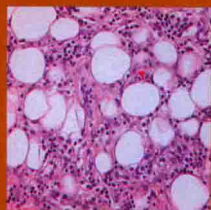
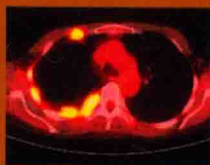
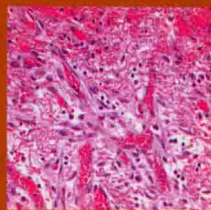
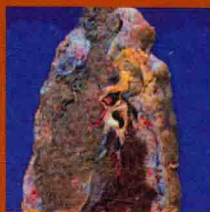
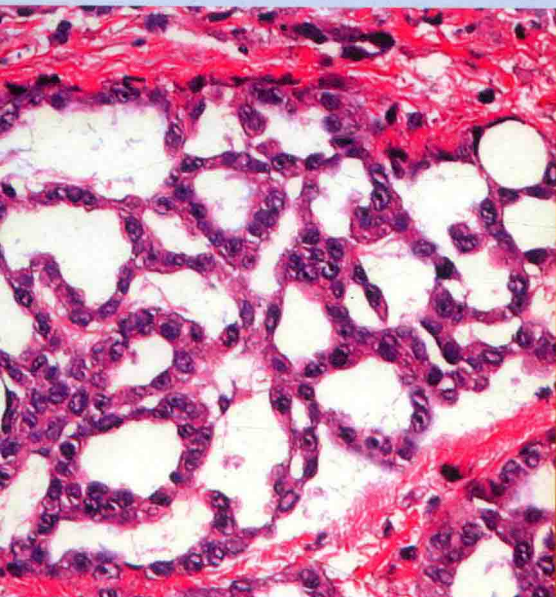


间皮瘤外科病理新进展

ADVANCES IN SURGICAL PATHOLOGY MESOTHELIOMA

主编 Richard L. Attanoos
Timothy C. Allen

主译 余英豪 刘 伟



人民卫生出版社

间皮瘤外科病理 新进展

Advances in Surgical Pathology
Mesothelioma

主 编 Richard L. Attanoos
Timothy C. Allen

主 译 余英豪 刘 伟

译(校)者(按姓氏笔画排序)

丁 然 中国人民解放军第三零九医院病理科
王 丽 福建省人民医院病理科
叶显宗 中国人民解放军福州总医院病理科
刘 伟 中国人民解放军福州总医院病理科
李慧明 江西省萍乡市人民医院病理科
余英豪 中国人民解放军福州总医院病理科
陈 瑚 福建医科大学附属协和医院病理科
姚梅宏 福建医科大学附属协和医院病理科
黄 倩 中国人民解放军福州总医院肿瘤科

人民卫生出版社

Richard L. Attanoos, etc: Advances in Surgical Pathology: Mesothelioma, ISBN: 978-1-60831-618-2

© 2014 by Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Simplified Chinese translation published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA

Not for resale outside People's Republic of China (including not for resale in the Special Administrative Region of Hong Kong and Macau, and Taiwan.)

本书限在中华人民共和国境内（不包括香港、澳门特别行政区及台湾）销售。

本书贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签，无标签者不得销售。

本书提供的药物的适应证、副作用和剂量疗程，可能根据实际情况进行调整。读者须阅读药品包括盒内的使用说明书，并遵照医嘱使用。本书的作者、编辑、出版者或发行者对因使用本书信息所造成的错误、疏忽或任何后果不承担责任，对出版物的内容不做明示的或隐含的保证。作者、编辑、出版者或发行者对由本书引起的任何人身伤害或财产损失不承担任何责任。

图书在版编目(CIP)数据

间皮瘤外科病理新进展/(英)理查德·L·阿塔诺斯(Richard L. Attanoos)主编;余英豪,刘伟主译.
—北京:人民卫生出版社,2017
ISBN 978-7-117-24509-8

I. ①间… II. ①理… ②余… ③刘… III. ①间皮瘤-病理学 IV. ①R730.262

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 100105 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康， 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有，侵权必究！

间皮瘤外科病理新进展

主 译：余英豪 刘 伟

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：北京画中画印刷有限公司

经 销：新华书店

开 本：710×1000 1/16 印张：13

字 数：270 千字

版 次：2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-24509-8/R · 24510

定 价：99.00 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)

系列丛书简介

当今,临床医师对病理医师的期望值越来越高,这与数年前已大不相同。除了病理学自身理论知识和新技术的快速发展外,近年来还出现了对传统病理学实践有重大影响的一些新趋势,如更加专业的多学科治疗模式,以分子靶向为代表的个体化治疗,以及新的影像学技术,如显微内镜技术、分子影像学技术及多模态诊疗影像技术等。因此,病理医师要想更好地承担患者治疗组成员的角色,不仅要掌握传统的病理学的知识,同时更要懂得最新的技术方法,如分子检测等。此外,经培训合格后的病理医师还要参加很多资格认证考试,这些都要求他们不断掌握病理学的最新进展。

在这套关于“外科病理新进展”的系列丛书中,每一分册都聚焦于病理学的一个特定主题,涉及理论知识、技术操作以及病理学和临床医学发展趋势等的最新进展。每一本书都附有一个完全在线版的文本和图片库。该系列丛书不仅有助于病理医师了解学科的最新进展,而且还强调了这些不断推陈出新的病理学技术操作在 21 世纪中的新应用。作为更专业化的多学科治疗组中的成员,病理医师应该不断学习,懂得怎样应用新的病理理论来协助制订患者个体化的治疗方案。

系列丛书的每一册内容都大致分成以下部分:①概述——疾病概况,包括流行病学等的最新进展,使病理医师对该疾病有了总体认识,为后面特定章节的叙述打下基础。②组织病理学——介绍组织病理学特征特别是需要及时更新的内容,如近期关于病理学分类的具体描述和修订等。本书所附的组织病理图片能帮助病理医师很好地理解和认识这些修订。③影像学——概述影像学技术对组织病理诊断及其病理学技术操作的作用,如应用敏感性更高的高分辨率 CT 进行肺间质性疾病的诊断,应用多模态诊疗技术而非传统的组织病理学方法进行肺癌的诊断和治疗,同时强调进行影像学图像和病理图像的相互对照。④分子病理学——综述并介绍特异性分子病理学的最新进展,以帮助临床对特定疾病进行分子诊断和分子靶向治疗。如通过鉴定特异的融合基因来诊断滑膜肉瘤,通过检测肺腺癌中特异性 EGFR 突变并采用相应的 EGFR 拮抗剂进行肺癌的靶向治疗。⑤在涉及癌症(肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等)的分册中增加了癌前病变和浸润前病变章节,这些章节都侧重展示了组织病理图像和分期,特别强调了新的分期系统,并对分期中的具体问题进行了说明。

毫无疑问,这套丛书不仅会对病理医师在现代背景下的日常医疗工作提供重要帮助,而且还能为针对患者治疗和临床医师的沟通交流奠定基础。系列丛书所提供

的最新知识,对病理医师参加日常医疗实践、资格认证和考核而言也都是不可缺少的。因此,本系列丛书对于不同层次的病理医师来说都是一套非常有益的资料,能够帮助他们掌握本专业的最新知识、获得资格认证、进行团队培训等,就后者而言,该丛书还可作为病理学科培训的重要教科书。

编者名录

Timothy Craig Allen, MD, JD

Professor of Pathology
Chairman, Department of Pathology
The University of Texas Health Science Center at Tyler
Tyler, Texas

Richard L. Attanoos, MBBS, FRCPath

Consultant Pathologist
Department of Pathology
University Hospital Llandough
APC (Pathology) Ltd
Cardiff, Wales, United Kingdom

Alain C. Borczuk, MD

Professor of Clinical Pathology
Columbia University Medical Center
New York, New York

Allen R. Gibbs, MBChB, FRCPath

Consultant Pathologist
Department of Cellular Pathology
University Hospital Llandough
Penarth, United Kingdom

Jason Lester, MRCP, FRCR

Consultant Oncologist
Velindre Cancer Centre
Cardiff, Wales, United Kingdom

前言

弥漫性恶性间皮瘤罕见,而酷似弥漫性恶性间皮瘤的原发及转移性肿瘤累及浆膜比真正的弥漫性恶性间皮瘤要常见得多。此外,弥漫性恶性间皮瘤的多种组织学表现不仅酷似其他原发或转移性肿瘤,而且与普通的浆膜表面反应性增生非常相似。因此,弥漫性恶性间皮瘤的诊断不宜过于直截了当。

此外,几乎所有弥漫性恶性间皮瘤患者的预后均欠佳,而且目前尚缺乏有效的治疗手段,因此一旦弥漫性恶性间皮瘤的诊断确立,势必带来巨大的预后压力。法律问题增加了另一层面的复杂性,即只要临床上考虑到弥漫性恶性间皮瘤的诊断,且不说病理结果如何,法律问题就会出现。而且,恰恰这些法律问题可能有意或无意地影响病理医师的诊断过程。

即使弥漫性恶性间皮瘤的发病率和死亡率不再增加,我们仍然迫切期待那些能够使癌症患者(如乳腺癌和肺癌)获益的分子疗法也能够使弥漫性恶性间皮瘤患者受益。为此,研究人员正专注于石棉引起的弥漫性恶性间皮瘤的分子机制研究,以期确定分子诊断、预后和治疗的生物标志物,据此建立新的、有前景的治疗策略。

同时,除了弥漫性恶性间皮瘤外,还有其他一些更为罕见的间皮瘤,尚未被证实与石棉接触有关,其预后和治疗方法不同。这些间皮瘤的准确诊断同样十分重要。

本书主要论述间皮瘤的诊断及围绕弥漫性恶性间皮瘤展开的相关分子研究进展。旨在帮助病理医师做好弥漫性恶性间皮瘤和其他类型间皮瘤的诊断,以及与更常见的酷似弥漫性恶性间皮瘤的病变、特别是反应性间皮增生和纤维性胸膜炎的鉴别诊断。

编者由衷地感谢我们的前辈和同事,他们在间皮瘤方面丰富的专业知识为我们对这一灾难性疾病的理解添色许多。

Richard L. Attanoos, MBBS, FRCPath

Timothy Craig Allen, MD, JD

目 录

第一部分 流行病学、临床与影像学特征

第 1 章	间皮瘤的诊断	2
第 2 章	WHO 分类	3
第 3 章	分期	13
第 4 章	影像学	21
第 5 章	非石棉相关弥漫性恶性间皮瘤	34
第 6 章	自发性/特发性弥漫性恶性间皮瘤	41
第 7 章	SV40 病毒,疫苗接种与间皮瘤	44
第 8 章	医学法律问题	50

第二部分 组织病理学

第 9 章	浆膜活检的诊断思路	58
第 10 章	组织学亚型及其酷似病变	68
第 11 章	黏蛋白组织化学和电子显微镜检查	95
第 12 章	免疫组织化学	101
第 13 章	非典型间皮增生	132

第三部分 分子特征

第 14 章	间皮瘤发生的分子机制	150
第 15 章	分子预后标志物	162
第 16 章	靶基因治疗	168
第 17 章	免疫治疗	176

第 18 章 分子诊断	182
第 19 章 肿瘤干细胞	189
索引	191

第一部分

流行病学、临床与影像学特征

- ▶ 第 1 章 间皮瘤的诊断
- ▶ 第 2 章 WHO 分类
- ▶ 第 3 章 分期
- ▶ 第 4 章 影像学
- ▶ 第 5 章 非石棉相关弥漫性恶性间皮瘤
- ▶ 第 6 章 自发性/特发性弥漫性恶性间皮瘤
- ▶ 第 7 章 SV40 病毒,疫苗接种与间皮瘤
- ▶ 第 8 章 医学法律问题

第1章 间皮瘤的诊断

► Timothy Craig Allen
► Richard L. Attanoos

间皮瘤的诊断可能是病理医师在诊断中面临的最大挑战。间皮瘤非常罕见，一些病理医师甚至在整个职业生涯中对间皮瘤的诊断都不得要领。同时间皮瘤又是一种具有多种组织学特征的肿瘤，这些特征与大量的肿瘤性及非肿瘤性病变极为相似。石棉相关间皮瘤的诊断与患者最初接触石棉的时间常相隔久远，甚至可长达几十年，这使得诊断更为困难。此外，弥漫性恶性间皮瘤预后很差，误诊必然导致灾难性的结局。再则，间皮瘤的诊断，哪怕仅仅是提示性的诊断，几乎都难免进入法律诉讼。

众所周知，弥漫性恶性间皮瘤预后颇为悲观。确诊后存活 >2 年的病例为数不多，多数患者存活时间甚至 <1 年。传统治疗方法，如手术、化疗和放疗，疗效都是有限的，充其量只能让患者多活几个月而已。然而，近年来分子诊断和分子治疗手段的出现，甚至给其他癌症，诸如乳腺癌和肺癌的诊断和治疗带来革命性的改变。但弥漫性恶性间皮瘤患者尚未从分子医学的变革中获益。

尽管肺部病理学的专家，如国际间皮瘤专家组的专家曾认定，极个别弥漫性恶性间皮瘤的长期幸存者，但几乎所有弥漫性恶性间皮瘤的“长期幸存者”均为误诊病例。诊断的准确性、治疗的合理性、合法性和资料的完整性，对弥漫性恶性间皮瘤的准确诊断至关重要。本书旨在强化、教导和阐明与弥漫性恶性间皮瘤以及其他类型间皮瘤诊断相关的重要问题，同时介绍弥漫性恶性间皮瘤分子基础的相关研究现状及其进展。

(丁然 译, 余英豪 校)

第2章

WHO 分类

► Richard L. Attanoos

浆膜组织是罹患多种肿瘤及其肿瘤样病变的部位,其中最重要的当属弥漫性恶性间皮瘤。由于间皮瘤的发生与石棉密切相关,使其成为世界范围内最重要的职业性肿瘤。然而,关于弥漫性恶性间皮瘤与石棉的关系还存在许多悬而未决的争议。

原发性浆膜肿瘤依据解剖学部位(胸膜或腹膜)进行分类,但这种分类系统尚不理想。其中许多病变的术语多年来在不断改变,一些不同浆膜部位的对应病变已被认识,但明显的病名差异仍然存在,这就阻碍了公认而恰当的浆膜肿瘤分类系统的产生。浆膜肿瘤亦有依据其可能的组织发生细胞起源进行分类:如间皮、间皮下间质以及未确定细胞起源(未定型干细胞)等。在每一种类别中,都存在从良性到恶性生物学行为的肿瘤。WHO 曾公布了胸膜^[1]和腹膜^[2]肿瘤分类系统。

浆膜肿瘤 WHO 组织学分类:特定部位的差异性

间皮肿瘤

弥漫性恶性间皮瘤

弥漫性恶性间皮瘤是浆膜来源最常见的原发性恶性肿瘤。大部分病例发生在胸膜,10%~20%发生在腹膜,约1%发生在睾丸鞘膜、卵巢和心包膜。2004版WHO肺和胸膜肿瘤分类归纳了4种弥漫性恶性间皮瘤的主要组织学亚型:上皮样型、双相型、肉瘤样型和促纤维增生型(图2-1~图2-4)。形态学上可以为单纯上皮样型和单纯肉瘤样型,也可以为两种形态结合呈双相型(混合型)肿瘤。不同亚型肿瘤的细胞学、核异型性和核分裂象可以出现很大差别。所有浆膜部位的弥漫性恶性间皮瘤最常见的形态学表现为管状乳头状成分的单纯上皮样亚型,然而,弥漫性恶性间皮瘤的组织学表现千变万化,这就决定了组织学亚型的多样性。

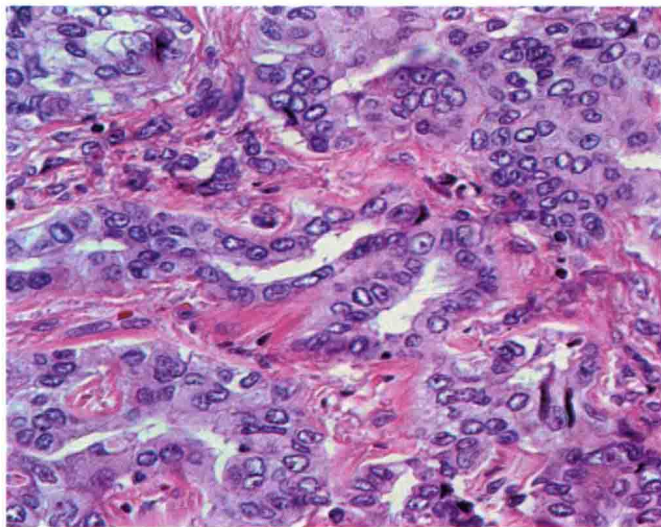


图 2-1 上皮样型弥漫性恶性间皮瘤,形态学呈管状结构,酷似腺癌

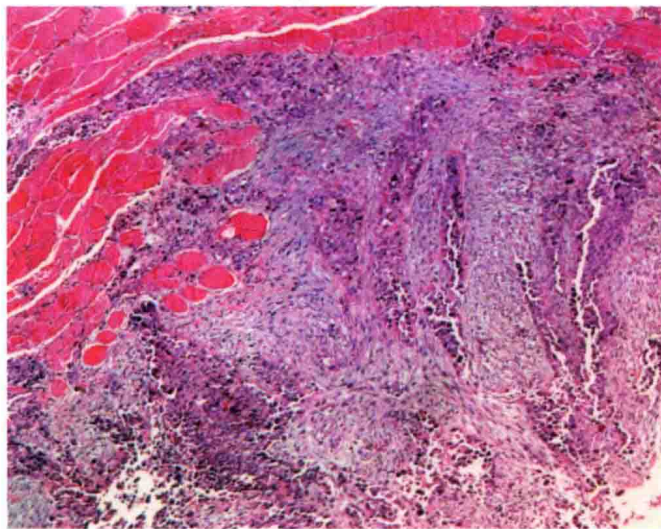


图 2-2 双相型弥漫性恶性间皮瘤,包含上皮样成分和肉瘤样成分,肿瘤浸润骨骼肌

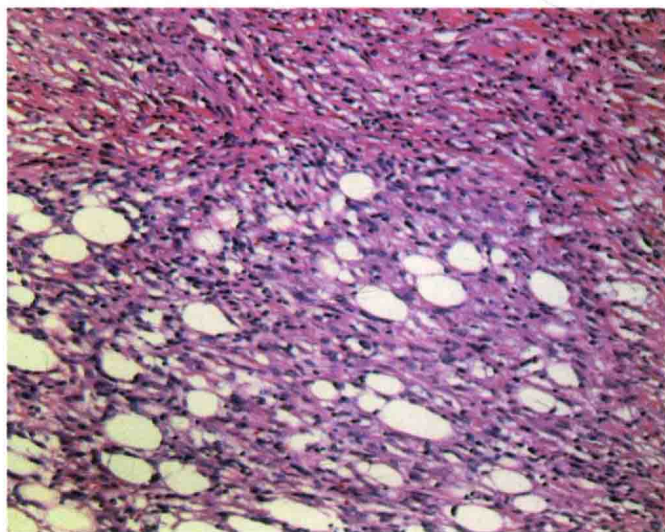


图 2-3 肉瘤样型弥漫性恶性间皮瘤,肿瘤浸润胸壁脂肪组织

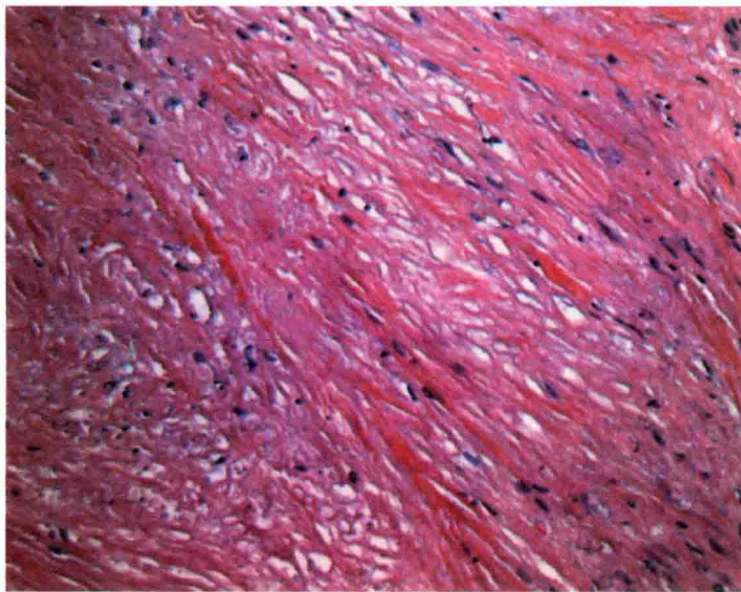


图 2-4 促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤,致密纤维化背景,细胞成分很少

将促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤作为独立的组织学亚型尚有争议,因其最可能是肉瘤样型弥漫性恶性间皮瘤的变异亚型。诊断促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤要求寡细胞性的致密胶原化间质成分>50%,核异型细胞散在分布。大多数促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤可见典型的肉瘤样型弥漫性恶性间皮瘤的区域,偶尔可见少量的双相型或上皮样型肿瘤成分。大部分促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤见于胸膜,而原发于腹膜的促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤十分罕见。目前,促纤维增生型肿瘤被普遍认为是肉瘤样型弥漫性恶性间皮瘤的一个亚型。如果只是考虑到促纤维增生型弥漫性恶性间皮瘤预后极差,并且很容易将其误诊为慢性纤维性胸膜炎(图 2-5)来作为其独立亚型的理由,似乎就没有必要继续保留这一亚型分类。

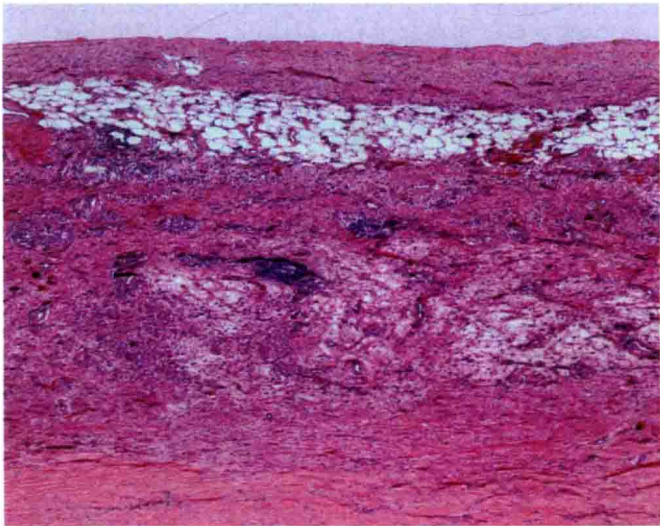


图 2-5 纤维性胸膜炎,酷似肉瘤样型弥漫性恶性间皮瘤

大部分腹膜弥漫性恶性间皮瘤为上皮样亚型,发生在腹膜的单纯肉瘤样亚型要比发生在胸膜少见的多。这可能确实代表了特定部位的差异性,或只是由于抽样误差造成。因为与胸膜部位的间皮瘤相比,原发性腹膜间皮瘤更少采用根治性手术。

高分化乳头状间皮瘤

高分化乳头状间皮瘤多发生于女性盆腔腹膜,但亦有少数发生于胸膜(图 2-6)。识别这种肿瘤并与弥漫性恶性间皮瘤相鉴别非常重要,因为高分化乳头状间皮瘤尚未发现与石棉有关。必须强调的是,尚没有对应的“低分化”乳头状间皮瘤,因为低分化肿瘤很容易被诊断并与弥漫性恶性间皮瘤相鉴别。

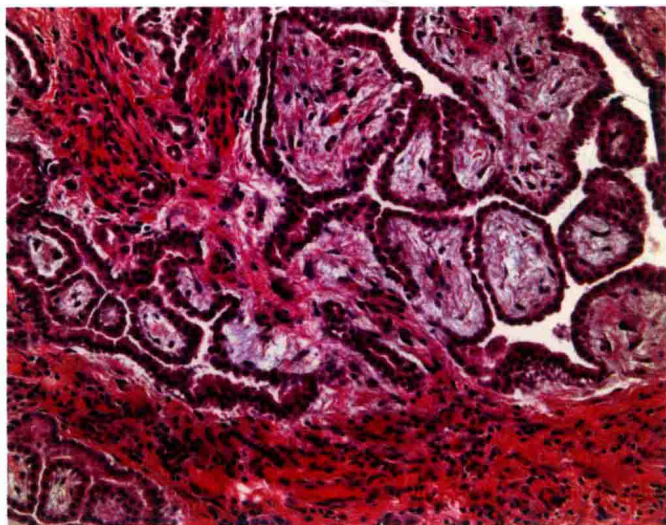


图 2-6 高分化乳头状间皮瘤

囊性间皮瘤

囊性间皮瘤(cystic mesothelioma),又称多囊性间皮瘤,出现于2003版WHO腹膜肿瘤分类中,但2004版WHO胸膜肿瘤分类中未再出现这一名称(图2-7)。绝大部分囊性间皮瘤发生在女性腹膜,但发生在胸膜的对应病变确实存在。关于这类病变到底属于真性肿瘤还是炎症后的瘤样病变尚存在争议。

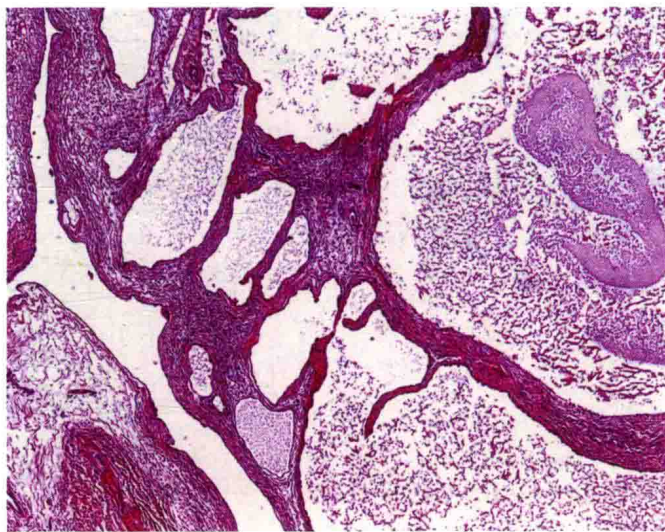


图 2-7 囊性间皮瘤

腺瘤样瘤

腺瘤样瘤(adenomatoid tumor),过去曾被含糊称为“良性间皮瘤”,通常见于胸膜或生殖道器官(图 2-8),必须严格按诊断标准进行诊断。腺瘤样瘤通常很小,且不容易被发现,形态特殊。曾有报道发生在腹膜的极少数病例表现为腺瘤样瘤、囊性间皮瘤和高分化乳头状间皮瘤成分混合存在,提示病因学来源可能相似,均与石棉无关。

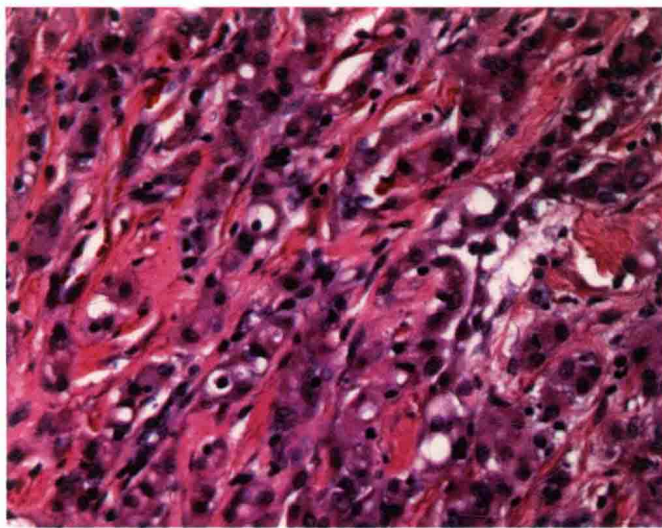


图 2-8 腺瘤样瘤

间皮下间质肿瘤

间皮下组织存在向上皮样细胞和间质梭形细胞分化的不同潜能。各种发生在胸膜、腹膜和心包膜的间质肿瘤都有过报道。孤立性纤维性肿瘤(良性及恶性)、(上皮样)血管肉瘤和滑膜肉瘤亦有很好的描述。所报道的不同浆膜部位的钙化性纤维性肿瘤、炎性肌纤维母细胞瘤和韧带样肿瘤(纤维瘤病)并未全部被归入到现有的分类系统中(图 2-9、图 2-10)。这可能很好地反映了这些个体病变始终存在组织发生或肿瘤性质的不确定性。所谓的大网膜肠系膜黏液性错构瘤可能与某些炎性肌纤维母细胞肿瘤属于同一类肿瘤,具有独特的临床病理特征。

发生在儿童的浆膜肿瘤多为胸肺部原始神经外胚层肿瘤(Askin 瘤);胸膜肺母细胞瘤罕见,但有发生在胸膜的报道。促纤维增生性小圆细胞肿瘤都包含在 WHO 2004 版胸膜肿瘤和 2003 版腹膜肿瘤分类中,有发生于腹部、盆腔、胸膜和睾丸旁区的报道(图 2-11)。