 成年型粒层细胞瘤
Call-Exner 小体,瘤细胞排列呈微滤泡状,其内为伊红染物质

(二) 幼年型粒层细胞瘤

幼年型粒层细胞瘤(juvenile granulosa cell tumor, JGCT)占卵巢粒层细胞瘤的 5%,患者年龄从新生儿到 67 岁,平均 13 岁。临床表现以性早熟和腹部包块最常见。预后好,临床经过一般呈良性,只有 5%的肿瘤为恶性。

【诊断要点】①肿瘤大体表现无特征性,与 AGCT 基本相同。双侧性 JGCT 占 2%~3%,出血、坏死更明显。②肿瘤以均一实性区为主。实性区瘤细胞弥漫分布,可伴有数量不等的卵泡



膜细胞将实性区分隔成结节状。滤泡样结构不规则,以中等大小为主,圆形或卵圆形,腔内含嗜酸或嗜碱性液体或缺如。Call-Exner 小体一般不见或极少见。③瘤细胞体积均匀一致,细胞为圆形,胞质丰富、嗜酸性,核圆形、染色深,罕见核沟,核常有不同程度的异型性,偶可有奇异形核,核分裂象较 AGCT 多见,常大于 5 个/10HPF(图 20-120)。④粒层细胞和卵泡膜细胞均常出现显著黄素化,脂肪染色显示两种细胞内均富含脂质。⑤免疫组化同成年型粒层细胞瘤。

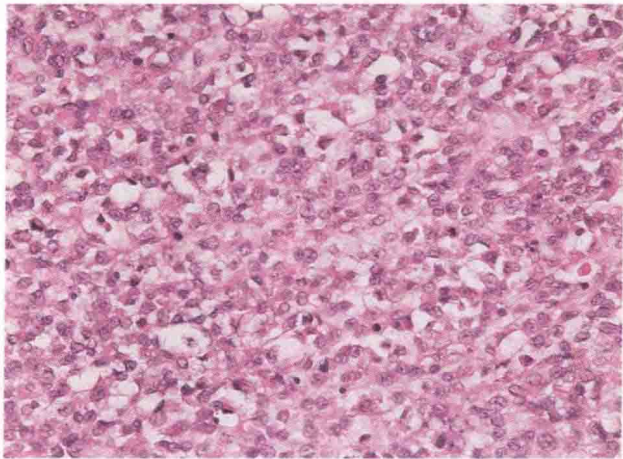


图 20-120 幼年型粒层细胞瘤
瘤细胞均匀一致,核圆,无核沟,胞质丰富,可见核分裂

【鉴别诊断】①成年型粒层细胞瘤与幼年型粒层细胞瘤的鉴别见表 20-3。②子宫内膜样腺癌:腺管样结构有时与 Call-Exner 小体相似,但子宫内膜样腺癌结构及细胞有较大异型性,常伴鳞状上皮化生,且瘤细胞无核沟,有助鉴别。免疫表型 EMA、CK7 阳性,α-抑制素、calretinin 等性索间质肿瘤的标记阴性。③未分化小细胞癌:以高钙血症为主要临床表现,无雌激素增高表现,罕见滤泡样结构且其形状常为圆形,出现坏死及偏位的细胞核更有助于癌的诊断。癌细胞核深染,异型明显,常有奇异形核和病理性核分裂象。④类癌:癌细胞界限清楚,细胞核呈一致性的圆形,无核沟,胞质明显嗜酸,免疫组化 CgA、syn 阳性,可伴有畸胎瘤性成分。

表 20-3 成年型粒层细胞瘤与幼年型粒层细胞瘤的鉴别

鉴别要点	AGCT	JGCT
年龄	80% >40 岁,50% 绝经后,30 岁以前少见	50% 青春期前,30 岁以后罕见
伴随症状	80% 有雌激素或雄激素活性	80% 同性假性早熟
组织排列	大、小滤泡,梁状和岛状等各种排列均有,可见 Call-Exner 小体	实性排列为主,并可见含黏液性物质的不规则滤泡样结构,中等大小
瘤细胞	胞质少,核深染,异型性小,可见核沟	胞质丰富,核深染,有异型性,无核沟,黄素化常见
核分裂	一般少见	较多
预后	低度恶性,进展缓慢,晚期复发或转移	罕见恶性,若为恶性一般 3 年内复发或转移

十二、纤维瘤

纤维瘤(fibroma)是由产生胶原的梭形细胞、卵圆形细胞或圆形细胞组成的间质肿瘤。约占性索间质肿瘤总数的 2/3。90% 的患者 30 岁以上,以 50~60 岁多见。主要症状为腹部肿块,腹痛、腹胀。瘤体较小时常无症状。

【诊断要点】①4%~8% 的纤维瘤为双侧性,约 1/3 的纤维瘤直径<3cm,最大者直径可达

学
习
笔
记



15cm。②较大的肿瘤表面平滑或结节状凸起,质硬。小的肿瘤可呈息肉状突出于卵巢表面,或在卵巢内呈界限不清的结节。切面灰白色,漩涡状,常伴有囊性变,偶可伴钙化。③肿瘤由梭形或纤维细胞及纤维细胞构成,呈束状或漩涡状排列,类似卵巢皮质,胶原纤维间质丰富(图 20-121)。④瘤细胞胞质稀少,可含少量脂质,核长梭形,核分裂象罕见。⑤瘤组织可有玻璃样变性、黏液变性、水肿、钙化或骨化。

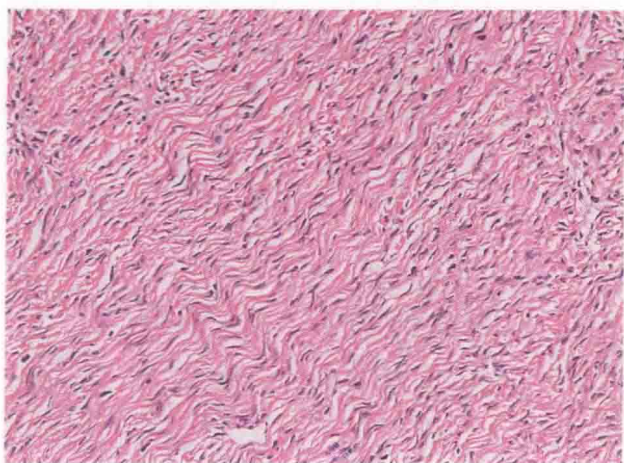


图 20-121 纤维瘤
瘤细胞梭形排列为束状

【鉴别诊断】①巨大卵巢水肿:患者多<30岁,以腹痛为主要临床症状,并可伴男性化。整个卵巢弥漫水肿,但卵巢正常结构保留,可见间质细胞黄素化。②卵巢纤维瘤病:有明显的梭形细胞增生,但其内可见各级卵泡、黄体和白体等正常卵巢结构。③卵巢平滑肌瘤:瘤细胞为平滑肌细胞,核两端圆钝,免疫组化 SMA、desmin 阳性。④卵巢纤维肉瘤:瘤细胞核有中至高度异型性,核分裂象较多,4~25个/10HPF。

十三、卵泡膜细胞瘤

卵泡膜细胞瘤(thecoma)是由富含脂质、与卵泡膜内层细胞相似的瘤细胞构成的卵巢间质肿瘤,并有不等量的成纤维细胞成分。包括典型卵泡膜细胞瘤和黄素化卵泡膜细胞瘤。

(一) 典型卵泡膜细胞瘤

绝大多数患者发生于绝经后,青春期前罕见,平均年龄 55 岁。临床表现以雌激素增多引起的绝经后阴道流血或月经异常为最常见,少数可有男性化,也有伴 Meigs 综合征者。

【诊断要点】①肿瘤一般为单侧,大小不一,一般直径在 5~10cm,切面实性,灰白、淡黄色;②瘤细胞梭形或卵圆形,胞界不清,胞质丰富、淡染或空泡状,核呈圆形或卵圆形,核分裂象罕见,少数核有异型性,冷冻切片脂肪染色示胞质阳性(图 20-122);③瘤细胞排列成结节状或束状,由产生胶原且类似纤维细胞的梭形细胞分隔,常可见玻璃样变的胶原斑块;④网状纤维染色:瘤细胞之间有大量纤细的网状纤维。

(二) 黄素化卵泡膜细胞瘤

发病年龄较典型卵泡膜细胞瘤年轻,罕见合并硬化性腹膜炎,且年龄往往小于 30 岁。较少出现雌激素水平增高的表现,10% 的患者可出现雄激素水平增高的表现;伴硬化性腹膜炎患者,以腹胀、腹水及肠道梗阻为主要临床表现。肿瘤大体与典型卵泡膜细胞瘤类似。

【诊断要点】①典型卵泡膜细胞瘤或纤维瘤的背景上出现巢状或散在的大的圆形黄素化细胞;②黄素化细胞胞界清楚,胞质丰富,嗜酸性或空泡状,富含脂质,其细胞形态与卵泡膜黄体细胞及 leydig 细胞形态相似。

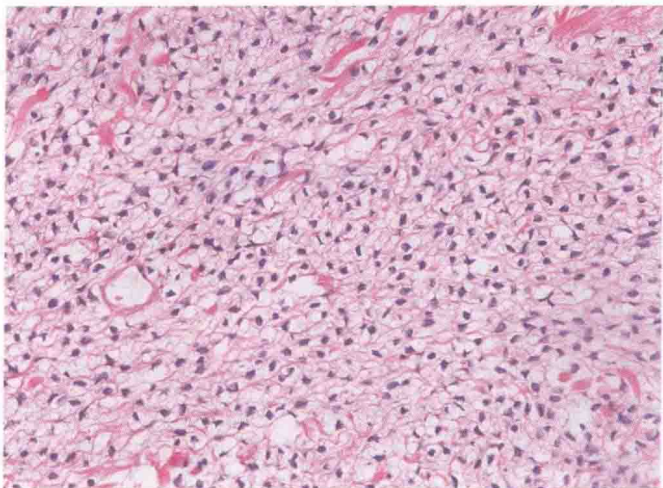


图 20-122 卵泡膜细胞瘤

瘤细胞核圆形或卵圆形,胞质淡染、空泡状,胞界不清

【鉴别诊断】①弥漫性粒层细胞瘤:网织染色有助鉴别。②间质黄体瘤:一般为老年患者,肿瘤为结节状,瘤旁常伴卵泡膜增生症。

十四、无性细胞瘤

无性细胞瘤(dysgerminoma)是由单一增生的原始生殖细胞构成的恶性肿瘤,相当于睾丸的精原细胞瘤。发病年龄90%小于30岁,平均年龄22岁。症状为腹痛、腹胀及盆腔包块。

【诊断要点】①90%为单侧性(多为右侧),10%为双侧性。肿瘤圆形或分叶状,直径大小不等,表面光滑,常有完整包膜。②切面灰白、实性、质韧,常伴出血及坏死。③如果出现钙化,常提示伴有性腺母细胞瘤的可能;出现坏死则可能混有其他生殖细胞成分。④瘤细胞较大,均匀一致,圆形或多边形,胞质丰富且透明。核居中,大而圆,核膜清楚,伴有1或多个核仁,核分裂象易见。瘤细胞呈巢状、条索状或弥漫性分布,巢团被纤维间质分隔。常伴有淋巴细胞浸润,以T细胞为主(图20-123、图20-124)。⑤少数病例可见多核巨细胞和肉芽肿形成,5%的病例可出现合体滋养细胞,使患者出现HCG增高。⑥免疫组化示PLAP、CD117、D2-40、Sall4、OCT3/4强阳性。

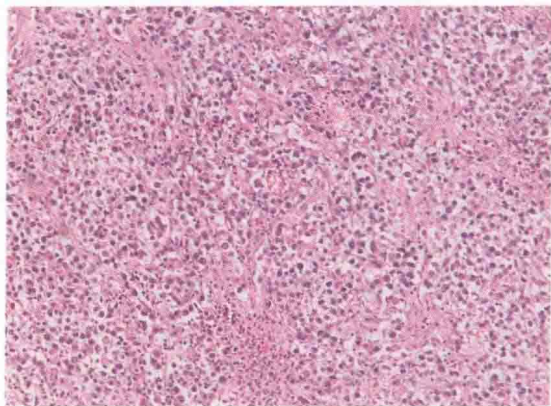


图 20-123 无性细胞瘤

瘤细胞呈巢状、条索状或弥漫性分布,巢团被纤维间质分隔。常伴有淋巴细胞浸润

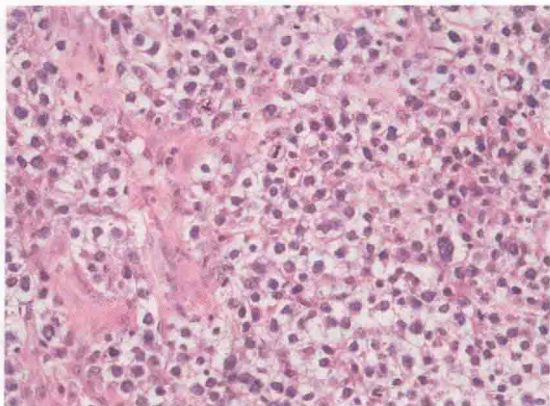


图 20-124 无性细胞瘤

瘤细胞圆形或多边形,均匀一致,胞质丰富且透明



【鉴别诊断】①胚胎性癌:大的原始细胞不同区域形态、结构不同,免疫组化表达 CD30,而无性细胞瘤中瘤细胞形态一致,不表达 CD30;②恶性淋巴瘤:免疫组化特征不同,淋巴瘤相关淋巴细胞标记阳性,而 PLAP、Sall4 等阴性;③性腺母细胞瘤:同时具备生殖细胞成分和性索-间质成分,常伴钙化。

十五、两性母细胞瘤

两性母细胞瘤(gynandroblastoma)极罕见。肿瘤由卵巢和睾丸的性索-间质成分(支持细胞和粒层细胞)混合存在,且每一成分均不少于10%。患者大多数伴有男性化,也可有雌激素增高的表现,发病年龄自10~65岁不等,平均年龄31岁。

【诊断要点】①多为单侧发生,体积大小不等,切面灰白色、灰黄色,实性或囊实性,呈结节状;②镜下见成熟的粒层细胞巢和支持细胞构成的小管和(或) Leydig 细胞(图 20-125、图 20-126);③免疫组化示 α -inhibin、CR 阳性表达;④诊断报告中应该注明肿瘤的成分,指出粒层细胞成分是成年型还是幼年型,以及支持-间质细胞瘤的亚型。

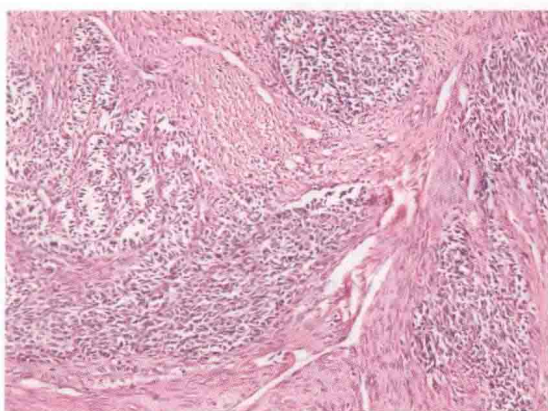


图 20-125 两性母细胞瘤

由成熟的粒层细胞巢和支持细胞构成的小管组成

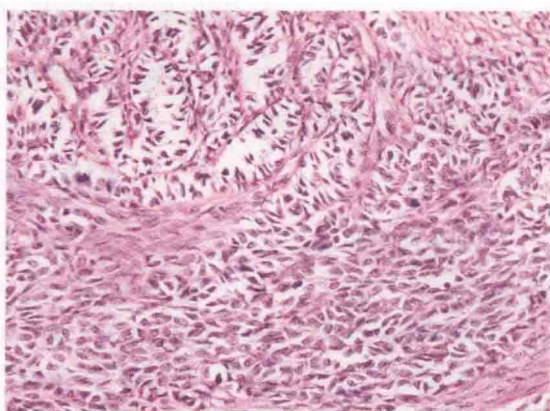


图 20-126 两性母细胞瘤

成熟的粒层细胞巢(下方)和支持细胞构成的小管(上方)

十六、内胚窦瘤

内胚窦瘤(endodermal sinus tumor)高度恶性。多发生于青年妇女,平均年龄18岁,半数发生于月经来潮后,罕见于绝经期后。症状为腹痛和盆腔包块。血清 AFP 水平增高。

【诊断要点】①几乎全为单侧发生(以右侧多见)。②肿瘤体积一般较大,直径5~35cm不等,平均15cm。表面光滑,常有完整包膜,圆形或卵圆形,切面灰红、灰黄色,实性,鱼肉状,可伴囊性变和(或)黏液变性,常继发出血和坏死。③镜下见多种组织学结构,常混合存在。基本病变:A. 微囊或筛网状类型:由微囊、疏松的黏液样基质和迷路样裂隙构成特征性的网状结构,内衬扁平、立方上皮细胞,大的泡状核且核仁显著(图 20-127);B. Schiller-Duval(S-D)小体:假乳头结构,中央为纤维血管轴心,表面衬覆单层立方、矮柱状或鞋钉样细胞(图 20-128);C. 透明(嗜酸)小体:圆形或卵圆形小球,位于胞质内或间质中,PAS 阳性。其他类型:A. 多囊型:由许多大小不等的囊泡组成,内衬柱状、立方或扁平细胞,周围绕以疏松或致密的梭形细胞间质;B. 肝样型:含局灶性或弥漫性肝细胞样成分;C. 腺样型:含局灶性或弥漫性分泌型子宫内膜样腺癌成分。④免疫组化 AFP、广谱 CK、PLAP、Sall4、glypican-3 常阳性。

【鉴别诊断】卵黄囊瘤有多种组织学模式,需与多种肿瘤鉴别。①透明细胞癌:多见于老年人,缺乏微囊、S-D 小体等结构,免疫组化表达 EMA,不表达 AFP;②其他鉴别还包括内膜样癌、



幼年型颗粒细胞瘤、肝样癌等,结合临床特征、典型的病理形态以及免疫组织化学染色不难鉴别。

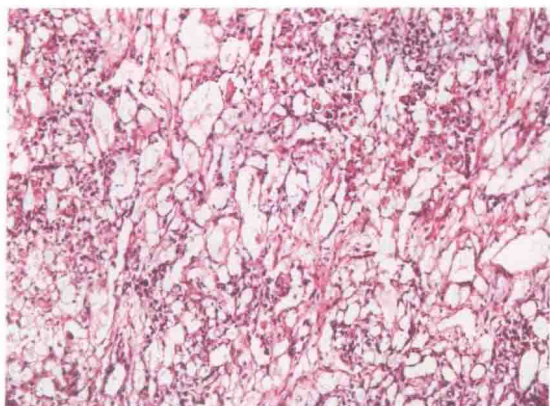


图 20-127 内胚窦瘤

由微囊、疏松的黏液样基质和迷路样裂隙构成特征性的网状结构

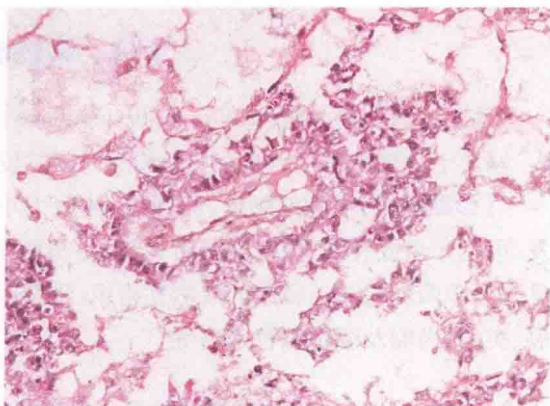


图 20-128 内胚窦瘤

S-D 小体

十七、胚胎性癌

胚胎性癌(embryonal carcinoma)是罕见的高度恶性肿瘤。多发于儿童和青年妇女,4~28岁不等,平均年龄15岁。常表现为性早熟、闭经、多毛、阴道不规则流血等和盆腹腔包块。 β -HCG和血清AFP多升高。

【诊断要点】①多为单侧,结节状,直径10~25cm不等(平均17cm),切面囊实性,以实性为主,质韧,多彩状,继发出血及坏死,囊性区域含黏液样物。②瘤细胞排列呈巢状、片状、腺样或乳头状。大的原始细胞胞质嗜双色,核位于中央,多形性,染色质呈泡状,核仁显著,可多个,核分裂象常见(图20-129)。③常出现合体滋养细胞和(或)中间滋养层细胞。④免疫组化CK、CD30、AFP、PLAP、OCT4、Sall4阳性。含合体滋养层细胞,HCG可阳性。

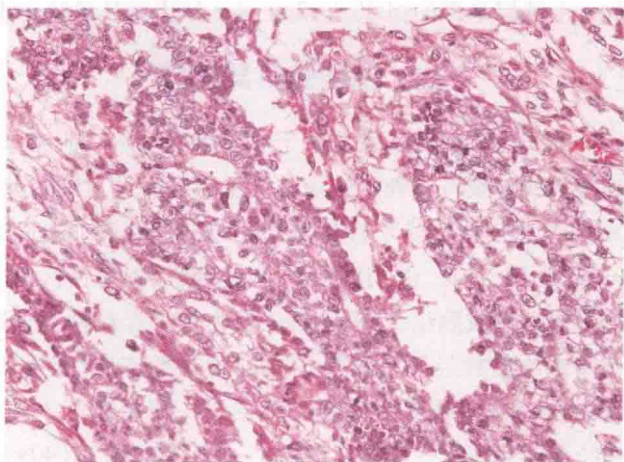


图 20-129 胚胎性癌

原始细胞胞质嗜双色,核位于中央,多形性,染色质呈泡状,核仁显著,核分裂象常见

【鉴别诊断】①卵黄囊瘤:具有S-D小体、网状结构等,而胚胎性癌结构较为单一。②卵巢绒毛膜癌:双向分化的滋养层细胞,伴广泛出血及坏死。癌细胞表达HCG,而不表达生殖细胞



相关标记。③无性细胞瘤:瘤细胞被纤维间质间隔,常伴淋巴细胞浸润,缺乏乳头和(或)腺管排列结构,不表达 AFP。④多胚瘤:具有较多胚胎样小体结构,而胚胎性癌偶见零星胚胎样小体结构。

十八、囊性成熟性畸胎瘤

囊性成熟性畸胎瘤(mature cystic teratomas)是最常见的卵巢肿瘤,约占所有卵巢肿瘤的1/4。好发于生育期女性。常在妇科检查时偶然发现。多无症状,可伴有腹痛、腹胀、阴道流血。

【诊断要点】①肿瘤圆形、卵圆形,体积大小不等,表面光滑,切面囊性,腔内充满皮脂和毛发,可见牙齿或骨质,内壁光滑附头节(由脂肪组织、牙齿和骨骼构成的突向囊内的结节);②可见来源于两胚层或三胚层的成熟性组织(图 20-130);③可伴有继发性肿瘤形成,常见为鳞癌、腺癌、类癌、肉瘤及恶性黑色素瘤等。

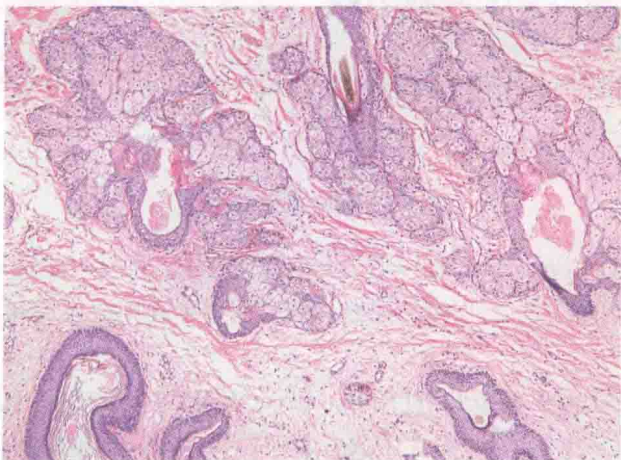


图 20-130 囊性成熟性畸胎瘤

可见来自外胚层的成熟性组织,如皮肤、皮脂腺、毛囊

【鉴别诊断】①未成熟性畸胎瘤:含有数量不等的未成熟组织,尤其是不成熟神经外胚层成分;②胎儿型畸胎瘤:含三个胚层来源的组织,呈高度器官分化而具备胎儿雏形。

十九、未成熟性畸胎瘤

未成熟性畸胎瘤(imature teratomas)多发生于儿童和青少年,症状为腹痛、腹胀或腹部包块。少数病例由于肿瘤扭转或破裂可出现急腹痛。罕见为月经过多及阴道流血。

【诊断要点】①肿瘤圆形、椭圆形,多为单侧,10%~15%的对侧卵巢同时出现囊性成熟性畸胎瘤。直径为6~42cm,平均18.5cm。②切面多彩状,囊实性,以实性区为主,常见出血及坏死。③镜下可见各个胚层的未成熟和成熟组织,但诊断依据为是否存在神经外胚层菊形团或原始神经管。④神经上皮菊形团或原始神经管常内衬拥挤的嗜碱性细胞,核深染,核分裂象多见(图 20-131)。⑤病理分级:1级:少量未成熟神经上皮灶在任一张切片中不超过1个低倍视野(40×);2级:中量未成熟神经上皮灶在任一张切片中占1~3个低倍视野(40×);3级:大量未成熟神经上皮灶在任一张切片中超过3个低倍视野(40×)。⑥免疫组化:神经外胚层组织表达NSE、S-100、NF、Syn、GFAP。原始神经管细胞Ki-67常有较高的表达。

【鉴别诊断】①成熟性实性畸胎瘤:无不成熟组织,胎儿型组织如软骨、发育的大脑皮质和小脑不足以成为诊断未成熟型畸胎瘤的依据;②癌肉瘤:由癌与同源或异源性肉瘤成分组成,缺乏神经外胚层组织。



图 20-131 未成熟性畸胎瘤
可见多个原始神经小管

二十、卵巢甲状腺肿

卵巢甲状腺肿(struma ovarii)是最常见的单胚层畸胎瘤。好发年龄在 40~50 岁。多无明显症状,少数表现为腹部包块、腹胀或甲亢等。高达 1/3 的病例出现腹水。罕见伴发 Meigs 综合征或腹膜种植。

【诊断要点】①单侧,体积大小不等,结节状,表面光滑有包膜,切面可为实性、囊实性或囊性,棕色、肉样,常含多个囊肿;②卵巢甲状腺肿由正常的或增生的甲状腺组织构成(图 20-132、图 20-133);③卵巢甲状腺肿恶变的诊断标准与颈部甲状腺癌基本相同,包括肿瘤累及卵巢外、浸润至卵巢包膜表面和周围、血管侵犯及细胞异型等;④免疫组化示 TG 和 TTF-1 阳性。

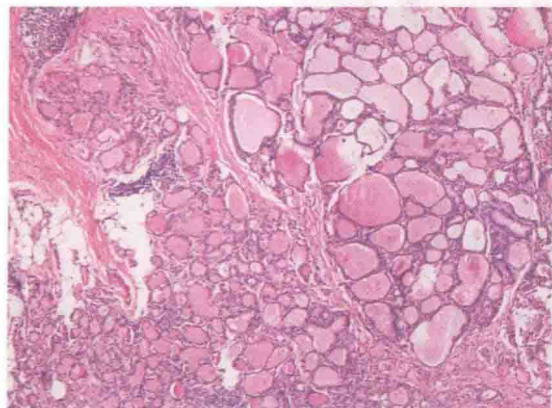


图 20-132 卵巢甲状腺肿
由正常的或增生的甲状腺组织构成

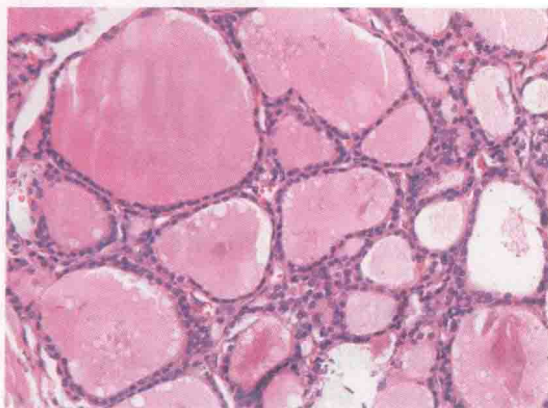


图 20-133 卵巢甲状腺肿
甲状腺滤泡内衬单层扁平、立方状上皮

【鉴别诊断】透明细胞腺癌:两者均有囊泡状结构和腔内含嗜酸性物质,但甲状腺肿滤泡大小不等和腔内含胶样物、免疫组化 EMA 阴性、TG 和 TTF-1 阳性可鉴别。

二十一、卵巢类癌

卵巢类癌(carcinoid tumors)罕见。年龄 14~79 岁不等,平均年龄 53 岁。多表现为卵巢肿物的相关症状,少部分可出现类癌综合征。卵巢类癌分为 4 种类型:岛状类癌、小梁状类癌、甲状腺肿性类癌和黏液性类癌。



【诊断要点】①多为单侧,最常表现为囊性成熟性畸胎瘤中囊腔内突起的结节。肿瘤直径1~10cm,切面多实性,灰黄、灰白或灰褐色。②基本类型:A. 岛状类癌(图 20-134);B. 小梁状类癌(图 20-135);C. 甲状腺肿性类癌(图 20-136);D. 黏液性类癌。③免疫组化:CK 以及神经内分泌标记如 CgA、NSE、Syn 等阳性。

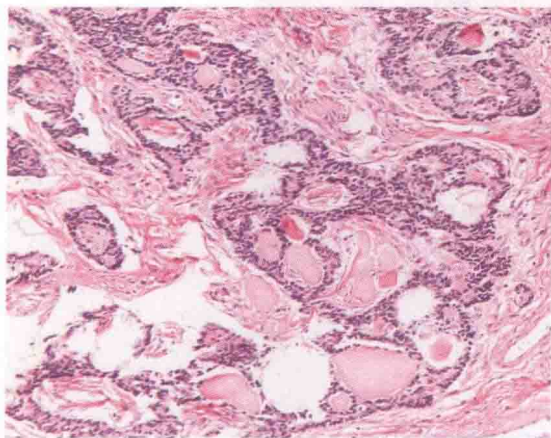


图 20-134 岛状类癌
瘤细胞均匀一致,排列呈岛状

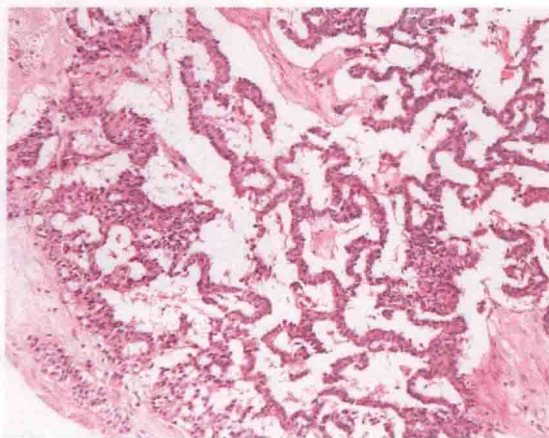


图 20-135 小梁状类癌
瘤细胞呈柱状,排列呈条索状或缎带状

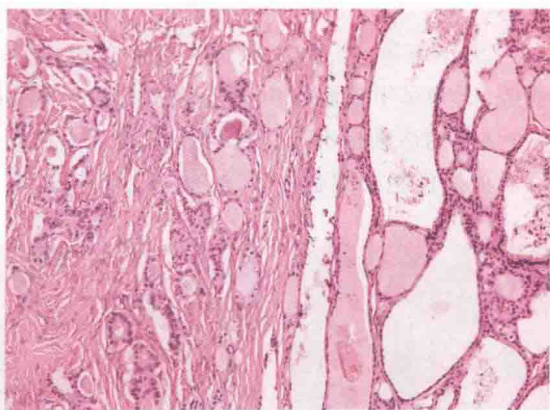


图 20-136 甲状腺肿性类癌
由不同比例的甲状腺组织(右侧)和类癌(左侧)构成

【鉴别诊断】①Sertoli 细胞瘤:与小梁状类癌结构相似,但类癌细胞更规则,胞质丰富且含嗜银颗粒,细胞条索较长,不表达 α -inhibin;②卵巢粒层细胞瘤:与岛状类癌的腺泡状结构相似,癌细胞多可见核沟和形成 Call-Exner 小体,不表达神经内分泌标记;③卵巢继发性类癌:原发灶多在小肠,双侧卵巢多受累,常有腹膜病灶,不合并卵巢皮样囊肿;④黏液性类癌还需与卵巢 Krukenberg 瘤和黏液性肿瘤鉴别。

二十二、转移性肿瘤

转移性肿瘤所占卵巢肿瘤比例少于 10%。常见的原发部位包括女性生殖道、大肠、胃和乳腺。原发肿瘤还包括阑尾类癌、胰腺肿瘤、小细胞癌、恶性黑色素瘤、淋巴瘤和白血病。相关临床病史、仔细寻找原发肿瘤、仔细的大体和组织学检查是诊断转移性肿瘤的重要因素。Krukenberg 瘤原来是指转移到卵巢的胃癌,现在泛指具有印戒细胞的任何来源的卵巢转移性癌。主要通过血液转移,亦可通过腹腔播散、直接蔓延和淋巴道等方式转移。



【诊断要点】①70%的转移性黏液性癌均为双侧受累及。②肿瘤外形不规则,形成孤立或多个边界清楚的结节,多位于卵巢表面生长。多为实性,可有一个或多个囊腔。③肿瘤位于卵巢表面,纤维间质增生,多结节状,有血管和淋巴管浸润,形态上与原发肿瘤有差异。④通常为腺癌。⑤在 Krukenberg 瘤中,印戒样的肿瘤细胞在间质内广泛浸润,亦可见少量腺管状结构。⑥特殊染色和免疫组织化学,黏液染色在 Krukenberg 瘤和其他类型的黏液性癌中呈阳性。肿瘤细胞呈 CK20、CEA、CA19-9 阳性。

【鉴别诊断】①临床病史是重要的鉴别诊断信息。②转移性肿瘤多累及卵巢皮质和卵巢门。③特殊染色和免疫组织化学染色可以提供帮助。④原发性黏液性腺癌与 Krukenberg 瘤:原发性黏液性腺癌多呈单侧发生,印戒样肿瘤细胞罕见,而 Krukenberg 瘤 70% 以上都为双侧受累,且含有丰富的印戒细胞。在缺乏临床病史的情况下,这种鉴别有时是困难的。

(杨开选)

第二十一章 乳腺疾病

第一节 概述

本章的编写内容从正常乳腺组织开始,对浸润性乳腺癌、肿瘤预后和治疗相关的生物学标记检测及结果评判、非浸润性乳腺癌、常见乳腺良性病变及其他少见肿瘤进行介绍。需要住院医师掌握乳腺疾病外科学和乳腺肿瘤学相关的基本临床知识,注重并熟悉肿瘤 TNM 分期,将取材目的性与患者临床表现、影像学检查结果相联系;掌握浸润性乳腺癌组织学诊断要点(组织学分型、组织学分级及淋巴结转移情况);将诊断结果和肿瘤生物学标记物及预后相联系,认识肿瘤生物学标记物检测结果指导治疗方式(内分泌药物、曲妥珠单抗、化疗药物)选择的重要性。

随着医疗水平的进展,乳腺癌手术已从根治性手术发展到保乳手术。如何正确地评估手术切缘、评估前哨淋巴结状态已成为近年乳腺病理诊断的发展趋势;同样,肿瘤治疗学靶向药物的应用和新辅助化疗治疗模式的应用,使患者的预后也得到了显著提高。如何对新辅助治疗的乳腺癌标本进行规范化取材及诊断也是住院医师日常外检所面临的问题。病理医师与多学科治疗团队的外科医生、肿瘤科医生和其他专科医生一起进行病案讨论既有利于病理诊断水平的提高,也有利于体现病理诊断对评估患者预后及指导治疗的作用及意义。需要住院医师熟悉乳腺病理诊断中的辅助技术方法,能合理应用和恰当解释结果,将这些辅助方法灵活应用于诊断、预后评估并指导治疗用药是我们的最终目的。

乳腺起源于乳头的输乳管,分支日益增多至葡萄簇状的乳腺小叶形成。乳腺发育从胎儿腋窝到腹股沟的外胚层,称为乳脊或乳线。随着发育进展,除了胸部区域的外胚层其余均会出现退化。如果退化不完全,则出现异位乳腺组织和副乳头,多见于腋窝区域。年轻女性乳腺受雌、孕激素循环分泌影响,表现为间质结缔组织致密,乳腺钼靶摄影对其缺乏敏感性。正常乳腺腔上皮细胞可表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)。乳腺小叶根据其形态可以分为三种类型:1型小叶为原始幼稚小叶,多见于青春期前和未生育过的女性;2型小叶为育龄期女性乳腺,可见多量的导管分支和腺泡,在绝经后和绝经前患有乳腺癌妇女的乳腺中也可见1型小叶结构;3型小叶为退化小叶,多见于绝经期女性。乳腺在月经期、妊娠期、哺乳期及停经期也都有多种生理改变。

成年女性乳腺结构组成:分支大导管、小叶外导管、小叶内导管、小叶内腺泡。终末导管小叶单元(TDLUs)是乳腺结构和功能的基本单位,由小叶内导管和腺泡组成,两者均具有最外层的肌上皮细胞。肌上皮细胞可表现为多种形态,包括扁平或短梭形、胞质透亮上皮细胞样、浆细胞样。区分乳腺双层结构成分对于乳腺病变的评估十分重要,因为肌上皮细胞存在于良性病变和非浸润性恶性原位病变中,而在浸润性癌中缺失(除微腺性腺病可以出现肌上皮缺失)。免疫组化(immunohistochemistry, IHC)肌上皮标记具有不同的敏感性和特异性,如 p63、CD10、平滑肌肌球蛋白重链、钙调理蛋白 calponin 等,建议采用两个或者多个标记辅助诊断。男性乳腺因为缺少雌激素的刺激,TDLUs 没有明显发育,仅由分支导管和纤维脂肪样间质组成。

第二节 浸润性乳腺癌

一、乳腺癌概述:影响肿瘤预后和预测的相关因素

多数浸润性乳腺癌(invasive breast carcinoma, IBC)表现为可触及的肿物和(或)乳腺钼靶摄



影的异常。有些肿瘤可表现出隐匿性,临床仅以淋巴结肿大和(或)出现远处转移为首发症状。

1. 组织学类型 浸润性乳腺癌中75%为具有异质性的浸润性导管癌(非特殊型)。浸润性乳腺癌的特殊组织学类型约占25%,包括浸润性小叶癌、小管癌、黏液癌和髓样癌(分别约占15%、5%、2%~3%、1%~2%)。一些特殊类型癌的预后相对较好,如浸润性筛状癌(1%)、浸润性微乳头状癌(<1%)、腺样囊性癌(0.1%)。>90%的肿瘤成分组织学表现为特殊类型的分化,则可称为特殊类型癌;如果特殊癌成分介于50%~90%之间,称为混合型癌,其预后介于特殊类型癌和非特殊类型癌之间。建议将不同类型乳腺癌成分按照所占肿瘤的比例体现在报告中,且按照不同类型成分评估生物学标记。

2. 肿瘤大小 肿瘤大小作为预后评估的最重要指标之一,对淋巴结阴性的患者尤其重要。TNM分期中肿瘤大小指浸润性肿瘤成分的大小,不包括浸润性肿瘤附近的导管原位癌(DCIS)。通常需要结合大体和镜下观察来确定肿瘤的大小,有时影像学结果也可辅助诊断。一些体积小的肿瘤可通过粗针穿刺完整取出,这时最好将粗针穿刺取得的活检结果结合影像学证据,以评估浸润性乳腺癌的最大体积。浸润性肿瘤的多个病灶体积不能直接相加,每个病灶的直径应该独立记录,注意记录浸润性肿瘤连续最大病灶。

3. 组织学分级 IBC最常用的是Elston-Ellis修订的Scarff-Bloom-Richardson(ESBR)分级系统,用于描述肿瘤的分化程度。此分级系统根据肿瘤的三个组织学特征划分(表21-1):腺体/小管组成的比例、细胞核的多形性、核分裂活性。

表 21-1 Elston-Ellis 修订的 Scarff-Bloom-Richardson(ESBR) 分级系统

特 征	评分
腺管和腺体形成	
>75%	1
10%~75%	2
<10%	3
细胞核多形性	
小、规则、一致	1
中等大小、不一致	2
差异显著	3
核分裂计数(根据显微镜视野直径不同,评分不同)	
常见视野直径 0.55mm	
≤8	1
9~17	2
≥18	3
常见视野直径 0.49mm	
≤6	1
7~13	2
≥14	3
余视野直径对应核分裂计数评分参见《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》	
总体评分	
将腺管和腺体形成、核多形性和核分裂计数的各项得分相加	
1 级	总分 3~5
2 级	总分 6 或 7
3 级	总分 8 或 9



4. 手术切缘 肿瘤距手术切缘的距离与肿瘤的局部复发密切相关,特别是在乳腺癌保乳术后。较远的切缘距离可用直尺测量,较近的切缘距离则需要在显微镜下测量。各方位切缘以不同颜色标记,浸润性癌累及标记处,可记录为切缘阳性。

5. 核分裂指数(mitosis index, MI) MI是测量肿瘤细胞增殖活性的方法,在肿瘤核分裂最活跃的区域(常在肿瘤组织周边)评估10个连续高倍视野的核分裂象总数。注意事项:①只有清晰可辨的核分裂象才能被纳入计数。②需了解所使用显微镜的视野直径及其对应的核分裂象计数的评分阈值。不同型号的显微镜具有不同的视野直径,10个连续40×的物镜得到的核分裂计数不同,其结果直接影响半定量法评估乳腺癌的组织学分级。对于不同视野直径对应的核分裂象计数的评分阈值参见《WHO乳腺肿瘤组织学分类》。

6. 淋巴管血管侵犯(lymphovascular invasion, LVI) LVI是影响预后的独立因素,作为预后不良的因素,对于阴性淋巴结的IBC患者尤其重要。淋巴结阴性的患者伴有淋巴管、血管侵犯,提示淋巴结转移或远处转移的风险增高。LVI病灶常出现在浸润性癌周围正常淋巴管、血管腔隙处,管腔内可见内皮细胞,肿瘤细胞的形态与腔隙形状不同,可以帮助鉴别诊断组织标本处理过程造成的癌细胞巢周围间质回缩引起的裂隙假象。淋巴管腔内的癌栓常与炎性乳腺癌具有临床联系。

7. 皮肤和乳头的侵犯 导管原位癌肿瘤细胞沿着输乳管上行浸润至表皮而不破坏基底膜,形成佩吉特病(Paget disease),受累皮肤伴或不伴溃疡,患者表现为强烈湿疹样瘙痒。

8. 乳腺癌的生物学标记物 近十年来,乳腺癌生物学标记物的应用改变了乳腺癌治疗的方式,使不同分子亚型的肿瘤接受个体化治疗成为可能。已知的生物学标记如ER、PR可用作评估预后的指标并用于预测乳腺癌患者对内分泌治疗的疗效;HER2蛋白或基因状态也已用作评价预后的指标,并用于评估靶向治疗药物(如曲妥珠单抗)的疗效。随着高通量分子检测技术的发展,多个基因的表达模式逐渐体现其预后及指导治疗价值。

(1) ER和PR:ER和PR属于核激素受体家族成员,与配体结合后,具有转录因子的作用,参与细胞生长和增殖,在乳腺癌的发生和发展中起到关键作用,作为激素治疗反应的预测因子。大量研究表明,对内分泌治疗有反应的乳腺癌患者,往往对新辅助化疗不敏感。

乳腺癌的规范化报告要求每一个原发病灶和可能影响治疗决策的转移癌均应常规评价ER和PR状态。70%~80%的浸润性乳腺癌表现为ER/PR阳性(图21-1)。免疫组化检测过程因易受到多种因素的影响,例如组织固定时间、抗原修复方法等,故应注意实验室的质量控制。PR的表达与ER的表达有很强的相关性,可反映ER通路的功能状态。只表达PR但不表达ER的肿瘤不常见,一些研究显示该免疫表型在全部乳腺癌中的比例<1%,因此推荐在这种情况下应重新检测ER状态以排除ER假阴性。研究也显示这些仅PR表达阳性的少数肿瘤患者仍然对内分泌治疗有反应。

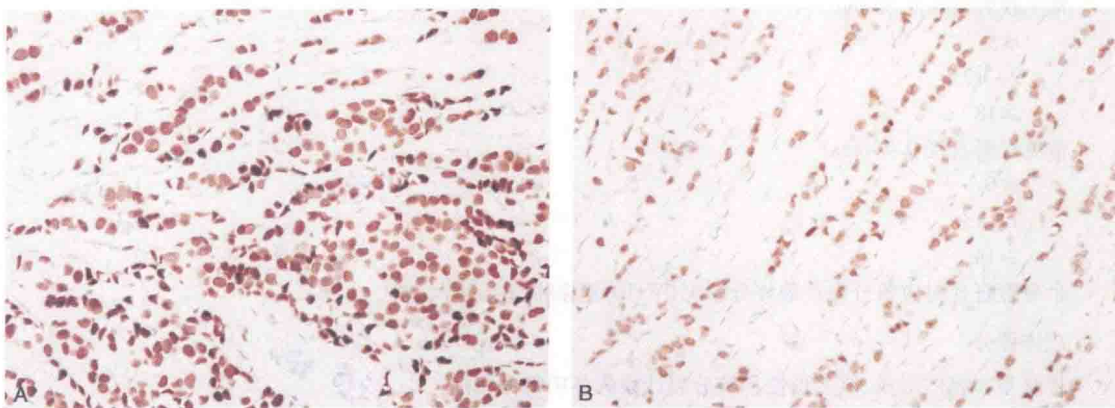


图21-1 浸润性乳腺癌

A. 免疫组化示浸润性癌ER阳性表达(强阳性,阳性率>90%);B. 免疫组化示浸润性癌PR阳性表达(中等阳性,阳性率>90%)



美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理医师学会 (College of American pathologists, CAP) 推荐了激素受体检测及判读标准指南, 包括: 使用 10% 的中性福尔马林固定, 固定时间 6~72 小时, 染色时设定外对照。为使乳腺癌免疫组化判读标准化, 建议使用染色强度和阳性细胞比例相结合的评分系统。肿瘤细胞核阳性细胞比例 $\geq 1\%$ 时, 建议行内分泌治疗。正常乳腺腔上皮细胞表达 ER 和 (或) PR, 因此可作为免疫组化染色自身阳性内对照辅助判读, 尤其在 ER、PR 结果阴性时。许多研究显示粗针穿刺组织和切除标本中生物学标记的评估结果高度一致。由于粗针穿刺组织固定较好, 激素受体和 HER2 状态评价的准确性较高, 可以指导后续治疗。若粗针穿刺组织中激素受体阴性, 最好在手术切除标本中再次检测, 以排除由于肿瘤异质性导致粗针穿刺结果阴性的情况。

(2) HER2: HER2 蛋白是一种酪氨酸激酶受体, 属于表皮生长因子受体家族。HER2/neu 癌基因的扩增与肿瘤细胞的生长、增殖、迁移和侵袭相关, 在大约 20% 的乳腺癌中表现为过表达。在未接受新辅助治疗的患者中, HER2 基因扩增是独立的预后因素, 与转移率高、复发时间短、总体生存率低有关, 提示患者预后较差; 同时, HER2 过表达提示肿瘤对于氨柔比星的治疗和曲妥珠单抗的靶向治疗反应良好。最常用的 HER2 状态检测方法为 IHC 和荧光原位杂交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH), 分别检测 HER2 蛋白的过表达和基因的扩增 (图 21-2)。检测及判读参见《乳腺癌 HER2 检测指南 (2014 版)》: IHC 分为 0~3+, 共 4 个评分等级 (阴性: 0 及 1+; 不确定 2+; 阳性 3+)。实验室内部及实验室之间的质量控制能很好地保证 IHC 标准化, 有效降低因组织处理、标本固定和抗原修复等过程对结果的影响。免疫组化不确定的病例 (2+) 则需要进一步检测 (如荧光原位杂交检测, FISH), 也可选取不同的组织块重新检测。研究表明免疫组化检测 HER2 蛋白水平和 FISH 检测基因状态的一致率达 95%。

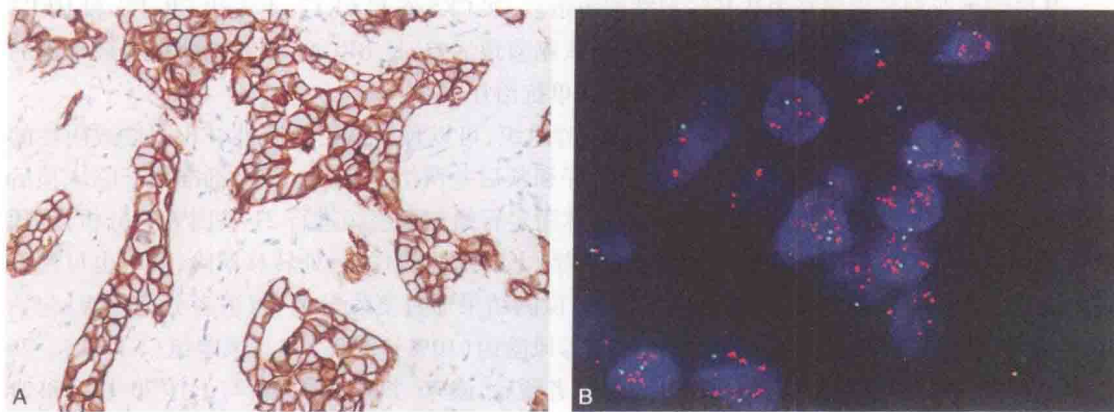


图 21-2 浸润性乳腺癌 HER2 状态检测

A. 免疫组化示浸润性癌 HER2 阳性表达 (3+); B. 荧光原位杂交示浸润性癌 HER2 基因扩增

免疫组化浸润性癌 HER2 结果判定标准:

阴性 0: 无着色或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;

阴性 1+: $>10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;

不确定 2+: $>10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整和 (或) 弱-中等强度的细胞膜染色, 或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色;

阳性 3+: $>10\%$ 的浸润癌细胞呈现强、完整、均匀的细胞膜染色。

(3) 其他免疫组化预后标记: 增殖标记如 Ki-67/MIB-1 也可用作预后评估。Ki-67 判读结果以肿瘤细胞核阳性百分率表示。然而, 缺乏标准化和特定的截断值限制了它的应用。TP53 肿瘤抑制基因突变也与较差的预后相关。

(4) 多参数标记: 乳腺癌具有明显的异质性, 通过基因表达谱的研究对乳腺癌已进行了分



子分型。这些亚型在基因表达、临床特点、治疗反应和预后等方面各不相同,分别命名为管腔 A 型、管腔 B 型、HER2 过表达型和基底细胞样型(表 21-2)。

表 21-2 通过基因表达谱确定的乳腺癌主要分子分型

	基因表达谱分子学分类		
	管腔型	HER2 型	基底细胞样型
临床特征	约占浸润性乳腺癌的 70% ER/PR 阳性 管腔 B 型比管腔 A 型有较高的组织学分级	约占浸润性乳腺癌的 15% ER/PR 阴性 多表现为高级别、淋巴结阳性、HER2 蛋白过表达和基因扩增	约占浸润性乳腺癌的 15% ER/PR/HER2 阴性 BRCA1 相关的癌,非洲裔美国妇女特别常见
治疗反应和结局	对内分泌治疗有反应,化疗反应不同(管腔 B 型>A 型) 预后好	对以蒽环类为基础的化疗有反应,对曲妥珠单抗治疗有反应 预后差	对内分泌治疗和曲妥珠单抗无反应 预后差

管腔 A 和管腔 B 亚型乳腺癌(约占乳腺癌的 70%)的共同特点是 ER 阳性。管腔 A 型肿瘤常表现为组织学低级别;管腔 B 型组织学级别相对较高,与其他亚型相比预后较好。管腔 A 型和管腔 B 型都能从激素治疗获益,但是管腔 B 型对化疗药物的反应优于管腔 A 型。

HER2 过表达型(约占乳腺癌的 15%)表现为 HER2 表达阳性,ER 和 PR 常常阴性表达,此型组织学为高级别,常伴有腋窝淋巴结受累。

基底细胞亚型乳腺癌高表达基底型细胞角蛋白,如 CK5/6 和 CK17,不表达 ER、PR 和 HER2 蛋白,因此这种亚型也被称为三阴性乳腺癌。该亚型预后差,是 BRCA1 相关乳腺癌中最常见的表型。此亚型患者不能从内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗中获益。

多基因检测:70 基因检测芯片通过检测新鲜组织,可以预测淋巴结阴性、ER 阳性或阴性的患者 5 年复发风险,将肿瘤准确地分类为预后好和预后差两组,现已被 FDA 批准用于临床预后的评估。通过 21 基因表达分析方法对福尔马林固定石蜡包埋组织进行 21 基因表达分析,可预测接受他莫昔芬治疗的 ER 阳性早期乳腺癌患者(I 期或 II 期)的远处转移风险;同时也可用于评估淋巴结阴性、ER 阳性患者对化疗的反应。检测结果通过复发分值,将患者分为三组,包括 10 年内发生远处转移的低风险组(<10%)、中等风险组(10%~30%)和高风险组(>30%)。76 基因分析方法可用于预测淋巴结阴性乳腺癌患者预后,该 76 个基因的分析与上述 70 基因和 21 基因涵盖的基因无重叠。目前只有具有上述分析方法专利权的公司才能开展分析检测。尽管如此,目前乳腺肿瘤的组织形态特征、常用肿瘤标记物指标(ER、PR、HER2 及 Ki-67)仍是乳腺癌的诊断要点和预后因素。

二、常见的浸润性乳腺癌组织学类型

(一) 浸润性导管癌,非特殊型

浸润性导管癌,非特殊型(invasive ductal carcinoma, no special type, IDC-NST)是乳腺癌中最常见的亚型,占浸润性乳腺癌(IBC)的 70%~75%。IDC-NST 是一组异质性肿瘤,它们在形态学、临床表现及预后方面均有不同。常因临床扪及肿物和影像学检查发现,后者通常表现为毛刺状的团块,伴或不伴有钙化;或者钼靶摄影表现为异常致密影。

【诊断要点】①肿物大体表现为灰白色或灰黄色的质硬团块。部分肿瘤由致密间质纤维组织增生组成,其切面呈砂粒样。②浸润性癌虽然缺乏可以用于分类的特殊组织形态学,但在生长方式、细胞学形态、增殖活性以及原位癌级别和范围等各方面不尽相同。其生长方式可为实



性、小梁状、条索状、管状或呈单个细胞。异质性的组织学形态在同一肿瘤内也很显著。③在浸润性癌成分确定困难时,可行 IHC 染色辅助标记肌上皮,如 p63、calponin、平滑肌球蛋白重链、CD10、S-100 证实肌上皮细胞消失。因不同的肌上皮标记具有不同的敏感性和特异性,建议联合应用。鉴于 p63 核阳性的稳定表达和导管周的线性排列,SMMHC 平滑肌球蛋白重链标记与乳腺间质成纤维细胞的交叉反应小,可优先选择上述两种肌上皮标记。

ESBR 分级系统是判断预后的重要分级系统(见表 21-1,图 21-3),其他影响预后的因素还包括肿瘤大小、淋巴结状况、淋巴管血管侵犯及相关生物学标记物的表达。需要注意乳腺癌组织学形态的异质性,这常提示肿瘤生物学标记物表达的异质性。

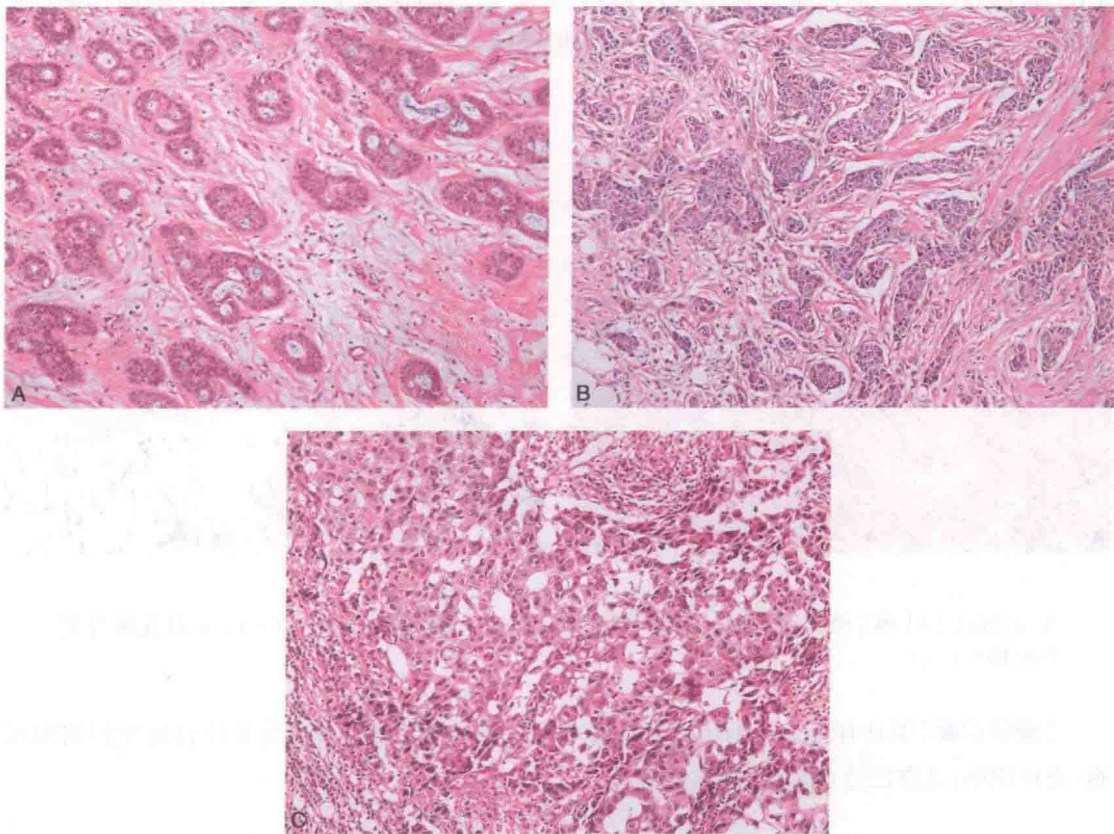


图 21-3 浸润性导管癌

A. ESBR 分级 1 级;B. ESBR 分级 2 级;C. ESBR 分级 3 级

(二) 浸润性小叶癌

浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)是浸润性乳腺癌中第二常见的类型,约占所有浸润性癌的 15%。与绝经后激素替代治疗相关。常表现为同侧多灶性或双侧发生的病变。ILC 患者临床可表现为触及的团块,但更多的时候是在乳腺钼靶摄影中呈现出边界不清的增厚区或界限不清的致密影伴结构扭曲。ILC 与 IDC-NST 的临床特征具有差异:前者较少发生实质脏器(肺、肝和脑)转移,更易转移至卵巢、腹膜、胃肠道及骨等,部分转移癌在腋窝淋巴结转移中常见孤立肿瘤细胞模式(不同于肿瘤细胞簇状侵及被膜下淋巴窦)。故发生在卵巢的以印戒细胞形态为主的转移性癌,除了考虑胃肠来源的印戒细胞癌外,还需鉴别诊断乳腺来源的浸润性小叶癌。

【诊断要点】①ILC 肿物形态大体上与 IDC 相似。部分病例也可仅表现为坚韧、难以推动的乳腺包块。有时病变乳腺未见显著的大体改变,只能通过镜下观察发现肿瘤。②ILC 有独特的形态学以及间质浸润方式:单个细胞散在分布或呈单列线状排列的肿瘤细胞构成列兵样



浸润方式排列,也可围绕正常导管呈同心圆/靶样生长。肿瘤细胞的浸润未见显著促纤维组织增生的间质反应,也不会破坏正常乳腺结构。经典型 ILC 为均匀一致、失黏附性、体积小的肿瘤细胞构成,核小而均一,位于细胞的一侧,有时可见胞质内腔(表现为胞质内的空泡,含嗜酸性的黏蛋白小滴),核分裂象少见。浸润性小叶癌的特殊亚型与经典型在结构或细胞形态上存在差别:印戒细胞亚型由大量核偏位印戒样形态的细胞组成;实性和小梁状亚型的肿瘤细胞聚集呈片状或巢团状生长,被纤维间质分割;多形性亚型的肿瘤细胞体积大,具有显著多形性,且核分裂象增加。③IHC 染色显示 95% 的浸润性小叶癌 ER 及 PR 表达阳性,HER2 蛋白表达阴性或基因未扩增。多形性亚型可出现 HER2 蛋白的过度表达或基因扩增。④ILC 转移病灶形态类似原发性印戒细胞癌,需要结合临床相关病史及 IHC 辅助诊断(图 21-4)。⑤经典型浸润性小叶癌预后好于多形性浸润性小叶癌及非特殊型浸润性导管癌(IDC-NST)。

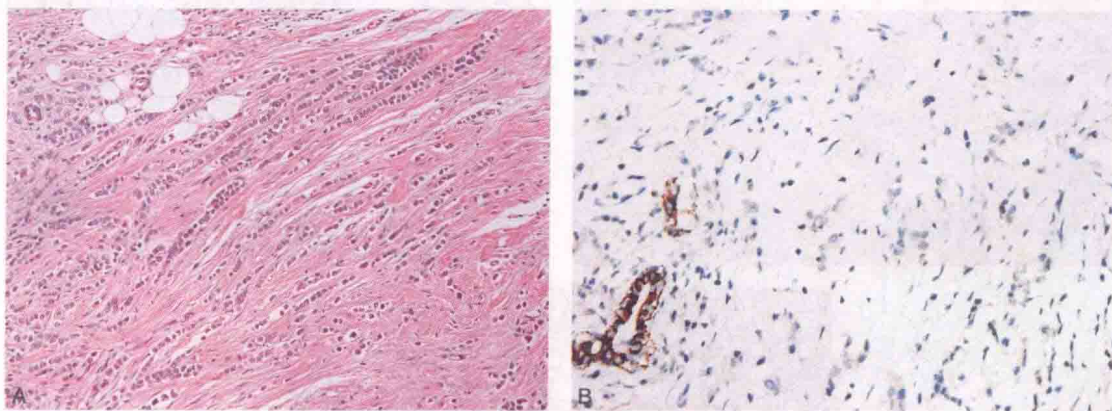


图 21-4 浸润性小叶癌

A. 浸润性小叶癌(经典型); B. 免疫组化示浸润性小叶癌 E-cadherin(-), 周围乳腺导管 E-cadherin(+)

【鉴别诊断】①具有浸润性小叶癌形态的浸润性导管癌(表 21-3);②反应性增生的组织细胞/炎症细胞;③淋巴造血系统肿瘤。

表 21-3 浸润性小叶癌与浸润性导管癌免疫组化鉴别诊断

	E-cadherin	p120
浸润性小叶癌	阴性或细胞膜阳性表达减少	细胞质阳性
浸润性导管癌	细胞膜阳性	细胞膜阳性

(三) 特殊组织学类型

1. 小管癌(tubular carcinoma) 小管癌占浸润性癌的 5%, 常因乳腺钼靶摄影筛查发现, 局部复发及远处转移率少, 具有相对较好的预后。

【诊断要点】①大体表现为边界欠清的毛刺状肿物。②成角的腺管无序排列于致密的间质中, 腺管由单层上皮细胞围绕形成, 尖端呈角, 管腔开放, 细胞嗜酸性或嗜双色性, 可见细胞的顶浆突起, 胞核椭圆形伴轻至中度的异型性。具有富于细胞的促纤维增生性间质(图 21-5)。③免疫组化显示小管癌缺少肌上皮细胞, 可将此肿瘤与良性硬化性乳腺病变(硬化性腺病、放射状瘢痕、复杂性硬化性病变)相区别。肿瘤 ER 及 PR 表达率大于 90%, 极少过度表达 HER2。④腋窝淋巴结转移少见, 体积大的肿瘤可出现少数 I/II 级腋窝淋巴结转移。

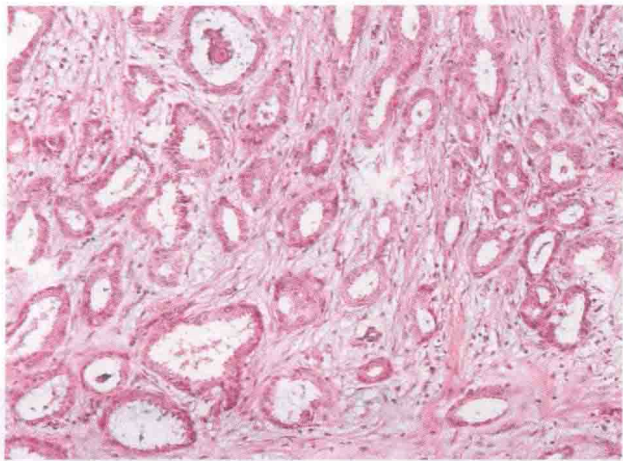


图 21-5 小管癌

腺体成角浸润,管腔开放,细胞嗜酸性或嗜双色性,可见顶浆突起

【鉴别诊断】①硬化性腺病:该类病变腺管结构扭曲,易误诊为浸润癌。但小叶中心性结构模式的存在和梭形肌上皮细胞的辨识有助于鉴别诊断。②放射状瘢痕:病变中心见纤维化胶原瘢痕,周围导管扩张伴导管上皮不同程度增生,肌上皮标记有助于与小管癌的鉴别诊断。③微腺性腺病:腺管小而圆,弥漫浸润性地分布于脂肪组织中,腔内含粉染分泌物是其特征形态;微腺性腺病缺乏成角的形态,缺乏顶浆突起有提示作用。免疫组化示微腺性腺病 S-100 阳性、p63 阴性、EMA 阴性及 AE1/AE3 弱阳性。

2. 黏液癌 (mucinous carcinoma) 单纯性黏液癌是低度恶性的乳腺癌,定义指肿瘤 $\geq 90\%$ 区域具有细胞外黏液成分,且细胞外黏液占据肿瘤 1/3。该亚型占有浸润性癌的 1%~6%,淋巴结转移率低,预后较好。黏液癌可与浸润性导管癌混合存在,预后取决于浸润性导管癌成分。

【诊断要点】①肿物呈局限性生长,分叶状,质软,切面呈凝胶样,伴光泽感。②肿瘤细胞呈腺样、梁索状、片状排列或形成乳头状结构,被纤维间质分隔,漂浮于细胞外的黏液湖中(图 21-6)。多数病例细胞核级低。③老年女性患者,粗针穿刺组织乳腺间质中出现黏液湖,需要警惕黏液癌的可能性,建议手术切除肿物。④IHC:p63 染色显示肌上皮消失,可以与黏液囊肿样病变鉴别。多于 90% 的肿瘤 ER、PR 表达阳性,少见 HER2 过度表达。部分黏液癌可有神经内分泌分化。⑤特殊染色:黏液湖 AB 染色(+).



图 21-6 黏液癌

肿瘤细胞团漂浮于黏液湖中



【鉴别诊断】①黏液囊肿样病变;②隆乳异物反应。

3. 髓样癌(medullary carcinoma) 占有浸润性癌的1%~2%。好发于年轻女性,临床表现为可触及的肿物。在乳腺钼靶摄影中为边界清楚的肿物,不伴钙化。髓样癌和伴有髓样特征的癌有相关性,常具有BRCA1 DNA修复基因的家族性突变。

【诊断要点】①肿瘤表现为边界清楚、质软、棕褐色或灰红色的结节。切面呈膨胀性生长方式。可伴有出血、坏死及囊性变。②组织学要点(图21-7):A. 合体细胞结构在肿瘤组织中的比例大于75%;B. 有弥漫的淋巴浆细胞浸润;C. 推挤性边缘;D. 高级别多形性细胞核(核级2或3);E. 缺乏腺管分化。③髓样癌通常ER阴性、PR阴性及HER2缺乏蛋白过表达和基因扩增(三阴性肿瘤)。④单纯性髓样癌预后良好。

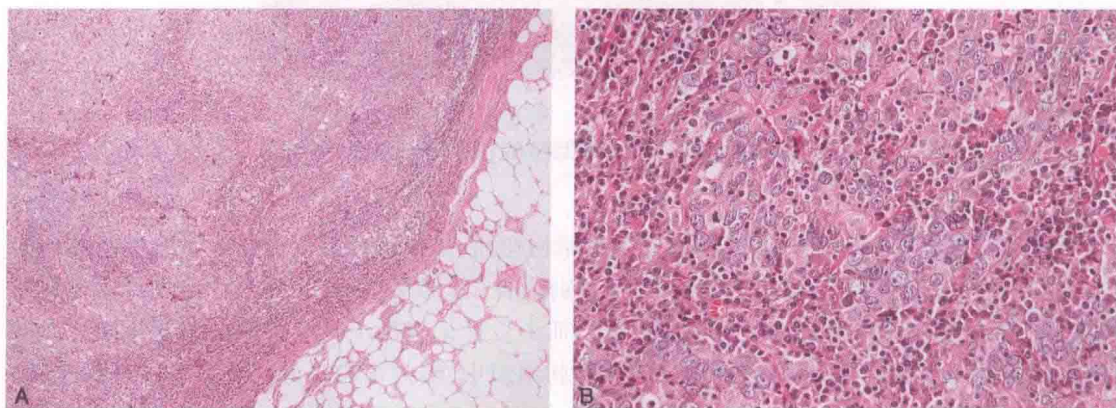


图21-7 髓样癌

A. 肿瘤具有推挤性边缘;B. 肿瘤细胞由合体样细胞组成

【鉴别诊断】①肿瘤缺乏上述所有组织学标准的浸润性癌现被认为是非典型髓样癌/富于淋巴细胞的浸润性导管癌,在日常外检工作中,这些特殊形态的癌常被过诊为髓样癌,导致患者缺乏合理的治疗而发生早期复发和转移。②淋巴造血系统肿瘤。

4. 浸润性微乳头状癌(invasive micropapillary carcinoma) 单纯型浸润性微乳头状癌指>75%的肿瘤成分表现为微乳头状结构。该亚型占浸润性癌的比例<1%。浸润性微乳头状癌可与浸润性导管癌混合存在。

【诊断要点】①簇状、腺样或微乳头状肿瘤细胞团位于纤维间质组成的腔隙内,腔隙内不见黏液性物质(图21-8)。②微乳头状结构缺乏典型的纤维血管轴心。③EMA显示微乳头外侧缘阳性,证实肿瘤极向翻转(细胞外侧缘为真性腔缘)。④肿瘤ER、PR阳性表达率不一。需要注意在评价HER2蛋白表达时肿瘤细胞膜虽然未呈闭环状完整着色,存在一定程度的不连续性和间断性,但强而厚的细胞膜棕褐色染色应等同于完整的细胞膜染色。⑤认识这种浸润性癌亚型(混合癌中的微乳头状成分)的重要性在于此型淋巴管、血管侵犯,腋窝淋巴结转移率和复发性都较其他亚型显著增高。多数研究者提出不论浸润性微乳头状癌的比例,只要该种成分出现,就应体现在病理报告中。

【鉴别诊断】①非特指浸润性导管癌伴有间质收缩裂隙;②微乳头状结构的黏液癌;③伴有微乳头结构的转移性卵巢癌、肺及尿路上皮癌。

5. 化生性癌(metaplastic carcinoma) 化生性癌少见,占乳腺肿瘤的比例<1%。这是富于异质性成分的一组肿瘤,肿瘤内可见上皮-间质相互移行转化:非腺性上皮(鳞状细胞、梭形细胞)或间叶细胞(软骨细胞、骨细胞、横纹肌细胞)类型。

【诊断要点】①除肿瘤体积较大,其余大体表现与非特殊型浸润性导管癌相似。鳞状细胞癌可表现为囊性肿物。②低级别腺鳞癌由成角的轻度异型腺体和灶状鳞状分化细胞团组成,排列

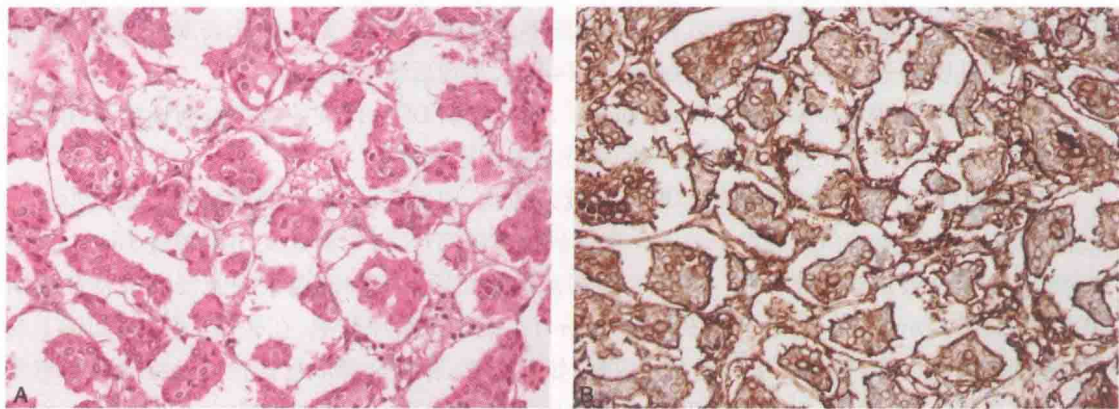


图 21-8 浸润性微乳头状癌

A. 微乳头状肿瘤细胞团位于纤维间质组成的腔隙内;B. 免疫组化示肿瘤乳头外侧缘 EMA(+)

无序伴浸润性生长,腺体内可见充满角化物的微囊。③化生性梭形细胞癌由转化的梭形细胞组成,其组织学可仅表现为轻度细胞异型,如纤维瘤病样梭形细胞癌:当肿瘤内合并腺管结构明显时,诊断相对容易;但当腺管样结构缺乏时,诊断需要辅助 IHC 染色多种细胞角蛋白(如 MNF116 和高分子量/基底细胞型角蛋白抗体 CK34 β E12)及肌上皮标记 p63,肿瘤旁 DCIS 区域也对诊断具有提示作用(图 21-9)。④间叶分化的混合性化生性癌最常见的是灶状区域向软骨样/软骨黏液样基质或骨样基质分化;其他类型的间叶细胞分化如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤也可见到。⑤因为单纯的肌上皮癌在组织学形态和免疫表型方面与梭形细胞化生性癌无显著区别,已将其归入化生性癌其中一种亚型。⑥多数化生性癌成分 ER、PR 以及 HER2 表达为阴性,但是腺管结构生物学标记的表达不一。⑦预后较好的化生性癌亚型见于纤维瘤病样化生性癌、低级别腺鳞癌;梭形细胞癌具有相对较低的淋巴结转移率,但是易出现淋巴管、血管侵犯,总体预后差。

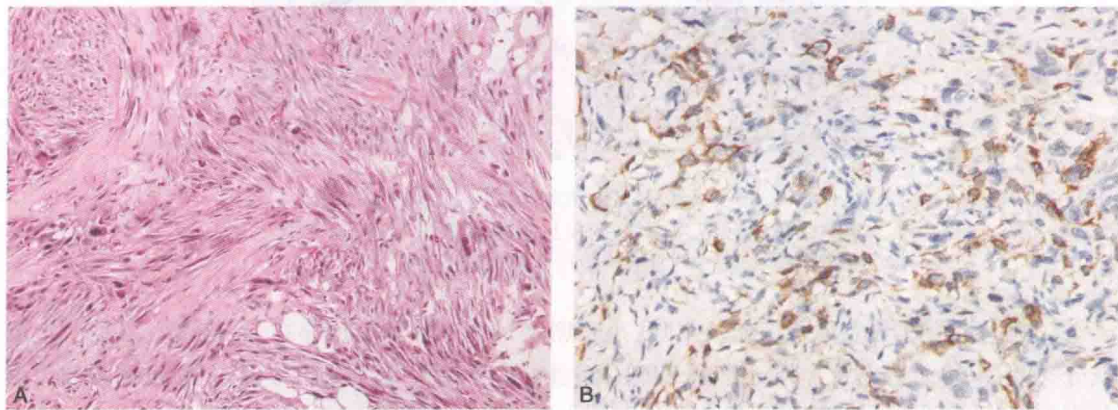


图 21-9 梭形细胞癌

A. 肿瘤细胞呈梭形组织学形态;B. 免疫组化示肿瘤细胞 MNF116(+)

【鉴别诊断】①皮肤来源鳞状细胞癌。②原发性或转移肉瘤:乳腺原发肉瘤极其罕见,以梭形细胞形态为主的乳腺恶性肿瘤,在诊断前一定排除化生性癌和恶性叶状肿瘤。多种上皮性标记及 p63 在化生性癌中阳性表达。③恶性叶状肿瘤。

6. 炎症性癌(inflammatory carcinoma) 这是一种临床-病理结合性的诊断性病变类型,临床表现为弥漫性红疹、硬化以及乳房皮肤压痛,超过三分之一的乳腺皮肤出现水肿,这些与非凹陷性水肿(橘皮征)相关。

【诊断要点】①特定的临床表现和(或)伴有肿物。②炎症性乳腺癌的临床表现与皮肤淋巴



管、血管内的肿瘤栓子形成,阻塞脉管相关。不伴有皮肤改变的真皮内淋巴管癌栓的发现不能用于诊断炎症性乳腺癌。③炎症性乳腺癌的诊断不是病理学诊断,是与临床表现密切相关的肿瘤名称。在乳腺癌分期中,炎症性乳腺癌归为 T4d 期,是预后极差的肿瘤。

7. 微小浸润性癌(microinvasive carcinoma) 与高级别 DCIS 伴发的微小浸润性癌可在乳腺钼靶摄影中见到微钙化灶,也可仅表现为肿物或乳腺致密度改变。

【诊断要点】①边界不清的纤维性增厚区域或肿物,切面伴/不伴粉刺样坏死。②微小浸润性乳腺癌定义为乳腺间质出现单个或多个独立的镜下浸润灶,每个病灶大小不超过 1mm。微小浸润癌常见于高级别导管原位癌。③导管周围密集的间质反应和淋巴浆细胞浸润的特征性组织学形态具有提示作用。④对于体积大的(>5cm)高级别导管原位癌,在初步取材后,如镜下观察为浸润不确定,就需要进一步广泛多处取材,如有必要,肿物全部取材送检以及结合深切组织连片以明确浸润病灶的存在。⑤多重免疫组化标记在诊断微小浸润性癌中尤其有价值。如双标记(p63 和 CK)清晰地显示微小浸润性癌巢的上皮细胞 CK 阳性(胞质着色),肌上皮消失(无细胞核着色);其他标记还见于复合抗体(ADH-5)多重染色:基底型细胞角蛋白标记 CK5、CK14(细胞质棕色定位),腺终端细胞角蛋白标记 CK7、CK18(细胞质红色定位)及肌上皮 p63(细胞核定位)(图 21-10)。⑥存在多灶性的微小浸润病灶,以最大病灶的直径为准,每个病灶的大小不应相加。微小浸润性癌的原发肿瘤(T)分期为 T1mi。

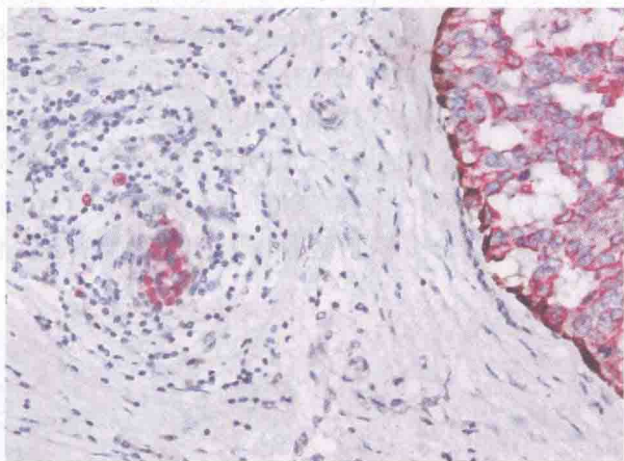


图 21-10 免疫组化显示微小浸润性癌缺失肌上皮
ADH-5 抗体标记,浸润性癌仅显示胞质红色着色,缺乏肌上皮的胞核和基底型细胞角蛋白胞质棕色着色

【鉴别诊断】①导管原位癌累及小叶(小叶癌化):乳腺小叶结构存在,高倍镜下可见肌上皮成分;②组织切面造成导管分支的微浸润假象;③穿刺针道处上皮细胞移位;④原位癌累及放射状瘢痕、复杂硬化性病变和硬化性腺病。肌上皮标记的应用具有辅助作用。

8. 其他少见类型的乳腺癌 腺样囊性癌、筛状癌、肌上皮癌、皮脂腺癌、富于脂质癌、富于糖原透明细胞癌、腺泡细胞癌以及浸润性大汗腺癌。

三、浸润性乳腺癌治疗后的病理改变

新辅助化疗和保乳手术后结合放疗的治疗方式已广泛开展,使得病理医生必须熟悉正常乳腺的放疗后形态改变,能正确评估化疗对正常乳腺和肿瘤治疗的影响。

乳腺癌对治疗的反应也是判断无病生存率及总体生存率的重要预后指标之一,分为:完全性反应、局部反应和无反应。在大体检查时,必须仔细、慎重地评估肿瘤的位置及大小。因为 pCR(complete pathologic response)的定义是乳腺内只有残余瘤床而无任何浸润性癌细胞残留,所以



在作出 pCR 病理完全缓解诊断前,对肿瘤床区域进行彻底的取材是必要的。正常乳腺组织在化疗后的变化通常包括:小叶萎缩、硬化以及核异型性增加或胞核及胞质的退行性变化。放化疗对原发肿瘤及淋巴结组织学形态产生的影响包括:肿瘤胞质减少伴嗜酸性变及空泡化、胞核增大,多形性明显、肿瘤细胞坏死、慢性炎症细胞浸润、泡沫样组织细胞或异物巨细胞聚集、间质纤维化以及含铁血黄素沉积(图 21-11)。治疗反应差的浸润性癌体积缩小不显著;对治疗敏感的浸润性癌在致密的纤维化瘤床中见散在分布浸润灶。评估治疗后的肿瘤体积,应该以连续性肿瘤的最大癌灶和(或)肿瘤床所包括的癌灶数量所决定,而不是由肿瘤床的面积所决定。治疗后,绝大多数肿瘤会和治疗前保持相同的组织学级别,但核的多形性会使病理医生误认为高核级。肿瘤的生物标记在治疗前后很少发生变化。规范化报告需要评估残留肿瘤大小和残留肿瘤占瘤床的比例,很多评估系统已经发展成熟,可对新辅助化疗治疗的病理反应进行分级评估,常用的如:MD Anderson 残留肿瘤负荷方案(residual cancer burden,RCB)(4 级分类)(表 21-4)和通过比较新辅助化疗前后的组织学特征进行分级的 Miller-Payne 分级系统(5 级分类)(表 21-5)。

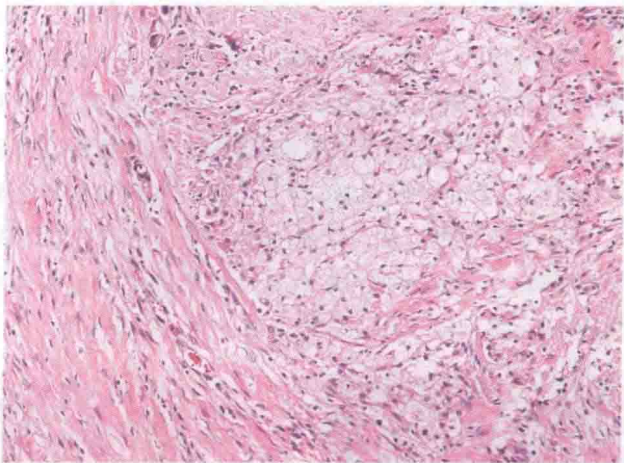


图 21-11 乳腺癌化疗后反应,可见泡沫细胞聚集

表 21-4 乳腺癌新辅助化疗后的残留肿瘤负荷系统方案

RCB 0:乳腺或淋巴结内无癌	RCB 2:部分反应,中等残留病变
RCB 1:部分反应,微小残留病变	RCB 3:化疗耐受,广泛残留病变

表 21-5 乳腺癌新辅助化疗的 Miller-Payne 分级系统

1 级:没有改变,或单个恶性细胞有部分改变,但总体上细胞数量不减少
2 级:肿瘤细胞少量减少,<30%,总体上细胞数量仍多
3 级:肿瘤细胞减少 30%~90%
4 级:肿瘤细胞明显消失,仅残留小簇广泛散在的单个肿瘤细胞,肿瘤细胞减少>90%
5 级:切片上化疗前肿瘤部位未见浸润性癌成分;仅保留纤维血管性间质,该部位通常含有巨噬细胞,可伴有导管原位癌

淋巴结对治疗的反应通常表现为纤维化以及泡沫组织细胞聚集(完全反应),也可表现为仅小灶转移性肿瘤细胞残留。新辅助化疗后的病例,除报告阳性淋巴结数目以外,还需报告伴或不伴癌细胞转移但有明显化疗反应(例如纤维化)的淋巴结数目。

【辅助检查】免疫组化显示肿瘤细胞 PCK 阳性,组织细胞 CD68 阳性。

第三节 非浸润性乳腺癌

非浸润性乳腺癌在组织学上被分为两种主要的类型:小管型及小叶型。过去常误解此类肿

学习
笔记



瘤分别来源于小管及小叶,现在已认识到这两种病变均起源于终末导管小叶单位。

一、导管原位癌

导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)包括临床表现、组织学改变、生物学标记物、基因异常以及临床预后不同的多种病变。相同点在于,它们均来自于导管小叶系统的肿瘤性上皮细胞单克隆增殖,呈典型的节段性分布,但没有浸润出基底膜。导管原位癌为浸润性癌的一种癌前病变。乳房钼靶摄影中,30%的导管原位癌常见钙化灶或占位性肿物,或仅表现为密度及结构的变化。

【诊断要点】①多数 DCIS 大体上无特殊,表现为局部乳腺组织增厚,切面可挤压出膏状物质(与镜下的粉刺型坏死相关)。②生长方式:DCIS 被认为是由多种不同细胞核形态的肿瘤细胞增殖形成,增殖的细胞形态单一并均匀分布。这些细胞有多种生长方式,可见肿瘤细胞充满导管及终末导管小叶单位的管腔,最常见的生长方式包括实性、乳头状、微乳头状以及筛状(图 21-12)。筛状型 DCIS:肿瘤细胞形成冲凿样腔孔,腔面圆而规整,具有张力,周围肿瘤细胞围绕腔孔呈极向排列。微乳头状 DCIS:TDLU 内的肿瘤细胞呈簇状增生并突向腔内,形成微乳头状结构。这些细胞簇的特点是缺少纤维血管轴心、顶端簇状膨大。实性 DCIS:片状单一形态细胞相互紧密连接,充满了 TDLU 的管腔。这些细胞可以极向排列形成假菊形团或呈微腺泡状。贴壁型 DCIS:导管内衬覆数层异型性显著的肿瘤细胞,腔内充满大量粉刺状坏死物。也有研究认为这是实体性生长方式伴广泛坏死的一种亚型。③粉刺型坏死:任何级别的 DCIS 均可见到粉刺型坏死,但是更常见于高级别病变。其特点是 DCIS 累及的管腔中心见粉刺坏死物伴钙化。有研究表明,粉刺型坏死与 DCIS 乳房切除术后局部复发率的增加呈正相关。

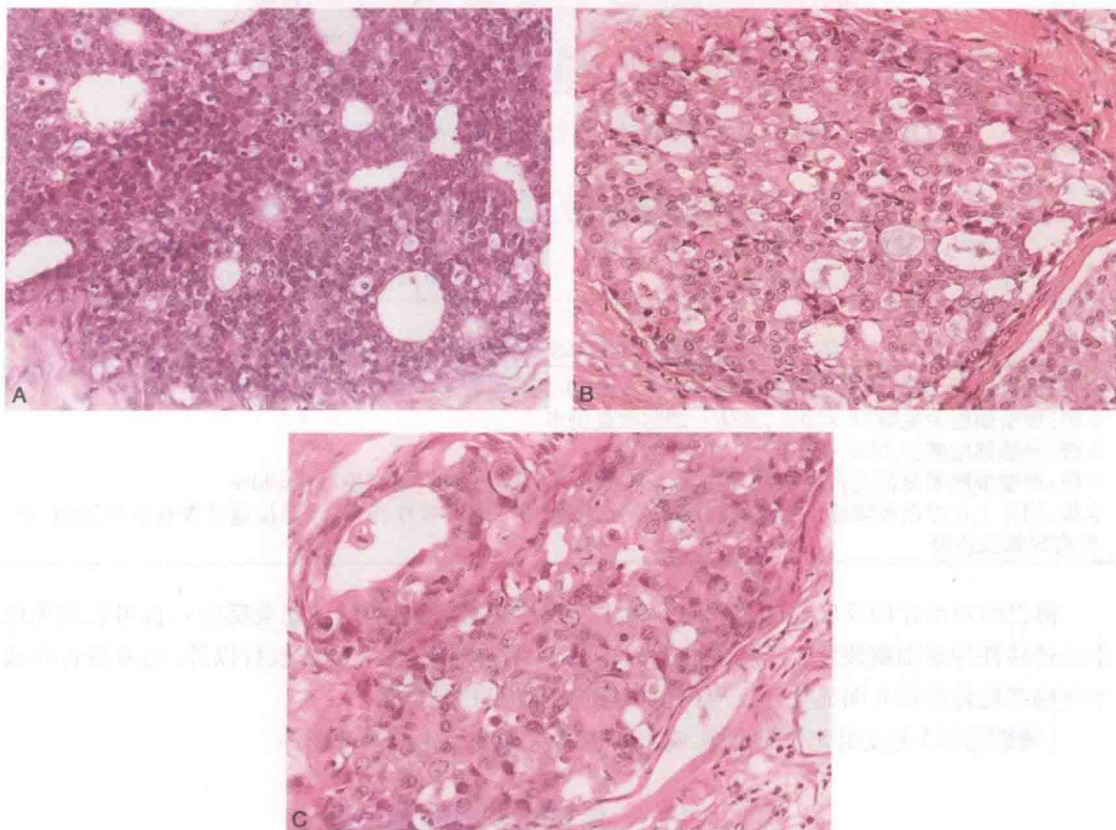


图 21-12 导管原位癌

A. 低级别;B. 中等级别;C. 高级别



乳头状导管原位癌(papillary DCIS) ①其特征是肿瘤纤维血管轴心的分支衬覆形态温和或中等异型性的单一性增生的上皮细胞。②与良性乳头状瘤相比,乳头状 DCIS 缺少肌上皮层,通过肌上皮标记(比如 p63 和 calponin)可鉴别诊断。③高级别 DCIS 可伴有慢性炎症细胞浸润的结缔组织增生性间质反应,这增加了其与浸润性乳腺癌的相关性。DCIS 在终末导管小叶单位中延伸,并蔓延进入更大的导管以及邻近的小叶单位,后者称为小叶癌化,易误诊为浸润性癌。针吸穿刺活检中,DCIS 肿瘤细胞可以发生移位,导致肿瘤细胞沿着穿刺路径散在分布,使得在随后的手术切除标本中易与浸润性乳腺癌相混淆。DCIS 也可表现出不同的细胞学形态,包括顶浆分泌和透明细胞样。虽然熟悉这些形态学类型对识别病变有帮助,但是形态学变异并无显著临床预后意义,评估肿瘤级别时还需要结合 DCIS 的核级分类。导管壁的肌上皮细胞层存在,可行 IHC 染色进行显示。需要注意平滑肌肌动蛋白可使纤维血管轴心的血管壁着色,使得这一肌上皮标记的应用具有局限性。

囊内乳头状癌(intracystic papillary carcinoma, IPC) 又称为包裹性乳头状癌,是 DCIS 的一种亚型。①镜下由形态单一的肿瘤细胞在扩张的囊腔内增生,囊腔外壁由纤维组织组成。非典型性上皮细胞排列于纤维血管轴心周围,缺乏肌上皮层。其他 DCIS 的多种生长结构方式也可见到,如微乳头状、筛状及实性。②IPC 的另一特点是囊壁缺乏或仅残留少量肌上皮。③假浸润现象:肿瘤可因继发纤维化而导致上皮细胞扭曲包裹入囊壁,或先前穿刺活检继发性改变都可造成囊壁内的肿瘤细胞移位及内陷。邻近部位的出血以及含有含铁血黄素巨噬细胞的聚集对于假浸润的诊断具有提示作用。囊内乳头状癌伴有浸润的诊断标准需严格掌握,浸润性癌细胞位于纤维囊壁外。

【预后及治疗方案的相关因素】

1. 体积/范围 如果病变只出现在一张切片,对 DCIS 大小的显微镜测量是最准确的测量方式。如果病变出现在多张切片中,最准确的测量方式是将有 DCIS 的切片与标明位置及区域的乳房标本大体图表相结合。在少数情况下,不能给出肿瘤的准确体积,可将 DCIS 的切片数量及单张切片病灶最大直径作为参考范围出现在病理报告中。

2. 核级 按照 SBR 标准分为三级:低级别、中等级别和高级别。低级别 DCIS 细胞形态小而单一,染色质细腻,分布均匀,核仁不显著,具有朝向管腔的极向分布特征,核分裂象通常较低。相反,高级别 DCIS 肿瘤细胞特征包括:高度异型性、泡状或粗糙的染色质,突出的多个核仁,核分裂象及凋亡细胞多见,常伴粉刺型坏死。中等级别是肿瘤细胞特征介于高级别和低级别的病变。同浸润性癌一样,DCIS 可有多种组织学级别的区域共存。其他 DCIS 分级标准参见表 21-6。

表 21-6 DCIS 几种三级分类系统举例

分类系统	低级别	中等级别	高级别
Scott(改良的 Lagios 系统)	低级别:非粉刺型组织学,低度核级别,无坏死	中等级别:中间型组织学(混杂非粉刺型结构),中度核级别,无坏死	高级别:粉刺型组织学,高度核级别,广泛坏死
欧洲病理学家工作组	高分化:细胞核分布均匀,大小一致,有明显极性,核外形规则,染色质细腻且分布均匀,核仁不明显,罕见核分裂象。坏死无或少,可有层状、无定形钙化	中分化:细胞核轻到中度多形性,部分有极性,部分核大小、形状和分布不一。染色质细腻到粗糙,有小核仁,偶见核分裂。不同程度的中央坏死或单个细胞坏死。可有层状、无定形钙化	低分化:细胞核高度多形性,无极性,核外形不规则,分布不均匀。染色质粗糙、片块状,核仁明显。常见中央坏死和单个细胞坏死。常见无定形钙化
Van Nuys	非高级别不伴坏死:低级别核(直径为 1~1.5 个红细胞),核仁不明显,弥漫性染色质。或中等级别核(直径 1~2 个红细胞),核仁偶见染色质粗糙。无粉刺型坏死	非高级别伴坏死:低级别核(直径为 1~1.5 个红细胞),核仁不明显,弥漫性染色质。或中等级别核(1~2 个红细胞大小),核仁偶见,染色质粗糙。出现粉刺型坏死(单个细胞坏死不算)	高级别:高级别核(直径>2 个红细胞),核仁>1 个。粉刺型坏死周围被大而多形性细胞围绕,或为筛状和微乳头状结构。可无坏死



3. DCIS 手术切缘 手术切缘状态相当重要,它与肿瘤局部复发相关。因为 DCIS 在大体上常常不可见,所以需要进行显微镜检查明确切缘状态,包括最靠近阳性切缘的位置及与切缘的距离、病灶的分布(局灶性、多灶性、广泛性)均需要写入病理报告。因为若与浸润性癌混合存在的 DCIS 范围广泛,患者的局部复发率显著增加,尤其在手术标本 DCIS 累及或接近切缘时,所以当 DCIS 与浸润性癌混合存在,需要在报告中反映 DCIS 的情况,如 DCIS 在肿瘤中的体积(占总体肿瘤的比例)。

4. 其他 微小钙化的出现需要同钙化一样引起注意,因为通过微小钙化可预测 DCIS 的复发情况。生物标记物的检测:ER 及 PR 状态可以为 DCIS 提供预后信息,也可辅助评估肿瘤对内分泌治疗反应的可能性。

二、小叶瘤变

小叶瘤变(lobular neoplasia)是对发生于 TDLU 的上皮非典型增生病变的总称,以非黏附性的、均一的细胞增生为特点,累及 TDLU 并以佩吉特样方式累及导管上皮层。小叶原位癌和非典型小叶增生的唯一区别在于受累小叶单位的范围程度。

【鉴别诊断】①非典型导管增生(atypical ductal hyperplasia, ADH):参见下文 ADH 诊断标准;②高级别 DCIS 需要广泛取材排除浸润性病灶的存在。

1. 小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)

【诊断要点】①增生的肿瘤细胞充填 TDLU 的大部分小叶(>50%),导致其腺泡结构体积增大。②LCIS 中常见肿瘤细胞佩吉特样扩散到导管,这种现象也可见于 DCIS;这种扩散方式会逐渐破坏正常导管上皮并形成三叶草样的外观。③LCIS 的特点为排列松散、小而均一的肿瘤细胞增生,细胞染色质均匀,核仁不突显,可见含有嗜酸性黏蛋白小滴的胞质空泡。④当切缘出现 LCIS 时,多数医生不支持再次切除,而辅以术后放疗。

【鉴别诊断】实性生长方式的低级别 DCIS:IHC 染色 E-cadherin 和 p120 结合组织学形态(LCIS 细胞通常体积小且失黏附性,常伴有胞质内腔)(表 21-3)。

2. 多形性小叶原位癌

【诊断要点】①小叶原位癌独特的形态学类型:由明显增殖活性的低分化失黏附细胞组成。这种细胞表现出 2~3 倍核体积变异、核膜不规则以及明显的核仁。②可见肿瘤中心粉刺样坏死及钙化。③多形性小叶原位癌也可以佩吉特样方式在导管内扩散。④多形性小叶原位癌的正确识别,对局限性和隐匿性 ILC 的发现具有提示作用。

【鉴别诊断】中等至高级别的 DCIS:两者在临床、放射学及病理学上都具有相似性,均常扩散至较大的导管和(或)伴有中心粉刺样坏死。肿瘤细胞的失黏附性特性及 E-cadherin 的 IHC 染色有助于诊断。

三、乳头区 Paget 病

患者皮肤瘙痒、糜烂伴红肿。

【诊断要点】①乳头的 Paget 病被认为是肿瘤细胞通过乳管累及到皮肤基层,但基底膜保持完整,多与高级别 DCIS 相关;②细胞胞质透明,具有异型性,散在分布于基层(图 21-13A);③Paget 细胞 HER2 表达常阳性(图 21-13B),还表达 CAM5.2、CK7、EMA,不同程度地表达 GCDFP-15;④特殊染色显示肿瘤细胞:AB 染色(+),PAS(+).

【鉴别诊断】①Toker 细胞(鳞状上皮内角质细胞,胞质透明且体积小,不见细胞异型性);②恶性黑色素瘤;③Bowen 病。

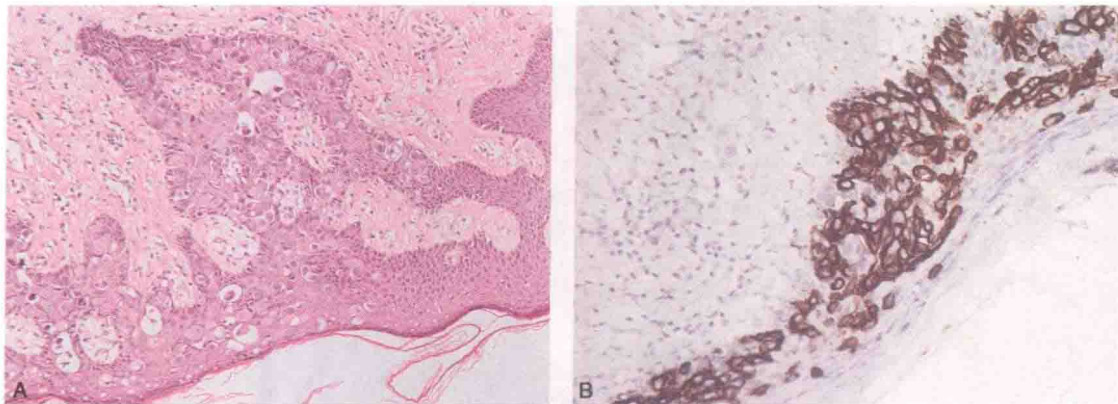


图 21-13 Paget 病

A. 表皮内异型性肿瘤细胞胞质透明,散在分布于基底层;B. 免疫组化示 Paget 细胞 HER2 表达阳性

第四节 导管内增生性病变

导管内非典型增生性病变包括非典型导管增生和非典型小叶增生,它们的发生使乳腺癌的发病风险增加。

一、非典型导管增生

非典型导管增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)是指具有类似低级别 DCIS 的细胞形态学特点和(或)组织结构的一组导管内增生性病变,但它在形态学特征和量化标准上都不足以诊断为 DCIS。

【诊断要点】①ADH 增生细胞形态与低级别 DCIS 相似,形态单一、一致,导管部分受累,细胞排列具有一定极向性。可见一个导管完全由单一、一致的细胞组成。②量化标准中,也可将 ADH 与低级别 DCIS 相区别(前者 $<2\text{mm}$ 或者 <2 个导管)。如果粗针穿刺活检标本组织学形态诊断为 ADH,再次手术切除病变标本中有 20%~40% 的病例诊断为原位癌或者浸润性癌,故在粗针穿刺活检中诊断 ADH,应建议手术切除病变。③ADH 的细胞学形态是指具有低级别细胞核的病变,如果是中等级别或高级别的细胞核,不论肿瘤范围大小都应诊断为 DCIS。

二、非典型小叶增生

【诊断要点】非典型小叶增生(atypical lobular hyperplasia, ALH)与 LCIS 的区别在于单个小叶单位的受累范围不同,两者在形态学和生物学行为方面是连续性的病变:非典型小叶增生随后发生浸润性癌的风险是无 ALH 病变患者的 6 倍,而患 LCIS 的风险性则上升到 12 倍。

三、普通型导管增生

【诊断要点】①普通型导管增生(usual ductal hyperplasia, UDH)的导管管腔扩张,增生的上皮细胞大小不一、界限不清、形态多样(包括管腔上皮和肌上皮细胞),排列呈流水状、漩涡状或部分搭桥结构;可见二级管腔结构;UDH 细胞在搭桥结构中呈平行而不是垂直排列(图 21-14)。②高分子量角蛋白在大多数 UDH 中阳性表达,而在大多数 DCIS 中不表达。UDH 并不是直接的癌前病变,然而,长期随访提示它们有轻度增加浸润癌发病率的危险。

【鉴别诊断】低级别 DCIS。

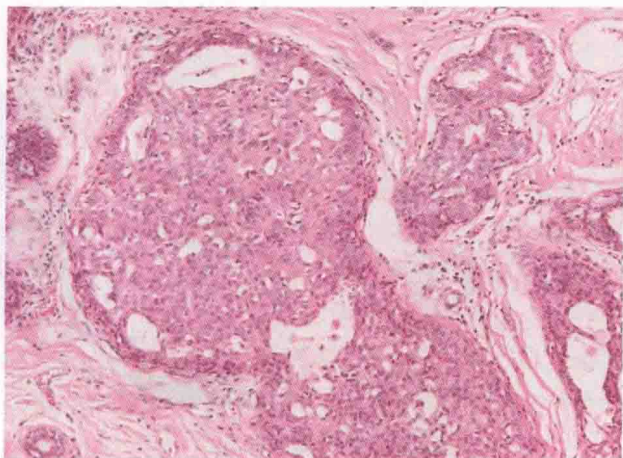


图 21-14 普通型导管增生

四、柱状细胞增生

终末导管小叶单位扩张伴上皮细胞增生是成年女性最常见的乳腺改变。

【诊断要点】①柱状细胞增生 (columnar cell hyperplasia, CCH) 常为多发性、双侧性, 病变体积可超过正常 TDLU 的 100 倍, 常衬覆一层或双层单一、一致的柱状上皮细胞。②目前尚不明确柱状细胞非典型增生是否增加患乳腺癌的发病风险。一些研究显示, 多达 20% 的针刺活检标本诊断为 CCH 伴有细胞非典型的病例, 在乳腺切除术标本中发现癌, 故在粗针活检报告中应建议病变手术切除。

第五节 其他常见的乳腺病变

一、脂肪坏死

脂肪坏死 (fat necrosis) 可继发于创伤、术后或放疗后, 但大多数病例是特发性的。临床和影像学表现类似于浸润性乳腺癌。

【诊断要点】脂肪组织呈现坏死和炎性反应, 由泡沫样巨噬细胞和异物巨细胞散在分布; 晚期可表现为纤维化和营养不良性钙化。

【鉴别诊断】脂肪肉瘤: 肿瘤性脂肪细胞大小不一, 可见非典型脂肪细胞, 细胞遗传学显示肿瘤成分 *MDM2* 基因扩增。

二、导管扩张症

导管扩张症 (duct ectasia) 在中年女性常见, 临床表现为乳腺疼痛和乳头溢液, 伴或不伴有肿物的形成。

【诊断要点】特征是主导管的扩张, 管腔里有无定型的分泌物, 伴导管上皮内泡沫状巨噬细胞聚集。常见导管壁纤维化和导管周慢性炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】①贴壁型 DCIS: 单层或数层具有高级别核的瘤细胞呈平坦型生长; ②以囊肿为表现的纤维囊性乳腺病。

三、纤维囊性乳腺病

纤维囊性乳腺病常发生于绝经前的女性, 为影像学异常, 或是形成可触及的肿物。



【诊断要点】①乳腺终末导管小叶单位的囊性扩张,与微小钙化、纤维化并发时,可以表现为显著扩张。②微囊可被扁平上皮衬覆,或出现大汗腺化生。大汗腺细胞的特征是具有丰富颗粒状细胞质的嗜酸性细胞,核圆形,核仁显著,乳头状结构有时很凸显(图 21-15)。③导管上皮增生程度决定了乳腺癌发生的风险性。

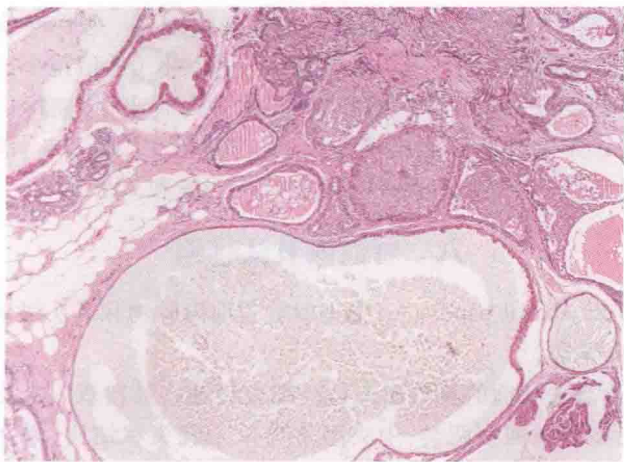


图 21-15 纤维囊性乳腺病
可见导管扩张、大汗腺化生及导管上皮细胞增生

四、纤维腺瘤

纤维腺瘤(fibroadenoma)是常见的乳腺良性病变,表现为可触及的肿物和影像学上圆形、界限清楚的肿物,常发生于年轻女性。

【诊断要点】①大体为切面灰白、质韧、界限清楚、分叶状肿物。②镜下由不同程度增生的梭形细胞间质组成,分为裂隙状管内型和腺管状管周型(图 21-16)。细胞性纤维腺瘤常见于青少年,易复发,生长迅速,细胞丰富,部分组织学形态与叶状肿瘤重叠。黏液性纤维腺瘤间质有明显的黏液样变,罕见病例可与 Carney 综合征(肾上腺皮质的皮质醇增多症,皮肤色素沉着症,各种内分泌或非内分泌性的肿瘤)有关。③继发性改变,如梗死或间质的透明变性,伴或不伴有钙化(梗死常见于孕期妇女,而透明变性见于病变长期存在的老年妇女)。④乳腺中常见的上皮性改变均可发生在纤维腺瘤中,如上皮的化生和增生、硬化性腺病、DCIS、LCIS 及 IBC。

【鉴别诊断】良性叶状肿瘤。

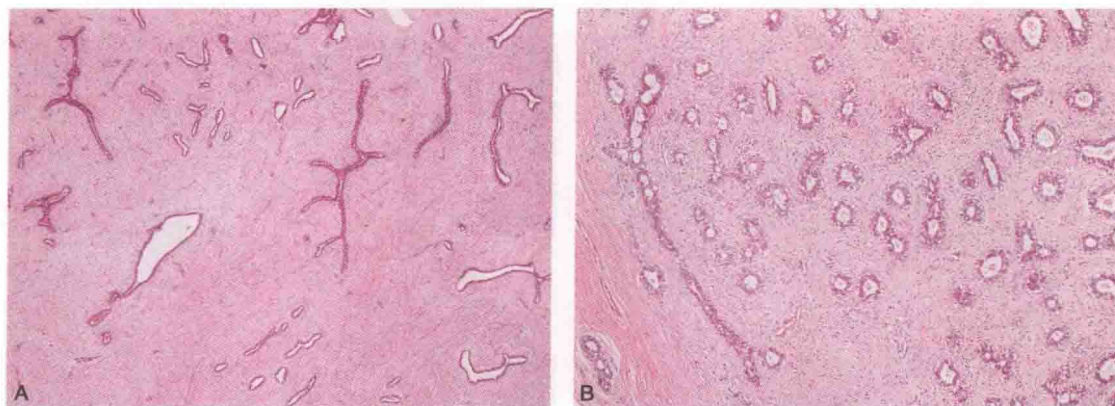


图 21-16 纤维腺瘤
A. 管内型;B. 管周型



五、叶状肿瘤

叶状肿瘤 (phyllodes tumor, PT) 的发生率较纤维腺瘤低, 占纤维上皮性肿瘤的比例 $<3\%$ 。

【诊断要点】叶状肿瘤和纤维腺瘤的主要区别是上皮成分沿裂隙排列, 形成叶片状。根据间质细胞的异型性和增生程度, 叶状肿瘤分为良性、交界性和恶性。前两者的区别在于细胞的异型性和核分裂活性。交界性的肿瘤可以见到局部浸润性的边界。恶性叶状肿瘤除具有浸润性边界, 常可见明确的梭形细胞肉瘤性区域以及间质的过度生长 (低倍镜下出现缺乏上皮细胞的间质区域) (图 21-17 ~ 图 21-19)。异源性肉瘤成分 (软组织肉瘤或骨肉瘤) 也常出现在恶性叶状肿瘤中。总体说来, 约 20% 的叶状肿瘤出现复发 (其中良性 PT 占 17%, 恶性 PT 占 27%); 约 10% 的肿瘤出现转移 (良性、交界性、恶性 PT 分别占 0%、4% 和 22%)。

六、导管内乳头状瘤

导管内乳头状瘤 (intraductal papilloma) 中央型常表现为肿物和乳头溢液; 周围型不见肿物, 但乳腺钼靶摄影可发现异常。

【诊断要点】导管内乳头状瘤的典型形态是纤维血管轴心被覆双层上皮 (肌上皮细胞、导管上皮细胞)。分为中央型和周围型两类: 中央型常为单个乳头状结构, 累及与乳头连接的输乳管; 周围型为多发性乳头状肿瘤, 常累及终末导管小叶单位。可见继发性出血性梗死、鳞状上皮化生、大汗腺化生和广泛的胶原性硬化。导管内乳头状瘤常伴有其他上皮性增生的病变, 如 UDH、ADH (图 21-20)、DCIS 及 LCIS。手术切除是最佳的治疗方式。

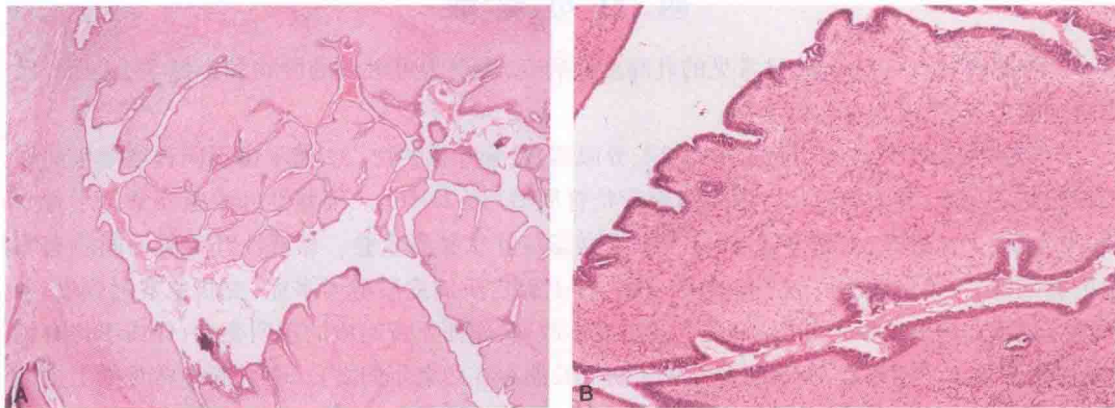


图 21-17 良性叶状肿瘤

A. 分叶状结构; B. 叶状结构衬覆导管上皮, 增生间质梭形细胞形态温和

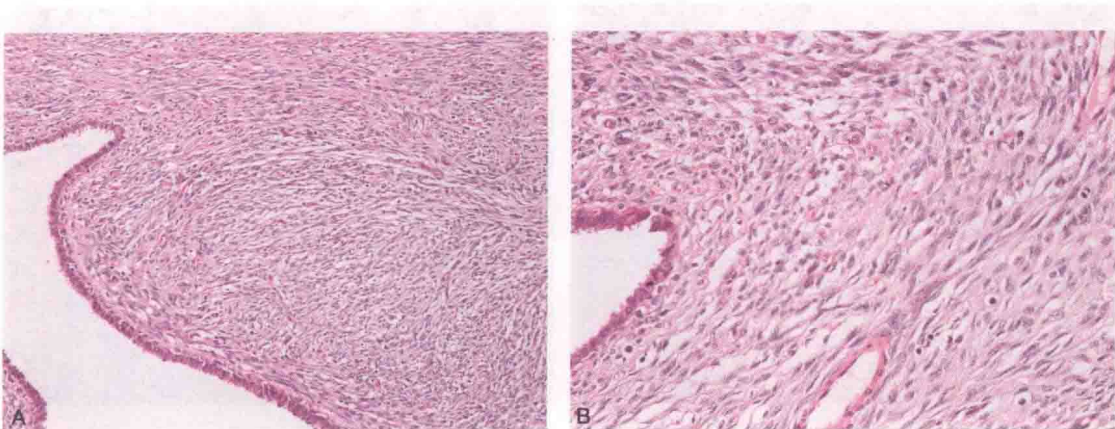


图 21-18 交界性叶状肿瘤

A. 间质梭形细胞密度增加; B. 间质梭形细胞具有中度异型性, 可见核分裂象

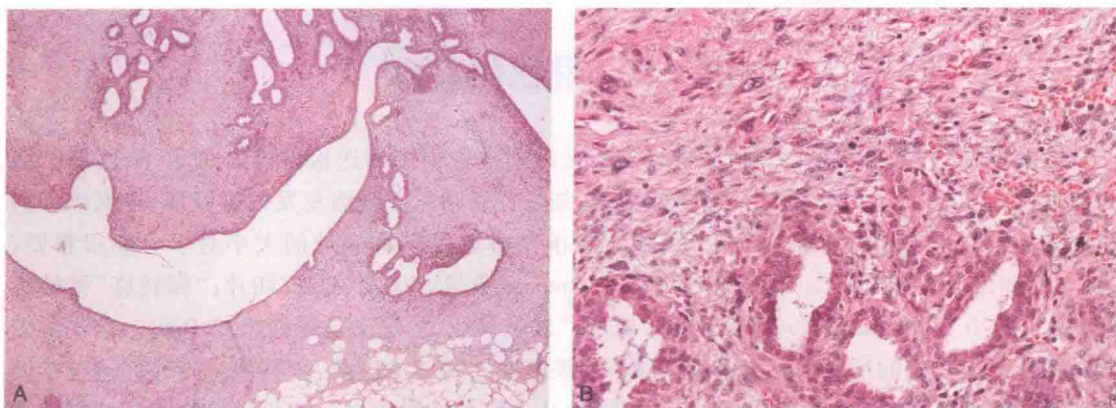


图 21-19 恶性叶状肿瘤

A. 肿瘤浸润性边缘;B. 间质梭形细胞具有显著异型性,易见核分裂象

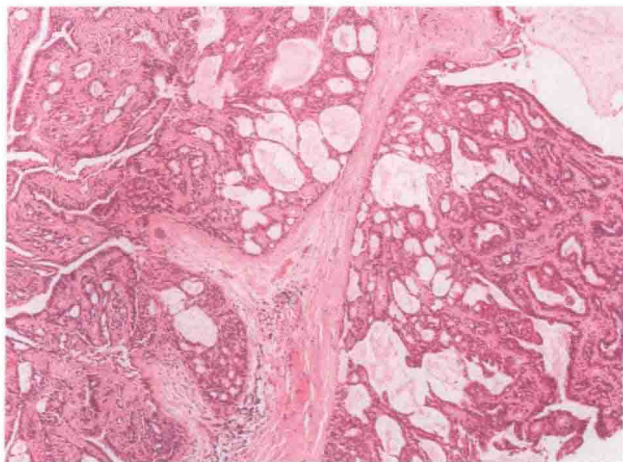


图 21-20 非典型导管内乳头状瘤

部分导管上皮排列呈筛状结构

七、硬化性腺病

硬化性腺病(sclerosing adenosis)常伴有增生性病变。在乳腺 X 线片上常表现为钙化、结构的扭曲。

【诊断要点】以小叶为中心的腺泡或小导管增生,伴纤维间质增生。病变中上皮受压扭曲常常使上皮层的识别很困难。

【鉴别诊断】在小的活检组织中需要鉴别诊断浸润性癌,特别是当硬化性病变类似于假浸润时。增生、受压的腺泡,少细胞的结缔组织增生,以小叶为中心的生长方式及 IHC 显示肌上皮细胞存在,都可以帮助诊断。

八、放射状瘢痕/复杂硬化性病变

放射状瘢痕/复杂硬化性病变(radial scar/complex sclerosing lesions)的临床、影像、大体及显微镜上的特征都常与浸润性癌相混淆。

【诊断要点】①腺管和小叶由中央向周围呈放射状/卫星状排列。中央由纤维弹性间质形成轴心,周围导管上皮可呈普通型增生、导管内乳头状瘤、纤维囊性乳腺病。②腺管结构周围始终存在肌上皮,可以用肌上皮标记辅助诊断。③针刺活检诊断后,建议病变切除活检。避免漏诊



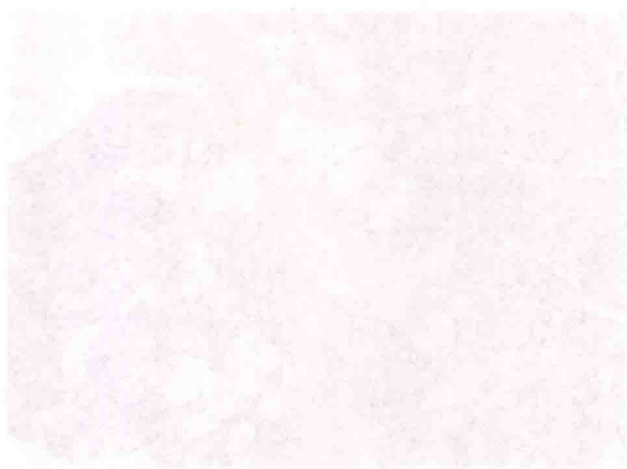
病变周围合并的 DCIS 或浸润性癌。

第六节 淋巴结转移

淋巴结分期作为其中一个预后指标,需要在病理报告中列出送检淋巴结总数,阳性淋巴结的数量、大小以及是否存在淋巴结被膜外受累(如果存在则考虑肿瘤复发风险增加,建议放疗剂量加量)。TNM 分期中,评估腋窝切除淋巴结/前哨淋巴结转移病灶的大小对于分期很重要:“孤立肿瘤细胞转移”(ITCs)指转移灶大小 $<0.2\text{mm}$ 或数量 <200 个细胞/切片;“微转移”指转移灶的大小在 $0.2\sim 2.0\text{mm}$ 或 >200 个细胞/切片;“宏转移灶”的定义是转移灶 $>2.0\text{mm}$ 。前哨淋巴结转移灶最大病灶的尺寸都要测量和记录。如果存在宏转移淋巴结,则其他微转移的淋巴结要共同算作阳性,而仅表现为 ITC 的淋巴结不能被认为是阳性淋巴结。需要注意腋窝区域癌结节的周边存在乳腺组织或 DCIS 可提示是浸润性乳腺癌,而非淋巴结转移。

【鉴别诊断】①异位乳腺组织;②痣细胞。

(步 宏)



第二十二章 淋巴结、脾及骨髓

第一节 淋 巴 结

一、总 论

(一) 正常组织学

淋巴结的主要结构为皮质、副皮质和髓质。皮质位于淋巴结被膜下,由淋巴滤泡组成。淋巴滤泡形态根据活化状态而不同,初级滤泡由一致性小淋巴细胞组成圆形结节;次级滤泡由周围小B淋巴细胞构成的外套区和生发中心组成,后者含不同转化阶段的B细胞(中心细胞:小核裂和大核裂细胞;中心母细胞:无核裂细胞)、巨噬细胞和滤泡树突细胞。中心母细胞组成生发中心暗区,朝向淋巴结中心;中心细胞组成明区,朝向淋巴结外。外套区外层细胞胞质略丰富,组成模糊的边缘区。副皮质区是滤泡间致密细胞区,含不同转化阶段的T细胞、毛细血管后微静脉、抗原呈递指状突树突细胞。髓质邻近门部,富含淋巴窦和动静脉,由淋巴细胞、不同分化阶段的浆细胞组成细胞索。输入淋巴管穿过被膜开放于边缘窦及淋巴窦网络,汇入输出淋巴管,在门部出淋巴结。被覆在结内淋巴窦的内皮细胞(窦岸细胞或窦被覆组织细胞)具有强烈吞噬特性。

(二) 诊断技术

1. 活检及穿刺组织学 活检尽量避免腹股沟淋巴结,取深处有代表性的大淋巴结。淋巴结包膜厚、致密,离体后尽快薄切片(3mm左右)固定,避免自溶;10%中性福马林缓冲液最佳。针芯活检近年来越来越多地用于淋巴疾病诊断。

2. 细胞学 印片:冰冻或切除标本可立即切开印片,Giemsa或Wright染色对淋巴瘤和白血的诊断有价值;针吸涂片适用于转移癌诊断,淋巴瘤诊断有局限。

3. 免疫表型分析 是淋巴造血系统疾病诊断分类最基本和最重要的辅助手段。有免疫组织化学(IHC)和流式细胞术(FC)两种方法。FC要求新鲜活细胞标本,敏感,并可同时对多个抗体进行定量分析,但不能直接观察分析细胞和组织结构特征;FC的缺点正好是IHC最重要的优势。随着大量标志物的涌现,淋巴造血系统疾病表型应用已成为复杂的领域,其国际命名法CD系统(细胞分化群)目前已有超过300种的CD抗体被确认。抗体的采用应在形态学基础上合理组合运用。

4. 分子诊断技术

(1) 抗原受体基因(ARG)及淋巴瘤克隆性分子诊断:抗原受体包括B细胞表面免疫球蛋白(Ig)和T细胞受体(TCR),两者在结构上相似。ARG胚系构型由不连续DNA片段组成,包括可变区(V)、变异区(D)、连接区(J)和恒定区(C)。ARG重排是淋巴细胞完成发育分化成熟必需的生理过程,在骨髓淋巴细胞发育阶段ARG发生重排,形成众多V(D)J剪接DNA片段,编码大量不同蛋白质。由于肿瘤细胞克隆的单一性,ARG重排呈现单克隆性。基因重排分析可用于良恶性病变区别诊断、T或B细胞来源肿瘤分析等。理论上ARG克隆性重排意味着肿瘤,但一些免疫缺陷淋巴组织增生等检测也可呈克隆性。目前广泛采用的重排检测方法为PCR,已商业化多重引物BIO-MED2,扩增结果采用各种测序技术,敏感性高。

(2) 染色体异位及其分子诊断:目前确定的几种染色体异位与B细胞淋巴瘤亚型有关。这



些染色体异位多涉及 *Ig* 基因调节成分。滤泡性淋巴瘤 *t*(14;18) 染色体易位引起 *IGH* 和 *BCL-2* 融合。FISH 技术可使用断裂部位探针或双融合探针检测。

二、反应性增生疾病和淋巴结炎

(一) 反应性淋巴组织增生

1. 反应性滤泡增生 B 淋巴细胞对抗原尤其是细菌的反应增生表现为淋巴结滤泡数量增加,大小形状各异(图 22-1);生发中心显著,由中心细胞及中心母细胞组成。中心母细胞聚集形成内侧端的暗区,与之对应的是中心细胞组成的外侧端亮区,大量 tingible-body 巨噬细胞,胞质空亮,含吞噬核碎片(星空现象)。静止小淋巴细胞增生,围绕生发中心形成外套层。常见于儿童病毒性淋巴结炎、梅毒和 HIV 淋巴结炎、类风湿病等。



图 22-1 反应性淋巴滤泡增生
低倍镜下滤泡均匀分布,大小不一

2. 生发中心进行性转化和退行性转化 为滤泡异常反应。前者为一个或多个生发中心被套细胞侵蚀,融合成大结节,常与反应性增生相关,此外还与结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤相关。后者生发中心缩小,缺乏淋巴细胞,由滤泡树突细胞、血管内皮以及 PAS 阳性玻璃样变性的细胞基质组成,见于玻璃样血管变型的 Castleman 病。

3. 副皮质区增生 主要见于病毒性淋巴结炎所致 T 细胞为主的反应,如单纯疱疹病毒、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染或药物相关淋巴结病。淋巴结结构常保存,副皮质区显著扩大,增生细胞多样,免疫母细胞散在分布,有时似霍奇金细胞,低倍镜下形成所谓斑驳状(mottled)改变。高内皮的毛细血管后微静脉常增生。

4. 窦组织细胞增生 淋巴窦明显扩张,被覆增生的窦细胞或窦岸细胞(littoral cell),充满淋巴液、组织细胞和巨噬细胞。常见于恶性肿瘤引流的淋巴结,发生在肿瘤转移前或转移浸润时。

(二) 病毒性淋巴结炎

1. 传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM) IM 由人类疱疹病毒 4 型,即 EBV 引起。EBV 广泛存在于自然界,在婴儿出生早期就可感染其口腔上皮和 B 淋巴细胞,仅少数青少年初次暴露于病毒引起急性过程,通过外周血和血清学检查可诊断。不典型病例淋巴结肿大除外恶性可活检。

【诊断要点】组织病理学可见淋巴结结构部分破坏,各区不同程度增生。副皮质区增生明显,包括大小淋巴细胞、免疫母细胞、组织细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞,高内皮毛细血管常增生。免疫母细胞可成片增生同时伴有多量核分裂活跃的中心母细胞,易误为大细胞淋巴瘤。窦扩张充盈蛋白液和上述细胞。病变可累及被膜。免疫组化大细胞可 CD30⁺、CD15⁺;EBV 可采用



免疫组化(LMP1)和原位杂交方法检测。

2. 人类免疫缺陷病毒淋巴结炎 人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)属逆转录病毒亚家族慢病毒属成员,在各种动物引起感染,呈慢性缓慢进展,累及神经和免疫系统,造成免疫缺陷。HIV-1与CD4⁺T细胞、单核细胞和树突细胞有强烈亲和力。HIV淋巴结炎组织学上呈一般病毒性感染淋巴结炎特征。淋巴结高度反应性增生,进一步淋巴细胞衰减,生发中心退行性转化,滤泡间组织血管增生,与Castleman病相似的图像。发展成艾滋病时继发多种淋巴结改变,如各种机会性感染、Kaposi肉瘤、恶性淋巴瘤等。

3. 其他病毒淋巴结炎 ①巨细胞病毒(CMV)淋巴结炎:CMV是最大的人类病毒,感染人T细胞、单核细胞和血管内皮细胞。受累淋巴结组织学与IM相似,但可见到感染细胞个体大,大型核内包含特征性的“猫眼”病毒包涵体,呈强嗜酸性,空腔围绕。可采用免疫组化和原位杂交检测病毒。②单纯疱疹淋巴结炎可局限或全身性。组织学表现为副皮质区明显增生,大小淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞和免疫母细胞混合增生。滤泡可增生或萎缩,淋巴窦组织细胞可增生。坏死区边缘可见到核内病毒包涵体。可采用免疫组化和原位杂交检测病毒。③带状疱疹病毒感染可累及颈部、腋下淋巴结,组织学与传染性单核细胞增多症相似。④接种疫苗后数周内引流区淋巴结可肿大、疼痛。组织学同单纯疱疹淋巴结炎。

(三) 细菌性淋巴结炎

1. 一般细菌性淋巴结炎 由葡萄球菌、链球菌等一般细菌感染引起的急性或化脓性淋巴结炎。

2. 猫抓病(Cat-scratch disease) 由革兰阴性多形细菌 *B. henselae* 引起的坏死性肉芽肿性淋巴结炎,以原发皮损伴腋窝或颈部淋巴结肿大为特征,为持续数周的自限性过程。

【诊断要点】早期滤泡增生为主,淋巴结结构保存,血管增生和单核细胞样B细胞增生;随之出现皮、髓质小灶化脓性坏死及中性粒细胞渗出;晚期不同大小脓肿形成,中心坏死伴有中性粒细胞渗出,周围绕以栅栏状排列的上皮样组织细胞,提示诊断(图22-2)。化脓性肉芽肿性淋巴结炎还可见于性病淋巴肉芽肿等。*B. henselae*菌位于坏死灶和血管壁,组织学可通过Warthin-Starry银染色观察到。



图22-2 猫抓病

肉芽肿中央脓肿形成,伴星芒状坏死,周边围以栅栏状排列的上皮样组织细胞

3. 性病性淋巴肉芽肿(lymphogranuloma venereum) 由性传播细菌 *C. teichomantis* 衣原体L1、L2、和L3血清型引起的淋巴结炎。感染初期为无痛性生殖器小水疱或溃疡,数日后单侧或



双侧腹股沟淋巴结肿大。女性患者常为肛周或盆腔淋巴结病变。

【诊断要点】淋巴结早期病变为中性粒细胞浸润,微小坏死灶形成,随之坏死灶扩大并融合形成星状脓肿,淋巴细胞和浆细胞增生围绕,为特征性变化。后期上皮样细胞、散在多核巨细胞和成纤维细胞被覆脓肿壁。坏死区胞质巨大、空泡的巨噬细胞具有诊断意义,Giemsa 或银染可显示位于细胞周和中心的病原体。以上相似病变还可发生在猫抓病、土拉菌病等,故疑诊时须行 Frei 试验(衣原体抗原迟发皮肤过敏试验)以及血清、免疫荧光或分子实验证实。

4. 梅毒淋巴结炎(syphilitic lymphadenitis) 由苍白密螺旋体 *T. pallidum* 感染引起梅毒过程中的淋巴结炎。早期和Ⅲ期梅毒常呈局部淋巴结肿大,Ⅱ期梅毒则常为全身淋巴结肿大。

【诊断要点】组织学上滤泡高度增生,T 区扩张,包括免疫母细胞等多种细胞浸润。可有被膜和被膜周围组织炎症,广泛纤维化,弥漫性浆细胞浸润,血管增生伴内皮细胞肿胀及管壁炎性浸润。少数可有非干酪性肉芽肿和脓肿形成。Warthin-Starry 银染色和多种分子方法用于检测病原体。

(四) 真菌性淋巴结炎

淋巴结真菌感染可表现为慢性化脓性病变、肉芽肿性病变或二者混合。

(五) 分枝杆菌淋巴结炎

分枝杆菌是一类革兰阳性杆菌,能被抗酸染色识别为其重要特性。有 20 多种类型,其中部分对于人类具有高度致病性。

1. 结核淋巴结炎(tuberculosis) 由结核分枝杆菌引起,显著淋巴结肿大最常为颈部淋巴结。

【诊断要点】组织学上形成结核肉芽肿为其特征。典型结核肉芽肿中心为干酪样坏死,环绕朗汉斯巨细胞、上皮样细胞和淋巴细胞(图 22-3)。干酪样坏死为凝固性坏死,其细胞坏死彻底,无细胞影或核片。痊愈病变可见纤维化和钙化。确定诊断需采用抗酸染色证实特征性杆状细菌,一般分布于坏死周围和上皮样细胞内。石蜡组织中寻找细菌常失败,但并不排除诊断,可建议采用细菌培养或 PCR 证实病原菌。

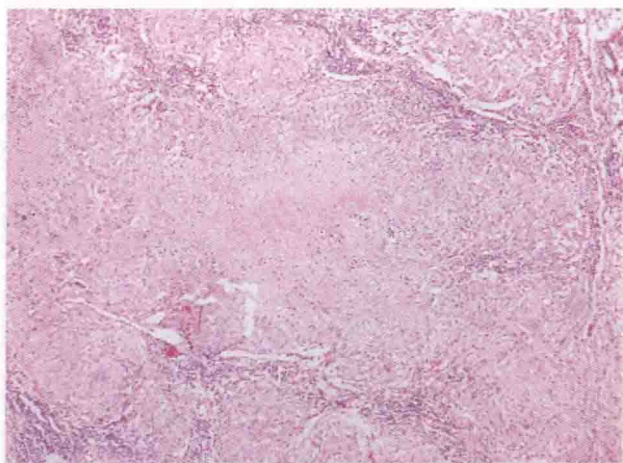


图 22-3 结核肉芽肿

肉芽肿中心为干酪样坏死,环绕朗汉斯巨细胞、上皮样细胞和淋巴细胞

2. 麻风(leprosy) 麻风分枝杆菌特征性感染侵犯神经,在皮肤组织细胞和神经施万细胞中繁殖,病变可累及引流淋巴结。与其他受累器官一样,淋巴结病变可表现从瘤型麻风至结核样麻风的变化谱。瘤型麻风时副皮质区淋巴细胞消减,有大量增生的组织细胞和麻风细胞(吞噬麻风杆菌的组织细胞,胞质淡染、泡沫状,胞质内大量抗酸杆菌积聚)。结核样麻风淋巴结肿大



不明显,非坏死性肉芽肿散布于实质,其组织细胞呈上皮样细胞,可见朗汉斯巨细胞,有时可伴少量干酪样坏死。麻风抗酸杆菌可采用淋巴结穿刺涂片、印片和组织切片,通过 Wade-Fite 和 File-Farasco 等抗酸染色和分子方法检出。

3. 不典型分枝杆菌病(atypical mycobacteriosis) 非结核(或不典型)分枝杆菌可引起儿童慢性淋巴结炎,在成人感染各种免疫抑制人群。在免疫抑制患者,分枝杆菌感染可引起大量梭形细胞增生,称分枝杆菌梭形细胞假瘤。对病因不明的肉芽肿和化脓性淋巴结炎,特别是儿童或免疫抑制个体,应行抗酸染色,但最终病原菌有赖于细菌培养或分子分析证实。

(六) 弓形体淋巴结炎

原虫类寄生虫弓形体的中间宿主为人,通过消化道感染,在巨噬细胞内繁殖并携带进入内脏器官,在普通人群引起弓形体淋巴结炎(toxoplasma lymphadenitis),最常累及颈后淋巴结。该病可由病理学诊断,但需经血清学证实。

【诊断要点】组织学上淋巴结结构常保存,滤泡增生、广泛分布单个或成簇增生的上皮样组织细胞,窦内或血管周单核样 B 细胞成片增生组成该病三联特征。病原体呈 2~6 μ m 新月形并聚集呈簇状,吉姆萨染色易识别,位于巨噬细胞内,形态学常很难发现,采用分子方法也常难以检测到弓形体基因组。病理学疑为弓形体淋巴结炎时,应通过血清学证实。

(七) Kikuchi-Fujimoto 淋巴结炎

Kikuchi-Fujimoto 淋巴结炎(Kikuchi-Fujimoto lymphadenopathy)多见于亚洲国家,年长儿童和青年女性多见,常表现单侧颈部淋巴结无痛性持续中等度肿大,伴发热和皮疹,持续数周或数月良性和自限性经过。病因学不明,临床和组织学提示可能为病毒感染。

【诊断要点】组织学上淋巴结结构部分保存,残留滤泡生发中心反应增生。副皮质区内分布片状不规则形坏死病灶,可见核碎片和纤维素样沉积,大量浅染的组织细胞增生聚集,其中可见吞噬核碎片,核被挤压呈所谓“新月状”,以及泡沫状细胞(图 22-4)。在病灶外围可见多量活化淋巴细胞(免疫母细胞)和浆细胞样树突细胞(CD68⁺、MPO⁺、CD123⁺)。缺乏中性粒细胞和嗜酸性粒细胞为诊断的重要指征。病变区及周围常小血管增生,内皮细胞肿胀,可见纤维素样坏死和血栓形成。最重要的鉴别是恶性淋巴瘤伴有继发坏死。



图 22-4 Kikuchi-Fujimoto 坏死性淋巴结炎

高倍镜下见大型单个核组织细胞增生,散在“新月状”核,易见核碎裂、固缩及凋亡

(八) Kimura 病

Kimura 病(Kimura disease)是流行于亚洲国家的慢性感染性炎性疾病,累及头颈部区域的皮下组织和淋巴结,以血管淋巴组织增生伴有嗜酸性粒细胞增多为特征。病因学上至今未有病原体证据。



发病主要以年轻成人为主,男性多见,主要表现为头颈部肿物。部分病例伴有嗜酸性粒细胞血症。

皮下组织出现淋巴细胞增生浸润滤泡及生发中心形成,并伴有浆细胞、肥大细胞和大量嗜酸性粒细胞浸润,可见薄壁小血管增生(图 22-5)。受累淋巴结滤泡增生伴有生发中心反应,嗜酸性粒细胞广泛浸润并可形成脓肿。副皮质区高内皮血管增生,不同程度窦和副皮质区硬化。

Kimura 病与皮肤血管、淋巴组织增生伴嗜酸性粒细胞增多的组织学改变有一定相似性。后者病变主要局限于真皮,血管增生具有上皮样内皮细胞,淋巴结不受累。

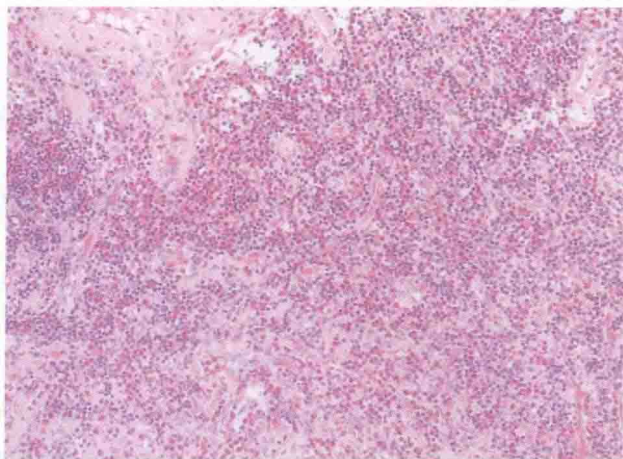


图 22-5 Kimura 病

淋巴组织增生伴大量嗜酸性细胞浸润,并见薄壁小血管增生

学
习
笔
记

(九) 窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病

窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病(sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy)又称 Rosai-Dorfman 病,是罕见的良性组织细胞疾病,病因学不明,尚无病原学证据。发病年龄、人群、性别、部位均呈广谱性。全身各部位可受累,但最常见为头颈部区域(包括鼻窦、眼眶和耳)。多数局部淋巴结肿大为主要表现。

淋巴窦明显扩张,窦内充盈淋巴细胞、浆细胞以及具有显著吞噬特性的组织细胞($CD68^+$ 、 $S-100^+$ 、 $CD1a^-$),呈空泡状大型核和丰富透明或空泡化胞质。胞质空泡中包含吞噬的淋巴细胞、浆细胞和红细胞,被吞噬的细胞部分不被酶所破坏,健活完整,呈所谓伸入现象(emperipolesis),具有诊断意义(图 22-6)。

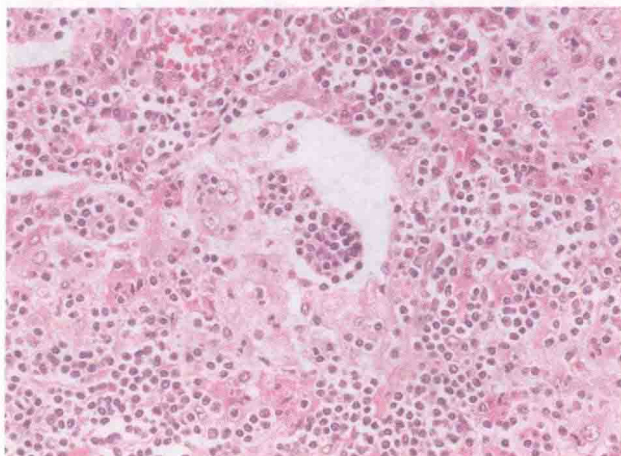


图 22-6 Rosai-Dorfman 病

淋巴窦内组织细胞吞噬淋巴细胞现象(emperipolesis)



(十) 淋巴结结节病

结节病(sarcoidosis)是一种世界范围内广泛发生、原因不明的多系统肉芽肿性疾病。全身各器官均可受累。

【诊断要点】组织学改变特征为非干酪样肉芽肿,由上皮样细胞、散在朗汉斯多核巨细胞、淋巴浆细胞和成纤维细胞共同组成的小型肉芽肿,缺乏坏死或仅局限于中央的少量纤维素坏死(图 22-7)。有时在巨细胞胞质中可见到圆形、呈同心圆分层状的 Schaumann 小体、星芒状小体和草酸钙结晶。

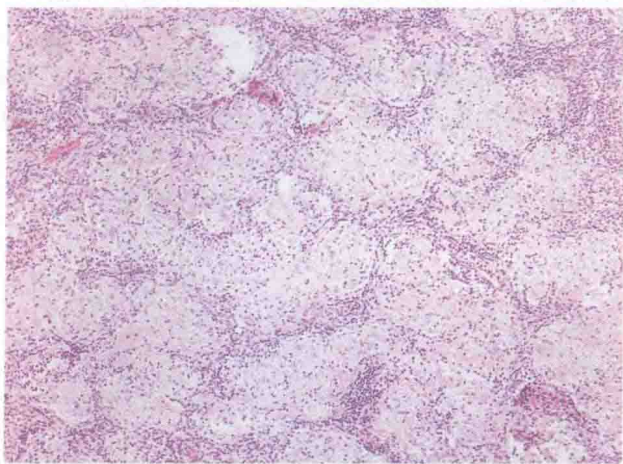


图 22-7 结节病

结节病累及淋巴结,弥漫融合的非坏死性肉芽肿性病变

病理学对结节病的诊断是排除性的,应该排除结核病、不典型分枝杆菌病、真菌病、麻风、梅毒、睑板腺囊肿等,以及霍奇金淋巴瘤和癌引流区淋巴结等。

(十一) 类风湿性淋巴结病

类风湿关节炎是一种系统性自身免疫性疾病,虽关节病变明显,但可累及多器官系统。大多数类风湿关节炎患者在发病前或病程中可有局部或全身淋巴结肿大,称为类风湿性淋巴结病(rheumatoid lymphadenopathy),突发明显淋巴结肿大时临床可能做活检。组织学上淋巴滤泡增生和滤泡间浆细胞增多以及血管增生。主要应与 Castleman 病浆细胞型相鉴别, Castleman 病时淋巴滤泡血管深入及硬化,而滤泡增生不明显。

(十二) Castleman 病

1. 玻璃样血管型(hyaline-vascular) Castleman 病(Castleman disease) 常累及单个或单组淋巴结,最常为胸腔淋巴结。多发于中青年。临床上淋巴结肿大而缺乏全身症状。病因未明,目前认为可能与滤泡树突细胞异常增生有关,显著血管增生可能与血管内皮生长因子有关。

【诊断要点】组织学套细胞增生并呈同心层状围绕 1 个或多个退行性转化的生发中心,生发中心血管化,并常可见单个穿入的血管(棒棒糖图像)。另外,滤泡间血管增生,血管壁玻璃样变。滤泡树突细胞异型增生或其肿瘤与该类型相关。滤泡树突细胞大型,空泡状核,免疫组化 CD21 和 CD35 强阳性。

2. 浆细胞型 Castleman 病 该型更多见为多中心发病,也可有局部发病。临床表现为全身症状:发热、盗汗、乏力、血细胞减少、脾大、高丙种球蛋白血症,与患者血清白介素 6 升高有关。部分患者可有 POEM 综合征。

【诊断要点】组织学上副皮质区成熟浆细胞显著增生,滤泡间区不同程度血管增生,生发中心增生,可有不同程度玻璃样血管改变,淋巴窦常保存。

3. 多中心型(普通型) Castleman 病 与 HHV-8 不相关的全身或多中心淋巴结病变,常见于



老年患者,临床表现与单发浆细胞型相似,组织学上多为浆细胞型。

4. HHV-8 相关多中心型 Castleman 病 HIV 阳性及其他免疫抑制人群发生的多中心型与 HHV-8 感染高度相关。与一般多中心型不同,该型组织学上易见到幼稚浆母细胞,因此又称浆母细胞型。抗病毒潜在核抗原(LAN-1)抗体免疫组化染色可显示外套区散在分布的浆母细胞核阳性。易转化为浆母细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和卡波西肉瘤。

(十三) 皮肤病性淋巴结炎

皮肤病性淋巴结炎(dermatopathic lymphadenitis)可见慢性皮肤病引流区淋巴结副皮质区反应性增生,以指状突树突细胞、朗格汉斯细胞、胞质黑色素和脂质空泡沉积的组织细胞增生为特征。

【诊断要点】组织学上副皮质区增宽、淡染(图 22-8),朗格汉斯细胞和指状突树突细胞组织细胞增生,胞质中含有吞噬的黑色素和脂质。朗格汉斯细胞和指状突细胞形态难区别,核染色质细腻,有折叠。免疫组化染色两者吞噬性组织细胞标记 S-100 阳性,朗格汉斯细胞 CD1a 阳性。这些细胞间有小 T 淋巴细胞、浆细胞和散在分布的嗜酸性粒细胞。



图 22-8 皮肤病性淋巴结炎

副皮质区明显扩大,被膜下及滤泡间区形成淡染区

三、恶性淋巴瘤

(一) T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, T-ALL/LBL)中 T-ALL 占儿童 ALL 的 15%,成人 ALL 的 25%;T-LBL 则占有 LBL 的 85%~90%。男性多见。常表现髓外病变,尤其是纵隔肿块,肝脾淋巴结或结外受累,骨髓造血受累比 B-ALL 轻。呈侵袭性临床经过,危险性高于 B 细胞性白血病/淋巴瘤。

【诊断要点】①母细胞性肿瘤细胞一致性增生,细胞中小,缺乏细胞质,染色质细腻。骨髓活检增生细胞占据整个骨髓小腔。②免疫组化肿瘤细胞表达 T 细胞特异标记 CD2/CD3/CD4/CD5/CD6/CD7/CD8,以及前体 T 细胞标记 TdT/CD99/CD34/CD1a。可表达髓系标记 CD13/CD33。③遗传学:常有 TCR 克隆性重排,20%可有 IGH 重排(谱系背叛);多数有异常核型;常见累及 TCR $\alpha/\delta/\beta/\gamma$ 相应位点及其伴随基因异位染色体缺失(9p)。

【鉴别诊断】良性前体淋巴细胞增生:正常婴儿至儿童时期骨髓幼稚淋巴细胞(hematogone,表达 TdT 和 CD34)增多,可达 30%~60%;微小分化急性髓系白血病:细胞常有一定程度髓系分化,存在幼稚嗜酸性粒细胞,MPO 阳性,而不表达特异 T 细胞标记;伯基特淋巴瘤、套细胞淋巴瘤母细胞变型等临床及病理学与之有相似性,应注意鉴别。



(二) B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 (B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, B-ALL/LBL) 中 B-ALL 占 ALL 的 80% ~ 85%, B-LBL 则占有 LBL 的 10%。儿童多见,多为 6 岁以下。B-ALL 主要累及骨髓和外周血,也可累及髓外中枢神经系统,肝、脾淋巴结等;B-LBL 常累及皮肤、软组织、骨和淋巴结。

【诊断要点】①组织病理学:细胞形态学与 T 细胞者难以区别。②免疫表型:表达 CD19/CD22/CD79a/CD10/CD24/PAX5/TdT, CD20⁺/CD34⁺。CD34 与 TdT 并无系列特异性,仅表明细胞不成熟而支持急性白血病;比 T 细胞者更常表达髓系标记;免疫组化常用 CD79a、PAX5,后者为非常特异和敏感的前 B 淋巴细胞标记。③遗传学:IGH 克隆性重排,高达 70% 可有 TCR 重排。2008 年 WHO 分类将伴有反复发生遗传学异常的类型独立出来,其具有临床和表型特性。

(三) 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) 发生于外周血、骨髓和淋巴结,形态成熟的 B 淋巴细胞肿瘤。SLL 代表无白血病表现者,但常转化为 CLL。细胞来源可能为循环血 CD5⁺/CD23⁺/IgM⁺/IgD⁺ 的幼稚 (naïve) 淋巴细胞。多数患者 >50 岁,男:女=2:1。呈惰性临床过程,但不易治愈,中位生存期 7 年。

【诊断要点】①组织病理学:淋巴结肿瘤细胞弥漫增生,细胞小圆形,染色质团块状,少量胞质,核分裂少见(图 22-9)。淡染的模糊增生中心中可见染色质细腻、核仁易见的幼淋巴细胞,以及核呈空泡状、核仁著明、胞质丰富的大型副免疫母细胞。骨髓可呈间质、结节、弥漫或混合浸润。可转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Richter 综合征),中心母细胞或免疫母细胞样大细胞成片生长。②免疫表型:瘤细胞表面 IgM 或 IgM 和 IgD 弱阳性,CD5/CD19/CD20/CD79a/CD23/CD43/CD11c 等弱阳性;CD10/cyclin D1 阴性。CD5 和 CD23 有助于与套细胞淋巴瘤鉴别。

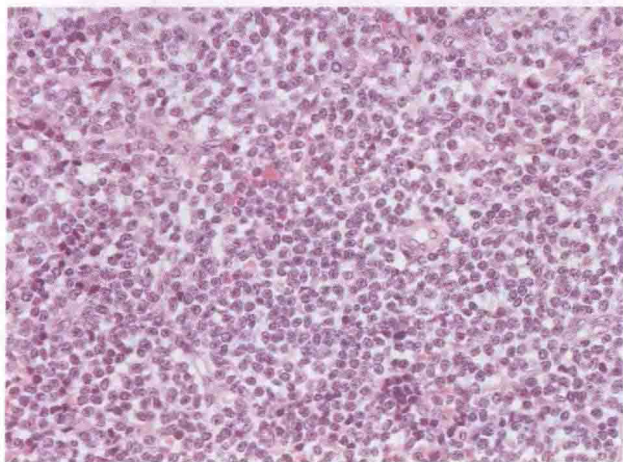


图 22-9 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
小型圆形淋巴细胞弥漫一致性增生

(四) B-细胞幼淋巴细胞白血病

B-细胞幼淋巴细胞白血病 (B-prolymphocytic leukemia, B-PLL) 非常少见,为累及外周血、骨髓和脾的 B 幼淋巴细胞肿瘤,外周血幼淋巴细胞占淋巴细胞的 55% 以上,排除转化和伴幼淋巴细胞增多的 CLL。发病年龄多数 >60 岁,男:女=1.6:1。对 CLL 方案治疗反应差,生存期短。细胞来源不明。

【诊断要点】①组织病理学:肿瘤细胞呈圆形,中等大,染色质中度凝聚,核仁明显,居中,少量嗜碱性胞质。骨髓呈小梁间弥漫浸润。脾脏广泛白髓和红髓受累。②免疫表型:肿瘤细胞强表达 sIgM 及 B 细胞抗原 CD19/CD20/CD22/CD79,部分病例 CD5 和 CD23 阳性。



(五) 淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenstrom 巨球蛋白血症

淋巴浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)/Waldenstrom 巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)罕见,是小B细胞、浆样淋巴细胞和浆细胞肿瘤,常累及骨髓,可累及淋巴结、脾脏和结外。多数病例有血清单克隆蛋白伴高黏滞综合征或冷球蛋白血症;必须排除其他伴有浆细胞样分化的肿瘤,如黏膜相关结外边缘区B细胞淋巴瘤。推测来源于向浆细胞分化的生发中心后B细胞。老年人多见,惰性经过但难以治愈,可转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

【诊断要点】①组织病理学:肿瘤细胞包括小淋巴细胞、浆样淋巴细胞(浆细胞的胞质)和浆细胞,细胞核可有 Dutcher 小体(图 22-10)。淋巴结浸润可为弥漫性或滤泡间。骨髓呈结节样和(或)弥漫性浸润。②免疫表型:表面 Ig 和胞质 Ig 阳性;CD19/CD20/CD22/CD79a/CD38 阳性;CD5/CD10/CD23 阴性;CD43^{+/+}。

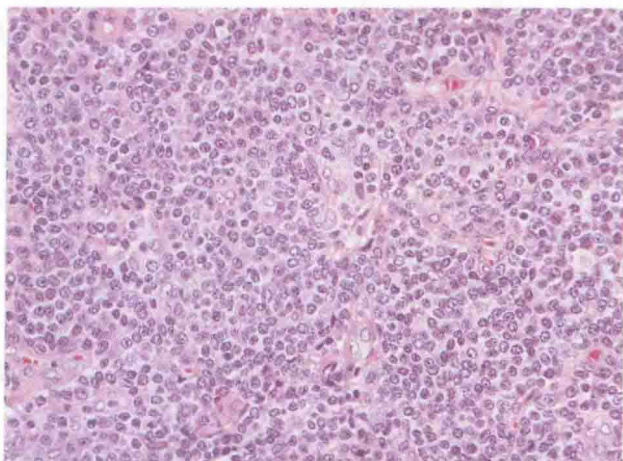


图 22-10 淋巴浆细胞淋巴瘤

小淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞混合性增生

(六) 边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma)包括脾、结外黏膜相关淋巴组织及淋巴结边缘区淋巴瘤三种。脾脏边缘区细胞是滤泡周边具有透明细胞质中等大的淋巴细胞,在淋巴结和扁桃体等也被描述。IgVH 基因突变分析证明其为记忆B细胞。单核细胞样B细胞认为是其亚群,在弓形虫病等淋巴结炎时可见,胞质透明丰富。肿瘤细胞缺乏特征性标记,CD20⁺, CD23⁻, CD43⁻, CD5⁻, CD10⁻, BCL-2⁺, BCL-6⁻, cyclin D1⁻。

(七) 脾边缘区B细胞淋巴瘤

脾边缘区B细胞淋巴瘤(splenic B-cell marginal zone lymphoma)的肿瘤性小淋巴细胞形成边缘区样,破坏外套区并替代生发中心。肿瘤细胞浸润红髓,常累及脾门淋巴结和骨髓。临床、免疫表型和遗传学特征不同于其他边缘区淋巴瘤。平均年龄65岁,脾大,骨髓和外周血受累,外周血肿瘤细胞呈绒毛状的淋巴细胞。惰性,5年生存率65%~78%。

【诊断要点】边缘区B细胞样细胞增生,散在不等量转化大细胞,侵蚀并替代外套区和生发中心。生发中心或红髓中常有轻链限制浆细胞。常有骨髓浸润。

(八) 结外黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤

结外黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT 淋巴瘤)多发生于成人,女性多见,与慢性炎症及自身免疫疾病相关。最常累及胃肠道,其他有肺、头颈部眼附属器、皮肤、甲状腺和乳腺。部分患者骨髓受累。惰性病程,可转化成DLBCL。



【诊断要点】①组织病理学:多形性细胞组分包括边缘区 B 细胞、单核样 B 细胞、小淋巴细胞、浆细胞、散在免疫母细胞及中心母细胞样细胞。特征性病变为肿瘤细胞侵犯黏膜上皮形成“淋巴上皮病变”(图 22-11)。②遗传学:多数病例有 3 号染色体三体,部分 $t(11;18)(q21;q21)$, 凋亡抑制基因 *API2* 融合到 18q21 上的 *MLT* 基因。

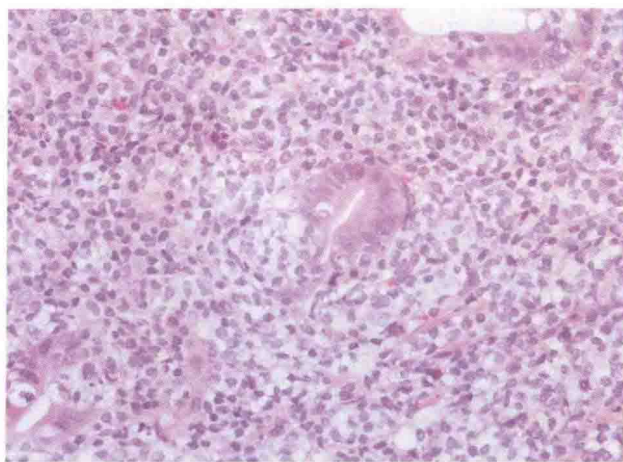


图 22-11 结外黏膜相关淋巴组织边缘区 B 细胞淋巴瘤
黏膜层小淋巴细胞增生破坏腺体结构,可见典型的“淋巴上皮病变”

(九) 淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤

淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤(nodal B-cell marginal zone lymphoma)形态上类似于 MALT 淋巴瘤或脾边缘区淋巴瘤累及淋巴结。具有显著单核细胞样 B 细胞特征。累及局部或多处淋巴结,骨髓和外周血偶尔受累。惰性经过。

【诊断要点】滤泡旁边缘区 B 细胞增生浸润,围绕残留的淋巴滤泡,生发中心增生同时肿瘤细胞逐渐植入(图 22-12)。肿瘤细胞成分多样性,边缘区 B 细胞环,浆细胞和单核细胞样 B 细胞。可向 DLBCL 转化。

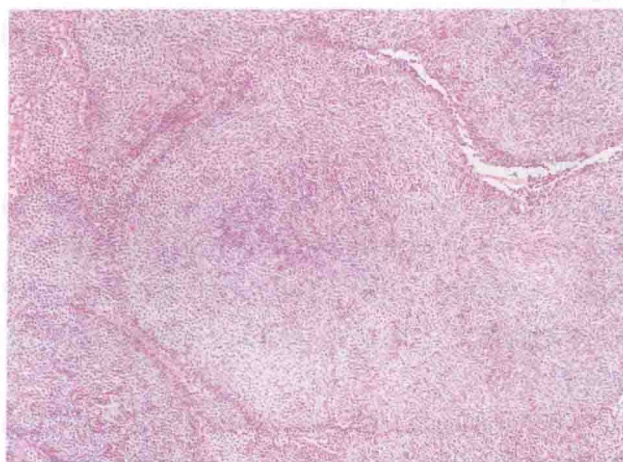


图 22-12 淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤
滤泡旁边缘区 B 细胞增生并植入生发中心

(十) 滤泡性淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)是由滤泡中心细胞和中心母细胞构成的淋巴瘤,形成滤泡结构或完全弥漫性生长。若主要或完全由大型转化细胞形成任何大小弥漫区时,应同时诊断



DLBCL。主要发生于淋巴器官,少数可发生于结外部位。1/2 级呈惰性生长,3 级呈侵袭性生长,部分病例进展成 DLBCL。目前认识到几种发生于结外部位和儿童年龄组的临床变异型,包括原发皮肤滤泡中心淋巴瘤、儿童滤泡性淋巴瘤等,虽形态学相似,但临床、免疫表型和遗传学特征等不同。

【诊断要点】

(1) 组织学:由滤泡中心细胞和中心母细胞两种细胞不同比例构成,常以中心细胞为主。根据滤泡形成情况分为:

滤泡型:滤泡占 75% 以上。肿瘤性滤泡紧密排列,缺乏套区、极性和吞噬核碎片巨噬细胞(图 22-13)。

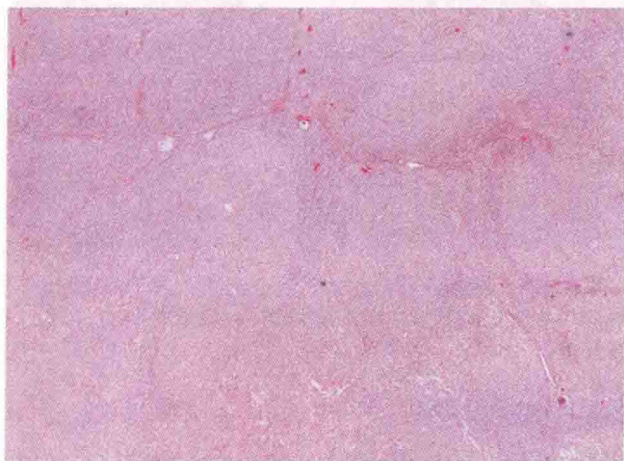


图 22-13 滤泡性淋巴瘤

肿瘤性滤泡排列紧密,界限不清,缺乏套区、极性和 tingible-body 巨噬细胞

滤泡型和弥漫型:滤泡占 25% ~ 75%。

局灶滤泡型:滤泡占 25% 以下。

弥漫型:无滤泡形成,很少见。

组织学分级:选择有代表性的滤泡(不应仅选择大细胞多的滤泡),不同滤泡评估 10 个以上高倍视野,用平均值表示(显微镜 FN=18)。

1 级:0 ~ 5 个中心母细胞/HPF。

2 级:6 ~ 15 个中心母细胞/HPF。

3 级:>15 个中心母细胞/HPF。3a:可见中心细胞;3b:中心母细胞呈实性片状。

(2) 免疫表型:表达生发中心 B 细胞抗原 CD19/CD20/CD22/CD79a;CD10⁺, BCL-6⁺; BCL-2⁺(3 级病变和皮肤滤泡淋巴瘤常阴性);CD5⁻, CD43⁻;Ki-67 细胞增生活性与组织学分级有关。

(3) 遗传学:85% 左右病例存在 t(14;18)(q32;q21)和 BCL-2 基因重排。

(十一) 套细胞淋巴瘤

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)是由形态单一、小至中等大淋巴细胞构成的成熟 B 细胞肿瘤,具有 CCND1 基因异位,可能起源于生发中心前外套层内层细胞。中老年男性多见。常累及淋巴结,脾和骨髓次之,其他结外胃肠道和 Waldeyer 环可受累;骨髓和外周血常有受累。

【诊断要点】

(1) 组织病理学:类似于中心细胞的小至中等大小淋巴样细胞单形性增生,可形成模糊结节状、弥漫性或套区生长模式;常见玻璃样变性小血管;缺乏中心母细胞、免疫母细胞等大型转化细胞。形态学变型有:



母细胞样变型:肿瘤细胞核染色质细腻,核分裂象大于10个/10HPF。

多形性变型:肿瘤细胞核呈多形性,部分细胞核仁明显。

小细胞变型:小圆形淋巴细胞,核染色质粗,似CLL。

边缘区样变型:局灶肿瘤细胞似边缘区或单核样B细胞,似CLL增生中心。

(2) 免疫表型:CD5⁺/CD43⁺/BCL-2⁺/cyclin D1⁺,但CD10⁻/BCL-6⁻(图22-14)。

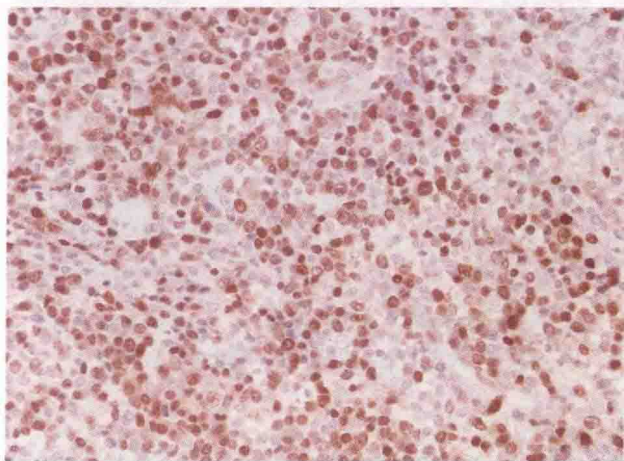


图22-14 套细胞淋巴瘤
肿瘤细胞 cyclin D1 阳性

(3) 遗传学:t(11;14)(q13;q32):11号染色体上的cyclin D1基因与14号染色体上的Ig重链基因发生易位。

(十二) 大B细胞淋巴瘤

【诊断要点】①大B细胞淋巴瘤(large B cell lymphoma)的临床及病理学共同特征:中等至大B淋巴细胞(核大于等于组织细胞核或小淋巴细胞两倍以上)弥漫增生,临床呈较高侵袭性,但采用现代手段为可治愈。生物学上具有高度异源性,WHO分类分为多种具有独特组织学、表型和遗传学特征的独立病种。②免疫标记:表达全B细胞标记以及B细胞转录因子OCT2和BOB1;部分表达生发中心标记CD10及BCL-6、生发中心后标记MUM1及BCL-2;Ki-67指数可达40%~90%;少数表达CD5、CD30等。③遗传学:最常见的遗传学异常方式是累及14q IgH和细胞原癌基因的异位,如t(14;18),引起BCL-2异常,t(14;8),累及MYC基因。

1. 弥漫性大B细胞淋巴瘤,非特指型(diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified, DLBCL, NOS) 大B肿瘤性淋巴细胞弥漫生长。目前认识到形态学变型、分子及免疫表型亚组,但这些分组的临床生物学意义尚待进一步资料确定。

(1) 形态学变型

1) 中心母细胞变型:核圆形或卵圆形,空泡状,近核膜2~4个核仁,胞质双嗜或嗜碱性。可混有部分免疫母细胞。部分病例核可呈分叶状。

2) 免疫母细胞变型:中间定位的大型核仁,双嗜性或嗜碱性丰富胞质,可有核旁空晕(图22-15)。占组成细胞的90%以上。

3) 间变细胞变型:具有怪异多形核,可呈窦性或黏附性生长。

4) 少见形态:细胞呈梭形,印戒样,间质黏液样变性等。

(2) 分子亚组:基因表达谱分析分为两组:具有生发中心信号的生发中心B细胞(GCB)和具有活化B细胞信号的非生发中心B细胞。两者5年生存率分别为60%和35%。

(3) 免疫组化亚组:大量研究采用免疫组化验证基因分组,被广泛接受的是HANS法,即CD10⁺,或CD10⁻/BCL-6⁺/MUM1⁻为GCB免疫表型;其余为non-GCB免疫表型。各标记30%以上细胞着色确定为阳性界值。



CD5⁺ DLBCL 是少见的免疫组化亚型,由日本人报道,也被 WHO 承认。

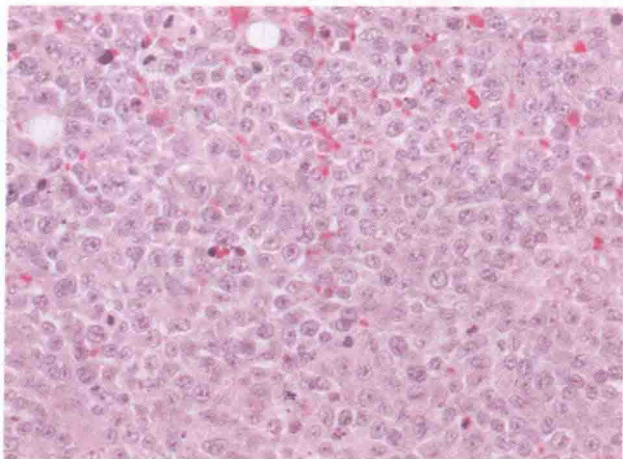


图 22-15 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,免疫母细胞变型
居中的大型核仁,双嗜性或嗜碱性丰富胞质

2. DLBCL 亚型

(1) 富于 T 和组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤(TCR LBCL):形态变型,累及淋巴结。组织学上肿瘤性大 B 细胞占少数,背景有丰富的淋巴细胞、组织细胞。肿瘤细胞可呈中心母细胞/免疫母细胞样、霍奇金细胞样,易与淋巴细胞为主型 HL 混淆。多数有骨髓、肝、脾受累,治疗反应差。

组织学上淋巴结结构弥漫破坏,肿瘤细胞散在于组织细胞和小淋巴细胞间。缺乏嗜酸性粒细胞和浆细胞。表达 CD20、PAX5、BCL-6,但 CD15、CD30、EBV 常阴性,可与霍奇金淋巴瘤鉴别。免疫表型为 GCB 特征。

(2) 原发性中枢神经系统 DLBCL:少见,多为 60 岁以上老年男性。肿瘤细胞呈中心母细胞或免疫母细胞样,累及血管周围间隙为特征。免疫表型为 GCB 特征。

(3) 原发性皮肤 DLBCL,腿型:少见。常见于老年女性,最常发生于小腿。组织学上成片中心母细胞或免疫母细胞样细胞增生。特征性表达 BCL-2(皮肤滤泡性淋巴瘤阴性),BCL-6⁺,MUM1⁺,CD10⁻。5 年生存率为 50%。

(4) 老年人 EBV 阳性 DLBCL:无免疫缺陷和之前淋巴瘤历史,肿瘤细胞 EBV⁺。平均发病年龄 70 岁。应首先排除其他免疫缺陷综合征以及其他 EBV 相关的淋巴疾病。病毒潜伏方式为:EBER⁺,LMP1⁺,EBNA⁺。

与许多 EBV 相关的淋巴增生性疾病一样,组织学上从多形性增生至单形性 DLBCL 的谱系变化。

免疫表型有助于诊断,表现 CD20⁺、CD79a⁺、MUM1⁺、CD10⁻、BCL-6⁻;RS 样细胞 EBV⁺(LMP1、EBNA)/CD20⁺,多数 CD30⁺/CD15⁻。

3. 其他大 B 细胞淋巴瘤

(1) 原发纵隔(胸腺)LBCL:发生于胸腺 B 淋巴细胞的肿瘤,年轻人及女性多见。纵隔肿块可致上腔静脉综合征。骨髓受累少见。侵袭性经过,但治疗反应好。

组织学上成片大 B 细胞增生,透明胞质,圆形、卵圆形或多叶核。不同程度间质纤维组织增生硬化。免疫表型 80% 病例弱表达 CD30;CD23 和 MUM1 常阳性;BCL-2 不定,BCL-6 和 CD10 常阴性。分子分析缺乏 BCL-2、BCL-6 或 MYC 重排。

(2) 血管内 LBCL:特征为大细胞性淋巴瘤呈多灶性、毛细血管腔内选择性生长。可累及任何器官,通常播散性累及骨髓、CNS、皮肤等,但常不累及淋巴结。肿瘤细胞仅累及血管腔方可诊断,因为继发性血管受累可见于许多淋巴瘤。肿瘤细胞大型,核仁明显,可伴有纤维素性血栓、



出血和坏死。多数病例表达全 B 细胞标记,但少数可有 T 和 NK 变型。

(3) 慢性炎症相关的 DLBCL:过去称脓胸相关淋巴瘤,非常少见,与长期慢性炎症有关,多累及体腔。与 EBV 相关,应与原发渗出性淋巴瘤鉴别。形态学特征与 DLBCL NOS 相同,多数为中心母细胞和免疫母细胞样。临床呈侵袭性,总生存率小于 35%。

(4) 淋巴瘤样肉芽肿病:血管中心和血管损坏性淋巴增生性疾病,累及结外部位,由 EBV⁺ 的 B 细胞混合多量反应性 T 细胞。多见于成年男性,特征性累及肺,另外可累及皮肤、CNS、肾和肝。组织学上呈所谓三联征,即多形淋巴细胞浸润伴肉芽肿图像、血管损坏及地图样坏死。免疫分析对确定诊断有帮助:CD20⁺ 大 B 细胞, LMP1 阳性。

(5) 间变性淋巴瘤激酶阳性的 LBCL:多见于成年男性,结内外均有报道。病理学上成片一致性免疫母细胞样大型 B 细胞增生,可有浆母细胞分化。特征为表达胞质型 ALK,与 t(2;17) 异位相关,产生 clathrin-ALK 融合蛋白。常表达 CD79A、EMA、CD138;CD30、CD45 弱阳性或阴性。

(6) 浆母细胞淋巴瘤:B 免疫母细胞和浆母细胞样大 B 细胞弥漫性增生,具有浆细胞表型。与 HIV 阳性患者等免疫缺陷高度相关。最初报道为口腔发生,后发现可发生于其他部位,尤其是黏膜等结外部位。呈侵袭性临床过程。

病理学上呈黏附性免疫母细胞样细胞弥漫增生,CD138、CD38、EMA、MUM1 阳性,CD45、CD20、PAX5 弱反应,常表达胞质免疫球蛋白。口腔发生者多数 EBV(EBER)阳性。

(7) 发生于 HHV8 相关多中心性 Castleman 病的 LBCL:为浆母细胞样、HHV8 感染的淋巴瘤肿瘤,与 HIV 阳性多中心性 Castleman 病相关。细胞形态似浆细胞,具有丰富胞质免疫球蛋白。应与发生于口腔和其他部位的浆母细胞淋巴瘤鉴别。常累及淋巴结和脾脏,可播散到其他内脏,但少有发生白血病。HHV8 病毒可通过免疫组化染色病毒标记 LANA1 证实。

(8) 原发渗出性淋巴瘤:与 HHV8 相关,表现为浆液性渗出而无肿块形成,常发生于免疫缺陷综合征患者。最常见部位为胸腔、心包腔和腹腔。缺乏全 B 标记,常表达浆细胞相关抗原。EBV 分析:LANA1⁺,EBER⁺,LMP1⁻。

(十三) 伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)具有高度侵袭性,常发生在结外部位或表现为急性白血病,常有 MYC 基因异位,部分病例可检测到 EBV。WHO 分类不再使用 BL 样或不典型性 BL 术语。三种临床亚型:非洲地方性或流行性、散发性、免疫缺陷相关性。潜在可治愈,强烈联合化疗可达 90% 治愈率。

【诊断要点】①组织学:中等大细胞一致性增生,核圆形,粗块状染色质,嗜碱性胞质,多个中位核仁,细胞黏附,边界清楚呈铺砖样。大量核分裂和细胞凋亡,星空图像。②免疫组织化学:表达多种 B 细胞相关抗原和生发中心 B 细胞标记(CD10、BCL-6);不表达 BCL-2;近 100% 肿瘤细胞 Ki-67 阳性。③遗传学:流行性绝大部分原位杂交 EBV 阳性(LMP1⁺、EBNA2⁻)。所有病例均有 MYC 易位 t(8;14)(q24;q32),多采用 FISH 方法检测。

【鉴别诊断】形态和免疫特征可与部分 DLBCL 重叠,甚至采用基因表达谱分析也鉴别困难。MYC 基因易位也可发生于其他 NHL,包括 DLBCL。

(十四) 交界性淋巴瘤

2008 年 WHO 分类中交界性淋巴瘤(borderline lymphomas)包括两种类型:具有 DLBCL 和 BL 间特征,具有 DLBCL 和经典 HL 间特征,不能分类的 B 细胞淋巴瘤。

(十五) T 细胞幼淋巴细胞白血病

【诊断要点】①T 细胞幼淋巴细胞白血病(T-prolymphocytic leukemia,T-PLL)组织学特征:具有侵袭性,特征为小-中等大、具有成熟胸腺后 T 细胞表型的幼淋巴细胞增生,可累及外周血、骨髓、淋巴结、肝、脾和皮肤,少见。临床呈侵袭性,平均生存期不到 1 年。诊断由外周血细胞学涂片确定,呈小-中等大淋巴细胞,嗜碱性细胞质,无颗粒,核圆形或不规则,可见核仁。②免疫表



型: TdT^- , $CD1a^-$, $CD2^+$, $CD3^+$, $CD5^+$, $CD7^+$, $CD4^{+/-}$, $CD8^{-/+}$ 。③最常见的遗传学异常是 14 号染色体倒置, 断裂点位于长臂 q11 和 q32。

(十六) 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (adult T-cell leukemia/lymphoma) 由人 T 细胞白血病 I 型病毒引起, 在日本西南和加勒比海等地区流行。目前认为细胞来源可能为 $CD4^+$ 、 $CD25^+$ 和 $FOXP3^+$ 的调节 T 细胞。临床上分为四种变型: 急性型、淋巴瘤型、慢性型及冒烟型。

【诊断要点】①组织病理学: 细胞学表现各异, 可呈小、中、大或明显间变性, 可呈母细胞样, 多核、分叶核的巨细胞 (外周血中称花细胞) 等。有些患者早期淋巴结改变可似霍奇金样。骨髓浸润常呈片灶性; 皮肤浸润常具有亲表皮性。②免疫组织化学: T 细胞标记阳性; 强表达 $CD25$, 细胞因子受体 $CCR4$ 和 $FOXP3$ 。

(十七) 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型

结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) 的特征为血管破坏、显著坏死、肿瘤细胞与 EBV 相关及细胞毒表型, 结外发生为主。大部分为 NK 细胞来源, 少数病例为细胞毒或 NK 样 T 细胞来源。亚洲人群多见, 我国发病在外周 T 细胞淋巴瘤中为最常见类型, 约占 1/3。最常累及上呼吸道附近, 其他包括皮肤、肠道等。成人为主, 男性较女性多见。多呈侵袭性经过。

【诊断要点】①组织病理学: 常有显著坏死, 肿瘤细胞常呈弥漫性浸润, 浸润血管壁, 血管破坏 (图 22-16)。肿瘤细胞学呈现广泛变异, 可小、中大型, 核常呈不规则形, 染色质细腻, 核仁不明显, 但大细胞时可见空泡状核。②免疫组织化学: 特征性标记为表面 $CD3$ 阴性 (新鲜或冷冻切片), 胞质 $CD3^+$ ($CD3\epsilon$)、 $CD56^+$ 、细胞毒蛋白阳性。若胞质 $CD3^+$ 、 $CD56^-$, 但细胞毒蛋白及 EBV 两者均阳性时, 也诊断为此类型。EBV 应采用原位杂交方法证实, 常呈大多数细胞核弥漫阳性。③遗传学: TCR 克隆性重排仅在少数 T 细胞来源者呈阳性。分子遗传学特征仍未知, 报道多种遗传学异常但均未证实为特异性改变。本组研究发现 NK 细胞发育分化相关转录因子 T-bet 及其相关分子呈高表达, 其意义尚待确定。

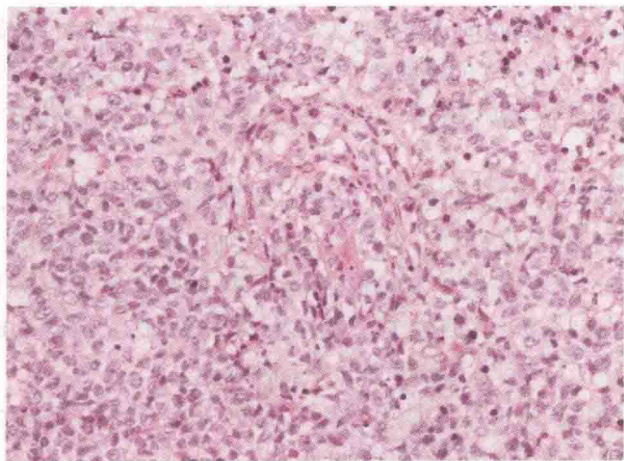


图 22-16 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型
肿瘤细胞呈多形性, 以血管为中心的浸润方式并破坏血管壁

(十八) 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T cell lymphoma) 在我国发病与外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型相当, 仅次于结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型。近年来研究认为细胞来源为生发中心辅助 T 细胞, 表达 $CD4$ 、 $CD10$ 、 $BCL-6$ 和 $CXCL13$ 。多见于中老年人, 呈全身系统性疾病、多克隆高丙种球蛋白血症。可继发出现免疫缺陷, EBV 阳性 B 细胞增生扩张继发大 B 细胞淋巴瘤。侵袭性临床过程, 平均生存期不到 3 年。



【诊断要点】①组织病理学:淋巴结结构部分破坏。副皮质区高内皮血管树枝状增生伴有淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、免疫母细胞和组织细胞等多形细胞增生。小-中等大透明胞质淋巴细胞簇状沿增生血管分布(图 22-17)。早期病变可有滤泡反应增生,进展病例多形细胞增生减弱,肿瘤细胞比例增加。组织学和免疫标记上成片单形性大 B 细胞增生时为诊断继发大 B 细胞淋巴瘤的证据(而非分子改变作为诊断依据)。②免疫表型:肿瘤细胞特征性表达 T 辅助细胞标记 CD4、CD10、BCL-6 和 CXCL13;CD21、CD23 染色可显示滤泡外血管旁增生紊乱的滤泡树突细胞网。

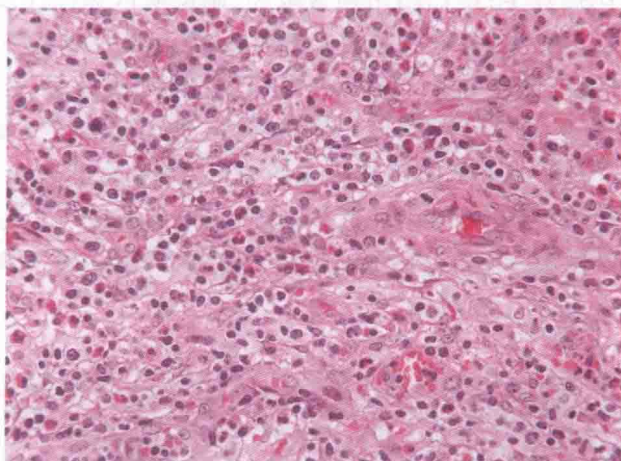


图 22-17 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
中等大透明胞质淋巴细胞沿增生的高内皮血管周分布

(十九) 肠病相关 T 细胞淋巴瘤

肠病相关 T 细胞淋巴瘤 (enteropathy-associated T-cell lymphoma) 是来自肠道上皮内 T 细胞的肿瘤,周围小肠绒毛常萎缩,临床上表现为脂泻病。该病多发在北欧等脂泻病高发地区,亚洲有散发病例。多发于空、回肠。

【诊断要点】①组织病理学:病变肠段常呈多发溃疡性肿物(图 22-18)。肿瘤细胞形态广泛,但多呈中-大型,圆形泡状核,核仁明显,丰富的淡染细胞质。周围小肠绒毛常萎缩,隐窝增生,固有层中淋巴浆细胞增生,上皮内淋巴细胞增多。散发病例常呈更加单形性增生(称为 II 型),缺乏炎症背景,但常有周围肠病改变。②免疫表型:CD3⁺,CD5⁻,CD8^{+/+},CD4⁻,TCRβ^{+/+},细胞毒蛋白阳性。单形性型呈 CD3⁺,CD56⁺,CD4⁻,CD8⁺,TCRβ⁺。这些表型与周围上皮内 T 淋巴细胞一致。

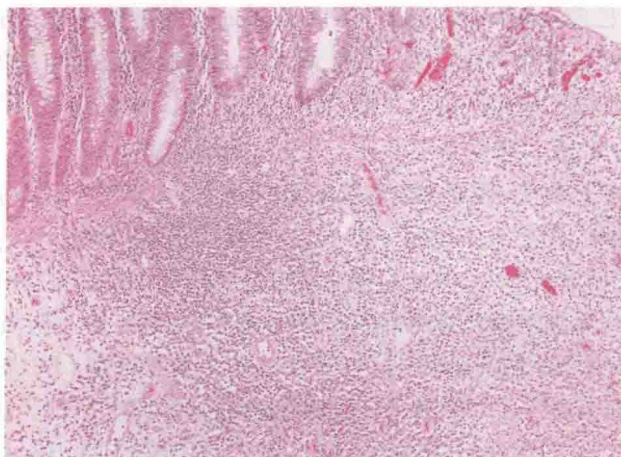


图 22-18 肠病相关 T 细胞淋巴瘤
肿瘤破坏肠黏膜,溃疡形成



（二十）外周 T 细胞淋巴瘤,非特殊型

外周 T 细胞淋巴瘤,非特殊型(peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified)指结内外发生的不能归入任何确定类型的成熟 T 细胞淋巴瘤。在西方国家占外周 NK/T 细胞淋巴瘤的 30% 左右,而在我国占 15% ~ 20% 以下。多见于成人,男性较女性多。发生部位以周围淋巴结多见,但是可见于全身各处,可累及骨髓、肝、脾和周围血。皮肤和胃肠道是最常见的结外受累部位。多数患者有 B 症状。

【诊断要点】①组织病理学:淋巴结结构常破坏,副皮质区弥漫性浸润(图 22-19)。肿瘤细胞表现多样化,呈中等-大型,核不规则或多形性,富于染色质或空泡状,胞质透明,可见到 RS 样细胞,高内皮血管常增生。背景常见多形炎症细胞浸润,有时有较多上皮样组织细胞浸润。②免疫表型:常有 T 细胞标记异常表达,如 CD5、CD7 表达下调;有时可表达 CD56 和细胞毒蛋白。缺乏滤泡辅助 T 细胞表型。Ki-67 常大于 70%,并预示不良预后。③遗传学:比较基因组杂交分析观察到存在部分染色体获得或丢失等遗传学不稳定性,但并非特异性分子改变。基因表达谱研究显示细胞功能重要的基因发生错调等。部分病例可有 EBV 整合。

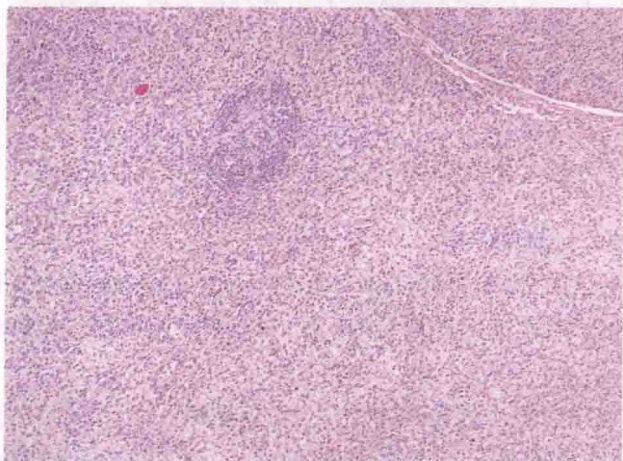


图 22-19 外周 T 细胞淋巴瘤,非特殊型
淋巴结结构常破坏,副皮质区弥漫性异型淋巴细胞浸润

（二十一）间变性大细胞淋巴瘤

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma)的肿瘤细胞大而异型明显,强表达 CD30,又分为 ALK 阳性和阴性两种。应与皮肤间变性大细胞淋巴瘤和其他具有间变细胞形态及 CD30⁺的 T 和 B 细胞淋巴瘤相区别。可累及淋巴结内外。ALK⁺者较 ALK⁻者预后好,其 5 年生存率可达 80%,化疗敏感。ALK⁺者更多见于儿童和年轻人群。

【诊断要点】①组织病理学:肿瘤细胞具有特征性形态:具有偏心性、马蹄性或肾形核,细胞多大型,胞质丰富嗜酸性,但也有小细胞变型,可有多核而似 RS 细胞;染色质多细腻,具有多个不明显核仁,也可核仁明显(图 22-20)。早期病变可呈窦性分布。②免疫组织化学:肿瘤细胞呈 CD30 强阳性,着色方式为细胞膜和核旁高尔基体点状分布;ALK 多为胞质和核着色,少数可为膜浆型或仅限于核着色;多数病例 EMA 阳性;多数病例 T 细胞标记 CD3 失表达,而大多数表达 CD43,但该标记并非细胞谱特异;多数病例表达细胞毒蛋白。EBV 阴性。③遗传学:大多数病例呈克隆性 TCR 重排。t(2;5)为典型染色体异位,引起 2 号染色体的 ALK 基因表达上调;ALK 也可与其他基因发生异位,引起亚细胞分布不同。ALK 基因编码属 insulin 受体家族的受体型酪氨酸激酶,在正常淋巴细胞呈静默状态。

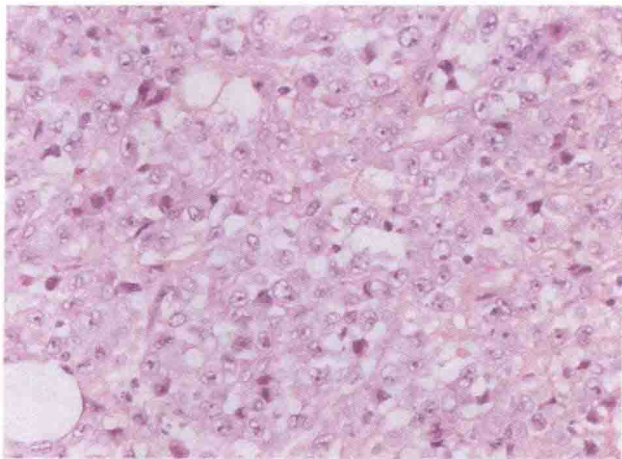


图 22-20 间变性大细胞淋巴瘤

肿瘤细胞具有偏心性、马蹄性或肾形核,核质淡染、空泡状,核仁明显

(二十二) 儿童 EBV 阳性 T 细胞增生性疾病

儿童 EBV 阳性 T 细胞增生性疾病 (EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases of childhood) 有儿童系统性 EBV 阳性 T 淋巴细胞增殖性疾病和水疱性牛痘样淋巴瘤两种类型。前者呈暴发性或亚急性临床过程,以 EBV 感染、具有活化细胞毒表型的 T 淋巴细胞克隆性增殖为特征;而后者是皮肤恶性疾病,呈相对惰性临床经过。

儿童系统性 EBV 阳性 T 淋巴细胞增殖性疾病好发于亚洲儿童和青年人,可继发于原发性 EBV 感染或与慢性活动性 EBV 感染同时发生,呈系统性受累。肿瘤细胞多为轻度或异型不明显的小-中型淋巴细胞,核轻度不规则,弥漫增生破坏淋巴结结构。肝脾受累呈窦性浸润方式为主。发生于皮肤者可浸润表皮至皮下。肿瘤细胞表达 $CD2^+$ 、 $CD3^+$ 、 $TIA1^+$ 、 $CD56^{+/-}$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+$, LMP1 常阴性。

(二十三) 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 为生发中心 B 细胞来源的淋巴瘤,目前仍然将其独立于 NHL,临床表现及转归、病理形态学、免疫表型和遗传学均具有独特表现。分为两大类,即结节性淋巴细胞为主型 (NLPHL) 和经典型 HL (CHL),两者临床表现、生物学行为、形态学、免疫表型和 B 细胞表达谱等均不同。CHL 的肿瘤细胞 (H/RS) 为分子残疾的生发中心或后生发中心细胞,许多 B 细胞标记丢失,而表达肿瘤坏死因子家族、活化标记 CD30 及其他免疫细胞标记,这种异常表型现象被称为品系混杂 (lineage promiscuity)。而 NLPHL 的肿瘤细胞 (LP) 为功能性生发中心细胞,保持许多 B 细胞特异性蛋白以及生发中心 B 细胞标记,没有品系混杂特点,与 EBV 无关。两者背景的反应细胞也不同。

1. 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) 多发于中年男性,发病年龄呈 30~40 岁的单峰特征,多累及颈、腋下或腹股沟等浅表淋巴结。临床发展缓慢,治疗反应好,10 年生存率 >80%。但 NLPHL 可向 DLBCL 转化。

【诊断要点】①病理组织学:呈结节或结节-弥漫生长,肿瘤细胞分布于扩大的滤泡或进行性转化的生发中心中,背景含丰富 B 细胞,以及 $CD4^+$ T 细胞和滤泡树突细胞网络。肿瘤细胞 (LP 细胞) 呈多分叶状核,小核仁,爆米花 (popcorn) 样 (图 22-21)。②免疫表型:LP 细胞 $CD20$ 、 $CD79a$ 、 $BCL-6$ 、 $CD45$ 阳性,共表达 B 细胞转录因子 OCT2 和 BOB1,可弱表达 $CD30$ 及 EMA。 $CD21$ 染色背景滤泡树突细胞网络,增生 T 细胞免疫表型 $CD4$ 、 $PD1$ 、 $BCL-6$ 阳性。

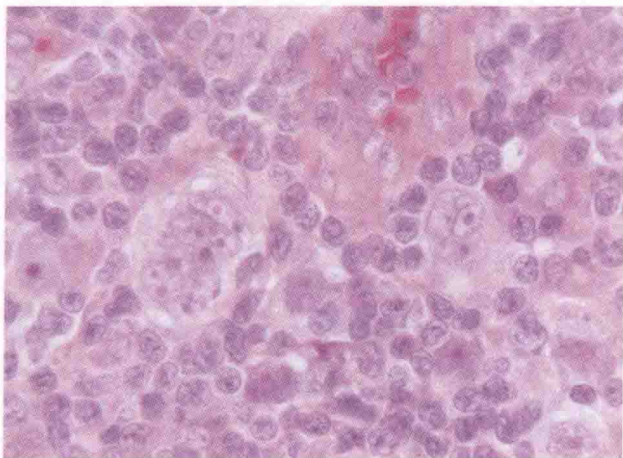


图 22-21 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤
L&H 细胞

【鉴别诊断】富于淋巴细胞型 CHL 与 NLPHL 具有部分相似特征,但细胞来源、微环境相互作用和发病机制上有根本不同,根据肿瘤细胞形态和免疫表型特征可鉴别。原发纵隔 B 细胞淋巴瘤与 H/RS 在基因表达方式上有基本相似性。富于 T 细胞/组织细胞的 DLBCL 呈弥漫性增生,背景为反应 T 细胞或组织细胞,缺乏滤泡树突细胞网。

2. 经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL) 有四种亚型:结节硬化型、混合细胞型、富于淋巴细胞型和淋巴细胞衰减型。免疫表型一致,但部位、临床表现、生长方式、形态学不同。发病呈 15~35 和老年组双峰分布。颈部淋巴结多见,但结节硬化型多为纵隔发病,混合细胞型多累及脾和腹腔。采用现代放化疗手段多数可治愈,组织学亚型对预后评估作用不明显。

【诊断要点】

(1) 病理组织学:淋巴结结构破坏,不等量 RS 增生,背景炎症细胞浸润。经典 RS 细胞呈大型,丰富的弱嗜碱性细胞质,双核,显著嗜酸性核仁,核周空晕(图 22-22)。单核变型称霍奇金细胞,具有丰富淡染细胞质的陷窝 RS 变型多见于结节硬化型。背景反应性细胞成分依不同亚型而不同。

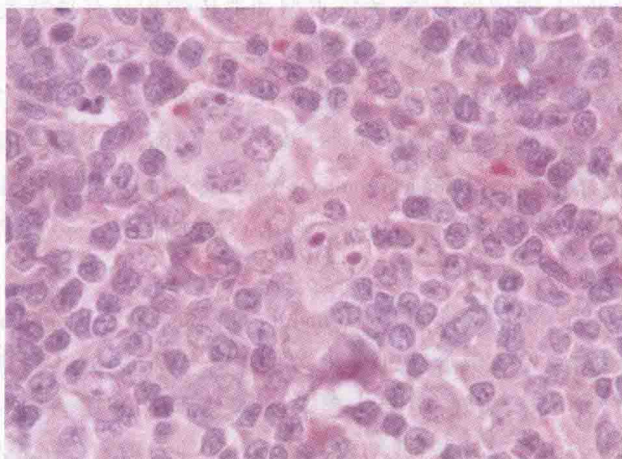


图 22-22 经典型霍奇金淋巴瘤
RS 细胞

结节硬化型:占 CHL 的 75% 左右。硬化胶原带形成并围绕成至少一个结节,RS 细胞为陷窝 RS 变型,可形成细胞结节,中心坏死。背景细胞为嗜酸性粒细胞、组织细胞或中性粒细胞。



混合细胞型:在弥漫或模糊结节背景中散在经典型 RS 细胞,缺乏硬化胶原带。背景反应细胞常见嗜酸性粒细胞、组织细胞、中性粒细胞和浆细胞。

富于淋巴细胞型:小淋巴细胞结节或弥漫增生的背景中散在霍奇金细胞或 RS 细胞,少见背景反应的炎症细胞。

淋巴细胞消减型:富于肿瘤性 H/RS,反应淋巴细胞消减。

(2) 免疫表型:RS 细胞 CD30 和 CD15 阳性,在细胞膜和核旁细胞质高尔基体区;一些病例部分肿瘤细胞 CD20⁺、CD79a⁺,大部分病例表达 PAX5,染色常较周围小 B 细胞弱,MUM1⁺;部分 RS 细胞表达 EBV、LMP1 和 EBNA1 蛋白,但不表达 EBNA2,为 EBV II 型潜伏方式。多数病例不表达 B 细胞转录因子 OCT2 以及其共同活化子 BOB1,很少共表达两者。

(二十四) 免疫缺陷相关的淋巴组织增生性疾病

目前根据引起免疫缺陷的原因不同将免疫缺陷相关的淋巴组织增生性疾病(immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)分为四大类:原发性(先天性)免疫缺陷疾病相关的淋巴组织增生,HIV 感染相关的淋巴瘤,器官移植后淋巴组织增生,其他医源性免疫缺陷相关的淋巴组织增生。

各种免疫缺陷引起的淋巴组织增生性疾病相似,包括反应性增生、多形性淋巴细胞增生和与正常免疫人群无区别的淋巴瘤。

(二十五) 组织细胞肉瘤

组织细胞肉瘤(histiocytic sarcoma)多位于结外部位,肠道、皮肤和软组织等,极少数呈系统性表现。呈侵袭性临床过程。组织学上肿瘤细胞个体大,圆形或卵圆形,黏附性差,单形或多形性,细胞质丰富并嗜酸性,可见到吞噬血细胞现象。免疫表型表达 CD163、CD68、lysozyme,而缺乏其他树突细胞、Langerhans 细胞及髓系细胞标记。

朗格汉斯细胞组织细胞肿瘤(tumors derived from Langerhans cells) 分为朗格汉斯细胞组织细胞增生症和朗格汉斯细胞肉瘤。朗格汉斯组织细胞为免疫辅助细胞,主要分布在皮肤表皮,主要特征是表达 CD1a、langerin 和 S-100,电镜下具有极为特异的细胞器,Birbeck 或称朗格汉斯颗粒。

1. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis) 可呈单发、单系统多部位,或多系统播散性疾病。最常累及骨及其周围软组织,肝、脾、皮肤、骨髓等。临床过程与疾病分期有关,单发疾病生存率可达 99%。肿瘤细胞呈圆形、卵圆形,中等或大型,具有明显的核沟,胞质丰富嗜酸性,核仁不明显,核膜薄,染色质细腻,轻度核异型。混有不同数量的嗜酸性粒细胞(图 22-23)。

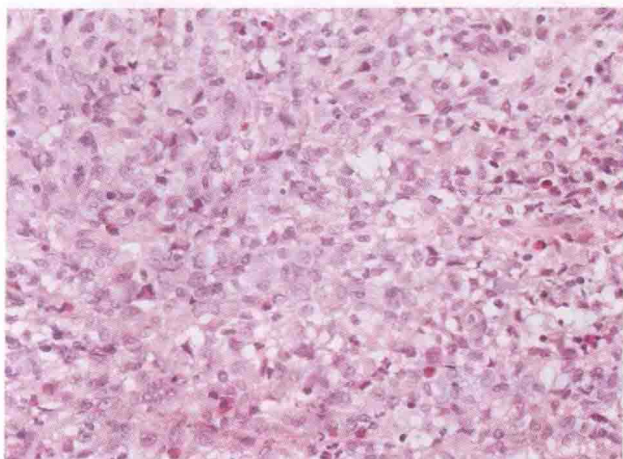


图 22-23 朗格汉斯细胞组织细胞增生症
肿瘤细胞圆形或卵圆形,可见核沟,伴嗜酸性粒细胞浸润



2. 朗格汉斯细胞肉瘤(Langerhans sarcoma) 细胞学上呈显著异型性,核分裂多见,可大于50个/10HPF,嗜酸性粒细胞少(图22-24)。表型和超微结构显示朗格汉斯细胞特征。高度侵袭性临床过程。

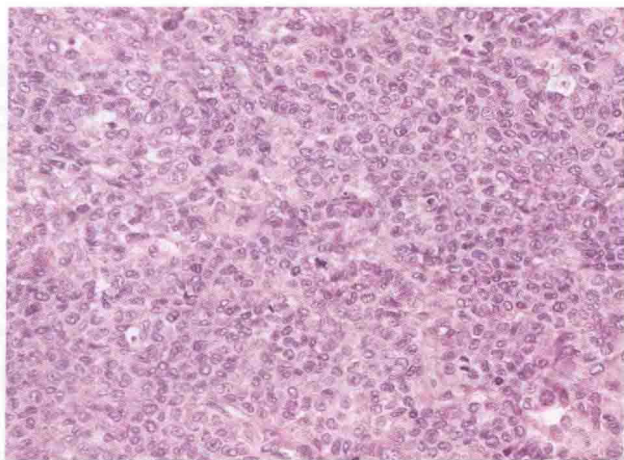


图22-24 朗格汉斯细胞肉瘤

肿瘤细胞具有显著异型性,核分裂多,嗜酸性粒细胞少见

(二十六) 滤泡树突细胞肉瘤

滤泡树突细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma)是形态学和免疫表型上具有滤泡树突细胞特征的梭形或卵圆形细胞的肿瘤性增生,可累及淋巴结、结外等广泛部位。惰性生长,部分发生转移。肿瘤细胞呈梭形或卵圆形,排列成束或车辐状。细胞界限清楚,中等量细胞质,核呈卵圆或梭形,染色质细腻,核仁小而清晰(图22-25)。核分裂象常为0~10个/10HPF,异型性明显的病例可至30个/10HPF和坏死。肿瘤细胞表达滤泡树突细胞标记CD21、CD35、CD23等。



图22-25 滤泡树突细胞肉瘤

肿瘤细胞梭形或卵圆形,束状排列,染色质细腻,核仁小而清晰,胞质中等

(二十七) 指状突树突细胞肉瘤

指状突树突细胞肉瘤(interdigitating dendritic cell sarcoma)非常少见,多累及淋巴结。肿瘤细胞呈束状或漩涡状排列,界限不清,核呈梭形至卵圆形。呈不同程度细胞异型性,但核分裂象常较少。电镜下肿瘤细胞呈现复杂的指状突细胞胞质突起。肿瘤细胞表达S-100和vimentin,CD1a和langerin阴性。不同程度弱表达CD68、lysozyme和CD45。



第二节 脾 脏

脾脏是人体最大的免疫器官,成人重约 150g。由平滑肌和致密结缔组织组成,1~2mm 厚被膜向实质伸出小梁(脾小梁),并与脾门部伸出者相互连接,构成脾的粗网架结构。脾实质分为白髓、红髓及边缘区三部分。白髓为淋巴组织,围绕中央动脉分布,由 T 细胞构成的动脉周围淋巴鞘以及鞘内与淋巴滤泡结构相同的脾小结组成。边缘区在白髓周围,宽约 100mm,稀疏分布 B、T 淋巴细胞,前者相对多。其余为红髓部分,占脾实质的 2/3,红髓由脾索和血窦组成,两者相间分布,构成海绵状结构。脾索分为由血窦和巨噬细胞构成的滤过区和由弥散淋巴组织组成的非滤过区。

由于脾脏成分多样、结构复杂、易自溶,故手术切除脾脏标本的处理应注意尽早切成薄片固定,以保持优良的组织结构,有利于观察。

脾脏是人体重要的免疫器官,主要参与机体免疫反应,出生前具有造血功能。成年人只有在疾病时才出现造血岛,即髓外造血。因此,累及脾脏的疾病主要为与感染、免疫反应相关疾病,以及淋巴造血系统疾病,即非肿瘤性和肿瘤性疾病。其中较为多见的是淋巴造血系统疾病。病理学分类可根据疾病类型,也有根据病变主要累及的区域分类。

一、发育性疾病

1. 副脾(accessory spleen) 单或多发,位于脾门和胰尾,一般 4cm 以下,组织学与正常无异。

2. 囊肿(cysts) 少见。假性囊肿无被覆上皮者,多由创伤或上皮性囊肿破坏所致;真性囊肿多被覆立方(间皮)或鳞状上皮(化生),可能源自胚胎上皮性包涵物或被膜下陷。

二、脾功能亢进

脾功能亢进(hypersplenism)时脾脏清除血细胞功能增加,可致外周血一系甚至全血低下。可由血细胞本身异常(如溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症)以及脾索巨噬细胞和纤维组织增生(如充血性脾肿大、淋巴造血系肿瘤、血管肿瘤等)所致。有不同程度脾脏肿大、脾窦扩张等改变。

1. 血小板减少性紫癜(thrombocytopenic purpura) 多种原因(免疫性疾病、药物过敏、病毒感染、淋巴瘤等)可致血小板减少性紫癜。特发性血小板减少性紫癜是由于脾产生抗血小板抗体所致,表现为脾脏正常或轻度肿大,白髓反应性滤泡增生,红髓浆细胞和一定程度泡沫状或蜡样组织细胞增生(含细胞膜磷脂),可有髓外造血;血栓性血小板减少性紫癜,动脉血栓和血小板相关物质形成内皮下透明物质沉积是最特征性的病理改变,也可有反应性滤泡增生、嗜血细胞、血管周围纤维化、含铁血黄素组织细胞增生以及髓外造血等。

2. 溶血性贫血(hemolytic anemia) 多种病因(先天性和获得性)可引起溶血性贫血。病理改变脾脏可轻度肿大至巨脾,脾索充血,脾窦有大量红细胞影和含铁血黄素巨噬细胞,窦内皮细胞肥胖。可有髓外造血和梗死。

3. 充血性脾肿大(congestive splenomegaly) 引起门静脉高压的疾病均可致充血性脾肿大。脾脏体积肿大,包膜增厚,脾窦扩张,红髓纤维化,含铁血黄素细胞聚集。可有局灶出血,引起血铁质沉积和铁质结节(Gamna-Gandy 小体)形成。

三、炎症

1. 滤泡增生(follicular hyperplasia) 上述血细胞减少和脾功亢进相关疾病可引起脾脏白髓



的次级生发中心增生,但正常情况下次级生发中心仅可见于儿童,若出现于成人则表明滤泡受到抗原刺激而反应,是机体对全身性感染的反应。

2. 急性败血症性脾炎(acute septic splenitis) 全身有败血症的表现,脾脏肿大,组织学上脾充血,小梁、窦壁及窦内可见中性粒细胞渗出及浸润。

3. 肉芽肿性炎(granulomatous inflammation) 结核、结节病、荚膜组织胞浆菌病,不典型分枝杆菌感染、孢子丝菌病、布鲁菌病、土拉伦斯菌病、李斯特菌病、伤寒以及淋巴造血组织的肿瘤可引起脾脏肉芽肿。

4. 传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis) 传染性单核细胞增多症主要的病理改变是红髓扩张和免疫母细胞增生浸润。

四、淋巴造血组织增生性疾病

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma) 淋巴瘤少数情况下局限于脾脏,其主要类型为低度恶性淋巴瘤。脾脏的大体改变可为均质性、粟粒状、多发性和孤立性四种,与其组织学类型相关。病理学改变详见本章第一节淋巴结。

1. 小淋巴细胞淋巴瘤/B细胞慢性淋巴细胞白血病(CLL/SLL) 是原发脾脏淋巴瘤中最常见的类型。由于多为疾病Ⅳ期,因此常有脾脏受累;由于常伴脾功亢进,因此施行脾脏切除。脾脏白髓小圆形淋巴细胞增生扩张,可有红髓浸润和小梁浸润。有时白髓形成增生中心。

2. 淋巴浆细胞样淋巴瘤/免疫细胞瘤(LPL) 脾脏原发性浆细胞瘤和浆细胞骨髓瘤累及脾脏较为少见,但浆细胞白血病可引起脾肿大。浆细胞肿瘤主要累及脾脏白髓,但也可累及红髓,可呈结节状或弥漫性浸润。

3. 套细胞淋巴瘤(MCL) 许多患者在初诊时即有脾脏肿大。脾白髓中大量核染色质致密和核膜不规则的小淋巴细胞增生浸润,红髓也常有浸润。

4. 脾边缘带淋巴瘤(SMZL) 特征为脾白髓扩张,边缘带淋巴细胞、较大的幼稚淋巴细胞和浆细胞增生浸润。肿瘤细胞可向外侵蚀周围外套层以及向内侵蚀生发中心并取而代之,形成单形性肿瘤结节。常有红髓浸润甚至呈显著弥漫性红髓浸润。早期病变难以诊断。

伴有绒毛淋巴细胞的脾脏淋巴瘤(SLVL)是SMZL的一种变型,目前对其脾脏病理学特征的认识仍有争议。

5. 滤泡性淋巴瘤(FL) 常以多中心方式累及脾脏,白髓均匀分布较为单一的生发中心细胞组成的结节,通常缺乏tingible-body巨噬细胞,帽带常消失。

6. 大细胞淋巴瘤(B细胞和T细胞型) 多呈单个大型肿块或多个融合结节,浸润白髓,进而侵犯红髓,甚至穿透包膜侵犯邻近器官。另外还可见其他浸润方式,如外周T细胞性大细胞淋巴瘤可局限于动脉周围淋巴鞘或边缘带,有时侵犯红髓而不形成明显肿块。

7. 肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤(HSTCL) 高度侵袭性的淋巴瘤,有时发生于免疫功能低下患者。表现为中等至大型肿瘤性淋巴细胞浸润红髓脾窦,偶而浸润脾索,另外还浸润肝窦和骨髓血窦。免疫标记除T细胞标记外,还表达细胞毒颗粒相关抗原和NK细胞相关标记CD56,同时有T细胞受体基因重排,但无EB病毒序列。可有广泛的肿瘤坏死和嗜红细胞症。

8. 脾脏浆细胞瘤 非常少见,诊断应首先除外淋巴浆细胞性淋巴瘤和边缘区B细胞淋巴瘤伴明显浆细胞分化,以及多发性骨髓瘤和相关部位浆细胞肿瘤累及脾。

9. 外周T和B细胞淋巴瘤侵犯脾脏的病理变化 根据脾脏切除资料报道,淋巴瘤和其他结外淋巴瘤患者有40%~50%脾脏受累,尸体解剖资料则显示更高的脾脏受累率(50%~80%)。B细胞淋巴瘤侵犯脾脏远远多见于T/NK细胞淋巴瘤,二者比例为(10.6~21.7):1。脾脏受累常与肝脏和骨髓受累相关,此时预后更差。不同类型淋巴瘤侵犯脾脏时,脾脏表现不同的病理形态学改变,细胞形态基本上与原发病变的形态一致,但肿瘤浸润方式却不尽相同。总体来说,外



周 T/NK 细胞淋巴瘤主要侵犯脾脏红髓,而 B 细胞淋巴瘤以白髓受累为主。

外周 NK/T 细胞淋巴瘤中任何类型外周 NK/T 细胞淋巴瘤和白血病均可继发累及脾脏,最常见的可继发性累及脾脏的 T/NK 细胞淋巴瘤主要见于以下几种:淋巴结外周 T 细胞淋巴瘤、T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病、侵袭性 NK 细胞白血病、结外 NK/T 细胞淋巴瘤,以及其他少见的外周 T/NK 细胞淋巴瘤,如蕈样霉菌病 (mycosis fungoides/sezary syndrome)、肠病相关 T 细胞淋巴瘤等,均可继发性累及脾脏,并可引起自发性脾破裂。外周 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤中可以看到多种累及脾脏的方式,最主要的为以下四种:孤立性或多发性鱼肉样大结节、弥漫性红髓浸润、动脉周鞘的植入、斑片状随机浸润方式。

目前人们对 B 细胞淋巴瘤侵犯脾脏的形态学改变已有了很好的认识。小 B 细胞淋巴瘤如低级别滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤及边缘区 B 细胞淋巴瘤等,常表现为典型的白髓结构替代,并可不同程度地浸润红髓。而大 B 细胞淋巴瘤常形成孤立性或多发的大型肿瘤性结节,但红髓亦极少受累。这与 T/NK 细胞淋巴瘤累及脾时常发生红髓侵犯的特点不同。最常见侵犯脾脏的主要为以下三种小 B 细胞淋巴瘤:B 细胞慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤。

10. 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma) 脾脏受累方式常为不规则散在分布的粟粒状结节,但也可呈孤立性病灶。由于脾脏肿瘤结节的数量与预后密切相关,因此应大体计数并在报告中表明是否小于 5 个。诊断组织学标准与淋巴结完全相同,但在脾脏其 RS 细胞常难以确定。少数病例可见上皮样细胞肉芽肿,有时甚至难以找到肿瘤。

脾脏霍奇金淋巴瘤可不进一步分类,因其病变特征常不明确而有混淆,易致分类不准确,而且此时分类并非治疗所必需。

白血病和骨髓增生性疾病

11. 慢性粒细胞白血病 (CML) 主要累及脾脏红髓,呈弥漫性浸润髓索和髓窦,通常白髓消失,切面缺乏结节性改变而与淋巴瘤不同。浸润细胞包括粒系各分化阶段细胞,可有巨核细胞。

12. 毛细胞白血病 (HCL) 脾脏显著肿大是 HCL 常见的首发症状。与 CML 一样呈红髓弥漫浸润,白髓萎缩或被毛细胞侵占,小梁静脉的内皮下常有浸润。毛细胞大小均匀,核分裂少见,核常呈卵圆或肾形,胞质丰富和空泡状,细胞边界清楚。免疫学表达 CD20、CD103 和 HC2。另一典型特征为血窦扩张,充满红细胞(血湖),并由毛细胞所包绕(假窦性)。但血湖偶尔可见于 CLL 等其他白血病,而个别 HCL 可无血湖。可有巨核细胞髓外造血。

13. 前淋巴细胞性白血病 (PLL) 与 CLL 相同,PLL 的主要查体发现也是脾肿大,组织学分布也同于 CLL,但其浸润细胞主为中等至大型前淋巴细胞(染色质细致,有小核仁),也有副免疫母细胞。仅依据组织学而无临床病史,与 CLL 前淋巴细胞转化区别很困难。大多 PLL 为 B 细胞性,与 CLL 不同的是表面免疫球蛋白强阳性,CD5 阴性,但 T-PLL 约占 20%。

14. 大颗粒细胞性淋巴细胞白血病 是包括 T 细胞 (CD3⁺、CD56⁻) 和 NK 细胞 (CD3⁻、CD56⁺) 型的颗粒细胞增生。T 细胞 LGLL 常呈惰性临床经过,伴有慢性中性粒细胞减少症和自身免疫特征。NK 细胞亚型(又称侵袭性 NK 细胞白血病)则常具急进临床过程,以明显脾脏和淋巴结肿大为特征,与 EBV 相关。另有报道 CD3⁺、CD56⁺ 的侵袭性 LGLL 亚型。LGLL 在脾脏主要浸润红髓,髓索和髓窦被增生的中等大小的圆形淋巴细胞所浸润。白髓不受累,但常显示显著的生发中心。

15. 髓样化生 髓样化生,尤其是原因不明的髓样化生在脾脏红髓的分布特征与 CML 相同,红髓可见巨核细胞、粒系前体细胞及有核红细胞不同比例混合存在,但 CML 常无红系造血细胞增生。继发性髓样化生时,髓外造血主要为单一细胞系列呈优势增生。

组织细胞增生性疾病

16. 脂性组织细胞增生症 可发生于多种临床情况,包括遗传性脂质累积、高脂蛋白血症和



CML,也见于ITP。含有丰富泡沫状胞质的组织细胞弥漫性浸润脾索,但白髓并不减少。泡沫状胞质是由于不同磷脂类积累所致,尤其是鞘磷脂,脂肪或抗酸染色阳性,淀粉酶消化PAS染色阳性,而且自发荧光。

海蓝组织细胞综合征是一种常染色体隐性遗传性疾病,与成人Niemann-Pick病相关。形态学上与脂性组织细胞增生症一致。

Gaucher病的分布方式与脂性组织细胞增生症相同,但组织细胞胞质呈细纤维状,是由于溶酶体葡萄糖脑苷脂酶缺乏致葡萄糖脑苷脂累积所致。Gaucher组织细胞磷脂染色和抗酸染色阴性,PAS染色弱阳性,而铁染色阳性。

17. 组织细胞肿瘤 传统描述的恶性组织细胞增生症累及脾脏的特征为红髓弥漫性窦性浸润,并浸润髓索,白髓变模糊和变窄,常不形成肿瘤结节和肿块。但新的研究已经证明,许多过去报道的组织细胞恶性肿瘤实际为大细胞的T细胞淋巴瘤。由于组织细胞肿瘤相对少见,因此对于其诊断应在通过免疫组化和分子遗传学方法除外大细胞淋巴瘤后方能作出。

儿童恶性组织细胞增生症与CD30阳性和5q35染色体异位有关。良性嗜红细胞性组织细胞增生也易误为恶性组织细胞增生症。但后者主要表现为淋巴组织细胞增生而无细胞异型,并有明显的吞噬活动。

朗格汉斯细胞组织细胞增生症很少累及脾脏。可在尸检和脾亢引起致死性血小板减少相关的急性播散综合征时发现。朗格汉斯细胞S-100、vimentin、CD74(LN-2)和CD1a抗体呈阳性反应。

18. 系统性肥大细胞增生症(systemic mastocytosis) 系统性肥大细胞增生症很少见,可引起脾脏肿大。脾脏肥大细胞浸润常伴有纤维化,大体检查时即可被观察到。纤维结缔组织可呈弥漫性分布,或围绕肥大细胞浸润分布。浸润的肥大细胞主要位于红髓。组织切片上肥大细胞与毛细胞相似,但肥大细胞有聚集趋势,易形成结节。异染性着色特征和CD68(KP1)及CD117阳性有助于确立诊断。

19. T和B淋巴母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病脾脏病理变化 T/B淋巴母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病(LBL/ALL)可伴有淋巴结肿大及肝脾肿大,骨痛及关节疼痛可为主要症状。脾脏受累时,可发生脾肿大,临床症状轻重不等,可仅仅出现左肋下疼痛,部分伴向肩部的放射痛。少数病例可发生自发性脾破裂(LBL/ALL在所有脾破裂的病例中约占13%),甚至因脾破裂合并腹腔内大出血而致死。脾脏中度肿大,切面呈均质性,坚实,红色,部分可呈结节状,但不形成肿块。肿瘤细胞主要侵犯红髓,浸润脾窦和脾索,可呈单行列兵样排列方式浸润,进一步侵犯可累及白髓,破坏脾脏正常结构。可伴有纤维增生分隔成多结节状外观。

五、非造血系统肿瘤和其他

1. 血管肿瘤(vascular tumors) 脾脏最常见的非造血系肿瘤,有血管瘤、淋巴管瘤、窦岸细胞血管瘤和血管肉瘤。其他少见的有卡波西肉瘤、血管外周细胞瘤和血管内皮细胞瘤等。

血管瘤(hemangioma)多为局灶性,大小在2cm以内,多偶然发现,但有时可有出血和脾功能亢进症状。脾脏病变有时可为全身血管瘤病的一部分,呈弥漫性累及脾脏红髓,可有海绵状和毛细血管瘤形式。脾脏淋巴管瘤常为播散性淋巴管瘤病的一部分,管腔中包含蛋白性物质而非红细胞,内皮可形成小乳头状突起。

窦岸细胞血管瘤(littoral cell angioma)是新近描述的脾脏良性血管肿瘤,由相似于脾窦的交错血管网组成,并有乳头状突起和囊腔。内皮细胞常游离进入管腔,并且有显著的噬血。被覆细胞表达Ⅷ因子相关抗原和CD31,但不表达CD34,另外表达如CD68等组织细胞标记。

脾脏血管肉瘤(angiosarcoma)少见,转移率高,最主要的表现为脾脏破裂。在红髓形成大型出血性肿瘤结节或肿块,或弥漫性海绵状血管网,被覆以不典型的、出芽状的内皮细胞。各种血



管内皮抗原标记阳性,偶尔 CD34、CD8 阳性。

杆菌性血管瘤病(bacillary angiomatosis)是一种血管增生性疾病,常伴有免疫功能低下,尤其是 AIDS 患者的皮肤和淋巴结,脾脏可受累,由立克次体样微生物 *Rochalimaea henselae* 引起。脾脏可表现组织细胞样的内皮细胞增生,形成血管网,并存在 Warthin-Starry 染色阳性的颗粒状物质,后者经电镜证实为杆菌性微生物。

2. 非血管源性肿瘤 脾脏原发性非血管源性肿瘤非常少见,其中报道最多的是恶性纤维组织细胞瘤,也可发生平滑肌性肿瘤。

3. 炎性假瘤(inflammatory pseudotumor) 少见,累及脾脏红髓并形成明显肿块。病变表现为淋巴细胞、成片的浆细胞浸润,伴有不同程度致密的纤维组织增生。这些形态学特征与其他部位者相似。

报道 AIDS 患者脾脏的梭形细胞良性肿瘤,称为分枝杆菌梭形细胞假瘤,其大量梭形细胞在红髓形成结节。这些梭形细胞为组织细胞,胞质中含有大量抗酸杆菌。

炎性肌成纤维细胞肿瘤是近年来明确的成纤维细胞和肌成纤维细胞增生,伴有炎症性背景的低度恶性肿瘤,过去也包含在炎性假瘤中,可发生于脾脏。

4. 转移瘤(metastatic tumors) 少见。报道有乳腺癌、肺癌和黑色素瘤等,常在尸体解剖发现,偶尔可在临床发现脾肿大。脾脏转移瘤可在红髓形成弥漫性或结节性浸润方式。

第三节 骨 髓

一、总 论

(一) 骨髓活检的意义

骨髓活检是近二十多年来发展起来的新兴病理学分支,随着骨髓活检针(tryphin)技术的进步、高质量标本获取和丰富诊断经验的积累,骨髓活检病理学发展在血液病诊断中获得了其他检查手段不可替代的价值,成为造血系统疾病诊断的常规手段。与传统细胞学比较,骨髓活检的优势有:骨髓增生极度低下、极度增高及纤维化时引起骨髓干抽,此时仅能采取活检手段;能全面衡量造血组织增生程度、分布、非造血成分增生情况;更早预示疾病的演变、发展趋势;造血系疾病以外其他疾病的诊断价值。

骨髓活检的指征:

1. 原因不明的血细胞减少。
2. 疑为淋巴瘤、白血病、骨髓增生性疾病、骨髓异常综合征、淋巴增生性疾病、浆细胞疾病、转移瘤。
3. 肿瘤性病变的化疗和复发监测。
4. 疑为感染性疾病,尤其是肉芽肿性疾病和不明原因的发热。
5. 疑为沉积性疾病、代谢性疾病、骨髓纤维化。
6. 骨髓移植受体情况分析。
7. 获得性免疫缺陷综合征时血细胞减少、感染和恶性病变判断。

(二) 骨髓活检病理方法学

穿刺组织有效量是正确诊断的基础,tryphin 技术能获取 2cm×0.2cm 充足的组织,一般认为至少 5 个以上骨髓小腔能达到观察的客观性;要固定后脱钙并不应过度脱钙;由于骨髓组织细胞学上的复杂性,传统采用塑料包埋切片能清晰显示细胞结构,但目前石蜡切片技术的进步、免疫组织化学的应用等,石蜡技术 HE 染色已经替代塑料包埋技术。Giemsa 染色有助于原始红细胞、原始粒细胞的鉴别,以及淋巴细胞的识别;网织纤维可显示骨髓间质破坏、网织纤维增生程



度;铁染色可用以评估骨髓铁储备。目前免疫组织化学染色已广泛用于石蜡包埋骨髓活检,适当的脱钙处理不会影响染色效果。

(三) 骨髓组织学

1. 骨髓是人体最大的器官(1600~3700g),是骨松质骨小梁间充填的腔间组织;分为红、黄骨髓,造血功能主要是由红骨髓完成。

2. 骨髓的年龄变化 新生儿全身都是红骨髓,出生始黄骨髓从周围向心性发展,18岁时几乎所有的肢体骨髓腔中均为黄骨髓,仅在关节周残存局灶红骨髓,躯干骨和脊椎骨则终生保持红骨髓。红骨髓中造血成分每10岁降低10%。

3. 骨髓组织学 红骨髓由网状细胞、脂肪细胞、成纤维细胞及其纤维、血窦及血管网构成造血支架组织,细胞成分包括造血成分和非造血细胞成分。

(1) 造血成分:包括两种细胞系列,即髓细胞和淋巴细胞。骨髓多能干细胞为其共同祖先。髓细胞四个分化系列有粒细胞、单核细胞、红细胞和巨核细胞系。

粒细胞及单核细胞:其早期前体细胞(原始粒细胞、早幼粒细胞和中幼粒细胞)位于骨小梁旁和血管周,经历2~3天增殖并成熟。进一步分化成熟为晚幼、杆状核和分叶核粒细胞,经历5~7天,单向形式移动入血并进入组织。单核细胞的发生与粒细胞关系密切,但成熟标志不明显。

红细胞:成熟过程中个体逐渐变小,血红蛋白逐渐丰富。早期前体细胞呈岛状散布于血管周。细胞脱核后在骨髓中经过2~3天胞质进一步成熟。

巨核细胞:单个散在分布于骨髓中,随着成熟个体逐渐变大,核分叶增多。

骨髓为淋巴细胞发育和免疫反应提供环境,但淋巴细胞的发育成熟在骨髓外淋巴器官完成,胸腺是T细胞的发育器官。淋巴前体细胞和成熟小淋巴细胞约占骨髓细胞的10%,浆细胞占1%~2%,常位于血管周。

(2) 非造血细胞:正常时少量存在,并随年龄增加。活检切片可见骨母细胞和破骨细胞沿骨小梁内表面排列,而涂片则不易见到。肥大细胞定位于骨内膜细胞附近和血管周,占很小比例。

骨髓铁储:机体铁代谢包括血清铁、铁吸收和骨髓铁储备三个水平,三者密切关联。骨髓巨噬细胞内含铁血黄素是骨髓铁储的反映。

(四) 骨髓活检观察及报告内容

包括观察和描述细胞增生程度、粒红比[(1.5~3):1],以及各系增生、成熟及分布情况,间质增生和破坏情况,非造血细胞情况等。细胞增生程度以活检切片对骨髓细胞增生程度的估计最为准确,以造血成分与脂肪的比例为指标,正常成年人(30~70岁)两者各占40%~60%。骨髓细胞增生程度对疾病诊断处理有重要作用。

增生低下(hypocellular):造血成分低于正常,占20%~40%。

增生正常(normalcellular):造血成分占40%~60%。

增生活跃(hypercellular):造血成分高于60%。

二、骨髓活检常见的非肿瘤性病变

(一) 再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia)为多种原因所致骨髓造血功能障碍的血液病。可分为原发性和继发性,临床分为急性和慢性。表现为外周血全血细胞减少,骨髓增生低下。

【诊断要点】骨髓增生低下或明显低下,脂肪组织增加;红、粒系多为晚幼阶段,原始少见;巨核细胞消失;慢性者非造血成分增生(图22-26)。增生低下可以是许多血液病的骨髓现象,因此诊断再生障碍性贫血应慎重,首先要注意除外其他疾病,如难治性贫血、低增生性白血病等。

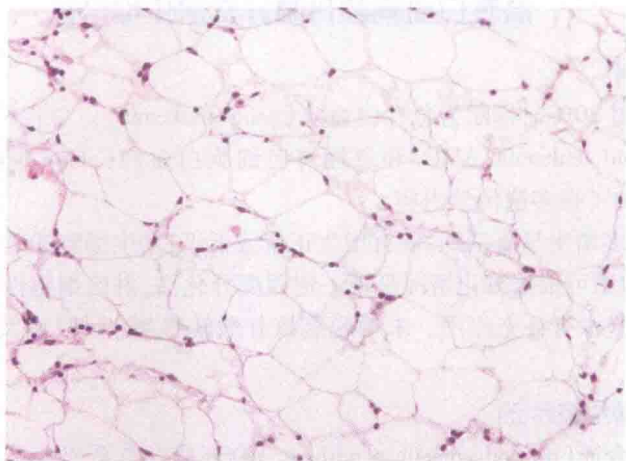


图 22-26 再生障碍性贫血

骨髓增生极度低下,呈现“一片荒凉”景象,以脂肪细胞为主,仅见极少数造血细胞成分,未见巨核细胞

(二) 巨幼细胞性贫血

巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)由各种原因引起 B_{12} 或叶酸缺乏、DNA 合成障碍所致。外周血一系或多系细胞减少,并出现大卵圆红细胞;骨髓异常造血,表现为巨幼红或巨幼粒细胞增生。

【诊断要点】骨髓增生活跃,红系增生占优势;相对于成熟细胞,粒、红系幼稚细胞的比例相对增加;红系出现巨幼细胞,个体大,核呈原始状态;粒系可见巨大杆状核细胞(图 22-27)。与骨髓增生异常综合征鉴别应结合临床表现,测定 B_{12} 和叶酸水平。

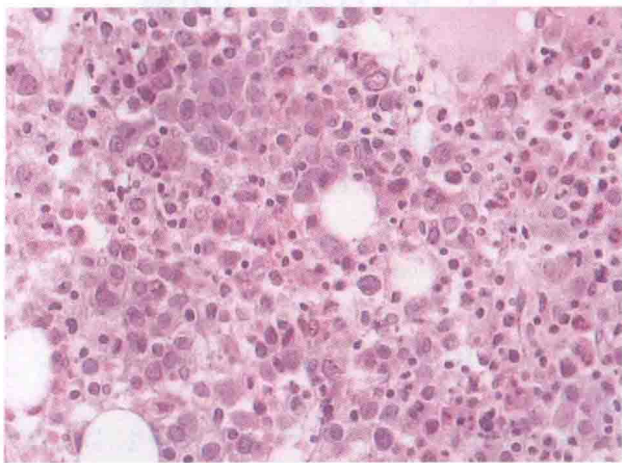


图 22-27 巨幼红细胞贫血

巨幼红细胞成片增生,胞体大,核呈原始状态

(三) 类白血病反应

类白血病反应(leukemoid reaction)由多种原因致骨髓幼稚细胞极度增生活跃并左移,临床上外周血白细胞计数大于 $5 \times 10^9/L$,出现幼稚细胞。

【诊断要点】骨髓增生明显活跃;粒系增生占优势,幼稚细胞相对增多。应与慢性粒细胞性白血病鉴别:慢粒增生主要沿骨小梁旁区,嗜酸性粒细胞和巨核细胞常明显增生,有形态改变,网状纤维明显增生,脂肪间质破坏严重,Ph 染色体阳性。



三、急性白血病和骨髓异常增生综合征

(一) 急性白血病

骨髓原始细胞超过 30% 时诊断为急性白血病 (acute leukemia)。急性白血病分为急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 和急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)。WHO 分类增加了很多遗传学内容。

【诊断要点】骨髓多增生显著活跃, 偶有增生正常或低下; 增生细胞缺乏正常分布和成熟谱, 呈相对均一性, 髓细胞系可根据分化情况呈现一定程度分化谱, 淋巴细胞性则常更具均一性; 免疫组化染色对流式细胞术有补充作用。末端脱氧核苷酸转移酶 (TdT) 以及抗 T/B 细胞抗体能确定 ALL。

(二) 骨髓异常增生综合征

骨髓异常增生综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是以单系或多系造血细胞异常增生、外周血低下、无效性造血、伴有不同程度母细胞增生的一组克隆性干细胞疾病。20% ~ 30% 的患者最终发展为急性白血病。大多累及 50 岁以上人群, 但也可发生于青年人, 甚至儿童。

【诊断要点】增生活跃, 也可增生正常或增生低下; 红系增生常见; 一系或多系细胞异常; 红系: 巨幼变, 核形不整, 胞质空泡变, 成熟停滞 (原始或早中幼阶段细胞成片增生, 即 hot point 现象); 粒系: 核不分叶, 胞质低颗粒化, 核质发育不同步; 巨核系: 各种形态巨核细胞, 小巨核有一定意义, 核不分叶或分离核; 幼稚前体细胞异常定位 (ALIP): 粒系原始细胞和早幼粒细胞增生, 并呈小灶性分布于离开骨小梁的髓腔中, 是 MDS 诊断的有力证据, 白血病转化的前兆。

【鉴别诊断】任何不明原因的贫血、白细胞减少和 (或) 血小板减少, 尤其在老年患者, 临床都可考虑 MDS 的诊断, 但是只有具有可靠的形态学异常增生的证据时方可确诊。应排除引起血细胞减少的所有其他疾病。

四、慢性骨髓增生性肿瘤

慢性骨髓增生性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPNs) 是一组发生于造血干细胞的克隆性增生性疾病, 主要包括慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症。新的 WHO 分类增加几种类型。它们具有共同特征: 脾肿大, 外周血细胞数目增多; 骨髓一系或多系极度增生活跃; 巨核系增生, 骨髓纤维化; 可出现母细胞危象。

(一) 慢性粒细胞性白血病

慢性粒细胞性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 表现为骨髓增生, 以粒细胞系和巨核细胞系为著; 中性粒细胞系从原始至分叶核均可见; 嗜酸性粒细胞可明显增生; 巨核细胞可成片增生, 有形态异常, 个体常较小; 网状纤维中-重度增生 (图 22-28)。

(二) 真性红细胞增多症

真性红细胞增多症 (polycythemia vera) 表现为全细胞系增生, 以红细胞系和巨核细胞系为著; 红细胞弥漫性分布; 巨核细胞可成片增生, 个体多大型; 网状纤维中度以上增生 (图 22-29)。

(三) 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症 (essential thrombocythaemia) 表现为骨髓增生活跃或正常; 以巨核细胞系增生为著, 个体多大型; 网状纤维常轻度增生。

(四) 慢性原发性骨髓纤维化

慢性原发性骨髓纤维化 (chronic primary myelofibrosis) 以全骨髓病、骨髓纤维化、髓外造血和脾肿大为特征。骨髓活检表现为三种形式, 代表疾病的进展期:

细胞期: 细胞增生活跃, 尤其是巨核细胞和粒细胞 (图 22-30)。巨核细胞呈大小不等形态异常片状增生, 网状纤维增多。

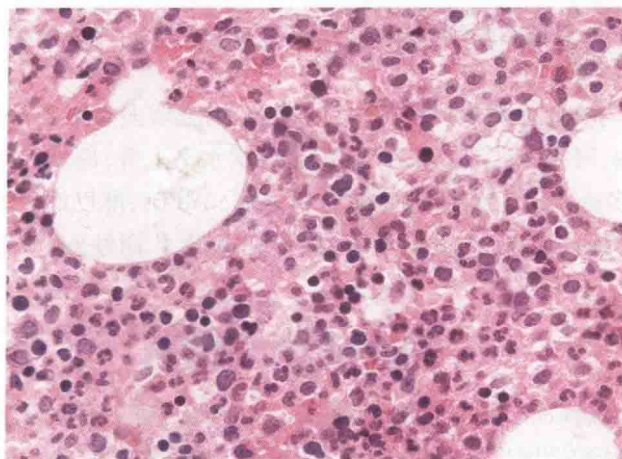


图 22-28 慢性粒细胞性白血病

骨髓增生明显活跃,粒系高度增生,主要为不同成熟阶段的中性粒细胞及嗜酸性粒细胞

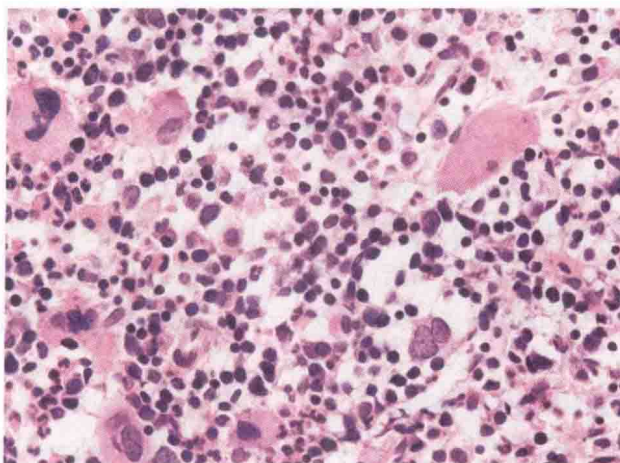


图 22-29 真性红细胞增多症

骨髓增生高度活跃,三系增生,以幼稚红系细胞及巨核细胞增生为主,巨核细胞发育异常

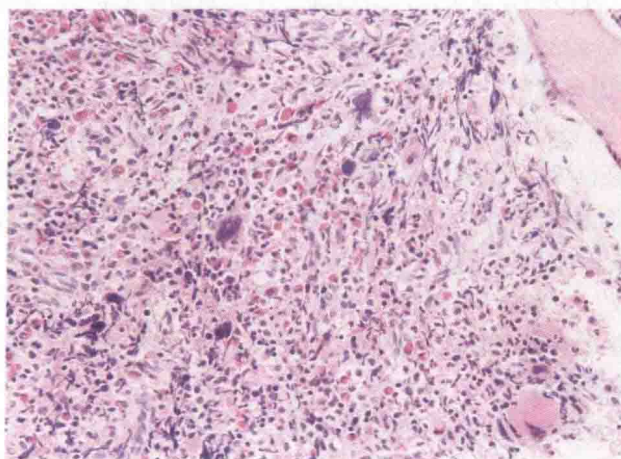


图 22-30 原发性骨髓纤维化

纤维化前期:骨髓增生高度活跃,以粒系及异型巨核系增生为主



胶原期:造血细胞减少,网状纤维明显增生并出现胶原化。

骨/骨髓纤维化期:造血细胞明显减少,纤维组织明显增生。骨小梁增生,骨髓小腔被宽广不规则、编织状骨小梁占据。

【鉴别诊断】CML 与类白血病反应;PV 与继发性红细胞增多症鉴别,后者增生程度常低于 PV,巨核细胞不受影响,网状纤维不增加,红细胞生成素水平上升;原发性骨髓纤维化与继发性骨髓纤维化鉴别。很多造血系统疾病(毛细胞性白血病、cMPDs、淋巴瘤、MDS)和非造血系统疾病(转移癌、骨髓炎性疾病、放射性和化学性暴露、肾脏疾病、代谢性疾病)等可引起继发性骨髓纤维化,应除外。

五、慢性淋巴增生性疾病

慢性淋巴增生性疾病(chronic lymphoproliferative disease)是一组原发于髓内或外周累及骨髓的 T 或 B 淋巴细胞肿瘤性增生性疾病,肿瘤细胞多成熟并呈惰性生长。主要包括慢性淋巴细胞白血病、前淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤、恶性淋巴瘤累及骨髓、多发性骨髓瘤、Sezary 综合征等。这些疾病的主要内容已在本章第一节中讨论。各种疾病的骨髓浸润式一般表现为 4 种:①间质浸润:脂肪空泡仍保存;②结节性浸润:骨小梁旁结节和游离结节;③混合性浸润:间质浸润+结节性;④弥漫性浸润。骨髓活检的价值可高于涂片,活检材料还可行相应免疫标记,甚至分子遗传学分析。

六、浆细胞增生性疾病

免疫分泌性疾病的特征为单克隆性免疫球蛋白或其多肽亚单位分泌细胞增生,这些细胞包括浆细胞和一些 B 淋巴细胞,患者血清和尿中可发现这些单克隆蛋白(M 蛋白)。这些疾病类型不同,其临床表现、形态学特征和单克隆蛋白有所不同。非肿瘤性浆细胞疾病还有意义不能确定的 γ -球蛋白病、反应性浆细胞增多、多中心性 Castleman 病等。多数浆细胞疾病病变均累及骨髓。

(一) 浆细胞骨髓瘤/多发性骨髓瘤

浆细胞骨髓瘤/多发性骨髓瘤(plasma cell myeloma/multiple myeloma)时常行多项分析:血清和尿蛋白电泳及蛋白定量、蛋白免疫固定或免疫电泳、放射性骨扫描及骨髓病理学检查。骨髓病理学为常规检查,以确诊和估计病变程度。除骨髓外,肿瘤还可侵犯肝、脾、淋巴结和肾脏等。

【诊断要点】①骨髓可正常、轻度至高度增生;骨髓浸润方式与疾病病程相关,骨髓瘤具有从早期阶段间质性和局灶性浸润发展为进展阶段弥漫性浸润的典型过程;肿瘤细胞形态从正常至原始浆母细胞不等;少数病例骨髓纤维组织增生,严重弥漫骨髓受累时可有明显纤维化。②免疫组织化学:常用 B 细胞标记(CD19、CD20、CD22)并不标记浆细胞。CD79a 是最为广谱的 B 细胞标记,其染色定位于胞质,可用于浆细胞瘤染色。CD138 抗体可染色正常和肿瘤性浆细胞。轻链蛋白 κ 和 λ 抗体染色可用于估计增生浆细胞的量,区别反应性和肿瘤性增生。

【鉴别诊断】涂片诊断骨髓瘤肿瘤细胞的下限值为 10%。涂片和活检切片时浆细胞增生的量可不一致。有相当病例涂片骨髓浆细胞在 10% 以下,但活检浆细胞则呈片灶性增生浸润;反应性浆细胞增生见下文。骨髓涂片浆细胞比值可超过 10%。可通过血清和尿中缺乏单克隆免疫球蛋白以及免疫组化增生浆细胞轻链蛋白 κ 和 λ 染色等与浆细胞骨髓瘤区别。

(二) 浆细胞骨髓瘤亚型

虽然少见,但为浆细胞骨髓瘤的重要临床亚型。

1. 浆细胞白血病 外周血浆细胞数量占白细胞总数的 20% 以上,或者绝对值超过 $2.0 \times 10^9/L$;骨髓常呈高度增生,肿瘤性浆细胞弥漫性浸润;患者化疗反应不敏感。

2. 冒烟性和惰性骨髓瘤 与浆细胞骨髓瘤的诊断标准相同,但临床进展不同;前者不治疗



5 年以上疾病也常无进展;后者平均 3 年进展为典型浆细胞骨髓瘤。

3. 骨硬化性骨髓瘤 以浆细胞瘤伴有单发或多发硬化性骨病变为特征;常伴发 POEMS 临床表现。

4. 分泌性骨髓瘤 血清和尿中无单克隆蛋白,但多数情况下免疫组化染色肿瘤细胞胞质内仍能发现 κ 或 λ 轻链蛋白。

(三) 浆细胞瘤

浆细胞瘤(plasmacytoma)包括孤立性骨浆细胞瘤和孤立性髓外浆细胞瘤。

1. 孤立性骨浆细胞瘤(solitary plasmacytoma of bone) 最常累及脊柱、骨盆和股骨的单骨病变;一般在 2~10 年进展为多发性骨髓瘤。

2. 孤立性髓外浆细胞瘤(solitary extramedullary plasmacytoma) 最常见于上呼吸道黏膜,也可发生于胃肠道、淋巴结、中枢神经系统、膀胱、涎腺、乳腺等部位;易进展为多发性骨髓瘤;肿瘤性浆细胞以近成熟者多见。

(四) Waldenstrom 巨球蛋白血症

Waldenstrom 巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)为 IgM 单克隆 γ -球蛋白病,是与淋巴浆细胞性淋巴瘤(免疫细胞瘤)有关的临床综合征,而非一种特殊的病理学诊断。由于肿瘤广泛浸润骨髓、淋巴结和脾,或循环血 IgM 增加导致血黏稠度增加和组织中 IgM 沉积而致复杂的临床表现。

(五) 重链病

重链病(heavy chain disease)是一组与淋巴增生性疾病有关的临床综合征,其单克隆球蛋白产物由重链组成,无轻链。 γ 链病部分伴发淋巴浆细胞性淋巴瘤,此时大多数伴有骨髓浸润,少数为 CLL 或大细胞性淋巴瘤,一些病例无淋巴增生性疾病的证据; μ 链病患者大多有长期 CLL 病史,骨髓中常有空泡状浆细胞浸润,偶为淋巴瘤、骨髓瘤等; α 链病主要伴发胃肠道的黏膜相关淋巴组织型边缘带 B 细胞淋巴瘤。

(六) 免疫球蛋白沉积病

免疫球蛋白沉积病(immunoglobulin deposition disease)是以球蛋白在内脏和软组织沉积为特征的浆细胞恶性疾病。

1. 原发性淀粉样变性 多数是由浆细胞骨髓瘤引起,其余缺乏浆细胞骨髓瘤的诊断标准,但骨髓中存在中等量单克隆浆细胞增生;肿瘤细胞产生免疫球蛋白轻链组成的原纤维淀粉样蛋白(AL 型淀粉样物)沉积于骨髓、皮下和肠道血管周和血管壁外,形成均质不定形的嗜酸性物质;刚果红染色在偏振光显微镜下呈特征性苹果绿双折光。抗淀粉样原纤维抗体的免疫组化技术可确定为原发性。

2. 系统性轻链病 为刚果红阴性单克隆免疫球蛋白轻链沉积,80% 病例为 κ 轻链,多数病例有单克隆 γ -球蛋白病,伴有或不伴有骨髓瘤,肾小球常严重受累。

(七) 意义不能确定的 γ -球蛋白病

指患者有单克隆蛋白,但无骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变性或淋巴增生性疾病等;骨髓涂片浆细胞比例为 1%~10%。浆细胞形态一般正常,但可有胞质包涵体,易见核仁。活检骨髓正常增生,浆细胞散在分布或集中围绕血管。

(八) 反应性浆细胞增生

严重病毒性或其他感染、自身免疫性疾病、药物反应和恶性肿瘤等可引起浆细胞反应为主的类白血病反应;骨髓活检可见形态正常的浆细胞增生,可有胞质包涵体。灶性或沿血管分布。

(九) 多中心性 Castleman 病

见本章第一节淋巴结。



七、肥大细胞增生症

肥大细胞衍生于骨髓造血干细胞,主要分布于皮肤黏膜固有层和一些器官的被膜等结缔组织中。体积为 $20 \sim 30\mu\text{m}$, 圆或卵圆形,核小位于中央,细胞质充满异染性颗粒;免疫标记 vimentin、LCA、lysozyme、CD68、CD117、 α_1 -antitrypsin 阳性。而 MPO、CD14、CD15、B 和 T 细胞标记阴性。

肥大细胞增生症(mastocytosis)的临床表现和疾病转归多样化,从仅累及皮肤并可自然消退的皮肤肥大细胞增生症,到具有多系统侵犯和高度侵袭性的系统性病变。

【诊断要点】常多呈灶性分布,少数呈弥漫性分布。细胞形态从成熟至幼稚或异形不等。局限性疾病细胞多成熟和近成熟,呈圆形或长形,缺乏核分裂象。系统性疾病时细胞不成熟;病灶中常伴有淋巴细胞和嗜酸性粒细胞增生;常伴中至重度骨髓纤维化(图 22-31)。



图 22-31 肥大细胞增生症

骨髓内肿瘤性肥大细胞弥漫性增生,胞体呈梭形,具有梭形、卵圆形或分叶状核,胞质内颗粒较正常肥大细胞的颗粒少或无颗粒

八、组织细胞和树突细胞增生性疾病

是造血系统的少见疾病,衍生于正常吞噬细胞及其附属细胞,其主要功能为抗原处理和抗原呈递。该类细胞衍生于共同的骨髓前体细胞,在免疫表型上与淋巴细胞表达一些共同抗原(如 CD4、CD11、CD14、CD15、CD43、CD68 等),但迄今仍未发现其特征性标志,同时不发生免疫基因重排,因此至今在其肿瘤诊断上无法发现克隆性增生标志。迄今为止有关分类学仍未完善。

(李 挺)

第二十三章 软组织疾病

软组织肿瘤是病理诊断中的难点,除脂肪瘤外,均较为少见,而且种类繁多,加上假肉瘤性病变和中间型肿瘤的存在,使得诊断更加困难。本章重点讲述软组织肿瘤中较为常见的疾病。

第一节 成纤维细胞/肌成纤维细胞肿瘤

一、良性肿瘤/瘤样病变

(一) 结节性筋膜炎

结节性筋膜炎(nodular fasciitis)又称为假肉瘤性筋膜炎,良性,局部手术切除治疗有效,复发率低(1%~2%),偶有病变自行消退的报道。本病多见于成年人,20~40岁最常见;好发于上肢前臂,其次为头、颈部、躯干,下肢、手、足较为少见;偶见于口腔、关节腔内。病变多发生于浅筋膜,依其浸润深度不同,可分为皮下型、筋膜型、肌内型;少见侵犯特殊脏器,如头颅型筋膜炎(主要见于1岁以内的儿童,发生于头颅,并常侵及颅骨)、血管内型筋膜炎(累及中、小动静脉,有时为单个结节全部或部分突入血管腔内形成瘤栓样改变,有时为多结节、丛状或蛇状,常有较多巨细胞,本型预后很好,与其他各型无差别)。

【诊断要点】①肿物近期迅速生长的临床病史(3个月,多为1~2周),半数患者伴有酸胀、微痛或触痛;②肉眼为单个圆形或卵圆形的结节,与周围组织境界不清,无包膜,平均直径不超过2cm,偶尔为多发性结节;③光镜下丰富的梭形(肌)成纤维细胞短束状、半车轮状或“S”形排列,瘤细胞增生活跃,核肥胖淡染,可见明显小核仁,核分裂象易见,但无病理性核分裂(图23-1);④细胞间常有微囊状裂隙,其内常见外渗的红细胞;⑤间质因疾病的时期不同,变化多样,早期常伴疏松的黏液样背景,中期炎症细胞及血管肉芽增生,晚期胶原纤维瘢痕样硬化,故依其病

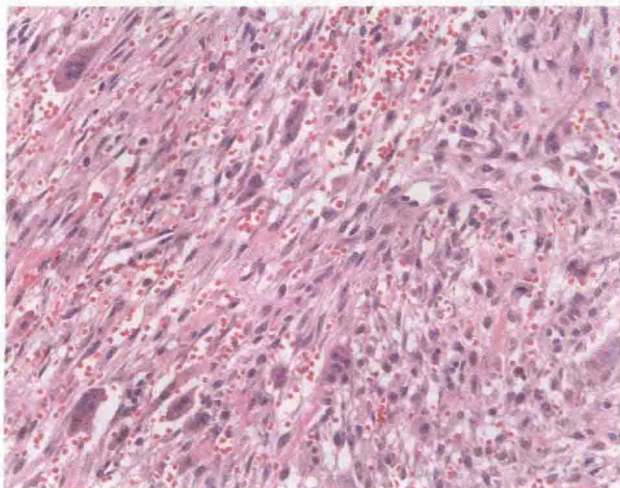


图 23-1 结节性筋膜炎

稀疏黏液样的背景中,肥胖的梭形肌成纤维细胞短束状排列,可见核分裂象,间质有外渗的红细胞及散在的破骨样多核巨细胞



程的进展及病理形态特点,可分为黏液型、肉芽肿型、纤维瘤型;⑥间质偶见破骨细胞型的多核巨细胞、钙化或骨化;⑦免疫组化梭形细胞表达 vimentin、SMA,不表达 CD34、S-100、h-caldesmon。

【鉴别诊断】主要需与梭形细胞肉瘤鉴别,如纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性未分化肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤、黏液型脂肪肉瘤等,这些真性肉瘤的瘤细胞都有明确的异型性,核质比高,可见病理性核分裂;其他还需要与发生于比较浅表部位的皮肤纤维组织细胞瘤、皮肤黏液瘤、神经纤维瘤等鉴别。

(二) 增生性肌炎

增生性肌炎(proliferative myositis)发生于肌肉内,生长快,几天内病变可扩大1倍。从发病到手术切除,一般不超过3周。症状不明显,多数病例于触摸时发现结节或肿块。发病年龄比结节性筋膜炎大,常见于40~50岁,男女无明显差别。好发于躯干肌肉和肩胛带区,偶见于大腿肌群。与增生性筋膜炎相似,切除后罕见复发。

【诊断要点】①肉眼观肿块边缘不清,切面灰色瘢痕样硬结,大多位于肌膜下;②光镜下病变由增生的(肌)成纤维细胞和嗜碱性巨细胞组成;③(肌)成纤维细胞呈梭形、蝌蚪样或不规则形;④嗜碱性巨细胞体积偏大,胞质丰富嗜碱,核空泡状,核仁明显,外观酷似神经节细胞或横纹肌母细胞,但其本质仍是(肌)成纤维细胞;⑤核分裂象易见,但无病理性核分裂;⑥间质黏液样或胶原样;⑦病变内残存的萎缩的横纹肌细胞散布于增生的纤维组织间,低倍镜下呈棋盘样;⑧免疫组化梭形细胞表达 vimentin、SMA,不表达 desmin、myogenin。

【鉴别诊断】注意不要将神经节细胞样的嗜碱性巨细胞视为恶性细胞,误诊为横纹肌肉瘤、恶性外周神经外胚叶瘤或恶性蛛网瘤,其他还需与结节性筋膜炎、骨化性肌炎等鉴别。

二、纤维瘤病

纤维瘤病(fibromatosis)又称为纤维组织瘤样增生、侵袭性纤维瘤病。它包括了一组相关的疾病。据年龄、部位、病因的不同,可分为多种亚型。按年龄可分为:①幼年性纤维瘤病,包括颈纤维瘤病(先天性斜颈)、婴幼儿指(趾)纤维瘤病、幼年性透明纤维瘤病;②成人性纤维瘤病:包括掌(跖)纤维瘤病、阴茎纤维瘤病、颈项型纤维瘤、Gardner 纤维瘤、腹壁纤维瘤病、腹壁外纤维瘤病、腹腔内和肠系膜纤维瘤病。按部位可分为浅表性纤维瘤病[如指(趾)、掌(跖)、阴茎纤维瘤病等]和深在性纤维瘤病(如腹壁、腹外和腹腔内纤维瘤病等)。按特殊原因引起的纤维瘤病,可有瘢痕性纤维瘤病(瘢痕疙瘩)和放射性纤维瘤病。不同类型的纤维瘤病形态学上都是由增生的成纤维细胞、肌成纤维细胞和胶原纤维构成,不同的是梭形细胞和胶原纤维在比例上有所差异,或伴有一些特殊的临床及组织学表现,其生物学行为也有所不同,下面分述几种较多见的亚型。

(一) 颈纤维瘤病

主要发生于新生儿(2~4周)颈部,男多于女,右侧多见,40%~50%伴有不正常分娩,如臀产、钳产史;病变早期肿块生长迅速,经数周或数月后生长变缓,甚或停止生长,患儿在早期或晚期出现斜颈,故又名先天性斜颈。生物学行为良性,早期被动牵引和物理治疗可使肿块消退,1岁以上患儿可手术治疗,切除后无复发。

【诊断要点】①肿块位于胸锁乳突肌远端,质硬,可水平移动,不侵犯表面皮肤,平均直径1~2cm;②镜下见部分胸锁乳突肌被弥漫增生的成纤维细胞取代,增生的成纤维细胞和残余的横纹肌纤维均匀混杂;③病变早期,成纤维细胞丰富,间质黏液样或胶原样背景,病变晚期细胞成分较少,间质瘢痕样;④残余的横纹肌细胞萎缩退变,横纹消失,部分核深染畸形。

(二) 掌跖纤维瘤病

累及掌腱膜(又称杜氏病)或趾腱膜(又称利氏病),约50%为双侧性;掌纤维瘤病主要见于中老年人,常侵犯第四、五指掌的尺侧,引起手指屈曲挛缩,导致手功能障碍;跖纤维瘤病发病年龄较轻,少部分病例可见于新生儿和婴幼儿,常发生在足底中央部,很少累及足趾,一般不引起



功能障碍,但有烧灼感和行走疼痛。生物学行为中间型,累及双侧多发性者、有家族史患者及出现手术后神经纤维瘤的患者易局部复发。

【诊断要点】①肉眼观肿物无包膜,坚实而不规则,大小为数毫米至数厘米,常混有皮下脂肪组织;②镜下,早期富于细胞的(肌)成纤维细胞增生,形成一个或多个结节,瘤细胞肥胖,无明显异型性,可见少量核分裂,胶原纤维少,基质黏液样;③随着病变进展,成纤维细胞增殖活性下降,细胞变细长,量减少,致密胶原纤维增加,晚期表现为类似肌腱的致密纤维胶原组织或玻璃样变结节;④肿瘤发生于浅表腱膜,可延伸并取代其上的皮下脂肪,但不侵袭下方肌肉。

(三) 韧带样型纤维瘤病

韧带样型纤维瘤病又称侵袭性纤维瘤病、肌肉腱膜纤维瘤病、韧带样肿瘤,主要累及深部软组织,包括腹壁纤维瘤病(好发于妊娠期或产后女性腹壁肌)、腹壁外纤维瘤病(肩部、胸背、大腿、臀部等)、腹腔内纤维瘤病(肠系膜、盆腔、腹膜后);肿瘤生长缓慢,浸润周围肌肉组织,易于局部复发;腹腔内纤维瘤病患者部分伴 Gardner 综合征,同时出现肠系膜纤维瘤病、家族性腺瘤性息肉病、多发性骨瘤、皮肤囊肿等。肿瘤生物学行为中间型,易复发。

【诊断要点】①肉眼观肿物多位于肌肉内,边界不清,质硬韧,有时有砂粒感,切面灰白,编织状,大小 5~10cm;②镜下表现为形态温和一致的成纤维细胞,间以多少不等的胶原纤维,形成平行的宽束状或不典型的车辐状结构;③梭形细胞核肥胖或细长,胞质界限不清,偶见核分裂,有时大片胶原纤维透明变性,细胞稀少,与瘢痕组织难以区别;④发生于腹腔内肠系膜的纤维瘤病常伴间质黏液变性,间质可伴灶性淋巴细胞浸润及灶性出血;⑤肿物浸润周围肌肉组织,致受累肌肉变性、萎缩,形成多核肌巨细胞,易误为恶性病变(图 23-2)。

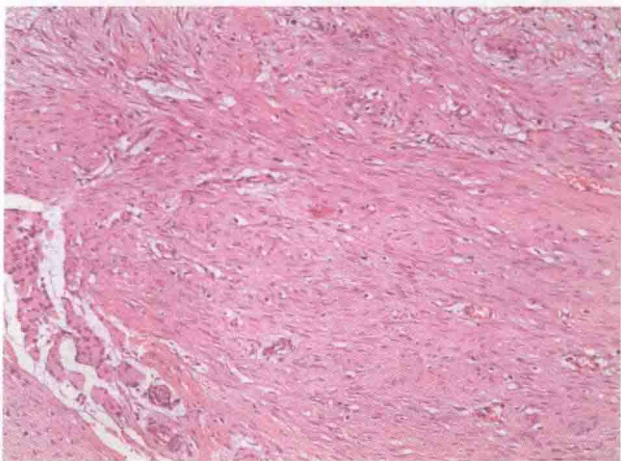


图 23-2 腹壁侵袭性纤维瘤病

平行排列的梭形瘤细胞侵袭性生长,背景伴多量胶原纤维,左下角可见周围横纹肌细胞受累,萎缩退变,形成多核肌巨细胞

【鉴别诊断】纤维瘤病在早期生长阶段富于细胞,要与纤维肉瘤鉴别,后者细胞有明显异型性,核质比高,有较多的核分裂及病理性核分裂象,常见肿瘤性坏死;晚期胶原增生为主,伴有间质玻璃样变性,要与纤维瘢痕鉴别;在侵袭性纤维瘤病中,注意不要把肿瘤周边退变的多核肌巨细胞误为异型性而过诊断为肌源性肉瘤。纤维瘤病各亚型之间形态学有相似之处,但临床特点、生物学行为有所不同,手术处理范围不尽相同,相互之间也需鉴别。

三、孤立性纤维性肿瘤

孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是一种常见的成纤维细胞性肿瘤,好发于脏层胸膜,亦可累及全身各部位的皮下或深部软组织,女性多见,发病高峰年龄 20~70 岁,以往很



多发生于胸膜外的病例被诊断为血管外皮瘤。肿瘤预后难料,归为中间型肿瘤,但多数良性病程,少数有复发或转移。

【诊断要点】①肉眼观肿瘤为卵圆形或类圆形结节,境界清楚,有完整包膜或纤维性假包膜,平均直径5~8cm;切面灰白,质韧,可伴黏液变区域或出血、坏死区。②镜下典型的结构是“无结构样”结构,瘤细胞稀疏区与密集区交替分布,间隔以瘢痕样透明变性的胶原纤维;瘤细胞短梭形或卵圆形,胞质稀少,界限不清,核染色质均匀;除“无结构样”结构外,瘤细胞可排列呈席纹状、条束状、波浪状、栅栏状,灶性区可出现上皮样小圆形细胞簇或条索;间质富于鹿角形分支的血管(又称血管外皮瘤样血管),可伴黏液变性及肥大细胞浸润(图23-3)。③部分病例肿瘤内出现成熟的脂肪组织,又称脂肪瘤性血管外皮瘤。④发生于眼眶周围的病例常出现畸形的瘤巨细胞(实质为成纤维细胞),伴假血管样腔隙,又称巨细胞血管母细胞瘤。⑤约10%的病例,肿瘤形态表现出明显异型性,核分裂 ≥ 4 个/HPF,可见肿瘤性坏死及浸润周围组织生长,诊断为恶性孤立性纤维性肿瘤。⑥免疫组化肿瘤细胞表达CD34、BCL-2、波形蛋白。

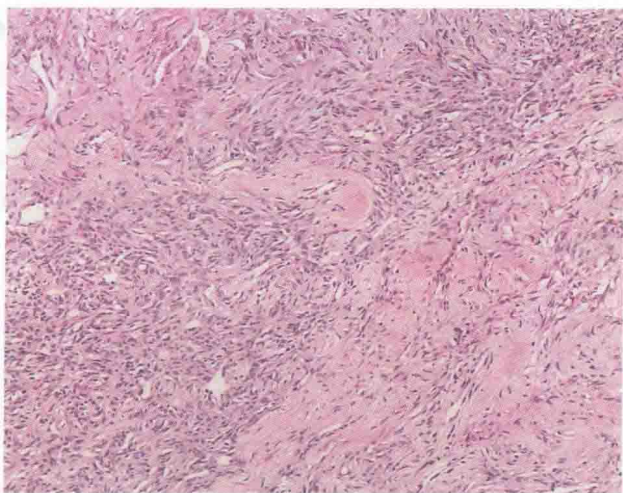


图23-3 孤立性纤维性肿瘤

肿瘤内细胞稀疏区与密集区交替分布,间隔以瘢痕样透明变性的胶原纤维,间质富于鹿角形分支的血管

【鉴别诊断】因其形态学无固定结构,表现较多样,鉴别诊断范围较广,需与以下肿瘤鉴别:真皮纤维瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、低度恶性肌成纤维细胞瘤、上皮样平滑肌瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、单相型滑膜肉瘤等。

四、炎性肌成纤维细胞瘤

炎性肌成纤维细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor)又称为浆细胞肉芽肿、浆细胞假瘤、炎性假瘤、网膜肠系膜黏液样错构瘤等,累及周身各处,最常见于肺、网膜、肠系膜、膀胱。儿童及青年人多见。临床及影像学可见病变浸润邻近脏器(如肝、胃、脾脏、肾脏等),易被误诊为恶性肿瘤。生物学行为潜在至低度恶性,恶性者又称炎性肌成纤维细胞肉瘤。

【诊断要点】①肉眼观肿瘤境界清楚或多结节状,切面灰白、灰褐,肉质或黏液样,大小为直径1~17cm。②镜下肿瘤由增生的梭形(肌)成纤维细胞及淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等炎症背景共同构成,组织学表现多样,可分为三种亚型:A.黏液型:似肉芽组织或结节性筋膜炎样,胖梭形肌成纤维细胞排列于疏松水肿的黏液样背景中,可见各种炎症细胞和泡沫样组织细胞浸润,可见神经节样(肌)成纤维细胞;B.梭形细胞密集型:梭形细胞密集束状、漩涡状排列,伴间质黏液样或胶原化,似纤维瘤病样、纤维组织细胞瘤样或平滑肌瘤样病变,背景见弥漫的炎症细胞浸润,淋巴浆



细胞灶性聚集,亦可见神经节样(肌)成纤维细胞(图23-4);C. 纤维型:梭形(肌)成纤维细胞减少,胶原增生伴玻璃样变性,间质淋巴细胞、浆细胞浸润,并可见局灶钙化或骨化。③免疫组化显示瘤细胞表达 vimentin、SMA、desmin,部分表达 CK、ALK、KP-1、S-100、CD117 阴性。

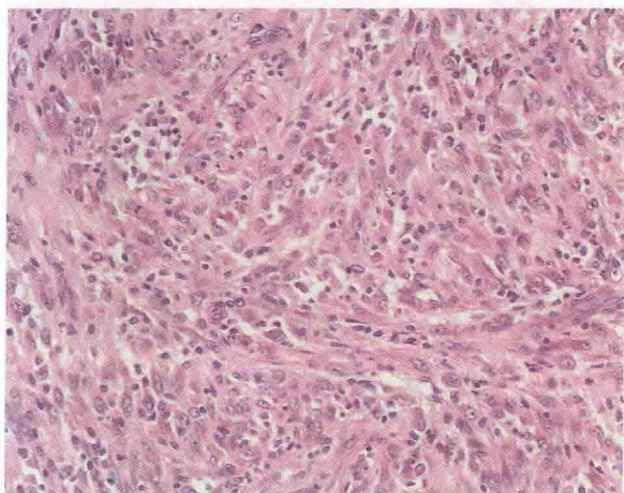


图 23-4 炎性肌成纤维细胞瘤

炎症背景中,梭形的肌成纤维细胞密集束状或漩涡状排列,瘤细胞核圆形或卵圆形,部分可见核仁

【鉴别诊断】炎性肌成纤维细胞瘤有时核分裂异常活跃,会误诊为肉瘤,加之出现神经节样细胞,核仁明显,易误为异型性,但此时瘤细胞核质比并不高,也无病理性核分裂,仍应诊断为炎性肌成纤维细胞瘤。如瘤细胞表现出明确异型,核分裂活跃,并见病理性核分裂,可诊断为炎性肌成纤维细胞肉瘤。其他还需要与胃肠道炎性纤维性息肉、特发性腹膜后纤维化、胃肠道外间质肿瘤、炎性假瘤样滤泡树突细胞肿瘤等鉴别。

五、隆突性皮肤纤维肉瘤

隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans)是一种缓慢生长但有局部侵袭性的肿瘤,常发生于躯干、四肢、头颈部的皮肤及皮下,少数侵袭肌肉;好发于中青年,偶见于儿童。有多种组织学亚型,包括经典型、色素性(又称 Bednar 瘤)、伴有肌样/肌成纤维细胞分化性、萎缩性、黏液型、颗粒细胞型、纤维肉瘤型等。部分发生于儿童的病例常见巨细胞及假血管腔隙,又称巨细胞性成纤维细胞瘤(旧称幼年性隆突性皮肤纤维肉瘤)。

【诊断要点】①肉眼观肿块境界不清,侵袭性生长,切面灰白,部分有黏滑感,大小为直径1~8cm(平均3~4cm);②镜下肿瘤位于真皮浅层,浸润性生长,侵犯皮肤附件及皮下脂肪组织,有时成熟的脂肪裹卷入肿瘤内形成“蜂窝状”结构(图23-5);③经典型瘤细胞呈特征性的席纹状或车辐状排列,高倍镜下瘤细胞梭形,轻度异型性,核分裂象少至中等(1~3个/HPF)(图23-5);④约5%的病例肿瘤内见散在分布多少不等的含黑色素的树突细胞,称色素型;⑤约5%的病例间质广泛黏液变性,瘤细胞呈梭形或星芒状漂浮于黏液背景中,经典席纹状排列不明显,背景见多量弯曲的血管,称黏液型,多见于一些复发病例;⑥另有5%~10%的病例部分区域瘤细胞异型明显,核分裂增多,瘤细胞排列成束状或鱼骨样,形似纤维肉瘤,称纤维肉瘤型;⑦免疫组化显示瘤细胞 CD34 阳性,色素型 HMB45 阳性、S-100 阴性;⑧肿瘤生物学行为中间型,切除不净易局部复发,少数可发生淋巴结或内脏转移。

【鉴别诊断】经典型需与皮肤纤维组织细胞瘤鉴别,后者虽无完整包膜,但境界相对清楚,不会形成长条索状的深入浸润及“蜂窝状脂肪”结构;黏液型需与黏液型脂肪肉瘤鉴别,后者也是广泛

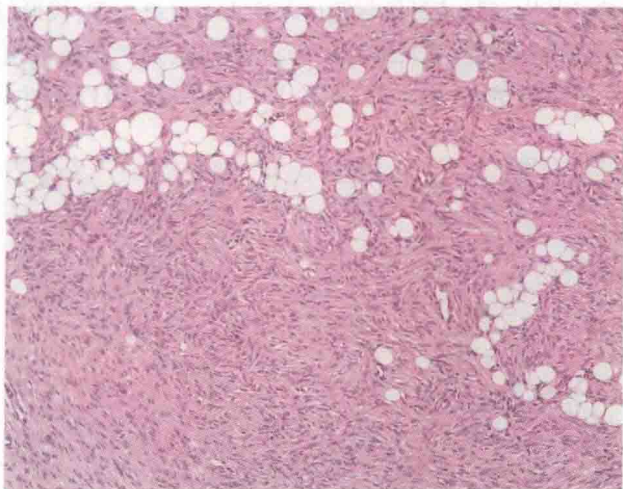


图 23-5 隆突性皮肤纤维肉瘤

短梭形瘤细胞呈特征性的席纹状或车辐状排列,侵袭裹卷周围脂肪,形成“蜂窝状”结构

黏液背景中明显的弯曲血管,但管壁薄,血管有分支,相互连接成网,并可寻见脂肪母细胞;色素型需与色素型神经纤维瘤、色素型神经鞘瘤、恶性黑色素瘤鉴别;纤维肉瘤型需与纤维肉瘤鉴别。

六、纤维肉瘤

纤维肉瘤(fibrosarcoma)是由成纤维细胞及产生的数量不等的胶原构成的恶性肿瘤,男性好发,多见于四肢、躯干、头颈的深部软组织。据发病年龄不同,分为成人型(>5岁)及婴幼儿型(0~5岁),成人型中又有特殊的形态学亚型,如黏液型纤维肉瘤、低度恶性纤维黏液性肉瘤、硬化型上皮样纤维肉瘤等。成人型早期生长缓慢,无明显临床症状,仅约1/3患者诉有痛感,常累及肌间纤维组织,可侵袭血管神经,可局部复发,也可远处转移至肺、骨。婴幼儿型纤维肉瘤约20%为先天性,一般预后好于成人型,如伴肿瘤出血、坏死、侵袭内脏器官者,预后较差。

【诊断要点】①肉眼肿块境界相对清楚,切面灰白或褐色,硬度与胶原含量有关,高级别肉瘤常伴出血、坏死。②镜下肿瘤由梭形细胞呈连绵束状结构,或出现特征性的人字形/羽毛状/鱼骨样排列,局灶亦见席纹状排列;高倍镜下瘤细胞核两端渐细,染色质深染,胞质稀少,见不同程度的核分裂(图23-6)。③低级别者胶原纤维较多,可伴间质玻璃样变性或瘢痕样硬化,嗜银染

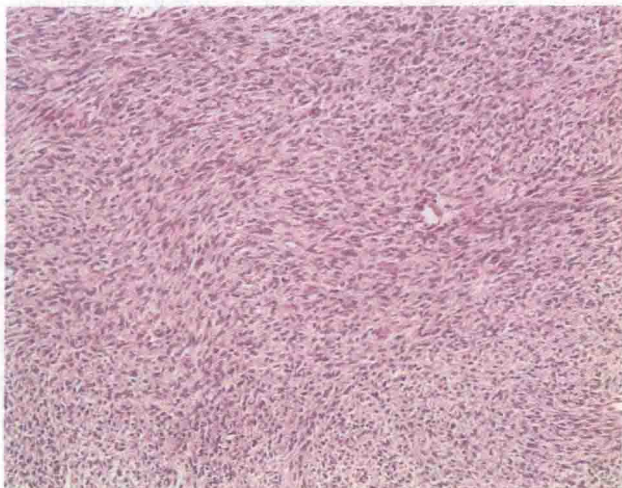


图 23-6 成人型纤维肉瘤

梭形瘤细胞呈束状或局灶席纹状排列,染色质深染,胞质稀少



色见网状纤维丰富,围绕着每个瘤细胞,出血、坏死少见。④高级别者瘤细胞核染色质更加深染,出现灶性圆形或多核巨细胞,形似未分化/不能分化的肉瘤,核分裂象及出血、坏死多见。⑤部分纤维肉瘤可发生黏液变性、骨软骨化生。⑥婴幼儿型纤维肉瘤大部分形态学与成人型相似,但常伴丰富的薄壁血管及散在淋巴细胞浸润,并有特征性染色体易位形成的 *ETV6-NTRK3* 融合基因,加之预后不同,可能是不同的疾病,应与成人型区别对待。⑦免疫组化显示瘤细胞表达 vimentin 和 I 型胶原,CK、EMA、SMA、S-100、desmin 均阴性。

【鉴别诊断】①恶性外周神经鞘膜瘤:肿瘤发生常与周围神经密切相关,常见交替分布的细胞稀疏区及密集区,部分区域可见波浪状细胞、逗点状核及厚壁血管、栅栏状或漩涡状结构等神经肿瘤的特征,免疫组化显示 S-100 阳性;②单相型滑膜肉瘤:肿瘤以纤维肉瘤样梭形细胞为主,但局灶可见呈早期上皮分化细胞,并常伴钙化、血管外皮瘤样的鹿角形血管及间质肥大细胞浸润,免疫组化显示 CK、EMA、BCL-2 阳性,并有 *SYT-SSX* 融合基因形成;③平滑肌肉瘤:瘤细胞较肥胖,胞质呈强嗜酸性,核杆状,两端较钝,免疫组化显示 desmin、SMA、actin 等肌源性标记阳性;④横纹肌肉瘤:总会找到一些不同分化程度的横纹肌母细胞,胞质呈强嗜酸性,甚至可见横纹或纵纹,免疫组化显示 desmin、MyoD1、myogenin 等阳性;⑤纤维瘤病:见本节纤维瘤病;⑥结节性筋膜炎:见本节结节性筋膜炎。

第二节 所谓的纤维组织细胞性肿瘤

一、纤维组织细胞瘤

纤维组织细胞瘤 (fibrohistiocytic tumor) 是一组具有共同形态特点、生物学特性而又不完全相同的局限性肿瘤,包括真皮纤维瘤、皮肤组织细胞瘤、皮下结节性纤维增生、纤维黄色瘤、硬化性血管瘤等。生物学行为良性,部分可局部复发(以富于细胞皮肤组织细胞瘤多见)。

【诊断要点】①多见于成年人四肢,呈孤立性、缓慢性生长的无痛性肿块,少数为多发结节;②肉眼观为真皮内小结节,直径<3cm,肿瘤无包膜,境界相对清楚,局部边缘参差不齐,切面灰白、灰黄或棕色;③镜下见病变多位于真皮内,偶尔累及皮下,由梭形/卵圆形(肌)成纤维细胞及圆形/卵圆形组织细胞样细胞组成,交错排列成短束状或席纹状结构,夹有胶原纤维,细胞胞界不清,核空泡状,核仁小(图 23-7);④肿瘤中可见黄色瘤样细胞、多核杜顿(Touton)巨细胞或含铁血黄素沉着,可见少数炎症细胞,有时间质可发生黏液样变或胶原化、透明变性;⑤富于细胞

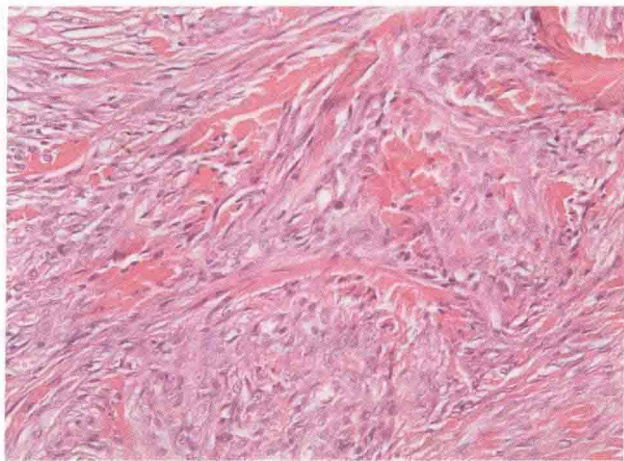


图 23-7 皮肤纤维组织细胞瘤

梭形/卵圆形(肌)成纤维细胞交错排列成短束状或席纹状结构,夹有胶原纤维,细胞胞界不清,核空泡状,核仁小



者核分裂象较多(1~10个/10HPF);⑥免疫组化显示瘤细胞表达 FVIIIa、vimentin,部分表达 SMA、KP-1,不表达或仅局灶表达 CD34。

【鉴别诊断】纤维组织细胞瘤主要累及皮肤,要与发生于皮肤的梭形细胞病变鉴别,如神经纤维瘤、结节性筋膜炎、隆突性皮肤纤维肉瘤等;如组织细胞较多,需与异物反应、特殊感染(麻风等)、Rosai-Dorfman 病等鉴别;如继发广泛出血,需与血管瘤样纤维组织细胞瘤、Kaposi 肉瘤等鉴别。

二、滑膜腱鞘巨细胞瘤

滑膜腱鞘巨细胞瘤(tenosynovial giant cell tumor)又称腱鞘巨细胞瘤,起源于关节滑膜、关节囊和腱鞘,有局限型和弥漫型之分。

(一) 局限型滑膜腱鞘巨细胞瘤

局限型滑膜腱鞘巨细胞瘤(tenosynovial giant cell tumor, localized type)多见于中青年女性的手指,临床表现为缓慢生长的无痛性小结节,部分患者有外伤史。生物学行为良性,有局部复发潜能。

【诊断要点】①肉眼观肿块境界清楚,切面灰白或灰褐,分叶状,大小直径为 0.5~4cm。②镜下肿瘤常有纤维性包膜和间隔,分隔肿瘤呈分叶状;肿瘤由增生的圆形或卵圆形单核样细胞组成,伴有数量不等的多核破骨细胞样细胞、泡沫样组织细胞、吞噬含铁血黄素的组织细胞和炎症细胞(淋巴细胞、肥大细胞),间质伴不同程度的胶原化。③单核样细胞胞质淡染,核圆形或肾形,可寻见核沟;破骨样巨细胞散布于单核细胞之间;泡沫样组织细胞呈散在的片状或地图状分布,结节周边多见,可伴有胆固醇裂隙。④核分裂可达 3~5 个/10HPF,但坏死罕见。⑤免疫组化单核样细胞 CD68 阳性,部分表达 HHF35。

(二) 弥漫型滑膜腱鞘巨细胞瘤

弥漫型滑膜腱鞘巨细胞瘤(tenosynovial giant cell tumor, diffuse type)又称色素性绒毛结节性滑膜炎,但细胞遗传学上与局限型一样,有核型异常,并可自主性生长,提示本质仍为肿瘤性。本病发病年龄广,更易累及年轻患者,女性略多见;发病部位以下肢多见,尤其是膝关节附近。临床表现为关节疼痛、肿胀、活动受限,病程相对较长。肿瘤不易切除干净,复发常见,反复复发可影响关节功能;少数病例可发生恶性变。

【诊断要点】①肉眼观肿瘤体积较大(>5cm),多结节状,质硬或海绵状,色灰白、黄色、褐色或多彩状;②镜下肿瘤无纤维包膜,低倍镜下可见杂乱的绒毛结构及裂隙样、假腺样或假腺泡结构,有时伴出血;③破骨样巨细胞不常见;④单核细胞有两种,一种体积较小,核卵圆形,胞质淡染,为主要成分,另一种体积较大,呈圆形或多边形,胞质透亮或深嗜伊红色,边缘常可见含铁血黄素颗粒;⑤泡沫样组织细胞多少不等,间质内可见淋巴细胞浸润;⑥恶性变病例形态学表现为核分裂象增多(>20 个/10HPF),坏死,核大、有核仁,瘤细胞为梭形等改变;⑦免疫组化同局限型。

【鉴别诊断】局限型需与发生于关节的腱鞘纤维瘤、腱鞘黄色瘤鉴别。弥漫型需与软组织巨细胞瘤、滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤等鉴别。

三、恶性纤维组织细胞瘤或未分化/不能分类的肉瘤

恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma, MFH)是一类尚未确定特殊细胞分化体系的多形性-梭形细胞肉瘤,现又称为未分化多形性肉瘤或未分化/不能分类的肉瘤(undifferentiated/unclassified sarcoma),属高度恶性。依细胞组成不同,形态学上将恶性纤维组织细胞瘤分为三个亚型:多形性、巨细胞性、炎症性;但在最新版(2013)的 WHO 软组织肿瘤分类中,依据肿瘤细胞的形态,又将未分化/不能分类的肉瘤分为多形型、圆细胞型、梭形细胞型和上皮样型。两



种形态学分型中均以多形性最常见,又称经典型。

【诊断要点】①多形性恶性纤维组织细胞瘤/未分化肉瘤:好发于中老年人,男性略多见。累及四肢、躯干、腹膜后等深部软组织,生长迅速,部分伴疼痛。②肉眼观为膨胀性生长肿物,可有假包膜。体积较大(>5cm),切面多样,可伴出血、坏死。③镜下瘤细胞明显呈多形性,常伴有奇异形瘤巨细胞,混合数量不等的梭形细胞和圆形组织细胞样细胞,胞质嗜酸或泡沫样。④瘤细胞排列无固定方向,局部可见呈车辐状或席纹状排列(图23-8)。⑤可见多量病理性核分裂象,间质出血、坏死、黏液变性及胶原沉积。⑥免疫组化显示瘤细胞无特殊表达,vimentin、 α -AT、 α -ACT 阳性。⑦巨细胞型和炎症型恶性纤维组织细胞瘤,形态学表现为在多形性恶性纤维组织细胞瘤的基础上,出现大量破骨细胞样巨细胞,或间质伴有明显的急、慢性炎症细胞浸润。

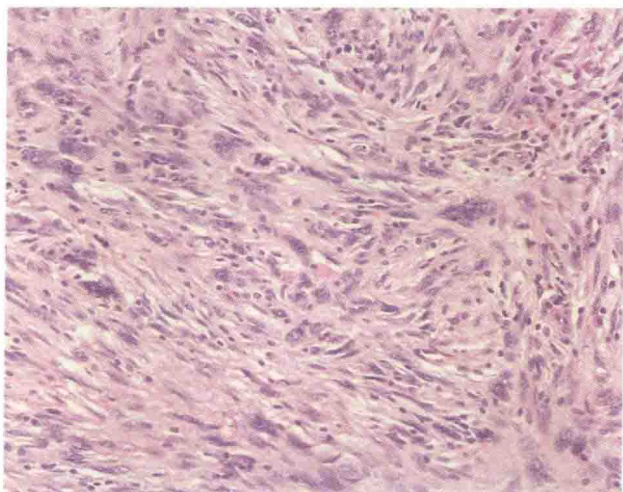


图23-8 多形性恶性纤维组织细胞瘤/未分化肉瘤
瘤细胞以梭形细胞为主,局部席纹状排列,明显的核异型性,图中上见病理性核分裂象

【鉴别诊断】多形性恶性纤维组织细胞瘤/未分化肉瘤是一个排除性诊断,必须经免疫组化或电镜证实,排除肌源性、神经源性、纤维源性、黑色素性肿瘤以及低分化癌,并需要多取材寻找有无真正的脂母细胞,排除多形性脂肪肉瘤。

第三节 脂肪组织肿瘤

一、良性肿瘤

良性脂肪肿瘤包括脂肪瘤、脂肪母细胞瘤(病)、棕色脂肪瘤(又称冬眠瘤)和脂肪瘤病。

脂肪瘤

脂肪瘤(lipoma)是由成熟的白色脂肪构成的良性肿瘤,是成人最常见的软组织肿瘤。常见于浅表皮下,也可发生于深部软组织,如肌肉内、骨表面、关节内、神经等,分别称为肌内脂肪瘤、骨旁脂肪瘤、腱鞘滑膜脂肪瘤、神经脂肪纤维错构瘤等。

【诊断要点】①临床表现为无痛性的软组织肿物,通常有完整包膜,但发生于深部组织时肿瘤边界欠清。肿块呈结节状,圆球形或分叶状,大小相差悬殊,由小结节(<1cm)至巨大肿块(重90.7kg),单个或多发。②肉眼观,肿块质软,淡黄色,油腻状,偶尔体积较大或伴外伤者,切面见液化坏死、囊性变。③镜下,肿瘤由成熟的脂肪细胞组成,瘤细胞大小略显不一(图23-9);肿瘤由纤维组织分隔成大小不规则的小叶;瘤组织内各处毛细血管数量及分布不均匀。④如肿瘤内



纤维组织过多,可称为纤维脂肪瘤;如瘤内富于黏液基质,则称为黏液脂肪瘤;如肿瘤在横纹肌内浸润生长,则称为肌内脂肪瘤;如肿瘤内出现软骨或骨化生,分别称为软骨脂肪瘤或骨脂肪瘤。⑤有时肿瘤中会伴有其他成分,如肿瘤内(常位于周边部)出现增生的毛细血管,管腔内常见微血栓,称为血管脂肪瘤;如肿瘤内出现骨髓样成分,称为髓脂肪瘤(主要见于肾上腺);如肿瘤内出现平滑肌成分并占优势,称为平滑肌脂肪瘤(多位于腹腔、腹膜后、腹股沟区等深部软组织);如肿瘤内出现中等大小的厚壁血管及不规则平滑肌束,旧称为血管平滑肌脂肪瘤(多见于肾内或肾旁),现认为是血管周上皮样分化肿瘤家族中的一种。⑥脂肪瘤还有一些少见的特殊形态,如含大量梭形细胞、黏液间质和绳索状胶原纤维的梭形细胞脂肪瘤,含大量泡状脂肪母细胞和软骨样基质的软骨样脂肪瘤。

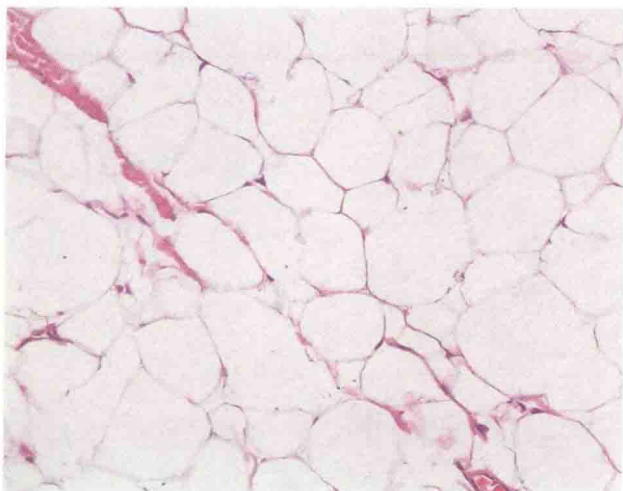


图 23-9 脂肪瘤

肿瘤由成熟的脂肪细胞组成,细胞大小略显不一

【鉴别诊断】主要需与脂肪肉瘤鉴别,尤其有黏液背景的脂肪瘤需与黏液型脂肪肉瘤鉴别,较大的纤维脂肪瘤需与非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤鉴别,梭形细胞脂肪瘤需与去分化脂肪肉瘤鉴别。

二、非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤

在以往的概念中,非典型脂肪瘤(atypical lipomatous tumor)和高分化脂肪肉瘤(well differentiated liposarcoma)在形态学上非常相似。非典型脂肪瘤用于描述发生于皮下、易于完整切除的脂肪肿瘤,预后较好;而高分化脂肪肉瘤用于诊断发生于深部组织、因不易切净而反复复发,致无法控制的侵袭性生长和发生去分化、转移而致命的肿瘤,预后较差。后来发现两者在遗传学上也相同,均出现 *MDM2* 基因的扩增。WHO 肿瘤分类(2002)将“非典型脂肪瘤”和“分化良好型脂肪肉瘤或高分化脂肪肉瘤”统称为“非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤”,属有局部侵袭性的中间型肿瘤。2013 版更是直接使用了非典型脂肪瘤性肿瘤的名称,高分化脂肪肉瘤作为同义名出现。

【诊断要点】①好发于中老年人,常见于肢体(尤其大腿)深部软组织,其次为腹膜后、睾丸旁/腹股沟、纵隔等处,较少发生于皮下组织;②肉眼常表现为巨大的分叶状肿块,切面深黄至乳白色,可含有较多的纤维条索、胶冻样区域或点灶状出血,易被误为脂肪瘤;③镜下形态多样,分为脂肪瘤样、硬化型、炎症型、梭形细胞型;④脂肪瘤样型表现为肿瘤由成片分化好、近乎成熟的脂肪细胞构成,但细胞的大小、形状较正常的变化大,可见含小脂滴的脂肪母细胞及核大、深染、异形的细胞,偶见小灶黏液样区,内含星形、梭形和小印戒样脂肪母细胞(图 23-10);⑤硬化型是



在脂肪瘤样型的基础上,发生明显纤维组织增生、玻璃样变,散在有异型性的多空泡脂肪母细胞、核深染奇形的裸核样细胞或花环状巨细胞,可见灶状黏液样区;⑥炎症型的特点是在脂肪瘤样或硬化型脂肪肉瘤的背景中出现大量炎症细胞,主要为淋巴细胞和浆细胞,呈结节状或带状浸润,有时甚至掩盖脂肪肉瘤的本质病变;⑦梭形细胞型是增生的温和的神经样或成纤维细胞样梭形细胞与分化良好的脂肪肉瘤相间形成,间质可有胶原变性或黏液样变区域;⑧免疫组化显示肿瘤细胞 S-100 阳性,MDM2、CDK4 阳性。

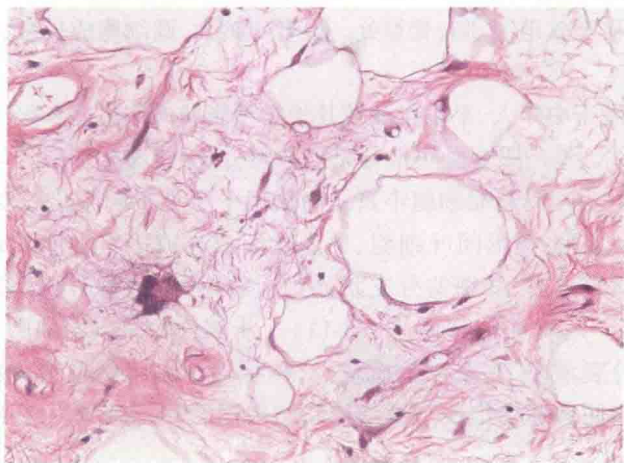


图 23-10 脂肪瘤样脂肪肉瘤

在分化好、近乎成熟的脂肪细胞背景中,见核大、深染、异形的脂肪母细胞,胞质内含脂滴空泡

【鉴别诊断】因形态多样,鉴别诊断谱系广泛。脂肪瘤样型需与脂肪瘤、脂肪坏死、脂膜炎等鉴别;硬化型需与多形性脂肪瘤、去分化脂肪肉瘤等鉴别;炎症型需与脂性肉芽肿、脂膜炎、脂肪坏死、炎性肌成纤维细胞瘤等鉴别;梭形细胞型需与梭形细胞脂肪瘤、神经纤维瘤、平滑肌脂肪瘤等鉴别。

三、恶性肿瘤

(一) 去分化脂肪肉瘤

部分非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤可发生去分化,进展为不同组织学形态的恶性程度更高的肉瘤,称为去分化脂肪肉瘤(dedifferentiated liposarcoma),可以见于肿瘤初发时,也可发生于肿瘤复发后;去分化成分为可以是纤维肉瘤、未分化肉瘤,或少数情况下为肌源性肉瘤,也可以是同源性的脂肪肉瘤。去分化后肿瘤预后较差,易复发、转移。影响肿瘤预后最重要的因素是肿瘤部位和能否手术切除,而不是去分化的范围和细胞异型性。

【诊断要点】①好发于中老年人肢体深部、腹膜后、睾丸旁区,一般病史较长,近期生长迅速;②肉眼观为体积较大的多结节黄色肿物,含散在实性灰褐色非脂肪性区域,可伴坏死;③镜下见分化良好的脂肪肉瘤中出现高度恶性或低度恶性的梭形或多形性肉瘤成分,两种成分常突然转变,也可相互移行或混合分布;④去分化区可呈多种组织学表现,最常见的是高度恶性的恶性纤维组织细胞瘤/未分化肉瘤或黏液性纤维肉瘤,5%~10%出现异源性分化,表现为肌源性肉瘤、骨/软骨肉瘤、血管肉瘤等,偶尔也出现同源性脂肪母细胞分化或多形性脂肪肉瘤样的区域;⑤还有部分为低度恶性的去分化脂肪肉瘤,去分化区域表现为轻度异型、束状排列的成纤维细胞性梭形细胞,似纤维瘤病样或高分化纤维肉瘤的形态;⑥免疫组化肿瘤细胞 S-100、MDM2 阳性。

【鉴别诊断】当取材不充分,遗漏非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤的区域时,易误为非



脂肪源性的肉瘤;另外,低度恶性的去分化脂肪肉瘤需与高分化的梭形细胞脂肪肉瘤鉴别,前者在梭形细胞区域内不含非典型脂肪细胞或脂母细胞等脂肪肿瘤的成分。

(二) 黏液样/圆细胞脂肪肉瘤

黏液样脂肪肉瘤是由一致的圆形/卵圆形原始间叶细胞组成的肿瘤,可见数量不等的单泡状印戒样脂肪母细胞,伴明显的间质黏液变和丛状/分支状毛细血管,在脂肪肉瘤中发病率仅次于非典型脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤;当瘤细胞密集时黏液样基质减少,称为圆细胞脂肪肉瘤。黏液样/圆细胞脂肪肉瘤(myxoid/round cell liposarcoma)生物学行为中度恶性,易复发,约1/3病例发生转移,转移至软组织、肺、骨等处。患者年龄大、圆细胞成分多、出现坏死和TP53的过表达,提示预后较差。

【诊断要点】①好发于中年人,平均年龄较其他类型脂肪肉瘤患者年轻10岁左右,主要累及四肢或肢带深部软组织。②肉眼观肿块常有完整包膜,切面胶冻样,有光泽,半透明。③低倍镜下,肿瘤呈分叶状结构,小叶周边瘤细胞丰富。高倍镜下可见不同分化程度的瘤细胞:有圆形/卵圆形原始间叶细胞、星形/梭形间叶细胞、单泡状印戒样或多空泡脂肪母细胞,漂浮于大量的细胞外黏液中,间质有丰富、纤细的分支状毛细血管网。有时间质黏液聚集成黏液湖或所谓“肺水肿”样改变。间质可见出血(图23-11)。④部分肿瘤原始的圆形间叶细胞增多,成为主要肿瘤细胞,核分裂增多,黏液样基质减少,丛状毛细血管网也被掩盖,诊断为圆细胞脂肪肉瘤,部分圆细胞脂肪肉瘤会出现与黏液样脂肪肉瘤的移行区域。⑤免疫组化肿瘤细胞S-100阳性。

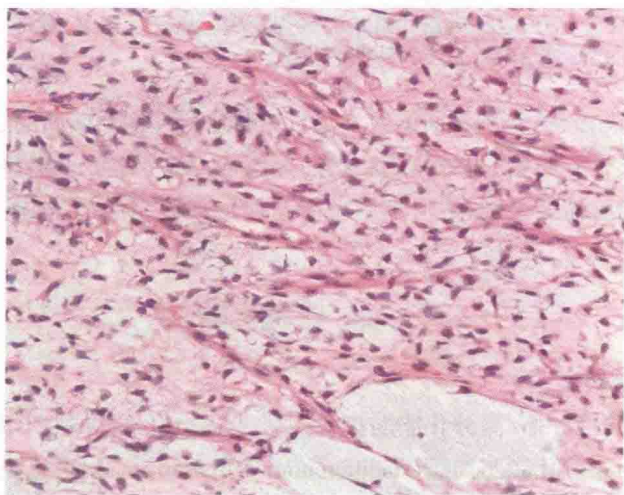


图23-11 黏液样脂肪肉瘤

广泛的黏液背景中,有星形/梭形间叶细胞、印戒样/多空泡脂肪母细胞漂浮,间质有丰富、纤细的分支状毛细血管网。本例瘤细胞略丰富,部分向圆细胞脂肪肉瘤过渡

【鉴别诊断】黏液样脂肪肉瘤需与富含黏液基质的肿瘤,如黏液瘤、血管黏液瘤、脂肪母细胞瘤、黏液型隆突性皮肤纤维肉瘤、黏液性纤维肉瘤、黏液性软骨肉瘤等鉴别;圆细胞脂肪肉瘤需与小圆细胞恶性肿瘤,如尤文肉瘤、淋巴瘤、胚胎性横纹肌肉瘤等鉴别。

(三) 多形性脂肪肉瘤

多形性脂肪肉瘤(pleomorphic liposarcoma)是一种多形性的高度恶性肉瘤,也是脂肪肉瘤中最少见的类型。

【诊断要点】①多见于中老年人,好发于四肢和肢带的深部软组织。②肉眼观肿块多呈结节状,切面灰白、灰黄,常伴有坏死区,多数肿瘤体积>10cm。③显微镜下瘤细胞显著异型、多形,含大量单核、多核瘤巨细胞;在弥散分布的异型细胞间,散在较小的多边形、圆形、梭形或印戒样脂



脂肪母细胞,可见诊断性的巨大多空泡脂肪母细胞,胞质内有桑葚样空泡,核深染,边缘有空泡压迹(图 23-12)。(4)免疫组化 S-100 灶性阳性。

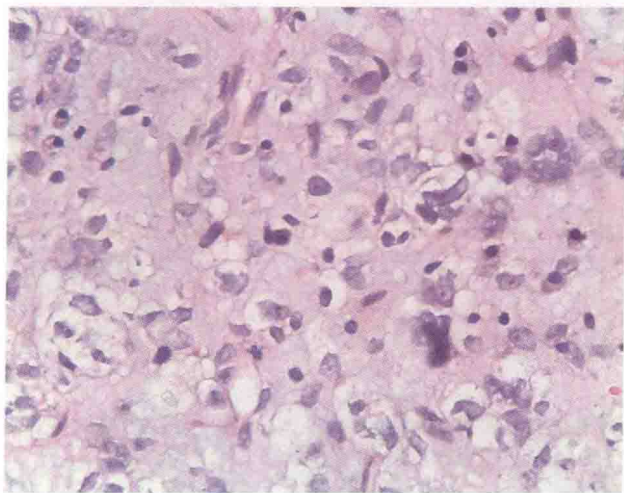


图 23-12 多形性脂肪肉瘤

瘤细胞显著异型、多形,有单核/多核瘤巨细胞、多边形/印戒样脂肪母细胞,胞质内见脂肪空泡,核深染,边缘有空泡压迹

【鉴别诊断】主要需与多形性肉瘤鉴别,尤其是恶性纤维组织细胞瘤/多形性未分化肉瘤。

第四节 平滑肌肿瘤

一、平滑肌瘤

平滑肌瘤(leiomyoma)为良性肿瘤,最常见于子宫,非子宫部位的软组织平滑肌瘤主要发生于皮肤或皮下,起源于皮肤立毛肌及外生殖器(乳头、外阴、阴道、阴囊、肛门等)的浅表皮下。发生于深部(如腹腔、腹膜后)的良性平滑肌瘤非常少见。过去认为发生于胃肠道的平滑肌瘤(除食管外)大多数是胃肠间质瘤。

【诊断要点】①好发于中年女性,肿瘤常单发,一般体积较小(<2cm),发生于深部软组织者体积较大(≤5cm)。②肉眼观肿瘤无包膜,但边界清楚,切面坚实、灰白,编织状或漩涡状。③镜下见成熟的梭形平滑肌细胞束状或编织状排列,瘤细胞核呈杆状,两端钝圆,似雪茄烟样,胞质丰富,嗜酸性,核端可见空泡,有时见细胞核栅栏状排列,罕见上皮样细胞形态;瘤细胞无明显异型性,核分裂象罕见(图 23-13)。病程长者可继发间质透明变性、黏液变性、钙化、纤维化、奇异核等退行性改变。④免疫组化显示瘤细胞表达 desmin、SMA、MSA。

【鉴别诊断】发生于浅表皮肤的平滑肌瘤需与皮肤纤维组织细胞瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤等鉴别,发生于深部的平滑肌瘤需与神经鞘瘤、高分化平滑肌肉瘤鉴别(肿瘤直径>5cm、核分裂象>1个/10HPF支持平滑肌肉瘤)。

二、平滑肌肉瘤

平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)为恶性肿瘤,好发于盆腹腔、腹膜后、四肢深部,少见皮肤和血管。发生于深部软组织的平滑肌肉瘤以中老年女性多见,易转移,预后差;发生于血管的平滑肌肉瘤多累及下腔静脉或下肢的大静脉,肿瘤位于下腔静脉时可因阻塞肝静脉出现 Budd-Chiari 综合征(肝大、黄疸、腹水);发生于浅表皮肤的平滑肌肉瘤以男性多见,常伴疼痛,易于早期发

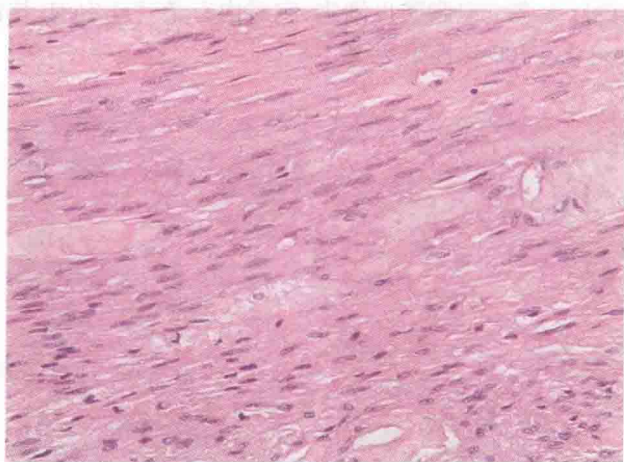


图 23-13 平滑肌瘤

成熟的梭形平滑肌细胞束状排列,核呈杆状,两端钝圆,似雪茄烟样,有嗜酸性丰富的胞质

现,预后较好。还有少部分平滑肌肉瘤与免疫缺陷有关,主要发生于 HIV 阳性、移植后或伴有 EB 病毒感染的儿童和青少年,肿瘤常多灶性累及实质脏器,不累及软组织。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤呈圆形或不规则结节状,切面肉质感,色灰白/灰黄,可伴出血、坏死、囊性变。肿瘤可呈浸润性生长,也可界限较清,有假包膜。一般位于腹腔腹膜后等深部者肿块较大,直径多>5cm,平均 16cm,位于皮肤者较小,直径多<3cm。②镜下为梭形细胞束状交织排列,瘤细胞核呈棒状,两端平钝,可出现核端空泡,胞质丰富、嗜酸,有时局部呈上皮样形态;瘤细胞有多少不等的异型性,核分裂象>2~5 个/10HPF(图 23-14);除束状排列外,局灶可见席纹状、栅栏样或血管外皮瘤样结构;间质可伴黏液变性或纤维胶原增生,较大的平滑肌肉瘤常见玻璃样变、细胞稀疏带和肿瘤凝固性坏死区。③瘤细胞以上皮样形态为主时,称上皮样平滑肌肉瘤;肿瘤内散在较多破骨样巨细胞时,称富于破骨样多核巨细胞的平滑肌肉瘤;瘤细胞胞质呈广泛的嗜酸性颗粒状改变时,称颗粒细胞性平滑肌肉瘤;间质伴多量慢性炎症细胞浸润时,称炎症性平滑肌肉瘤;瘤细胞局部显示多形性,表现为低分化肉瘤形态时,称多形性平滑肌肉瘤。④免疫组化显示瘤细胞表达 SMA、MSA、h-caldesmon、calponin、desmin,部分表达 CD34、S-100、EMA、CD117 阴性。

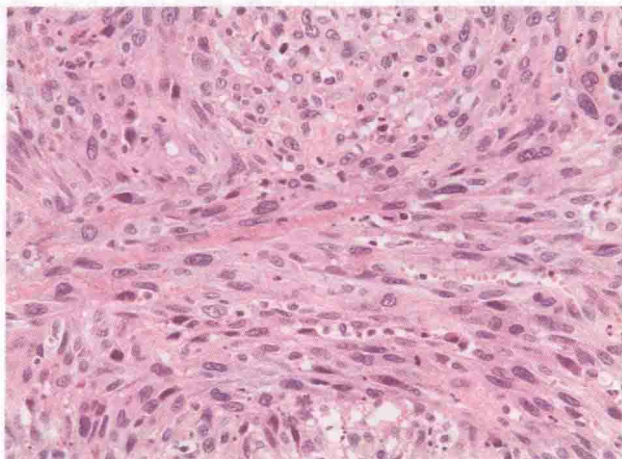


图 23-14 上皮样平滑肌肉瘤

梭形瘤细胞束状交织排列,细胞核呈棒状,两端平钝,有明显的异型性,胞质丰富、嗜酸



【鉴别诊断】肿瘤主要需与其他梭形细胞肉瘤鉴别,如纤维肉瘤、低度恶性肌成纤维细胞肉瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、胃肠道间质肿瘤、无色素的恶性黑色素瘤和富于细胞的平滑肌瘤、神经鞘瘤等。高级别的多形性平滑肌肉瘤需与多形性未分化肉瘤/多形性恶性纤维组织细胞瘤鉴别。

第五节 横纹肌肿瘤

横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是儿童期常见的软组织恶性肿瘤,由不同分化阶段的横纹肌母细胞组成。依据临床特点、病理学形态和分子遗传学表现不同而分为胚胎性、葡萄簇样、梭形细胞型、腺泡状和多形性横纹肌肉瘤。

(一) 胚胎性横纹肌肉瘤

胚胎性横纹肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma)是儿童和青少年软组织肉瘤中最常见的类型,肿瘤好发于头颈部(尤其眼眶)、泌尿生殖道、腹膜后,偶见于躯干和四肢的软组织。肿瘤生长迅速,高度恶性。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤境界不清,质地较软,切面灰白或灰红色,胶样或鱼肉样,常伴出血、坏死、囊性变。②显微镜下表现为原始间叶细胞与不同分化阶段的横纹肌母细胞以不同比例混合组成。原始的星形或小圆形细胞,核深染,胞质稀少,核分裂多见;并出现多少不等的逐渐向横纹肌方向分化的细胞,表现为蝌蚪样细胞、长梭形细胞、带状细胞、网球拍样细胞、大圆形细胞、疟原虫样细胞、蜘蛛网状细胞等,胞质逐渐增多,胞质因肌原纤维聚集而呈强嗜酸性,有时胞质内可见横纹(图23-15)。③瘤细胞片状分布,疏密不均,背景常伴黏液变性(图23-15);有时可见散在或成簇分布的瘤巨细胞,核深染异型,称间变性横纹肌肉瘤。④免疫组化显示瘤细胞表达 desmin、myoglobin、MyoD1、myogenin,少见病例表达 CK、S-100。

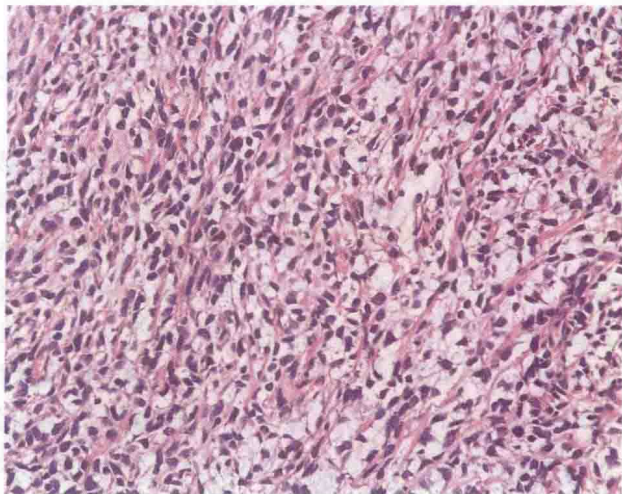


图 23-15 胚胎性横纹肌肉瘤

原始的梭形细胞分布于大量的黏液间质中,部分出现长梭形细胞伴有丰富、嗜酸的胞质

【鉴别诊断】出现明显横纹分化的横纹肌肉瘤易于诊断,横纹不明显时需与其他幼稚的小圆细胞肿瘤鉴别,如神经母细胞瘤、尤文家族肿瘤、恶性横纹肌样瘤、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、小细胞恶性黑色素瘤、恶性淋巴瘤、小细胞癌等鉴别。



(二) 葡萄簇样横纹肌肉瘤

在 WHO 肿瘤分类系统中,葡萄簇样横纹肌肉瘤(botryoid rhabdomyosarcoma)归入胚胎性横纹肌肉瘤的亚型。主要见于婴幼儿,也见于青年妇女,多累及阴道、膀胱、胆管、鼻咽等黏膜覆盖的空腔脏器。肿瘤如完整切除,辅以化疗,预后较好,是横纹肌肉瘤中预后最好的亚型。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤呈葡萄状或息肉状,可有短蒂,质地柔软,黏液水肿样,可伴有感染、出血和坏死。②显微镜下,肿瘤主要位于黏膜下,表面黏膜可增生或有溃疡形成;瘤细胞形态同胚胎性横纹肌肉瘤,但特征性的在紧靠黏膜上皮下方出现瘤细胞密集排列的宽带状区域,称为“生发层”,生发层以下,间质疏松水肿,充满大量黏液样基质,内见散在的圆形或梭形横纹肌母细胞。③免疫组化显示瘤细胞表达 desmin、myoglobin、MyoD1、myogenin。

【鉴别诊断】肿瘤细胞稀少时需与非典型性纤维性息肉、黏液瘤、假肉瘤样肌成纤维细胞增生鉴别,需注意寻找“生发层”细胞,观察瘤细胞的异型性和横纹肌样胞质;同时,发生于生殖道的葡萄簇样横纹肌肉瘤还需与生殖道横纹肌瘤鉴别,后者也好发于中青年女性,但瘤细胞是成熟的横纹肌细胞,无异型性及核分裂象。

(三) 梭形细胞型横纹肌肉瘤

在 WHO 肿瘤分类系统中,梭形细胞型横纹肌肉瘤(spindle cell rhabdomyosarcoma)归入胚胎性横纹肌肉瘤的亚型。肿瘤多见于儿童,偶见于成人。男性发病多于女性,常累及睾丸旁区和子宫旁区,其次为头颈部,偶见于其他部位。预后较经典的胚胎性横纹肌肉瘤稍好。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤境界清楚,但无完整包膜,切面灰白、质韧,常有漩涡状外观。②显微镜下瘤细胞束状长梭形,核长、卵圆形,两端稍钝,似平滑肌肉瘤细胞,但胞质深嗜酸性,多数胞质内可找见横纹;在肿瘤周边或黏液变性的基质中,易找见横纹肌母细胞。瘤细胞间含数量不等的胶原,部分区域瘤细胞可排列呈席纹状、交织状、漩涡状或波浪样,似神经纤维。③部分病例可见经典的胚胎性横纹肌肉瘤成分,也有部分病例胶原增生明显伴玻璃样变性和硬化,表现为硬化性横纹肌肉瘤。④免疫组化显示瘤细胞表达 desmin、MyoD1、myogenin,出现硬化性区域时,MyoD1 阳性表达,而 desmin 和 myogenin 可能表达丢失或弱阳性。

【鉴别诊断】主要需与高分化平滑肌肉瘤及恶性外周神经鞘膜瘤、蝶螈瘤鉴别。

(四) 腺泡状横纹肌肉瘤

腺泡状横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma)常见于10~25岁的青少年,多见于四肢深部软组织,其次为头颈和躯干。肿瘤高度恶性。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤境界不清,常浸润周围软组织,切面灰白或灰红色,肿瘤大者常见出血、坏死。②光镜下瘤细胞以原始幼稚的小圆形细胞为主,部分显示横纹肌母细胞分化,核分裂多见;瘤细胞排列呈片状或巢状,瘤巢的中央常因发生退变坏死而脱落,形成特征性的腺泡状结构,腺泡之间为纤维血管间隔(图23-16)。有时肿瘤内散在肿瘤性多核巨细胞。③部分腺泡状横纹肌肉瘤的瘤细胞胞质丰富,透明淡染,瘤细胞巢也为实性结果,腺泡状结构不明显,称为实体型腺泡状横纹肌肉瘤或透明细胞变型。④也有部分病例出现腺泡状横纹肌肉瘤与胚胎性横纹肌肉瘤的混合形态,有黏液样间质和梭形横纹肌母细胞,称胚胎性-腺泡状混合型横纹肌肉瘤。⑤免疫组化显示瘤细胞表达 desmin、MyoD1、myogenin,以 myogenin 染色最强。

【鉴别诊断】经典的腺泡状横纹肌肉瘤以幼稚的小细胞成分为主,需与尤因家族肿瘤、恶性淋巴瘤等小圆细胞恶性肿瘤鉴别,实体型需与透明细胞癌、透明细胞肉瘤、腺泡状软组织肉瘤等鉴别。

(五) 多形性横纹肌肉瘤

多形性横纹肌肉瘤(pleomorphic rhabdomyosarcoma)较少见,好发成年人四肢深部软组织,男性多见,高度恶性。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤体积较大,常有纤维性假包膜,切面灰白,质软,鱼肉样,可伴出

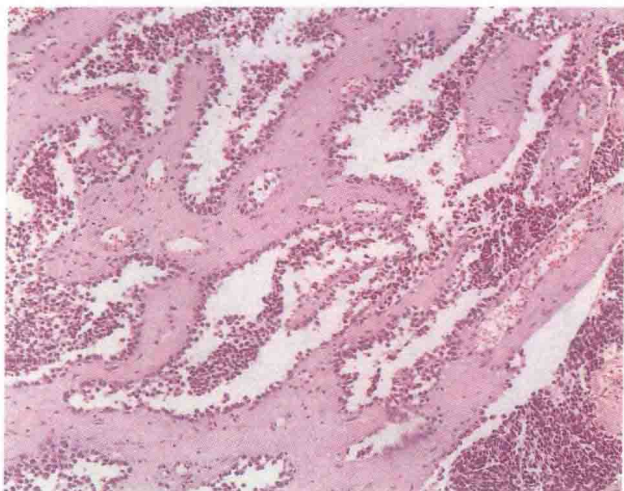


图 23-16 腺泡状横纹肌肉瘤

瘤细胞被致密的纤维血管间隔分隔为巢状,瘤巢中央的细胞黏附性差,形成假腺泡样结构

血、坏死。②镜下见肿瘤由显著异型的大圆形、多边性和梭形细胞组成,并见蝌蚪样、带状、网球拍样细胞,显示横纹肌母细胞分化。肿瘤性坏死及病理性核分裂常见。③免疫组化至少表达一项骨骼肌特异性标记,如 myoglobin、MyoD1、myogenin。

【鉴别诊断】需与多形性未分化肉瘤/多形性恶性纤维组织细胞瘤、多形性平滑肌肉瘤、间变型横纹肌肉瘤等鉴别。

第六节 脉管肿瘤

一、良性肿瘤

(一) 毛细血管瘤

毛细血管瘤(capillary haemangioma)是主要由毛细血管型血管组成的血管瘤,是婴幼儿最常见的血管瘤,好发于头面部,尤以口唇和眼睑部多见。部分病例在数月至数年内可自发性消退。

【诊断要点】①肉眼观,病变微隆起于皮肤,呈鲜红或紫红色,境界清楚,无包膜,直径数毫米至数厘米。②镜下病变一般位于真皮层内,由增生的成熟毛细血管呈分叶状或结节状排列,毛细血管被覆单层内皮细胞,管腔内可含红细胞,管周壁无平滑肌纤维(图 23-17)。血管间或小叶之间为纤维结缔组织,病程长者可伴明显纤维化或透明变性。③部分毛细血管瘤的血管分化不成熟,血管腔小、不明显,甚至完全闭塞,形成实性区;肿瘤内富于胖梭形内皮细胞,伴有中等量核分裂象,间质可见肥大细胞浸润,称为幼年性毛细血管瘤,可渐变为典型的毛细血管瘤。④免疫组化显示瘤细胞表达 CD34、CD31、FⅧ。

【鉴别诊断】幼年性毛细血管瘤富于细胞,并可见核分裂象,不要误为恶性病变,注意肿瘤的分叶状结构和相对清楚的边界,有助于正确诊断。

(二) 海绵状血管瘤

海绵状血管瘤(cavernous haemangioma)是由扩张的薄壁大血管组成的血管瘤,病变位置较深,累及内脏者多累及肝脏。部分病例伴多灶性内生性软骨瘤,称 Maffucci 综合征。

【诊断要点】①肉眼观肿块体积较大,边界多不清楚,切面海绵状或蜂窝状,含大量血液,受压后可缩小。②镜下病变由扩张的薄壁大血管构成,管腔大而不规则,大小不一,腔内充满血

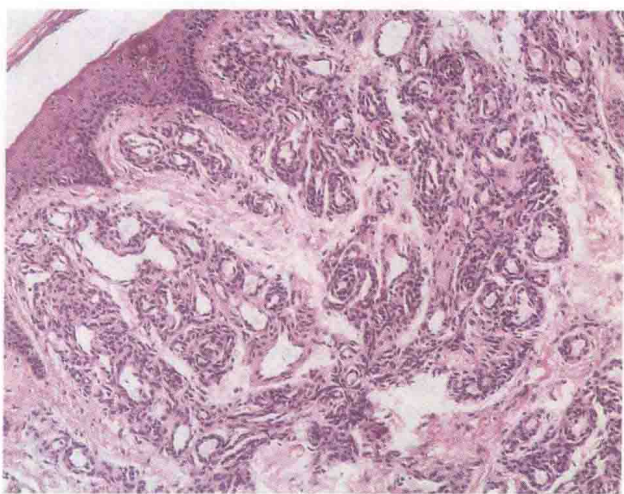


图 23-17 毛细血管瘤

病变位于真皮层内,由增生的成熟的毛细血管呈分叶状或结节状排列

液;管壁被覆一层扁平的内皮细胞,局灶可形成乳头突入管腔(图 23-18);有时管腔内有新鲜或机化的血栓形成;管壁一般无平滑肌纤维。③部分病例可与毛细血管瘤并存,称混合性血管瘤。

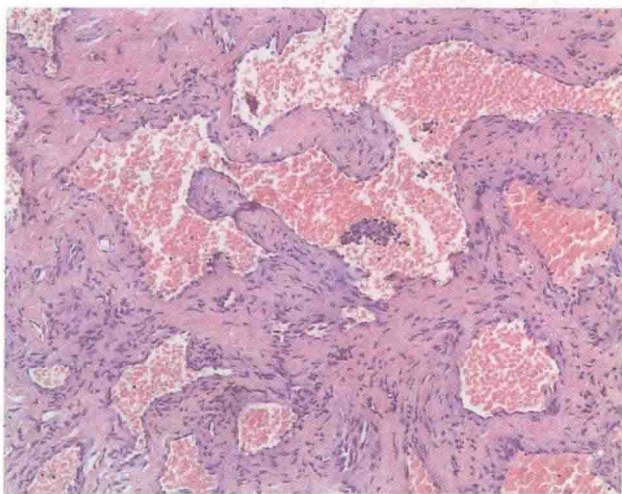


图 23-18 海绵状血管瘤

病变由扩张的薄壁大血管构成,管腔大而不规则,大小不一,腔内充满血液;管壁被覆一层扁平的内皮细胞

【鉴别诊断】主要需与分化良好的血管肉瘤鉴别,尤其是发生在乳腺和肝脏者。乳腺的血管肉瘤常出现分化较好的区域,形似海绵状血管瘤,但肿瘤体积较大,呈侵袭性,浸润乳腺小叶生长;相反,乳腺的良性血管瘤一般体积较小,多<2cm,境界相对清楚。肝脏的海绵状血管瘤有时体积较大,因切面的原因会出现血管腔隙之间相互沟通吻合的假象,但内皮细胞无异型性,可与血管肉瘤鉴别。

(三) 化脓性肉芽肿

化脓性肉芽肿(pyogenic granuloma)又称肉芽组织型血管瘤,好发于皮肤和黏膜,常见于牙龈、手指、唇面、舌等处,多累及20岁以上成年人。

【诊断要点】①肉眼观,病灶呈息肉状隆起于皮肤或黏膜表面,有蒂或无蒂,紫红色,脆嫩,易破溃出血,直径多<3cm;②低倍镜下病变呈外生性生长,表面皮肤黏膜可形成溃疡,继发感染,蒂



部与周边皮肤/黏膜连接处常形成“衣领状”改变;③病变主体为增生的毛细血管呈簇状或分叶状分布,小叶内增生的小血管多围绕一个管径较大的血管(管壁常有平滑肌);④间质为纤维黏液样,伴慢性炎症细胞浸润,似炎性肉芽组织;⑤内皮细胞和间质成纤维细胞有时可见较多核分裂象,不要误为恶性。

【鉴别诊断】需与高分化血管肉瘤鉴别,后者不仅管腔相互吻合沟通,而且明显呈浸润性生长,可资鉴别。

(四) 淋巴管瘤

淋巴管瘤(lymphangioma)较血管瘤少见,半数以上为先天性,90%发生于2岁以前。发生于胎儿的淋巴管瘤(囊状水瘤)常与胎儿水肿和Turner综合征相关,并伴有较高的死亡率。

【诊断要点】①肉眼观,肿瘤境界清楚,柔软,有波动感,常由一个或多个相通的大囊组成,称为囊性淋巴管瘤(囊状水瘤),好发于组织疏松的颈部和腋窝;部分病例也可表现为界限不清的海绵状可压缩的病变,称为海绵状淋巴管瘤,好发于组织较致密的口腔、唇、颊、舌等处。②显微镜下,肿瘤均由管径大小不等、管壁厚薄不均的扩张的淋巴管组成,小淋巴管周围有不明显的外膜包绕,大的淋巴管壁常有发育不良的平滑肌纤维。③管腔内均充满含淋巴细胞的蛋白性液体,内衬扁平的内皮细胞。④间质为胶原纤维,淋巴细胞团灶性分布其间。

【鉴别诊断】淋巴管瘤继发性出血时需与海绵状血管瘤鉴别。发生于腹腔内的淋巴管瘤需与囊性间皮瘤及胰腺的微囊性腺瘤鉴别。

二、中间型肿瘤

(一) 卡波西型血管内皮瘤

卡波西型血管内皮瘤(Kaposiform haemangioendothelioma)是一种有局部侵袭性的由不成熟血管构成的肿瘤,好发于儿童和青少年,多累及浅表和深部的软组织,可伴发淋巴管瘤病和Kas-bach-Merritt综合征(巨大血管瘤、血小板减少性紫癜、纤维蛋白原缺乏血症)。

【诊断要点】①肉眼观,发生于皮肤的病变表现为边界不清的紫色斑片,累及深部软组织的病变呈多发粗结节状浸润,并常引起纤维组织增生;②显微镜下,肿瘤兼有毛细血管瘤和卡波西肉瘤的形态特征;③低倍镜下,肿瘤由浸润性生长的结节组成,结节间为纤维结缔组织(图23-19);④高倍镜下,结节内的细胞为梭形的血管内皮细胞,部分为圆形、上皮样,瘤细胞之间形成细长或新月形的血管间隙,似卡波西肉瘤;⑤有时内皮细胞胞质内出见空泡,提示血管内皮分

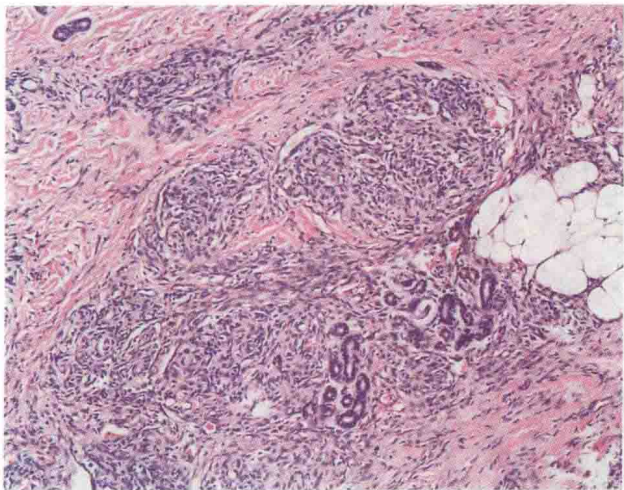


图 23-19 卡波西型血管内皮瘤

病变位于真皮及皮下,由浸润性生长的血管内皮细胞结节组成,结节一侧可见血管间隙,形成的肾小球包曼囊样结构



化,也有时出现明确的圆形或椭圆形血管腔隙,似毛细血管瘤;⑥肿瘤的特征是常出现肾小球样结构,由圆形、上皮样或梭形的血管内皮细胞聚集成团,细胞团的一侧见血管间隙形成的肾小球包曼囊样结构(图 23-19);⑦瘤细胞异型性不大,核分裂少见;⑧间质内可见红细胞碎片和微血栓形成;⑨免疫组化显示瘤细胞表达 CD31、CD34,部分梭形细胞表达 MSA。

【鉴别诊断】主要需与后天性丛状血管瘤、幼年性毛细血管瘤、梭形细胞血管瘤、卡波西血管瘤等鉴别。

(二) 卡波西肉瘤

卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)是一种有局部侵袭性的血管内皮肿瘤,与人类第8型疱疹病毒(HHV-8)感染密切相关。据临床特点不同,分为经典惰性型、非洲地方型、医源性和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关型。

【诊断要点】①临床表现:经典惰性型多见于地中海或有东欧血统的老年男性,多累及下肢远端,见皮肤紫蓝色斑丘疹、斑块或结节,可形成溃疡,常伴淋巴水肿;非洲地方型主要累及非洲儿童和青年男性,表现为局部或全身巨大淋巴结肿大,偶见累及眼眶、腮腺,病程短,致命性高,而皮肤病变较轻;医源性主要发生于器官移植或其他接受免疫抑制治疗的患者,停止免疫治疗后可消退,但累及内脏者也会致命;AIDS 相关型发生于约 30% 的艾滋病患者,多累及面部、外生殖器和下肢皮肤,口腔黏膜、淋巴结、胃肠道和肺也常受累,起病时为粉色扁平状小斑块,后期为紫蓝色丘疹,病程为侵袭性。②显微镜下的改变根据病变的早晚,分为斑片期(早期)、斑块期(进展期)和结节期。斑片期表皮扁平,真皮层内见围绕扩张的大血管的小血管增生,有时表现为不规则分支的血管网,形似高分化血管肉瘤,但内皮细胞温和,与正常血管或淋巴管内皮细胞相似,斑片周围可见少量淋巴细胞和浆细胞浸润;斑块期皮肤轻微隆起,此时增生的血管累及真皮并向皮下伸展,血管周开始出现梭形细胞,间质可见红细胞、含铁血黄素和玻璃样小球;结节期方出现可供诊断的典型病变,见片状融合的梭形细胞灶,梭形细胞弧线形交错排列,形似高分化纤维肉瘤,细胞间可见含红细胞的裂隙状血管腔隙,梭形细胞的核分裂象较少,间质可见淋巴细胞、浆细胞浸润,含铁血黄素沉积及玻璃样小球。③部分卡波西肉瘤分化差,梭形细胞有明显的异型性和活跃的核分裂象,主要见于非洲地区的患者(图 23-20)。④AIDS 相关型卡波西肉瘤可出现类似血管肉瘤的转化区域,含有类似血管瘤或淋巴管瘤的大而扩张的管腔,内衬非典型的内皮细胞,呈乳头状突起,称为淋巴管样卡波西肉瘤。⑤免疫组化梭形肿瘤细胞 CD31、CD34、FLI1/ERG、D2-40 阳性。

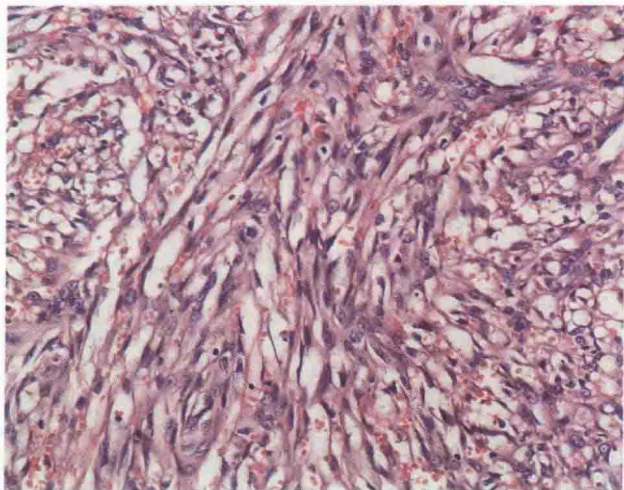


图 23-20 卡波西肉瘤

束状排列的单一梭形细胞被含红细胞的裂隙状血管分隔,略显筛状结构,梭形细胞有异型性



【鉴别诊断】早期病变无特异性,常难以明确诊断。结节期病变需与高分化纤维肉瘤、高分化血管肉瘤、梭形细胞血管瘤、卡波西型血管内皮瘤等鉴别。

三、恶性肿瘤

(一) 上皮样血管内皮瘤

上皮样血管内皮瘤(epithelioid haemangioendothelioma)是一种具有转移潜能的低度恶性血管肿瘤。主要见于成人,好发于四肢浅表或深部软组织,也可见于肺、肝、骨、脑等脏器。肿瘤可单发,亦可多发。约半数与血管相关或由血管发生(多为静脉),发生于血管内者因肿瘤致管腔闭塞,引起局部明显水肿和缺血性疼痛。

【诊断要点】①肉眼观,肿块境界不清,切面灰白或灰红色,质地较实,纤维样,部分位于深部或体积较大者可见钙化或骨化。②显微镜下见黏液样或胶原样的背景中,瘤细胞排列呈短条索状或小巢状,细胞圆形、多边形或稍呈梭形,胞质丰富红染,常见胞质内管腔或空泡形成,有时管腔或空泡内含单个或多个红细胞;瘤细胞核仁不明显,核分裂象少见;间质可出现灶性钙化、骨化(图 23-21)。③1/4~1/3 的病例会出现核异型性、核分裂象增多($>1/10\text{HPF}$)、肿瘤性坏死、灶性的梭形细胞实性区,在临床上表现为更高的侵袭性。④免疫组化显示瘤细胞表达 CD31、CD34、FLI1/ERG、FⅧ,部分病例 CK、EMA 灶性阳性。

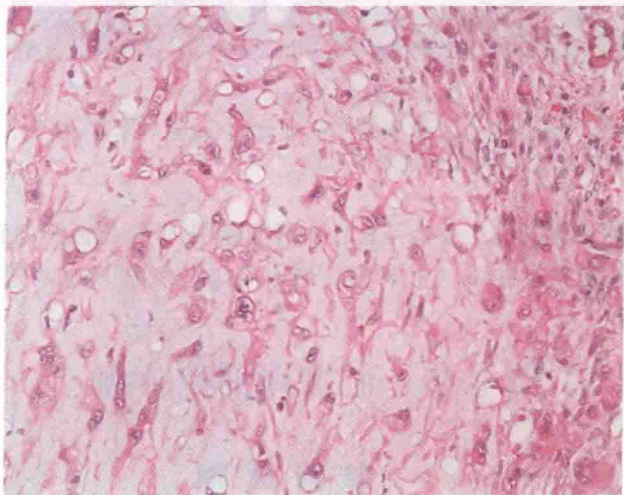


图 23-21 上皮样血管内皮瘤

显著的黏液样背景中,瘤细胞排列呈短条索状,细胞圆形、多边形,胞质丰富红染,常见胞质内管腔或空泡形成

【鉴别诊断】需与低分化腺癌(尤其是印戒细胞癌)、上皮样血管瘤、上皮样血管肉瘤、上皮样肉瘤等鉴别。

(二) 血管肉瘤

血管肉瘤(angiosarcoma)是较为罕见的软组织肿瘤,同义词包括淋巴管肉瘤、脉管肉瘤和恶性血管内皮瘤。好发于皮肤和浅表软组织,也可累及肢体深部软组织、乳腺、肝脏、骨、脾等脏器。依临床特征不同,可分为普通型皮肤血管肉瘤不伴有淋巴水肿、普通型皮肤血管肉瘤伴有淋巴水肿(所谓的淋巴管肉瘤)、乳腺血管肉瘤、深部软组织血管肉瘤、放射后血管肉瘤。

【诊断要点】①肉眼观,肿块表现为结节状出血性肿物,境界不清,切面微囊或海绵样,分化较差者质实,灰白色,纤维样;②显微镜下形态因分化程度不同,不同病例或同一病例的不同区域形态可出现很大差异;③高分化血管肉瘤可形似良性血管瘤,见清晰管腔形成,管壁衬覆内皮细胞,可无明显异型性,但管腔形状不规则,相互连接吻合,形成乳头状、窦隙状、网状、隧道样结



构,并浸润分离周围组织生长;④低分化血管肉瘤形似癌或高级别梭形细胞肉瘤,内皮细胞明显异型性,细长或肥硕,瘤细胞形成实性团块状或片状,其间可寻见不典型、不完整的血管腔隙形成;⑤部分血管肉瘤瘤细胞主要由高级别的圆形细胞组成,胞质丰富,核大、空泡状,呈巢状或丛状分布,易与低分化癌、恶性黑色素瘤等混淆,称为上皮样血管肉瘤,常见于深部软组织,也可见于皮肤(图 23-22);⑥免疫组化显示瘤细胞表达血管内皮标记 CD31、CD34、FLI1/ERG、FVIII,上皮样血管肉瘤可 CK 阳性表达。

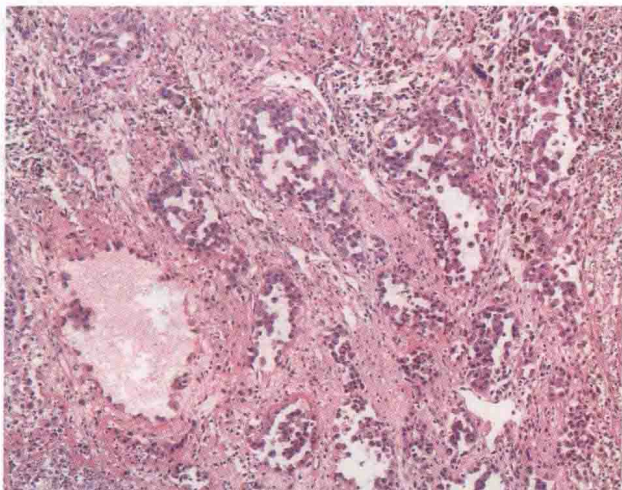


图 23-22 上皮样血管肉瘤

肿瘤细胞主要由高级别的圆形细胞组成,胞质丰富,核大、空泡状,此区域见明确管腔形成

【鉴别诊断】高分化血管肉瘤主要需与良性血管瘤鉴别,低分化血管肉瘤在血管腔隙分化不明显时需与其他梭形细胞肉瘤鉴别,上皮样血管肉瘤需与癌、恶性黑色素瘤鉴别。

第七节 血管周细胞肿瘤

一、血管球瘤

血管球瘤(glomus tumors)是由正常血管球的变异平滑肌细胞增生或过度生长形成的间质性肿瘤。生物学行为多数良性,罕见恶性血管球瘤的病例。

【诊断要点】①肿瘤好发于青年人四肢末端的皮下组织,最多见于指甲床下,也可见于胃、骨、纵隔等深部组织,发生于指甲床下者常伴有疼痛,女性多见。肿瘤可单发,亦有 10% 出现多发。②肉眼观肿瘤呈红色或蓝色结节,直径多<1cm,境界清楚,多无包膜。③显微镜下依据球细胞、血管和平滑肌的相对比例,分为实体性球瘤(经典型)、球血管瘤、球血管平滑肌瘤等几个亚型。④实体性球瘤:约占 75%,由大小一致的圆形球细胞巢围绕于毛细血管周围,球细胞体积较小,有中位圆形的核,胞质嗜双色至微嗜酸(图 23-23)。间质玻璃样变或黏液变。肿瘤主体以外常见球细胞围绕在小血管周围形成小的袖套状结构。部分病例还可出现形似血管外皮瘤样的分支状血管结构,或形似副节瘤样的表现。⑤球血管瘤:约占 20%,低倍镜下似海绵状血管瘤,高倍镜下可寻见小簇状球细胞围绕在扩张的静脉周围,常见于多发病例或家族性病例。⑥球血管平滑肌瘤:少见,有典型的球细胞区域,并与成熟的梭形平滑肌细胞相移行。⑦伴异型细胞核的血管球瘤:少见。部分球细胞出现核大、深染、形状多样怪异等退行性改变,但无其他不良表现。生物学行为良性。⑧恶性血管球瘤及恶性潜能未定的血管球瘤:当肿瘤直径>2cm,出现



非典型核分裂,细胞核显著异型时,需考虑恶性诊断。⑨免疫组化显示瘤细胞表达 SMA、h-caldesmon,瘤细胞周围有丰富的IV型胶原,desmin、CD34、CK、S-100 阴性。

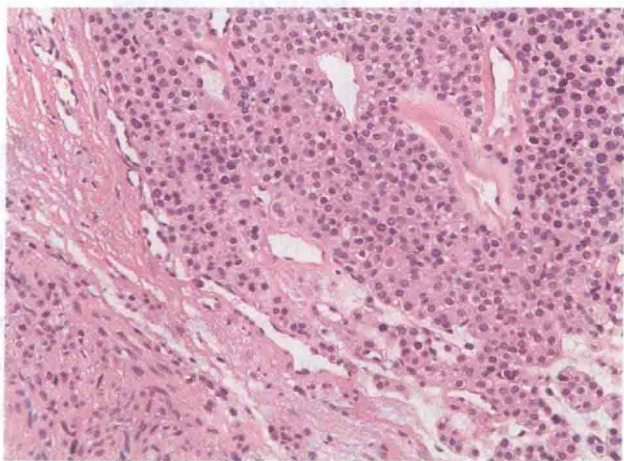


图 23-23 血管球瘤

圆形的球细胞大小一致,有中位圆形的核,胞质嗜双色,围绕于毛细血管周围,左下见成熟的平滑肌分化

【鉴别诊断】需与汗腺瘤、皮内痣、副节瘤等鉴别。

二、血管平滑肌瘤

血管平滑肌瘤(angioleiomyoma)为良性肿瘤,形态学上瘤细胞有向血管周肌样细胞和肌周细胞的分化趋势,与肌周细胞瘤及肌纤维瘤(病)形成连续的谱系。

【诊断要点】①肿瘤多累及中年女性真皮深部或皮下,多位于四肢远端,单发,生长缓慢,常伴有疼痛;②肉眼观肿瘤境界清楚,可无包膜,直径<2cm,切面实性,灰白;③镜下形态可分为实性型、静脉型和海绵型;④实性型见平滑肌束紧密交叉排列,其间血管受压为裂隙状;⑤静脉型内见厚壁静脉型血管,病变内平滑肌束环层或同心圆样围绕迂曲的厚壁血管,并与管壁平滑肌细胞移行(图 23-24);⑥海绵型由扩张的血管和少量平滑肌构成,管壁平滑肌与病变内交织的平滑肌束难以区分,三种形态可相伴出现;⑦间质可发生黏液变性、透明变性、脂肪化生或软骨化生,也可见平滑肌细胞核畸形退变;⑧免疫组化显示瘤细胞 desmin、SMA 阳性,HMB45 阴性。



图 23-24 静脉型血管平滑肌瘤

平滑肌束环层围绕迂曲的厚壁血管,并与管壁平滑肌细胞移行



【鉴别诊断】需与平滑肌瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤等鉴别。

第八节 周围神经肿瘤

一、神经鞘瘤

神经鞘瘤(Schwannoma)又称施万细胞瘤,是源于神经鞘细胞(施万细胞)的良性肿瘤。

【诊断要点】①肿瘤可发生于任何年龄,多见于中青年。好发于头颈部或四肢的屈侧面,其次,脊神经根、颈神经、交感神经、迷走神经、腓神经、胫神经均是好发部位。深部肿瘤常发生于纵隔、腹膜后、盆腔等,累及脏器的较少见,多位于胃肠道。肿瘤生长缓慢。②肉眼观,肿瘤圆、椭圆、哑铃形或结节状,大小不等,一般包膜完整,质地坚实,水肿或囊性变者较软,切面灰白、淡黄,稍呈编织样,水肿明显者呈半透明状,可伴有出血、囊性变。③显微镜下肿瘤特征性地交替出现 antoni A 和 antoni B 区域,两者比例变化不定。④antoni A 区由较密集的梭形细胞组成,核梭形或卵圆形,核膜薄,染色质细而疏松,核仁小,胞界不清。细胞可排列成栅栏状、丛状、螺旋状、编织状、漩涡状或触觉小体状,另可见 Verocay 小体,即两行致密、排列整齐的细胞核,其间由原纤维性的细胞突起分隔开来(图 23-25)。⑤antoni B 区肿瘤细胞成分少,排列无序。胞质突起彼此连接成网状,网眼中为透亮的基质,有时网眼扩大形成微小囊腔。细胞呈梭形、卵圆形、星形和小淋巴细胞样,核染色深,胞质少,呈灶性散布在疏松水肿的间质内。⑥肿瘤内血管多为厚壁血管,管腔扭曲,有时伴血栓形成。⑦体积较大或生长较久的肿瘤常见间质出血、钙化、玻璃样变性和囊肿形成,并常见吞噬含铁血黄素细胞和组织细胞浸润。个别神经鞘细胞核大、深染,有一定程度的非典型性,但少有核分裂象,称为退变性神经鞘瘤。⑧约 5% 的神经鞘瘤肿瘤以 antoni A 区为主,瘤细胞密集,核分裂活跃,但肿瘤边界清晰或有包膜,包膜下还常见淋巴组织聚积,称为细胞性神经鞘瘤。⑨约 5% 的神经鞘瘤镜下表现为丛状多结节状的生长模式,称为丛状神经鞘瘤,与丛状神经纤维瘤不同,与神经纤维瘤病的关系不明显。

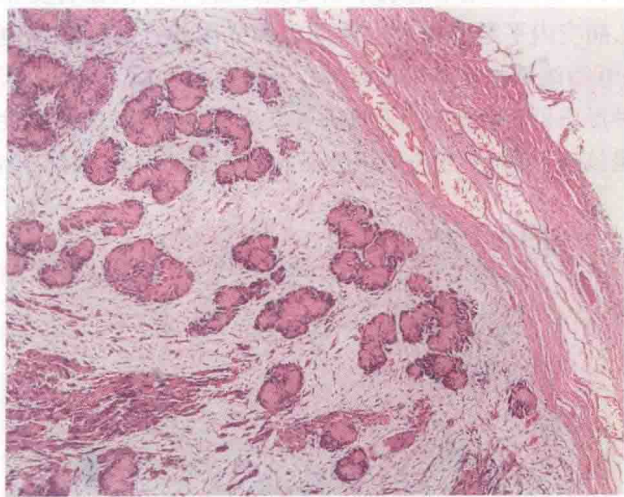


图 23-25 神经鞘瘤

肿瘤包膜完整,镜下由细胞密集的 antoni A 和疏松网状的 antoni B 区域组成,antoni A 区瘤细胞栅栏状排列,并形成 Verocay 小体结构

【鉴别诊断】细胞性神经鞘瘤需注意与低度恶性的外周神经鞘膜瘤、高分化平滑肌肉瘤等鉴别,瘤细胞缺少核浓染、间变、浸润性生长及出现多灶性肿瘤坏死等恶性特征,并且 S-100 的表达呈弥漫阳性,可资鉴别。



二、神经纤维瘤

神经纤维瘤(neurofibroma)是一组良性的周围神经鞘膜肿瘤,由神经鞘细胞、轴索、(成)纤维细胞和神经束膜样细胞等混合组成,其内常夹杂残留的有髓或无髓神经纤维。其生长模式有三种:局限性(孤立性)、弥漫性和丛状,局限性神经纤维瘤主要表现为散发病例,而后两者常与1型神经纤维瘤病(NF1)相关。NF1 又称周围型神经纤维瘤病,是一种常染色体显性遗传病,患者常出现腋窝或腹股沟区的雀斑样病变、皮肤牛奶咖啡斑、不同类型的神经纤维瘤、神经系统肿瘤(如视神经胶质瘤、星形细胞瘤等)、虹膜色素性错构瘤(Lisch 结节)、骨骼异常和血管异常。

【诊断要点】

1. 局限性神经纤维瘤 ①主要为发生于青年人真皮或皮下组织的表浅病变,见于体表任何部位。②肉眼观肿瘤膨胀性生长,可有或无完整包膜,切面黄白色,有光泽。③显微镜下肿瘤常呈现不同的形态,取决于肿瘤细胞、黏液和胶原纤维成分的多少。④神经鞘细胞是瘤细胞的主要成分,表现为细长的梭形,核纤长尖细,呈波浪状、逗点状,核深染,胞质淡红染,交错成束状(图 23-26)。这些细胞与形成网状排列的胶原纤维关系密切。间质可见疏松水肿的黏液样物质。⑤部分富于细胞的病例,间质无黏液样物质,瘤细胞排列呈短束状、漩涡状或席纹状,与 antoni A 区十分相似,但缺乏 Verocay 小体和栅栏状排列的核,见不到神经鞘瘤那种 antoni A 区和 antoni B 区的复合存在方式。⑥部分细胞稀少的病例,肿瘤严重黏液变性,易误认为黏液瘤,但瘤细胞排列有方向性,有时可见 Wagner-Meissner 小体。⑦神经纤维瘤内还可能见到类似颗粒细胞瘤的瘤细胞、菊形团形成、黑色素沉着、产生黏液的腺样结构和横纹肌分化,有时间质散在肥大细胞、淋巴细胞、泡沫样黄色瘤细胞浸润。



图 23-26 神经纤维瘤

瘤细胞呈细长的梭形,核纤长尖细,呈波浪状、逗点状,核深染,胞质淡红染,基质黏液样

2. 弥漫性神经纤维瘤 ①好发于儿童或青年人头颈部,其次为躯干和四肢,表现为皮肤表面板块状隆起。10%的患者伴有 NF1。②肉眼观,肿瘤位于真皮和浅筋膜之间的皮下组织增生,色灰白,质地为柔软黏液样或坚实橡皮样。直径常超过 5cm,边界不清。③显微镜下,肿瘤沿结缔组织间隔和脂肪小叶间隔生长,可包绕皮肤附件组织。④瘤细胞短梭形或卵圆形,间质为纤细的纤维性胶原组成的均匀一致的基质。⑤特征性的肿瘤内常见成串的 Meissner 小体样结构。⑥除神经纤维瘤组织外,常还有多种间叶成分(脂肪、血管)。

3. 丛状神经纤维瘤 ①较少见,多累及儿童的头颈部大神经/神经丛,也可波及四肢,严重



时称为神经瘤性象皮病。患者几乎均伴有 NF1, 有恶变倾向。②肉眼观, 肿瘤多位于神经干或其分支, 扭曲、迂回似蠕虫样。③显微镜下, 病变由迂曲膨大的丛状神经束构成, 间质多伴有黏液变性, 有时肿瘤细胞冲出神经, 累及周围软组织, 形成神经纤维瘤的弥散性背景。④当瘤细胞密集, 出现异型性时, 需警惕恶性转化的危险。

【鉴别诊断】局限性神经纤维瘤需与神经鞘瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌瘤等鉴别; 弥漫性神经纤维瘤需与隆突性皮肤纤维肉瘤鉴别; 丛状神经纤维瘤需与丛状神经鞘膜瘤鉴别。

三、恶性外周神经鞘膜瘤

起源于外周神经或具有各种神经鞘膜细胞(如施万细胞、神经束膜细胞、成纤维细胞)分化的恶性肿瘤统称为恶性外周神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)。曾用名有恶性施万细胞瘤、神经纤维肉瘤、神经源性肉瘤等。

【诊断要点】①多发生于中青年, 伴发神经纤维瘤病的患者多较年轻。累及躯干、肢体近端、腹膜后、纵隔等深部软组织, 常与大神干相关, 头颈部较少见。②肉眼观, 肿瘤呈不规则结节或分叶状、纺锤形肿物, 体积较大(平均直径 $>5\text{cm}$), 切面灰白, 均质鱼肉样, 可继发出血、坏死, 也可黏液变性或囊性变。③光镜下总体形态与纤维肉瘤相似, 梭形瘤细胞束状平行或局部漩涡状排列, 但还会出现栅栏状、特殊的结节状、花纹状结构, 低倍镜下致密的细胞束与细胞稀少的黏液样区交替排列, 形成大理石样斑驳的图像(图 23-27)。④高倍镜下瘤细胞也与纤维肉瘤对称的梭形细胞不同, 呈明显的不规则形, 核扭曲, 波纹状、逗点状, 胞质浅染、模糊。⑤部分肿瘤与神经关系密切, 沿神经周或神经内扩散; 有时可见肥硕的肿瘤细胞在血管内皮下增生, 致肿瘤细胞疝入血管腔中。⑥此外, 还可见到梭形细胞排列成结节状, 卷曲成漩涡, 近似触觉小体样结构, 但一般见不到如良性神经纤维瘤的典型 Wagner-Meissner 小体或环层小体。⑦10%~15% 的病例出现异源性成分, 如分化成熟的横纹肌、骨及软骨组织、横纹肌肉瘤(恶性蝶螈瘤)、软骨肉瘤和骨肉瘤成分, 偶尔还可见到灶性脂肪肉瘤成分。⑧部分病例伴有神经纤维瘤的背景, 但瘤细胞丰富、多形, 并可见核分裂活性, 是起源于神经纤维瘤的恶性外周神经鞘膜瘤, 通常低度恶性。⑨ $<5\%$ 的 MPNST 肿瘤细胞以多角形上皮样细胞为主, 核仁明显, 形似癌或恶性黑色素瘤, 称为上皮样恶性外周神经鞘瘤, 高度恶性。⑩免疫组化显示瘤细胞多少有神经鞘分化, S-100、Leu-7、PGP9.5 阳性, 需要注意的是, 当肿瘤恶性程度越高时, 瘤细胞分化越原始, S-100 的表达率越低; 部分瘤细胞表达 CD34, 上皮样恶性外周神经鞘瘤可局灶表达 CK8/18。

【鉴别诊断】需与梭形细胞肉瘤, 如纤维肉瘤、单相型滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性孤立性纤

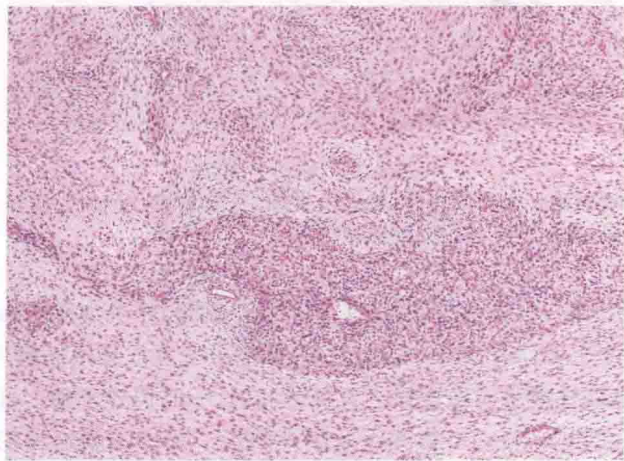


图 23-27 恶性外周神经鞘膜瘤

瘤细胞与纤维肉瘤相似, 低倍镜下见致密的细胞束与细胞稀少的黏液样区交替排列



维性肿瘤、富于细胞神经鞘瘤等鉴别。上皮样恶性外周神经鞘瘤需与低分化癌、恶性黑色素瘤、透明细胞肉瘤等鉴别。

第九节 起源未定的软组织肿瘤

一、滑膜肉瘤

滑膜肉瘤(synovial sarcoma)并非由滑膜组织发生的恶性肿瘤,它起源于未知的多潜能干细胞,可向间叶和上皮双向分化。多见于四肢大关节旁,常与腱鞘、滑囊或关节囊密切相关,也可发生在远离关节和滑囊的部位,如肌肉内、胸腹壁、咽后壁等处。

【诊断要点】①肿瘤常见于青少年和年轻人,中位年龄约26.5岁,男性多见。临床表现为可触及的深部肿胀或肿块,半数患者伴有疼痛或触痛。部分患者有外伤史。②肉眼观,肿块圆形或分叶状,生长较快的肿瘤边界不清,浸润周围组织,生长较慢的肿瘤可压迫邻近组织形成假包膜。切面灰白或黄褐色,因胶原含量不同,质地可较软也可坚硬,常见出血、坏死,部分病例表现为囊性肿物。肿块大小3~6cm(最大可至15cm以上)。③显微镜下肿瘤细胞既可出现有向上皮分化的似癌的形态,也可出现具有间叶分化的梭形细胞似纤维肉瘤样的形态,据此两种成分在肿瘤内的多少及分化程度,可分为:双相型、单相纤维型、单相上皮型、低分化型。其中单相上皮型十分罕见,而且多数病例经仔细寻找,大多可寻到小灶梭形细胞分化,所以,严格意义上,属于上皮成分丰富的双相型滑膜肉瘤。④双相型滑膜肉瘤:由比例不等的上皮细胞和梭形细胞共同组成,两者之间可有移行(图23-28)。上皮细胞立方形或高柱状,核圆或卵圆形,空泡样,排列呈条索、网状、腺样结构,或形成乳头状,乳头轴心为梭形细胞,罕见伴有鳞状上皮化生;周围的梭形细胞为肥大的纺锤形,大小一致,核深染,常呈实性片状或束状交错排列。上皮细胞和梭形细胞均可见核分裂象。肿瘤中血管较丰富,可出现鹿角形分支的血管(血管外皮瘤样的血管)结构,间质可有出血、肥大细胞浸润、胶原纤维透明变性、黏液样变性和钙化,罕见伴骨化形成。⑤单相纤维型滑膜肉瘤:相对常见。瘤细胞以梭形细胞为主,细胞形态和间质改变同双相型滑膜肉瘤,有时局部可出现小灶具有上皮样形态特征的细胞,黏附性稍强,胞质略嗜酸,免疫组化可表达上皮性标记。⑥低分化滑膜肉瘤:是一种进展性肿瘤,可伴发滑膜肉瘤的任一种亚型,高度恶性。组织学上以细胞形态又分三种类型:大细胞或上皮样型、小细胞型、高级别梭形细胞

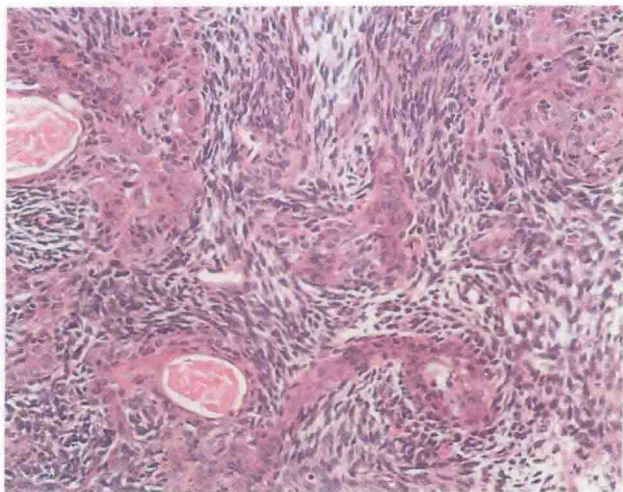


图23-28 双相型滑膜肉瘤

上皮结构与恶性梭形细胞紧密嵌合排列,上皮样结构可见管腔内嗜酸性分泌物



型。瘤细胞具有高级别细胞核特征和高核分裂活性,常伴有坏死,富含薄壁扩张的血管。⑦免疫组化显示瘤细胞表达 EMA 和 CK,上皮细胞主要表达 CK7、CK19、CK8/18、CK14,梭形细胞可局灶表达 CK7、CK19、CK8/18,且上皮细胞的染色强度显著高于梭形细胞成分,另有部分病例有 S-100、CD99、BCL-2 的表达。CD34 阴性。⑧分子遗传学有特异性的染色体易位,形成 SYT-SSX 融合基因,可以用 FISH 和 RT-PCR 的方法检测出来。

【鉴别诊断】双相型滑膜肉瘤结合临床病史、形态学表现和免疫标记较易作出正确诊断,注意和肉瘤样癌鉴别。单相纤维型滑膜肉瘤需与纤维肉瘤、恶性外周神经鞘膜瘤等梭形细胞肉瘤鉴别,注意寻找间质肥大细胞和血管外皮瘤样的图像,如有玻璃样变性和钙化形成,也是诊断滑膜肉瘤的线索。单相上皮型需要与腺癌鉴别,注意多取材,寻找有无梭形细胞区域。低分化型由于分化较差,易误为低分化癌、恶性黑色素瘤、横纹肌样瘤、尤因肉瘤、低分化恶性外周神经鞘膜瘤等多种恶性肿瘤,确诊常需免疫组化染色和分子遗传学辅助检测的帮助。

二、上皮样肉瘤

上皮样肉瘤(epithelioid sarcoma)是一种形态和免疫表型都有上皮特征的恶性间叶源性肿瘤,有两种临床病理亚型:经典型和近端型(中央型)。

(一) 经典型

多见于青少年和年轻人的肢体远端,低倍镜下呈多结节状,结节中央坏死、出血或玻璃样变性,易误为良性肉芽肿性病变;多见于年轻患者(10~39岁),男性好发,常发生于手指、手掌及前臂的屈肌面,其次为膝部、小腿、踝、足部,躯干和头颈罕见,但头皮除外。肿瘤单发或多发,可累及浅表和深部软组织,浅表者常浸润表皮形成浅溃疡,深部者常紧邻肌腱和筋膜。

【诊断要点】①肉眼观,结节大小直径为0.5~5cm(位于深部者体积可较大,达15cm),边缘不规则,切面灰白、灰褐,质实偏硬,可伴出血、坏死。②显微镜下肿瘤呈显著的结节状排列,结节境界不清,中央坏死或退变,有时几个坏死结节融合形成边缘不规则的“地图样”病变。当肿瘤播散至筋膜或腱膜时,形成花边样外观。③瘤细胞可表现为卵圆形或多角形的大细胞,胞质丰富嗜酸,也可表现为肥胖的梭形细胞,部分病例还以梭形细胞为主,称之为纤维瘤样上皮样肉瘤(图23-29)。④病变中上皮样细胞与梭形细胞相融合,但不形成滑膜肉瘤样的双相分化和腺样结构。⑤间质有丰富的致密、透明胶原沉积。周边常见慢性炎症细胞聚集。10%~20%的病例可见小灶钙化及骨化。神经旁和血管旁常见肿瘤细胞浸润。⑥免疫组化显示瘤细胞表达

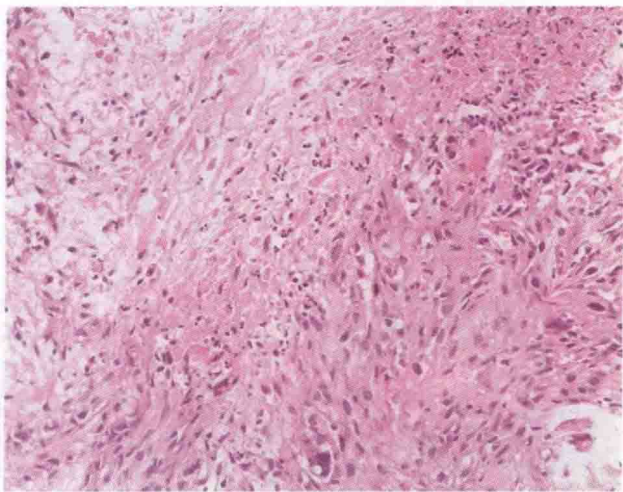


图23-29 经典型上皮样肉瘤

瘤细胞肥胖梭形,部分多角形,核大异型,胞质丰富嗜酸,围绕左上中央坏死病灶



CK、EMA 和 vimentin,通常上皮样细胞区域比梭形细胞 CK 表达更显著。60% 的病例 CD34 阳性,INI-1 表达丢失。S-100、CD31 阴性。

(二) 近端型

近端型又称中央型,好发于中老年人,累及肢体近心端或躯体中线部位,如骨盆、会阴、生殖道,肿瘤发生部位深,侵袭性强,预后差。

【诊断要点】①肉眼观常为灰白色结节状肿块,体积可较大,部分切面有出血、坏死;②镜下瘤细胞由大圆形的上皮样细胞组成,有明显的异型性,核呈空泡样,可见明显核仁,部分胞质内见嗜酸性透明包涵体,似横纹肌样细胞;③病理性核分裂及肿瘤性坏死常见,但坏死很少形成肉芽肿样结构;④瘤细胞免疫表型同经典型。

【鉴别诊断】经典型上皮样肉瘤需与坏死性感染性肉芽肿、溃疡型鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤等鉴别,伴广泛间质出血时需与上皮样血管肉瘤鉴别。近端型上皮样肉瘤需与肾外横纹肌样瘤、恶性黑色素瘤、低分化滑膜肉瘤等鉴别。

(范钦和)

第二十四章 骨和关节疾病

骨的病变常好发于骨的某一既定部位,所以必须了解骨的基本结构,继而对病变作出正确的判断。一般可根据骨的形状分为长骨和扁骨。长骨的不同部位可分为骨骺、骨干和干骺端。长骨的两端为骨骺,未骨化前是由软骨构成。两端骨骺之间为骨的主体,由致密的骨皮质及其所包绕的骨髓所构成,称骨干。在骨干和骨骺交界处,称为干骺端,是骨质生长的主要部分,由丰富的成熟骨小梁网构成,其间为骨髓组织。骨干与干骺端间无清楚分界线。随着骨的生长,骨骺与干骺端不断骨化,最后骨骺与骨干结合,完成骨的发育,X线表现为骨骺线消失。骨皮质由板层骨构成,具有完整的哈弗系统。在骨皮质外周有一层由致密的纤维组织构成的骨外膜,在其内面有一层菲薄的骨内膜。

病理诊断对于骨病变的临床治疗十分重要,常决定了患者是否需要截肢,或单纯切除,或仅搔刮术,或根本不用手术治疗等。但需注意骨病变作病理诊断前必须注意到患者的临床表现及影像学检查结果。患者的年龄、性别、病变部位及临床症状等,常可提供诊断的线索。同时,骨病变的初次病理诊断常是小块组织活检材料,缺乏对病变整体情况的了解,影像学检查可有效地补充这方面的不足,还可以提示病灶与周围组织的关系等。因此,对骨病变的诊断,必须重点强调病理改变、临床表现及影像学检查三者结合起来考虑,继而认真进行鉴别诊断,方能避免误诊,防止“一叶蔽目,不见泰山”。

学
习
笔
记

第一节 成软骨性肿瘤

一、骨软骨瘤

骨软骨瘤(osteochondroma)又名骨软骨性外生骨疣,是最常见的良性骨肿瘤,约占良性骨肿瘤的30%,是指在骨的表面覆以软骨帽的骨性突出物。多发生于青少年,可随骨骼发育而增大,表现为局部硬性包块。最常发生于长骨的干骺端,以股骨下端及胫骨上端为最多见;其次是肱骨及腓骨,亦可发生于扁骨等处。骨软骨瘤可分为单发性和多发性两种,形态上基本相同,以单发性多见,多发性者与遗传因素有关,即为骨软骨瘤病。

目前病因尚未完全明了,可能是发育过程中的骨骺软骨细胞或未分化细胞发生迷离移位至骨骺旁形成的;或认为由于骨膜发育异常,其骨的塑型不全所致。放射线的长期照射亦可引起本病。

经手术切除一般可治愈,复发见于切除不完全者。本瘤可恶变为外周型软组织肉瘤,以多发性骨软骨瘤病较多见。恶变早期表现为瘤体迅速增大,软骨帽层增厚至1cm以上,镜下在其外周部见到异型的软骨细胞。另外,少数病例亦可恶变为纤维肉瘤,甚或恶变为恶性纤维组织细胞瘤。

【诊断要点】①肿瘤从骨干与骨髓连接部(干骺端)向外长出,大小不等。②从肿瘤的突出面垂直锯开,剖面常显示三层不同的结构:表面为一薄层灰白色纤维包膜,或称软骨膜;中层为肿瘤的顶部,由透明软骨构成,称软骨帽(cartilaginous cap),其厚度多小于6mm,很少大于10mm,同一肿瘤各处厚薄均可有不同;基底部为肿瘤主体,由海绵状松质骨构成,为蜂窝状排列的骨小梁并与其下正常的松质骨相移行。③镜下表现为清楚的三层结构(图24-1),表面的包膜为致密的纤维组织;靠内层的组织逐渐过渡至软骨帽,软骨帽结构似正常骨骺软骨,从近表层到



图 24-1 骨软骨瘤

基底部软骨细胞呈逐渐成熟表现;交界处见成熟的软骨细胞排列成行,并见有钙化及骨化现象。基底部由海绵状骨质构成,与软骨帽交界处常有软骨性骨化所形成的新骨。④影像学表现为有蒂或广基的病变,特征性的结构是与基底骨相延续的骨皮质突出物,常可见到不规则的钙化(图 24-2)。

【鉴别诊断】骨软骨瘤需与正常骨骼组织区别,不同在于:①正常骨骺部软骨层厚度均匀,软骨细胞排列较整齐,分布也均匀,这与本瘤不同;②本瘤的透明基质可液化成囊状,这不见于正常骨骺。同时结合肉眼形态、病史及影像学表现很易鉴别。

二、软骨瘤

软骨瘤(chondroma)是一良性肿瘤,其结构很似正常的透明软骨组织。临床上依其生长部位可分为内生性软骨瘤、外生性软骨瘤、内生性软骨瘤病三种。内生性软骨瘤(enenchondroma)相对常见,多发生在手足短骨和四肢长骨等部位的骨干骨髓腔内。

在手足短骨者,由于瘤组织的膨胀性生长,可使髓腔扩大,骨皮质变薄,一般不引起周围骨膜反应性骨质增生。在长骨者,由于骨皮质较厚,引起骨

皮质变薄及隆起甚为轻微,但瘤组织可在髓腔内广泛蔓延,甚至可侵占骨干髓腔的全部。外生性软骨瘤从软骨膜发生,向骨外生长,亦有称之为骨膜软骨瘤(perosteal chondroma),比较少见。内生性软骨瘤病(enenchondromatosis)即为多发性内生性软骨瘤,一般位于掌指骨区域。如果骨广泛受累,病变主要单侧分布,则称之为 Ollier 病,多发生于儿童,是正常软骨内化骨障碍导致的一种发育异常。Maffucci 综合征是由 Ollier 病和软组织(偶尔见于内脏)的血管瘤两种表现构成。约 25% 的 Ollier 病患者到 40 岁左右时会发展成软骨肉瘤,而 Maffucci 综合征的恶变率则更高。影像学检查在瘤体部常呈透亮阴影,在阴影内可见到一些砂粒样致密点或环状钙化点(图 24-3)。



图 24-2 骨软骨瘤影像学表现(平片)



图 24-3 多发性内生性软骨瘤影像学表现(平片)



【诊断要点】①内生性软骨瘤常见为骨皮质构成肿瘤的外壳,瘤组织不见穿破骨皮质(图 24-4)。外生性软骨瘤表面有一较完整灰白色纤维包膜,切面上多呈大小不等的分叶状,其间细小纤维条索分隔。瘤组织呈淡蓝色或银白色,半透明,有光泽,质硬,有时尚夹杂一些淡黄色砂粒样的钙化组织。②三种软骨瘤组织学形态大致相似。瘤组织由较成熟的透明软骨构成,呈不规则的分叶状,每小叶由较稀疏的纤维血管组织包绕。③瘤细胞多少不一,形似较成熟的软骨细胞,但排列不均匀,细胞大小形态不一(图 24-5)。④最重要的是瘤细胞核多呈固缩状,不见核仁,核周围仅有少量胞质,不见核分裂象。⑤软骨基质亦可呈多种改变,稀疏或广泛的小泡沫状、黏液变,点或块状钙盐沉着、灶性软骨骨化灶等。⑥内生性软骨瘤病的软骨更富于细胞,且软骨细胞比普通的内生性软骨瘤细胞异型性更明显。

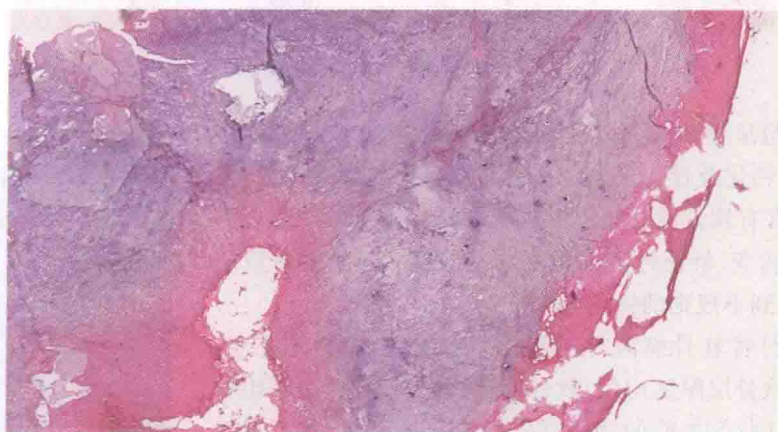


图 24-4 内生性软骨瘤

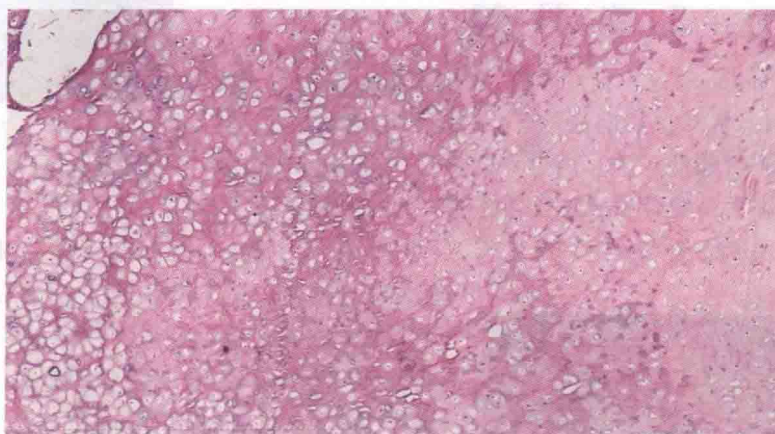


图 24-5 软骨瘤

【鉴别诊断】①骨软骨瘤,可见典型的三层结构。虽然内生性软骨瘤的边缘部瘤组织可与骨小梁相混,但这些骨质是成熟的,不是新生的。②软骨瘤恶变(或称分化好的软骨肉瘤):一般在取材充分的前提下,良恶性区分要从临床、影像学表现及病理检查三方面综合考虑。若近来瘤体增大较快,且位于盆骨、胸骨、肋骨、四肢长骨或椎骨等易恶变之处,肉眼观肿瘤较大(一般直径超过 8cm,从肋骨发生者直径超过 10cm),以及长骨内生性软骨瘤已穿破骨皮质等都可视作恶性指征。镜下不能从基质的各种继发性改变区分。瘤细胞的数量不能作为良恶性的鉴别点,只能从瘤细胞的形态特征来区分良恶性:软骨瘤的瘤细胞较小且一致,多为单核,偶见双核瘤细胞,但核不肥大,无瘤巨细胞及多核瘤巨细胞;恶性变时常见瘤细胞核肥大深染,易见双核,核分裂象也易见。



三、软骨母细胞瘤

软骨母细胞瘤(chondroblastoma)是一少见的良性骨肿瘤。多发生于青少年,常在20岁前起病,男多于女。好发于长骨,如股骨、胫骨及肱骨等处,偶尔见于扁骨。多位于骨骺端,随后侵犯干骺及骨干部。影像学检查多为一类圆形模糊的斑点状阴影,周围由一清楚的硬化性骨质包绕(图24-6)。临床起病缓慢,常表现为邻近关节活动障碍或关节疼痛,而局部肿块多不明显。极少数病例尤其是经保守疗法后的复发病例,有时生长迅速,侵犯血管、淋巴管及神经,甚至在肺内形成转移。一般认为瘤组织已浸润至周围软组织内和瘤组织侵犯血管或已形成远处转移时,才能确定为恶性。



图24-6 软骨母细胞瘤影像学表现(平片)

【诊断要点】①瘤组织多呈灰色,质较松软,部分因钙化而变硬,可合并出血及坏死,偶见囊性变;②瘤组织常见具有特征性的格子样钙化,具有诊断意义(图24-7);③瘤细胞中等大小,类圆形或多边形,核较大呈类圆形、肾形或梭形,染色质较稀疏,核仁不明显,胞质较少,染色淡红,细胞境界清楚;④瘤组织的另一重要成分是分布弥漫的与破骨细胞相似的多核巨细胞,核数多在10个以下,但亦可多至50个以上,胞质丰富,嗜伊红;⑤可见逐渐过渡为软骨样组织或骨样组织;⑥偶尔可见核分裂象,但无病理性核分裂,一般作为良性病变对待,少有恶性;⑦免疫组织化学检查瘤细胞S-100蛋白阳性。

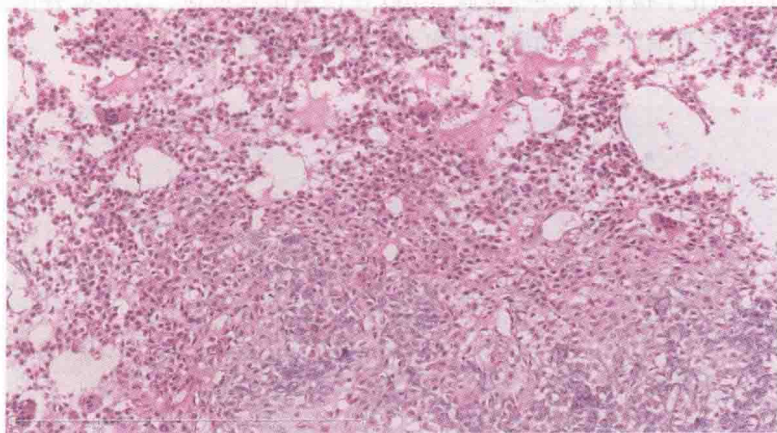


图24-7 软骨母细胞瘤

【鉴别诊断】①骨巨细胞瘤:因软骨母细胞瘤含有较多多核巨细胞,故极易与之混淆。鉴别点见表24-1。②软骨黏液样纤维瘤:详见下文软骨黏液样纤维瘤部分内容。③有时被误为传统型软骨肉瘤。软骨肉瘤的不同在于:发病年龄常较大,瘤细胞异型性明显,多核巨细胞少,无格子样的钙化。参见下文软骨肉瘤部分。



表 24-1 骨巨细胞瘤与软骨母细胞瘤的鉴别

鉴别要点	骨巨细胞瘤	软骨母细胞瘤
发病年龄	多在 20~40 岁之间	多在 10~20 岁之间
多核巨细胞	数目较多,体积较大	数目相对较少,体积多较小
瘤细胞	核较一致,胞质较少,细胞常呈梭形,境界不明显,排列有极向	核具多形性,胞质较多,境界清楚,排列无极向
免疫组化	S-100 蛋白阴性	S-100 蛋白阳性
钙化	多不明显,不呈格子状结构	常较明显,可呈格子状结构
透明软骨	甚少	常见,多少不一

四、软骨黏液样纤维瘤

软骨黏液样纤维瘤(chondromyxoid fibroma, CMF)是少见的良性骨肿瘤。好发于 30 岁以下的青少年,男稍多于女。下肢长骨,以胫骨及腓骨较多见。临床症状轻微,生长缓慢,常有隐痛或局部膨大。影像学见肿瘤多位于长骨的干骺端,为一偏心位的透亮阴影,界限清楚。位于长骨骨骺端的病例多经搔刮术而治愈,但位于不规则骨、扁骨等处的虽为良性,多有向周围组织浸润倾向,而且易复发,值得注意。少数可反复复发,极个别病例可恶变为软骨肉瘤。

【诊断要点】①肿瘤大小不一,实体性,结节状硬实。切面呈灰白色及淡蓝色,灰白色部分为纤维组织成分,常呈编织样外观;淡蓝色部分为软骨样成分,半透明有光泽,可呈斑块状分布。两种成分常交错排列。②形成大小不一的分叶状结构,小叶内有多少不等的黏液样变基质。③瘤细胞呈星形、梭形、带状,胞质突明显,可互相连结成网状(图 24-8)。核呈梭形、卵圆形或不规则形,往往深染呈固缩状。④常混杂一些奇异的瘤细胞,核大深染,或为多核细胞,细胞体积较大,胞质含有空泡,容易被误认为恶性瘤细胞。⑤瘤细胞间为黏液样基质,多少不一,淡蓝或深蓝色。⑥免疫组织化学检查,这些瘤细胞 S-100 蛋白呈阳性反应。⑦小叶外围部见丰富的毛细血管及结缔组织,并伴有不等量的淋巴细胞、单核细胞或中性粒细胞浸润。

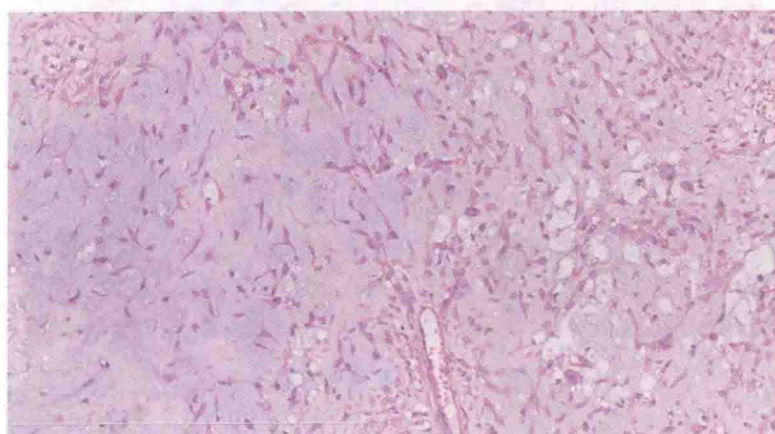


图 24-8 软骨黏液样纤维瘤

【鉴别诊断】①由于软骨黏液样纤维瘤组织内常出现少量异型性较明显的瘤细胞,故易被误认为软骨肉瘤或黏液样软骨肉瘤。不同点在于软骨黏液样纤维瘤具有以下特点:A. 多见于青少年,病情发展较慢。B. 在同一区域内的软骨细胞分化比较一致,无明显异型性,不出现巨核及多核瘤巨细胞。某些具有一定异型性的瘤细胞多属幼稚的或者变性的纤维细胞或间叶细胞,不是恶性软骨细胞。C. 部分区域纤维组织增生及纤维化明显。D. 肿瘤小叶外围间质内常有炎症



反应,多有破骨细胞样的多核巨细胞出现。②黏液瘤或黏液纤维瘤:一般无软骨成分,不呈分叶结构。③软骨母细胞瘤:软骨母细胞瘤缺少黏液样的组织成分和明显的小叶状结构,一般纤维化不明显;常呈格子样钙化。

五、软骨肉瘤

软骨肉瘤(chondrosarcoma,CS)是常见的骨的恶性肿瘤,发病率仅次于骨肉瘤。好发年龄较多在中年以后,罕见发生于儿童,发生于儿童的软骨肉瘤多为间叶性软骨肉瘤。根据发生部位,可分为中央型及外周型。根据肿瘤发生的基础,又可分为原发性及继发性,继发者多发生在先驱病变,如软骨瘤、Ollier病、骨软骨瘤、畸形性骨炎等基础上。好发于骨盆、股骨、肋骨及肩胛骨等。临床经过多较缓慢,表现为局部肿物及疼痛等。影像学检查见肿瘤为边缘模糊的透亮区,内夹杂一些环状钙化斑点(图24-9),但在分化差的软骨肉瘤,可无钙化斑点。软骨肉瘤生长一般较骨肉瘤为慢,转移也较晚,可直接浸润周围软组织,侵犯血管可转移至肺、肝、肾及脑等处。淋巴结转移极罕见。术后常易复发,复发的肉瘤组织分化程度常较原发者更差。



图24-9 软骨肉瘤影像学表现(平片)

【诊断要点】①肉眼观肿瘤呈半透明、灰白色、分叶状结构,其内常夹杂一些淡黄色的钙化小灶。部分可出现黏液样变、囊性变及出血等继发性变化。②分化好的软骨肉瘤往往在大片软骨瘤组织的背景上,部分区域出现明显恶性形态特征。表现为细胞核的异型性、核格外肥大畸形、染色质丰富深染,出现较多的双核瘤细胞、巨核瘤细胞(约相当于一般瘤细胞核的2倍以上大者)和多核瘤巨细胞,核仁明显。核分裂偶见。③分化差的软骨肉瘤的瘤细胞分化低,呈圆形、卵圆形、梭形或蝌蚪状,鲜见陷窝形成。瘤细胞胞核大而畸形,占胞体的大部分,染色质丰富,常呈粗颗粒状、深染,核膜及核仁较明显,胞质量多少不等。偶尔可见到小部分分化较成熟的软骨细胞,是确诊的重要证据。④分化中等的软骨肉瘤在形态上介于前两者之间(图24-10)。⑤免疫组化示瘤细胞S-100阳性。

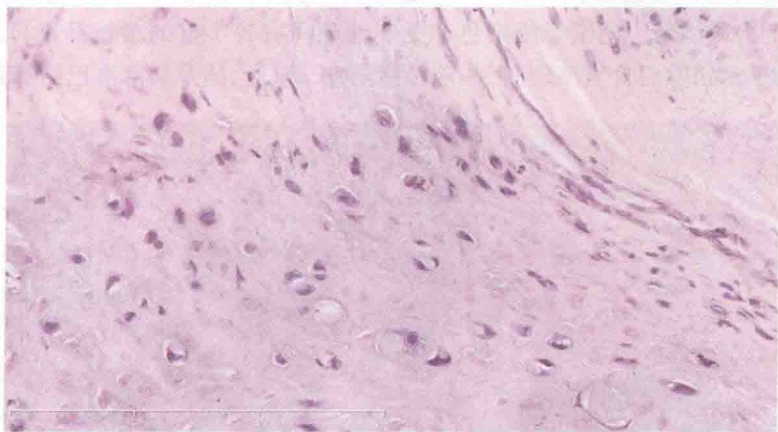


图24-10 软骨肉瘤

【鉴别诊断】①需与软骨母细胞性骨肉瘤相鉴别,骨肉瘤应见到肉瘤样肿瘤细胞直接形成肿瘤性类骨组织或骨质,且发病年龄较轻,多在青少年期,生长迅速,易早期转移。而软骨肉瘤虽



可有骨化灶,但均是软骨性化骨,好发年龄和临床进展也有明显不同。②软骨瘤:分化好的软骨肉瘤尚需与软骨瘤鉴别,详见上文软骨瘤部分内容。③透明细胞性软骨肉瘤也应与软骨母细胞瘤鉴别,详见下文透明细胞性软骨肉瘤部分内容。

六、特殊类型的软骨肉瘤

(一) 皮质旁(骨膜性)软骨肉瘤

皮质旁(骨膜性)软骨肉瘤(juxtacortical chondrosarcoma/periosteal chondrosarcoma)来自骨表面(很可能来自骨膜),是与皮质旁骨肉瘤相对应的成软骨性恶性肿瘤。较少见,男多于女,20岁左右起病,主要累及长骨的骨干,最常见于股骨。本瘤生长缓慢,患部可有疼痛、压痛。影像学可见肿瘤位于骨皮质旁,一般体积较小,瘤体内可见多少不等的环状钙化点,亦可有 Codman 三角,类似于皮质旁骨肉瘤。瘤体位于骨皮质外、骨膜下,一般不浸润骨髓腔。肿瘤分叶状、灰白色、质硬。镜下见瘤细胞分化良好,呈小叶状排列。瘤细胞近表面处分化较差,靠近深部则分化较好,有软骨内化骨及点状钙化灶。绝无直接成骨表现。预后较传统型好,很少或不发生转移。

(二) 去分化性软骨肉瘤

去分化性软骨肉瘤(dedifferentiated chondrosarcoma)是软骨肉瘤的一种亚型,约占软骨肉瘤的10%。通常是指既有分化好的软骨肉瘤成分,同时伴发其他低分化肉瘤成分者而言,后者多为纤维肉瘤、骨肉瘤或其他类型的肉瘤。这两部分瘤组织常常是截然分界而又相连一起的。有时亦可见到软骨肉瘤小叶外围部的梭形细胞成分,逐渐移行过渡为纤维肉瘤或骨肉瘤的构象。免疫组化检查,分化好的部分 S-100 呈阳性,而低分化部分可有散在梭形细胞 S-100 阳性反应。预后较差,常远处转移并死亡。

(三) 间叶性软骨肉瘤

间叶性软骨肉瘤(mesenchymal chondrosarcoma)较为罕见,约有 2/3 自骨骼发生,1/3 从软组织发生。从骨骼发生者较多见于扁骨,长骨少见。约半数病例起病于 20~30 岁之间,女稍多于男。肉眼观肿瘤呈结节状,境界较清楚,但无包膜,大小不一。镜下表现主要是在大片幼稚未分化的间叶性瘤细胞中散布着岛屿状的软骨细胞灶。瘤细胞呈小圆形或梭形,形态大小一致,核深染,核仁不清楚,胞质极少。细胞异型性不明显,核分裂象较少。瘤细胞常紧密排列成片块,常显出类似恶性血管外皮瘤的构象(图 24-11)。弥漫分布的间叶性瘤细胞中,常见间叶性瘤细胞逐渐过渡为透明软骨细胞现象(图 24-12),透明软骨灶大小、形态不一,分化较成熟,与间叶性瘤细胞成分间的界限清楚。嗜银纤维染色亦见瘤细胞间有较丰富的嗜银纤维,形成致密网状。病程较为缓慢,手术切除后复发率较高,并常转移至骨、肺、肝、脑及局部淋巴结等处。

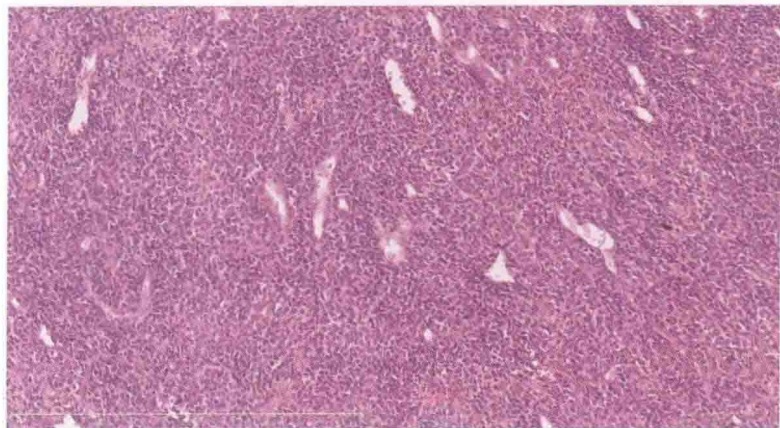


图 24-11 间叶性软骨肉瘤

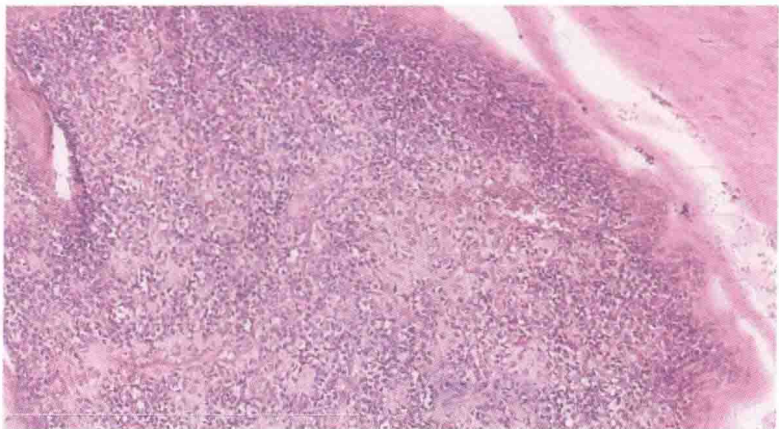


图 24-12 间叶性软骨肉瘤

(四) 透明细胞性软骨肉瘤

透明细胞性软骨肉瘤 (clear cell chondrosarcoma) 亦是软骨肉瘤的一个亚型, 相当罕见。多发于男性, 好发年龄多在 18 ~ 55 岁。常见部位为长骨近侧的干骺端, 多见于股骨、肱骨及胫骨等, 尤其是股骨颈、股骨头和粗隆。临床上常出现患部持续性疼痛、压痛、肿胀, 一般触不到肿块。低度恶性, 病程较长。影像学表现为肿瘤位于长骨干骺端抑或骨髓端, 呈筛孔状膨胀性溶骨性骨质破坏, 破坏区内可有不规则的小点状钙化灶, 骨质膨胀扩张, 其周围仅剩菲薄的骨皮质, 一般不见附近的软组织肿块。有时膨胀性骨质破坏其内出现骨嵴征时, 其征象颇似骨巨细胞瘤。镜下瘤组织由具有特征性弥漫分布的、胞质透明的瘤细胞所组成。瘤细胞中等大, 类圆形或多角形, 胞质丰富透亮, 胞界清楚, 呈不规则及不完整的小叶状排列。胞核小、居中, 具有一定的异型性, 核分裂象罕见。部分可见格子样钙化。在小叶周围可见散在的多核巨细胞, 其核数少, 体积也小。免疫组织化学示大片的瘤细胞 S-100 蛋白阳性。与普通型软骨肉瘤的鉴别详见表 24-2。

表 24-2 软骨母细胞瘤、软骨肉瘤与透明细胞性软骨肉瘤的鉴别

鉴别要点	软骨母细胞瘤	透明细胞性软骨肉瘤	软骨肉瘤
好发年龄	小于 20 岁	18 ~ 55 岁	大于 40 岁
好发部位	长骨干骺端	长骨干骺端	纵轴骨、扁骨以及长骨骨端
瘤细胞	类圆形或多边形, 胞质少, 界清, 核类圆形, 肾形及梭形, 核仁不明显 间质有软骨样组织或透明软骨	透明细胞呈类圆形或多角形, 胞质丰富透明, 界清。核小, 居中, 具异型性 可有高分化软骨肉瘤成分	肉瘤细胞圆形, 核肥大畸形、巨核、双核、多核, 根据分化不同可有核分裂象 常见灶性瘤细胞变性坏死
	S-100 阳性	S-100 阳性	S-100 阳性
多核巨细胞	胞质丰富, 破骨细胞样核数 10 ~ 50 个	胞质少, 体积小, 核数少	无
格子样钙化	有, 常见	有	无

学习
笔记



第二节 成骨性肿瘤

一、骨样骨瘤

骨样骨瘤(osteoid osteoma)是一种生长缓慢的发源于成骨性结缔组织,主要形成较多骨样组织或编织骨的良性肿瘤。好发于长骨骨干,主要是股骨和肱骨,特别是股骨上端。发病高峰为11~30岁,男性多于女性。临床表现为患部疼痛,进行性加重,由间歇性发展为持续性,休息无缓解,疼痛亦可累及邻近关节。疼痛夜间更甚,常影响患者睡眠,服用阿司匹林多可缓解疼痛。预后良好,手术彻底切除可痊愈。

【诊断要点】①典型的影像学改变是在病灶处可见圆形或椭圆形的透亮区,其中央多有小块密度稍高区域,为骨化硬核。病灶周围有反应性骨质硬化(图24-13)。发生于骨皮质的病灶,骨质硬化明显,而发生在骨髓或关节软骨者则不明显。②肿瘤多位于皮质内,体积较小,一般在1cm以下,圆形或椭圆形,无包膜。肿瘤中央常因骨化而较硬,周边有环形的充血带,分界清楚,可将肿瘤从其包绕的骨组织中剔出,故瘤体又有“核”或“核体”(nidus)之称。瘤体通常比其周围骨质红润,质地松脆,呈颗粒状结构,主要与骨样组织成分的多少有关。③肿瘤见骨样组织和成骨性结缔组织,两者相间分布。④骨样组织呈小条索状、小梁状或不规则的片块状,相互交织,伴不同程度钙质沉积或不成熟的骨化(图24-14)。这种骨化和钙化不完全,且无完整的平行条纹结构而有别于正常的骨小梁和板层骨,是本瘤诊断要点之一。⑤成骨性结缔组织由扩张的薄壁血管、纤维组织和轻度增生的成骨细胞组成,成骨细胞位于骨样组织的边缘。纤维组织内存在数目不等的多核巨细胞。巨细胞无异性性。



图24-13 骨样骨瘤X线片

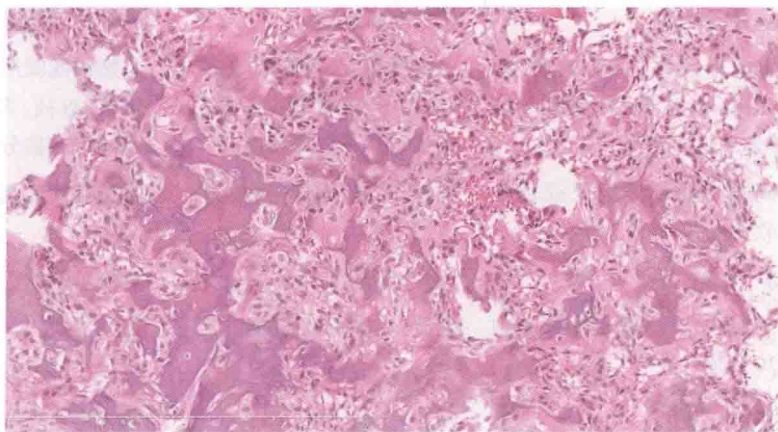


图24-14 骨样骨瘤

【鉴别诊断】①临床上较易被误诊为某些炎症性疾病,如Garre硬化性胃炎、Brodie骨脓肿及骨梅毒等。这些疾病在症状或X线征象上似骨样骨瘤,但镜下极少见或无骨样骨瘤特有的骨样



组织。②重点与骨母细胞瘤相鉴别。肉眼上骨母细胞瘤呈棕红色,较骨样骨瘤深,肿瘤体积较大,多在2cm以上,肿瘤周的反应性骨质增生没有骨样骨瘤厚,也没有肿瘤中央的骨化硬核。影像学检查对鉴别骨样骨瘤很有价值。镜下,骨样骨瘤的成骨细胞较少,且较分散,骨化不成熟。而骨母细胞瘤的骨母细胞丰富,可形成较成熟的骨质。

二、骨母细胞瘤

骨母细胞瘤(osteoblastoma)是一种来源于骨母细胞较少见的良性或低度恶性肿瘤。多发生于10~30岁,尤多见于20岁以下,男性多于女性。发病部位以身体中轴骨骼包括脊柱和骶骨、颅面骨和颌骨最多见,其次为四肢长骨及短骨。临床表现为患部进行性疼痛、触痛及局部肿胀。影像学改变常无特异性,主要用于判断肿瘤是否存在侵袭行为,用以与骨肉瘤鉴别。

【诊断要点】①肿瘤呈膨胀性生长,周围骨质受压,与周围组织分界明显。一般呈棕红色颗粒状或砂粒状,出血灶易见。②本瘤的特征为大量增生的骨母细胞,弥漫分布,细胞大小一致,胞质丰富,边界清楚;核圆形或卵圆形,核膜平滑,无异型性,有时可见核分裂象,但无病理性核分裂(图24-15)。③可见片状、索状或小梁状的骨样组织相互吻合,并可有不同程度的钙化和骨化,可过渡为骨质的各阶段成分。④大量分化良好的肿瘤性骨母细胞紧密排列在新生骨质的边缘,单层或多层。⑤骨样组织和骨质所形成的骨小梁较宽大,分布较密集,排列较规则。⑥肿瘤间质血管丰富,多有明显扩张。⑦在血管旁或新生骨质的边缘,有时出现形态上酷似破骨细胞的多核巨细胞。

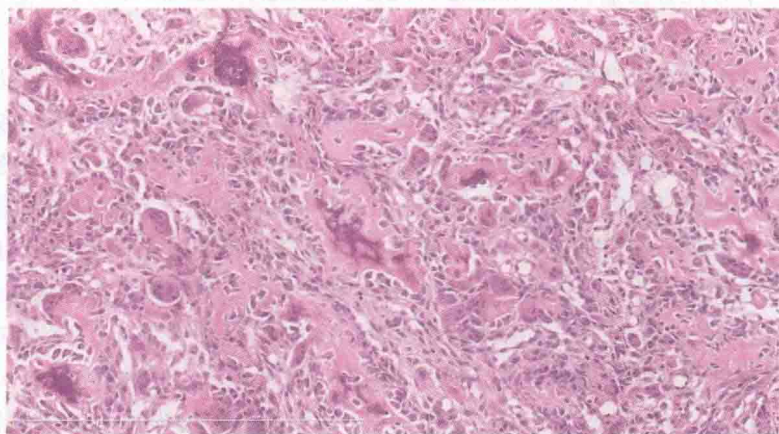


图24-15 骨母细胞瘤

【鉴别诊断】①主要与骨肉瘤(特别是骨母细胞型骨肉瘤)鉴别。鉴别要点见表24-3。②骨母细胞瘤还要与骨样骨瘤鉴别。骨样骨瘤临床表现疼痛剧烈,一般不会累及颅面骨,常小于1cm,肿瘤中央及肿瘤周围的骨质增生反应比骨母细胞瘤明显,特别是无大量增生的肿瘤性骨母细胞,影像学检查特征性较强。

表24-3 骨母细胞瘤与骨肉瘤的鉴别

鉴别要点	骨母细胞瘤	骨肉瘤
生长方式	主要呈膨胀性生长,压迫周围骨质	浸润性生长,有显著的骨质破坏
瘤细胞的形态	瘤细胞增生活跃,但无明显异型性,核分裂较少,无病理性核分裂,胞质也较丰富	瘤细胞呈明显多形性,核异常增大,可见病理性核分裂,可出现肿瘤性软骨细胞
肿瘤性骨质的形态	能形成分化较好的骨小梁,排列整齐	肿瘤性骨质排列不规则,分化较差,波浪形、梁索状或片状



三、骨肉瘤

骨肉瘤(osteosarcoma)又称成骨肉瘤,是间叶组织发生的具有直接形成骨质或骨样组织(类骨)能力的恶性肿瘤,其发病率位于恶性骨肿瘤的首位。发病年龄多见于11~20岁,其次为21~30岁,55岁以上的老年人出现继发性骨肉瘤亦较多见,甚至出现发病的第二个高峰。男性多于女性。发生部位以股骨最常见,其次为胫骨,尤以股骨的下端、胫骨或腓骨的上端,即膝关节的上下方最多见,占60%。临床表现常为患部的疼痛和肿胀。局部检查可触及肿块,且有压痛。后期皮肤紧张发亮,呈紫铜色,表面静脉充盈或怒张,晚期可摸到搏动。患者血清碱性磷酸酶增加,经彻底手术治疗后,血清碱性磷酸酶应减至正常范围,如其含量仍继续超过正常水平,即有转移瘤存在的可能。治疗原则以手术为主,以化疗及区域性介入化疗为辅,酌情联合放疗或后装放疗、免疫和生物治疗、中药治疗。

骨肉瘤的临床病理表现复杂多样,有多种临床病理分型方法。按其形成骨质数量及对原有骨质的破坏情况,可分为成骨性、溶骨性和混合性三大类。基于肿瘤细胞和组织分化方向,可分为骨母细胞型、软骨母细胞型、成纤维细胞型和混合细胞型等。目前多以世界卫生组织(WHO)的分类方法最常用,且与临床治疗及预后有较密切关系。首先按肿瘤发生部位分为中心性骨肉瘤与表面性骨肉瘤。然后在中心性骨肉瘤中,将分化较好、恶性度较低的骨肉瘤,以及临床病理具有特殊表现的圆形细胞骨肉瘤和血管扩张型骨肉瘤,从一般性骨肉瘤中分出来;在表面性骨肉瘤中分为骨旁骨肉瘤、骨膜骨肉瘤和高恶性表面性骨肉瘤,共分七种类型。下面的诊断要点主要介绍普通型中心性骨肉瘤(conventional central/medullary osteosarcoma),其他类型将分开各自介绍。

【诊断要点】①好发人群为11~20岁的青少年,好发部位为长骨的干骺端,以股骨下段、胫骨上段及肱骨上段多见。②发生于骨髓腔,向一侧或周围发展,可穿破骨皮质,将骨膜掀起,向周围软组织生长,形成半球形或近梭形肿块,切面上呈斑驳状或多彩性外观。在骺板尚未闭合的患者,瘤组织很少破坏骺板,直接进入关节腔。③镜下多由明显异型性的瘤细胞构成,并能直接形成肿瘤性骨及骨样组织(图24-16)。肿瘤性骨质为同质性淡红染物质,呈不规则的飘带状或网状结构。④瘤细胞大小不一,单核或多核,核深染,染色质呈粗颗粒状或凝块状,部分可见粗大核仁,常见核分裂。⑤免疫组化示碱性磷酸酶(AKP)呈强阳性反应,尤以肿瘤外围生长区活性最高。与骨质钙化有关的基质蛋白,包括骨钙素(osteocalcin)、骨粘连蛋白(osteonectin)、骨桥蛋白(osteopontin)以及骨形态形成蛋白(BMP)等,其阳性结果均提示为可成骨性组织或成骨性肿瘤,不能区分良恶性。⑥影像学见干骺端的松质骨和骨皮质呈斑片状、虫噬样骨质破坏,以后骨破坏区融合形成大片的骨缺损区。肿瘤骨可表现为云絮状、斑块状或针状。当骨肉瘤穿破

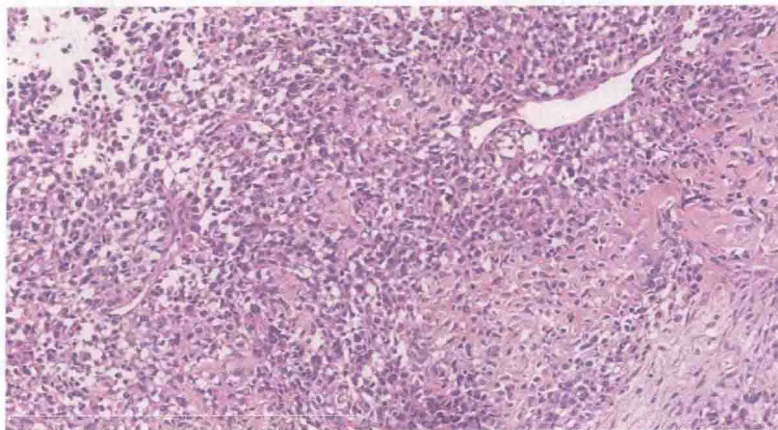


图24-16 骨母细胞亚型骨肉瘤



骨皮质向外侧发展时,骨外膜被掀起,并因受刺激而形成新骨,新生骨质在肿瘤的上下端堆集,而形成三角形突起,可在影像学平片中显示出来,称为“Codman 三角”。随着骨外膜掀起,由骨外膜供应骨皮质的小血管受牵拉而延伸,并与骨表面垂直,在这些血管周围,血供丰富,肿瘤生长快,成骨也较多,在影像学平片上表现为放射状的横纹阴影,称“日光放射征”(图 24-17)。⑦CT 显示不规则溶骨性破坏,骨皮质中断,骨外形成较大软组织肿块。同时显示肿瘤骨较平片敏感,并能较好地显示肿瘤的侵犯范围。



图 24-17 骨肉瘤影像学表现(平片)

基于骨肉瘤细胞和组织分化方向,可分为四种亚型,包括骨母细胞亚型(以异型性骨母细胞为主,图 24-16)、软骨母细胞亚型(一半以上呈软骨肉瘤样结构,但必须见到梭形瘤细胞,并见瘤细胞直接形成类骨或瘤骨,图 24-18)、成纤维细胞亚型(一半以上呈纤维肉瘤样结构,但必须见到瘤细胞形成肿瘤性骨质或骨样组织,图 24-19)、混合型(指骨母细胞亚型、软骨母细胞亚型或成纤维细胞亚型多种成分较等量地混合)。

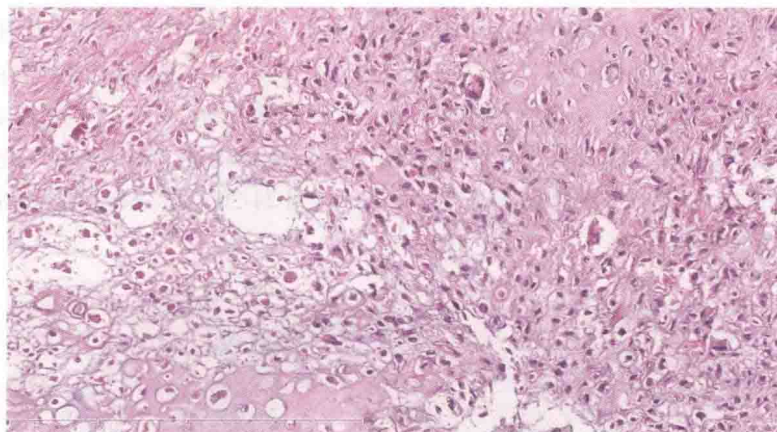


图 24-18 软骨母细胞亚型骨肉瘤



图 24-19 成纤维细胞亚型骨肉瘤

还有相对少见的其他类型骨肉瘤,下面将分别讲述。

骨内分化好低度恶性骨肉瘤(intraosseous well-differentiated or low grade osteosarcoma)好发于



长骨干骺端或骨干的髓腔内,股骨多见。肿瘤大部分边界较清楚,部分可见局灶骨皮质被浸润破坏。极少有 Codman 三角区出现。镜下多数为分化成熟的成骨性纤维组织;瘤细胞为梭形,多较一致,无明显异型性,少量核分裂,但极少病理性核分裂;肿瘤形成的骨小梁形态多种多样,成熟过程不一致,形似纤维结构不良中的鱼钩状骨小梁,有的可溶合成较大骨小梁,但很少见到成熟的板层状骨,值得大家注意。

圆形细胞骨肉瘤(round cell osteosarcoma)是中心性骨肉瘤中的一个亚型。较少见。主要由小圆形细胞构成,核染色深、粗粒状,胞质较少,但瘤细胞间可找到少量绸带样或网状类骨组织或骨组织,常伴有较多出血、坏死。诊断时常需要结合免疫组化染色以排除骨的淋巴瘤、PNET/Ewing 瘤等,同时本瘤可见到肿瘤性成骨是重要的区别要点。

血管扩张型骨肉瘤(telangiectatic osteosarcoma)较少见,多侵犯长骨,尤以股骨(远端)为多。易于血道转移,预后极差。肉眼见肿瘤为出血性溶骨性病变,明显出血,呈出血性囊状或海绵状,向周围浸润生长。镜下见骨肉瘤组织内有多量相互连接、大小不一的血腔或扩张的血管,血腔间为异型性骨肉瘤细胞分隔,分隔的组织可见到含多核巨细胞的纤维组织,核分裂象常见,常被误诊为动脉瘤样骨囊肿。

骨旁骨肉瘤(parosteal or juxtacortical osteosarcoma)是发生于骨外表面的高分化骨肉瘤。临床上肿瘤生长较慢,是骨肉瘤中预后最好的一种类型。最常发生于股骨下端的后方,其次为胫骨上端。影像学表现为基底部附着于骨表面的象牙质样骨性肿块,与骨皮质间可有一透亮间隙,一般不见骨膜反应。CT 可清楚显示骨旁的骨性包块,并与骨皮质间有一条细低密度带,很少见软组织肿块。肉眼见瘤体位于骨旁,呈分叶状或结节状,以一宽阔基底附着在骨皮质上,肿瘤附着部以外的瘤组织常保留有骨膜相隔,不与骨皮质直接相连,易与骨化性肌炎混淆。晚期可穿破骨皮质侵犯骨髓腔。镜下见瘤组织主要由大量骨小梁构成,骨小梁多较成熟,可具层状结构,小梁为纤维组织分隔,成纤维细胞具轻度异型性(图 24-20),核分裂少见,偶见有局灶软骨区,呈高分化软骨肉瘤样改变。

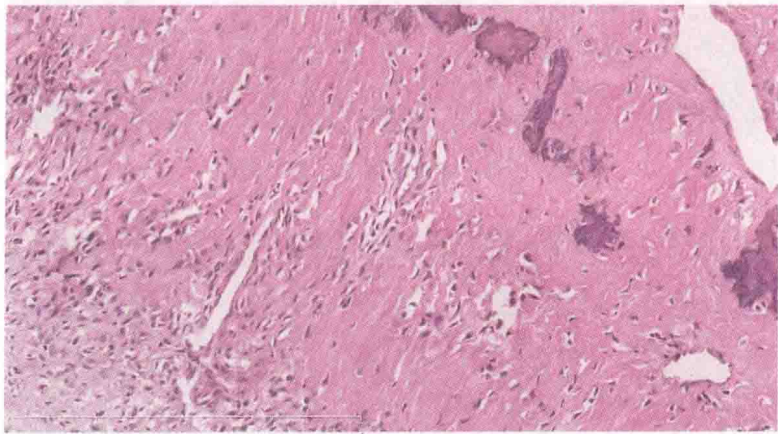


图 24-20 骨旁骨肉瘤

骨膜骨肉瘤(periosteal osteosarcoma)是表面型骨肉瘤中的一种,恶性程度介于骨旁骨肉瘤和高度恶性表面骨肉瘤之间。可发生于任何年龄,以 20~30 岁多见,多位于股骨或胫骨的干骺端。影像学见瘤体位于骨皮质表面,与骨皮质紧密相连,扩延及周围软组织,肿块内部有条状骨化影,呈放射状或平行针状,垂直于骨皮质。瘤骨于肿瘤基底部浓密,周围则变得稀薄。可以侵犯骨皮质,而髓腔极少侵犯。肉眼见瘤体主要位于骨外,基底贴附于骨皮质上,仅轻度浸润骨皮质,但不侵入骨髓腔,镜下见肿瘤由大量分叶状软骨性组织组成,呈低度恶性或中度恶性软骨肉瘤样改变,软骨内可出现钙化或软骨内骨化。此外,在软骨小叶之间还见异型性梭形细胞,并由



这些梭形细胞直接形成数量不一的肿瘤性类骨或骨质。

高度恶性表面骨肉瘤(high-grade surface osteosarcoma)是表面型骨肉瘤少见的一种类型,预后相当于普通型中心性骨肉瘤。最常发生于股骨下端后方,其次为胫骨上端。肉眼见肿瘤分叶不太明显,镜下见肿瘤主要呈骨母细胞型分化,异型性明显。

【鉴别诊断】①主要与骨母细胞瘤鉴别,鉴别要点见上文骨母细胞瘤部分;②圆形细胞骨肉瘤需注意与骨的淋巴瘤、PNET/Ewing 瘤等鉴别,骨肉瘤可见到肿瘤性成骨是鉴别的最重要依据,同时结合免疫组化染色较易区别;③血管扩张型骨肉瘤常被误诊为动脉瘤样骨囊肿,寻找到异型性骨肉瘤细胞,并见到肿瘤性成骨即可确诊为血管扩张型骨肉瘤;④骨旁骨肉瘤易与骨化性肌炎混淆,需进行鉴别。

第三节 骨巨细胞瘤

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCTB)或称破骨细胞瘤(osteoclastoma),因肿瘤组织中出现大量破骨细胞样多核巨细胞而命名。是我国较常见的骨肿瘤,多数属具有局部侵袭性的肿瘤,是肿瘤的 ICD-O 编码中属“1”类的肿瘤。好发于 20~45 岁的青壮年,好发部位是四肢长骨的骨端,尤以股骨下端、胫腓骨上端、桡骨和肱骨下端多见。长骨以外则以脊椎多见。临床常表现为疼痛、肿胀和关节活动受限,有时伴病理性骨折。

恶性骨巨细胞瘤又名去分化骨巨细胞肿瘤,WHO 将其命名为骨巨细胞瘤内的恶性(malignancy in giant cell tumor of bone),原发性的是高级别肉瘤发生在骨巨细胞瘤中,继发性的是高级别肉瘤发生在曾有过骨巨细胞瘤的部位,是肿瘤 ICD-O 编码中属“3”类的肿瘤。要诊断骨巨细胞瘤恶性变时,必须有恶变前病理证实为良性病变之依据。

以前可根据基质细胞和多核巨细胞的数量和形态,将骨巨细胞瘤分成 I、II、III 级,但由于其预后因素的复杂性,故目前认为肿瘤形态学分级和预后关系并非绝对一致。故以前的形态学三级分级标准逐渐废弃,倾向只分良恶性。骨巨细胞瘤局部侵袭性强,刮除术后复发率高,偶尔发生远处转移,以肺转移为多。

【诊断要点】①若为手术刮除标本常为碎块,棕红或暗红色,富有细胞部分呈灰白色,质松软或软。若为手术切除标本,常见肿瘤位于骨端呈偏心位置,同时向干骺端与关节软骨扩展。有时肿瘤体积较大,大部分为巨大空腔,内含血块样结构,其间见薄层纤维间隔,与动脉瘤样骨囊肿极为相似。肿瘤周围可有包绕菲薄的反应性骨壳。②镜下肿瘤主要由两类细胞构成,即单核基质细胞和多核巨细胞。单核基质细胞是决定肿瘤性质的细胞,细胞为短梭形、卵圆形或圆形,染色质疏松,可见小核仁,细胞境界不清楚。可见核分裂,但无病理性核分裂。多核巨细胞体积较大,细胞边界不规则,分界清楚,常较均匀地散布在基质细胞之间,细胞核数多,核形与基质细胞相似(图 24-21)。③肿瘤本身无成骨现象,但有时可见有类骨组织及新生骨小梁,这是一种反应性成骨或病理性骨折后形成的骨痂(图 24-22)。④原发性恶性骨巨细胞瘤是在普通骨巨细胞瘤的基础上,出现异型细胞灶,恶性特征明显,两者分界常较清楚。⑤继发性恶性骨巨细胞瘤则为高级别的梭形细胞肉瘤,常看不到原有的普通骨巨细胞瘤的区域。⑥影像学显示长骨病变常位于骨端,靠近骺板,早期呈偏心性,以后可侵犯整个骨髓和部分干骺端,偶尔累及关节。骨皮质膨胀变薄如蛋壳,很少有骨膜反应。有的病灶可显示粗细不等的梁状结构,形成多房性肥皂泡样阴影(图 24-23)。⑦免疫组化示单核基质细胞可表达 p63,多核巨细胞表达组织细胞的抗原,如 CD68、溶菌酶、 α_1 -抗胰蛋白酶、 α_1 -抗糜蛋白酶。

【鉴别诊断】必须牢记骨巨细胞瘤富含多核巨细胞,但含多核巨细胞的病变不一定是骨巨细胞瘤。几乎所有骨病变如炎症、代谢性疾病、瘤样病变、良性和恶性肿瘤中,都可存在数量不等的多核巨细胞。真正的骨巨细胞瘤与富含巨细胞病变之间的主要区别是巨细胞与间质细胞

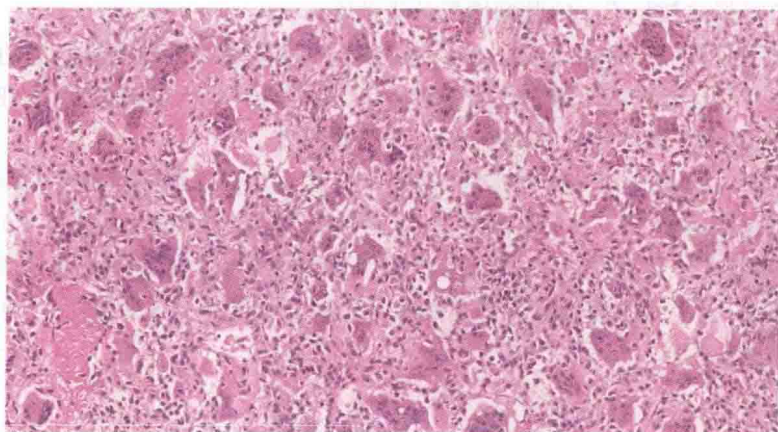


图 24-21 骨巨细胞瘤

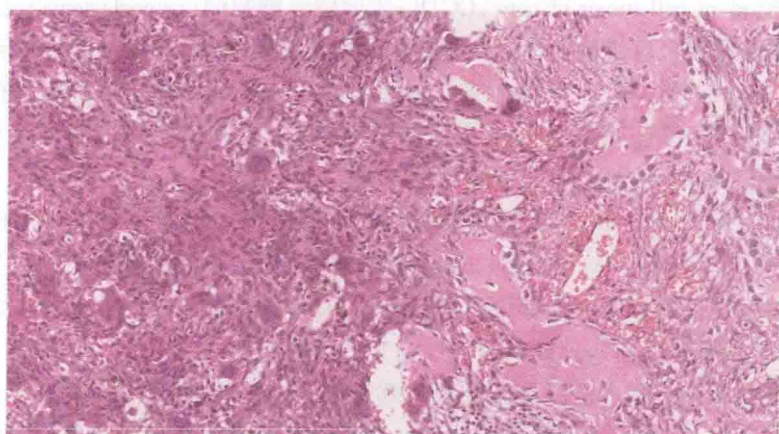


图 24-22 骨巨细胞瘤



图 24-23 骨巨细胞瘤影像学表现(平片)

的空间关系。真正的骨巨细胞瘤的巨细胞分布均匀、有规律;而富含巨细胞病变的巨细胞分布不均,有些区域巨细胞成簇,而有些区域则不见巨细胞。总之,多核巨细胞性骨病变十分复杂,稍不警惕极易造成误诊。需要作鉴别诊断的主要病变有:①软骨母细胞瘤:两者鉴别见本章第一节软骨母细胞瘤部分。②非骨化性纤维瘤也有梭形结缔组织细胞、多核巨细胞、含铁血黄素沉着及泡沫细胞的出现,与骨巨细胞瘤十分相似,需注意鉴别,鉴别点请参见本章第五节非骨化性纤维瘤部分。③骨嗜酸性肉芽肿也常出现多核巨细胞,所以也应注意鉴别。骨嗜酸性肉芽肿以大量组织细胞增殖和嗜酸性粒细胞浸润为特征,免疫组化检查 S-100、CD1 α 、langerin 呈阳性反应。一般只要注意到该病,鉴别较易。④恶性纤维组织细胞瘤需与恶性骨巨细胞瘤鉴别。前者的成纤维细胞常呈漩涡状或车轮状排列,组织细胞有吞噬现象,可吞噬脂质呈泡沫状,多见恶性的多核瘤巨细胞,具明显异型性,是肿瘤细胞,而在骨巨细胞瘤中几乎不见这种细胞。⑤动脉瘤样骨囊肿:多见于青少年,好发于长骨干骺端或骨干,也见于扁骨和椎骨,具有特征性的相互吻合的海绵状血管瘤样囊腔和纤维性间隔的结构,多核巨细胞分布不均且多位于血管囊腔和出血灶附近,其胞体较小、巨细胞间为成熟的纤维组织,若囊壁间隔较窄,则呈“飘带

沫状,多见恶性的多核瘤巨细胞,具明显异型性,是肿瘤细胞,而在骨巨细胞瘤中几乎不见这种细胞。⑤动脉瘤样骨囊肿:多见于青少年,好发于长骨干骺端或骨干,也见于扁骨和椎骨,具有特征性的相互吻合的海绵状血管瘤样囊腔和纤维性间隔的结构,多核巨细胞分布不均且多位于血管囊腔和出血灶附近,其胞体较小、巨细胞间为成熟的纤维组织,若囊壁间隔较窄,则呈“飘带



样”结构。⑥甲状旁腺功能亢进性棕色瘤:是由甲状旁腺功能亢进引起的全身性内分泌紊乱性疾病。临床表现十分重要,为全身骨质稀疏以及血钙和碱性磷酸酶增高。受累骨可见大量增生的纤维组织、多核巨细胞及富含铁血黄素的吞噬细胞聚集所形成的结节,其中可见丰富的扩张毛细血管及出血,因出血及大量含铁血黄素沉积而呈棕色。病变中的多核巨细胞体积较小,数目较少,常成群或结节状分布,特别在出血区十分显著。只要注意病史和临床表现,鉴别诊断应该没有问题。⑦巨细胞修复性肉芽肿:又称骨的巨细胞肉芽肿,是一种骨内反应性修复性瘤样病变,属良性反应性骨内增生性病变,可以是外伤、出血或炎症引起。多发生于20岁以前的青少年,好发于颌骨、手部及足部,长骨罕见。镜下见纤维血管间质中出现多核巨细胞呈肉芽肿样聚集,病变纤维化明显,出血灶及含铁血黄素沉积多见,间质中常有淋巴细胞和浆细胞浸润。多核巨细胞分布不规则,体积较小,核的数目较少,多限于20个核以下,多数病例可见反应性的骨样组织和骨小梁。⑧骨折时可因坏死、出血及多核巨细胞反应而误诊为骨巨细胞瘤合并病理性骨折,但骨折含有多量肉芽组织及出血,多核巨细胞数量少,分布不均匀,且无真正成片的单核间质细胞。只要诊断时考虑到则可以鉴别。

第四节 组织细胞及纤维组织细胞性病变

一、骨的良性纤维组织细胞瘤

骨的良性纤维组织细胞瘤(benign fibrous histiocytoma of bone)是骨少见的良性肿瘤,是以纤维和组织细胞增生造成的骨质破坏为特征。常发生于20岁以上的成人,伴患部明显疼痛。好发部位为骨盆、肋骨,也可见于长骨的骨干和干骺端并累及骨骺。本瘤具有局部侵袭性,手术切除或刮除后可复发,但未见转移。虽然其组织学表现与骨的干骺端纤维性缺损(或非骨化性纤维瘤)相似,但两者在影像学和临床表现上不同。

【诊断要点】①肿瘤大小不等,灰白色、质韧,切面黄色或褐色、红褐色,其内无骨组织。瘤组织可侵蚀骨质,骨皮质变薄,但无骨膜反应。②组织学特点与非骨化性纤维瘤相同,可见梭形的细胞,呈漩涡状或车轮状排列,其周围为多少不等的束状的胶原纤维,其间散在泡沫细胞和多核巨细胞。上述细胞形态规则,无异型性,可见有少量核分裂象,但无病理性核分裂象。部分可见胆固醇结晶及含铁血黄素沉着(图24-24)。③免疫组化示瘤细胞 vimentin、AAT、ACT、lysozyme 阳性,表明其纤维组织细胞来源。④影像学平片和CT表现为边界清楚的溶骨性或膨胀性骨质破坏,内可见粗糙骨嵴。多数伴有薄或厚的反应性骨硬化缘,无软组织侵袭及骨膜反应。

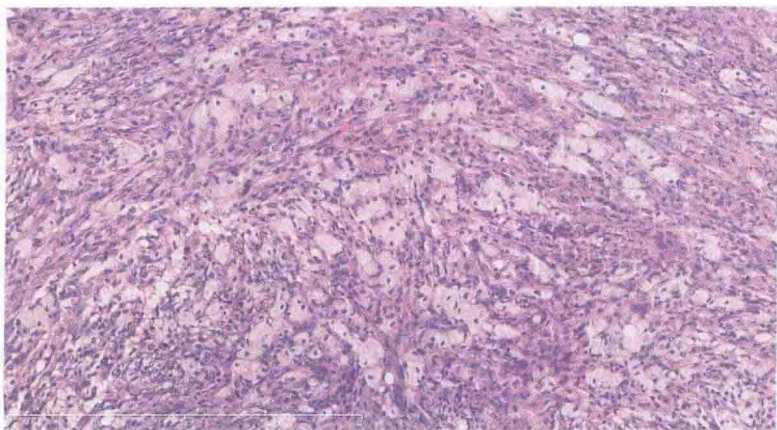


图24-24 骨的良性纤维组织细胞瘤



【鉴别诊断】①骨化性纤维瘤:因两者有相同的组织学特点,故其鉴别主要根据影像学和临床表现的不同,见表 24-4。②良性纤维组织细胞瘤存在多少不等的巨细胞,所以需要与骨巨细胞瘤鉴别。骨巨细胞瘤发生于干骺愈合后的骨端部,影像学上多呈膨胀性、偏心性骨质破坏,骨皮质变薄,无骨硬化边及骨膜反应。镜下,良性纤维组织细胞瘤的梭形细胞排成漩涡状和编织状,胶原纤维较多,多核巨细胞较小,分布较稀疏,核数也较少(常为 3~10 个),而骨巨细胞瘤的典型组织学为短梭形的基质细胞中均匀分布多核巨细胞,多核巨细胞较大,核数目较多(常为 10~30 个)。需注意的是骨巨细胞瘤中可见到良性纤维组织细胞瘤样区域,故在诊断良性纤维组织细胞瘤之前,须仔细寻找有无骨巨细胞瘤的典型病灶以排除骨巨细胞瘤的可能。③高分化的纤维肉瘤:纤维肉瘤有病理性核分裂而无泡沫样细胞及多核巨细胞,无车轮状排列,与良性纤维组织细胞瘤不同。此外,若影像学检查为边界清楚的溶骨性缺损伴边缘反应性骨质硬化,也支持后者的诊断。④硬化性纤维瘤:良性纤维组织细胞瘤内梭形纤维性成分较多时需与硬化性纤维瘤鉴别,硬化性纤维瘤无泡沫样细胞及多核巨细胞,无车轮状排列,可资鉴别。

表 24-4 非骨化性纤维瘤和骨良性纤维组织细胞瘤的鉴别

	非骨化性纤维瘤	骨的良性纤维组织细胞瘤
好发人群	一般是 20 岁以下的青少年	20 岁以上的成人
影像学检查	一般都位于干骺端,多见于长骨皮质内或紧邻皮质下,为多囊分叶状软组织密度区,周围有较厚的硬化环,病变范围较小	病变多见于干骺端,亦可发生在扁骨如肋骨、脊椎等处
临床表现	一般无症状,除非伴有骨折	常有明显的疼痛
预后	有自愈倾向,切除后不复发	手术后可复发

二、骨的恶性纤维组织细胞瘤

骨的恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma of bone, MFH)是来源于原始间叶细胞的恶性肿瘤。多见于中年以上的男性,40~60 岁最多见。全身各处骨骼均可发生,以长骨的干骺端,尤其是股骨下端及胫骨上端为多见。临床表现主要是局部疼痛、肿胀和包块,疼痛无夜间加剧现象,患者无恶病质表现。部分病例可伴病理性骨折。实验室检查,碱性磷酸酶不高,血沉可正常或增快。影像学平片和 CT 见边界不清的骨质溶解区,呈虫蚀状、鼠咬状或渗透性的骨破坏,肿瘤多呈偏心性生长,常见肿瘤破坏骨皮质,侵及软组织形成软组织肿块,骨膜反应少见。本瘤恶性程度较高,常转移至肺、肝和其他骨质等。同时骨组织 MFH 比软组织 MFH 预后差。

【诊断要点】①肿瘤位于骨内,界限不清,常侵蚀破坏骨皮质使之变薄,并侵及周围软组织。切面灰白色、鱼肉状,常因继发改变而呈多彩性,一般不见明显的编织状或漩涡状结构。②组织学上肿瘤由梭形细胞、组织细胞样细胞和多形性细胞构成,梭形细胞呈车轮状/席纹状排列是其特征(图 24-25)。③可见多少不等的多核瘤巨细胞及炎症细胞浸润。④瘤细胞异型性明显,核分裂象多见。⑤免疫组化示瘤细胞 vimentin 强阳性, SMA 可灶性阳性,组织细胞样细胞 CD68、AAT、ACT、lysozyme、Mac387 阳性。

【鉴别诊断】①需与纤维肉瘤鉴别。纤维肉瘤的瘤细胞成分单一,呈编织状或“人”字形排列,多核巨细胞较少,且无组织细胞样细胞;而骨的 MFH 多形性明显,除了车轮状排列的梭形瘤细胞,还有组织细胞样细胞及炎症细胞,并见较多多核巨细胞,瘤细胞异型性明显。此外,免疫组化显示 MFH CD68、AAT、ACT、lysozyme 阳性,而纤维肉瘤阴性。②分化差的骨肉瘤,尤其是恶性纤维组织细胞瘤样骨肉瘤易误为 MFH,但骨肉瘤发病年龄较轻以及含有的肿瘤性骨样组织和瘤细胞含碱性磷酸酶(ALP),可帮助鉴别。③骨的平滑肌肉瘤也有异型的梭形细胞,有时可见

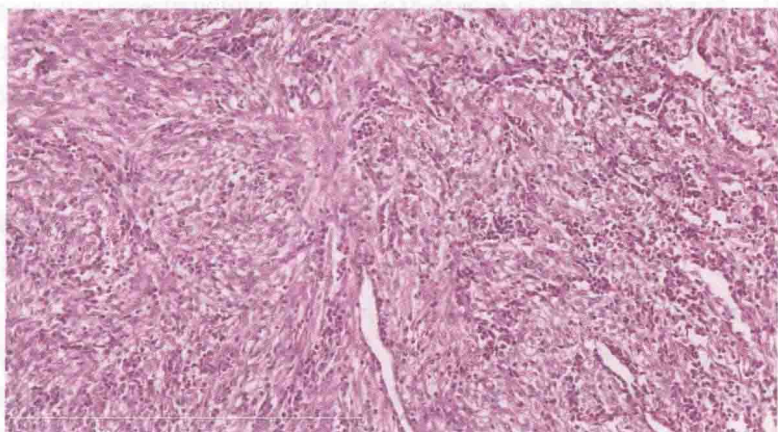


图 24-25 骨的恶性纤维组织细胞瘤

瘤巨细胞,易与 MFH 混淆。但骨的平滑肌肉瘤的多形性没有 MFH 明显,免疫组化显示 HHF35、actin、SMA 弥漫强阳性,可供鉴别。

三、骨嗜酸性肉芽肿

骨嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma)是以大量组织细胞增殖和嗜酸性粒细胞浸润为特征的肉芽肿性病变。骨嗜酸细胞性肉芽肿、汉-许-克病(Hand-Schüller-Christian disease)和莱特勒-西韦病(Letterer-Siwe disease)三者合在一起统称为组织细胞增生症 X(histiocytosis X)。一般认为此病为同一基本病理改变的不同阶段。本病为组织细胞增生症 X 的最轻型,也称局限性组织细胞增生症 X,其预后远远好于其他两种组织细胞增生症 X。本病多见于儿童及青少年,男性多于女性。约 50% 以上病变发生在颅骨、肋骨和股骨。发生于颅骨者多见于 20 岁以下患者。20 岁以上的单发病灶往往在肋骨和颌骨,肢体长骨的病变都发生在 20 岁以下。多发病变常累及颅骨和肋骨。临床表现主要为局部疼痛及压痛,常呈持续性钝痛,其次为局部肿块。全身多无症状或偶有低热、胃纳差、体重减轻。血常规检查见嗜酸性粒细胞稍增加(4%~10%)。影像学检查示病变始于骨髓腔,为卵圆形分界清楚的密度减低区,病变周围髓腔轻度硬化。本病预后一般较好,少数病例可自行吸收而痊愈。

【诊断要点】①病变位于骨髓腔,向骨皮质扩展,甚至侵犯软组织。病灶为灰黄或灰褐色组织伴出血、坏死,质软而脆。②组织细胞呈星状或条索状增生,组织细胞体积大,椭圆形,核浅染,核膜弯曲,核仁不明显,罕见核分裂象(图 24-26)。③夹杂多少不等的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、泡沫细胞、浆细胞、中性粒细胞和成纤维细胞。嗜酸性粒细胞较多时可形成“嗜酸性粒细胞

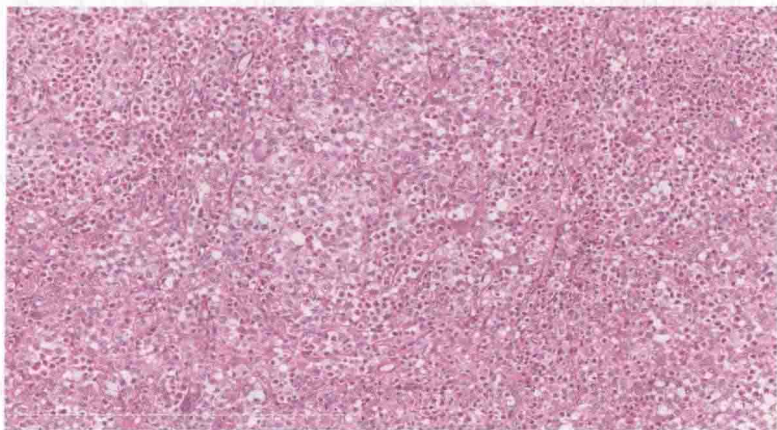


图 24-26 骨嗜酸细胞性肉芽肿



脓肿”，诊断较易。但有些病例嗜酸性粒细胞很少或缺如，而以组织细胞增生为突出表现，易误诊为网织细胞肉瘤。④继发病变：灶性出血、坏死常见，可出现异物巨细胞型多核巨细胞，核5~10个，常呈花环状或桑葚状排列。还可见含铁血黄素沉着等。⑤免疫组化示瘤细胞S-100、CD1α和langerin阳性。⑥电镜检查可见特征性的Birbeck颗粒，呈网球拍样。

【鉴别诊断】①骨嗜酸性肉芽肿的嗜酸性粒细胞少时，需与霍奇金淋巴瘤鉴别。霍奇金淋巴瘤的瘤细胞大小不一，核有异型，常出现双核RS细胞，核大浓染，大小不一，核仁明显；淋巴细胞多而嗜酸性粒细胞少；而骨嗜酸性肉芽肿的瘤细胞大小一致，胞核一般无异型性，罕见核分裂象，多核巨细胞为异物巨细胞型，核大小一致，另外，两者免疫表型完全不同，易帮助鉴别。②骨嗜酸性肉芽肿、汉-许-克病及莱特勒-西韦病：三者病变形态相似，都有组织细胞增生、嗜酸性粒细胞浸润及组织细胞吞噬类脂的表现，但各有特点。汉-许-克病中组织细胞胞质内常有大量类脂聚集，使细胞明显肿大，嗜酸性粒细胞较少；莱特勒-西韦病组织细胞增生明显，胞核着色浅淡，似恶性组织细胞，异型性明显，嗜酸性粒细胞也少，故与嗜酸性肉芽肿不同。此外，三者的临床表现及其他脏器损伤均有不同，结合临床情况将有助于鉴别。③骨外嗜酸性肉芽肿可发生于软组织、淋巴结、口腔或消化道等处，形成局灶性肿块，组织学上也有大量嗜酸性粒细胞浸润，但与骨无直接联系，且骨内无病变，故易于鉴别。

第五节 骨的瘤样病变

一、骨的纤维结构不良

骨的纤维结构不良(fibrous dysplasia of bone)又称骨的纤维异常增殖症，是最常见的一种原因不明的骨的瘤样病变，其特点为受累骨内有纤维组织增殖，并有不同程度的骨质化生。纤维组织代替了正常骨质，以致引起局部骨质软化、变形，甚至病理性骨折。临床上可分为单骨型、多骨型和Albright综合征，我国以单骨型多见。单骨型多发于青少年，长管状骨好发于股骨和胫骨，扁平骨好发于颌骨和肋骨。临床表现为肿块、面部畸形，可伴有轻度疼痛或病理性骨折。多骨型常侵犯一侧肢体的多数骨，以胫骨、股骨、额骨较多，主要表现为肿块、畸形和病理性骨折。Albright综合征为同时出现多发骨病变伴有性早熟和皮肤色素沉着，多发生于女性，常有内分泌紊乱症状等。单骨型者多采用刮除或局部切除治疗，单纯刮除者常易复发，局部广泛切除效果较好。

【诊断要点】①受累骨常肿大，骨皮质变薄。骨髓腔内充满灰红或灰白色橡皮样韧实的组织，若有出血则呈暗红色，含有较多纤维骨小梁者有砂粒感。②镜下病变主要为增生的纤维组织及新生的大小、形状及排列方向不一的骨小梁，两者交织在一起，常可看到两者间的过渡状态。骨小梁一般较细长，形状不规则，呈球形、棒形或弯曲成弧形、“Y”形等。③骨小梁内的骨细胞肥大而圆，分布不规则，骨基质内有排列紊乱、纵横交错的胶原纤维，小梁周边一般不见成行排列的骨母细胞(图24-27)。④可伴有继发病变，如黏液变、囊性变及出血、坏死，在其周围可见吞噬细胞及多核巨细胞反应。多核巨细胞分布不均，有别于骨巨细胞瘤。⑤影像学见长骨病变一般位于骨干或干骺端的中央部，不侵犯骨骺板。病变骨膨胀变粗，伴弯曲畸形，骨皮质变薄，无骨膜反应。典型表现有毛玻璃样变(病变区骨皮质和髓腔正常结构消失，代之以均匀一致的，致密度低于骨皮质而高于髓腔松质骨的病变组织，其中骨小梁消失呈毛玻璃样)、囊状破坏、斑片状骨硬化。

【鉴别诊断】①骨化性纤维瘤与单骨型骨的纤维结构不良在临床及影像学表现上均颇相似，主要鉴别点见表24-5。②长骨单骨性纤维结构不良出现继发性囊性变时，要与孤立性骨囊肿鉴别，两者发病年龄、好发部位、临床症状及影像学表现均十分相似。孤立性骨囊肿的囊壁也有纤

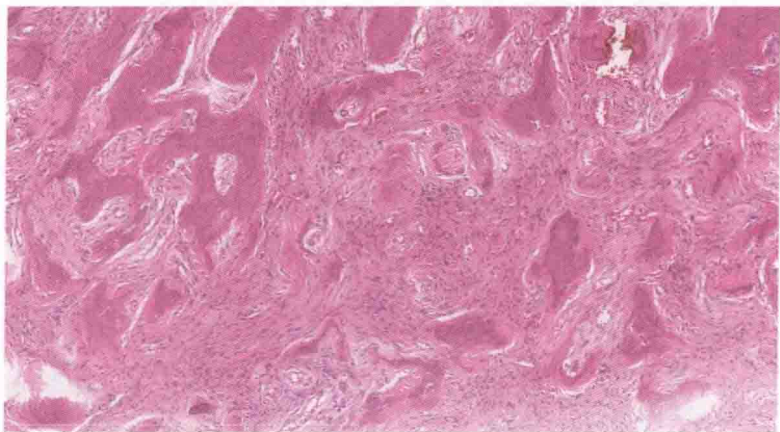


图 24-27 骨的纤维结构不良

表 24-5 骨化性纤维瘤与单骨型骨的纤维结构不良的鉴别

鉴别要点	骨化性纤维瘤	骨的纤维结构不良
部位	好发于颌骨,长骨少见	较多发生于长骨,颌骨较少见
镜下	纤维组织内常有活跃的成骨现象,骨小梁较成熟,骨小梁嗜银染色见纤维呈规则的平行排列	纤维性骨小梁一般不变成板状骨,小梁边缘亦无成行排列的骨母细胞,嗜银染色见纤维排列紊乱
间质	间质排列较紧密,结构较一致,常呈漩涡状	间质可呈疏松黏液样或致密,这与病变的成熟程度有关

纤维组织、少数骨样组织及纤维性骨小梁,不同点在于孤立性骨囊肿侵犯的范围一般较长骨的单骨性纤维异常增殖症为大;影像学见病灶比较清晰,无毛玻璃样阴影;手术时为一完整的囊肿结构。③因本病组织学上有活跃的成骨性结缔组织细胞增生,尤以一些年龄较轻、病变处于进展阶段者,可误诊为骨肉瘤;在检查时如观察区域为富于细胞、活跃增生的结缔组织,而又极少有骨组织时,可误诊为纤维肉瘤,但本瘤增生的细胞不具恶性特征。值得注意的是,本病亦可发生恶变,转变为骨肉瘤、软骨肉瘤或纤维肉瘤。

二、骨化性纤维瘤

骨化性纤维瘤(ossifying fibroma)是较为常见的由纤维组织和骨组织所构成的良性骨肿瘤,由于其组织学结构难于和骨的纤维结构不良区分开,因此 WHO 将其归类为骨的瘤样病变。但此瘤又有一些自身特点,因而有些学者将此瘤从骨的纤维结构不良中划分出来,称之为骨化性纤维瘤。好发于 11~30 岁青少年。女性略多于男性。多见于颅骨(上颌骨较下颌骨为多)。临床表现为局部肿胀。一般采用局部刮除或手术切除病灶,预后大多良好,很少复发。

【诊断要点】①肿瘤在骨皮质内,呈灰白色、质韧,若骨质较多,切之有砂粒感。②镜下见肿瘤由纵横交错的纤维组织与成熟的骨小梁所构成(图 24-28)。③纤维组织疏密不等,但一般较致密。成纤维细胞体积较细小,散在各处,间质中含有不等量的胶原纤维,有时很多。④骨小梁周边围着成排的骨母细胞和不等量的破骨细胞,骨小梁排列方向不一,大多数小梁的中央部是纤维性骨,其外周则向板状骨过渡,个别骨小梁完全为成熟的板状骨。⑤间质纤维偶可呈漩涡状。间质内不见出血、炎症和多核巨细胞存在。⑥影像学见肿瘤位于骨皮质内,偏心性,呈圆形或卵圆形界限较清楚的密度减低区。骨皮质膨胀、变薄及消失,其周边有不同程度的硬化现象。

学
习
笔
记

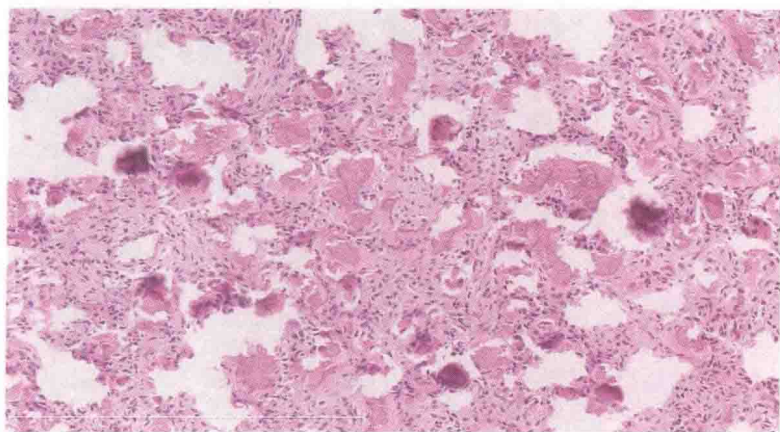


图 24-28 骨化性纤维瘤

【鉴别诊断】骨化性纤维瘤与单骨型骨的纤维结构不良在临床及影像学表现上均颇相似,主要鉴别点见表 24-5。

三、非骨化性纤维瘤

非骨化性纤维瘤(nonossifying fibroma)又称干骺端纤维性缺损(metaphyseal fibrous defect),是一种较为罕见的骨良性纤维性病变。目前大多数学者主张把病灶较小、无明显症状且局限于骨皮质内、仅引起骨皮质轻度缺损的称为干骺端缺损。若病灶继续扩大,累及骨髓腔且引起临床症状的称非骨化性纤维瘤,所以非骨化性纤维瘤可能是从干骺端缺损发展而来的。常发生于青少年,尤以 10~20 岁为最多。常发于四肢长骨骨干的上或下 1/3 处,以股骨下端及胫骨上端为多见;其次为肱骨、尺骨及桡骨。病变常为单发,也可双侧和多发性出现。临床病程发展缓慢,症状常不明显,有时仅有局部隐痛或胀痛,病灶清除后可完全治愈。

【诊断要点】①常为手术刮除的瘤组织碎块,质软,主要由灰白色坚韧的纤维组织构成,病变表面的骨皮质因受侵蚀而变薄。②镜下病变由纤维组织构成,排列呈漩涡状或车轮状,胶原纤维介于梭形成纤维细胞之间(图 24-29)。③还可见成堆的多核巨细胞和吞噬脂质(主要为胆固醇酯)的泡沫细胞。多核巨细胞的体积较小,核较少,仅为 3 至数个。出血灶中多核巨细胞较多,并见有含铁血黄素沉着。④在肿瘤中没有新生骨质形成是本瘤的特点之一。邻近病变的正常骨组织常有反应性骨质增生或骨质吸收现象。⑤影像学的典型病例具有特征性改变,见病变多始自长骨的干骺端,距骺板 1~2cm 处,总是在一侧骨皮质上,偏心性,随着骨干的纵向生长发

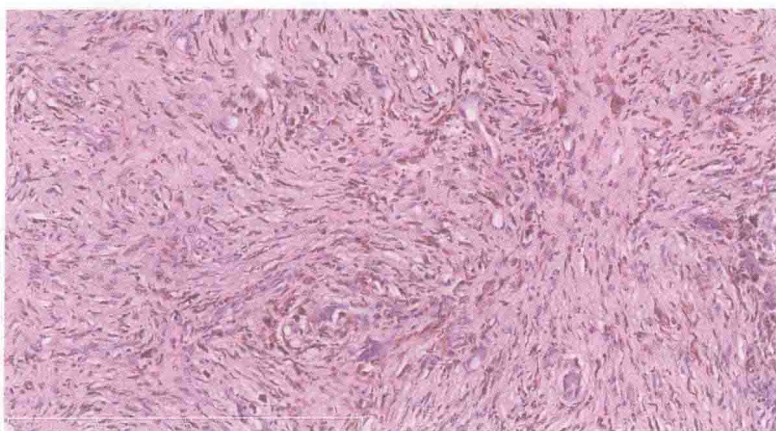


图 24-29 非骨化性纤维瘤



图 24-30 非骨化性纤维瘤影像学表现

育,病变逐渐远离骺板向骨干移行。病灶呈卵圆形、分叶状密度减低的透亮阴影,其内侧面常有一薄层硬化带,透亮阴影可有骨脊分隔呈多房样。骨皮质变薄,略膨出(图 24-30)。若无病理性骨折,很少出现骨膜反应。发生于小长骨(如肋骨、尺骨和桡骨等)的病灶,常占据整段骨髓的横径,易误诊为骨的纤维结构不良、孤立性骨囊肿或骨嗜酸性肉芽肿。

【鉴别诊断】①非骨化性纤维瘤由于有梭形结缔组织细胞、多核巨细胞、含铁血黄素沉着及泡沫细胞的出现,因此与骨巨细胞瘤十分相似,需注意鉴别,鉴别点见表 24-6。②孤立性骨囊肿:其囊壁由纤维组织构成,并有多核巨细胞、泡沫细胞和含铁血黄素,但孤立性骨囊肿有一充满液体的囊腔,是鉴别的关键。③骨的韧带状纤维瘤亦常发生于青少年,多见于四肢长骨干骺端(亦可见于躯干骨)。由成熟的纤维组织构成,不同在于韧带状纤维瘤肉眼呈灰白色、韧实,镜下见成纤维细胞较细小,胶原纤维极其丰富,而不见多核巨细胞和泡沫

细胞,且不呈漩涡状排列。

表 24-6 骨巨细胞瘤与非骨化性纤维瘤的鉴别

鉴别要点	骨巨细胞瘤	非骨化性纤维瘤
好发人群	常发生于 20~40 岁的成年人	常发于青少年
好发部位	常发于长骨的骨端	好发于长骨的干骺端
镜下形态	梭形细胞增生较活跃,巨细胞多,体积较大,核的数也较多(常为 10~30 个,甚至可达 200 个),肿瘤组织内偶有新生的骨样组织。可有泡沫细胞,但不如非骨化性纤维瘤多见	梭形细胞较小,排列成漩涡状或编织状,胶原纤维较多,而多核巨细胞较少,分布较稀疏、不均匀,常呈长形,体积较小,核数也较少,瘤组织内没有新生骨形成
临床表现	症状较明显,切除后可复发,并可恶变	症状常不明显,切除后不复发,绝少发生恶变

四、动脉瘤样骨囊肿

动脉瘤样骨囊肿(aneurysmal bone cyst)是一种原因不明的瘤样病变,主要由扩张的海绵状囊腔构成囊性病灶,其外围有纤维组织包绕。多发生于 20 岁以下的青少年,好发于四肢长骨和椎骨(包括椎弓、棘突和横突),但也可见于其他扁骨和小的管状骨。发生于管状骨的几乎都在干骺端。多数认为是由于某种原因引起骨的局部循环障碍所致,可能继发于非骨化性纤维瘤、软骨黏液纤维瘤、软骨母细胞瘤、骨巨细胞瘤、骨肉瘤、良性骨母细胞瘤、孤立性骨囊肿及骨纤维异常增殖症等。因此诊断时应仔细检查,排除其他原有病变的可能性。临床大部分病例经过缓慢,可广泛破坏骨组织。可采取病灶刮除、植骨术或手术切除治疗。部分病例术后可复发。

【诊断要点】①多为手术刮除标本,肉眼观为暗红色破碎组织如肉芽状,切面常见海绵状小囊腔。有时周围有硬化骨。若为局部切除标本,病灶为大小不一的球状膨胀性肿物,表面被有骨膜,骨膜下有薄层骨壳。切面见正常骨结构消失,由大小不等的血性囊腔代替,内有不凝固的血液相互沟通。囊内面光滑,囊腔间组织呈灰白色或铁锈色,质韧,宽窄不一。②镜下见大小不等的扩张血性囊腔中充满血液,囊肿之间为纤维结缔组织间隔(图 24-31)。③可见出血灶、吞噬含铁血黄素的巨噬细胞及多核巨细胞,呈肉芽肿样,并可有薄层骨样组织和骨小梁的形成。骨小梁周围可绕以骨母细胞和破骨细胞。多核巨细胞的数量有时较多,但体积较小,分布不均,多

学习
笔记



图 24-31 动脉瘤样骨囊肿

在出血区域或附近。④囊壁内间质细胞核可出现异型性和核分裂象,一般认为核分裂与病变发展速度有关。核分裂象多者易于早期复发。动脉瘤样骨囊肿可伴发或继发于其他病变,例如骨巨细胞瘤、软骨母细胞瘤等。⑤影像学表现为一膨胀性、溶骨性病变,中间有粗细不均的小梁分隔呈蜂窝状,与正常骨交界处有增生的致密骨形成骨壳(图 24-32)。CT 见病变多呈囊状膨胀性骨破坏,骨壳菲薄,其内面凹凸不平,多数有骨嵴但无真正的骨性分隔。破坏区与正常骨交界区可有硬化,破坏区内一般可见多个含液囊腔,并可见液-液平面。

【鉴别诊断】①骨的血管瘤,鉴别点见表 24-6;②孤立性骨囊肿,鉴别点详见下文孤立性骨囊肿;③血管扩张型骨肉瘤因含大量血腔,并可有骨小梁、软骨灶及多核巨细胞而与动脉瘤样骨囊肿相似,但骨肉瘤细胞具恶性特征,可见肿瘤性成骨,是主要区别点;④骨巨细胞瘤在影像学上与动脉瘤样骨囊肿相似,鉴别点请参见表 24-7。



图 24-32 动脉瘤样骨囊肿 X 线片

表 24-7 骨的血管瘤与动脉瘤样骨囊肿的鉴别

鉴别要点	骨的血管瘤	动脉瘤样骨囊肿
发病率	罕见	常见,并常继发或并发于其他骨病变
血管/腔形态	血管较小而形态较一致,有增生的内皮细胞围绕	血腔巨大而不规则,不一定有内皮细胞被覆
基质	间质内无增生的骨样组织或骨质小灶,多核巨细胞罕见	间质内见增生的骨样组织或骨质小灶,常见多核巨细胞
X 线表现	溶骨性变化不明显,骨性间隔更密、更不规则,呈栅栏状	膨胀性、溶骨性病变,中间有粗细不均的小梁分隔呈蜂窝状,与正常骨交界处有增生的致密骨形成壳

五、孤立性骨囊肿

孤立性骨囊肿(solitary bone cyst)是常见骨的瘤样病变之一,为原因不明的骨内良性、膨胀性囊性病变。多为在单个骨发生的孤立性、单房囊性溶骨性缺损,囊内有淡黄色清亮液体。囊肿生长缓慢,一般为良性过程,预后较好。常见于青少年即骨骺生长活跃期,以 4~20 岁多见,



男性多于女性。病变常位于长管状骨的干骺端,特别是肱骨和股骨的近端最常受累。临床上一般无明显症状,可合并自发骨折。

【诊断要点】①多为手术刮除标本,为膜状纤维组织碎片,呈灰白色,可附有少许骨。截除标本中见囊肿为单房囊性,囊腔内含不等量澄清黄色液体。②镜下见囊壁无被覆上皮,由纤维结缔组织构成,厚薄不一,薄的仅有数层纤维细胞,厚的可见纤维组织及丰富的毛细血管,其间常见散在的含铁血黄素沉着;囊壁组织内可见一些骨样组织和骨小梁(图 24-33)。③影像学表现为不规则的椭圆形或圆形膨胀性均匀透亮骨缺损区,边界清楚,皮质变薄,但尚完整,无骨膜反应。

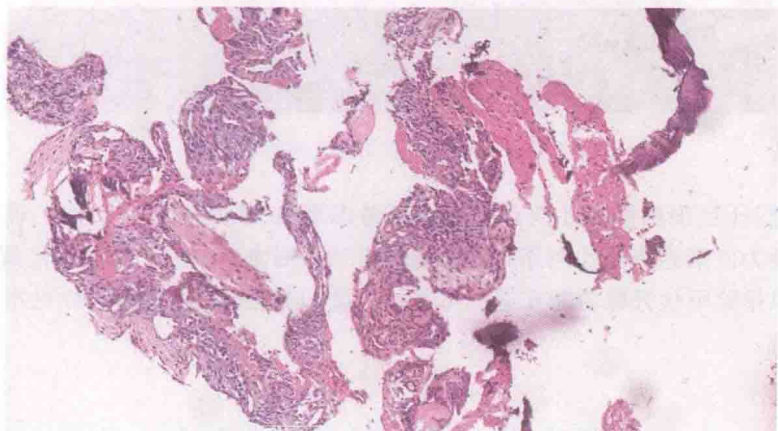


图 24-33 骨囊肿

【鉴别诊断】①部分病例囊壁有较多的多核巨细胞,可被误诊为囊性骨巨细胞瘤,但骨囊肿的巨细胞体积小,数目亦较少,结合肉眼为单房性囊肿,以资鉴别。②动脉瘤样骨囊肿:动脉瘤样骨囊肿可发生于椎体及附近,而本病常位于长骨干骺端的中央部,很少发生于椎体;动脉瘤样骨囊肿可见多数大小不等的血窦状囊腔,囊壁的多核巨细胞也多,囊壁呈飘带状,而孤立性骨囊肿内含黄色澄清液体,与动脉瘤样骨囊肿的多房性、内含不凝固血液不同。③骨的纤维结构不良伴巨大囊性变时易与孤立性骨囊肿混淆。骨的纤维结构不良即使是广泛囊性变仍可找到灰白色有砂粒感的实体区,且囊性变周围无真正的纤维性囊壁结构。

六、甲状旁腺功能亢进性棕色瘤

棕色瘤(brown tumor)是由于甲状旁腺增生或肿瘤等引起甲状旁腺激素(PTH)分泌过多,PTH可促使破骨细胞增生活跃、吸收大量骨质、钙自骨骼动员进入血液循环,引起血钙升高,致骨质疏松,引起反应性纤维结缔组织增加,并常伴有囊性变。此时,可在局部骨骼形成肿块,多伴有出血及富含含铁血黄素,肉眼呈棕色,故名棕色瘤。棕色瘤其实并非真性肿瘤,因而归为骨的瘤样病变。多见于20~50岁女性,起病缓慢,常伴有内分泌紊乱症状。常见的早期症状是骨痛,实验室检查血钙升高、血磷降低及血清碱性磷酸酶升高均有助于对此病的诊断。可见于全身多处骨骼,好发于长骨干及颌骨,其次为长骨两端及手足小骨等。影像学表现为局限性囊性骨质破坏,骨皮质呈薄壳状,其边缘清楚,周围绕以反应性新生骨形成。同时,可见全身弥漫骨质疏松及手指骨的骨膜下骨质吸收。若能及时、彻底去除原发病,则预后良好。

【诊断要点】①病灶大小不一,呈圆形或不规则形,常侵蚀至骨皮质,质地较软,切面有新鲜或陈旧性出血,常呈囊性变,为棕红色;②镜下见病灶由大量增生的纤维组织及多核巨细胞和富含含铁血黄素的吞噬细胞聚集在一起形成的结节,其中伴有较多血管及新旧出血(图 24-34);③病灶周围见新形成的骨样组织以及不成熟和成熟的骨小梁,骨小梁周围有成排的骨母细胞及较多的破骨细胞;④实验室检查血钙升高、血磷降低、PTH和血清碱性磷酸酶升高。

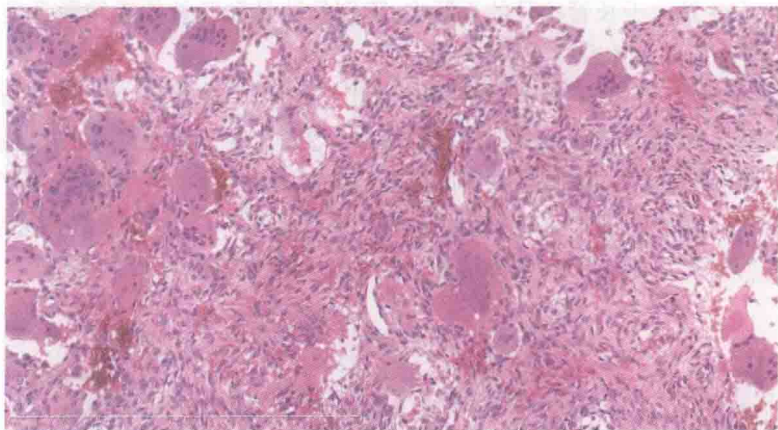


图 24-34 甲状旁腺功能亢进性棕色瘤

【鉴别诊断】①巨细胞修复性肉芽肿如果不考虑部位,从其组织学结构上难与棕色瘤区分开。因此,怀疑为巨细胞修复性肉芽肿的患者都应该检测血液中的钙、磷、碱性磷酸酶和甲状旁腺激素水平,以排除甲状旁腺功能亢进的可能性。②与骨巨细胞瘤鉴别,详见本章第三节骨巨细胞瘤。

第六节 关节与滑膜病变

一、变性性关节病

变性性关节病 (degenerative joint disease) 又称变性性关节炎、肥大性关节炎、骨关节炎或老年性关节炎,是一种中年以后发生的慢性进行性关节病变,而非一种真正的关节炎症。好发于髋、膝、踝、颈椎、腰椎以及手指等关节。病变原发于关节软骨,发生变性、糜烂以致部分剥脱,继之以关节软骨周围组织增生、骨赘形成,软骨下骨质变致密呈象牙质性改变,关节因而变肥大、畸形以及运动受限制。起病缓慢,开始病变关节运动受限制和轻微疼痛,随病变不断缓慢发展,症状日益明显,一般不会导致关节的真正强直。原因未明,考虑可能与年龄因素带来的组织变性和关节长期磨损有关。

【诊断要点】①肉眼可见软骨逐渐变成黄色而失去光泽,弹性减少,表面出现不规则的压迹、小窝和线形的沟,或呈天鹅绒状,软骨逐渐变薄(图 24-35)。②软骨基质黏液样变性,失去均质性,使软骨基质沿其胶原纤维的走向而断裂,形成许多平行的裂纹,即软骨基质微纤维化 (fibrillation)。③软骨细胞肿胀、溶解脱失,数量减少,亦可见增生。增生的软骨细胞多在微纤维化裂隙邻近处,集成堆。④关节活动时发生磨损,形成软骨小碎片从表面脱落,致软骨下骨组织裸露。⑤软骨严重磨损的部位骨小梁增粗,骨髓腔变窄,逐渐骨质致密、坚硬、光滑,质如象牙,称为象牙质性变。⑥外周承受应力相对小的部位或深部的骨组织往往发生萎缩,出现囊性变,周围由纤维组织或

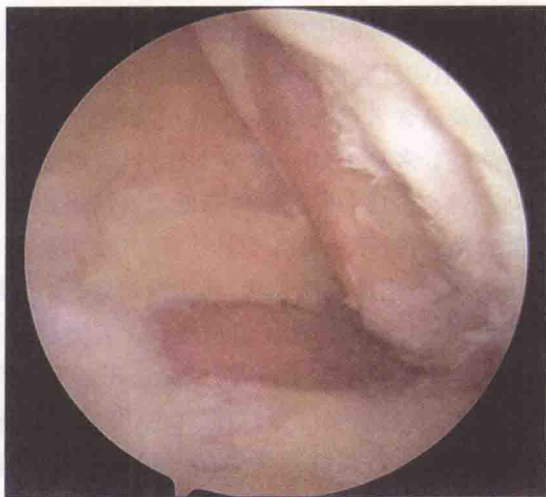


图 24-35 变性性关节炎



骨质包绕。⑦软骨边缘部血管和软骨膜过度增生,产生新的软骨而形成软骨性骨赘,并可骨化形成骨性骨赘,使关节面周边形成特殊的、肥厚的围堤状(唇样病变)。骨赘如断裂或关节软骨剥脱,可形成关节内游离小体。⑧滑膜组织早期充血水肿,关节液增多;后期滑膜表面绒毛增生、肥厚,关节液减少。

【鉴别诊断】主要与类风湿关节炎鉴别,详见下文类风湿关节炎。

二、类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis)属于一种原因未明的全身性结缔组织疾病。主要表现为慢性多发性关节炎,多累及手、足等小关节,往往对称分布。增生性滑膜炎为其关节病变的主要环节,由此引起关节软骨和关节囊的破坏,并被肉芽组织所取代,最后使关节强直畸形。同时,病变关节附近肌肉萎缩,骨质疏松。多累及手足小关节,尤其是近侧指间关节、掌指关节和跖趾关节,其次为肘、腕、膝、踝、髋、椎关节,颞颌关节等亦可累及。当病变主要累及脊椎、骶髂关节和髋关节时,称为“类风湿性脊椎炎”,脊柱与下肢变成强直的弓形,故又称为强直性脊椎炎或畸形性脊椎炎。

多见于女性。发病年龄多在20~40岁间。多数起病隐匿,有低热、疲乏、手足麻木等前驱症状,继而关节发生疼痛、僵硬、红肿,局部皮肤温热。开始常仅累及一两个小关节,往往呈游走性,以后发展为对称性多发性关节炎。同时,患者伴有不规则发热、体重减轻、脉搏加快、贫血、血沉加快、白细胞数增高等全身表现。本病呈慢性经过,病变加剧和缓解反复交替,终致关节畸形、功能丧失。患者可死于严重继发感染,仅极少数因全身性病变致死。

病因尚未完全阐明,目前认为是由病毒、细菌、支原体感染或其他因素触发的一种自身免疫性疾病。大多数患者血清中含有称为“类风湿因子”的抗体,类风湿因子与抗原形成的抗原-抗体复合物可激活补体,使炎症细胞和滑膜细胞释放溶酶体酶和IL-1等各种炎症介质,与关节和关节外器官或组织病变的发生有密切关系。

【诊断要点】①早期常开始于滑膜,滑膜及附近的关节囊充血、水肿、增厚及粗糙,关节腔内有积液。②滑膜衬覆细胞增生是重要的组织学改变之一(图24-36)。增生以滑膜皱襞底部为明显,可呈复层并常呈栅栏状向关节腔方向排列。增生明显处还可见滑膜巨细胞,但不具特异性。③滑膜的淋巴细胞和浆细胞浸润增多,可集成堆,形成淋巴样小结和生发中心,这是类风湿关节炎较为特征性的病变之一,急性期亦可见较多中性粒细胞。④滑膜血管扩张、充血、水肿。血管内皮细胞增生、肿胀,管壁增厚,管腔狭窄,偶见有血栓形成。⑤滑膜表面和滑膜间质常有纤维素样物质沉着。纤维素样物质和坏死组织的机化和瘢痕形成,使滑膜和关节囊明显增厚,关节面发生纤维性粘连,形成纤维性关节强直。⑥常有关节软骨破坏,关节下骨髓常可有少量以

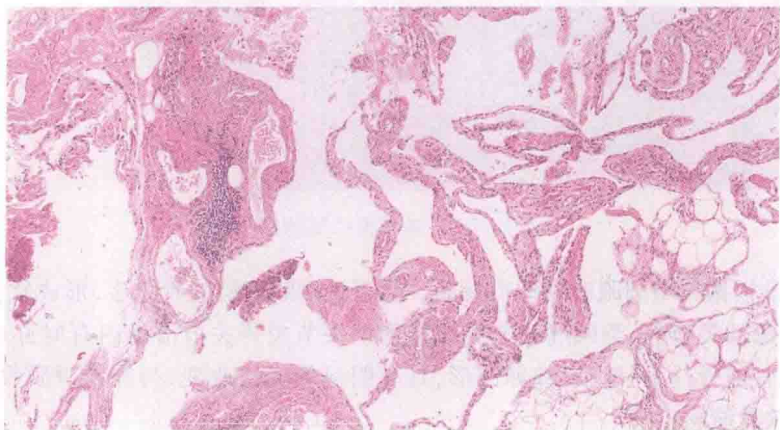


图24-36 类风湿关节炎



淋巴细胞、浆细胞为主的炎症细胞浸润。关节附近的骨皮质和骨髓的骨小梁常萎缩变薄、骨质破坏。⑦少数病例在肌腱、腱鞘、关节周围的皮下组织甚至内脏可出现类风湿结节,由纤维素样坏死围绕以栅栏状排列的组织细胞所组成,伴有慢性炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】类风湿关节炎累及膝关节时,滑膜呈明显的绒毛结节状,需与色素绒毛结节性滑膜炎相鉴别。类风湿关节炎是多关节炎,病变以淋巴样小结增生和浆细胞浸润为主,组织细胞的增生为次,含铁血黄素沉着一般呈灶性于血管周围。而色素绒毛结节性滑膜炎则多为单关节病变,以组织细胞高度增生为主,炎症细胞浸润不明显;含铁血黄素的沉着明显且较弥漫。

三、滑膜骨软骨瘤病

滑膜骨软骨瘤病(synovial osteochondromatosis)是较少见的良性滑膜疾病。绝大多数为单关节病变,少数为双侧性,膝关节最常见,发生于关节滑膜及与关节相通的滑液囊。特点是滑膜内层结缔组织增生并化生成多数软骨结节,后者可继发钙化和骨化,并可脱离滑膜,进入关节腔,形成大量游离小体。以30~50岁为多,男多于女。是一种慢性渐进性的良性病变,病程可达数年至数十年,常表现为关节疼痛、肿胀和运动限制,或游离体在骨关节端之间被卡住引起关节交锁等。有些病例自行静止和退化。一般术后不复发,预后良好。目前多认为本病是原因未明的关节滑膜内软骨化生所致的一种瘤样病变。影像学检查见病变关节内及其周围多数圆形或卵圆形不透光的结节,软骨结节钙化和骨化明显,或同时呈现骨质疏松等变性性关节炎的改变。

【诊断要点】①滑膜受累广泛,有无数的软骨性结节突起,大小不一,有光泽,灰白色半透明。结节可脱离滑膜而形成游离小体,亦称关节鼠,圆形或卵圆形,少数为不规则形。②镜下见滑膜内层结缔组织中有无数软骨结节形成,软骨化生与周围结缔组织间有过渡现象。常继发钙化和骨化(图24-37)。③软骨结节内的软骨细胞往往成堆排列,分布疏密不等,一般无明显异型性。一些病例可见软骨细胞核深染、肥大、不规则,双核甚至多核等不典型性,是活跃增生的现象,不是恶性指征。

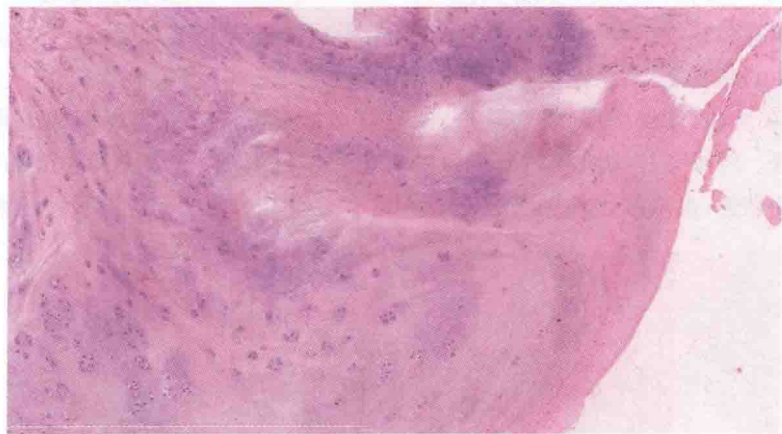


图 24-37 滑膜骨软骨瘤病

【鉴别诊断】根据典型肉眼改变即可诊断。镜下见滑膜内层软骨化生,形成软骨结节。变性性关节炎、神经源性关节病、类风湿关节炎或损伤性关节炎等关节滑膜内有时亦可有软骨或骨碎片,但这些软骨或骨片不呈圆形或卵圆形,具有明显的变性改变,与周围滑膜没有过渡表现,这些与滑膜骨软骨瘤病不同。



小 结

骨病变的诊断着重强调的是病理改变、临床表现及影像学检查的三结合。由于骨病变的好发部位、好发人群常较特异,某些病变(如骨样骨瘤)的临床症状常较特殊,临床可告知患者的年龄、性别、病变部位及临床症状等,为病理诊断打下伏笔。影像学检查反映了病变的整体情况,并可通过观察病变特点以及与周围组织的关系,了解病变的性质和生物学行为,为病理诊断提供支撑。在有足够的临床及影像学证据支持下,病理诊断才能尽可能准确。

骨病变的病理改变形态多样,且常有类似,易造成混淆。例如不同的骨病变时,常可在病变组织中同时见到不同成熟阶段的新生骨质,须注意区别该新生骨质为反应性骨质或肿瘤性骨质,这决定了病理诊断的大方面,需在整体病变的背景下,观察病变细胞的形态,并结合新生骨质的特点,注意鉴别,综合判断。此外,一些骨肿瘤在其发展过程中,可出现或转变为其他恶性的骨肿瘤,或者合并其他病变,如动脉瘤样骨囊肿。因此,不能机械地以固定不变的眼光来看骨肿瘤的组织分类。相对其他疾病而言,免疫组织化学技术对于骨病变的诊断相对有限,但对于鉴别诊断的应用还是很有价值的。

总之,骨病变的病理诊断在于病理改变、临床表现及影像学检查的“三结合”,同时强调鉴别诊断,才能确诊。

(王连唐)

第二十五章 神经系统

本章重点讲述神经系统的肿瘤性及非肿瘤性病变。神经系统的肿瘤分级及诊断相对其他系统疾病不同,肿瘤与非肿瘤之间的鉴别有时也相对困难。掌握好这一系统的知识对神经科病理检查十分重要。

第一节 神经系统非肿瘤性病变

一、脑血管病

脑血管病(cerebral vascular disease)主要包括以下几种。

(一) 动脉粥样硬化

动脉硬化的共同特点为动脉壁增厚,失去弹性;主要包括动脉粥样硬化(atherosclerosis)和非动脉粥样硬化性动脉硬化。动脉粥样硬化是最常见、最严重的血管病。非动脉粥样硬化性动脉硬化包括主动动脉硬化、小动脉硬化和Mnckerberg动脉硬化。

【诊断要点】在颅底动脉环的主要分叉和椎基底动脉系统最严重。光镜下见内膜下为吞噬类脂质的巨噬细胞聚集,进一步发展演变成粥样化斑块;聚集的类脂质崩解,出现多数胆固醇结晶,并可见纤维细胞和平滑肌细胞增生,周边淋巴细胞浸润。斑块部位增大,内膜破溃,可出现出血、血栓形成和钙盐沉积。

(二) 脑血管畸形

脑血管畸形(intracranial vascular malformations)的原因尚不清楚,可能为先天性或家族遗传性。脑血管畸形主要有4种,即动静脉血管畸形、静脉血管畸形、海绵状血管畸形和毛细血管扩张。

【诊断要点】①动静脉畸形(arteriovenous malformation)是脑血管畸形中最多见的一种。畸形血管是由动脉与静脉构成,光镜下血管壁发育不全,并可见有钙化。②静脉性血管畸形(venous malformation)的畸形血管为管径大小不一、高度扩张的静脉血管,并可见有出血、压迫性萎缩和胶质增生,有的病例见血栓形成。③海绵状血管瘤(cavernous angioma)较少见,光镜下和身体其他部位的海绵状血管瘤没有什么差别。④毛细血管扩张症(telangiectasis)很少见,病灶小。光镜下在脑组织内散在多数高度扩张的毛细血管。

(三) 动脉瘤

颅内动脉瘤(aneurysm)系指颅内动脉局部扩张膨大,膨大部分的管壁组织有明显病变,可以发生在动脉系统的任何部位。颅内动脉瘤可分为囊性动脉瘤、动脉粥样硬化动脉瘤、感染性动脉瘤和夹层动脉瘤。而假性动脉瘤系指动脉壁破裂,在破裂口处形成一个波动的血肿,这种血肿可以机化。

【诊断要点】囊性动脉瘤的管壁主要由纤维组织构成,原有的血管肌层和弹力层在动脉瘤的出口处突然中断。动脉粥样硬化的改变常见,并且病变典型,可伴有壁内慢性炎症细胞浸润。动脉粥样硬化动脉瘤典型的病例侵犯颈内动脉的床突上部或是基底动脉。大多数颅内的瘤性动脉瘤是心脏黏液瘤栓塞入大脑血管的结果,常表现为“自发性”颅内或蛛网膜下腔出血。

(四) 颅内静脉窦血栓形成

可引起颅内静脉窦血栓形成(thrombosis of intracranial venous sinus)的原因大致有感染、血液



凝固性改变(如脱水和血液疾病)以及药物反应(如长期服用避孕药)。

【诊断要点】静脉窦血栓本身的病变比较简单,即腔内有血栓形成,若有感染则静脉窦或静脉壁有炎症细胞浸润。依据临床表现分为3类:海绵窦血栓(大多是细菌性感染引起)、大脑深静脉血栓形成和矢状窦血栓形成。

(五) 脑缺血和脑梗死

因脑组织需氧极高,一旦动静脉血流受阻必然导致供应区域的缺血缺氧改变,以及梗死灶形成,引起脑缺血和脑梗死(cerebral ischemia and cerebral infarction)。脑卒中(stroke)是指由于脑缺血或出血突然出现局灶性或全脑性的神经科症状。

【诊断要点】脑缺血可引起神经元退行性改变。经典的脑梗死病变区呈软化状态,又称脑软化。脑梗死可以分为缺血性和出血性两种,依据其病变发展过程分为3个时期:①坏死期,缺血性色苍白,略肿胀。光镜下神经元呈缺血/缺氧变性,或出现所谓的苍白神经元,髓鞘和轴索变性以及弥散中性粒细胞反应。②软化期,一般几天之后病变区明显变软,灰白质界限不清。这一期的特点是出现大量格子细胞(图25-1),边缘处星形胶质细胞增生和增多的胶质纤维,有时还能见到含铁血黄素。③恢复期,病变区常塌陷,较大者呈囊肿样,囊内纤维条束横跨形成多房状,较小病变形成瘢痕。光镜下格子细胞大量减少,边缘处星形胶质细胞增生和大量胶质瘢痕。

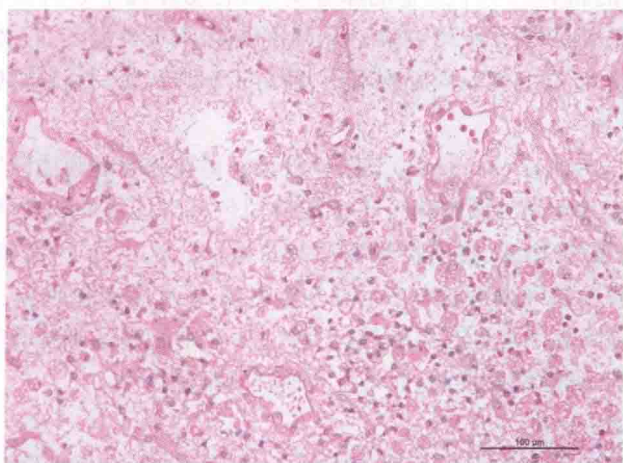


图 25-1 大量泡沫样的格子细胞

(六) 脑出血

红细胞渗出血管外皆称为出血。大脑半球深部出血最常见的原因是高血压,高血压脑出血的部位在基底核,主要由于豆纹动脉(或称出血动脉)破裂。

【诊断要点】光镜下脑出血(intracerebral haemorrhage, ICH)大致可以分为3期:①出血期,可见大片出血;②吸收期,先是大量格子细胞增生,之后星形细胞增生;③恢复期,血液和受损组织逐渐被清除,代之以胶质细胞、胶质纤维和胶原成分构成的瘢痕,因含铁血黄素沉着,故显棕黄色。

二、颅内出血和血肿

颅内出血和血肿(intracranial hemorrhage and hematoma)形成是颅脑损伤常见的并发症,又称创伤性颅内出血。颅内血肿可以分为硬脑膜外血肿、硬脑膜下血肿、脑内血肿和脑室内积血。依据其解剖部位又可以分为颅后窝血肿、额颞顶部血肿、基底核区血肿以及多发性血肿。依据其发生时间又可以分为急性(指伤后1~3天)、亚急性(指伤后3天~3周)、慢性(伤后3周以上)和迟发性血肿。



三、神经系统感染性疾病

神经系统感染性疾病(infections of the nervous system)是指各种生物性病原体侵犯神经系统引起的疾病。这些病原体中包括病毒、立克次体、螺旋体、细菌、原虫、真菌和寄生虫,它们侵犯神经系统可以引起各种各样的病理改变,产生各种各样的临床症状。

(一) 化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎(purulent meningitis)的病原菌因患者的年龄期不同而有所不同。新生儿期最常见是革兰阴性细菌,青年人和成年人中比较常见的是脑膜炎球菌和肺炎球菌。

【诊断要点】镜下见软脑膜充血,软脑膜和蛛网膜下腔内多量多形核白细胞渗出,有时还可见有少数淋巴细胞、巨噬细胞和纤维素渗出,炎症细胞沿着皮层小血管周围的 Virchow Robin 间隙侵入脑内,并有小胶质细胞反应性增生。在亚急性或慢性脑膜炎病例中可以出现成纤维细胞增生、蛛网膜粘连、软脑膜增厚,粘连封闭正中孔造成脑室系统的扩大。严重病例炎症还波及脑神经的颅内段,神经内炎症细胞浸润、水肿,轴索和髓鞘肿胀变性。

(二) 脑脓肿

脑脓肿(abscess of brain)是局部脑组织的化脓性炎症。

【诊断要点】病理变化早期是化脓性脑炎,局部脑组织软化,之后中心部液化成脓腔,再后形成包裹,成为比较完整的脓肿。一个完整的脓肿壁包括:①坏死中心大量脓性崩解的白细胞;②炎症边缘多数炎症细胞浸润;③胶原包膜;④相邻的脑组织炎性病变,主要是血管周围炎症细胞浸润和新生血管形成;⑤反应性胶质细胞增生,脑组织水肿和继发脱髓鞘病变。

(三) 结核性脑膜炎

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis)是结核分枝杆菌在脑脊髓膜播散所致。

【诊断要点】主要病理变化为软脑膜上见多数灰白色或半透明的粟粒状结节。迁延病程较久的病例还有较多的干酪样坏死、脑室扩张和脑室内积水。此外,扩大的脑室壁上可见颗粒性室管膜炎。镜下软脑膜和蛛网膜下腔内多量炎性渗出物,主要是单核细胞、淋巴细胞和纤维素。在病情进展的结核性脑膜炎中常见有结核性肉芽肿,病灶中心是干酪样坏死,周围是上皮样细胞、朗汉斯多核巨细胞和淋巴细胞浸润,并可见有成纤维细胞增生。

(四) 真菌性感染

侵犯中枢神经系统常见的真菌有新型隐球菌、念珠菌、曲菌、毛霉菌和放线菌等。真菌性感染(fungal infection)可以侵犯脑膜或脑实质。隐球菌病是中枢神经系统常见的真菌感染。

【诊断要点】隐球菌病早期病变在病灶的腔隙内见有大量的菌体,悬浮于胶样物中,部分菌体在巨噬细胞和异物巨细胞中。病灶内多形核白细胞很少,不化脓,周围组织内炎症反应也很轻,脑内腔隙周围的胶质细胞增生也不明显。晚期病变形成肉芽肿,最后形成纤维瘢痕。

(五) 脑猪囊尾蚴病

脑内的猪囊尾蚴病(cysticercosis)又称脑囊虫病。肉眼观察脑猪囊尾蚴病大体上可分为3种类型:①脑实质内囊虫病,未死蛔虫的囊内液半透明,内有一白色头节;已死蛔虫的囊内液体浑浊或形成钙化结节;②脑室内囊虫病,囊虫似一半透明的水泡,附有白色头节;③蛛网膜下腔内囊虫病,多在脑底池,似葡萄串状,影响脑脊液循环引起颅内压增高。

(六) 单纯疱疹病毒性脑炎

单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex viral encephalitis)一般由 I 型疱疹病毒引起。基本病理改变是急性出血坏死性脑炎,部分病例的病灶边缘区神经细胞核内可见 Cowdry A 型包涵体。这种包涵体还可见于皮层和白质内的星形细胞和少突胶质细胞的核内。

(七) 狂犬病毒性脑炎

狂犬病毒性脑炎(rabies encephalitis)一般由狂犬咬伤而致,主要病理改变在脑和脊髓的灰



质。特异性改变是神经细胞胞质内有嗜酸性、球形 Negri 小体,常存于海马的锥体细胞、小脑的 Purkinje 细胞和大脑皮层的各层细胞内。

(八) 虫媒病毒性脑炎

国内最常见的虫媒病毒性脑炎(arboviral encephalitides)是流行性乙型脑炎,传染媒介是蚊虫,多在夏秋季流行。发病较急,主要症状是发热、嗜睡、癫痫、昏迷,有时有瘫痪。软脑膜充血,脑水肿,在大脑皮层和基底核内可见有多数小软化灶。神经细胞变性、坏死,可见噬神经细胞现象,软化灶内无细胞性坏死,后期胶质细胞结节和星形细胞增生并形成胶质瘢痕,血管周围炎症细胞浸润。

(九) Rasmussen 脑炎

Rasmussen 脑炎(Rasmussen cerebritis)是罕见的发生在儿童时期的慢性进行性神经功能障碍,以炎症局限于一侧大脑半球、顽固性局限性癫痫、认知功能受损为特征的疾病。Rasmussen 脑炎的组织病理学特点与病毒性脑炎相似。虽然认为该病是病毒感染所致,但目前在脑组织内未检测出病毒。

第二节 神经系统肿瘤

一、神经上皮肿瘤

神经上皮肿瘤(neuroepithelial tumors)是指起源于原始神经管髓上皮成分的肿瘤,即广义上所称的“胶质瘤”。神经上皮肿瘤大多是依据其病理特征来分类的。

根据肿瘤的生物学行为,依据 Daumas-Duport (1988)对星形细胞瘤的四级分类标准,即有或无下列特征将星形细胞肿瘤分成4级:①核的非典型性;②核分裂;③血管内皮增生;④坏死灶。4个标准都没有的是Ⅰ级星形细胞瘤,有1项的是Ⅱ级星形细胞瘤,有2项的是Ⅲ级星形细胞瘤,有3项或4项的是Ⅳ级星形细胞瘤。其中Ⅰ和Ⅱ级是低级别肿瘤,预后较好;Ⅲ和Ⅳ级是高级别肿瘤,预后较差。

(一) 弥漫型星形细胞瘤

弥漫型星形细胞瘤(diffusely infiltrating astrocytoma)以细胞高分为特点,生长缓慢,好发于年轻人的幕上,弥漫侵及周围脑组织,并具有恶变成间变型星形细胞瘤的潜能,最终发展成胶质母细胞瘤。弥漫型星形细胞瘤相当于WHO Ⅱ级。MRI 肿瘤 T_1WI 呈低信号, T_2WI 呈高信号。手术后平均存活时间为6~8年。目前还没有明确的因素能够预测患者能否或多久能够发展为间变型星形细胞瘤和胶质母细胞瘤。

【诊断要点】①纤维型星形细胞瘤(fibrillary astrocytoma):是星形细胞瘤中最常见的一种类型,主要由纤维形瘤性星形细胞构成。核的异型性是诊断要点,无核分裂象、坏死和微血管增生。细胞密度低到中等。胞质不明显,呈“裸核”状,即伸长呈雪茄烟状,或不规则核浓染,这是与正常或反应性星形细胞区分的要点。存在含黏液微囊是病变特点,常很容易在组织切片中辨认(图25-2)。Ki-67/MIB-1 标记显示生长分数常<4%。②肥胖细胞型星形细胞瘤(gemistocytic astrocytoma):肥胖细胞在所有瘤细胞中占>20%。组织学特点是具有丰富的毛玻璃状嗜酸性胞质,胞质角状(图25-3)。核常偏位,有小核仁。常见血管周围小淋巴细胞套。GFAP在肥胖形肿瘤细胞核周和胞突强表达。在弥漫型星形细胞瘤中也可存在少许肥胖细胞,但不能诊断肥胖型星形细胞瘤。③原浆型星形细胞瘤(protoplasmic astrocytoma):为少见亚型,含大量肿瘤性星形细胞,细胞体积小,依稀可见含少量胶质纤维的胞突,少许GFAP表达。黏液变性和微囊形成是常见的特征性病变(图25-4)。

【鉴别诊断】包括正常脑组织、脱髓鞘性疾病、少突胶质细胞瘤、间变型星形细胞瘤和毛细胞

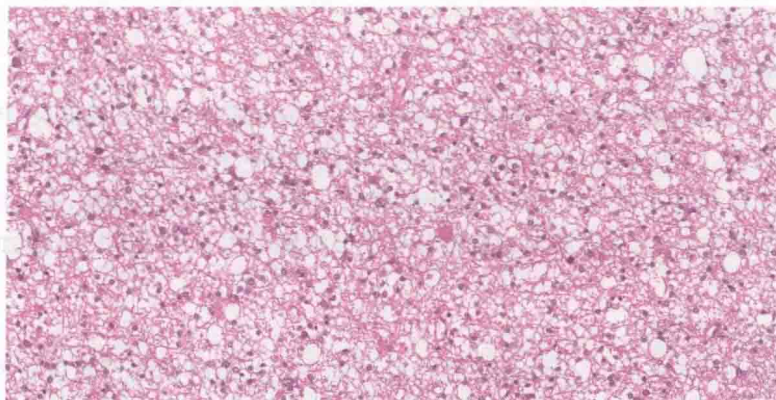


图 25-2 纤维型星形细胞瘤

背景疏松,微囊状。细胞密度中等度增加,核异型性少见

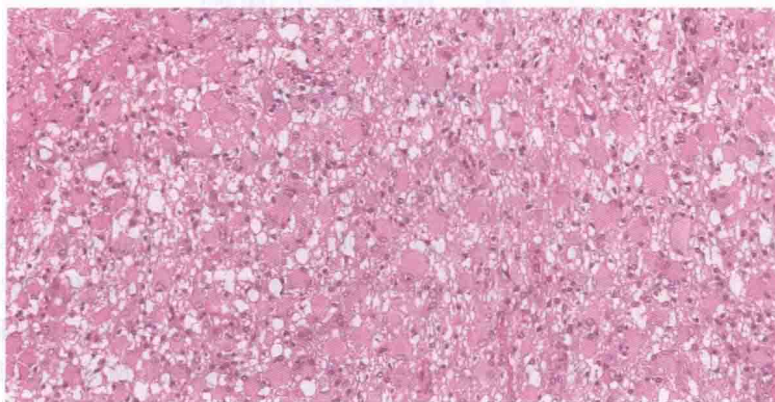


图 25-3 肥胖细胞型星形细胞瘤

肥胖细胞的组织学特点是具有丰富的毛玻璃状嗜酸性胞质,胞质角状。肥胖的、无方向性的胞突形成致密的纤维网

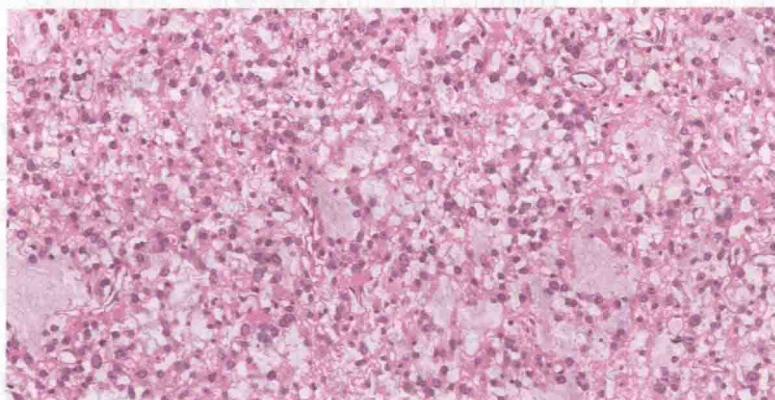


图 25-4 原浆型星形细胞瘤

肿瘤性星形细胞体积小,依稀可见含少量胶质纤维的胞突,表现为广泛的黏液变性



型星形细胞瘤。

(二) 间变型星形细胞瘤

间变型星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma)是弥漫浸润的恶性星形细胞瘤,始发于成年人,多位于大脑半球,组织学表现为核异型性、细胞密度增加和明显的增殖活性。间变型星形细胞瘤相当于WHO III级。影像学间变型星形细胞瘤常存在部分强化,但无胶质母细胞瘤的典型环状强化。

【诊断要点】组织病理学原则上同弥漫型星形细胞瘤,但细胞密度、核异型性和核分裂增加(图25-5)。区域性或弥漫性高密度细胞区是重要的诊断标准。瘤细胞GFAP普遍阳性。与弥漫型星形细胞瘤WHO II级相比,间变型星形细胞瘤分裂较活跃。由Ki-67/MIB-1标记的分裂指数为5%~10%。

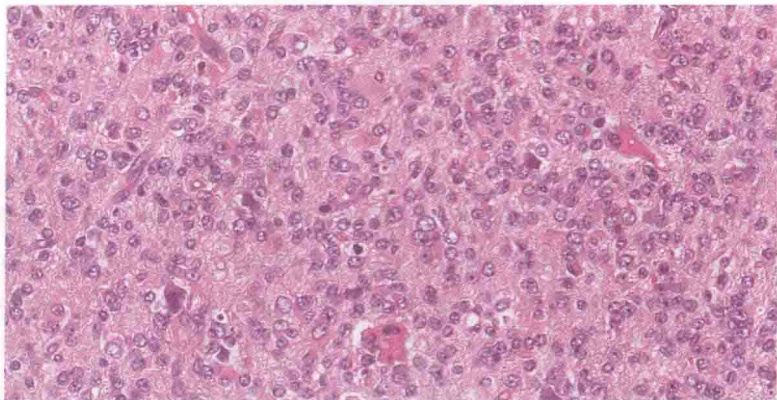


图 25-5 间变型星形细胞瘤
可见核分裂,细胞异型性明显

【鉴别诊断】包括反应性胶质细胞增生、脱髓鞘性疾病、多发性进行性白质脑病、弥漫型星形细胞瘤、胶质母细胞瘤和间变型少突胶质细胞瘤。

(三) 胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤(glioblastoma)是恶性程度最高的星形细胞肿瘤。胶质母细胞瘤主要累及成人(>40岁),好发于大脑半球。胶质母细胞瘤可从弥漫型星形细胞瘤WHO II级发展而来(继发性胶质母细胞瘤),但更常见的是临床病史短、没有低恶性前期病变的原发性胶质母细胞瘤。胶质母细胞瘤相当于WHO IV级。在MRI T₁WI上,肿瘤周边环状强化;在T₂WI上,环状强化区更宽,边界不清,并与血管性水肿相重叠。

【诊断要点】胶质母细胞瘤肿瘤性星形细胞分化差,常呈多形性,细胞密度高,有明显的核异型和活跃的分裂活性。明显的微血管增生和(或)坏死是诊断的基本要点(图25-6)。有些肿瘤因细胞高度异型,很难辨认起源。胶质母细胞瘤局部的异质性非常明显,使用定位细针穿刺活检的组织学诊断相当困难。

胶质母细胞瘤偶尔含腺样和带状上皮结构,常被称作“腺样”胶质母细胞瘤。小细胞在胶质母细胞瘤中很常见,但当其占优势或全部的时候,则被称为是一类小细胞胶质母细胞瘤。多核巨细胞是胶质母细胞瘤的标志,但它既不是必要的特征也与临床进展无关。如果巨细胞成分占优势,则诊断巨细胞胶质母细胞瘤。具有胶质和间叶组织双向分化的恶性肿瘤称为胶质肉瘤。

GFAP免疫组化染色阳性细胞的多少和染色强度在胶质母细胞瘤差别相当大。尽管大部分胶质母细胞瘤不表达GFAP,但只要多处取材,至少有一部分瘤细胞GFAP阳性。虽然GFAP表达随着胶质瘤的发展而降低,但没有证据表明GFAP的存在能作为疾病发展的预后指标。

【鉴别诊断】包括间变型少突胶质细胞瘤、间变型室管膜瘤、原发性中枢神经淋巴瘤、髓母细

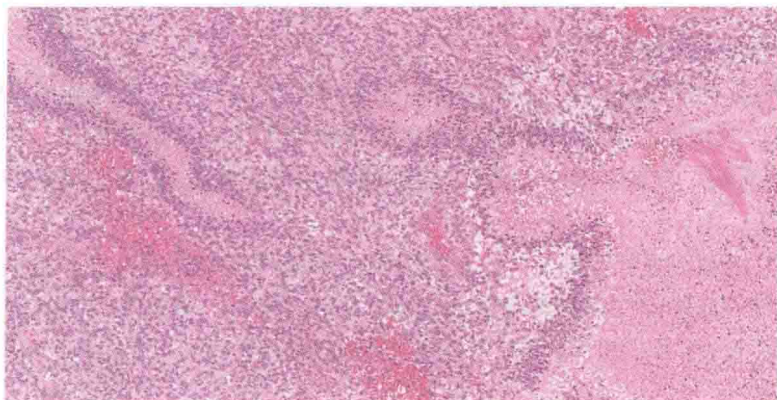


图 25-6 胶质母细胞瘤
假栅栏状坏死

胞瘤、原始神经外胚层肿瘤、转移瘤、脓肿、急性/亚急性梗死。

(四) 毛细胞型星形细胞瘤

毛细胞型星形细胞瘤 (pilocytic astrocytoma) 是一种边界较清、好发于儿童、缓慢生长的星形细胞瘤, 相当于 WHO I 级。无论 CT 或 MRI 都显示肿瘤边界清楚, 可增强, 少数有钙化。

【诊断要点】毛细胞型星形细胞瘤细胞密度低, 组织双相性。这种双相的组织特点最易在小脑肿瘤中见到。嗜酸性细胞小球主要见于微囊组织, Rosenthal 纤维常聚集在致密区。核分裂罕见, 偶见染色质浓染的核, 可见微血管增生和脑膜浸润, 这不是恶性的指征。因毛细胞型星形细胞瘤的惰性本质和漫长临床病程, 常可在肿瘤中见到退行性改变, 表现为明显的血管透明变性、扩张。

(五) 多形性黄色星形细胞瘤

多形性黄色星形细胞瘤 (pleomorphic xanthoastrocytoma) 是预后相对较好的星形细胞瘤, 好发于儿童和年轻人, 常位于脑膜和大脑表面 (脑膜-脑)。多数患者有长期癫痫病史。CT 和 MRI 均可显示囊性变部分。

【诊断要点】典型的组织学特点包括多形性、含脂细胞、表达 GFAP 并常围绕网状纤维和嗜伊红颗粒小体 (图 25-7)。诊断特征是大的黄色瘤样细胞表达 GFAP, 致密的网织纤维和淋巴细胞浸润。“多形性”指肿瘤组织学表现多样, 可见梭形成分与单个或多核瘤巨细胞相混, 巨细胞核的大小和染色相差很大。“黄色瘤”指肿瘤中的许多瘤细胞内含脂肪, 常规染色方法或免疫组

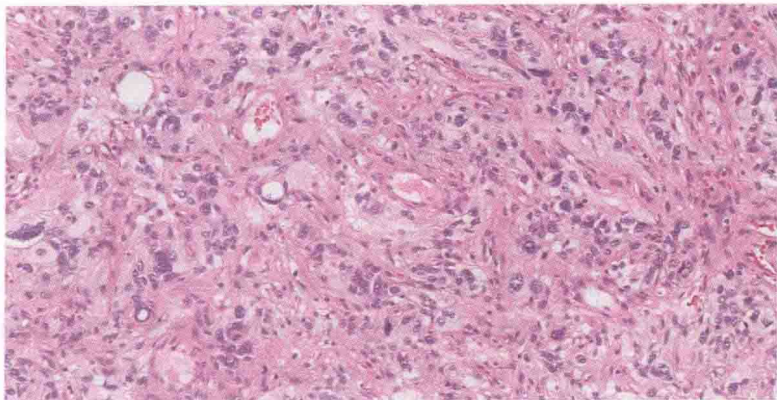


图 25-7 多形性黄色星形细胞瘤

肿瘤组织学表现多样, 可见梭形成分与单个或多核瘤巨细胞相混, 巨细胞核的大小和染色相差很大。有些病例肿瘤性星形细胞紧密排列在一起, 形成“上皮样”结构



化方法易显示星形细胞本质。

相当于 WHO II 级。伴有明显核分裂活性(≥ 5 个/10HPF)和(或)坏死的病例可诊断为伴有间变特征的多形性黄色星形细胞瘤。

【鉴别诊断】包括胶质母细胞瘤、节细胞肿瘤。

(六) 室管膜下巨细胞星形细胞瘤

室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant cell astrocytoma)是一种良性缓慢生长的肿瘤,通常发生于侧脑室壁,由大的节细胞样星形细胞构成。肿瘤界限清楚,常发生钙化,由大型成簇的类似星形细胞的肿瘤细胞构成。常提示伴发结节硬化综合征。

【诊断要点】典型的表现可以是胞质丰富呈玻璃样的多角细胞(像肥胖型星形细胞),也可以是位于纤维基质中的稍小的长形细胞。

(七) 少突胶质细胞瘤

少突胶质细胞瘤(oligodendroglioma)是一种弥漫浸润、分化良好的胶质瘤,好发于成年人(高峰年龄为 40~45 岁),主要位于大脑半球。组织学相当于 WHO II 级。MRI 肿瘤 T_1WI 为低信号, T_2WI 为高信号,瘤周脑组织水肿不明显。由于瘤内出血和(或)囊变,部分肿瘤信号密度不等。术后平均生存期 3~5 年,常局部复发,复发病例恶变虽不少见,但比弥漫型星形细胞瘤少。

【诊断要点】少突胶质细胞瘤细胞密度中等,核圆,大小一致,在石蜡切片中胞质肿胀、透亮(蜂窝状)。其他的特点包括微钙化、黏液/囊性变和致密的分支状毛细血管网(图 25-8)。明显的核异型和少见的分裂象仍可诊断 WHO II 级少突胶质细胞瘤,但明显活跃的核分裂、微血管增生或显著坏死表明肿瘤进展到间变型 WHO III 级少突胶质细胞瘤。少突胶质细胞瘤本身还没有特异性免疫组化标记物,Oligo-2 有一定帮助。Ki-67/MIB-1 的标记指数很低。

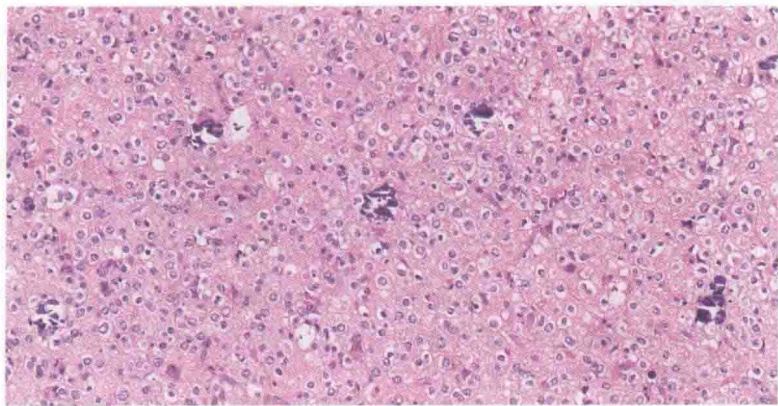


图 25-8 少突胶质细胞瘤

瘤细胞密度中等,大小一致、透亮(蜂窝状)。见致密的分支状毛细血管网。钙化

【鉴别诊断】少突胶质细胞瘤的鉴别诊断包括中枢胶质和神经细胞肿瘤,如透明细胞室管膜瘤、中枢神经细胞瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)。

(八) 间变型少突胶质细胞瘤

间变型少突胶质细胞瘤(anaplastic oligodendroglioma)是具有灶性或弥漫恶性病变特征的少突胶质细胞瘤,预后差。好发于成人,组织学相当于 WHO III 级。由于存在坏死、囊变、瘤内出血及钙化,间变型少突胶质细胞瘤影像学表现多样。CT 和 MRI 增强常呈斑片状强化,环状强化少见。

【诊断要点】间变型少突胶质细胞瘤伴灶性或弥漫恶性组织学特征,如细胞密度增高、明显的细胞异型性和核分裂象增多(图 25-9),可见微血管增生和坏死。这些特征并不支持胶质母细胞瘤的诊断。许多肿瘤细胞仍保持少突胶质细胞的特点,即圆形深染核,核周有空晕,细胞突



少,核分裂象易见。小肥胖细胞常见于间变型少突胶质细胞瘤,它的存在不影响诊断也不具有判断预后的价值。

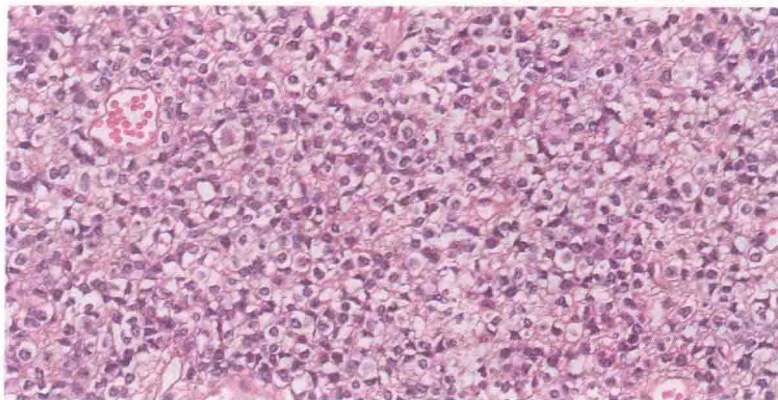


图 25-9 间变型少突胶质细胞瘤
细胞明显的异型性

(九) 少突星形细胞肿瘤

少突星形细胞肿瘤(oligoastrocytoma tumor)分为少突星形细胞瘤(oligoastrocytoma)和间变型少突星形细胞瘤(anaplastic oligoastrocytoma)。鉴别诊断包括反应性病变、胶质母细胞瘤伴有少突胶质细胞成分、小细胞胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和脑室外的中枢神经细胞瘤。

(十) 少突星形细胞瘤

少突星形细胞瘤(oligoastrocytoma)常位于大脑半球,好发于额叶,其次是颞叶。诊断少突星形细胞瘤必须确认肿瘤存在两种不同的胶质瘤成分。细胞形态类似少突胶质细胞瘤和弥漫型星形细胞瘤 WHO II 级。

【诊断要点】少突星形细胞瘤可分为双相(致密)和混合(弥漫)两种亚型。在双向型,少突胶质细胞瘤和星形细胞瘤分化成分区域并列存在;在混合型,两种成分混合存在。诊断混合型比较困难,特别是在少突胶质细胞瘤中混有 GFAP 阳性小肥胖细胞和胶质纤维少突胶质细胞时,不要把少突胶质细胞瘤诊断成少突星形细胞瘤。只有在肿瘤中除了有少突胶质成分外还有明显的纤维、原浆或典型的肥胖型星形细胞成分时才能诊断少突星形细胞瘤。同时如果存在大量的小肥胖细胞要仔细寻找星形细胞成分。

到目前为止,尚无区别少突胶质细胞和星形胶质细胞两种成分的标记物。GFAP 和波形蛋白在星形胶质成分中表达较强,在少突胶质成分中表达较弱。

(十一) 间变型少突星形细胞瘤

间变型少突星形细胞瘤(anaplastic oligoastrocytoma)是具有恶性特征的少突星形细胞瘤,恶性组织学特点可在少突胶质成分、星形胶质成分或两种成分中见到,组织学相当于 WHO III 级。患者病程通常较短,但也有患者病程长达数年,提示以前存在低级别胶质瘤。CT 和 MRI 常呈增强后强化。

【诊断要点】细胞密度增高,核异型性、多形性和核分裂象增多。另外,还可见小血管增生和坏死。间变型少突星形细胞瘤的鉴别诊断包括间变型少突胶质细胞瘤和间变型星形细胞瘤。此外,因为少突胶质细胞瘤样病灶可能存在于胶质母细胞瘤中,建议使用“胶质母细胞瘤伴少突胶质细胞瘤成分”的诊断名词。

(十二) 室管膜瘤

室管膜瘤(ependymoma)起源于脑室内衬的室管膜细胞和脊髓中央管的残余室管膜细胞。



室管膜瘤好发于儿童和年轻人,组织病理学改变和生物学行为改变不一。室管膜肿瘤包括室管膜下瘤(WHO I级)、黏液乳头型室管膜瘤(WHO I级)、室管膜瘤(WHO II级)、间变型室管膜瘤(WHO III级),其中以室管膜瘤最为常见。根据组织结构,将室管膜瘤分为以下主要亚型:①富于细胞型室管膜瘤;②乳头状室管膜瘤;③透明细胞型室管膜瘤;④伸长细胞型室管膜瘤。

【诊断要点】①室管膜瘤:瘤细胞中等密度,形态一致。最具特征的组织改变是血管周围有假菊形团和室管膜菊形团(图25-10)。核分裂象罕见或缺如,偶见非栅栏状坏死,仍诊断室管膜瘤 WHO II级。大部分室管膜瘤细胞表达 GFAP,明显的 GFAP 反应常见于假菊形团。室管膜瘤表达 S-100 和波形蛋白。大部分 WHO II级室管膜瘤上皮细胞膜抗原(EMA)阳性,阳性信号沿着室管膜菊形团腔面分布。鉴别诊断包括星形母细胞瘤、血管为中心胶质瘤、髓母细胞瘤、神经细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤和毛细胞黏液型星形细胞瘤。②间变型室管膜瘤(anaplastic ependymoma):组织学相当于 WHO III级。MRI 显示典型的反差增强。常表现为细胞密度增高,细胞分化差,核分裂活跃,常伴微血管增生和假栅栏状坏死,瘤菊形团少见或缺失。在无电镜的情况下,分化差的病例很难诊断为室管膜瘤。间变型室管膜瘤免疫组化反应同一般型室管膜瘤,但 GFAP 染色强度可降低。鉴别诊断包括髓母细胞瘤、室管膜母细胞瘤、非典型畸胎瘤、脉络丛乳头状瘤。③黏液乳头型室管膜瘤(myxopapillary ependymoma):好发于年轻人,几乎无例外地位于脊髓圆锥马尾终丝。组织学相当于 WHO I级。组织学以肿瘤细胞围绕血管黏液样间质为轴心排列成乳头状结构为特点。表达 GFAP。瘤细胞立方到长梭形,以乳头放射状排列在血管间质轴心周围。黏液聚集在血管和瘤细胞之间以及囊腔内。核分裂象少或缺如。④室管膜下瘤(subependymoma):生长缓慢的良性肿瘤。组织学相当于 WHO I级。好发第四脑室。室管膜下瘤的特点为簇状细胞核埋入致密的胶质细胞纤维基质中,典型的病变特点为小的有时融合的囊腔,特别是发生于侧脑室的肿瘤。

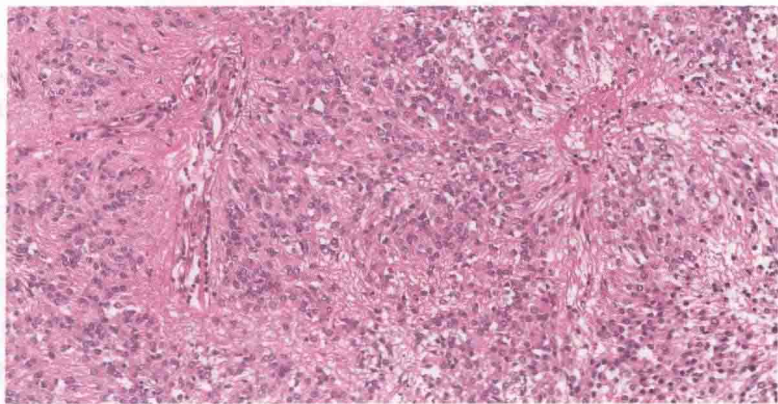


图 25-10 室管膜瘤

瘤细胞中等密度,形态一致。最具特征的组织改变是血管周围有假菊形团

(十三) 脉络丛肿瘤

脉络丛肿瘤(choroid plexus tumor)起源于脑室内的脉络丛上皮细胞,好发于儿童。分为脉络丛乳头状瘤(choroid plexus papilloma)(WHO I级)、非典型脉络丛乳头状瘤(atypical choroid plexus papilloma)(WHO II级)、脉络丛癌(choroid plexus carcinoma)(WHO III级)。在 CT 和 MRI 上,脑室内出现高密度肿块影,增强后可强化,常伴有脑积水。

【诊断要点】①脉络丛乳头状瘤:由一层柱状上皮细胞围绕在纤细的毛细血管纤维组织周围形成乳头状结构,细胞核圆形或卵圆形,位于上皮基底部(图25-11)。核分裂象不多,不侵及脑组织,无坏死。免疫组化 GFAP 在正常脉络丛上皮细胞不表达,但 25%~55% 脉络丛乳头状瘤阳性。脉络丛乳头状瘤很像非肿瘤性脉络丛,但细胞比较拥挤、细长;钙化位于上皮细胞间而不



是间质内。②脉络丛癌:肿瘤显示恶性特征,即核分裂象 $\geq 5 \sim 10$ 个/10HPF;核分裂象 ≥ 5 个/10HPF伴核多形性、核密度增高、乳头状结构不明显、片状瘤细胞及灶性坏死等,并常弥漫浸润脑组织。③非典型脉络丛乳头状瘤:与脉络丛乳头状瘤和脉络丛癌之间的区别不很明确。核分裂增多(≥ 2 个/10HPF, $\leq 5 \sim 10$ 个/10HPF);或核分裂增多(≥ 2 个/10HPF, < 5 个/10HPF)并具备以下条件中的部分(细胞拥挤异形,坏死,实性非乳头状区域)。

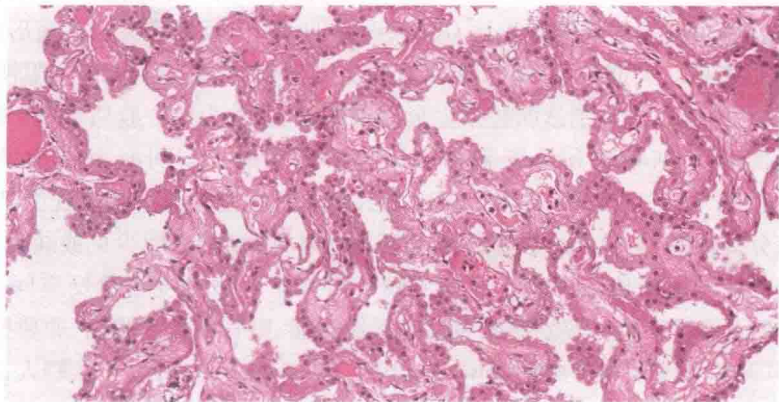


图 25-11 脉络丛乳头状瘤

由一层柱状上皮细胞围绕在纤细的毛细血管纤维组织周围的乳头状结构构成,细胞核圆形或卵圆形,位于上皮基底部

(十四) 髓母细胞瘤和中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤

胚胎性肿瘤(embryonal tumor)包括髓母细胞瘤(medulloblastoma)(WHO IV级)、中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤(central nervous system primitive neuroectodermal tumor)(WHO IV级)和非典型畸胎瘤/横纹肌样肿瘤(atypical teratoid/rhabdoid tumor)(WHO IV级)。

1. 髓母细胞瘤(medulloblastoma) 是发生于小脑的恶性侵袭性胚胎性肿瘤,好发于儿童,发病高峰年龄为7岁。易通过中枢神经系统播散。组织学相当于WHO IV级。在CT和MRI上,髓母细胞瘤为高密度信号影,增强后均匀强化。

【诊断要点】肿瘤由高密度细胞构成,瘤细胞核圆到卵圆形或雪茄烟样(图 25-12),染色质多,胞质不明显。在 $< 40\%$ 的病例可见到神经母细胞菊形团,常伴有明显的核多形性和高核分裂活性。髓母细胞瘤最常向神经元分化,Syn呈阳性反应。组织学分型包括:①促纤维增生/结节型髓母细胞瘤(desmoplastic/nodular medulloblastoma),肿瘤呈结节状,无网织纤维区(白岛),围绕以高度增生的细胞,这些细胞染色质丰富,具有中度大小的核仁,细胞质中有较多的网状纤

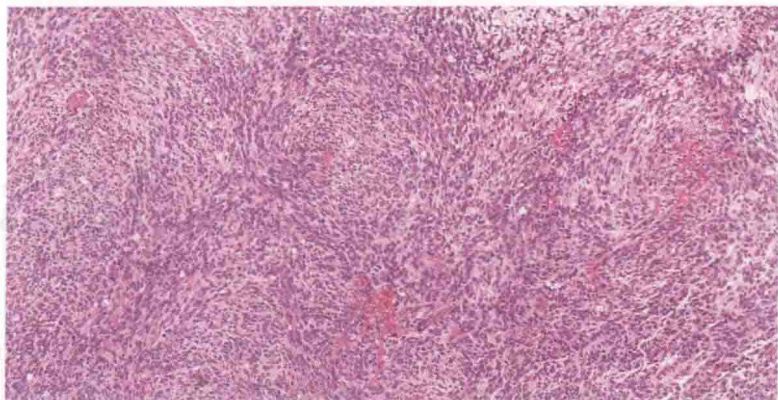


图 25-12 髓母细胞瘤

瘤细胞密度大,形成流水状或结节状结构



维。②伴有广泛结节的髓母细胞瘤 (medulloblastoma with extensive nodularity), 具有大量的结节状结构, 无网织纤维区显著增大, 富含神经毡样组织。好发于婴儿。③大细胞髓母细胞瘤 (large cell medulloblastoma), 瘤细胞核大, 圆形或多形性, 核仁明显。细胞缺乏黏附性, 核分裂和凋亡多见。④间变型髓母细胞瘤 (anaplastic medulloblastoma), 细胞核明显多形性, 细胞相互包裹, 核分裂高度活跃, 且多为不典型核分裂, 凋亡也很显著。这些特征在局部出现不足以诊断间变型髓母细胞瘤。⑤肌源性分化, 用于描述含有局灶横纹肌母细胞成分的所有髓母细胞瘤亚型。⑥黑色素分化, 伴有黑色素分化的髓母细胞瘤。

2. 幕上原始神经外胚层肿瘤 (supratentorial primitive neuroectodermal tumor, PNET) 发生于大脑或幕上的胚胎性肿瘤。组织学相当于 WHO IV 级。好发于 4 周至 10 岁。所有原始神经外胚叶肿瘤 (PNET) CT 表现相似, 均为等密度或高密度影, 增强后可强化。瘤周水肿不显著。

【诊断要点】光镜下大脑-鞍上 PNET 的组织学特点基本类似于髓母细胞瘤。肿瘤由未分化或低分化的神经上皮细胞构成, 这些细胞形态可以不同。最常见的成分是小圆瘤细胞, 核深染, 染色质丰富, 胞质少或无 (图 25-13)。有些瘤细胞大, 核多形、圆形或角形, 核仁不多见, 核分裂多少不等。单个细胞坏死常见, 表现为凋亡和核碎裂, 也可见区域性坏死和出血。可见 Homer-Wright 菊形团、室管膜小管, 偶见含色素细胞。像髓母细胞瘤一样, 瘤细胞沿细纤维排列成单线样, 或流水样分布在神经纤维背景中。有时可见分化差或散在分布易辨认的神经元或胶质细胞。

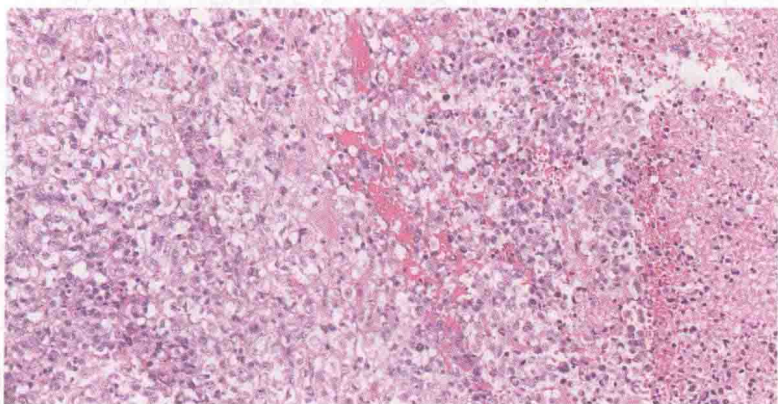


图 25-13 幕上原始神经外胚层肿瘤

肿瘤由未分化或低分化的神经上皮细胞构成, 这些细胞形态可以不同。最常见的成分是小圆瘤细胞, 核深染, 染色质丰富, 胞质少或无

【鉴别诊断】包括转移性小细胞癌、间变型室管膜瘤、间变型少突胶质细胞瘤、高级别星形细胞瘤。

3. 中枢神经细胞瘤 (central neurocytoma) 肿瘤由形态一致伴神经元分化的圆形细胞构成, 位于侧脑室的室间孔区。大部分发生于年轻人, 预后好。组织形态相当于 WHO II 级。典型部位是在幕上侧脑室和 (或) 第三脑室处。肿瘤在 CT 上为均匀的等密度或稍高密度影, 增强后可强化, 可见钙化和囊性变。在 MRI 上肿瘤呈等信号或高信号, 钆剂增强后显著强化。

【诊断要点】中枢神经细胞瘤具有良性肿瘤的组织形态。可见不同的组织学表现, 包括少突胶质瘤样蜂窝状结构、类似于松果体瘤样不规则“菊形团”大的纤维区、瘤细胞排列成流水状或室管膜瘤样的血管周围假菊形团 (图 25-14)。细胞形态单一, 核圆形或卵圆形, 染色质细斑点状, 偶见核仁。毛细血管常排列成分支状, 很像内分泌肿瘤的组织形态。一半病例可见钙化。

【鉴别诊断】主要的鉴别诊断包括少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、松果体细胞瘤和 DNT。神经突触素是最合适而且最可信的诊断标记物, 特别是在神经纤维区的弥漫阳性反应, 尤以纤维带和血管周围无细胞区的阳性反应最具诊断价值。

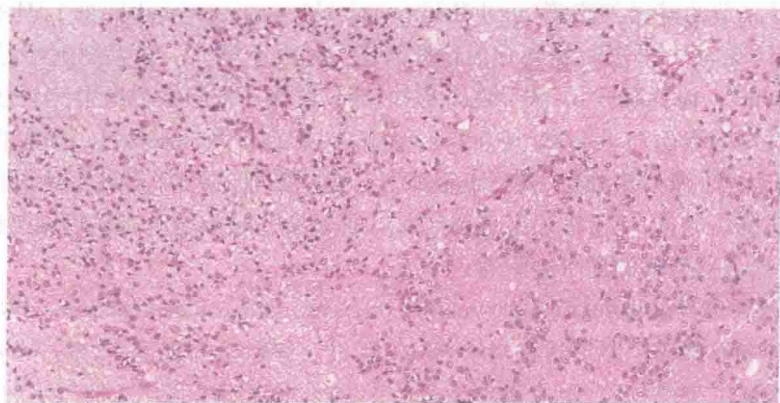


图 25-14 中枢神经细胞瘤

类似于松果体瘤样不规则“菊形团”大的纤维区、瘤细胞排列成室管膜瘤样的血管周围假菊形团

(十五) 脑膜肿瘤

脑膜肿瘤(meningeal tumor)是发生于脑膜的一组肿瘤,大部分起源于脑膜皮细胞。包括脑膜瘤(meningiomas)(WHO I、II或III级)、间叶肿瘤(mesenchymal, non-meningothelial tumor)、血管周细胞瘤(hemangiopericytoma)(WHO II或III级)、黑色素细胞肿瘤(melanocytic tumor)和血管网织细胞瘤(haemangioblastoma)(WHO I级)。

1. 脑膜瘤(meningiomas) 大部分脑膜瘤为WHO I级,有些亚型相当于WHO II级和III级。颅内脑膜瘤大部分发生在大脑凸面,脊髓脑膜瘤好发于胸段。脑膜瘤MRI表现为等信号,增强后可强化。肿瘤旁有“硬脑膜尾”,预示可能存在硬脑膜播散。大部分脑膜瘤表达上皮膜抗原(EMA),在非典型和间变型脑膜瘤阳性少见,有些脑膜瘤S-100蛋白阳性,但阳性一般不强。

【诊断要点】①脑膜皮细胞型脑膜瘤:该型常见,在小叶内,瘤细胞很像正常蛛网膜细胞,合体状,细胞之间边界不清,核卵圆形,染色质细(图25-15)。漩涡状结构和砂粒体少见。②纤维型(成纤维细胞型)脑膜瘤:该亚型常见,成纤维细胞样的梭形细胞平行或束状交叉排列在富于胶原和网状纤维的基质内,漩涡状结构、砂粒体和核内假包涵体结构不常见。但瘤细胞的核具有脑膜皮细胞型脑膜瘤细胞的特点,这对鉴别其他梭形细胞肿瘤如神经鞘瘤很有帮助。③过渡型(混合型)脑膜瘤:该亚型常见,具有脑膜皮细胞型和纤维型脑膜瘤间的过渡特点。瘤细胞排列成分叶状和束状结构,局部可见典型脑膜皮细胞特点。漩涡状结构丰富,砂粒体也多见,尤其在细胞漩涡中心。④砂粒体型脑膜瘤:该亚型也可诊断为脑膜瘤富含砂粒体。肿瘤形成不规则钙化,少数情况下形成骨化小体。有些肿瘤全部为砂粒体结构,仔细检查还是能找到脑膜皮细

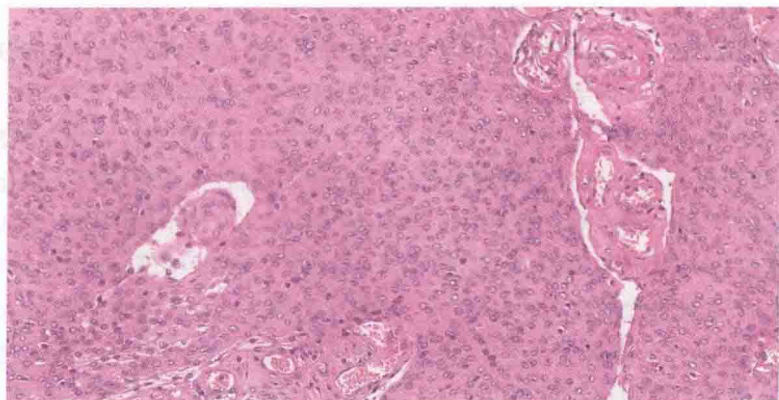


图 25-15 脑膜皮细胞型脑膜瘤

瘤细胞很像正常蛛网膜细胞,合体状,细胞之间边界不清,核卵圆形,染色质细



胞的特点。⑤血管瘤型脑膜瘤:富含血管的脑膜瘤。血管腔小-中等,管壁薄,或因透明变性而增厚,大部分血管小,管壁透明变性。鉴别诊断包括血管畸形和血管母细胞瘤。⑥微囊型脑膜瘤:该肿瘤以胞突细长、背景疏松、黏液状、似有许多小囊为特点,多形细胞多见(图 25-16)。⑦分泌型脑膜瘤:该亚型的特点是灶性上皮细胞分化,上皮内微腺腔里含 PAS 染色阳性嗜伊红物质(图 25-17),该结构称为假砂粒体。⑧富于淋巴浆细胞型脑膜瘤:内含丰富的慢性炎症细胞浸润。要避免误诊为脑膜血管病变,该型肿瘤易伴发造血组织的异常。⑨化生型脑膜瘤:具有间叶组织分化的脑膜瘤。脑膜皮细胞型、纤维型和过渡型脑膜瘤内可见间叶成分,如骨、软骨、脂肪、黏液或黄色瘤细胞。该亚型的临床意义还不清楚。

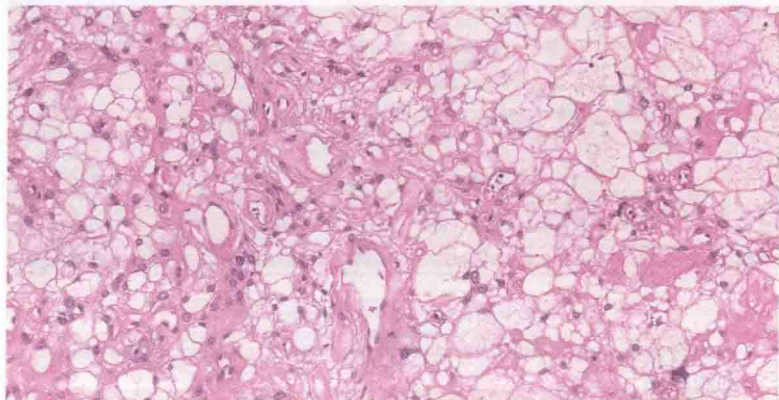


图 25-16 微囊型脑膜瘤
背景疏松、黏液状

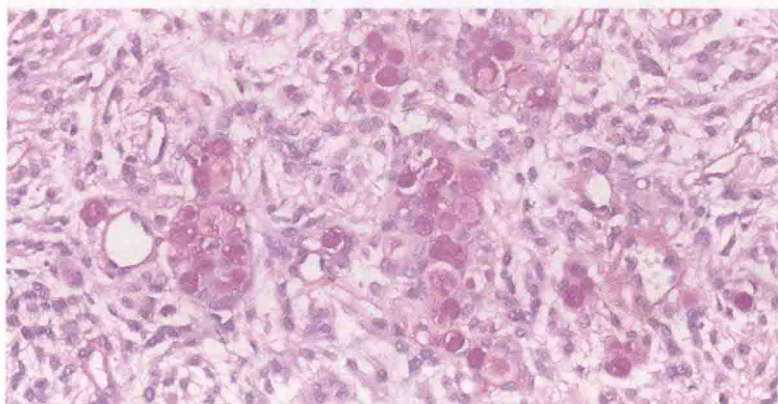


图 25-17 分泌型脑膜瘤
上皮内微腺腔里含 PAS 染色阳性嗜伊红物质

上述脑膜瘤相当于 WHO I 级,下面要讲的肿瘤常有复发和(或)具侵袭性生物学行为特点。①脊索瘤样型脑膜瘤:组织学类似脊索瘤的脑膜瘤,黏液背景,瘤细胞嗜伊红,空泡状,排列成小梁状。典型的脑膜瘤区域与脊索瘤样区相混,间质大量慢性炎症细胞浸润(图 25-18)。此亚型肿瘤具有侵袭性,次全切除后常复发,相当于 WHO II 级。②透明细胞型脑膜瘤:含有多角形、胞质透明、富含糖原细胞的脑膜瘤(图 25-19)。该亚型少见,由 PAS 染色阳性胞质透明的细胞构成。典型的脑膜瘤特点不明显。肿瘤好发于小脑脑桥角和马尾。有些肿瘤,特别是颅内透明细胞脑膜瘤,临床生物学行为较具侵袭性(WHO II 级)。③非典型脑膜瘤:该亚型肿瘤核分裂活性增高(≥ 4 个/10HPF)或伴有 3 个或更多的如下特点:细胞密度高;小细胞大核;核质比例增高,核仁明显;无定型或片状生长方式和局部“海绵状”或“地图样坏死”。侵犯脑组织的生物学行为相当于 WHO II 级。④乳头状脑膜瘤:该型肿瘤罕见,至少部分区域存在血管周围假菊形团



结构。该肿瘤好发于儿童。由于肿瘤的侵袭性生物学行为,此亚型定为 WHO Ⅲ级。⑤横纹肌样型脑膜瘤:该型肿瘤少见,含巢状或片状分布的横纹肌样细胞,细胞圆形、核偏位、核仁明显。临床经过相当于 WHO Ⅲ级。⑥间变型(恶性)脑膜瘤:该肿瘤恶性特点比非典型脑膜瘤多。明显的恶性细胞学特点包括肉瘤样、癌样、恶性黑色素瘤样和高核分裂象(≥ 20 个/10HPF)。肿瘤相当于 WHO Ⅲ级,存活均数 <2 年(图 25-20)。

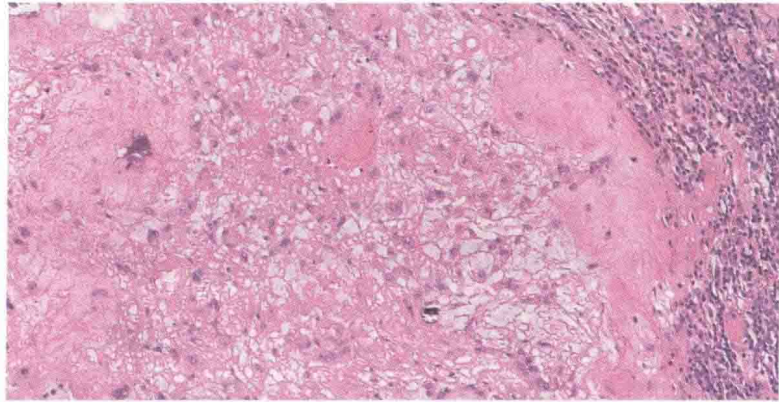


图 25-18 脊索瘤样型脑膜瘤

类似脊索瘤,黏液背景,瘤细胞嗜伊红,空泡状。间质大量慢性炎症细胞浸润

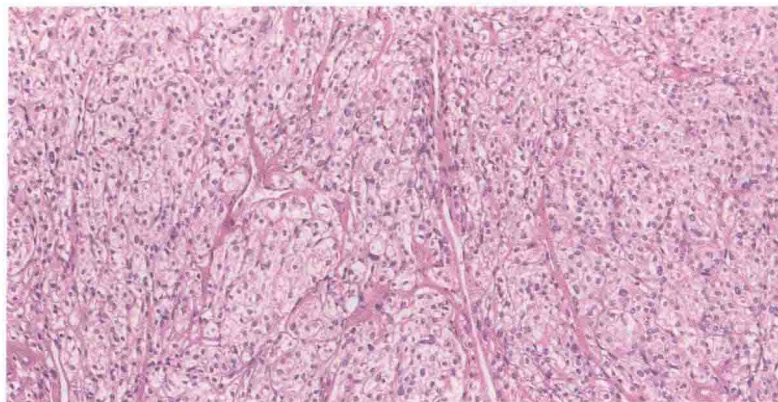


图 25-19 透明细胞型脑膜瘤

胞质透明

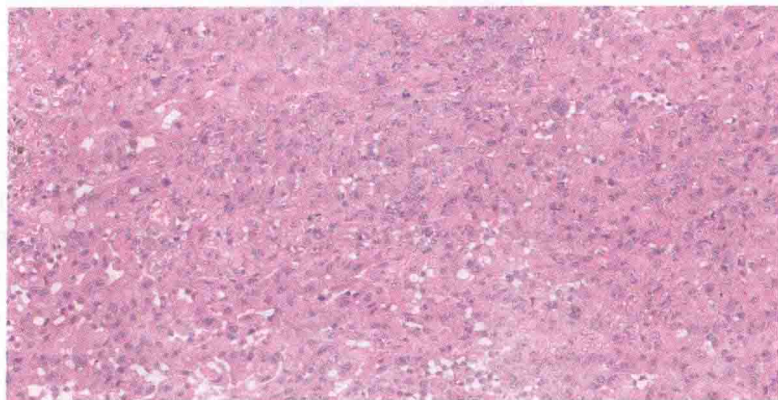


图 25-20 间变型(恶性)脑膜瘤

细胞密度明显增加,异型性明显,核分裂易见



2. 血管网织细胞瘤(haemangioblastoma) 发生于成人小脑、脑干和脊髓,生长缓慢、富于血管的肿瘤;可散发也可与 von Hippel-Lindau (VHL) 综合征相关。

【诊断要点】血管网织细胞瘤主要由纤细、管腔狭窄、呈分支状交织成网的薄壁毛细血管和(或)大小不等、管腔不规则的薄壁血窦及间质细胞组成。间质细胞有3种:毛玻璃样间质细胞、透明间质细胞、泡沫状间质细胞。间质细胞大而呈空泡状,可呈现高度的细胞异型性及丰富的血管细胞(图 25-21)。免疫组化表达 inhibin 阳性。

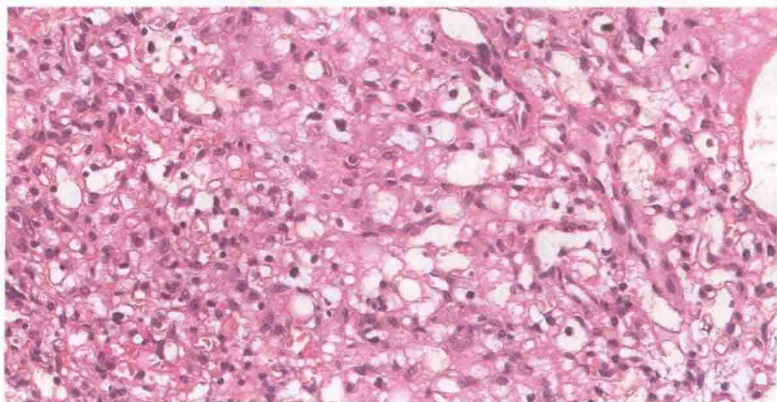


图 25-21 血管网织细胞瘤

主要由纤细、管腔狭窄、呈分支状交织成网的薄壁毛细血管和(或)大小不等、管腔不规则的薄壁血窦及间质细胞组成

二、脑神经和外周神经肿瘤

脑神经和外周神经肿瘤(tumor of cranial and peripheral nerves)的组织学和相关临床特点多种多样,更易发生于家族性综合征中,特别是神经纤维瘤病。主要的临床病理分类包括:神经鞘瘤(schwannoma)(WHO I级)、神经纤维瘤(neurofibroma)(WHO I级)、神经束膜瘤(perineurioma)(WHO I级)和恶性外周神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)(WHO II、III或IV级)

(一) 神经纤维瘤

神经纤维瘤(neurofibroma)是一种由施万细胞、神经束膜样细胞和成纤维细胞构成的肿瘤。多发性神经纤维瘤与神经纤维瘤病1型相关。相当于WHO I级。

【诊断要点】肿瘤细胞核卵圆形到梭形、波浪状。神经纤维瘤可出现散在不典型核(不典型神经纤维瘤)或细胞密度增加(细胞性神经纤维瘤)。核分裂罕见。胞突纤细,常规光镜下不易观察。与神经鞘瘤不同,神经纤维瘤的血管不发生透明变性。S-100蛋白阳性细胞比神经鞘瘤少;与神经束膜瘤不同,肿瘤EMA阴性,但残存的神经束膜细胞可以阳性。

(二) 神经鞘瘤

神经鞘瘤(Schwannoma)是外周神经的常见良性肿瘤,由分化的肿瘤性施万细胞构成,包膜完整。相当于WHO I级。

【诊断要点】典型的神经鞘瘤有两种组织构象:致密的 antoni A 型和疏松的 antoni B 型。antoni A 区瘤细胞核密集,核排列成与细胞长轴垂直的栅栏状结构,称为 Verocay 小体,细胞突和基底膜红染。antoni B 型结构表现为疏松网状背景,细胞成分少,肿瘤细胞核小,卵圆形。黄色瘤细胞常见于 antoni B 区。构成肿瘤的神经鞘细胞胞质丰富,淡伊红染色,细胞彼此边界不清,核长梭形,两头钝,大小同平滑肌细胞。生长时间较长的肿瘤可见巨怪形核,偶尔可见核分裂象,但不要以此误诊为恶性肿瘤。神经鞘瘤血管壁厚并有透明变性,扩张血管周围常见出血。



(三) 恶性外周神经鞘膜瘤

恶性外周神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)是指任何起源于外周神经或显示神经鞘分化的恶性肿瘤。组织学相当于 WHO III 或 IV 级。MPNST 不常见,大部分发生于 30~60 岁的成人,有 NF1 病史的患者比散发者发病时年轻。

【诊断要点】瘤细胞纤维肉瘤样密集束状排列,胞质丰富、淡红。核深染,梭形,与平滑肌细胞相比两端较钝。大部分肿瘤弥漫生长,也可见细胞疏松和致密区、血管周围细胞密度增高区。3/4 的肿瘤有地图样坏死和丰富的核分裂,每一个高倍视野至少有 4 个核分裂。少数肿瘤可显示神经束膜细胞的特点。WHO 组织学分型包括:①上皮样型 MPNST(epithelioid MPNST);②腺管型 MPNST(glandular MPNST);③伴间质分化 MPNST(MPNST with mesenchymal differentiation)。

三、生殖细胞肿瘤

生殖细胞肿瘤(germ cell tumor)的形态学改变和免疫学表型与起源于性腺和其他脑脊髓外的生殖细胞肿瘤相似,包括生殖细胞瘤(germinoma)、成熟型畸胎瘤(mature teratoma)、未成熟型畸胎瘤(teratoma with malignant transformation)、卵黄囊瘤(内胚窦瘤)[yolk sac tumor(endodermal sinus tumor)]、胚胎性癌(embryonal carcinoma)和绒毛膜癌(choriocarcinoma)。

(一) 生殖细胞瘤

生殖细胞瘤(germinoma)的瘤细胞大小一致,像原始生殖细胞,核大,泡状,核仁明显,胞质透明,富含糖原,间质常有多少不等的小淋巴细胞。免疫组化显示肿瘤细胞 PLAP、CD117 染色阳性。注意与垂体腺瘤、淋巴瘤、转移癌等鉴别。

(二) 畸胎瘤

畸胎瘤(teratoma)含外、中和内胚层分化的 3 个胚层成分,分为成熟和不成熟两个亚型。成熟型畸胎瘤所含成分都完全分化,组织排列方式似正常组织。不成熟畸胎瘤含有像胚胎样不完全分化的组织、神经上皮菊形团和神经管样结构。畸胎瘤恶变,畸胎瘤含普通体细胞恶性成分,后者常为横纹肌肉瘤或未分化肉瘤,鳞状细胞癌或肠型腺癌罕见。

(三) 卵黄囊瘤

卵黄囊瘤(yolk sac tumor)由卵黄囊内膜的原始上皮细胞样细胞构成,组织疏松,细胞密度不等,明显的胚外中胚层样黏液基质。最具诊断价值的组织病理学改变是 PAS 阳性的上皮细胞胞质和细胞外间质嗜伊红小球。上皮成分 AFP 阳性可以与生殖细胞肿瘤的其他类型和胚胎性癌鉴别。

(四) 胚胎性癌

胚胎性癌(embryonal carcinoma)瘤细胞大,紧密排列成巢状或片状、不完全乳头状或不规则条状和腺样。细胞弥漫性胞质角蛋白强阳性反应,显示上皮细胞分化,可以此与大部分生殖细胞瘤鉴别。

(五) 绒癌

绒癌(choriocarcinoma)的诊断需要确定细胞滋养成分和合体滋养层巨细胞。肿瘤性合体滋养层细胞泡沫核,胞质透明或嗜酸性,很像细胞滋养层细胞。特征性改变是合体滋养层巨细胞胞质 β -HCG 和人胎盘催乳素阳性。

四、鞍区颅咽管瘤

鞍区颅咽管瘤(craniopharyngioma)是鞍区良性肿瘤,推测可能起源于 Rathke 囊上皮,具有两种临床病理亚型:造釉细胞型和乳头型。相当于 WHO I 级(详见第十七章内分泌系统)。

(一) 造釉细胞型颅咽管瘤

造釉细胞型颅咽管瘤(ameloblastic craniopharyngioma)含条索状、桥状多层鳞状上皮结构伴



周边栅栏状排列的细胞胞核。诊断特点包括致密“湿角化物”和营养不良性钙化。组织病理学很像颌造釉细胞瘤或钙化牙源性囊肿。

(二) 乳头型颅咽管瘤

乳头型颅咽管瘤(papillary craniopharyngioma)常由片状鳞状上皮构成,不形成栅栏状结构。该亚型无湿角化物、钙化和胆固醇沉积。实性部分无周围柱状细胞,内层细胞也不形成海绵样网状结构。上皮细胞围绕纤维血管形成乳头状结构。

五、颅内恶性淋巴瘤和造血细胞肿瘤

颅内恶性淋巴瘤和造血细胞肿瘤的内容详见第二十二章淋巴结、脾及骨髓。

(一) 恶性淋巴瘤

原发性中枢神经系统淋巴瘤是起源于中枢神经系统的结外恶性淋巴瘤(malignant lymphomas),需要与继发于系统性淋巴瘤的神经系统淋巴瘤相鉴别。

在颅脑CT和MRI上呈单一或多发的高密度或等密度信号病灶,增强后呈弥漫性强化。双侧对称性室管膜下高信号病灶常提示原发性中枢神经系统淋巴瘤。低倍镜下,原发性中枢神经系统淋巴瘤具有浸润血管的特点,弥漫浸润单个瘤细胞。

(二) 组织细胞性肿瘤

组织细胞性肿瘤(histiocytic tumor)是一组异质性肿瘤,是由组织细胞构成的肿瘤和肿瘤样包块。通常发生于儿童,朗格汉斯细胞表达S-100蛋白、波形蛋白和一些组织细胞标记物包括CD1a和表达不定的CD68。

六、颅内转移瘤和其他继发性肿瘤

中枢神经系统的转移性肿瘤是指起源于中枢神经系统以外并经血行播散(转移)或者是由邻近组织起源的肿瘤直接侵犯继发蔓延到中枢神经系统的肿瘤。

中枢神经系统转移瘤以中老年人多发,80%以上的脑转移瘤位于大脑半球,特别是位于动脉边缘区以及灰白质交界处,颅内转移的其他部位有硬膜和软脑膜。这些部位的转移经常是从一个部位扩展到其他部分。

颅内转移瘤(intracranial metastatic tumor)的神经症状和体征通常是由颅内压增高和肿瘤对邻近脑组织的局部影响造成的;影像学MRI呈现为边界清楚、 T_1 低信号、 T_2 高信号以及弥漫或环形对比增强影,瘤周有脑组织水肿带。需要鉴别的有淋巴瘤及炎性病变等。

(戚基萍)

第二十六章 皮肤疾病

第一节 感染性皮肤病

一、寻常疣

寻常疣(verruca vulgaris)主要由人类乳头瘤病毒2、4型感染引起,可通过直接及间接接触传播,可能与局部或全身的免疫功能低下或产生免疫耐受有关。好发于手指、手背、足缘处,表现为表面过度角化、粗糙、大小不一、不规则的丘疹。

【诊断要点】①表皮疣状增生、棘层肥厚;②角化过度、垂直排列的角化不全,角化不全细胞的特点为细胞核较其他角化不全的细胞核为大,深染,嗜碱性,呈圆形;③颗粒层显著增厚,较多的嗜碱性角质透明颗粒;④表皮上层可见凹空细胞,其内含有大量的病毒性颗粒。

【鉴别诊断】脂溢性角化病、日光性角化病。

二、传染性软疣

传染性软疣(molluscum contagiosum)由痘病毒中的传染性软疣病毒感染引起,可直接接触传染,也可自体接种。多见于儿童及青年妇女。皮损为粟粒至绿豆乃至黄豆大半球形丘疹,呈灰白或珍珠色,表面有蜡样光泽,中央有脐凹,可从中挑出或挤出乳白色干酪样物质。

【诊断要点】①小叶状、表皮内生性生长的结节,边界清楚;②中央呈脐凹状;③角质形成细胞胞质中巨大包涵体,即“软疣小体”,最初是嗜酸性的,逐渐变为嗜碱性,软疣小体具有诊断特征性意义。

【鉴别诊断】基底细胞癌、角化棘皮瘤、化脓性肉芽肿。

三、麻 风

麻风(leprosy)是由麻风分枝杆菌引起的慢性接触性传染疾病,主要累及皮肤和外周神经,表现为红斑、斑块、结节、溃疡、眉毛脱落、狮面征、关节畸形、神经粗大及局部感觉消失等。临床上主要表现为两种类型:结核样型麻风和瘤型麻风。

【诊断要点】

1. 结核样型麻风 ①真皮全层及脂肪组织中广泛的非干酪样坏死肉芽肿浸润;②组织学主要有上皮样细胞、多核巨细胞及淋巴细胞构成的肉芽肿;③真皮神经周围上皮样组织细胞浸润;④毛囊、汗腺、皮脂腺显示不同程度的破坏;⑤皮损病理组织切片内可见麻风杆菌。

2. 瘤型麻风 ①真皮弥漫特征性的组织细胞浸润,胞质呈泡沫状(麻风细胞);②表皮下与浸润细胞间显示一无浸润带;③皮损病理组织切片内查到大量麻风杆菌。

【鉴别诊断】皮肤结核病、结节病、环状肉芽肿等。

四、皮肤结核病

由结核分枝杆菌感染引起的皮肤损害。临床常见的皮肤损害为寻常狼疮和疣状皮肤结核。

【诊断要点】

1. 寻常狼疮 ①真皮内可见典型的结核结构,即由上皮样细胞和多少不等的多核巨细胞



(朗汉斯巨细胞)组成,中心可有干酪样坏死,外周绕以密集的淋巴细胞浸润;②表皮可形成溃疡、萎缩或棘层肥厚;③深层组织中可查到结核分枝杆菌。

2. 疣状皮肤结核 ①真皮内少见典型的结核结构;②真皮内见中性粒细胞、淋巴细胞浸润,有时可见脓肿;③表皮棘层肥厚、乳头瘤样增生;④结核分枝杆菌罕见。

【鉴别诊断】盘状红斑狼疮、麻风、结节病、皮肤鳞状细胞癌。

第二节 变态反应性皮肤病及神经功能障碍性皮肤病

一、湿疹

湿疹(eczema)是一种常见的由多种内、外因素引起的表皮及真皮浅层的炎症性过敏性皮肤病,是皮肤科最常见的一类疾病。急性皮损表现为红斑、水疱、糜烂、渗出,瘙痒剧烈,慢性皮损表现为鳞屑、增厚,形成慢性苔藓。皮损具有多形性、对称性和易反复发作等特点。

【诊断要点】①表皮内水疱及大疱,水疱周围可见细胞间水肿(海绵形成)和细胞内水肿;②细胞间水肿常伴有淋巴细胞浸润;③急性皮损可见表皮内水疱及大疱;④亚急性皮损可见不同程度的角化不全及结痂,海绵形成,细胞内水肿,常有海绵型水疱,中等程度的棘层肥厚;⑤慢性皮损可见轻微海绵水肿,表皮棘层肥厚,常呈银屑样改变;⑥真皮水肿,血管充血,血管周围淋巴细胞、组织细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润。

【鉴别诊断】副银屑病、玫瑰糠疹。

二、荨麻疹

荨麻疹(urticaria)是一种常见的皮肤黏膜过敏性疾病。由患者对某些食物、药物、吸入物及感染等产生的Ⅰ型变态反应所致。其特征为具有剧烈瘙痒、水肿性风团。急性发作者病程1~2周,愈后不留瘢痕;慢性者反复发作,经年不断。

【诊断要点】①真皮网状层水肿;②血管周围淋巴细胞浸润,也可见组织细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞等;③真皮血管扩张,内皮肿胀。

【鉴别诊断】丘疹性荨麻疹、多形红斑。

三、丘疹性荨麻疹

丘疹性荨麻疹(papular urticaria)因昆虫叮咬所致,个别人可能与精神因素、消化障碍及某些食物过敏有关。好发于儿童,夏、秋季常见,表现为散在、性质稍坚硬、顶端有小疱的丘疹。周缘有纺锤形红晕。

【诊断要点】①真皮水肿明显;②血管周围密集淋巴细胞浸润;③可见嗜酸性粒细胞;④表皮细胞内及细胞间水肿,海绵形成。

【鉴别诊断】水痘、传染性软疣。

四、药疹

药疹(drug eruption)亦称药物性皮炎,系由系统用药(口服、注射、灌注等)引起的一种急性发疹性反应。皮疹分布广泛,数量多,且多呈对称性。两次接触致敏药物时多在原皮损处复发,损害扩大,可伴发新疹。常伴发热等全身症状。重症患者可有心、肝、肾等内脏器官及造血系统等损害。

【诊断要点】①表皮显著的细胞内及细胞间水肿,海绵形成,重者形成“蜂窝状”表皮内疱;②可见坏死的角质形成细胞及角化不良细胞;③基底层细胞液化变性;④真皮乳头高度水肿,严



重时可形成表皮下水疱;⑤真皮浅层致密淋巴细胞浸润;⑥可见较多中性粒细胞及嗜酸性粒细胞。

【鉴别诊断】麻疹、猩红热、多形红斑、扁平苔藓

五、慢性单纯性苔藓

慢性单纯性苔藓(lichen simplex chronicus)又称神经性皮炎,是一种常见的慢性皮肤神经功能障碍性皮肤病。

【诊断要点】①明显表皮角化过度;②灶性角化不全;③颗粒层增厚;④棘层肥厚,钉突不规则延长;⑤真皮浅层血管周围及间质内可见淋巴细胞、组织细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润。

【鉴别诊断】结节性痒疹、慢性湿疹。

六、结节性痒疹

结节性痒疹(prurigo nodularis)的常见原因是昆虫叮咬,部分患者与精神因素、胃肠功能紊乱、内分泌失调有关。皮损为棕褐色或暗褐色丘疹、结节,粗糙呈疣状,剧烈瘙痒。患处常有色素沉着及苔藓样改变。

【诊断要点】①表皮明显角化过度;②棘层肥厚;③表皮钉突增宽且不规则下延;④真皮浅层血管周围淋巴样细胞浸润;⑤可见嗜酸性粒细胞。

【鉴别诊断】原发性皮肤淀粉样变、扁平苔藓、丘疹性荨麻疹。

第三节 结缔组织病

一、红斑狼疮

红斑狼疮(lupus erythematosus)是一种自身免疫性结缔组织病,可分为多种亚型。

(一) 盘状红斑狼疮

盘状红斑狼疮是慢性皮肤型红斑狼疮的主要类型,系多因性疾病,多见于中年男女。分局限型和播散型两型。皮损为浸润性红斑,表面有黏着性鳞屑,剥下鳞屑见毛囊角栓形成的小棘。慢性皮损中央萎缩形成瘢痕,伴有毛细血管扩张、色素沉着或色素减退。

【诊断要点】①角化过度,毛囊角栓;②表皮萎缩;③基底细胞液化变性;④真皮血管及附属器周围淋巴细胞呈块状浸润;⑤真皮上层胶原束间数量不等酸性黏多糖沉积,血管扩张充血,红细胞外溢。

【鉴别诊断】扁平苔藓、多形红斑、银屑病。

(二) 亚急性皮肤型红斑狼疮

亚急性皮肤型红斑狼疮是一组以环形红斑或丘疹鳞屑性皮炎为皮损特征的红斑狼疮,常伴有轻度或中度全身症状。不侵犯肾脏和中枢神经系统。

【诊断要点】①轻度角化过度;②基底细胞空泡变性,少量角质形成细胞坏死;③真皮层内黏蛋白沉积;④真皮血管扩张充血及附属器周围淋巴细胞浸润。

【鉴别诊断】扁平苔藓、多形红斑、银屑病、玫瑰糠疹。

二、皮肌炎

皮肌炎(dermatomyositis)好发于儿童,女性多于男性,为主要累及皮肤与肌肉的弥漫性非感染性炎症性疾病,可伴有肺纤维化和心肌受累,约30%的成人患者可能合并内脏恶性肿瘤。

【诊断要点】①表皮角化过度,灶性角化不全;②棘层萎缩;③基底层细胞液化变性;④真皮



水肿,黏蛋白沉积;⑤真皮浅层及血管周围、附属器周围淋巴细胞浸润;⑥病变肌肉示局灶性或弥漫性肌纤维变性、坏死和纤维化,纤维间淋巴细胞浸润。

【鉴别诊断】红斑狼疮、硬皮病。

三、硬皮病

硬皮病(scleroderma)是以局限性或弥漫性皮肤及内脏器官结缔组织纤维化或硬化,最后发生萎缩为主要表现的结缔组织病。可分为局限性和系统性两型,系统性硬皮病常伴肺纤维化,以女性发病率为高。

【诊断要点】①表皮萎缩,钉突平坦;②基底层色素增加;③早期为真皮中、下层的胶原纤维束肿胀和均质化;④晚期真皮胶原纤维增厚;⑤附属器减少或消失。

【鉴别诊断】成人硬肿病、硬化萎缩性苔藓、类脂质渐进性坏死。

第四节 红斑鳞屑性皮肤病

一、银屑病

银屑病(psoriasis)是一种病因不明的常见慢性复发性炎症性皮肤病。皮损春冬季节加重,夏秋季节缓解,典型皮损表现为对称分布的红色斑块,上覆银白色鳞屑,可见蜡滴现象、薄膜现象、Auspitz征。临床分为四型:寻常型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病及关节病型银屑病。

【诊断要点】①早期主要为真皮改变,真皮浅层毛细血管扩张和充血,真皮乳头水肿和血管周围单个核细胞浸润。②棘层肥厚,表皮突一致性延长,在基底部呈棒槌状。③真皮乳头水肿,顶部亦呈棒槌状;④真皮乳头上表皮变薄,角化不全,颗粒层减少或消失。⑤基底层上的细胞常可见活跃的细胞分裂。真皮乳头可见大而弯曲的毛细血管,乳头层下血管周围可见轻度淋巴细胞浸润。⑥Munro微脓肿表现为角化不全细胞中多形核粒细胞的聚积。⑦Kogoj海绵水肿脓疱位于角质层下棘层细胞中,在局灶性海绵水肿内可有中性粒细胞聚积,偶有淋巴细胞,见于脓疱型银屑病。

【鉴别诊断】副银屑病、毛发红糠疹、扁平苔藓、玫瑰糠疹。

二、副银屑病

副银屑病(parapsoriasis)是一种病因不明的慢性红斑鳞屑性皮肤病。以红斑、丘疹、鳞屑及脱屑而无自觉症状或轻微瘙痒为特征。根据临床表现可分为点滴型、斑块型、苔藓样型与痘疮样型四种类型。

【诊断要点】①表皮轻度角化过度及角化不全;②局灶性棘层细胞内及细胞间水肿;③基底细胞点状液化、变性;④真皮浅层血管周围少量淋巴细胞、组织细胞浸润。

【鉴别诊断】银屑病、毛发红糠疹、扁平苔藓、玫瑰糠疹。

三、扁平苔藓

扁平苔藓(lichen planus)为原因未明的一种皮肤黏膜炎症,具有特殊的临床和病理改变。皮损为三角形、多角形的淡红色或紫红色扁平丘疹,有蜡样光泽,常有白色小点或网状纹,密集成片,皮损变肥厚。可发生于任何部位,也可发生于口腔、口唇、外生殖器,毛发等部位。

【诊断要点】①表皮角化过度,表皮内单个细胞非液化性坏死,胶样小体;②颗粒层楔形肥厚;③棘层不规则增生或萎缩,增生时上皮钉突不规则伸长呈锯齿状;④基底细胞液化、变性,基



底膜不清晰;⑤真皮浅层淋巴细胞呈带状浸润,与深部结缔组织界限清楚。

【鉴别诊断】银屑病、副银屑病。

四、玫瑰糠疹

玫瑰糠疹(pityriasis rosea)是一种常见的炎症性皮肤病,主要见于青中年人,好发于躯干和四肢近端,表现为大小不一、数目不等的圆形和椭圆形淡红斑,边缘覆少量糠状鳞屑,皮损长轴与皮纹一致。一般持续6~8周而自愈。

【诊断要点】①表皮局灶楔形角化不全;②轻度棘层增厚;③棘层细胞内水肿,轻度海绵水肿;④真皮浅层血管扩张,周围淋巴细胞浸润;⑤有时见红细胞外溢。

【鉴别诊断】银屑病、副银屑病。

五、单纯糠疹

单纯糠疹(pityriasis simplex)是一种以发生于颜面部位的浅表性干燥鳞屑性色素减退为特征的慢性皮肤病。多发于儿童和青少年。病因不清,可能与皮肤干燥、日晒或感染有关。

【诊断要点】①角化过度、角化不全;②轻度棘层增厚、海绵形成;③基底层黑色素细胞减少和色素失禁。

【鉴别诊断】白癜风、花斑癣。

六、毛发红糠疹

毛发红糠疹(pityriasis rubra pilaris)是一种病因不明的丘疹鳞屑性疾病。皮损主要表现为毛囊角化性丘疹及播散性鳞屑性斑片,好发于躯干、四肢伸侧和臀部等处,常伴掌、跖角化过度。

【诊断要点】①表皮角化过度及角化不全;②毛囊角栓形成,毛囊口附近有点状角化不全;③棘层不规则肥厚;④基底细胞点状液化、变性;⑤真皮浅层血管扩张,血管及毛囊周围淋巴细胞浸润。

【鉴别诊断】银屑病、副银屑病。

七、多形红斑

多形红斑(erythema multiforme)是一种急性自限性炎症性皮肤病,常伴发黏膜损害,皮疹呈多形性,典型损害为靶样或虹膜状损害。与药物及感染等有关。

【诊断要点】①表皮细胞内及细胞间水肿;②细胞间水肿常伴有淋巴细胞、中性粒细胞浸润;③表皮细胞变性、坏死;④表皮内及表皮下水疱及大疱形成;⑤基底层细胞液化、变性;⑥真皮水肿,血管扩展、充血,血管周围淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润;⑦红细胞外溢。

【鉴别诊断】湿疹、药疹。

八、离心性环状红斑

离心性环状红斑(erythema annulare centrifugum)是一种红斑性皮肤病,以躯干、四肢出现环形或多环形皮损并缓慢离心性扩大为特征,多见于青壮年,可自然消退,但易反复发作,夏季和秋季多发。

【诊断要点】①表皮通常无异常;②真皮血管周围境界清楚的淋巴细胞、组织细胞浸润,呈“袖口状”浸润;③可有少量嗜酸性粒细胞。

【鉴别诊断】亚急性皮肤型红斑狼疮、多形红斑。

九、线状苔藓

线状苔藓(lichen striatus)是一种慢性炎症性皮肤病。病因不明,可能与病毒感染有关。多



见于儿童,女孩多见,多角形丘疹形成1~3cm宽的条带沿肢体长轴呈线状排列。

【诊断要点】①表皮角化过度及角化不全;②细胞间水肿、淋巴细胞浸润及坏死的角质形成细胞;③轻度棘层肥厚;④局灶性基底层细胞液化变性,色素失禁;⑤真皮浅层及血管周围致密淋巴细胞、组织细胞浸润,有时累及汗腺导管、毛囊。

【鉴别诊断】扁平苔藓、线状银屑病。

十、光泽苔藓

光泽苔藓(lichen nitidus)是一种原因未明的慢性皮肤病,多见于儿童及青壮年;临床表现为针头大小具有光泽的小丘疹,多数聚集,但不融合,好发于阴茎、腹股沟及下腹部等处。预后良好。

【诊断要点】①表皮萎缩、角化不全,无海绵水肿;②单个皮疹累及4~5个真皮乳头,皮疹两侧的表皮钉突延伸如抱球状;③基底层液化变性,可见胶样小体;④真皮致密浸润细胞,主要是淋巴细胞、组织细胞及少量上皮样细胞。

【鉴别诊断】扁平苔藓、线状苔藓。

十一、硬化萎缩性苔藓

硬化萎缩性苔藓(lichen sclerosis et atrophicus)是一种病因不明的皮肤黏膜慢性炎症性疾病,皮损特点为多数境界清楚的白色硬化性丘疹,中央黑色角栓,相互融合成瓷白色斑,晚期为白色萎缩斑,呈“羊皮纸”样外观,好发于外阴和躯干。

【诊断要点】①表皮角化过度,毛囊或汗管口角栓形成;②棘层萎缩,基底层液化变性;③表皮突明显减少或完全消失;④真皮浅层胶原纤维水肿和均质化,弹性纤维稀少,轻度淋巴细胞及组织细胞浸润。

【鉴别诊断】硬皮病、扁平苔藓。

第五节 大疱与疱疹性皮肤病

一、天疱疮

天疱疮(pemphigus)是一种自身免疫相关的表皮内大疱性皮肤病,共同特征是疱壁薄、松弛易破的大疱,尼氏征阳性,组织病理为棘层松解所致的表皮内水疱,免疫病理显示角质形成细胞间IgG、IgA、IgM或C3网状沉积,血清中存在针对桥粒成分的天疱疮抗体。

【诊断要点】

1. 寻常型天疱疮 ①早期皮损表现为基底层上裂隙或水疱,疱内常含少量炎症细胞,偶可见棘层松解细胞。②成熟水疱包含簇集或孤立的棘层松解细胞。③典型者疱底为单层完好的基底细胞(“墓碑”样外观)。④真皮乳头突入疱腔内,真皮血管周围中度慢性炎症细胞浸润。⑤黏膜损害的组织学改变与皮肤相似。⑥直接免疫荧光:IgG、IgA、IgM或C3在角质形成细胞间网状沉积;间接免疫荧光:80%~90%的患者血清存在天疱疮抗体。

2. 增殖型天疱疮 ①表皮增生显著(有时可呈假上皮瘤样);②基底细胞上方棘层松解轻微,形成裂隙;③致密的炎症细胞浸润,包括大量嗜酸性粒细胞,且表皮内嗜酸性粒细胞微脓肿常见。

3. 落叶型天疱疮及红斑型天疱疮 ①裂隙或水疱位于颗粒层内或角化层下,疱壁常缺失,很难找到完整水疱;②仅可见少数棘层松解细胞附着于疱顶或疱底;③疱内可包含大量炎症细胞;④毛囊处可见灶状的棘层松解。



【鉴别诊断】寻常型天疱疮应与毛囊角化病、Hailey-Hailey 病鉴别;增殖性天疱疮需与感染性疾病导致的假上皮瘤样增生鉴别。

二、疱疹样天疱疮

疱疹样天疱疮(pemphigus herpetiformis)可能是落叶型天疱疮的一种变型。皮损为环形红斑,边缘水肿,有密集成群的小疱疹或小水疱,排列成环状、半环状等,疱壁紧张,尼氏征阴性。多见于老年人。

【诊断要点】①表皮棘层水疱形成、细胞间水肿和海绵形成;②水疱内嗜酸性粒细胞浸润,可形成嗜酸性粒细胞小脓肿;③棘层松解细胞少见;④直接免疫荧光检查:表皮细胞间 IgG 沉积或 C3 沉积。

【鉴别诊断】疱疹样皮炎、寻常型天疱疮。

三、IgA 天疱疮

IgA 天疱疮又称表皮内嗜中性 IgA 皮病,病因不清。分为两种临床亚型:天疱疮型和角化层下脓疱性皮病型。

【诊断要点】

1. 天疱疮型 ①表皮内水疱;②疱内浸润细胞以中性粒细胞为主;③可见嗜酸性粒细胞和棘层松解现象;④直接免疫荧光显示表皮内细胞间 IgA 沉积,且沉积范围较广泛。

2. 角层下脓疱性皮病型 ①表皮角化层下方水疱形成;②水疱内中性粒细胞浸润;③直接免疫荧光检查:表皮上层细胞间 IgA 沉积。

【鉴别诊断】疱疹样皮炎、湿疹、天疱疮、类天疱疮。

四、家族性良性慢性天疱疮

家族性良性慢性天疱疮(familial benign chronic pemphigus)又名 Hailey-Hailey 病。是一种遗传性疾病,为常染色体显性遗传。致病基因位于 12q23-24.1,由于 *ATP2C1* 基因突变,致使表皮细胞钙离子代谢障碍,表皮细胞结构受损所致,可以累及皮肤或黏膜上皮。因此本病与毛囊角化病的性质和发病机制相近。

【诊断要点】①基底层上形成裂隙或水疱;②表皮内棘层细胞松解,呈“倒塌砖墙”样;③可见角化不良细胞。

【鉴别诊断】毛囊角化病、天疱疮。

五、类天疱疮

大疱性类天疱疮(pemphigoid)是一种好发于中老年人的自身免疫相关的表皮下大疱性皮肤病。皮损表现为疱壁厚、紧张的大疱,尼氏征(Nikolsky sign)阴性。血清中存在针对基底膜带成分的自身抗体。多数患者血清中可检测出存在抗基底膜带成分的 BP180 和 BP230 自身抗体。

【诊断要点】①表现为单房的表皮下水疱,疱顶为压扁的表皮;②水疱内容物为凝固的血清、纤维蛋白及大量炎症细胞,以嗜酸性粒细胞为主,还可能出现中性粒细胞;③乳头轮廓(齿缘样外观)像哨兵一样突入水疱腔内;④疱下方的真皮出现广泛的水肿,血管周围有嗜酸性粒细胞和单核细胞浸润,并延伸到相邻的胶原束间;⑤直接免疫荧光显示表皮基底膜带线状 IgG 和(或) C3 沉积,偶见 IgM、IgA 沉积;盐裂皮肤免疫荧光显示 IgG 型自身抗体结合于表皮侧。

【鉴别诊断】疱疹样皮炎、线状 IgA 大疱皮病、获得性大疱性表皮松解症和大疱性红斑狼疮。

六、疱疹样皮炎

疱疹样皮炎(dermatitis herpetiformis)又称 Duhring 病。病因不清,可能的有关因素包括谷胶



过敏、遗传、病毒感染、口服避孕药等。临床表现为红斑、风团,表面有密集成群的小丘疹、丘疱疹或小水疱,排列成环状、半环状等,尼氏征阴性,瘙痒剧烈。

【诊断要点】①真皮乳头层内水肿,表皮下水疱形成,多房性水疱;②水疱内以中性粒细胞为主的炎症浸润;③真皮乳头顶端可见中性粒细胞聚集呈小脓肿;④直接免疫荧光检查示皮损周围正常皮肤真皮乳头内基底膜带 IgA 颗粒状沉积、C3 沉积,偶见 IgM 或 IgG 的沉积。

【鉴别诊断】类天疱疮、天疱疮、湿疹。

七、线状 IgA 大疱性皮肤病

线状 IgA 大疱性皮肤病是一种和自身免疫有关的大疱性皮肤病。皮损特点为在正常皮肤或红斑上出现水疱,呈环状或弧形排列,多发于躯干及四肢,皮疹可有多形性,自觉瘙痒。

【诊断要点】①真皮乳头内水疱;②疱液内主要为中性粒细胞浸润,形成小脓肿,可见少量嗜酸性粒细胞;③直接免疫荧光示基底膜带线状 IgA 沉积以及 C3 沉积。

【鉴别诊断】疱疹样皮炎、类天疱疮、天疱疮。

八、获得性大疱性表皮松解症

获得性大疱性表皮松解症(acquired epidermolysis bullosa)是一种自身免疫性疾病。病因不明,有研究发现与体内产生抗Ⅶ型胶原抗体和 HLA-DR2 阳性有关。多发生在老年人,皮损好发生在手指、足以及肘、膝关节侧面容易受外伤的部位。皮损为无炎症反应的皮肤上形成水疱、大疱、糜烂等损害,愈后可留萎缩性瘢痕。

【诊断要点】①表皮下水疱;②疱液内中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润;③直接免疫荧光示基底膜带线状 IgG 沉积,可见 C3 沉积;④皮肤盐裂试验显示荧光沉积位于真皮侧。

【鉴别诊断】疱疹样皮炎、类天疱疮、天疱疮。

九、妊娠疱疹

妊娠疱疹又名妊娠类天疱疮。病因不清,是一种自身免疫性疾病,患者血清中可检出具有补体结合能力的 IgG,识别抗原是 180kD 的 BPAG2,即 HG 因子。皮损表现为丘疹、丘疱疹和小水疱等,瘙痒,见于中年怀孕妇女的妊娠中期或在分娩后立即发生。

【诊断要点】①表皮棘细胞内和细胞间水肿;②表皮下水疱形成;③疱液内中性粒细胞或嗜酸性粒细胞浸润。

【鉴别诊断】类天疱疮、疱疹样皮炎、天疱疮。

十、角层下脓疱病

角层下脓疱病(subcorneal pustule dermatosis)的病因尚不明确,可能因素有感染、精神创伤、代谢紊乱、内分泌异常等。皮损为针头大小或绿豆大小的脓疱,周围有红晕,向外周环状扩大。好发于腹股沟、腋下、躯干与四肢屈侧面处。

【诊断要点】①表皮角层下水疱;②疱液内主要为中性粒细胞浸润。

【鉴别诊断】类天疱疮、疱疹样皮炎、天疱疮。

十一、副肿瘤天疱疮

副肿瘤天疱疮(paraneoplastic pemphigus)皮肤损害的发生原因可能与内脏肿瘤产生的表皮结合性自身抗体有关。广泛且严重的口腔、外阴黏膜溃疡,自觉疼痛,皮肤损害常累及肢端、掌跖、躯干上部等处,表现为水肿性红斑、水疱、糜烂等多形性损害。

【诊断要点】①基底层上方棘层松解、形成裂隙或水疱。②可见角化不良细胞。③表皮海绵



水肿,淋巴细胞浸润。④基底层液化变性。⑤真皮浅层及血管周围慢性炎症细胞浸润。⑥直接免疫荧光可检测到棘细胞间 IgG 沉积,以及沿基底膜带 IgG 沉积和补体沉积;间接免疫荧光以猴食管或大鼠膀胱上皮为底物,可检测出抗棘细胞间抗体。

【鉴别诊断】天疱疮、类天疱疮、药疹、重症多形红斑。

第六节 血管性皮肤病

一、变应性皮肤血管炎

变应性皮肤血管炎(allergic cutaneous vasculitis)是一种由Ⅲ型变态反应引起的皮肤小血管炎。皮肤损害呈多形性,表现为红斑、丘疹、风团、紫癜、结节、坏死、结痂、溃疡/萎缩性瘢痕与色素沉着。反复成批发生,多种损害同时存在。以可触及性紫癜为其特征。

【诊断要点】①真皮浅层的毛细血管炎和后小静脉炎;②管壁纤维素样变性;③血管壁及周围有中性粒细胞浸润;④有核碎裂;⑤红细胞外溢。

【鉴别诊断】过敏性紫癜、血小板减少性紫癜、多形红斑。

二、过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura)是小血管炎的一种变型,又名 Henoch-Schonlein 紫癜,为Ⅲ型变态反应所致,在免疫复合物中含有 IgA 抗体。皮肤损害表现为出血性瘀点、瘀斑,5~7 天颜色变淡、逐渐消退,反复发生。个别患者可出现关节型、腹型、肾型紫癜。

【诊断要点】①真皮浅层毛细血管和细小血管血管炎变化;②管壁纤维素样变性;③血管壁及周围有中性粒细胞浸润;④有核碎裂;⑤红细胞外溢。

【鉴别诊断】血小板减少性紫癜、变应性皮肤血管炎。

三、荨麻疹性血管炎

荨麻疹性血管炎(urticarial vasculitis)是一种皮肤小血管炎,好发于中年女性,起病前经常有发热等症状。皮肤损害主要表现为风团,但是持续时间久,超过 24 小时,甚至数天不消退。

【诊断要点】①真皮浅层白细胞碎裂性血管炎;②主要侵犯浅表血管丛;③真皮水肿;④红细胞渗出。

【鉴别诊断】荨麻疹、系统性红斑狼疮。

四、急性发热性嗜中性皮病

急性发热性嗜中性皮病(acute febrile neutrophilic dermatosis)又称 Sweet 综合征。是一种全身性疾病的皮肤表现,在临床上分为 4 种类型:经典型、合并肿瘤型、合并炎症疾病型以及合并妊娠型。皮肤损害为水肿性隆起的斑块与结节,颜色鲜红或紫红,边界清楚。皮损很快增大,周边形成假性水疱、脓疱。

【诊断要点】①表皮通常不受累,偶见表皮内海绵水肿;②真皮乳头层水肿,有时可出现皮下水疱;③密集中性粒细胞浸润,可见明显的核尘;④数量不等的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和组织细胞。

【鉴别诊断】变应性血管炎、多形红斑、持久性隆起性红斑、固定型药疹、坏疽性脓皮病。

五、坏疽性脓皮病

坏疽性脓皮病(gangrenous pyoderma)是一种发生在皮肤上的 Schwartzman 反应。皮损特点



为正常皮肤或红斑上出现炎症性丘疹、水疱或脓疱,中央溃疡,向周围扩大,境界清楚,堤状隆起,有明显的疼痛症状。

【诊断要点】①溃疡处表皮缺如,真皮弥漫中性粒细胞浸润,可有毛囊炎、毛囊破坏;②可见多少不等的淋巴细胞、组织细胞及嗜酸性粒细胞浸润;③可见继发性血管炎;④表皮溃疡。

【鉴别诊断】Wegener 肉芽肿、变应性肉芽肿、结节性动脉周围炎、皮肤结核。

六、结节性红斑

结节性红斑(erythema nodosum)好发于中青年女性小腿伸侧,为对称性红斑、结节,表面红色,数日后逐渐转为暗红色、消退,不发生破溃。自觉疼痛,病情容易反复发生。

【诊断要点】①皮下脂肪小叶纤维间隔性脂膜炎;②炎症细胞浸润,包括淋巴细胞和数量不等的中性粒细胞;③真皮中下部血管周围淋巴细胞、组织细胞浸润。

【鉴别诊断】硬红斑、丹毒、结节性多动脉炎。

七、贝赫切特病

贝赫切特病(Behcet disease)又称白塞病、眼口生殖器综合征。病因可能与中性粒细胞功能亢进、遗传、自身免疫等相关。临床主要表现为外生殖器溃疡、皮肤结节性红斑、痤疮、毛囊炎样丘疹脓疱性损害,以及反复发作的口腔溃疡和虹膜炎、视网膜血管炎、骨关节或内脏受累等表现,皮肤针刺同形反应阳性。

【诊断要点】①早期皮损表现为真皮浅层和深层血管周围和间质较多的中性粒细胞和少量淋巴细胞浸润;②晚期皮损表现为白细胞碎裂性血管炎、淋巴细胞性血管炎或肉芽肿性血管炎;③可见血管壁纤维蛋白样坏死;④可有血栓形成;⑤可有间隔性和小叶性脂膜炎。

【鉴别诊断】急性女阴溃疡、阿弗他口腔炎、口腔外伤性溃疡、药疹、红斑狼疮和大疱性疾病。

八、色素性紫癜性皮肤病

色素性紫癜性皮肤病(pigmentary purpuric dermatosis)好发于中年男性,是一组以紫癜、色素沉着为特点的皮肤病,临床上包括3种疾病,即进行性色素性紫癜样皮炎、色素性紫癜性苔藓样皮炎、毛细血管扩张性环状紫癜。

【诊断要点】①真皮浅层血管周围淋巴细胞浸润,少量组织细胞和嗜酸性粒细胞;②血管损害轻微,可有内皮细胞增生;③红细胞外溢;④可见含铁血黄素,炎症细胞浸润较轻。

【鉴别诊断】淤积性皮炎、慢性湿疹、过敏性紫癜。

第七节 非感染性肉芽肿病

一、皮肤结节病

皮肤结节病(sarcoidosis of skin)的病因不清,可能是一种外因引起、主要由T细胞参与的自身免疫反应。可以侵犯全身各器官,皮疹表现多样,最常表现为半球形小结节。好发于面部和四肢伸侧。

【诊断要点】①表皮一般正常,真皮内大小不等上皮样细胞肉芽肿,境界清楚,周围无或较少淋巴细胞,结节分布均匀;②肉芽肿中心偶见纤维素性坏死,无干酪样坏死;③可见多核巨细胞,巨细胞内可见星状小体;④网织纤维染色示网织纤维包绕肉芽肿。

【鉴别诊断】颜面播散性粟粒性狼疮、红斑狼疮、麻风病、寻常狼疮。



二、环状肉芽肿

环状肉芽肿(granuloma annulare)的病因不清,儿童及青壮年多见,女性多于男性。可能是一种发生在皮肤的肉芽肿样免疫反应。皮疹为丘疹,排列呈环状、弧状。单发或多发。一般无自觉症状。病程慢性,可以自然消退,不留痕迹。

【诊断要点】①真皮内可见局灶性胶原纤维变性;②周围呈栅栏状或放射状排列的组织细胞及淋巴细胞等浸润;③受累的胶原纤维肿胀、嗜酸性;④黏液沉积。

【鉴别诊断】结节病、扁平苔藓、类脂质渐进性坏死。

三、类脂质渐进性坏死

类脂质渐进性坏死(necrobiosis lipoidica)分为伴糖尿病和不伴糖尿病两型。皮损好发生在小腿前、外侧,呈不规则形扁平斑块,中央萎缩,颜色变暗黄色,边界清楚,边缘常呈棕红或紫色。表面光滑,常见毛细血管扩张。

【诊断要点】①真皮下层境界不清的渐进性坏死灶,由嗜酸性、肿胀或变性的胶原纤维组成;②组织细胞、淋巴细胞和成纤维细胞呈栅栏状排列;③可见浆细胞;④可有脂质沉积;⑤可见小血管炎。

【鉴别诊断】局限性硬皮病、环状肉芽肿、糖尿病性皮肤病、皮肤淀粉样变苔藓、神经性皮炎。

第八节 内分泌、营养和代谢性疾病

一、黏液水肿性苔藓

黏液水肿性苔藓(lichen myxedermatosis)的病因不清,部分患者与肝功能异常、骨髓瘤等疾病合并发生。皮疹为肤色、淡红色或黄色的苔藓样丘疹和结节,表面有蜡样光泽。好发于面、四肢伸侧、手指背、足背及上胸部等处。病程慢性,常持久不退。常伴有瘙痒。分为局限型和泛发型。

【诊断要点】①表皮棘层可正常、肥厚或萎缩,表皮突变平消失;②真皮大量黏蛋白沉积;③可见星状成纤维细胞及梭形细胞;④可见肥大细胞浸润;⑤血管周围轻度慢性炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】系统性硬皮病。

二、黑棘皮病

黑棘皮病(acanthosis nigricans)的病因不明,可能与遗传、内分泌、药物、肿瘤等因素有关。多发生于皮肤皱褶部位,如颈、腋窝、腹股沟、乳头下、脐窝等处,以对称性色素沉着及乳头样增生性损害为其特点。

【诊断要点】①角化过度;②棘层肥厚;③间以棘层萎缩;④乳头瘤样增生,基底层显著色素增加。

【鉴别诊断】慢性肾上腺皮质功能减退症、融合性网状乳头瘤病。

三、黄瘤病

黄瘤病(xanthomatosis)是含脂质的组织细胞和吞噬细胞的局限性聚集于真皮或肌腱等处形成的黄色、橘黄色丘疹、结节或斑块。患者常伴有全身性脂质代谢紊乱和其他系统的异常,临床上包括扁平黄瘤、睑黄瘤、结节性黄瘤、腱黄瘤、发疹性黄瘤、播散性黄瘤等亚型。



【诊断要点】①真皮内可见较多黄瘤细胞、泡沫细胞聚集,成结节状或弥散分布(图 26-1);②也可见 Touton 巨细胞;③纤维组织增生。

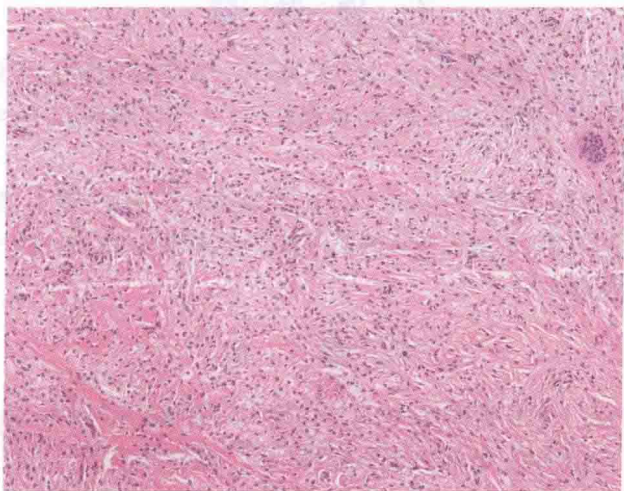


图 26-1 黄瘤病
真皮内较多黄瘤细胞(泡沫细胞)浸润

【鉴别诊断】结节病、寻常狼疮、痒疹、朗格汉斯细胞组织细胞增生症。

四、幼年性黄色肉芽肿

幼年性黄色肉芽肿(juvenile xanthogranuloma)是原因不明的反应性肉芽肿,是最常见的非朗格汉斯细胞增生症。好发于新生儿和半岁内的幼儿,表现为直径 1~2cm 大小圆或椭圆形境界清楚的黄色丘疹或结节,可自行消退。

【诊断要点】①真皮中有组织细胞聚集,边界不清;②组织细胞内含有大量嗜酸性至空泡样胞质;③可见 Touton 细胞和异物巨细胞;④可见梭形细胞;⑤可见泡沫细胞;⑥散在数量不等的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞。

【鉴别诊断】高脂蛋白血症Ⅱa 型黄瘤病、色素性荨麻疹。

五、皮肤卟啉病

皮肤卟啉病(cutaneous porphyria)多发于中年男性,是血红素生物合成过程中因遗传缺陷或后天原因致其中间产物——卟啉和(或)卟啉前体的产生和排泄增多,并在体内积累而产生的一组以光敏性皮肤损害表现为主的疾病。临床类型包括先天性红细胞生成性卟啉病、红细胞生成性原卟啉病、红细胞生成性粪卟啉病、急性间歇性卟啉病、混合性卟啉病、迟发性皮肤卟啉病、遗传性粪卟啉病、肝性红细胞生成卟啉病等。其中以红细胞生成性原卟啉病和迟发性皮肤卟啉病较多见。

【诊断要点】①真皮受累血管管壁增厚;②表皮下方水疱形成;③疱液中无或少量单个核细胞浸润,PAS 染色表皮内可见毛虫小体。

【鉴别诊断】多形日光疹。

六、皮肤淀粉样变病

皮肤淀粉样变病(cutaneous amyloidosis)由淀粉样蛋白质沉积于组织中所引起,可分为皮肤淀粉样变性和系统性淀粉样变性。

【诊断要点】①真皮乳头内有淀粉样物质沉着;②表皮灶性基底层液化变性;③棘层肥厚;



④颗粒层增厚;⑤角化过度;⑥刚果红染色淀粉样物质在偏振光下呈苹果绿双折光阳性。

【鉴别诊断】神经性皮炎、黏液水肿性苔藓、类脂质渐进性坏死。

七、硬 肿 病

硬肿病(scleredema)为一种突然发生以皮下组织出现僵硬为特点的疾病,病因不清。表现为实质性非凹陷性肿胀、发硬,表面光滑,具蜡样光泽,可影响面容、吞咽以及颈和肩、背部活动。

【诊断要点】①真皮明显增厚,约为正常的3倍;②胶原束肿胀、粗大,替代部分皮下脂肪组织,使汗腺相对上移;③胶原束间有黏液样物质沉积,使胶原束分离,形成所谓“胶原窗”。

【鉴别诊断】系统性硬皮病。

八、痛 风

痛风(gout)多发于中年男性,属于遗传性嘌呤代谢障碍性疾病。血清尿酸水平升高,尿酸盐以结晶形式沉积于组织内。临床表现为趾、踝、膝、腕、肘和手足小关节红肿、疼痛。

【诊断要点】①真皮及皮下有大小不等境界清楚的团块状淡嗜伊红无定形物质;②周围肉芽肿反应;③较多多核巨细胞。

【鉴别诊断】多中心网状细胞增生症、Reiter综合征、关节型银屑病、表皮下钙化结节、耳轮慢性结节性软骨皮炎、类风湿结节。

九、坏死松解性游走性红斑

坏死松解性游走性红斑(necrolytic migratory erythema)是胰高血糖素瘤综合征的特征性皮肤黏膜表现,是一种胰腺A细胞内分泌肿瘤引起的综合征。皮损为回状、多环状、地图状红斑片,形成薄的结痂,边缘翘起成领状或墙皮状,结痂脱落后留有淡褐色色素沉着,7~14天自行消退,反复发生。

【诊断要点】①表皮中上层细胞空泡化或变性坏死;②坏死表皮与正常表皮之间界限清晰;③角化不全;④棘层肥厚;⑤真皮乳头层血管扩张。

【鉴别诊断】银屑病、肠病性肢端皮炎、烟酸缺乏症、湿疹、角层下脓疱病、落叶型天疱疮。

第九节 色素性皮肤病

一、雀 斑

雀斑(lentigo)为常染色体显性遗传性疾病,通常幼儿期发病,青春期增多,过度日光照射或紫外线照射可诱发本病或使其加剧。皮损为圆形或卵圆形淡褐色或黄褐色斑疹,好发于面部。

【诊断要点】①表皮基底层尤其是表皮突部位色素颗粒增多;②黑色素细胞数目并不增加;③表皮结构正常。

【鉴别诊断】单纯性雀斑样痣、色素痣、着色性干皮病。

二、咖 啡 斑

本病病因不清,表现为一种先天性、数毫米至数厘米大小的淡褐色斑,边界清楚,表面平滑。出现6个以上大于1.5cm直径的咖啡斑时,提示有神经纤维瘤病。本病可并发于结节性硬化症和Albright综合征。

【诊断要点】①表皮厚度正常,基底层黑色素细胞数量正常或轻度增多;②Dopa染色和银染



示基底层色素活性增加。

【鉴别诊断】黄褐斑、黑变病。

三、黄褐斑

黄褐斑(chloasma)的病因不清,可能与妊娠、口服避孕药、内分泌失调等有关。好发于中青年女性,无自觉症状。表现为形状不规则、边界清楚的淡褐色或淡黑色斑,对称分布于两侧颧部,亦可见于额、眉、颊、鼻、上唇部位。

【诊断要点】①表皮基底层色素增多;②基底层黑色素细胞数量正常或轻度增加;③真皮浅层血管周有噬黑色素细胞。

【鉴别诊断】雀斑、黑变病、Addison 病、Civatte 皮肤异色病。

四、Riehl 黑变病

Riehl 黑变病(Riehl melanosis)的病因不明,可能与化学性物品有关。临床表现为面、颈及胸背部皮肤形成灰紫至紫褐色斑,网状排列,粉尘样外观。

【诊断要点】①表皮轻度角化过度;②棘层细胞间水肿;③基底细胞有点状液化变性;④真皮浅层有大量黑色素颗粒;⑤有噬黑色素细胞。

【鉴别诊断】黄褐斑、扁平苔藓、Addison 病、焦油黑变病。

五、口周黑子-肠息肉综合征

又称为 Peutz-Jeghers 综合征。是一种常染色体显性遗传疾病。特点是口周、唇部及口腔黏膜有褐黑色斑点,胃肠道错构瘤性息肉。

【诊断要点】①皮肤表皮基底层色素增加;②棘层色素增加;③基底层黑色素细胞数目无增多;④胃肠道可散在或多发错构瘤性息肉(P-J 息肉)。

【鉴别诊断】雀斑、雀斑样痣、色素痣。

六、蒙古斑

有色人种出生时或生后不久腰骶部和臀部的圆形、椭圆形或方形浅蓝色、暗蓝或褐色斑,称为蒙古斑(Mongolian spot)。无任何不适症状,几年内可自行消退。

【诊断要点】①真皮中下部胶原纤维束间有散在的树突状黑色素细胞;②细胞细长,略呈波纹状,与皮面平行;③常无嗜色素细胞,多巴反应不明显。

【鉴别诊断】蓝痣、太田痣。

七、太田痣

太田痣(nevus of Ota)于出生或生后不久发病,女性多见,多见于有色人种。发生于面部三叉神经第一、二支区域及同侧巩膜的灰蓝色斑状损害。

【诊断要点】真皮中部胶原纤维束间有散在的树突状黑色素细胞。

【鉴别诊断】黄褐斑、咖啡斑、鲜红斑痣、蓝痣、蒙古斑。

八、伊藤痣

伊藤痣(nevus of Ito)于出生或生后不久发病,女性多见,多见于有色人种。分布于肩及上臂、后锁骨上及臂外侧神经所支配的区域。皮损为褐色、青灰、蓝、黑或紫色斑片。

【诊断要点】真皮中部胶原纤维束间有散在的树突状黑色素细胞。

【鉴别诊断】蓝痣、太田痣。



九、色素性毛表皮痣

色素性毛表皮痣(pigmented hairy epidermal nevus)亦称 Becker 痣。大片色素沉着斑,伴有粗且黑的毛发,边界清楚。好发于肩、前胸部位。

【诊断要点】①表皮棘层肥厚;②钉突不规则延长;③基底层色素增加;④真皮浅层可见噬黑色素细胞;⑤可见较多黑色素细胞;⑥平滑肌束增多;⑦皮脂腺增多;⑧结缔组织增厚。

【鉴别诊断】咖啡斑、鲜红斑痣、蓝痣、蒙古斑。

十、单纯性雀斑样痣

单纯性雀斑样痣(simple lentigo)的皮损为直径1~2mm的褐色及黑褐色斑疹或斑丘疹,可发生于任何部位,散在分布,幼年发病,日晒后不加重。

【诊断要点】①表皮基底层黑色素细胞数目增加;②皮突延长;③真皮乳头体内噬黑色素细胞增多。

【鉴别诊断】色素痣、雀斑。

十一、良性幼年黑色素瘤

良性幼年黑色素瘤(benign juvenile melanoma)又称 Spitz 痣,是一种来源于黑色素细胞的良性肿瘤。皮损表现为半球形的红色或棕红色丘疹或结节,头颈、四肢好发,通常见于儿童的面部和四肢。

【诊断要点】①多为混合痣,5%~10%为交界痣,10%~20%为皮内痣;②界限清楚,侧缘对称;③痣细胞由梭形细胞、上皮样形细胞或两型混合组成;④梭形细胞体积大,胞质丰富,嗜酸性;⑤上皮样形细胞呈多核及形态奇特,彼此不黏附,胞质嗜酸性,呈毛玻璃状;⑥细胞有异型性,程度一致;⑦真皮浅层毛细血管扩张;⑧表皮角化过度,棘层肥厚。

【鉴别诊断】单纯性血管瘤、化脓性肉芽肿。

十二、先天性色素痣

先天性色素痣(congenital melanocytic nevus)出生时即发生,随婴儿长大,皮损表面可皱褶成疣状黑色斑块、多毛。直径大于10cm的先天性色素痣约10%发生恶变。

【诊断要点】①痣细胞广泛分布于真皮及皮下组织的纤维间隔;②痣细胞围绕于血管、附属器周围或散于胶原束之间;③单个痣细胞侵入真皮深部胶原纤维和皮下脂肪间隔中;④表皮乳头瘤样增生;⑤角化过度;⑥棘层肥厚。

【鉴别诊断】咖啡斑、色素性毛表皮痣、太田痣、蒙古斑、鲜红斑痣、伊藤痣。

十三、黑色素细胞痣

黑色素细胞痣(melanocytic nevus)系色素细胞在由神经嵴到表皮的移动过程中,由于偶然异常,造成黑色素细胞的局部集中,即成为色素痣等病损,属发育畸形,又称痣细胞痣。根据痣细胞的分布,将本病分为3型:交界痣、复合痣和皮内痣。

【诊断要点】①交界痣:表皮下部和真皮交界处有痣细胞巢,巢内有痣细胞及黑色素颗粒,多少不等;②复合痣(图26-2):痣细胞巢除位于表皮下部和真皮交界处外,真皮浅层也有;③皮内痣:表皮正常,乳头层及乳头下层有境界带,网状层内有许多痣细胞巢,浅层痣细胞胞质中有多少不等的黑色素颗粒。

【鉴别诊断】脂溢性角化病、基底细胞癌、恶性黑色素瘤。

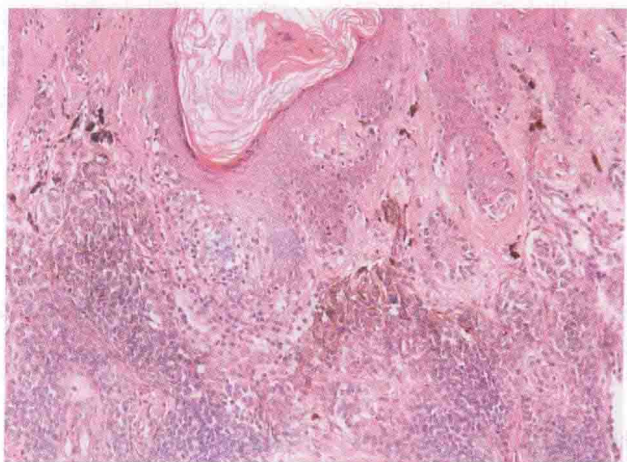


图 26-2 复合痣
既有交界痣,又有皮内痣,痣细胞异型性小

十四、蓝 痣

蓝痣(blue nevus)以女性多见,常自幼发生,有些发生于老年。常发生于手背、足背、面部及头皮。呈蓝色及蓝黑色丘疹,直径2~6mm。

【诊断要点】①黑色素细胞位于真皮深层或可延伸至皮下脂肪;②为树枝状及梭形黑色素细胞,含有大量黑色素颗粒;③黑色素细胞与表皮平行;④黑色素细胞聚集于皮肤附属器、血管及神经周围;⑤噬色素细胞增多。

【鉴别诊断】色素痣、咖啡斑。

第十节 遗传性皮肤病

一、毛囊角化病

毛囊角化病(keratosis follicularis)是一种常染色体显性遗传病,由位于染色体12q23-q24.1上一种编码肌浆网/内质网肌浆蛋白ATP酶(SERCA)的ATP2A2基因突变导致功能缺陷所致。多发于青春期,女性多于男性。好发于皮脂溢出部位,表现为针尖至豌豆大的毛囊性坚硬丘疹,顶端覆以油腻性痂皮,剥除痂皮,可见漏斗型小凹窝,也可伴有掌跖点状角化和甲损害。

【诊断要点】①毛漏斗部扩大,充满成层的角化细胞;②棘层增厚;③角化过度及毛囊口角栓;④基底层上方棘层松解,形成裂隙或陷窝;⑤可见角化不良细胞,呈圆体、谷粒样细胞;⑥真皮内少量淋巴细胞、组织细胞浸润。

【鉴别诊断】寻常型天疱疮、Hailey-Hailey病。

二、大疱性表皮松解症

大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa)是一组先天遗传性疾病,以轻微机械性损伤后皮肤、黏膜起大疱为特征。临床有多种亚型。

【诊断要点】

1. 单纯大疱性表皮松解症 ①大疱位于表皮与真皮之间;②疱液中可见中性粒细胞及嗜酸性粒细胞。
2. 手足大疱性表皮松解症 ①大疱位于表皮中部;②生发层(马尔匹基层)内有细胞溶解;③有角化不良细胞。



3. 显性遗传营养不良性大疱性表皮松解症 大疱位于表皮与真皮之间。
4. 隐性遗传营养不良性大疱性表皮松解症 大疱位于表皮与真皮之间。
5. 局限性营养不良性大疱性表皮松解症 表皮浅表角质形成细胞坏死、结痂。
6. 交界型大疱表皮松解症 大疱位于表皮与真皮间。

【鉴别诊断】类天疱疮、儿童大疱性皮肤病、天疱疮。

三、鱼鳞病

鱼鳞病(ichthyosis)是一种常见的遗传性角化障碍性疾病,其共同特点为四肢伸侧或躯干干燥、粗糙、鱼鳞状角化性鳞屑,寒冷干燥季节加重,温暖潮湿季节缓解。严重者皮肤裂口、出血等症状。

【诊断要点】①表皮萎缩或正常;②角化过度,颗粒层减少或缺失;③毛囊孔及汗孔有角栓,真皮上部血管周围少量非特异性炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】诊断根据临床和病理表现很明确,无需鉴别诊断。

第十一节 黏膜疾病

一、阴茎珍珠状丘疹病

阴茎珍珠状丘疹病(pearly penile papules)是一种生理发育上的变异,不引起任何功能上的障碍。多见于包皮过长的男性青年,沿阴茎冠状沟呈串珠状排列成一行或数行的白色、肤色或淡红色丘疹,形似小珍珠。

【诊断要点】①真皮内纤维及血管增生;②数量不等的淋巴细胞浸润;③表皮正常或增厚。

【鉴别诊断】尖锐湿疣、皮脂腺异位症。

二、假性湿疣

假性湿疣(pseudocondyloma)是一种生理发育上的变异,不引起任何功能上的障碍。多见于青年女性,小阴唇内侧1~2mm直径的正常皮色或淡红色小丘疹,表面光滑,排列密集而不融合。

【诊断要点】①纤维血管性轴心;②数量不等的淋巴细胞浸润;③表皮正常,无棘层肥厚,无凹空细胞;④乳头常呈指状突起,无复杂的分支分叉。

【鉴别诊断】尖锐湿疣。

三、Fordyce病

Fordyce病是唇部和口腔黏膜的皮脂腺增生性改变。表现为针头大小、孤立的、稍高起的淡黄色小丘疹。青春期发病,偶有瘙痒。

【诊断要点】①由一成熟的皮脂腺组成;②皮脂腺小叶包绕皮脂腺导管。

【鉴别诊断】扁平苔藓、Fox-Fordyce病、粟丘疹。

第十二节 皮肤肿瘤

一、表皮痣

表皮痣(epidermal nevus)又称疣状痣。系表皮细胞发育过度导致表皮局限性发育异常所致,可能为显性遗传。临床分为局限型、炎症型和泛发型。



【诊断要点】①表皮呈不同程度增生；②主要为角化过度、乳头瘤样增生及棘层肥厚；③可见颗粒层增厚；④有时可见表皮颗粒样变性；⑤基底层色素增多。

【鉴别诊断】线状苔藓、线状扁平苔藓、带状银屑病。

二、脂溢性角化病

脂溢性角化病(seborrheic keratosis)俗称老年疣,又称基底细胞乳头状瘤。病因不明,可能与常染色体显性遗传或长期日晒有关。主要见于中老年人,表现为淡褐色或深褐色丘疹或斑块,表面可呈轻度乳头瘤样增生,常附有油性鳞屑。成年人如突然于躯干出现许多瘙痒性的黑色脂溢性角化,要检查有无内脏肿瘤。

【诊断要点】①角化过度；②角囊肿形成；③棘层肥厚；④基底细胞为主的乳头瘤样增生；⑤病变基底部与两侧正常表皮钉突底部位于同一水平面上(图 26-3)。

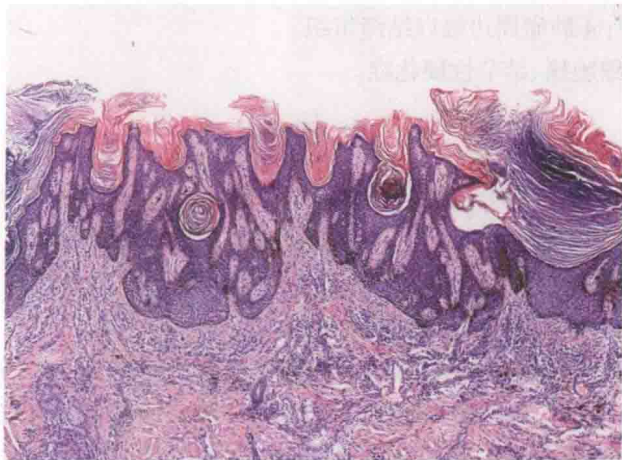


图 26-3 脂溢性角化病
基底细胞增生,表面角化过度,内有角囊肿形成

【鉴别诊断】扁平疣、基底细胞癌、恶性黑色素瘤。

三、先天性血管瘤

先天性血管瘤是因先天性血管增生而形成的良性肿瘤。出生即有或出生后不久发生。本病临床上可分为 4 型:鲜红斑痣、草莓状血管瘤、海绵状血管瘤和混合性血管瘤。

【诊断要点】①鲜红斑痣:真皮中上部许多散在扩张的毛细血管,无内皮细胞增生；②草莓状血管瘤:真皮可见增生的毛细血管,内皮细胞增生,在某些明显增生区域内,管腔很小；③海绵状血管瘤:真皮深层及皮下有多数壁薄、大而不规则的血管腔,内衬扁平内皮细胞,基质中有中度炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】血管瘤、脂肪瘤。

四、表皮样囊肿

表皮样囊肿(epidermoid cyst)又名角质囊肿,系毛囊漏斗部的囊肿,囊腔的上皮与毛囊漏斗部上皮相似。皮损为半球形隆起的肿物,生长缓慢,正常皮色,质硬,有弹性,可移动,直径 0.5cm 至数厘米,无自觉症状。

【诊断要点】①真皮内囊肿形成；②囊壁由数层鳞状上皮组成；③囊壁由内向外依次由颗粒层、棘层和基底层所组成；④囊内充满角质,呈环层状排列；⑤如囊肿破裂可引起异物反应。

【鉴别诊断】多发性脂囊瘤、外毛根鞘囊肿。



五、粟丘疹

本病起源于表皮或附属器,为潴留性囊肿。皮损为白色或黄白色针头或粟粒大丘疹,数目不等,散在分布,质坚实,无自觉症状。

【诊断要点】①真皮内小的表皮囊肿形成;②囊壁由多层扁平上皮细胞组成;③囊腔由排列成同心圆的角质所填充。

【鉴别诊断】汗管瘤。

六、毛发上皮瘤

一般认为毛发上皮瘤(trichoepithelioma)可能起源于多潜能的基底细胞,是向毛发结构分化的良性肿瘤。临床上分两型:单发型和多发型。

【诊断要点】①真皮可见基底样细胞肿瘤团块,周围细胞呈栅栏状排列;②可见许多毛乳头样结构;③可见角囊肿;④肿瘤周边绕以结缔组织。

【鉴别诊断】基底细胞癌、结节性硬化症。

七、皮脂腺痣

皮脂腺痣(nevus sebaceus)为一种发育异常,是一种由表皮、真皮和皮肤附属器所构成的器官样痣,但通常其主要成分为皮脂腺。皮损在儿童期表现为局限性表面无毛的淡黄色斑块,稍见隆起,表面光滑,有蜡样光泽;在青春期皮损增生,呈结节状、花瓣状或疣状;老年患者的皮损多呈疣状,质地坚硬,并可呈棕褐色。可并发附属器肿瘤。

【诊断要点】①表皮呈乳头瘤样增生;②儿童期皮损内主要有未分化的毛囊结构,仅有少许或无皮脂腺结构,但青春期后可见增生的皮脂腺;③增生的皮脂腺位于真皮内靠近表皮的位置,一般与毛囊无关;④成熟的毛囊减少或消失;⑤下方也可见异位的顶泌汗腺。

【鉴别诊断】疣状痣、乳头状汗管囊腺瘤。

八、老年性皮脂腺增生

本病系老年人皮肤内正常皮脂腺良性增大所致。皮损为单个或数个散在半球形小结节,直径2~3mm,质软,淡黄色或黄色,顶部中央常见一脐状凹陷。多见于50岁以上男性患者的面部,尤其是额部和颊部。

【诊断要点】①由单个或数个极度扩大的正常形态的皮脂腺组成;②中央导管短而粗,导管开口于皮面;③皮脂腺小叶增生并增大,呈葡萄样簇集在中央导管的周围,中央为成熟的皮脂腺细胞,周边只有一层小的基底样生发层细胞。

【鉴别诊断】皮脂腺痣、皮脂腺腺瘤。

九、多发性脂囊瘤

多发性脂囊瘤(steatocystoma multiplex)是一种错构瘤,为皮脂腺开口处受阻而形成的潴留性囊肿。常有家族史,属常染色体显性遗传。皮损多发为绿豆至黄豆大小,半球形隆起,直径1~2cm,表面皮肤淡黄色或淡蓝色丘疹,橡皮样硬度,可以移动。有时在其顶部中央可见一凹陷小孔,从中可挤出皮脂样物质。

【诊断要点】①囊肿位于真皮中部;②囊壁由数层复层扁平上皮构成;③囊壁内侧为嗜伊红的角质层;④无颗粒层;⑤可见皮脂腺小叶附于囊壁或其周边。

【鉴别诊断】表皮囊肿、皮样囊肿。



十、汗管瘤

汗管瘤(syringocystadenoma)为一种为向小汗腺末端导管分化的错构瘤。好发于女性,青春加重,并且在妊娠期、月经前期或使用女性激素时皮损增大肿胀。部分患者有家族史。皮损为小而光泽的丘疹,好发于眼睑。

【诊断要点】①真皮浅层可见基底样细胞形成的囊腔样结构;②腔内含无定形物质;③最特征的表现是一端呈导管状,另一端为实体细胞条索,形如逗号或蝌蚪状;④肿瘤部位间质纤维增生,成纤维细胞增多,有时可见玻璃样变。

【鉴别诊断】毛发上皮瘤、扁平疣。

十一、皮肤纤维瘤

皮肤纤维瘤(dermatofibroma)的病因尚不明确,有学者认为是炎性反应性增生,也有学者认为其本质是肿瘤,即皮肤纤维组织细胞瘤的一种亚型。皮损为稍隆起、质地坚实的结节,直径0.5~1.5cm,呈正常皮色、淡红、黄褐色或黑褐色,与皮肤粘连而与深部组织不粘连,可推动。

【诊断要点】①表皮钉突延长;②基底层色素增加;③真皮成纤维细胞和胶原纤维增生而形成肿瘤团块;④成纤维细胞和胶原纤维相互交织排列成漩涡状或车轮状;⑤无包膜,与周围组织分界不清。

【鉴别诊断】隆突性皮肤纤维肉瘤、瘢痕疙瘩。

十二、软纤维瘤

软纤维瘤(soft fibroma)又名皮赘(cutaneous tag),常见于中老年人,以女性多见,与结肠息肉有关。约75%的软纤维瘤患者伴有结肠息肉,而在正常人群中后者的发病率仅为10%。有人认为,软纤维瘤可作为识别腺瘤样结肠息肉的标志。临床上分为单发袋状型与多发丝状型。

【诊断要点】①单发袋状型示表皮变薄、变平,基底层色素增加;②多发丝状型示表皮角化过度、乳头瘤样增生、棘层轻度至中度肥厚;③主要由疏松结缔组织、成纤维细胞、胶原纤维和扩张的毛细血管组成。

【鉴别诊断】丝状疣。

十三、瘢痕疙瘩

瘢痕疙瘩(keloid)系结缔组织过度增生而形成,患者多具瘢痕体质,有的有家族史,本病可继发于外伤、烧伤、烫伤、感染、注射或手术后。

【诊断要点】①表皮萎缩变薄;②真皮内胶原纤维束致密增生,排列不规则;③伴血管增生;④病变周围没有包膜;⑤胶原纤维常伴玻璃样变性。

【鉴别诊断】皮肤纤维瘤、肥厚性瘢痕。

十四、皮角

皮角(cutaneous horn)常单发,可在多种皮肤病的基础上发生,如寻常疣、脂溢性角化病、日光性角化病、角化棘皮瘤、汗孔角化病、基底细胞上皮瘤和疣状痣等。皮损为肤色、淡黄色或褐色的锥形角质增生,基底较宽。

【诊断要点】①表皮呈山峰状隆起;②高度角化过度;③间有角化不全;④基底层上方棘细胞可有异型性。

【鉴别诊断】寻常疣。



十五、多中心网状组织细胞增生症

本病病因未明,皮损为粉红色或紫红色的半球形坚实丘疹或结节,常有多关节炎,可发生致残性关节病变。25%的病例与恶性肿瘤有关,可先于肿瘤发生或肿瘤后发生。

【诊断要点】①真皮内有大量胞质呈颗粒状毛玻璃样的组织细胞和多核巨细胞浸润;②胞质嗜酸性;③胞质 PAS 染色强阳性;④浸润细胞 CD68 阳性;⑤可见散在慢性炎症细胞。

【鉴别诊断】类风湿关节炎、皮炎炎、幼年黄色肉芽肿。

十六、朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis)既往曾称为组织细胞增生症 X,是由骨髓来源的朗格汉斯细胞增生为特征的一组疾病。临床上表现为一个病谱,病理上表现基本相同。经典的分类包括 Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病和骨嗜酸性肉芽肿三型。

【诊断要点】①由 Langerhans 组织细胞、多核巨细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞组成的肉芽肿改变;②Langerhans 组织细胞较大,胞核有沟槽,呈肾形或咖啡豆样,核仁明显,胞质丰富,嗜酸性;③组织细胞可表现出亲表皮性;④可见泡沫细胞和多核巨细胞;⑤免疫组化染色组织细胞 S-100 蛋白阳性,CD1a 阳性。

【鉴别诊断】幼年黄色肉芽肿、播散性黄瘤、多中心网状组织细胞增生症。

十七、皮肤平滑肌瘤

皮肤平滑肌瘤(cutaneous leiomyoma)是由皮肤竖毛肌或血管平滑肌组成的一种良性肿瘤。皮损为褐红色或棕色丘疹或结节,有阵发性疼痛。

【诊断要点】①肿瘤位于真皮内,可有包膜(血管平滑肌瘤);②肿瘤细胞不规则聚集或交织成束;③细胞细长,胞质嗜酸性,胞核两端钝圆或呈雪茄样;④肿瘤细胞 SMA、钙结合蛋白、肌丝蛋白和 h-钙调结合蛋白阳性。

【鉴别诊断】瘢痕疙瘩、皮肤纤维瘤。

十八、神经鞘瘤

神经鞘瘤(Schwannoma)又称 Schwann 细胞瘤。肿瘤为圆球形或卵圆形结节,直径 3~4cm,沿神经走向移动度小,而向两侧移动度大。一般单发,偶可多发。常有疼痛。

【诊断要点】①肿瘤有完整的包膜;②主要有两型结构,即致密型和网状型,两型常同时存在,但多以一型为主;③肿瘤由致密的长梭形神经鞘细胞密集错综排列,少数形成涡纹状;④常呈双行栅栏状排列,在双核间常见无核透明区,称 Verocay 小体;⑤网状型系致密型变性的结果,瘤细胞较小,排列疏松,无一定方向,间质有明显水肿,或黏液样基质,并常形成微小囊腔,坏死较常见;⑥肿瘤细胞 S-100 蛋白、波形蛋白均阳性。

【鉴别诊断】皮肤平滑肌瘤、血管球瘤、小汗腺螺旋腺瘤。

十九、毛母质瘤

毛母质瘤(pilomatricoma)又名钙化上皮瘤,起源于有向毛母质细胞分化的原始上皮胚芽细胞。单发性坚实的皮内或皮下结节,表面正常或淡蓝色。好发于头皮、面、颈及上肢等处。

【诊断要点】①肿瘤位于真皮深部或皮下组织,边界清楚。②肿瘤由两种细胞组成:嗜碱性细胞常位于肿瘤细胞巢周边部,细胞核小,胞质较少,排列紧密,可有较多核分裂;影细胞,仅有细胞轮廓,嗜酸性。③两型细胞间可见过渡细胞。④常见钙盐沉积。

【鉴别诊断】毛发上皮瘤、表皮囊肿。



二十、血管球瘤

血管球瘤(glomus tumor)为起源于正常血管球或其他动静脉吻合处的肿瘤。病因不明,有些多发性的患者有家族史,呈常染色体显性遗传。临床上可分为单发型和多发型。皮损为紫色小结节,多见于四肢远端,尤以甲下最常见。常有阵发性疼痛。

【诊断要点】①肿瘤细胞团块位于真皮或皮下组织;②界限清楚的纤维组织包绕;③瘤内有数量不等的狭窄血管腔;④血管腔有一层扁平细长的内皮细胞;⑤周围绕以多层圆形或立方形的血管球细胞。

【鉴别诊断】皮肤平滑肌瘤、神经鞘瘤、Kaposi 肉瘤。

二十一、血管肉瘤

血管肉瘤(hemangiosarcoma)起源于内皮细胞或其前身细胞,为血管内皮或淋巴管内皮细胞的一种恶性肿瘤。好发于老年人头面部,皮损为红色或紫红色斑片或结节,触痛,可发生溃疡和出血。

【诊断要点】①肿瘤位于真皮,境界不清,由大小不等、交织吻合的血管组成;②内皮细胞单层或多层,有异型性,核分裂活跃;③增生的血管分割胶原纤维束;④部分肿瘤局部可见实性未分化的梭形细胞外观;⑤肿瘤细胞 CD31、CD34 阳性。

【鉴别诊断】先天性血管瘤、化脓性肉芽肿、Kaposi 肉瘤。

二十二、血管外皮细胞瘤

血管外皮细胞瘤(hemangiopericytoma)是一种由血管外皮细胞发生的肿瘤,可发生于任何具有毛细血管的部位。皮损为单发、质硬结节或斑块,好发于四肢。新版的软组织肿瘤分类已经把血管外皮细胞瘤/孤立性纤维性肿瘤合并为一类肿瘤。

【诊断要点】①肿瘤位于真皮及皮下脂肪,境界清楚;②由实性的肿瘤细胞区域和血管腔隙组成;③血管腔隙分支,呈鹿角状;④实性区域肿瘤细胞呈圆形或短梭形,胞质嗜酸性或双染色;⑤肿瘤细胞在血管周围呈同心圆样排列;⑥肿瘤细胞 SMA 阳性,少量细胞肌丝蛋白阳性,局部 CD34 阳性。

【鉴别诊断】血管球瘤、Kaposi 肉瘤、恶性血管内皮细胞瘤。

二十三、淋巴管瘤

淋巴管瘤(lymphangioma)是一种淋巴管的良性过度增生。临床分为海绵状型、囊性型、限局型和获得性进行性淋巴管瘤。

【诊断要点】①肿瘤位于真皮或皮下脂肪,境界不清,由大量扩张的淋巴管组成;②无内皮细胞的异型性;③周围间质不明显;④可有明显炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】先天性血管瘤、疣状痣。

二十四、日光性角化病

日光性角化病(solar keratosis)与日光长期曝晒有关,是一种癌前期损害。本病发生于老年人皮肤曝光部位。淡红色扁平丘疹、红斑、色素斑或角化过度性斑块。表面干燥,角化显著。

【诊断要点】①表皮角质形成细胞排列紊乱;②基底层上方细胞有异型性;③基底膜完整;④真皮浅层常有嗜碱性变性;⑤慢性炎症细胞浸润(图 26-4)。

【鉴别诊断】鲍温病、寻常疣、脂溢性角化病。

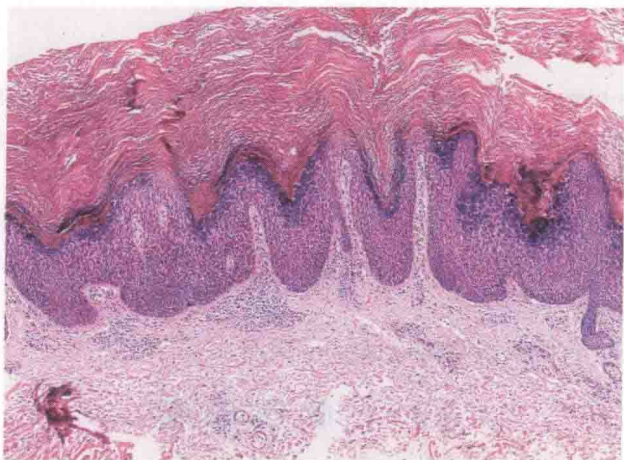


图 26-4 日光性角化病

表皮角质形成细胞排列紊乱,基底层细胞异型性,真皮浅层有嗜碱性物质

二十五、鲍温病

鲍温病(Bowen disease)是一种皮肤原位癌,又称表皮内鳞癌,由 Bowen 于 1912 年首先描述因而得名。皮损为单发,渐扩大呈圆形,多环形或不规则形稍隆起暗红色斑片,表面可有鳞屑,边界清楚。病程缓慢。

【诊断要点】①表皮棘层肥厚;②全层细胞排列紊乱;③鳞状上皮细胞呈高度不典型性,即核的大小、形态和染色深浅不匀;④可见角化不良细胞;⑤基底膜完整(图 26-5)。

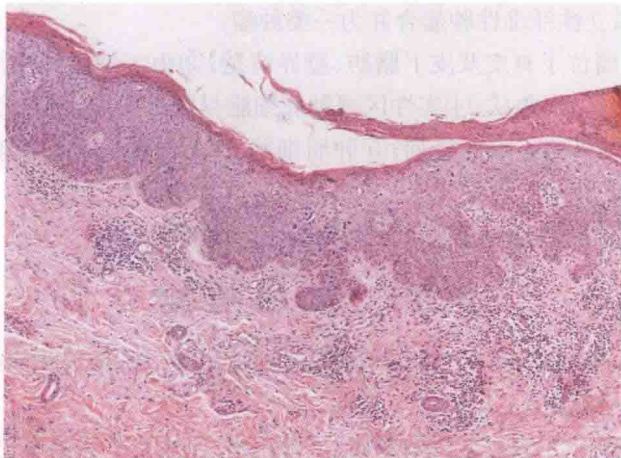


图 26-5 鲍温病

各层表皮细胞排列紊乱,细胞高度异型性,基底层细胞完整

【鉴别诊断】乳房外湿疹样癌、恶性黑色素瘤、基底细胞癌。

二十六、凯腊增生性红斑

凯腊增生性红斑(erythroplasia of Queyrat)是发生于龟头部位的鲍温病。发生于龟头或包皮。表现为界限清楚、潮湿性、稍浸润的红斑,天鹅绒样,质地柔软,表面有灰白色鳞屑。

【诊断要点】①角质形成细胞排列紊乱;②部分细胞异型性,可见核分裂;③可见角化不良细胞;④基底膜完整;⑤真皮上部有淋巴细胞及组织细胞浸润。

【鉴别诊断】扁平苔藓、银屑病。



二十七、乳房及乳房外 Paget 病

本病又称湿疹样癌。病因不明。发生在乳房(即乳房 Paget 病)及乳房外其他部位(外阴、阴囊、阴茎、肛周、腋窝等,即乳房外 Paget 病)。癌细胞起源于乳腺或大汗腺导管上方,然后向乳房或表皮发展而致病。

【诊断要点】①表皮棘层肥厚;②表皮内可见 Paget 细胞,此细胞大,呈圆形或卵圆形,胞质丰满而淡染,核周较空,无细胞间桥,可见核分裂;③Paget 细胞可从表皮伸入毛囊上皮中;④Paget 细胞 PAS 及阿辛蓝染色阳性;⑤相当部分的病例附近组织内可见浸润性导管癌或导管内癌。

【鉴别诊断】湿疹、鲍温病、恶性黑色素瘤。

二十八、基底细胞癌

基底细胞癌(basal cell carcinoma)又称基底细胞上皮瘤、侵蚀性溃疡等,起源于基底层或毛囊外毛根鞘的多潜能细胞。好发于老年人的曝光部位,特别是颜面部。早期皮损为珍珠样隆起边缘的圆形丘疹或结节,表面稍有角化或伴有小而浅表的糜烂、结痂或浅溃疡。

【诊断要点】①肿瘤细胞团块位于真皮内,可与表皮相连;②细胞小,胞质少,细胞境界不清,无细胞间桥,常无角质囊肿;③周边细胞呈栅栏状排列,④肿瘤细胞团块周围结缔组织增生,并可见黏蛋白变性;⑤肿瘤细胞团块与周围结缔组织间有裂隙(图 26-6)。

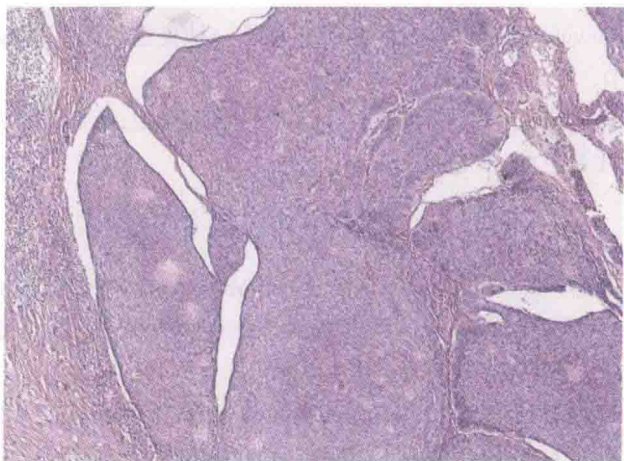


图 26-6 基底细胞癌

基底样肿瘤细胞排列紧密,上皮巢周围呈栅栏状,无角质囊肿,瘤周有裂隙

【鉴别诊断】与角化棘皮瘤、鳞癌、寻常疣及传染性软疣、Bowen 病、Paget 病、日光角化病、脂溢性角化病等鉴别,色素性基底细胞癌应与恶性黑色素瘤鉴别。

二十九、角化棘皮瘤

角化棘皮瘤(keratoacanthoma)主要见于中老年男性,表现为坚实的圆顶形结节,表面光滑,中央有充满角质栓的火山口状凹陷,通常在数周内增大至 1~2cm,大部分肿瘤在 4~6 个月后自行消退。好发于面部、上肢,多见于老年人,病理与皮肤鳞状细胞癌相似,有很多学者认为角化棘皮瘤是一种皮肤高分化鳞状细胞癌。

【诊断要点】①表皮凹陷如火山口样;②其中充以角栓;③底部表皮增生呈条索状向真皮内不规则延伸;④增生表皮内可见角化珠;⑤火山口周围表皮呈唇样突出,鳞状细胞伸向真皮,但未脱落入真皮;⑥有丝核分裂象及鳞状漩涡;⑦真皮内明显炎症反应。

【鉴别诊断】假性上皮瘤样增生。



三十、鳞状细胞癌

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)简称鳞癌,又称表皮样癌,是起源于表皮或附属器角质形成细胞的一种恶性肿瘤。癌细胞倾向于不同程度的角化。皮损常位于老年人的曝光部位皮肤,表现为浸润性硬斑,以后可为斑块、结节或疣状损害,表面菜花状增生,或中央破溃形成溃疡。

【诊断要点】①鳞状上皮细胞组成的肿瘤团块侵入真皮;②团块中有多少不等的异型性鳞状细胞;③高分化者可见角化珠及细胞间桥;④可见角化不良细胞;⑤肿瘤细胞免疫组化染色 AE1/AE3、p63 阳性。

【鉴别诊断】角化棘皮瘤、基底细胞癌。

三十一、脂肪瘤

脂肪瘤(lipoma)是最常见的良性肿瘤之一,是由成熟脂肪细胞构成的良性肿瘤。肿瘤可单发或多发,通常质地柔软,可以移动,圆形或分叶状,可对称或任意分布,大小不一,与表皮不粘连,表面皮肤正常,无自觉症状。

【诊断要点】①真皮中见成熟的脂肪细胞群集成小叶状;②周围有完整的包膜。

【鉴别诊断】皮肤纤维瘤、表皮样囊肿。

三十二、浅表脂肪瘤样痣

浅表脂肪瘤样痣(nevus lipomatosus superficialis)是一种良性软组织肿瘤。皮损表现为群集、柔软的扁平丘疹或结节。

【诊断要点】①真皮浅层或中层胶原束间可见异位脂肪细胞;②成群成束分布。

【鉴别诊断】播散性黄色瘤、黄色瘤。

三十三、隆突性皮肤纤维肉瘤

隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans)是起源于真皮的一种软组织低度恶性肿瘤,生长缓慢。皮损为局限性隆起斑块,质硬,呈红色或青紫色,缓慢增大,表面皮肤可萎缩变薄,易破溃出血。少数患者可有轻度至中等度触痛。

【诊断要点】①真皮内肿瘤由较大的梭形细胞组成,向皮下脂肪侵袭;②肿瘤细胞胞质少、淡染、核细长;③肿瘤细胞特征性地排列成席纹状;④可见少量大而异形的核及有丝核分裂象;⑤血管丰富;⑥肿瘤无包膜;⑦肿瘤细胞表达 CD34。

【鉴别诊断】皮肤纤维瘤、不典型纤维黄色瘤。

三十四、化脓性肉芽肿

化脓性肉芽肿(pyogenic granuloma)是一种后天性、由新生血管构成的良性肿瘤。表现为带蒂的单发红色结节,柔软,外伤后易出血。

【诊断要点】①肿瘤从真皮突出形成息肉样;②中心可见较大的血管,周围簇集的毛细血管被纤维组织隔开;③肿瘤上部表皮变薄,常破溃;④常伴有较多的炎症细胞浸润,血管内皮细胞增生活跃,可易见核分裂。

【鉴别诊断】皮肤纤维瘤、Kaposi 肉瘤。

三十五、Kaposi 肉瘤

Kaposi 肉瘤(Kaposi sarcoma)的经典型原因不明。艾滋病相关型 Kaposi 肉瘤与人类疱疹病毒 8 型(HHV8)有关。皮损为多发性暗红色结节或斑块,表面光滑,境界清楚,疼痛。有时四肢伴有水肿。



【诊断要点】①真皮内血管数量增多,呈裂隙样;②内皮细胞凸向管腔;③血管外可见红细胞及含铁血黄素;④血管周围梭形细胞增生,成条索状向外不规则扩展,核变长,大小不等;⑤内皮细胞异型性及易见核分裂(图 26-7)。

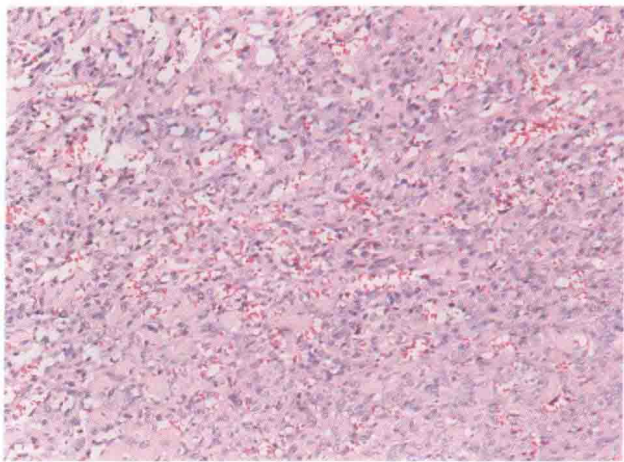


图 26-7 Kaposi 肉瘤

毛细血管腔隙周围内皮细胞增生,细胞异型性不大,核分裂易见

【鉴别诊断】化脓性肉芽肿、纤维肉瘤。

三十六、恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤(malignant melanoma)简称恶黑,是来源于黑色素细胞的高度恶性的肿瘤。常表现为色素不均匀的黑斑、斑片、溃疡、结节、肿瘤等。亚洲人好发于四肢末端,白种人好发于躯干、四肢。

【诊断要点】①表皮全层可见有单个或成巢的异型性黑色素细胞;②肿瘤细胞沿水平和垂直方向扩展,深达真皮及皮下脂肪组织;③黑色素瘤细胞明显异型性,可见病理性核分裂;④以梭形细胞和上皮样细胞为主;⑤抗 S-100 蛋白、抗 HMB-45 及 Melan-A 阳性。

【鉴别诊断】交界痣、Paget 病、鳞状细胞癌、Spitz 痣。

三十七、发育不良痣

发育不良痣(dysplastic nevus)是来源于黑色素细胞的肿瘤,具有家族遗传倾向。皮损表现为直径大于 6mm,不规则形状,不对称,界限不清,颜色通常为灰色、深棕色和粉红色的混合色,形态学变化多样的斑疹。好发于躯干、面部和双臂。发育不良痣具有发展为恶性黑色素瘤的潜质。

【诊断要点】①复合痣型,少数为交界痣型;②交界处痣细胞呈“桥”形融合;③单个黑色素细胞及其细胞巢出现异型性。

【鉴别诊断】黑色素瘤、交界色素痣。

三十八、蕈样肉芽肿

蕈样肉芽肿(granuloma fungoides)又称为蕈样霉菌病(mycosis fungoides, MF),是起源于记忆辅助性 T 细胞的低度恶性皮肤 T 细胞淋巴瘤。典型的蕈样肉芽肿的病程呈慢性进行性,自红斑期进入斑块期,最终发展至肿瘤期。后期侵犯淋巴结并逐渐发展侵犯内脏器官。

【诊断要点】

1. 红斑期 ①表皮内散在单个的单个核细胞,与周围的角质形成细胞之间有一透明晕;②可见小的 Pautrier 微脓肿;③紧接表皮下有带状单个核细胞浸润,可见单个核细胞侵入表皮。



2. 斑块期 ①表皮内散在单个核细胞,周围有晕;②可见 Pautrier 微脓肿;③真皮单个核细胞浸润呈带状或斑片状;④细胞核深染、异型性。

3. 肿瘤期 ①淋巴细胞亲表皮现象不明显;②真皮内有密集核异形、深染、大小不等的肿瘤细胞,浸润可深达皮下组织;③浸润可压迫并破坏表皮,形成溃疡;④肿瘤细胞一般表达 CD3、CD4、CD45RO。

【鉴别诊断】淋巴瘤样丘疹病、副银屑病。

三十九、淋巴瘤样丘疹病

淋巴瘤样丘疹病(lymphomatoid papulosis)是皮肤 CD30 阳性淋巴细胞增生性疾病谱系中相对良性的疾病,谱系的另一端为间变性大细胞淋巴瘤。临床特点是反复成批发生丘疹、结节,数周或数月后自行消退。病程慢性。

【诊断要点】①真皮淋巴样单核细胞弥漫浸润;②浸润细胞为大间变细胞(直径 15 ~ 30 μ m),胞核多形性、深染,胞质丰富,核分裂常见;③常见多核巨细胞;④可有亲表皮性;⑤表皮内有坏死的角质形成细胞;⑥真皮和表皮内有红细胞渗出;⑦肿瘤细胞表达 CD30,可表达 CD3 或无表型。

【鉴别诊断】蕁样肉芽肿、副银屑病。

第十三节 性传播疾病

一、梅毒

学习
笔记

梅毒(syphilis)是由苍白螺旋体引起的一种慢性传染病,其危害性极大,几乎可侵犯全身各组织器官。梅毒主要通过性接触和血液传播,也可通过胎盘传播引起流产、早产、死产和胎传梅毒。因此根据传播途径的不同分为获得性梅毒和胎传梅毒;病程 2 年以内称为早期梅毒,2 年以上称为晚期梅毒。梅毒的皮疹表现多种多样。

【诊断要点】

1. 一期梅毒 ①溃疡形成;②真皮内弥漫浆细胞、淋巴细胞、组织细胞,偶见中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润;③血管扩张,内皮细胞肿胀;④ Warthin-Starry 等嗜银染色可见梅毒螺旋体。

2. 二期梅毒 ①表皮角化不全;②棘层肥厚;③真皮血管周围炎症细胞浸润;④浸润细胞有浆细胞、淋巴细胞、组织细胞;⑤血管壁增厚,内皮细胞肿胀;⑥毛囊和汗腺周围常有明显的炎症细胞浸润;⑦约 1/3 的二期梅毒病例嗜银染色可见螺旋体。

3. 三期梅毒 ①真皮及皮下脂肪组织可见结核结节;②血管管壁肿胀,内皮细胞增生,可出现闭塞性动脉内膜炎;③上皮样细胞及多核巨细胞周围有淋巴细胞、浆细胞浸润;④可见成纤维细胞。

【鉴别诊断】玫瑰糠疹、寻常型银屑病、皮肤结核、麻风。

二、尖锐湿疣

尖锐湿疣(condyloma acuminatum)是由人类乳头瘤病毒(HPV)感染所致,常发生在肛周及生殖器部位,主要通过性接触传染。

【诊断要点】①表皮呈乳头瘤样增生;②角化过度伴角化不全;③棘层明显肥厚;④棘层上方及颗粒层出现散在或成簇的空泡细胞,即凹空细胞,细胞核往往皱缩,呈葡萄干样;⑤真皮浅层毛细血管扩张,血管周围常有较多炎症细胞浸润。

【鉴别诊断】假性湿疣、阴茎珍珠状丘疹、梅毒、鲍温病、生殖器鳞状细胞癌。

(卢朝辉)

第二十七章 耳 和 眼

耳和眼的病理检查标本在一般性综合医院较少见到。一些疾病的诊断及鉴别诊断应引起注意,如外耳的耵聍腺肿瘤、中耳的颈静脉鼓室副神经节瘤、胆脂瘤、神经内分泌腺瘤、内耳内淋巴囊的肿瘤、眼睑的皮脂腺癌和 MALT 淋巴瘤、脉络膜的黑色素肿瘤、视网膜母细胞瘤、眼眶内的视神经胶质瘤及炎性假瘤、泪腺的多形性腺瘤等,它们都具有一定的临床和病理特征。此外,眼眶内可发生多种间叶组织肿瘤,良性者以血管瘤、脑膜瘤和神经鞘瘤最常见,恶性肿瘤中成年人以 MALT 淋巴瘤多见,横纹肌肉瘤是儿童期眶内最常见的恶性肿瘤。

第一节 耳

一、外耳发育异常

耳分内耳、中耳和外耳三部分,分别由外胚层形成的耳板、内胚层来源的第一咽囊和外胚层来源的第一鳃沟及围绕鳃沟的 6 个耳结节演变而来。耳的先天性畸形很多,如耳前瘘管、鳃裂囊肿、耳廓畸形、外耳道闭塞及中耳畸形等,其中耳前瘘管在外检中最常见。

(一) 耳前瘘管

耳前瘘管(pre-auricular fistula)多发生在耳轮脚前,是耳廓形成过程中耳丘融合不良或第一鳃沟封闭不全所致。约有 1.2% 的人群发生耳前瘘管,患者多为男性。可为单侧或双侧,以单侧耳前瘘管多见。

耳前瘘管是只与外界相通的盲管结构。可分为两型,Ⅰ型瘘管衬覆复层鳞状上皮或纤毛柱状上皮,管壁常伴有慢性炎症。Ⅱ型瘘管发生过程中还有中胚层成分的参与,除含上皮、皮肤附属器结构外,深部管壁可见弹性软骨(图 27-1)。

(二) 鳃裂囊肿和瘘管

鳃裂囊肿(branchial cleft cyst)被分为第一、第二和第三鳃裂来源。耳区鳃裂囊肿和鳃裂瘘



图 27-1 耳前瘘管

内衬鳞状上皮,下为纤维结缔组织、毛发及皮脂腺,并有软骨组织(Ⅱ型)



管(branchial cleft fistula)是第一鳃弓或第一鳃囊发育异常所致。位于耳-下颌角后方。

鳃裂囊肿或瘻管内衬复层鳞状上皮或假复层纤毛柱状上皮。囊壁内可见大量淋巴组织,有时伴有淋巴滤泡。鳃裂瘻管囊壁结构与鳃裂囊肿基本相同,但存在与外界相通的开口。

二、外耳炎症

耳部的炎症有急性炎症和慢性炎症。

耳息肉(otic polyps)镜下为炎性肉芽组织。可见 Russell 小体、Mott 细胞(含大的嗜酸性免疫球蛋白小体),也可见多核巨细胞、胆固醇肉芽肿及钙化灶。慢性病例的间质内可见腺性包涵体。

其他少见的炎症疾病包括恶性耳炎、特发性囊性软骨软化、慢性结节性耳轮软骨皮炎、复发性多软骨炎及耳硬化症等。

三、耵聍腺良性肿瘤

(一) 耵聍腺腺瘤

耵聍腺腺瘤(ceruminous adenoma)占全部耵聍腺肿瘤的 8.9%~38%。发病年龄分布广泛,40~60 岁多见,男性多于女性。为缓慢生长的外耳道肿物或堵塞伴耳聋,分泌物少见。

【诊断要点】肿瘤一般较小,圆形或息肉状灰白色肿物,可有蒂。肿瘤表面被覆皮肤,光滑无溃疡,切面灰白色,可见小囊腔。镜下肿瘤界限清楚,但无包膜。肿瘤细胞呈腺样或腺管状结构,可有囊性扩张,可伴腔内突起和乳头状增生。有少量纤维性间质。形态上近似耵聍腺,但缺乏正常耵聍腺的小叶结构。腺上皮由两层细胞构成,内层细胞可见顶浆分泌,胞质丰富、酸性,核圆,染色质致密。外层肌上皮细胞可增生,但并不是肿瘤所有部分都明显存在肌上皮细胞(图 27-2)。免疫组织化学染色内层细胞 CK7 阳性,外层细胞表达 p63、CK5/6、S-100、CD117 优先表达于内层细胞。

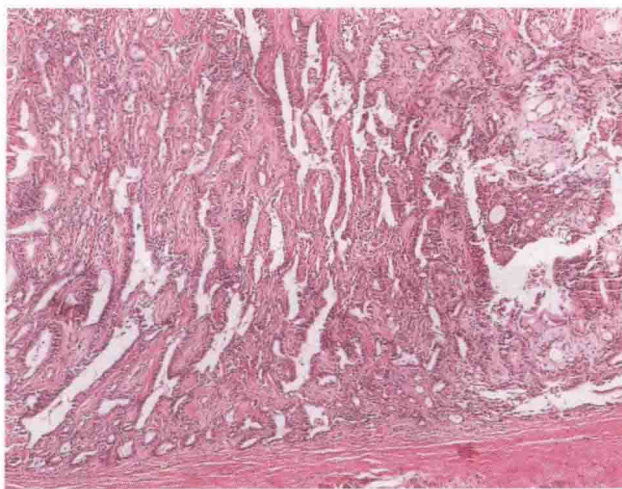


图 27-2 耵聍腺腺瘤

增生的腺体腺腔不规则,可见囊状及乳头状增生,有纤维包膜围绕

【鉴别诊断】①耵聍腺腺癌:耵聍腺腺瘤呈局限性、膨胀性生长,形态上很像或近似正常的耵聍腺组织。而腺癌呈浸润性生长,细胞有异型性。但有的腺癌分化很好,与腺瘤难以鉴别,表皮下的腺癌有时很像腺瘤,到深部才表现出异型性和浸润性生长的特点。②中耳腺瘤:具有神经内分泌肿瘤标记的特点。

(二) 软骨样汗腺瘤

软骨样汗腺瘤(cartilage-like spiroma)又称多形性腺瘤或混合瘤。有人认为该肿瘤起源于外



耳道异位涎腺组织。镜下组织学形态与涎腺多形性腺瘤相似。

(三) 生乳头状汗腺囊腺瘤

生乳头状汗腺囊腺瘤(syringocystadenoma papilloma)常为先天性,多发于面部和头皮,一般无特殊症状。发生于外耳道及耳廓者罕见。镜下形态与同类皮肤附属器肿瘤相似。

(四) 良性外分泌圆柱瘤

良性外分泌圆柱瘤(cylindroma)极为少见,也被称为 Turban 瘤。发病年龄 20~40 岁较多,男女无差别或女性稍多。镜下肿瘤细胞排列成团、索和腺管样结构,周围绕以粉染、均质物质。纤维间质少。细胞团中央区细胞较大,胞质多,核染色浅;外周区细胞小,胞质少,核染色深,有的有呈栅栏状排列的趋势。细胞团中可出现小梁状结构。细胞团内可出现小囊结构,腺管样结构由双层上皮构成。瘤细胞形态一致,无多形性。

四、耵聍腺瘤

耵聍腺癌(ceruminous carcinoma)包括耵聍腺腺癌(图 27-3)、腺样囊性癌及黏液表皮样癌,其镜下特点近似于发生于涎腺者。肿瘤发生于外耳道的浅表部位,应排除起源于邻近腮腺的肿瘤。

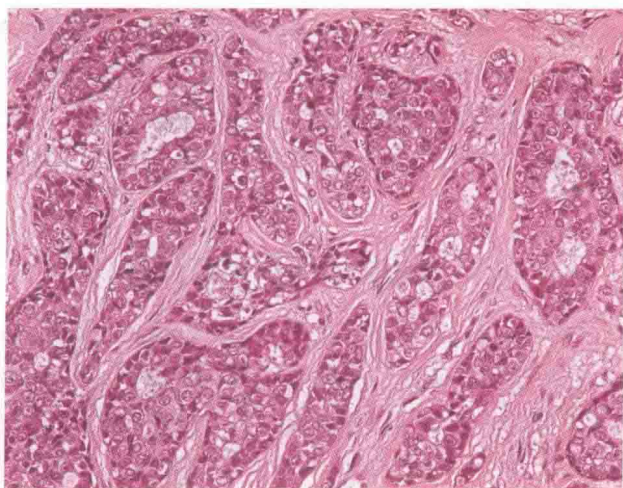


图 27-3 耵聍腺腺癌

可见形态不一的癌细胞巢,有腺腔形成,部分区细胞呈实性

五、中耳神经内分泌腺瘤

中耳神经内分泌腺瘤(neuroendocrine tumor of middle ear)是发生于中耳黏膜的良性肿瘤,又称中耳腺瘤、中耳腺瘤样瘤和中耳类癌等,具有神经内分泌和黏液分泌双重分泌的特点。多见于 20~50 岁。

【诊断要点】镜下肿瘤无包膜,肿瘤细胞呈腺样、管状及实性片状、小梁状、囊性、筛状排列。一些中耳腺瘤的肿瘤细胞核染色质呈散在、点状(“盐和胡椒粉”样)和(或)显示与神经内分泌肿瘤有关的带状、索状、器官样结构(图 27-4)。免疫组织化学染色 CK7、CK5.2、AE1/AE3 弥漫阳性,CK20 局灶弱阳性。肿瘤细胞可表达神经内分泌标记如 CgA、Syn、NSE 及多种多肽激素。vimentin 可阳性。肿瘤细胞可具亲银性和嗜银性。

【鉴别诊断】①鼓室球瘤;②脑膜瘤;③听神经瘤;④继发于中耳炎的化生性腺体增生,化生性腺体有慢性中耳炎的背景;⑤耵聍腺腺瘤,有肌上皮、神经内分泌标记物阴性;⑥中耳腺癌,癌细胞多形性明显,可见核分裂、坏死及侵袭。

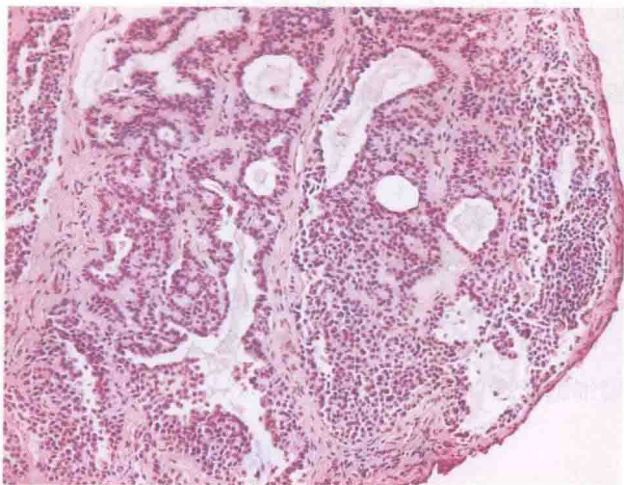


图 27-4 中耳神经内分泌腺瘤

瘤细胞巢呈腺样、条索状及实性生长,细胞大小形态较一致

六、中耳侵袭性乳头状肿瘤

中耳侵袭性乳头状肿瘤 (aggressive papillary tumor of middle ear) 也称颞骨侵袭性乳头状肿瘤,具有侵袭性。女性多见。发病年龄平均 34 岁。镜下呈乳头状腺样排列,乳头衬覆单层矮柱状至柱状上皮。细胞核一致,胞质嗜酸,细胞界清。可见甲状腺滤泡样区域。

免疫组化染色瘤细胞 CK、EMA、S-100 可阳性, TG 阴性。15% 的中耳侵袭性乳头状肿瘤具有 von Hippel-Lindau 病。

七、颈静脉鼓室副神经节瘤

颈静脉鼓室副神经节瘤 (jugulotympanic paraganglioma, glomus tympanicum tumor) 为肾上腺外的神经嵴源性良性肿瘤,起源于位于邻近颈静脉或中耳(鼓室球)的中耳蜗岬的副神经节,也称颈静脉球瘤、鼓室球瘤及颈静脉鼓室化学感受器瘤。可分为家族性和散发性,散发性者多见,约占 90%,主要发生于女性(女:男=5:1);家族性患者多为男性。可见于从婴儿到老年的任何年龄,高发年龄为 50~60 岁。10% 以上的患者呈双侧、多发性,并伴发嗜铬细胞瘤。颈静脉鼓室副神经节瘤 85% 发生于颈静脉球(颈静脉球瘤),形成中耳或外耳道肿物;12% 源于迷走神经耳后支(鼓室球瘤),表现为中耳肿物;3% 源于舌咽神经鼓室支(鼓室球瘤),表现为外耳道肿瘤。

【诊断要点】肿瘤大小可以从几毫米到体积很大,为红色、质脆、息肉样或不规则肿块。切面杂色,可见丰富的出血。镜下肿瘤包膜不完整,形态表现与副神经节瘤一致(图 27-5)。免疫组织化学染色主细胞表达 CgA、Syn、NSE、CD56(膜)、NF 及多种多肽,支持细胞 S-100 阳性。主细胞和支持细胞表达 vimentin 的情况不定。一般而言,上皮性标记、HMB45 和间质性标记阴性。

八、中耳胆脂瘤

中耳胆脂瘤 (cholesteatoma of middle ear) 是发生于中耳或乳突区的一种瘤样病变,非真正的肿瘤,也不含胆固醇物质。

通常为单侧,分为先天性和获得性两类。获得性胆脂瘤较先天性者多。镜下诊断胆脂瘤需看到角化的复层鳞状上皮、皮下纤维结缔组织或肉芽组织、角化物(图 27-6)。若只是看到角化物则不足以作出胆脂瘤的诊断。

鉴别诊断包括鳞状细胞癌和胆固醇性肉芽肿。

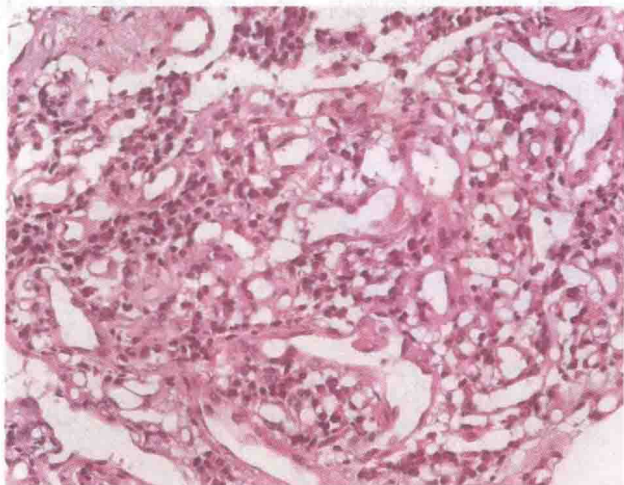


图 27-5 颈静脉鼓室球瘤

肿瘤富于窦状薄壁血管,瘤细胞较小,位于血管间排列呈索状或小片状

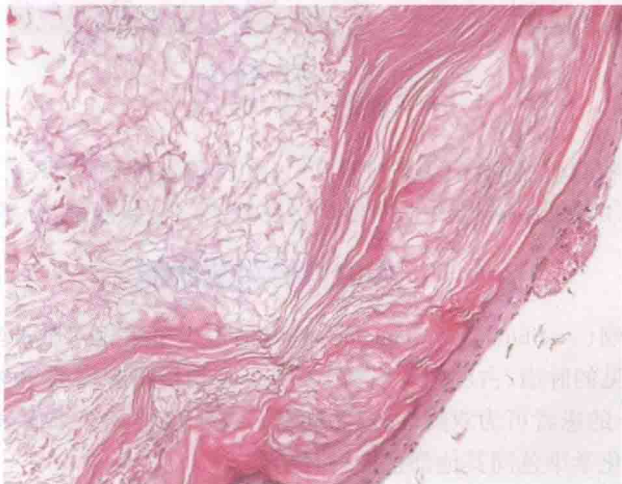


图 27-6 胆脂瘤

可见表皮样囊肿,囊肿内含大量角化物

九、中耳胆固醇性肉芽肿

中耳胆固醇性肉芽肿(cholesterol granuloma of middle ear)多见于中耳乳突及颞骨岩部,常为单侧,可见于任何年龄,无性别差异。患者常有慢性中耳炎病史,原发性中耳胆固醇性肉芽肿极少。最常发生于岩骨尖。镜下为肉芽组织或纤维组织,伴出血、针形裂隙及多核巨细胞反应。胆固醇性肉芽肿可继发于胆脂瘤、中耳的内分泌腺瘤及内淋巴囊肿瘤,应注意鉴别。

十、内耳内淋巴囊肿瘤

内耳内淋巴囊肿瘤(endolymphatic sar tumor)可能源于内淋巴囊,其生物学行为处于良、恶性肿瘤之间,肿瘤生长缓慢,呈侵袭性生长,可广泛侵犯岩骨,但不发生转移,故又称内淋巴囊低度恶性腺癌。因肿瘤镜下呈乳头状生长,也称侵袭性内淋巴囊乳头状瘤。发病与 von Hippel-Lindau 综合征相关。多发于成人,无性别差异。肿瘤早期位于内淋巴囊内;后期可破坏大部分岩骨,浸润中耳,并延伸至颅后窝进入小脑脑桥脚。

【诊断要点】肉眼观肿瘤呈分叶状,无包膜,灰白或红褐色,质脆。肿瘤体积通常较大。镜下



肿瘤细胞呈乳头状,腺样排列,位于扩张的腔内。乳头被覆单层矮立方至柱状上皮细胞。瘤细胞无多形性及核分裂。有的病例可见扩张的管腔,内含胶样分泌物,类似甲状腺滤泡结构(图27-7)。少数病例以透明细胞为主,类似前列腺癌或透明细胞癌。免疫组织化学染色肿瘤细胞弥漫表达CK、EMA、S-100、vimentin、NSE、GFAP等表达不稳定。TG阴性。

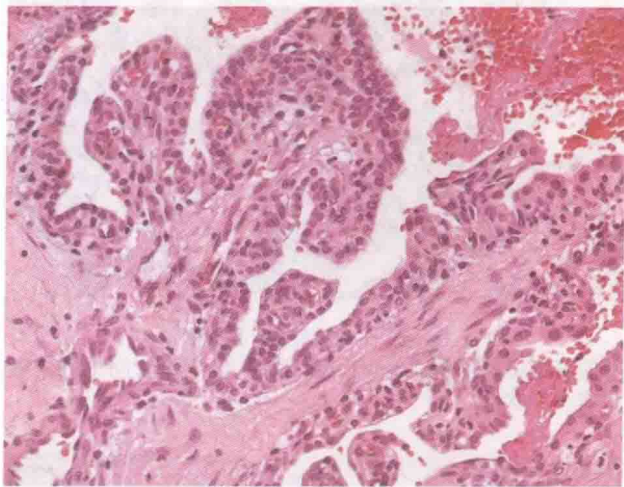


图 27-7 内淋巴囊肿瘤
可见囊腔及乳头状增生

【鉴别诊断】①甲状腺乳头状癌(TG⁺、TTF-1⁺)；②转移性肺癌(TTF-1⁺、CK7⁺、CEA⁺)；③结肠癌(CK20⁺、CEA⁺)；④肾细胞癌；⑤中耳神经内分泌腺瘤(表达神经内分泌标记)。

十一、前庭神经鞘细胞瘤

前庭神经鞘细胞瘤(vestibular Schwannoma)特异地发生于第Ⅷ对脑神经,又称听神经瘤、神经鞘瘤。为颞骨最常见的肿瘤,占颅内肿瘤的10%,小脑脑桥脚肿瘤的90%。多数患者40~50岁,为单侧及散发,8%的患者可为双侧性,双侧性者合并2型神经纤维瘤病(NF2)的可能性大。镜下改变与免疫组织化学染色同其他部位的神经鞘瘤。

十二、2型神经纤维瘤病

2型神经纤维瘤病(neurofibromatosis 2)是一种常染色体显性遗传病,以双侧前庭 Schwann 细胞瘤、其他颅内及外周神经的 Schwann 细胞瘤及其他颅内及脊柱内良性肿瘤的高发生率为特征。发病年龄通常10岁或20岁以内,30岁以内有听神经瘤或脑膜瘤的患者应注意排除NF2的诊断。眼科症状包括视力下降和白内障。70%的NF2患者伴发皮肤肿瘤。

十三、其他病变

包括皮肤上皮性病变、良性软组织肿瘤及瘤样病变、恶性软组织肿瘤、良性骨和软骨组织肿瘤和瘤样病变、Langerhans 细胞组织细胞增生症等淋巴造血系统肿瘤。

转移性肿瘤较少见,如乳腺癌,其次是肺癌、肾癌、胃癌、前列腺癌、甲状腺癌、喉癌、肾上腺癌、睾丸癌、恶性黑色素瘤、结肠癌、子宫癌、恶性淋巴瘤及白血病。应用相关的免疫组化标记可识别其来源。

第二节 眼

眼部接受病理检查的较常见疾病包括眼睑、结膜、角膜、葡萄膜、视网膜、眼眶及泪器的



部分疾病。

一、眼睑疾病

眼睑疾病可归纳如表 27-1。

表 27-1 眼睑疾病

良性病变	
炎症	眼睑炎(化脓性肉芽肿)、睑腺炎(麦粒肿)、睑板腺囊肿(霰粒肿)、传染性软疣、寻常疣、结节病
表皮肿瘤及瘤样病变	乳头状瘤、假上皮瘤样增生、角化棘皮瘤、脂溢性角化病、日光性角化病、表皮内 Bowen 病、表皮样囊肿、皮样囊肿
色素性肿瘤	雀斑、痣、蓝痣、太田痣
附属器肿瘤及瘤样病变	汗腺囊肿、皮脂腺囊肿、皮脂腺增生、皮脂腺腺瘤、毛孔瘤、钙化上皮瘤、毛囊瘤、外毛根鞘瘤、毛发上皮瘤、汗管瘤、汗孔瘤、乳头状汗管腺瘤、大汗腺腺瘤
间叶组织良性肿瘤及瘤样病变	神经纤维瘤、神经鞘瘤、颗粒细胞瘤、黄斑瘤、淀粉样变、类脂质蛋白沉积症
恶性肿瘤	
	基底细胞癌、皮脂腺癌、鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、恶性淋巴瘤、汗腺癌、Merkel 细胞癌、横纹肌肉瘤、转移性肿瘤

睑腺炎(hordeolum)是睑缘毛囊、汗腺(Moll 腺)、睫毛、皮脂腺(Zeis 腺)及睑板腺(Meibom 腺)的急性化脓性炎症。睑板腺囊肿(chalazion)是从眼睑皮脂腺溢出脂质引起的慢性脂性肉芽肿。黄斑瘤(xanthelasma)多为对称性发生于上睑内眦部的黄色斑块,镜下为真皮内弥漫分布的大型组织细胞,内含脂肪。皮脂腺癌(sebaceous adenocarcinoma)包括由睑板腺及睫毛皮脂腺发生的癌,由睑板腺发生的皮脂腺癌也称为睑板腺癌(图 27-8)。基底细胞癌是眼睑最多见的恶性肿瘤。

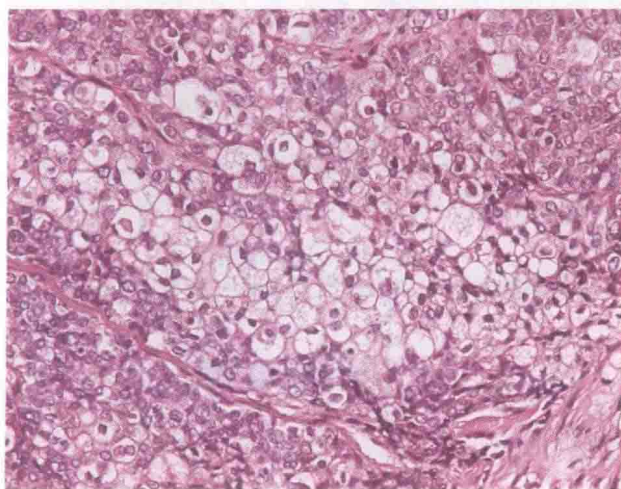


图 27-8 睑板腺癌

肿瘤呈小叶状排列,部分细胞胞质空淡透明、泡沫状,核略偏离细胞中心



二、结膜疾病

结膜疾病可归纳如表 27-2。

表 27-2 结膜疾病

炎症	睑板腺囊肿、化脓性肉芽肿、结节性筋膜炎、淀粉样变、春季卡他、巨乳头型结膜炎、翼状胬肉
上皮性肿瘤及瘤样病变	乳头状瘤、假上皮瘤样增生、角化棘皮瘤、囊肿、日光性角化病
附属器肿瘤	多形性腺瘤、嗜酸性粒细胞瘤、黏液表皮样癌、皮脂腺癌
色素性肿瘤	黑变病、交界痣、皮内痣、复合痣、幼年性黑色素瘤、蓝痣、太田痣、恶性黑色素瘤
软组织肿瘤	睑裂斑、幼年性黄色肉芽肿、纤维黄色瘤、胎儿性横纹肌肉瘤、血管瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤
畸胎瘤、错构瘤	皮样囊肿、表皮样囊肿、骨瘤
淋巴造血组织肿瘤	
继发性肿瘤	

翼状胬肉(pterygium)是睑裂部球结膜的偏黄色增厚、呈三角形向角膜侵袭生长形成的瘤样病变。镜下胬肉的尖端部可见成纤维细胞及胶原纤维向上皮基底细胞和 Bowman 膜间增生, Bowman 膜消失,上皮变薄,胬肉体部为类似变性弹力纤维和毛细血管的结缔组织(图 27-9)。

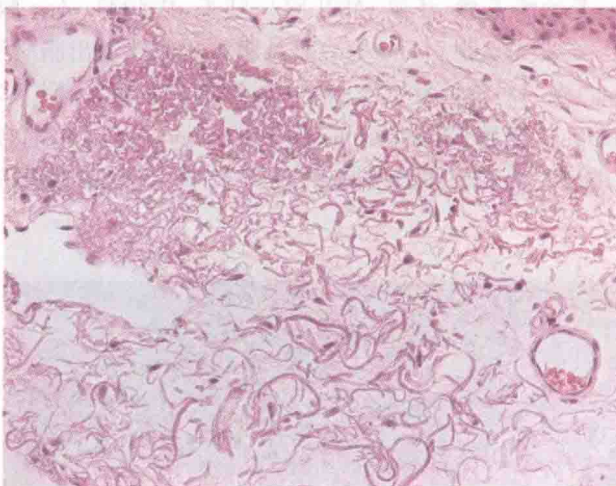


图 27-9 翼状胬肉

体部基质水肿,弹力纤维变性断裂,薄壁血管扩张

三、角膜疾病

角膜疾病可归纳如表 27-3。

表 27-3 角膜疾病

炎症	翼状胬肉、春季卡他环状型、药物变态反应、特殊感染
肿瘤	皮样囊肿、乳头状瘤、原位癌、鳞状细胞癌、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤

皮样囊肿也称皮样瘤,属迷芽瘤,常发生在球结膜,有时累及部分角膜,可附有毛发,镜下为



被覆表皮的结缔组织,通常含有毛囊、皮脂腺,也可见到软骨、骨及泪腺等。

四、葡萄膜肿瘤

葡萄膜包括虹膜、睫状体及脉络膜,以黑色素细胞肿瘤最多见,其次可见血管瘤、神经源性肿瘤及转移癌(如乳腺癌、肺癌、消化道癌、肾癌、甲状腺癌、胰腺癌和前列腺癌)等。睫状体还可以发生无色素上皮腺瘤、无色素上皮腺癌、色素上皮腺瘤、色素上皮腺癌、髓上皮瘤(图 27-10)、胶质神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、化学感受器瘤和平滑肌瘤等。

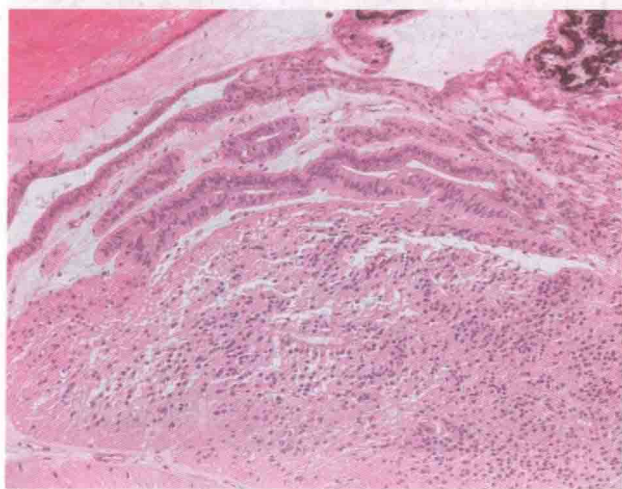


图 27-10 髓上皮瘤

可见增生的单层高柱状上皮、腺管样结构和纤维性基质

(一) 脉络膜和睫状体的黑色素瘤

脉络膜黑色素瘤(melanoma)是成年人最常见的原发性眼内恶性肿瘤。发病年龄广,51~60岁为好发年龄。白种中老年人相对多见,多为单眼发病,约半数发生于眼底后极部,半数见于眼底周边部和睫状体及眼底后极部和睫状体之间。初期几无自觉症状,随着肿瘤的增大可出现视网膜脱离、青光眼及白内障等并发症。

【组织学分型】

1. 梭形细胞 A 型 梭形细胞紧密排列,染色质丰富,核呈椭圆形,常见线状核膜纵褶,核分裂象常见,核仁不明显,核质比较痣细胞增高(图 27-11)。

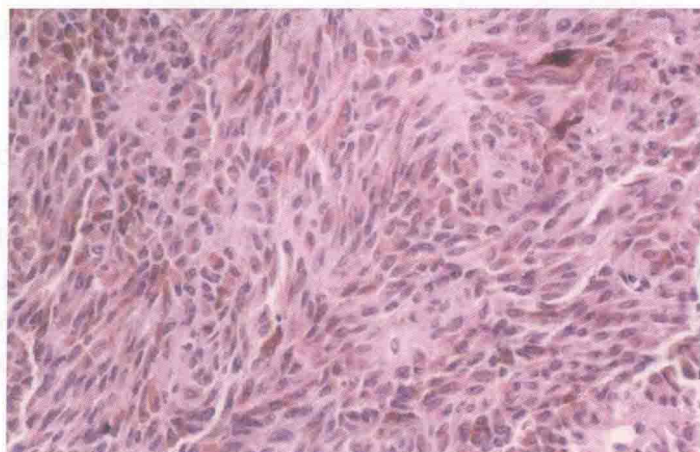


图 27-11 黑色素瘤(梭形细胞型)

瘤细胞呈长梭形,细胞形态较一致,胞质内含较多黑色素颗粒



2. 梭形细胞 B 型 梭形细胞,核呈大的椭圆形,核仁明显,有丝核分裂象较常见,瘤细胞呈簇状密集增生,常见血管周围密集排列,有时可见核分裂呈波浪状,似神经纤维瘤,此时也称为纤维束型。

3. 上皮样细胞型 有大的多形性细胞核,肿瘤细胞体积大,呈不整形,核染色质丰富,常见大的核仁,核分裂多见(图 27-12),也常见到多核巨细胞,细胞间结合弱,石蜡切片上可见瘤细胞破损产生的“人工产物”。

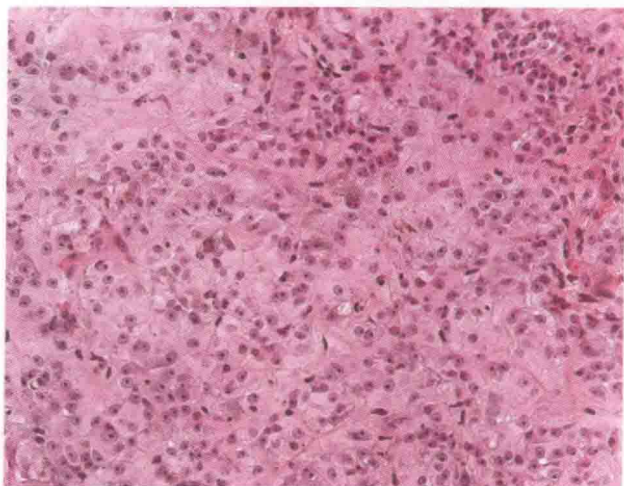


图 27-12 黑色素瘤(上皮样细胞型)

细胞体积较大,呈圆形及多边形,胞膜界限清楚,胞质嗜酸,可见大红核仁

学
习
笔
记

4. 气球样细胞型 较少见,可见成堆的气球样细胞(ballon cell)聚集,细胞体积大,胞质丰富,呈空泡状,核固缩变小、位于细胞一侧。

5. 坏死型 较少见,可见大片坏死,常合并出血。

梭形细胞型 15 年后的死亡率约 2%,上皮细胞型约 75%,混合细胞型及坏死型的死亡率居二者之间。肿瘤愈靠近葡萄膜前方,生存率愈高。瘤细胞色素含量愈丰富,预后愈差。诊断延迟及肿瘤侵至巩膜外是其预后不良的原因。

(二) 虹膜黑色素瘤

较少见,好发于 40~50 岁。肿瘤多由梭形细胞组成,肿瘤发生的位置与血房水屏障无关,虹膜血管环状结缔组织可以阻止肿瘤向血管内浸润。与脉络膜和睫状体的恶性黑色素瘤不同,如行包括肿瘤在内的虹膜切除术则预后良好,术后转移率<5%,主要原因是虹膜恶性黑色素瘤可早期发现、早期治疗。

(三) 黑色素细胞瘤

黑色素细胞瘤(melanocytoma)多见于中年人,单眼发病,通常无症状和视力改变。多发生于虹膜、睫状体前部及视盘。属于痣细胞的良性增生性病变。临床眼底检查在相应部位可见黑色、边界清楚的病变。睫状体的黑色素细胞瘤如能早期诊断,可行肿物局部切除术。视盘黑色素细胞瘤起源于视盘内筛板区存留的黑色素细胞,属错构瘤,极少恶变,恶变概率同脉络膜痣。

【诊断要点】镜下黑色素细胞瘤细胞内可见浓密黑色素颗粒沉积,脱色素后细胞呈扁圆形或多角形,细胞较大,胞质丰富,核小圆形,核仁不清,无病理性核分裂象(图 27-13)。

五、视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)是婴幼儿期眼内最常见的恶性肿瘤,平均诊断年龄为 13 个月,80%发生于 3 岁以前,10 岁以后罕见。可发生于双眼或单眼,双眼患儿平均年龄为 10

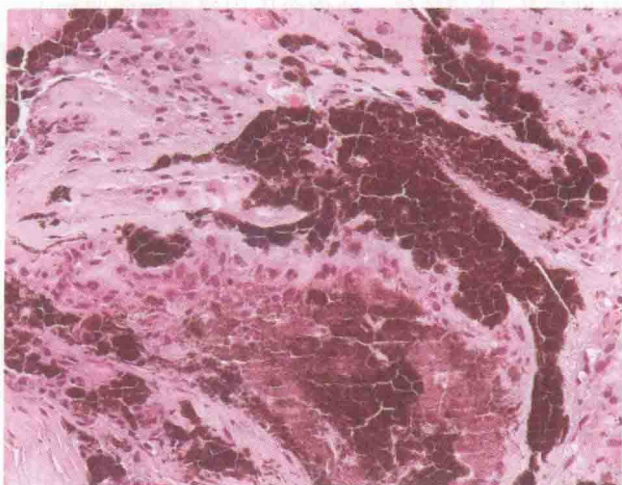


图 27-13 黑色素细胞瘤

细胞体积较大,大小较一致,胞质内可见浓密的黑色素颗粒,细胞核小,圆形,可见小核仁,细胞异型性不明显

个月,单眼患儿平均年龄为2岁,罕见于成年人。分为遗传型和非遗传型。遗传型又分有家族史(占10%)和无家族史(占90%)。有家族史者为常染色体显性遗传,伴有高而不完全的外显率(80%~90%),在父母生殖细胞内发生第一次突变,在体细胞内发生第二次突变。临床上发病早,2/3为双眼患者,每眼可发生多个独立肿瘤,易发生第二肿瘤;1/3为单眼发病。散发患者则由基因新的突变引起。非遗传型占55%~56%,二次基因突变均在体细胞发生,临床表现发病晚,多为单眼发病,单个肿瘤病灶,无家族史。

【诊断要点】

1. 分化型 镜下肿瘤由小圆形细胞组成,可见 F-W 菊形团 (Flexner-Wintersteiner rosette), 由核位于周边、细胞质向腔内伸出的数个及十数个突起的肿瘤细胞围成,中心有空腔,呈整齐的花环状,为 Rb 特征性的形态结构。电镜下菊形团的中心腔内可见刷状突起,酷似视细胞花状饰 (fleuret) 的扇状突出的超微结构,提示视网膜母细胞瘤与视细胞同源。此外还可见 H-W 菊形团 (Homer-Wright rosette) (图 27-14)。

2. 未分化型 瘤细胞核深染,胞质少,常见以血管为中心的假菊形团及肿瘤周血管生长,周围伴坏死和钙化,引起继发性青光眼的虹膜血管增生多见于此型(图 27-15)。

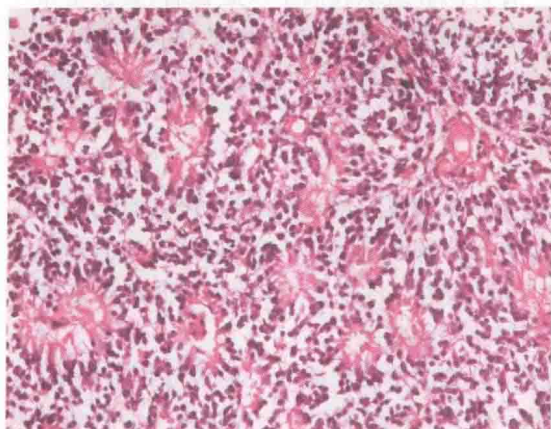


图 27-14 视网膜母细胞瘤(分化型)

小型肿瘤细胞,可见围成菊形团

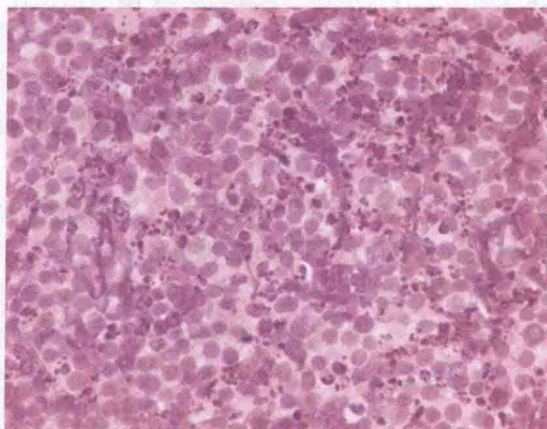


图 27-15 视网膜母细胞瘤(未分化型)

细胞异型性明显,核质比高,可见细胞坏死形成蓝染的 DNA 沉着物



【预后】分化型恶性度较低,预后较好。肿瘤向周围浸润的通路如下:①通过视神经进入脑脊液;②通过葡萄膜、巩膜呈连续性侵入眶内;③通过葡萄膜或偶尔通过视网膜的静脉血行播散至骨及其他全身血管。摘除眼球视神经断端或眼球壁外浸润的有无及葡萄膜浸润本身并不意味着预后不良。也可见未经治疗的自愈病例。肿瘤细胞小,未分化型对放疗效果好,分化程度好的肿瘤并用光凝固疗法和化疗效果好。

六、眼眶及泪器常见疾病

(一) 炎症

可见急性炎症和慢性炎症。急性炎症较少见,包括由细菌、弓形体等感染引起的眼眶蜂窝织炎、脓肿、骨髓炎及泪腺炎(图 27-16)。慢性炎症包括非特异性炎症、一些特异性肉芽肿(如结核、霉菌病、结节病)及炎性假瘤等,其中原因不明的眼眶特发性炎性假瘤较常见。此外,一些原因不明的疾病如 Wegener 肉芽肿、动脉炎、Sjogren 综合征、Mikulicz 病/IgG4 相关性疾病、淀粉样变性等也可见到。眼眶炎症一般继发于面部、眼、鼻、鼻腔鼻窦、眶骨、血管、脑和脑膜的损伤及炎症。

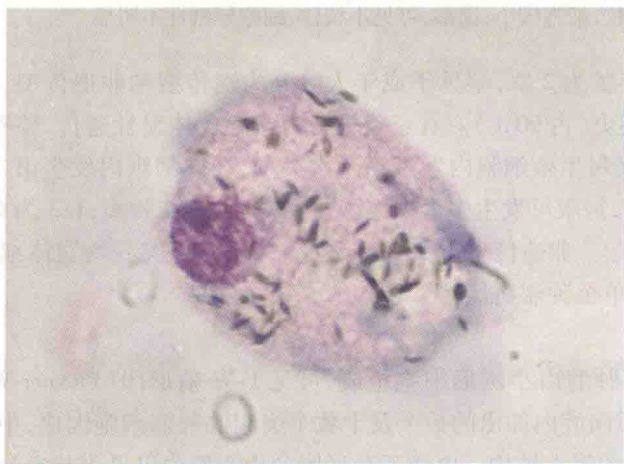


图 27-16 弓形体(眼眶玻璃体内穿刺液涂片)
可见弓形体缓殖子位于包裹内(Giemsa 染色)

(二) 肿瘤类型

理论上眼眶可以发生各种软组织、淋巴造血组织、骨软骨组织的良恶性肿瘤及瘤样病变,泪腺可以发生各种形态同涎腺组织来源的相应肿瘤。良性间叶组织肿瘤中以血管瘤、脑膜瘤和神经鞘瘤为最常见,良性上皮性肿瘤中以泪腺多形性腺瘤为最常见。恶性肿瘤中以 MALT 淋巴瘤、泪腺腺样囊性癌及儿童的胚胎性横纹肌肉瘤为最常见。眶内占位在临床上主要表现为眼球突出、眼球运动受限及视力下降。常见肿瘤分类见表 27-4。

(三) 眼眶炎性假瘤

眼眶假瘤(orbital pseudotumor)是指除外了全身与局部原因的特发性眼眶炎性肿块,既可以弥漫性累及各眶内组织,也可以局限于某一结构如视神经周围、眼外肌或泪腺等。任何年龄均可发病,平均年龄约 43 岁,男女比例接近。临床上可表现为急性起病,也可自一开始就表现为慢性经过。常需与其他眼眶内原发性良恶性肿瘤及转移癌相鉴别。

【诊断要点】镜下病变表现为慢性非特异性炎症,包括以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润,还可见浆细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞或中性粒细胞,有时可见数量不等的有生发中心形成的淋巴滤泡,纤维组织明显增生,出现纤维化甚至玻璃样变。根据上述主要病变成分的不同,组织学上一般将其分为 3 型,即:①淋巴细胞浸润型;②硬化型(图 27-18);③混合型(图 27-19),以后者居多。其类型与年龄无关,而与病程长短有关。



表 27-4 眼眶和泪器肿瘤分类

1. 软组织肿瘤
 - (1) 肌源性肿瘤(平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤)
 - (2) 神经源性肿瘤[脑膜瘤、视神经胶质瘤(图 27-17)、神经鞘瘤、神经纤维瘤、化学感受器瘤、副神经节细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤、神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤]
 - (3) 血管源性肿瘤及淋巴管瘤
 - (4) 纤维组织源性肿瘤(纤维瘤、骨化性纤维瘤、纤维组织细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤)
 - (5) 骨及软骨组织肿瘤(纤维结构不良、骨瘤、骨巨细胞瘤、骨肉瘤、软骨瘤、软骨肉瘤)
 - (6) 脂肪组织来源肿瘤(脂肪瘤、脂肪肉瘤)
 - (7) 来源组织不明的肿瘤(巨细胞瘤、滑膜肉瘤、颗粒细胞瘤、腺泡状软组织肉瘤、血管周上皮样细胞肿瘤/PEComa)
 - (8) 瘤样病变(先天性皮样囊肿、表皮样囊肿、错构瘤)
2. 淋巴造血系统肿瘤(具有一定特征的淋巴组织增生、恶性淋巴瘤、绿色瘤、Langerhans 细胞组织细胞增生症、浆细胞瘤)
3. 泪腺肿瘤(多形性腺瘤、腺样囊性癌、黏液表皮样癌、上皮-肌上皮癌、腺癌)
4. 周围器官(眼球、眼睑、附属器、鼻腔鼻窦和鼻咽部等)直接浸润而来的肿瘤(视网膜母细胞瘤、脉络膜恶性黑色素瘤、眼睑鳞癌及基底细胞癌、鼻咽癌等)
5. 转移性恶性肿瘤(乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肾癌、食管癌、甲状腺癌、肝癌、神经母细胞瘤、Ewing 肉瘤)

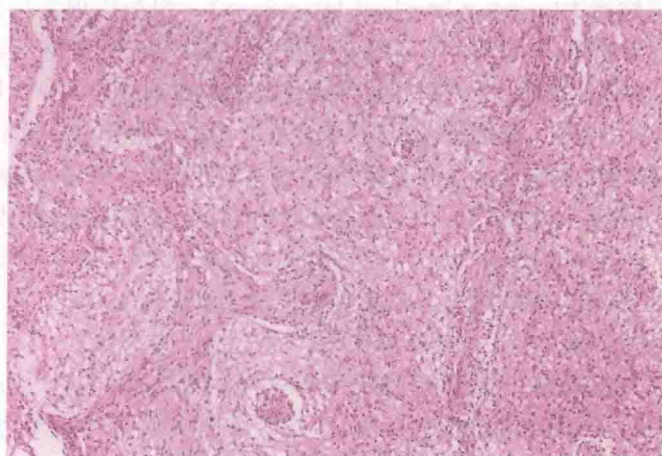


图 27-17 视神经胶质瘤
瘤细胞呈梭形,呈分化较好的胶质瘤形态

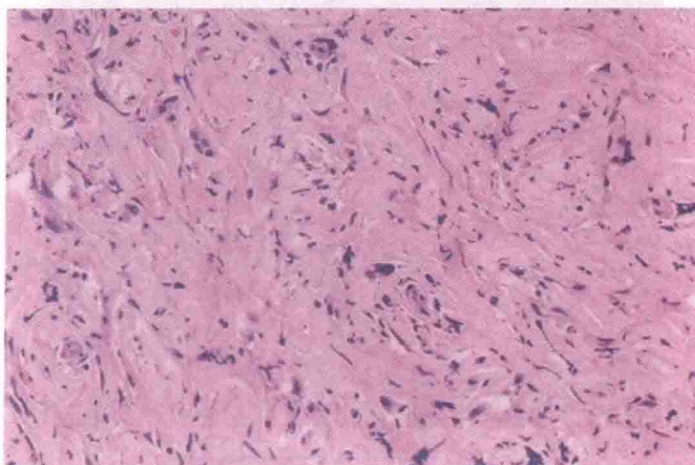


图 27-18 炎性假瘤(硬化型)
纤维组织增生伴纤维化及玻璃样变

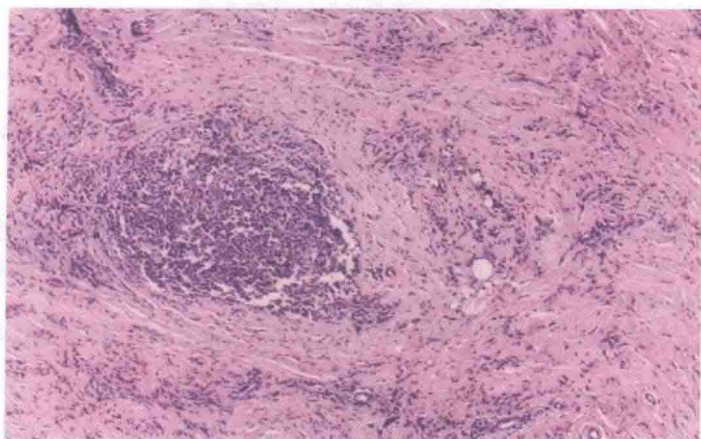


图 27-19 炎性假瘤(混合型)
纤维组织增生与慢性炎症细胞聚集相间

【鉴别诊断】淋巴细胞浸润型应注意与眶内淋巴组织反应性增生和高度分化的黏膜相关淋巴瘤相鉴别。近来有人报告眼眶炎性假瘤中可能存在 IgG4 相关性疾病。

(四) 眼眶内淋巴组织反应性增生及恶性淋巴瘤

1. 淋巴组织反应性增生(reactive lymphoid hyperplasia) 组织病理学特征是密集而成熟的单一性小淋巴细胞弥散浸润,中间夹杂有浆细胞和少数吞噬细胞,可见淋巴滤泡和 PAS 染色阳性的 Dutcher 小体,纤维基质较少,免疫组织化学染色显示淋巴细胞为多克隆性增生。

2. 非典型性淋巴组织增生 是指那些既非反应性增生,但在细胞形态上也不能明确为恶性的淋巴组织增生病变,免疫球蛋白检测其为多克隆性,免疫组化染色为单克隆增殖,基因分析可有基因重排现象。临床治疗上对激素不敏感。有人认为此类患者中约 1/3 可发展为恶性淋巴瘤,应引起注意。

3. 恶性淋巴瘤(malignant lymphoma) 可分为原发性及继发性,后者少见,为全身淋巴瘤在眼眶内的表现,多有全身淋巴瘤的病史。原发者多见,占眼眶肿瘤的 10%,可与眼球内及脑内淋巴瘤同在。临床上绝大多数发生于中老年患者,极少数发生于年轻人。

【诊断要点】镜下以黏膜相关淋巴组织淋巴瘤最常见(图 27-20),其次为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。Burkitt 淋巴瘤可以眶周脓肿的形式出现。T 细胞淋巴瘤少见,偶见浆细胞瘤,粒细胞肉瘤男略多于女,好发于亚裔和非洲裔年轻患者,中位年龄 7 岁。



图 27-20 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤
淋巴组织弥漫性增生,可见单核样及浆样分化,细胞体积呈小-中等大小

(刘红刚)

参考文献

1. 刘彤华. 诊断病理学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2013.
2. 陈杰. 病理标本的检查及取材规范. 北京:中国协和医科大学出版社,2012.
3. 陈杰,主编. 诊断免疫组织化学手册. 第1版. 北京:中国协和医科大学出版社,2014.
4. 中华医学会. 临床技术操作规范病理学分册. 北京:人民军医出版社,2004.
5. 张贤良,步宏,周桥. 实用组织病理学技术手册. 成都:成都科技大学出版社,1992.
6. 王德田,董建强. 实用现代病理学技术. 北京:中国协和医科大学出版社,2012.
7. 王伯沅. 病理学技术. 北京:人民卫生出版社,2009.
8. 刘红刚. 头颈部诊断病理学. 北京:人民卫生出版社,2012.
9. Fletcher CDM. 肿瘤组织病理学诊断. 第3版. 回允中,译. 北京:北京大学医学出版社,2009.
10. 王坚,朱雄增. 软组织肿瘤病理学. 北京:人民卫生出版社,2008.
11. 范钦和. 软组织病理学. 南昌:江西科学技术出版社,2003.
12. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders,2010.
13. Humphrey PA, Dehner LP, Pfeifer JD. The Washington Manual of Surgical Pathology. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins,2012.
14. Bancroft JD, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 5th ed. London: Churchill Livingstone,2002.
15. Dabbs DJ. Diagnostic Immunohistochemistry. 4th ed. Elsevier, Churchill Livingstone,2014.
16. Leonard DGB, Bagg A, Caliendo AM, et al. Molecular Pathology in Clinical Practice. New York: Springer-Verlag New York Inc., 2007.
17. Roulston JE, Bartlett JMS. Molecular Diagnosis of Cancer. 2nd ed. Humana Press Inc., 2004.
18. Robinson RA. Head and Neck Pathology. Lippincott Wilkins & Wilkins,2010.
19. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. AFIP Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structure, Series IV. Washington, D. C.: ARP Press,2004.
20. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. St. Louis: Mosby,2011.
21. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. Springer,2011.
22. Ioachim HL, Medeiros LJ. Ioachim's Lymph Node Pathology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins,2009.
23. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours. Lyon: IARC Press,2013.
24. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 6th ed. Elsevier Saunders,2014.

相关网站

www.nccn.org

www.cap.org

www.pathologyonlines.com

www.endometrium.org

www.nordiqc.org

中英文名词对照索引

2 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis 2) 554

A

AB 型胸腺瘤(type AB thymoma) 211

A 型胸腺瘤(type A thymoma) 211

阿米巴性肝脓肿(amebic abscess of the liver) 234

癌前病变(epithelial precursor lesion) 164

癌肉瘤(carcinosarcoma) 121, 364

癌在多形性腺瘤中(carcinoma ex pleomorphic adenoma) 105

鞍区颅咽管瘤(craniopharyngioma) 520

B

B1 型胸腺瘤(type B1 thymoma) 212

B2 型胸腺瘤(type B2 thymoma) 213

B3 型胸腺瘤(type B3 thymoma) 213

Barrett 食管(Barrett esophagus) 116

Brunn 巢(von Brunn nests) 315

B-细胞幼淋巴细胞白血病(B-prolymphocytic leukemia, B-PLL) 421

B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, B-ALL/LBL) 421

B 细胞淋巴瘤(B cell lymphoma) 156

白斑(leukoplakia) 90

白色海绵状斑痣(white sponge nevus) 93

瘢痕疙瘩(keloid) 541

伴淋巴样间质的微结节型胸腺瘤(micronodular thymoma with lymphoid stroma) 214

包括胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT) 374

鲍温病(Bowen disease) 544

贝赫切特病(Behcet disease) 531

被膜瘤(capsuloma) 306

鼻咽管囊肿(nasopalatine duct cyst) 107

鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤(sinonasal hemangiopericytoma) 154

鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) 155

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma) 159

鼻咽部血管纤维瘤(juvenile nasopharyngeal angiofibroma) 160

鼻咽乳头状腺癌(nasopharyngeal papillary adenocarcinoma) 160

鼻硬结症(rhinoscleroma) 144

边缘区 B 细胞淋巴瘤(marginal zone B-cell lymphoma) 220

边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma) 422

扁平苔藓(lichen planus) 90, 525

变性性关节病(degenerative joint disease) 500

变应性皮肤血管炎(allergic cutaneous vasculitis) 530

变应性真菌性鼻窦炎(allergic fungal sinusitis) 145

表皮样囊肿(epidermoid cyst) 539

表皮痣(epidermal nevus) 538

病毒性肝炎(viral hepatitis) 227

病理尸检(pathologic autopsy) 65

伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma) 427

不典型分枝杆菌病(atypical mycobacteriosis) 417

不典型类癌(atypical carcinoid) 191

不典型腺瘤(atypical adenoma) 276

部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole) 372

C

Castleman 病(Castleman disease, CD) 221, 419

肠病相关 T 细胞淋巴瘤(enteropathy-associated T-cell lymphoma) 429

肠结核(intestinal tuberculosis) 131, 137

肠型肺腺癌(enteric predominant adenocarcinoma) 189

肠型腺癌(intestinal type adenocarcinoma) 148

超急性排斥反应(humoral rejection) 239

成年型粒层细胞瘤(adult granulosa cell tumor, AGCT) 382

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma) 428

成熟性囊性畸胎瘤(mature cystic teratoma) 218

成牙骨质细胞瘤(cementoblastoma) 112

成釉细胞癌(ameloblastic carcinoma) 113

成釉细胞瘤(ameloblastoma) 108

成釉细胞纤维瘤(ameloblastic fibroma) 111

成釉细胞纤维牙本质瘤(ameloblastic fibrodentinoma) 111

充血性脾肿大(congestive splenomegaly) 435

虫媒病毒性脑炎(arboviral encephalitis) 507



穿刺尸检 (needle autopsy)	71
传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)	158, 414, 436
传染性软疣 (molluscum contagiosum)	522
垂体癌 (pituitary adenocarcinoma)	276
垂体卒中 (pituitary apoplexy)	274
垂体细胞瘤 (pituicytoma)	277
垂体腺瘤 (pituitary adenoma)	275
雌激素受体 (estrogen receptor, ER)	392
促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤 (desmoplastic small round cell tumor)	264
促纤维组织增生性间皮瘤 (desmoplastic mesothelioma)	225
猝死 (sudden death)	75
错构瘤 (hamartoma)	201

D

大 B 细胞淋巴瘤 (large B cell lymphoma)	425
大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa)	537
大细胞癌 (large cell carcinoma)	190
单纯糠疹 (pityriasis simplex)	526
单纯疱疹病毒性脑炎 (herpes simplex viral encephalitis)	506
单纯性雀斑样痣 (simple lentigo)	536
胆固醇性息肉 (cholesterol polyp)	249
导管扩张症 (duct ectasia)	408
导管内乳头状瘤 (intraductal papilloma)	410
导管内乳头状黏液肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasms)	257
导管腺癌 (duct adenocarcinoma)	328
导管原位癌 (ductal carcinoma <i>in situ</i> , DCIS)	404
低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤 (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP)	309
低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)	341
低级别上皮内瘤变 (low-grade intraepithelial neoplasia)	123
低级别子宫内间质肉瘤 (low-grade endometrial stromal sarcoma)	361
典型类癌 (typical carcinoid)	191
淀粉样变 (amyloidosis)	97, 163
耵聍腺癌 (ceruminous carcinoma)	551
耵聍腺腺瘤 (ceruminous adenoma)	550
动脉瘤 (aneurysm)	504

动脉瘤样骨囊肿 (aneurysmal bone cyst)	497
动脉粥样硬化 (atherosclerosis)	504
窦岸细胞血管瘤 (littoral cell angioma)	438
窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病 (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy)	418
毒性甲状腺肿 (toxic goiter)	280
多发性脂囊瘤 (steatocystoma multiplex)	540
多房囊性肾细胞癌 (multilocular cystic renal cell carcinoma)	295
多囊性间皮瘤 (polycystic mesothelioma)	263
多形红斑 (erythema multiforme)	526
多形性低度恶性腺癌 (pleomorphic low grade adenocarcinoma)	106
多形性横纹肌肉瘤 (pleomorphic rhabdomyosarcoma)	462
多形性黄色星形细胞瘤 (pleomorphic xanthoastrocytoma)	510
多形性腺瘤 (pleomorphic adenoma)	100, 198
多形性脂肪肉瘤 (pleomorphic liposarcoma)	458

E

恶性黑色素瘤 (malignant melanoma)	122, 335, 547
恶性间皮瘤 (malignant mesothelioma)	225, 264, 321
恶性浆液性肿瘤 (malignant serous tumor)	375
恶性淋巴瘤 (malignant lymphoma)	562
恶性米勒管混合瘤 (malignant mixed müllerian tumor, MMMT)	363
恶性黏液性肿瘤 (malignant mucinous tumor)	377
恶性潜能未定的平滑肌肿瘤 (smooth muscle tumors of uncertain malignant potential, STUMP)	360
恶性外周神经鞘膜瘤 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)	472, 520
恶性纤维组织细胞瘤 (malignant fibrous histiocytoma, MFH)	315, 454
儿童 EBV 阳性 T 细胞增生性疾病 (EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases of childhood)	431
耳前瘻管 (pre-auricular fistula)	549
耳息肉 (otic polyps)	550

F

发育不良痣 (dysplastic nevus)	547
法医尸检 (forensic autopsy)	65
反流性食管炎 (reflux esophagitis)	115
放射状瘢痕/复杂硬化性病变 (radial scar/complex sclerosing lesions)	411



- 放线菌病(actinomycosis) 96,182
- 非肠型腺癌(non-intestinal type adenocarcinoma) 149
- 非典型导管增生(atypical ductal hyperplasia, ADH) 407
- 非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH) 186
- 非典型小叶增生(atypical lobular hyperplasia, ALH) 407
- 非典型脂肪瘤(atypical lipomatous tumor) 456
- 非毒性甲状腺肿(non toxic goiter) 280
- 非骨化性纤维瘤(nonossifying fibroma) 496
- 非角化型鳞状细胞癌(non-keratinizing squamous cell carcinoma) 159
- 非浸润性尿路上皮肿瘤(non-invasive urothelial tumors) 308
- 非浸润性乳头状尿路上皮癌,低级别(non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade) 310
- 非浸润性乳头状尿路上皮癌,高级别(non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade) 311
- 非酒精性脂性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 234
- 非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) 174
- 非涎腺型腺癌(non-salivary type tumors) 148
- 肥大细胞增生症(mastocytosis) 446
- 肺癌(lung cancer) 183
- 肺部真菌病(fungal diseases of the lung) 180
- 肺尘埃沉着症(pneumoconiosis) 178
- 肺硅沉着病(silicosis) 178
- 肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH) 171
- 肺内胸腺瘤(intrapulmonary thymoma) 200
- 肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP) 172
- 肺泡微石症(pulmonary alveolar microlithiasis, PAM) 171
- 肺泡性腺瘤(alveolar adenoma) 197
- 肺石棉沉着症(asbestosis) 179
- 分化好的乳头状间皮瘤(well-differentiated papillary mesothelioma) 263
- 复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer) 91
- 副节瘤(tumors of paraganglia) 222
- 副脾(accessory spleen) 435
- 副神经节瘤(paraganglioma) 271,289
- 副银屑病(parapsoriasis) 525
- 副肿瘤天疱疮(paraneoplastic pemphigus) 529
- 富于细胞性平滑肌瘤(cellular leiomyoma) 357
- 腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei) 135,265

G

- 肝母细胞瘤(hepatoblastoma) 245
- 肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma) 244
- 肝糖原贮积症(glycogen storage disease) 237
- 肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma) 250
- 肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma) 242
- 肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma) 242
- 肝血吸虫病(schistosomiasis) 235
- 肝移植后排斥反应(allograft rejection after liver transplantation) 239
- 肝硬化(cirrhosis) 238
- 肝转移性肿瘤(metastatic tumors of liver) 246
- 杆菌性血管瘤病(bacillary angiomatosis) 439
- 肛管恶性黑色素瘤(anal melanoma) 141
- 高度恶性表面骨肉瘤(high-grade surface osteosarcoma) 489
- 高分化乳头状间皮瘤(well-differentiated papillary mesothelioma) 226
- 高分化脂肪肉瘤(well differentiated liposarcoma) 456
- 高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 341
- 高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia) 123
- 戈谢病(Gaucher disease) 238
- 根尖囊肿及残余囊肿(radicular cyst and residual cyst) 107
- 根尖周肉芽肿(periapical granuloma) 107
- 弓形体淋巴结炎(toxoplasma lymphadenitis) 417
- 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 341
- 宫颈微小浸润癌(microinvasive cervical cancer, MIC) 341
- 宫颈息肉(cervical polyp) 346
- 孤立性骨浆细胞瘤(solitary plasmacytoma of bone) 445
- 孤立性骨囊肿(solitary bone cyst) 498
- 孤立性髓外浆细胞瘤(solitary extramedullary plasmacytoma) 445
- 孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT) 202,224,449
- 骨的恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous



histiocytoma of bone, MFH) 492
 骨的良性纤维组织细胞瘤 (benign fibrous
 histiocytoma of bone) 491
 骨的纤维结构不良 (fibrous dysplasia of bone) 494
 骨化性纤维瘤 (ossifying fibroma) 108, 495
 骨巨细胞瘤 (giant cell tumor of bone, GCTB) 489
 骨膜骨肉瘤 (periosteal osteosarcoma) 488
 骨母细胞瘤 (osteoblastoma) 485
 骨旁骨肉瘤 (parosteal or juxtacortical
 osteosarcoma) 488
 骨肉瘤 (osteosarcoma) 314, 486
 骨软骨瘤 (osteochondroma) 476
 骨嗜酸性肉芽肿 (eosinophilic granuloma) 493
 骨髓异常增生综合征 (myelodysplastic syndrome,
 MDS) 442
 骨髓增生性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms,
 MPNs) 442
 骨纤维异常增殖症 (骨纤维结构不良) (fibrous
 dysplasia of bone) 108
 骨样骨瘤 (osteoid osteoma) 484
 骨质沉着性气管病 (tracheopathia osteoplastica) 171
 光泽苔藓 (lichen nitidus) 527
 过敏性紫癜 (allergic purpura) 530

H

HPV 相关癌 (HPV-related carcinoma) 160
 海绵状血管瘤 (cavernous haemangioma) 463
 含牙囊肿及萌出囊肿 (dentigerous cyst and eruption
 cyst) 107
 汗管瘤 (syringocystadenoma) 541
 黑色素瘤 (melanoma) 557
 黑色素细胞瘤 (melanocytoma) 558
 黑色素细胞痣 (melanocytic nevus) 536
 横纹肌瘤 (rhabdomyoma) 166, 208
 横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma) 314, 321, 461
 红斑 (erythroplakia) 91
 红斑狼疮 (lupus erythematosus) 524
 喉角化症 (keratosis of the larynx) 164
 喉囊肿 (cyst of the larynx) 162
 后肾腺瘤 (metanephric adenoma) 303
 呼吸上皮腺瘤样错构瘤 (respiratory epithelial
 adenomatoid hamartoma) 149
 呼吸性细支气管炎-间质性肺病 (respiratory
 bronchiolitis interstitial lung disease, RBILD) 175
 壶腹部癌 (ampullary carcinoma) 251

滑膜骨软骨瘤病 (synovial osteochondromatosis) 502
 滑膜腱鞘巨细胞瘤 (tenosynovial giant cell tumor) ... 454
 滑膜肉瘤 (synovial sarcoma) 167, 473
 化脓性脑膜炎 (purulent meningitis) 506
 化脓性肉芽肿 (pyogenic granuloma) 464, 546
 化生性癌 (metaplastic carcinoma) 364, 400
 坏疽性脓皮病 (gangrenous pyoderma) 530
 坏死松解性游走性红斑 (necrolytic migratory
 erythema) 534
 坏死性唾液腺化生 (necrotizing sialometaplasia) 98
 环状肉芽肿 (granuloma annulare) 532
 黄斑瘤 (xanthelasma) 555
 黄褐斑 (chloasma) 535
 黄瘤病 (xanthomatosis) 532
 黄色肉芽肿性前列腺炎 (xanthogranulomatous
 prostatitis) 322
 混合型原发性肝癌 (mixed primary carcinoma of
 liver) 245
 混合性牙瘤 (complex odontoma) 113
 获得性大疱性表皮松解症 (acquired epidermolysis
 bullosa) 529
 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 219, 431

J

肌上皮癌 (myoepithelial carcinoma) 105
 肌上皮瘤 (myoepithelioma) 100
 基底细胞癌 (basal cell carcinoma) 328, 545
 基底细胞腺瘤 (basal cell adenoma) 100
 基底细胞样癌 (basaloid carcinoma) 215
 基底细胞样鳞状细胞癌 (basaloid squamous cell
 carcinoma) 343
 基底细胞增生 (basal cell hypertrophy) 324
 基底样鳞状细胞癌 (basaloid squamous cell
 carcinoma) 160
 畸胎瘤肉瘤 (teratocarcinosarcoma) 156
 畸胎瘤 (teratoma) 318, 520
 急性白血病 (acute leukemia) 442
 急性败血症性脾炎 (acute septic splenitis) 436
 急性暴发性真菌性鼻窦炎 (acute fulminant fungal
 sinusitis) 145
 急性病毒性肝炎 (acute viral hepatitis) 227
 急性胆囊炎 (acute cholecystitis) 247
 急性发热性嗜中性皮病 (acute febrile neutrophilic
 dermatosis) 530
 急性间质性肺炎 (acute interstitial pneumonia,



- AIP) 176
- 急性阑尾炎 (acute appendicitis) 133
- 急性排斥反应 (acute rejection) 239
- 急性胰腺炎 (acute pancreatitis) 252
- 急性重型肝炎 (fulminant hepatitis) 228
- 棘层松解性鳞状细胞癌 (acantholytic squamous cell carcinoma) 165
- 棘球蚴病 (hydatid disease) 235
- 集合管癌 (carcinoma of the collecting ducts of Bellini) 298
- 脊索瘤 (chordoma) 277
- 家族性良性慢性天疱疮 (familial benign chronic pemphigus) 528
- 甲状旁腺癌 (parathyroid adenocarcinoma) 286
- 甲状旁腺不典型腺瘤 (atypical parathyroid adenoma) 286
- 甲状旁腺腺瘤 (parathyroid adenoma) 285
- 甲状旁腺增生 (parathyroid hyperplasia) 285
- 甲状舌管囊肿 (thyroglossal cyst) 99, 279
- 甲状腺滤泡癌 (thyroid follicular carcinoma) 282
- 甲状腺乳头状癌 (thyroid papillary carcinoma) 281
- 甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma) 284
- 甲状腺未分化癌 (thyroid undifferentiated carcinoma) 284
- 甲状腺腺瘤 (thyroid adenoma) 281
- 假囊肿 (pseudocyst) 260
- 假性湿疣 (pseudocondyloma) 538
- 尖锐湿疣 (condyloma acuminatum) 329, 331, 341, 548
- 间变型少突胶质细胞瘤 (anaplastic oligodendroglioma) 511
- 间变型少突星形细胞瘤 (anaplastic oligoastrocytoma) 512
- 间变型星形细胞瘤 (anaplastic astrocytoma) 509
- 间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma) 430
- 间叶性软骨肉瘤 (mesenchymal chondrosarcoma) 482
- 间质细胞瘤 (Leydig cell tumor) 319
- 间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 173
- 睑板腺囊肿 (chalazion) 555
- 睑腺炎 (hordeolum) 555
- 浆细胞骨髓瘤/多发性骨髓瘤 (plasma cell myeloma/multiple myeloma) 444
- 浆细胞瘤 (plasmacytoma) 445
- 浆液性囊腺瘤 (serous cystadenoma) 255, 375
- 浆液性腺癌 (serous adenocarcinoma) 355
- 交感神经系统肿瘤 (tumors of sympathetic nervous system) 222
- 交界性浆液性肿瘤 (borderline serous tumor) 375
- 交界性淋巴瘤 (borderline lymphomas) 427
- 交界性黏液性肿瘤 (borderline mucinous tumor) 377
- 胶质母细胞瘤 (glioblastoma) 509
- 角层下脓疱病 (subcorneal pustule dermatosis) 529
- 角化棘皮瘤 (keratoacanthoma) 545
- 角化棘皮瘤样癌 (keratoacanthoma-like carcinoma) 335
- 角化型鳞状细胞癌 (non-keratinizing squamous cell carcinoma) 160
- 接触性溃疡 (contact ulcer) 163
- 节细胞神经瘤 (ganglioneuroma) 270
- 节细胞神经母细胞瘤 (ganglioneuroblastoma) 271
- 节细胞性副神经节瘤 (gangliocytic paraganglioma, GP) 133
- 结肠黑变病 (melanosis coli, MC) 141
- 结核 (tuberculosis) 159, 316
- 结核病淋巴结炎 (tuberculosis) 416
- 结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis) 506
- 结核性前列腺炎 (tuberculous prostatitis) 322
- 结节病 (sarcoidosis) 179, 419
- 结节性红斑 (erythema nodosum) 531
- 结节性筋膜炎 (nodular fasciitis) 447
- 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) 431
- 结节性痒疹 (prurigo nodularis) 524
- 结节性再生性增生 (nodular regenerative hyperplasia) 241
- 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) 428
- 结外黏膜相关淋巴组织边缘区 B 细胞淋巴瘤 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue) 422
- 结直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC) 139
- 结直肠间叶组织肿瘤 (mesenchymal tumor of colorectum) 142
- 结直肠上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia of colon and rectum) 138
- 结直肠腺瘤 (colorectal adenoma) 137
- 浸润癌 (invasive carcinoma) 165
- 浸润性导管癌, 非特殊型 (invasive ductal carcinoma, no special type, IDC-NST) 396



浸润性鳞状细胞癌 (invasive squamous cell carcinoma) 343

浸润性黏液腺癌 (invasive mucinous adenocarcinoma) 189

浸润性尿路上皮癌 (infiltrating urothelial carcinoma) 306

浸润性微乳头状癌 (invasive micropapillary carcinoma) 400

浸润性小叶癌 (invasive lobular carcinoma, ILC) 397

经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphoma, CHL) 432

精原细胞瘤 (生殖细胞瘤) [seminoma (germinoma)] 217

颈静脉鼓室副神经节瘤 (jugulotympanic paraganglioma, glomus tympanicum tumor) 552

酒精性肝病 (alcoholic liver diseases) 233

酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis) 233

酒精性肝硬化 (alcoholic cirrhosis) 234

局限型滑膜腱鞘巨细胞瘤 (tenosynovial giant cell tumor, localized type) 454

局灶性结节性增生 (focal nodular hyperplasia) 240

巨幼细胞性贫血 (megaloblastic anemia) 441

K

Kaposi 肉瘤 (Kaposi sarcoma) 546

Kikuchi-Fujimoto 淋巴结炎 (Kikuchi-Fujimoto lymphoadenopathy) 417

Kimura 病 (Kimura disease) 417

卡波西肉瘤 (Kaposi sarcoma) 466

卡波西型血管内皮瘤 (Kaposiform haemangioendothelioma) 465

卡氏肺孢子菌肺炎 (pneumocystis pneumonia) 181

凯腊增生性红斑 (erythroplasia of Queyrat) 544

颗粒细胞瘤 (granular cell tumor) 95, 122, 276, 319

克罗恩病 (Crohn disease, CD) 131, 136

口腔黑斑 (oral melanoplakia) 91

口腔黏膜下纤维化 (oral submucous fibrosis) 92

狂犬病毒性脑炎 (rabies encephalitis) 506

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis) 135

L

阑尾腺癌 (adenocarcinoma of the appendix) 134

蓝痣 (blue nevus) 346, 537

朗格汉斯细胞肉瘤 (Langerhans sarcoma) 434

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell

histiocytosis) 108, 433, 542

朗格汉斯细胞组织细胞肿瘤 (tumors derived from Langerhans cells) 433

类癌 (典型与非典型类癌) [carcinoids (typical and atypical carcinoids)] 216

类白血病反应 (leukemoid reaction) 441

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis) 501

类风湿性淋巴结病 (rheumatoid lymphadenopathy) 419

类天疱疮 (pemphigoid) 528

类脂质蛋白沉积症 (lipoid proteinosis) 163

类脂质渐进性坏死 (necrobiosis lipoidica) 532

离心性环状红斑 (erythema annulare centrifugum) 526

粒层细胞瘤 (granulosa cell tumor) 382

良性间皮瘤 (benign mesothelioma) 321

良性淋巴管内 T 细胞聚集 (benign intralymphatic accumulation of lymphocytes) 162

良性黏膜类天疱疮 (benign mucous membrane pemphigoid) 93

良性黏液性肿瘤 (benign mucinous tumor) 377

良性前列腺增生 (benign prostatic hypertrophy) 322

良性幼年黑色素瘤 (benign juvenile melanoma) 536

两性母细胞瘤 (gynandroblastoma) 386

临床-病理讨论 (clinical-pathological conference, CPC) 82

淋巴管瘤 (lymphangioma) 96, 222, 465, 543

淋巴管平滑肌瘤病 (lymphangioleiomyomatosis) 203

淋巴浆细胞淋巴瘤 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL) 422

淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤 (nodal B-cell marginal zone lymphoma) 423

淋巴瘤样丘疹病 (lymphomatoid papulosis) 548

淋巴上皮癌 (lymphoepithelial carcinoma) 148

淋巴上皮瘤样癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma) 215, 343

淋巴上皮性唾液腺炎 (lymphoepithelial sialadenitis) 100

淋巴细胞性垂体炎 (lymphocytic hypophysitis) 274

淋巴细胞性甲状腺炎和桥本甲状腺炎 (lymphocytic thyroiditis and Hashimoto thyroiditis) 279

淋巴组织反应性增生 (reactive lymphoid hyperplasia) 161, 562

鳞状上皮化生 (squamous metaplasia) 325

鳞状上皮乳头状瘤 (squamous cell papilloma) 197



鳞状上皮移行细胞癌(squamotransitional cell carcinoma) 343

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma) 94, 147, 184, 214, 329, 334, 339, 546

鳞状细胞癌与腺鳞癌(squamous and adenosquamous carcinoma) 328

鳞状细胞乳头状瘤(squamous cell papilloma) 93, 146, 163

隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans) 451, 546

颅内出血和血肿(intracranial hemorrhage and hematoma) 505

颅内静脉窦血栓形成(thrombosis of intracranial venous sinus) 504

颅内转移瘤(intracranial metastatic tumor) 521

颅咽管瘤(craniopharyngioma) 150, 277

滤泡树突细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma) 434

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma) 423

滤泡增生(follicular hyperplasia) 435

卵巢甲状腺肿(struma ovarii) 389

卵巢类癌(carcinoid tumors) 389

卵黄囊瘤(yolk sac tumor) 218, 272, 317, 520

卵泡膜细胞瘤(thecoma) 384

M

麻风(leprosy) 416, 522

脉络丛肿瘤(choroid plexus tumor) 513

慢性鼻窦炎及鼻息肉(chronic sinusitis and nasal polyp) 143

慢性扁桃体炎(chronic tonsillitis) 158

慢性单纯性苔藓(lichen simplex chronicus) 331, 524

慢性胆囊炎(chronic cholecystitis) 248

慢性肝炎(chronic hepatitis) 229

慢性阑尾炎(chronic appendicitis) 134

慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML) 442

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) 421

慢性淋巴增生性疾病(chronic lymphoproliferative disease) 444

慢性排斥反应(chronic rejection) 239

慢性盘状红斑狼疮(chronic discoid lupus erythematosus) 90

慢性前列腺炎(chronic prostatitis) 322

慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis) 122

慢性侵袭性真菌性鼻窦炎(chronic invasive fungal sinusitis) 145

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis) 122

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis) 253

慢性硬化性唾液腺炎(chronic sclerosing sialadenitis) 99

慢性原发性骨髓纤维化(chronic primary myelofibrosis) 442

慢性阻塞性唾液腺炎(chronic obstructive parotitis) 99

猫抓病(Cat-scratch disease) 415

毛发红糠疹(pityriasis rubra pilaris) 526

毛发上皮瘤(trichoepithelioma) 540

毛霉菌病(mucormycosis) 181

毛母质瘤(pilomatricoma) 542

毛细胞型星形细胞瘤(pilocytic astrocytoma) 510

毛细血管瘤(capillary haemangioma) 463

毛状息肉(hairy polyp) 159

玫瑰糠疹(pityriasis rosea) 526

梅毒(syphilis) 158, 548

梅毒淋巴结炎(syphilitic lymphadenitis) 416

蒙古斑(Mongolian spot) 535

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma) 130

弥漫型滑膜腱鞘巨细胞瘤(tenosynovial giant cell tumor, diffuse type) 454

弥漫型星形细胞瘤(diffusely infiltrating astrocytoma) 507

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型(diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified) 425

免疫球蛋白沉积病(immunoglobulin deposition disease) 445

免疫缺陷相关的淋巴组织增生性疾病(immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders) 433

免疫细胞化学(immunocytochemistry) 13

免疫荧光(immunofluorescence) 13

免疫组织化学(immunohistochemistry) 13

幕上原始神经外胚层肿瘤(supratentorial primitive neuroectodermal tumor, PNET) 515

N

囊内乳头状癌(intracystic papillary carcinoma,



IPC) 405
 囊腺癌(cystic adenocarcinoma) 104
 囊腺瘤(cystadenoma) 102
 囊性成熟性畸胎瘤(mature cystic teratomas) 388
 囊性膀胱炎(cystitis cystica) 315
 囊肿(cysts) 435
 囊肿(非胸腺性)(cysts other than thymic) 208
 脑出血(intracerebral haemorrhage, ICH) 505
 脑膜及脑膜脑膨出(meningocele and meningoencephalocele) 150
 脑膜瘤(meningiomas) 203, 516
 脑脓肿(abscess of brain) 506
 脑缺血和脑梗死(cerebral ischemia and cerebral infarction) 505
 脑血管畸形(intracranial vascular malformations) 504
 内耳内淋巴囊肿瘤(endolymphatic sar tumor) 553
 内翻性乳头状瘤(inverted papilloma) 146, 308
 内胚窦瘤(endodermal sinus tumor) 386
 黏膜内癌(intramucosal carcinoma) 123
 黏液癌(mucinous carcinoma) 399
 黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma) 103, 194, 216
 黏液囊肿及舌下囊肿(mucocele and ranula) 98
 黏液水肿性苔藓(lichen myxedermatosis) 532
 黏液腺腺瘤(mucous gland adenoma) 197
 黏液性管状和梭形细胞癌(mucinous tubular and spindle cell carcinoma) 299
 黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasms) 255
 黏液性腺癌(mucinous adenocarcinoma) 355
 黏液样/圆细胞脂肪肉瘤(myxoid/round cell liposarcoma) 458
 黏液样平滑肌瘤(myxoid leiomyoma) 358
 念珠菌病(candidiasis) 91
 尿路上皮癌(urothelial cell carcinoma) 328
 尿路上皮乳头状瘤(urothelial papilloma) 308
 尿路上皮异型增生(urothelial dysplasia) 312
 尿路上皮原位癌(urothelial carcinoma *in situ*, CIS) 311
 尿路上皮增生(urothelial hyperplasia) 312
 脓胸相关性大B细胞淋巴瘤(pyothorax-associated large B-cell lymphoma, PAL) 223

P

Paget 病(Paget disease) 335
 Peutz-Jeghers 综合征(Peutz-Jeghers

syndrome) 132, 139
 泡状棘球蚴病(echinococcus alveolaris) 237
 疱疹样皮炎(dermatitis herpetiformis) 528
 疱疹样天疱疮(pemphigus herpetiformis) 528
 胚胎性癌(embryonal carcinoma) 218, 317, 387, 520
 胚胎性横纹肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma) 461
 佩吉特病(Paget disease) 394
 皮肤病性淋巴结炎(dermatopathic lymphadenitis) 420
 皮肤卟啉病(cutaneous porphyria) 533
 皮肤淀粉样变病(cutaneous amyloidosis) 533
 皮肤结节病(sarcoidosis of skin) 531
 皮肤平滑肌瘤(cutaneous leiomyoma) 542
 皮肤纤维瘤(dermatofibroma) 541
 皮炎(dermatomyositis) 524
 皮角(cutaneous horn) 541
 皮样和表皮样囊肿(dermoid and epidermoid cyst) 98
 皮脂腺癌(sebaceous adenocarcinoma) 555
 皮脂腺痣(nevus sebaceus) 540
 皮质旁(骨膜性)软骨肉瘤(juxtacortical chondrosarcoma/perosteal chondrosarcoma) 482
 脾边缘区B细胞淋巴瘤(splenic B-cell marginal zone lymphoma) 422
 脾功能亢进(hypersplenism) 435
 平滑肌瘤(leiomyoma) 203, 313, 357, 459
 平滑肌瘤病(leiomyomatosis) 203
 平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma) 313, 359, 459
 葡萄簇样横纹肌肉瘤(botryoid rhabdomyosarcoma) 462
 葡萄胎(hydatidiform mole) 371
 葡萄状肉瘤(sarcoma botryoides) 340
 普通型导管增生(usual ductal hyperplasia, UDH) 407
 普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP) 173

Q

前列腺尿道息肉(prostatic urethral polyp) 324
 前列腺上皮内瘤变(prostatic intraepithelial neoplasm, PIN) 325
 前列腺萎缩性病变(prostatic atrophic lesion) 323
 前列腺腺癌(prostatic adenocarcinoma) 326
 前列腺硬化性腺病(prostatic sclerosing adenosis) 324
 前庭神经鞘细胞瘤(vestibular Schwannoma) 554
 浅表脂肪瘤样痣(nevus lipomatosus superficialis) 546
 丘疹性荨麻疹(papular urticaria) 523



曲菌病 (aspergillosis) 181
去分化性软骨肉瘤 (dedifferentiated
chondrosarcoma) 482
去分化脂肪肉瘤 (dedifferentiated liposarcoma) 457
雀斑 (lentigo) 534

R

Rasmussen 脑炎 (Rasmussen cerebritis) 507
Rathke 裂囊肿 (Rathke cleft cyst) 274
Riedel 甲状腺炎 (Riedel thyroiditis) 280
Riehl 黑变病 (Riehl melanosis) 535
日光性角化病 (solar keratosis) 543
绒癌 (choriocarcinoma) 520
绒毛膜癌 (choriocarcinoma) 373
溶血性贫血 (hemolytic anemia) 435
肉瘤 (sarcoma) 167
肉瘤样癌 (sarcomatoid carcinoma) 191, 215
肉瘤样型 (sarcomatoid type) 225
肉芽肿性唇炎 (cheilitis granulomatosa) 93
肉芽肿性炎 (granulomatous inflammation) 436
乳头型颅咽管瘤 (papillary craniopharyngioma) 521
乳头状瘤 (papilloma) 197, 333
乳头状肾细胞癌 (papillary renal cell carcinoma) 296
乳头状腺瘤 (papillary adenoma) 197
软骨瘤 (chondroma) 477
软骨母细胞瘤 (chondroblastoma) 479
软骨黏液样纤维瘤 (chondromyxoid fibroma,
CMF) 480
软骨肉瘤 (chondrosarcoma, CS) 167, 481
软骨样汗腺瘤 (cartilage-like spiroma) 550
软纤维瘤 (soft fibroma) 541

S

Schneiderian 乳头状瘤 (Schneiderian papilloma) 146
腮腺炎性睾丸炎 (mumps orchitis) 316
鳃裂瘻管 (branchial cleft fistula) 549
鳃裂囊肿 (branchial cleft cyst) 98, 549
色素性毛表皮痣 (pigmented hairy epidermal
nevus) 536
色素性紫癜性皮肤病 (pigmentary purpuric
dermatosis) 531
上皮肌上皮癌 (epi-myoepithelial carcinoma) 103
上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia, IN) 117, 123
上皮样平滑肌瘤 (epithelioid leiomyoma) 358
上皮样肉瘤 (epithelioid sarcoma) 474

上皮样型 (epithelioid type) 225
上皮样血管内皮瘤 (epithelioid
haemangioendothelioma) 467
上皮样滋养细胞肿瘤 (epithelioid trophoblastic
tumor, ETT) 374
少突胶质细胞瘤 (oligodendroglioma) 511
少突星形细胞瘤 (oligoastrocytoma) 512
少突星形细胞瘤 (oligoastrocytoma tumor) 512
舍格伦综合征 (Sjögren syndrome) 100
深部血管黏液瘤 (deep angiomyxoma) 337
神经节瘤 (ganglioneuroma) 290
神经节细胞瘤 (gangliocytoma) 276
神经母细胞瘤 (neuroblastoma) 269, 290
神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma) 328
神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm) 126, 251
神经鞘瘤 (Schwannoma) 222, 470, 519, 542
神经系统感染性疾病 (infections of the nervous
system) 506
神经纤维瘤 (neurofibroma) 471, 519
神经源性肿瘤 (neurogenic tumors) 222
肾结核 (tuberculosis of the kidney) 292
肾母细胞瘤 (nephroblastoma) 300
肾上腺囊肿 (adrenal cyst) 291
肾上腺皮质结节状增生 (adrenocortical nodular
hyperplasia) 287
肾上腺皮质腺瘤 (adrenal cortical adenoma) 287
肾髓质癌 (renal medullary carcinoma) 299
肾细胞癌 (renal cell carcinoma) 292
肾盂尿路上皮癌 (urothelial carcinoma of the renal
pelvis) 300
生乳头状汗腺囊腺瘤 (syringocystadenoma
papilloma) 551
生殖细胞瘤 (germinoma) 520
生殖细胞肿瘤 (germ cell tumor) 271, 278, 520
声带息肉 (vocal polyp) 162
声带小结 (vocal nodule) 162
尸体解剖 (autopsy) 65
湿疣状癌 (warty carcinoma) 335, 343
湿疹 (eczema) 523
十二指肠腺腺瘤 (adenoma of duodenal gland) 132
实性-假乳头瘤 (solid pseudopapillary tumor) 257
食管鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma) 117
食管平滑肌瘤 (leiomyoma of esophagus) 121
食管神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm of
esophagus) 120



食管胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor of esophagus) 122
 食管腺癌(adenocarcinoma of esophagus) 119
 食管腺鳞癌(adenosquamous carcinoma of esophagus) 120
 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb) 558
 室管膜瘤(ependymoma) 512
 室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant cell astrocytoma) 511
 嗜酸细胞病(oncocytosis) 302
 嗜酸细胞瘤(oncocytoma) 101, 302
 嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic enteritis) 130
 嗜酸性淋巴肉芽肿(eosinophilic lymphogranuloma) ... 97
 嗜酸性血管中心性纤维化(eosinophilic angiocentric fibrosis) 154
 输卵管癌(carcinoma of the fallopian tube) 370
 输卵管异位妊娠(tubal pregnancy) 368
 双向型(biphasic type) 225
 髓母细胞瘤(medulloblastoma) 514
 髓脂肪瘤(myelolipoma) 266
 梭形细胞癌(spindle cell carcinoma) 165
 梭形细胞鳞状细胞癌(spindle cell squamous cell carcinoma) 343
 梭形细胞型横纹肌肉瘤(spindle cell rhabdomyosarcoma) 462

T

T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, T-ALL/LBL) 420
 T 淋巴母细胞淋巴瘤(T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 220
 T 细胞幼淋巴细胞白血病(T-prolymphocytic leukemia, T-PLL) 427
 太田痣(nevus of Ota) 535
 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma) 424
 特发性腹膜后纤维化(idiopathic retroperitoneal fibrosis) 268
 特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonitis, IIP) 173
 天疱疮(pemphigus) 92, 527
 痛风(urthritis) 534
 透明细胞癌(clear cell carcinoma) 356
 透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma) 293
 透明细胞性软骨肉瘤(clear cell chondrosarcoma) ... 483

透明细胞肿瘤(clear cell tumor) 202, 379
 脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonia, DIP) 174
 唾液腺导管癌(salivary duct carcinoma) 104

W

Waldenstrom 巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM) 422, 445
 Warthin 瘤(Warthin tumor) 101
 Wegener 肉芽肿(Wegener granuloma) 169
 Wegener 肉芽肿病(Wegener granulomatosis) 144
 Wilms 瘤(Wilms tumor) 300
 外生性乳头状瘤(exophytic papilloma) 146
 外阴上皮内肿瘤(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 333
 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特殊型(peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified) 430
 完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole) 371
 微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 188
 微乳头为主型腺癌(micropapillary predominant adenocarcinoma) 189
 未成熟性畸胎瘤(immature teratomas) 218, 388
 未分化/不能分类的肉瘤(undifferentiated/unclassified sarcoma) 454
 未分化子宫内膜肉瘤(undifferentiated endometrial sarcoma, UES) 362
 未分化子宫肉瘤(undifferentiated uterine sarcoma) 362
 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST) ... 128
 胃底腺息肉(fundic gland polyps) 124
 胃黄斑瘤(xanthelasma of gastric) 130
 胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia) 123
 胃黏膜相关淋巴组织边缘区细胞淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma) 129
 胃腺癌(adenocarcinoma of gastric) 124
 胃腺瘤(adenoma of gastric) 124
 无性细胞瘤(dysgerminoma) 385

X

系统性肥大细胞增生症(systemic mastocytosis) 438
 细粒棘球蚴病(echinococcus granulosus) 235
 细针穿刺(fine needle aspiration, FNA) 45
 先天性巨结肠(congenital megacolon, ...)



Hirschsprung disease) 135

先天性囊性腺瘤样畸形 (congenital cystic adenomatoid malformation of lung, CCAM) 168

先天性色素痣 (congenital melanocytic nevus) 536

先天性支气管扩张 (congenital bronchiectasis) 168

纤维瘤 (fibroma) 383

纤维瘤-卵泡膜细胞瘤 (tumor of thecoma/fibroma) 320

纤维瘤病 (fibromatosis) 267, 448

纤维肉瘤 (fibrosarcoma) 452

纤维上皮息肉 (fibroepithelial polyp) 96, 336

纤维腺瘤 (fibroadenoma) 409

纤维组织细胞瘤 (fibrohistiocytic tumor) 453

涎腺始基瘤 (salivary gland anlage tumor) 159

涎腺型癌 (salivary type carcinoma) 160

涎腺型肿瘤 (salivary type tumors) 148

嫌色性肾细胞癌 (chromophobe renal cell carcinoma) 297

线状苔藓 (lichen striatus) 526

腺癌 (adenocarcinoma) 186

腺鳞癌 (adenosquamous carcinoma) 191

腺瘤样瘤 (adenomatoid tumor) 320

腺泡细胞癌 (acinar cell carcinoma) 102, 259

腺泡状横纹肌肉瘤 (alveolar rhabdomyosarcoma) 462

腺肉瘤 (adenosarcoma) 362

腺性膀胱炎 (cystitis glandularis) 315

腺性乳头状瘤 (glandular papilloma) 197

腺样囊性癌 (adenoid cystic carcinoma) 103, 194

小肠神经内分泌肿瘤 (intestinal neuroendocrine neoplasm) 133

小管癌 (tubular carcinoma) 398

小细胞癌 (small cell carcinoma) 185

小细胞神经内分泌癌和大细胞神经内分泌癌 (small cell and large cell neuroendocrine carcinoma) 216

小叶瘤变 (lobular neoplasia) 406

小叶原位癌 (lobular carcinoma *in situ*, LCIS) 406

心包囊肿 (pericardial cyst) 207

心脏黏液瘤 (cardiac myxoma) 207

性病性淋巴肉芽肿 (lymphogranuloma venereum) 415

胸腺癌 (thymic carcinoma) 214

胸腺瘤 (thymoma) 210

胸腺囊肿 (thymic cyst) 209

胸腺神经内分泌肿瘤 (thymic neuroendocrine tumors) 216

嗅神经母细胞瘤 (olfactory neuroblastoma) 150

虚拟尸检 (virtual autopsy, virtopsy) 71

血管肌成纤维细胞瘤 (angiomyofibroblastoma) 337

血管畸形 (vascular malformation) 95

血管扩张型骨肉瘤 (telangiectatic osteosarcoma) 488

血管瘤 (hemangioma) 222, 438

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T cell lymphoma) 428

血管平滑肌瘤 (angioleiomyoma) 469

血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML) 304

血管球瘤 (glomus tumors) 543, 468

血管肉瘤 (angiosarcoma) 438, 467

血管肉瘤 (hemangiosarcoma) 543

血管外皮细胞瘤 (hemangiopericytoma) 543

血管网织细胞瘤 (haemangioblastoma) 519

血管肿瘤 (vascular tumors) 438

血小板减少性紫癜 (thrombocytopenic purpura) 435

寻常疣 (verruca vulgaris) 522

荨麻疹 (urticaria) 523

荨麻疹性血管炎 (urticarial vasculitis) 530

蕈样肉芽肿 (granuloma fungoides) 547

Y

牙本质生成性影细胞瘤 (dentinogenic ghost cell tumor) 111

牙瘤 (odontoma) 113

牙龈瘤 (epulis) 96

牙源性钙化囊性瘤 (calcifying cystic odontogenic tumor) 111

牙源性角化囊性瘤 (keratocystic odontogenic tumor) 110

牙源性黏液瘤 (odontogenic myxoma) 112

牙源性腺样瘤 (adenomatoid odontogenic tumor) 109

牙源性影细胞瘤 (odontogenic ghost cell carcinoma) 111

亚急性阑尾炎 (subacute appendicitis) 134

炎性肌成纤维细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor) 154, 167, 201, 450

炎性假瘤 (inflammatory pseudotumor) 169, 439

炎症性癌 (inflammatory carcinoma) 401

炎症性恶性纤维组织细胞瘤 (inflammatory malignant fibrous histiocytoma) 269

沿肺泡壁生长为主型腺癌 (lepidic predominant adenocarcinoma, LPA) 188

眼眶假瘤 (orbital pseudotumor) 560



- 药疹 (drug eruption) 523
- 叶状肿瘤 (phylloides tumor, PT) 410
- 医疗纠纷 (medical tangle) 77
- 胰母细胞瘤 (pancreatoblastoma) 260
- 胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma) ... 258
- 胰腺神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor of the
pancreas) 261
- 胰腺异位 (ectopic pancreas) 122
- 异位垂体腺瘤 (ectopic pituitary adenoma) 150
- 异位中枢神经系统组织 (ectopic central nervous
system tissue) 149
- 抑制性死亡 (inhibition death) 76
- 翼状胬肉 (pterygium) 556
- 阴道腺病 (vaginal adenositis) 338
- 阴茎上皮内瘤变 (penile intraepithelial neoplasia) ... 329
- 阴茎珍珠状丘疹病 (pearly penile papules) 538
- 银屑病 (psoriasis) 525
- 隐球菌病 (cryptococcus) 181
- 隐源性机化性肺炎 (cryptogenic organizing
pneumonia, COP) 176
- 印戒细胞癌 (signet-ring cell carcinoma) 126
- 硬化萎缩性苔藓 (lichen sclerosis et atrophicus) 527
- 硬化性苔藓 (lichen sclerosus) 332
- 硬化性腺病 (sclerosing adenositis) 411
- 硬化性血管瘤 (so-called sclerosing hemangioma) 198
- 硬皮病 (scleroderma) 525
- 硬肿病 (scleredema) 534
- 疣状癌 (verrucous carcinoma) 95, 334, 343
- 疣状黄瘤 (verruciform xanthoma) 97
- 幼年型粒层细胞瘤 (juvenile granulosa cell tumor,
JGCT) 382
- 幼年性黄色肉芽肿 (juvenile xanthogranuloma) 533
- 幼年性息肉 (juvenile polyps) 139
- 原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis,
PBC) 231
- 原发性脑膜瘤 (primary meningioma) 150
- 原发性渗出性淋巴瘤 (primary effusion lymphoma,
PEL) 224
- 原发性血小板增多症 (essential
thrombocythaemia) 442
- 原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing
cholangitis, PSC) 232
- 原发性纵隔大 B 细胞性淋巴瘤 (primary
mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBCL) 218
- 原位癌 (carcinoma *in situ*) 94
- 原位腺癌 (adenocarcinoma *in situ*, AIS) 187, 345
- 圆形细胞骨肉瘤 (round cell osteosarcoma) 488
- 圆柱瘤 (cylindroma) 551
- 孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 392
- Z**
- 再生障碍性贫血 (aplastic anemia) 440
- 早期浸润癌 (early state in carcinoma) 165
- 造釉细胞型颅咽管瘤 (ameloblastic
craniopharyngioma) 520
- 增生性肌炎 (proliferative myositis) 448
- 增生性息肉 (hyperplastic polyp) 124
- 真菌球 (fungus ball) 145
- 真菌性鼻窦炎 (fungal sinusitis) 144
- 真菌性感染 (fungal infection) 506
- 真性红细胞增多症 (polycythemia vera) 442
- 支持-间质细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor,
SLCT) 381
- 支持细胞瘤 (Sertoli cell tumor) 319
- 支气管肺隔离症 (bronchopulmonary
sequestration) 168
- 支气管结石 (broncholithiasis) 171
- 支气管源性囊肿 (bronchogenic cysts) 168
- 脂肪肝 (fatty liver, steatosis) 233
- 脂肪坏死 (fat necrosis) 408
- 脂肪瘤 (lipoma) 455, 546
- 脂肪平滑肌瘤 (lipoleiomyoma) 358
- 脂肪肉瘤 (liposarcoma) 266
- 指状突树突细胞肉瘤 (interdigitating dendritic
cell sarcoma) 434
- 痔 (hemorrhoids) 141
- 中耳胆固醇性肉芽肿 (cholesterol granuloma
of middle ear) 553
- 中耳脂瘤 (cholesteatoma of middle ear) 552
- 中耳侵袭性乳头状肿瘤 (aggressive papillary
tumor of middle ear) 552
- 中耳神经内分泌腺瘤 (neuroendocrine tumor
of middle ear) 551
- 中枢神经细胞瘤 (central neurocytoma) 515
- 中线癌 (NUT midline carcinoma, NMC) 148
- 重链病 (heavy chain disease) 445
- 周围型肺泡腔充填式生长的鳞状细胞癌
(alveolar space-filling type of peripheral
squamous carcinoma) 185
- 猪囊尾蚴病 (cysticercosis) 506



- 柱状细胞型或嗜酸性细胞型乳头状瘤 (cylindrical cell or oncocytic papilloma) 146
- 子宫内膜癌 (endometrial carcinoma) 353
- 子宫内膜非典型息肉样腺肌瘤 (atypical polypoid adenomyoma, APA) 351
- 子宫内膜间质结节 (endometrial stromal nodule, ESN) 361
- 子宫内膜间质肿瘤 (endometrial stromal tumors, ESTs) 361
- 子宫内膜上皮内癌 (endometrial intraepithelial carcinoma, EIC) 352
- 子宫内膜息肉 (endometrial polyp) 350
- 子宫内膜腺体异型增生 (endometrial glandular dysplasia, EmGD) 352
- 子宫内膜样腺癌 (endometrial adenocarcinoma) 354
- 子宫内膜样肿瘤 (endometrioid tumor) 378
- 子宫内膜异位症 (endometriosis) 168, 339
- 自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis) 230
- 自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis) 254
- 纵隔灰区淋巴瘤 (mediastinal gray zone lymphoma) 220
- 纵隔囊肿 (cysts of the mediastinum) 208
- 纵隔生殖细胞肿瘤 (germ cell tumors of the mediastinum) 217
- 棕色瘤 (brown tumor) 499
- 组合性牙瘤 (compound odontoma) 113
- 组织细胞肉瘤 (histiocytic sarcoma) 433