7 呼吸道

Respiratory tract

鼻腔、副鼻窦和鼻咽
喉和气管　　肺和胸膜

贺慧颖　郑　杰　译

鼻腔、副鼻窦和鼻咽

正常解剖学 305
炎症性(过敏性)息肉 305
其他炎症性病变 306
肿瘤 308
鼻窦乳头状瘤 308
鼻窦癌 309
一般特征 309
部位和蔓延 309
组织学特征 310
治疗和预后 311
鼻咽癌 311
一般特征 311
大体特征 312
组织学特征 312
免疫组织化学特征 313
超微结构特征 314
分子遗传学特征 314
分期和分级 314
蔓延和转移 314
治疗和预后 315
唾液腺肿瘤 315
神经源性及其相关性肿瘤和瘤样病变 315
恶性黑素细胞瘤 318
淋巴组织肿瘤及瘤样病变 319
鼻咽血管纤维瘤 320
其他肿瘤及瘤样病变 321

正常解剖学 Normal anatomy

鼻腔、副鼻窦和鼻咽组成了一个统一的功能单位，反映在病理过程中亦有其共性，特别是前两部分关系更为密切而统称为*鼻窦部*。

该部被覆上皮有两种：复层鳞状上皮和呼吸性假复层柱状上皮。两者在某些区域分界清楚，而在另一些区域两者之间存在着移行或过渡上皮带，后者在光镜下相似于膀胱和其他泌尿道上皮，但在电镜下它们并不相同[1]。

免疫组化示各种上皮表达各自独特的角蛋白谱[1a]。

整个鼻窦部黏膜下可见大量浆液黏液腺(唾液腺型)，在咽鼓管开口于鼻咽处，这些腺体尤其丰富。老年人这些腺体常有局灶性嗜酸性细胞化生。

鼻咽部黏膜下层密布小淋巴细胞集结，但副鼻窦区较少。除扁桃体外，咽鼓管开口处的Gerlach扁桃体亦含丰富的淋巴细胞集结。

炎症性(过敏性)息肉 Inflammatory ("allergic") polyp

鼻息肉并非真性肿瘤。它们由炎症、过敏和黏液过稠症引起[2]。临床上表现为息肉状肿块从两侧黏膜伸向中鼻道的前部[9]。常为双侧发生，时间久了息肉可占据整个鼻腔，并向上延至颅腔[16]。副鼻窦也可发生形态学类似的息肉，称作*鼻后孔息肉*，根据其发生的特定部位又可分为上颌窦息肉(最常见)、蝶窦息肉和筛窦息肉[3]。光镜下，息肉由疏松的黏液性间质和黏液

需要全本请访问 www.ertongbook.com

腺构成，表面覆盖呼吸上皮，常伴局灶的鳞状上皮化生，及淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、中性和嗜酸性粒细胞浸润[7]。淋巴细胞以CD8阳性细胞(抑制/杀伤T细胞)为主，而CD4阳性的辅助/诱导T细胞较少[14]。嗜酸性粒细胞免疫学激活标志E62呈阳性，提示其在息肉发生过程中起作用[15]。在发病机制与过敏有关的息肉中嗜酸性粒细胞数目众多[5](图7.1)，但亦可出现于其他息肉中。常可见基底膜显著增厚。

偶尔间质细胞体积增大而具多形性，核怪异深染，可疑为横纹肌肉瘤或其他恶性肿瘤[4, 8, 13](图7.2)。这些细胞具有反应性，与有时发生在口腔、阴道和其他黏膜覆盖部位的息肉相似。鼻后孔息肉常含有明显扩张的血管成分，而被称为血管瘤性息肉，时而伴血栓形成和梗死[3, 17]。

6% ~ 10% 黏液过稠症(囊性纤维化)患者发生鼻腔和副鼻窦息肉。因此若儿童发生鼻息肉应仔细检查是否为该种遗传性疾病。镜下，可见充满浓缩黏液高度扩张的囊性腺体，无明显嗜酸细胞浸润，无肥大细胞脱颗粒，黏液以中性黏液为主，无黏膜下玻璃样变[6, 11, 12]。这些均与普通型鼻息肉不同。鼻息肉亦可作为粘多糖沉着症(Hurler-Scheie 综合征)的合并症而发生[10]。

鼻息肉外科切除后常复发，可能与引起鼻息肉的发病因素持续存在有关。

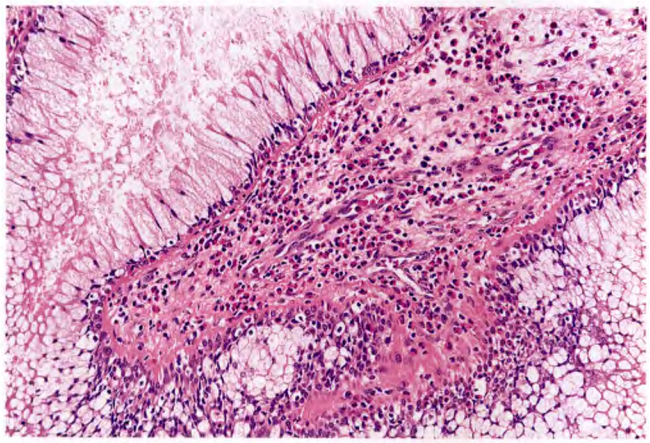


图 7.1 过敏性鼻息肉。示大量嗜酸性粒细胞和黏液腺增生。

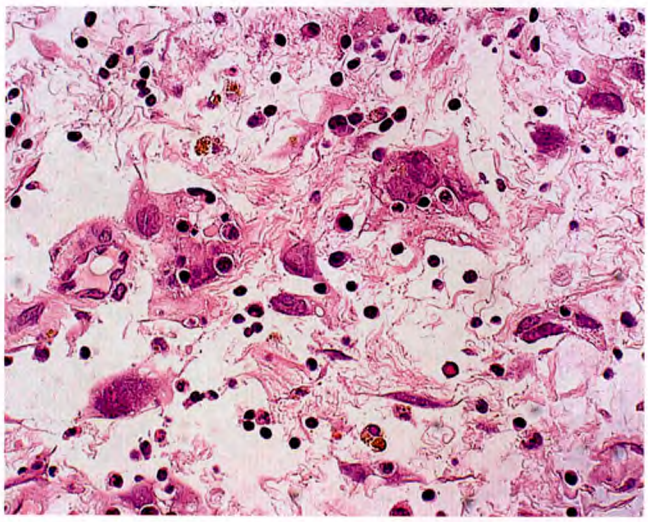


图 7.2 鼻息肉，在水肿和炎症背景中可见奇异的间质细胞。

其他炎症性病变 Other inflammatory lesions

慢性鼻窦炎传统上分为化脓性和非化脓性两类，上颌窦最常受累。本病可由各种不同的病原微生物引起。主要光镜下特点是炎细胞浸润、水肿、腺体增生、基底膜增厚和鳞状上皮化生[44]。可见嗜酸性粒细胞浸润，偶尔其数目还相当多[29]。其下骨组织可增厚及重建，伴成骨细胞在骨小梁边缘密集排列和骨髓腔纤维化。

上颌窦**黏液囊肿**是慢性鼻窦炎的一种合并症。病变表现为炎性渗出物和增生腺体分泌的黏液积聚使鼻窦黏膜抬起并使骨膜与其下骨组织分离。黏液囊肿有时称为*假囊肿*[28]。囊肿腔逐渐扩大，并造成其下邻近骨组织的破坏，以致可被误诊为恶性肿瘤[30]。

上呼吸道**霉菌感染**主要见于副鼻窦[25]。*毛霉菌病*是最常见的一种，常发生于糖尿病控制不佳的患者，特别是伴有酮症酸中毒者；也可见于免疫受损的人群。感染常迅速蔓延至眼眶和脑(侵袭性真菌性鼻窦炎)。病原体累及血管并引起血栓形成、出血和梗死为本病特征[34]。

过敏性霉菌性鼻窦炎是由*曲霉菌*、*Curvularia* 及其他真菌等引起的鼻窦感染，感染导致所谓的过敏黏液形成，而过敏黏液则由含嗜酸性粒细胞的黏液池、

大量 Charcot-Leyden 结晶和真菌菌丝构成[21, 32, 45, 46]。

鼻孢子菌病是一种流行于印度的炎症性疾病，世界其他地方亦有报道[48]。特点是鼻腔内息肉状病变，少数情况下可累及其他处黏膜。通过找到直径可达200nm的大量球囊，本病即可诊断(图7.3)。每个囊称为孢子囊，壁厚而含有大量孢子。病原体的特性尚不甚清楚[18]。

结核可累及鼻腔、鼻咽或副鼻窦，并多伴颈部淋巴结肿大。绝大多数病例为上呼吸道单发性感染，而不是由肺结核播散所致。[49]

结节病可以鼻部表现为首发症状，并可导致鼻中隔穿孔[23, 40]。

硬肿症又称**鼻硬结肿**，是由*Klebsiella*杆菌属引起的鼻、咽和喉的炎症性疾病。镜下浸润细胞主要为泡沫状巨噬细胞和浆细胞(图7.4)。可见血管炎、溃疡形成和假上皮瘤样增生[20]。致病菌可用PAS、Hotchkiss-McManus 染色或免疫组化方法证实[38]。

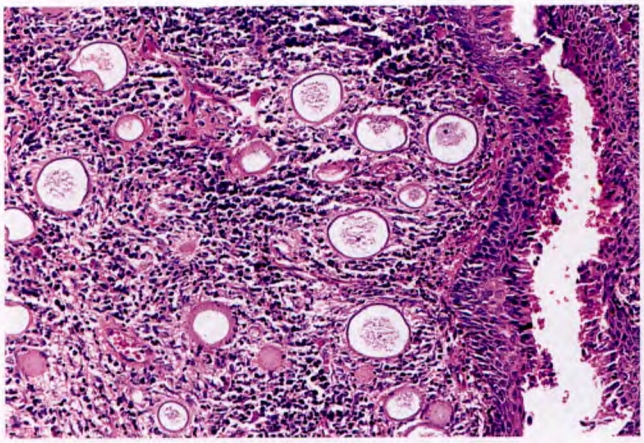


图 7.3 鼻孢子菌病。球形大囊周围为密集的炎症反应。

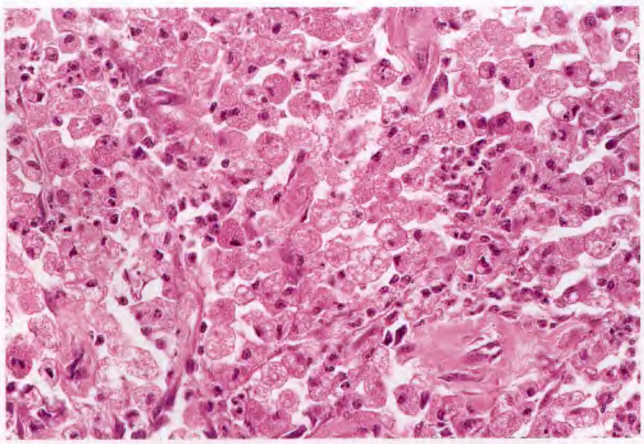


图7.4 鼻硬结肿。浸润细胞主要为组织细胞，某些组织细胞呈泡沫状。主要应与累及鼻的 Rosai-Dorfman 病相鉴别。

Rosai-Dorfman 病，亦称**窦组织细胞增生性巨大淋巴结病**。可累及头颈部各器官，包括在鼻腔形成息肉状病变，亦可发生于副鼻窦和鼻咽。可伴有或不伴有颈部淋巴结受累[27, 50]。

Wegener 肉芽肿典型病例是一种快速进展性疾病，表现为鼻部病变并伴有肺和肾受累。镜下表现为白细胞破坏性血管炎和地图样坏死，其周围为栅栏状排列的组织细胞、淋巴细胞少见的肉芽肿样反应和上皮溃疡形成[22, 36, 37]。

在一组病例中，只有16%的活检标本中同时出现血管炎、坏死和肉芽肿样炎症，21%的病例同时出现血管炎和肉芽肿样炎症，23%的病例同时出现血管炎和坏死[26]。在另一组病例中，鼻黏膜活检在53%的患者中具有诊断意义，最大径超过5mm的活检较小活检组织更易做出诊断[24]。弹力组织染色有助于辨别严重受损的血管残迹。Wegener肉芽肿应与结核、其他特异性感染和恶性淋巴瘤(包括普通型或血管中心性淋巴瘤，见319页)相鉴别，鉴别诊断还应包括所谓的嗜酸细胞性血管中心性纤维化(见后文)、可卡因诱发的病变[48a]，以及其他免疫性疾病，例如红斑狼疮[42]。

应该牢记的是，无论在上呼吸道还是在肺，Wegener 肉芽肿中不应富含淋巴细胞，因此如果鼻窦活检示大量密集的淋巴细胞，本病的可能性极小，可能为真正的恶性淋巴瘤[39]。

嗜酸细胞性血管中心性纤维化是一种不明原因的炎症性疾病。其特点是血管壁“洋葱皮”样纤维化和富于嗜酸细胞的混合性炎症细胞浸润，没有肉芽肿、坏死或血管炎。被认为是与颜面部肉芽肿相当的、发生在黏膜的肉芽肿。可以累及上呼吸道的任何部位[19, 41, 45]。

异物肉芽肿可在鼻黏膜局部类固醇注射后发生[52]。异物肉芽肿中心含无结构的异物。**胆固醇肉芽肿**可发生于副鼻窦，原因不明[23]。

Myospherulosis是另一种鼻和副鼻窦的医源性肉芽肿病变[33]。是由凡士林油纱条和纱布止血包扎后所引起的脂质肉芽肿。镜下与发生于东非地区皮下组织的同类病变相同[35]。其特征性的镜下表现是形成大的组织间隙，含有囊样结构，囊内为相似于霉菌的棕色小球状物(图7.5)。后来证明这些令人迷惑的小球是经凡士林作用凝固和变形的红细胞[31, 43, 48]。

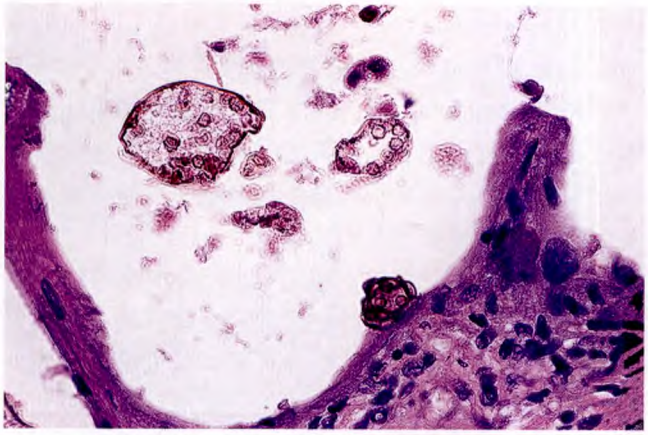


图 7.5 副鼻窦 Myospherulosis。发生于纤维瘤病变部位的手术后。可见含有大量球状物的囊袋漂浮在组织腔隙中，周围有纤维组织包绕。



图 7.6 鼻窦乳头状瘤，内翻型。

肿瘤 Tumors

鼻窦乳头状瘤 Sinonasal papilloma

为呼吸道黏膜的良性肿瘤，常见于成年男性，症状为鼻膨大、鼻堵和衄血。本瘤亦可发生于儿童[56]。少数病例可突入颅腔[74]。鼻窦乳头状瘤可用许多形容词进一步修饰，例如内翻性、柱状细胞型、移行细胞性、鳞状细胞性和施奈德型[55, 75, 79, 80](图7.6)。而发生在鼻前庭复层鳞状上皮的疣状角化性鳞状细胞乳头状瘤，与发生于其他处皮肤的同类肿瘤相同，不包括在此型乳头状瘤内。与炎症性息肉不同，鼻窦乳头状瘤在绝大多数病例为单侧性[61]。镜下，乳头状瘤由增生的柱状或鳞状细胞构成，并混有黏液分泌细胞和数量不等的微囊[68, 71](图7.7)。某些肿瘤部分或全部由胞浆宽广、颗粒状嗜酸性细胞构成，这些细胞与嗜酸性腺瘤细胞相似[53](图7.8)。基底层偶见分裂像，轻到中度非典型性，呈成熟的有序层状排列。肿瘤细胞能产生分泌物及摄取 IgA 和 IgM[63]。由柱状细胞和鳞状细胞双重组成的特点也表现在免疫组化水平上，即有相对应于这两种细胞类型的角蛋白表达[77]。

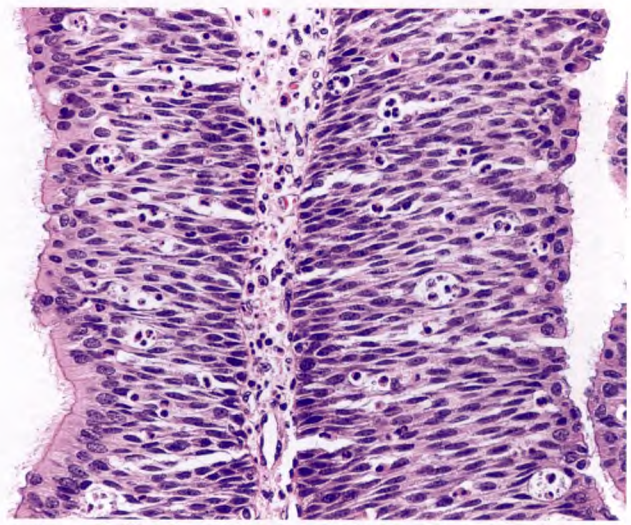


图 7.7 鼻窦乳头状瘤中柱状细胞的复层排列。

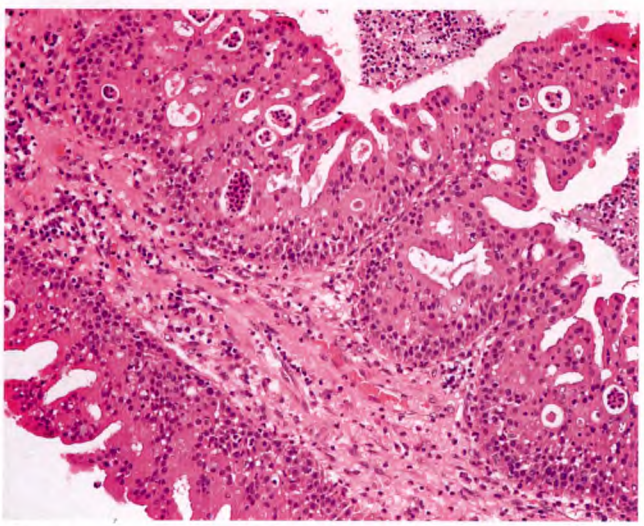


图 7.8 鼻窦乳头状瘤，被覆嗜酸细胞上皮。

发生于鼻中隔的乳头状瘤常为外生性，呈蕈样，伴细的结缔组织中心轴[72](图 7.9)。发生于侧壁(中鼻道、中鼻甲或下鼻甲)的乳头状瘤为内生性，上皮细胞向内长入间质。后者可误认为浸润，而做出癌的错误诊断。

鼻窦乳头状瘤有复发潜能，以内翻性乳头状瘤更为突出[68]。它与癌的关系复杂并常被误解，表现在三方面：

1. 乳头状瘤切除后数月或数年，无论在此期间乳头状瘤有无复发，出现了明确的癌[64, 70]。这种现象在全部乳头状瘤中占 3%，其生存率为 25%。
2. 在首次切除的典型乳头状瘤中出现灶状浸润癌[54,73]。此种合并症占全部病例的 3%，预后良好[57]。
3. 肿瘤的生长方式相似于乳头状瘤，但其细微的细胞学特点提示为恶性(见 310 页[68])。预后与发生在乳头状瘤后发生的癌一样较差，即生存率为 25% 左右。

恶性转化的潜能存在于所有的乳头状瘤亚型，包括由嗜酸性细胞构成的上皮[67]。

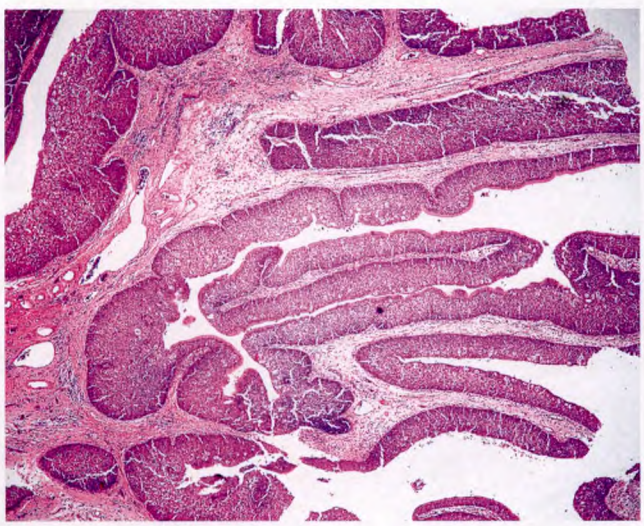


图 7.9　鼻窦乳头状瘤，外生性生长方式。

虽然检测的阳性率差别较大，但近年来通过原位杂交和 PCR 技术证明鼻窦乳头状瘤存在 HPV[59, 60, 62, 66, 76, 78]，最常检测到的亚型为HPV6/11[58]。研究显示蕈样型乳头状瘤的 HPV 阳性率显著高于内翻性乳头状瘤[60, 62]。组织学上表现为病毒感染的挖空细胞。尽管与早期研究的结果相反[65]，目前认为 EB 病毒并不存在于鼻窦乳头状瘤中[60]。

鼻窦乳头状瘤应以外科切除治疗。CT已越来越多地用于治疗计划的制定。经典的治疗是侧鼻切除或鼻侧壁全切，同时切除同侧副鼻窦全部黏膜[69]。

鼻窦癌 Sinonasal carcinoma

一般特征 General features

鼻窦癌是一种少见的肿瘤，在美国占癌症死亡不足1%[90]。筛窦肿瘤明显以左侧为主，提示外源性致癌因素在起作用[89]。镍加工工人是鼻窦癌的高危职业人群[90]。欧洲、澳洲和北美洲的研究显示另一个危险工种是木材加工工人，其所患肿瘤主要为腺癌[83, 85, 86, 87]。与鼻窦乳头状瘤不同，仅少数癌存在HPV感染的证据[82, 84]。不论组织学上为鳞状细胞癌或未分化癌，鼻窦癌也缺乏 EB 病毒感染的证据[81, 88]。

部位和蔓延 Location and spread

鼻内癌常见于鼻道和侧壁，鼻中隔少见[93-95]。76%的鼻窦癌发生于筛窦，16%于蝶窦，2%于额窦[92]。鼻窦癌常晚期才得以诊断，此时已有广泛的骨质破坏。鼻内肿瘤可延伸到鼻窦内壁、筛窦、眼眶、前部颅骨和上唇。上颌窦下部结构的肿瘤可向下侵犯牙槽突和颊龈沟，向前可侵及颧弓下颊部软组织，向中线侵犯鼻腔和硬腭。上颌窦上部结构的肿瘤向上和向中线侵及眼眶、筛窦和筛板，向后延及翼状间隙、蝶窦和颅底，向前侵犯颧弓，向后外延及颞下窝[91]。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

组织学特征 Microscopic features

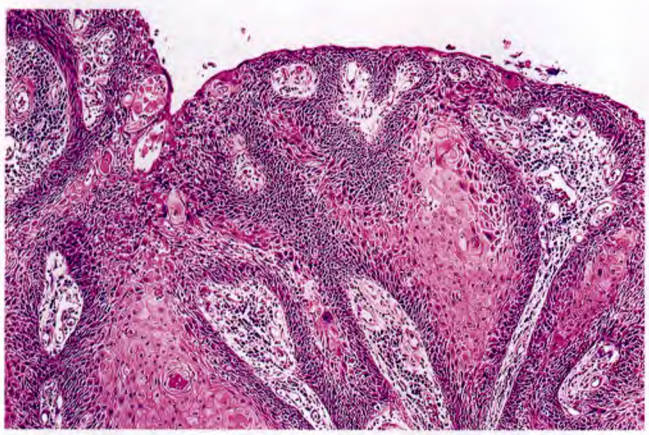
鳞状细胞癌是鼻窦癌最常见的组织学类型。与1938年Ringertz的研究一致[115]。多数病例为低分化性，伴不同程度的角化[98](图7.10)。

柱状(移行)细胞癌与鳞状细胞癌关系密切。可见局灶状细胞内黏液产生，多数病例镜下易诊断，因为有明显的细胞异型性和间质浸润。而有些肿瘤不易诊断，这是由于间质浸润不明显而有与乳头状瘤相似的生长方式。鉴别诊断主要依据细胞学异常，包括极向紊乱和明显的核非典型性[109, 112](图7.11)。但良性病变有时亦可出现核分裂和一定程度的核深染。极少数病例肿瘤含有灶状*卵黄囊样*结构[108]。

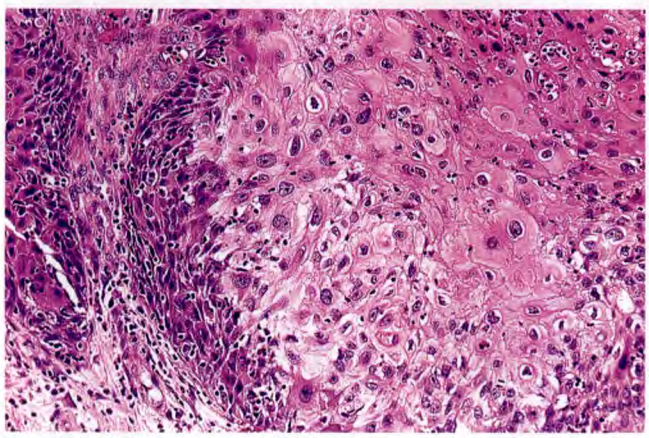
鳞癌或柱状细胞癌的鉴别诊断还包括可在化疗后出现的奇异的非典型性上皮改变[120]。

疣状癌、基底细胞样鳞状细胞癌和肉瘤样癌(梭形细胞癌、癌肉瘤)这三种类型在鼻窦部罕见，与常见于上消化道和喉部的同类肿瘤均十分相似[114, 118, 119, 121]。

腺癌除特殊的唾液腺型外，常发生于中鼻甲或筛窦，并由此侧向蔓延至眼眶，向上侵犯颅前窝。多数腺癌起源于黏膜被覆上皮而不是其下的腺体[103, 111a]。镜下，分化和结构各不相同，多数分化好，呈管状乳头状结构[101, 104](图7.12和7.13)。某些肿瘤与大肠癌相似，出现杯状细胞[96, 107, 116](图7.14)。有些肿瘤相似于小肠黏膜，有吸收细胞、杯状细胞、Paneth细胞和嗜



A



B

图7.10 鼻窦鳞状细胞癌的低倍和高倍镜下结构。

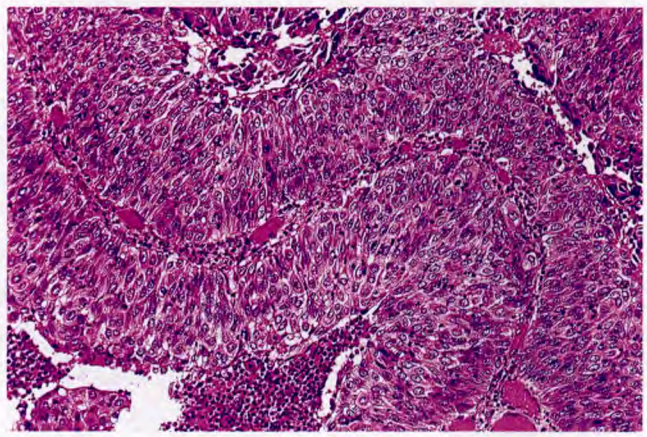


图7.11 “移行细胞型”鼻窦癌，有中度但明确的核异型。

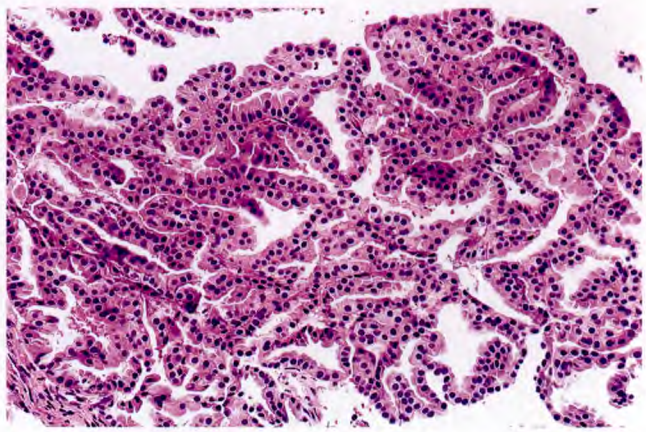


图7.12 鼻窦腺癌。复杂的分支乳头状生长方式，细胞形态分化良好。

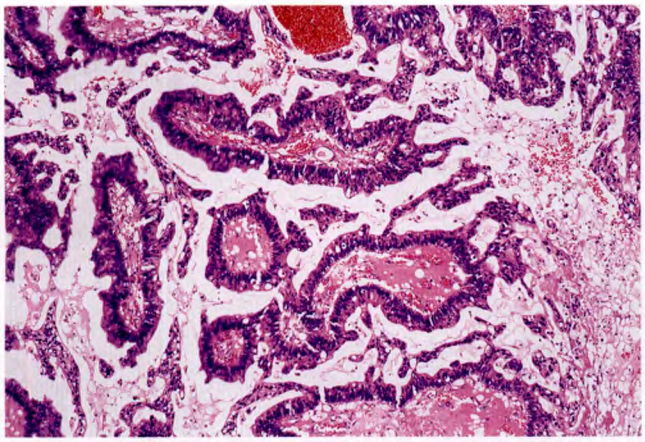


图 7.13 鼻腔腺癌。肿瘤呈高分化，具有明显的乳头状结构。

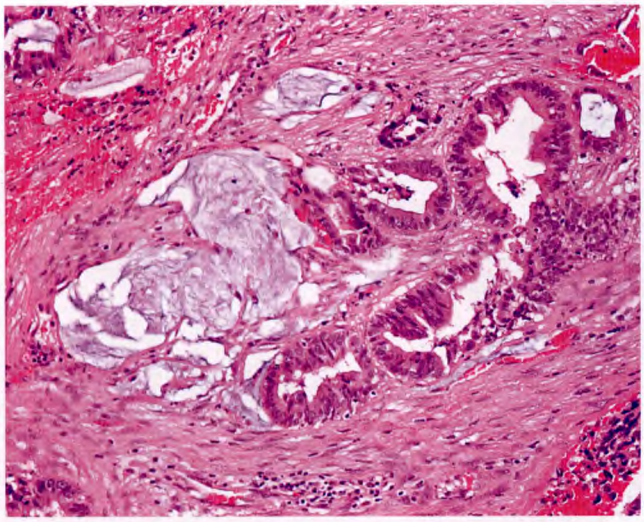


图 7.14 结肠型鼻窦腺癌。一些肿瘤产生的黏液溢出腺管到达间质，相似于黏液囊肿。

银细胞(肠型)[97, 111, 117]。偶尔含有以非典型类癌形式出现的神经内分泌成分，导致形成混合性肿瘤[99]。形态上与肠型腺癌相似，与分子水平上 K-*ras* 和 p53 的异常不相符[122]。尽管它们常呈高分化，腺癌局部恶性，易局部复发[111]。淋巴结转移罕见。

小细胞神经内分泌癌在形态上、免疫组化和超微结构上都与肺小细胞癌相似[113]。主要需与未分化(间变性)癌(见下文)和嗅神经母细胞瘤相鉴别(见 316 页)。

鼻腔和副鼻窦的未分化(间变性)癌镜下呈巢状、梁状和片状，细胞中等大小，分裂像多见，坏死广泛并有明显的血管浸润[106]。肿瘤没有明显的神经内分泌分化，呈高度恶性[100, 102, 105, 110]。

已经发现这些鼻窦癌角蛋白表达的差异与其组织学亚型有关[100a]。

治疗和预后 Treatment and prognosis

鼻窦癌的治疗应采取外科手术与放疗相结合[128]。5年生存率为60%左右[123, 124, 133]。复发几乎均发生于首次治疗2年内[130]。大样本、回顾性、多变量分析显示，侵犯翼突上颌窝和硬膜是独立的预后因素[124]。最重要的预后指标是肿瘤分期[124, 131](见附录 C)。

组织学上，腺癌较鳞癌预后稍好[124]。腺癌预后与分化程度有关[125]。管状乳头状腺癌异型性较小，临床进展缓慢[126]。未分化癌预后极差[127, 129, 132]。

在鼻窦鳞癌中，凋亡指数是一个独立的预后因素[122a]。

鼻咽癌 Nasopharyngeal carcinoma

一般特征 General features

鼻咽癌是东南亚、其次是北非人口死亡的重要原因[134, 140, 159]。年龄发病率曲线呈双峰型，一个年龄高峰在 15 ~ 25 岁，另一个在 60 ~ 69 岁[139, 145, 154]。美国和东方国家均有呈家族聚集的病例报道[138]。累积的证据高度提示该肿瘤是由遗传易感性、环境因素和EBV感染综合作用的结果[136, 142, 146-148]。特别是在肿瘤的启动阶段推测需要EBV表达，但在诱发癌前病变和维持肿瘤细胞恶性表型时则需要关键的细胞基因[156]。

肿瘤内可见EBV同源重复序列，而且为克隆性[151]；所有肿瘤细胞呈该病毒特异性mRNA和基因产物阳性[135, 153]。

通过原位杂交和免疫组化可鉴定肿瘤组织含有该病毒，前者更为可靠[155, 157, 158, 160](图7.15)。也可用颈

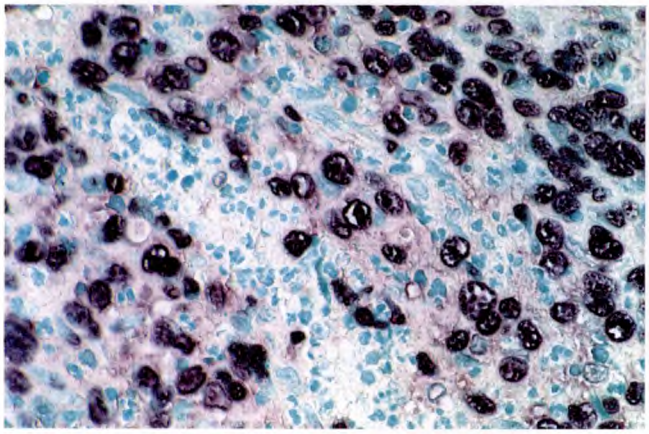


图 7.15 免疫组化显示鼻咽未分化癌的 EBER 阳性。(原文标注错误，正确的标注应为：原位杂交显示鼻咽未分化癌的 EBER 阳性)

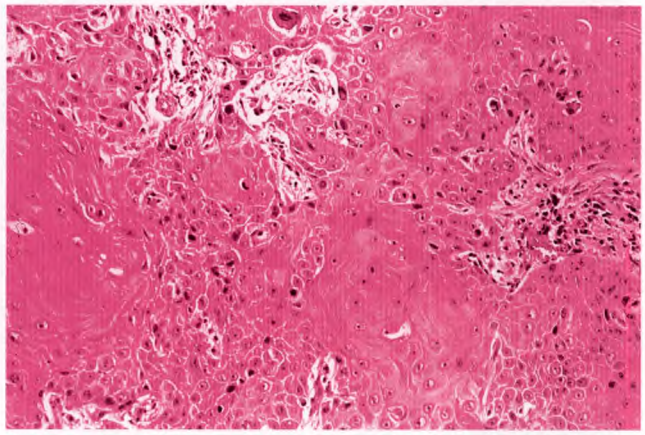


图7.16 鼻咽癌，角化型鳞状细胞癌。(取自Shanmugaratuam K, Sobin LH，“上呼吸道肿瘤的组织学分类”，Geneva, 1978, WHO)

部淋巴结转移灶中的细针穿刺细胞学材料以PCR方法检测该病毒[141, 150]。在鼻咽癌所有的组织学类型中，包括表现为腺癌分化的病例，均可检出 EB 病毒，但检出率不一[144]。在美国，对可疑病例通过检测针对早期病毒抗原的 IgG 抗体和针对病毒衣壳抗原的 IgA 抗体，若持续阳性则可协助诊断[143, 149, 152]。但这两种检测均有假阳性，前者为 30%，后者为 9% ~ 18%，因此不能单纯依靠血清学检查来诊断鼻咽癌。这些检测亦被应用于鼻咽癌高发区作为危险预测因素。在台湾进行的一个研究中，检测了近 10000 人的血样中针对 EBV 特异性衣壳抗原的 IgA 抗体和针对 EBV 特异性 DNase 的中和抗体，结果发现与标志物阴性者相比，只有一个标志物阳性发生癌的危险是4.0；而双标志物阳性的危险是 32.8[137]。

大体特征 Gross features

肉眼上辨认肿瘤非常困难。凡是对可疑病例，均应进行鼻咽黏膜盲目活检，特别是从Rosenmuller窝活检[161]。

组织学特征 Microscopic features

镜下区分角化性和非角化性鼻咽癌非常重要[168]。前者称为**角化性鳞状细胞癌**，与 EBV 关系不大，而且主要发生于老年患者[170, 171](图 7.16)。后者称为**非角化癌**，占大多数，还可进一步分为*分化型*和*未分化型*[162, 167](图 7.19 和 7.18)。角化性鳞状细胞癌呈复层排列，细胞界限清楚；而非角化性癌呈合体样，细胞界限不清。某些肿瘤细胞可呈梭形。多数肿瘤，特别是未分化型，常伴明显的炎细胞浸润，富含淋巴细胞，因此传统上这些肿瘤又被称作*淋巴上皮癌*。该命名是不正确的，因为淋巴细胞并不是肿瘤成分。事实上，可伴有其他炎细胞浸润，例如浆细胞、嗜酸性粒细胞[166]，甚至偶见上皮样细胞和多核巨细胞。淋巴上皮癌的名称尽管不准确，但仍应保留，因为没有任何其他名称能充分反映该肿瘤的特异性表现。

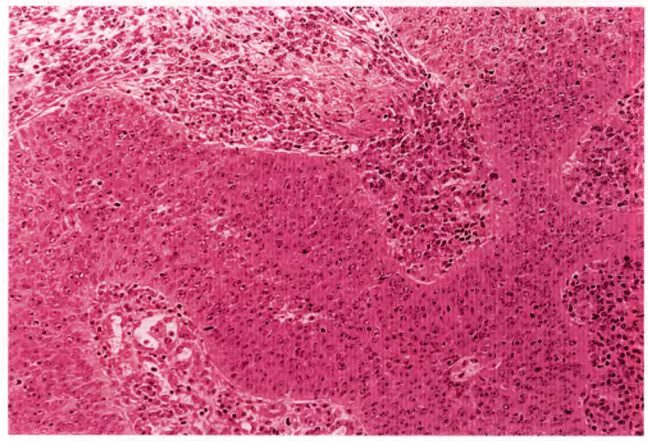


图7.17 鼻咽癌，分化型非角化性鳞状细胞癌。(引自Shanmugaratuam K, Sobin LH, Histological typing of upper respiratory tract tumors, Geneva, 1978, WHO)

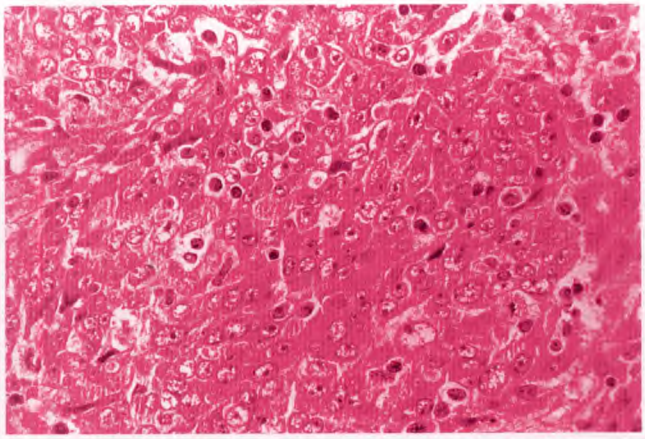


图 7.18 未分化型鼻咽癌。(引自 Shanmugaratuam K, Sobin LH, Histological typing of upper respiratory tract tumors. Geneva, 1978, WHO)

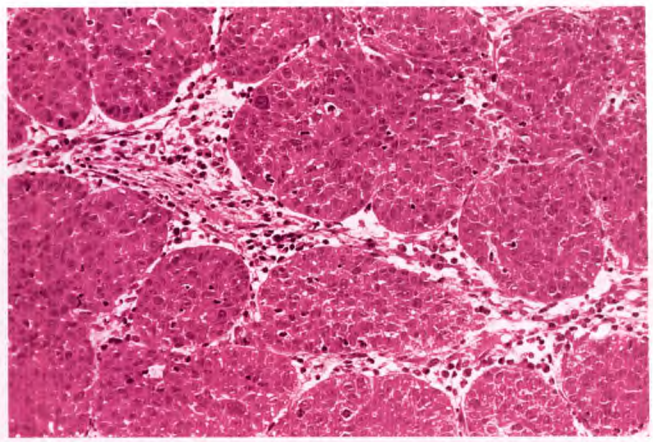


图7.19 未分化型鼻咽癌：Regaud型，肿瘤细胞排列成巢。(引自 Shanmugaratuam K, Sobin LH, Histological typing of upper respiratory tract tumors. Geneva, 1978, WHO)

肿瘤生长呈两种形式，有时可混合存在。第一种欠准确地称为*Regaud*型，肿瘤性上皮细胞形成癌巢，周围包绕着纤维组织和淋巴细胞(图 7.19)。第二种大致等同于*Schmincke*型，肿瘤性上皮细胞弥漫性生长，与炎症细胞相互穿插。后者易与大细胞性恶性淋巴瘤相混淆(图 7.20)。多数病例可通过仔细观察细胞核形态而得以诊断。鼻咽癌细胞核常呈空泡状，核膜平滑，核仁大而嗜酸性，单个核仁并且边缘不整齐[165](图 7.20)。恶性淋巴瘤细胞核形状较不规则，染色质颗粒粗，核仁较小，嗜碱性或嗜双色性。偶尔鼻咽癌的肿瘤细胞可呈卵圆型或梭形(图 7.21)。

仅有少数病例中可见原位癌成分[163]，其中更为少见的是完全原位的鼻咽癌[164]。部分病例间质内可见淀粉样物沉积[169]。

少见的鼻咽癌镜下类型包括**基底细胞样鳞状细胞癌**[173]和**乳头状腺癌**[172]。后者有腺管形成、乳头状结构和黏液分泌，免疫组化呈角蛋白和CEA阳性，预后较好[172]。

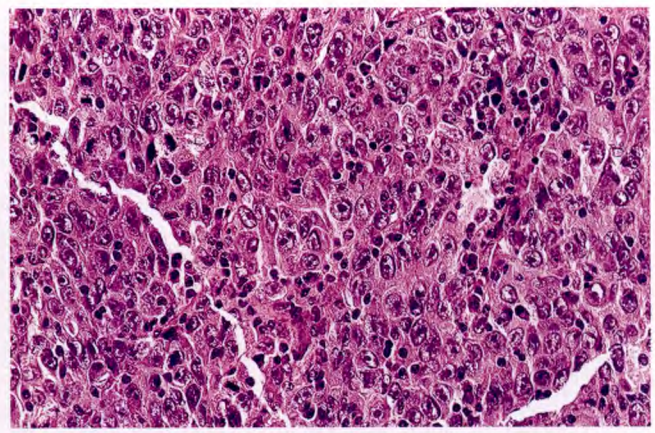


图7.20 未分化型鼻咽癌：Schmincke型，肿瘤细胞呈弥漫性“合体性”分布。

免疫组织化学特征 Immunohistochemical features

鼻咽癌(包括淋巴上皮癌)免疫组化呈 100% 角蛋白阳性，通常上皮细胞膜抗原(EMA)阳性，偶尔癌胚抗原阳性[174, 175, 177, 178]。因此角蛋白是诊断本瘤最可靠

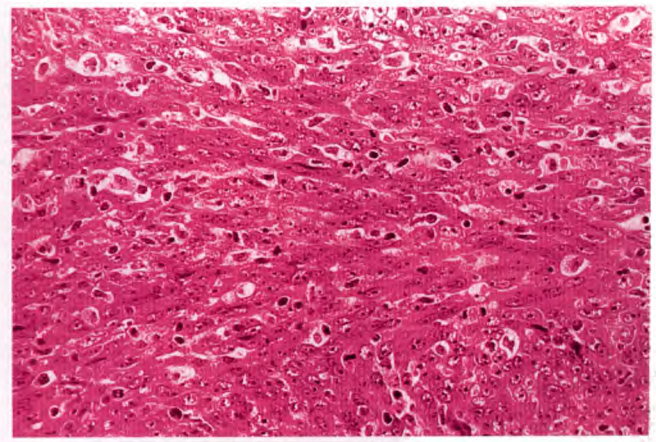


图 7.21 未分化型鼻咽癌，由卵圆形和梭形细胞组成。

的标志。可出现 S-100 蛋白阳性树突状细胞[176]。

超微结构特征 Electron microscopic features

电镜下，肿瘤细胞含有张力原纤维和复杂的桥粒[184]。电镜下的特点说明肿瘤起源于假复层上皮和复层上皮的基底层[182]。

分子遗传学特征 Moleclar genetic features

鼻咽癌通常有 p53 产物的过表达，与 EB 病毒感染相关[181, 183]，并且常常缺乏P16/MTS1肿瘤抑制蛋白的表达，但表达Rb基因产物；往往还有 c-myc 和 Int-2 的过表达[179, 180]。

分期和分级 Staging and grading

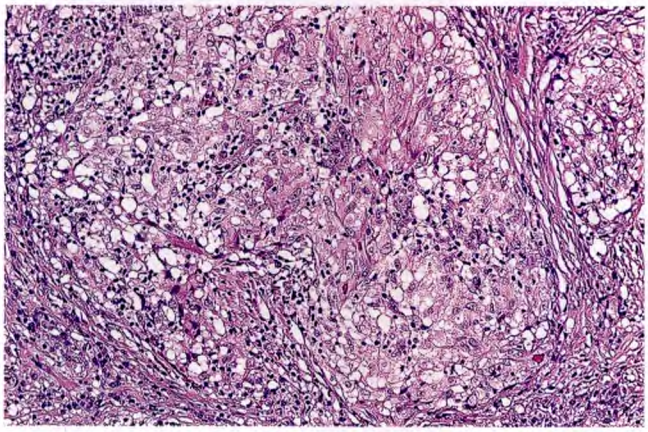
鼻咽癌的分期已有数种方案，相比之下最能预测预后的是 Ho 提出的方案[185]。

蔓延和转移 Spread and metastases

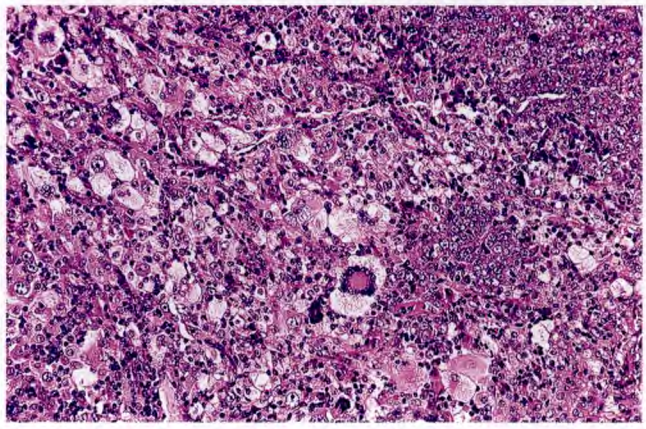
发生于 Rosenmuller 窝的鼻咽癌通常蔓延至鼻咽旁部位，可沿着三叉神经前间隙生长[189]。

鼻咽癌易发生部属淋巴结转移，单侧颈部淋巴结肿大是最常见的症状。镜下，淋巴结转移癌与大细胞性淋巴瘤很相似[186]。转移癌主要累及淋巴结局部而不是弥漫性病变，以淋巴窦受累为主，细胞核呈空泡状，含有单个明显的核仁，这些表现有助于鉴别诊断。某些转移癌伴明显的嗜酸性粒细胞浸润，可误诊为霍奇金淋巴瘤[187, 191]。还有一些转移癌伴有肉芽肿反应，并有不同程度的坏死[188](图 7.22)。此外有的肿瘤会形成明显的囊腔与良性的鳃裂囊肿相似(图 7.23)。

鼻咽癌可发生远隔转移，例如骨骼系统[190, 192]。

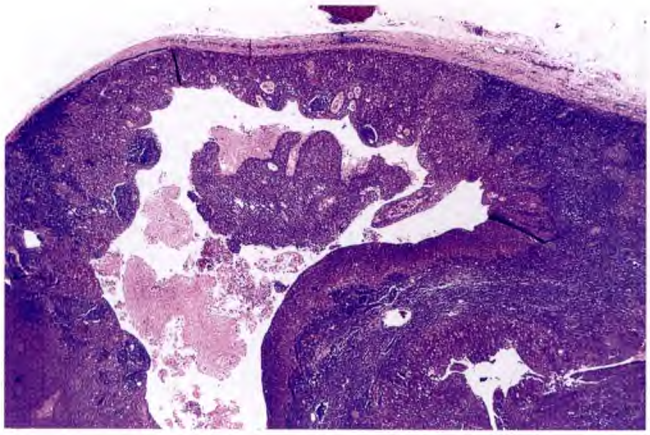


A

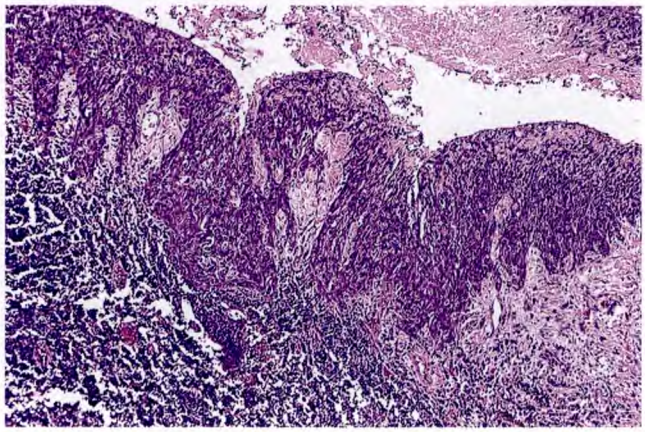


B

图 7.22A 和 B 鼻咽未分化癌转移至颈部淋巴结。A. 形成肉芽肿结构；B. 黄色肉芽肿样反应。



A



B

图 7.23A 和 B 鼻咽淋巴上皮癌转移至颈部淋巴结形成囊肿结构，与鳃裂囊肿的生长方式相似。

治疗和预后 Treatment and prognosis

鼻咽癌的首选治疗方法是放疗，某些学者主张结合化疗[200, 204]。一组来自香港的5000多例鼻咽癌的报道中，放疗的完全缓解率为83%，总体上actuarial活率为43%，相应的不带瘤存活率为34%[198]。影响生存率的因素有年龄(年轻人预后好)、临床分期[196, 202]、部属淋巴结的转移部位(同侧转移者预后好于对侧转移，上颈部转移者预后好于下颈部转移)[193]。有颅神经、眼眶和颅内侵犯提示预后较差[196]。从组织学角度看，角化型鳞状细胞癌较其他类型预后差[197, 203]，而无角化型鼻咽癌若具有以下一个或一个以上特征者预后较差：

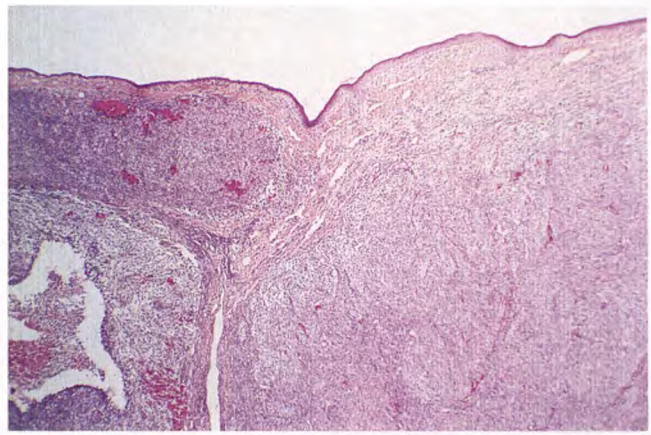
1. 核异型性明显和(或)多形性明显[195]；
2. 具有较高的细胞增殖活性(分裂像计数或与增殖相关的免疫标志)[194]；
3. 无淋巴细胞浸润[203]；
4. 有较多S-100蛋白阳性的树状突细胞[195, 199]；
5. 较高的微血管计数[201]；
6. 具有 *c-erb* B2 表达[201]。

唾液腺肿瘤 Salivary gland tumors

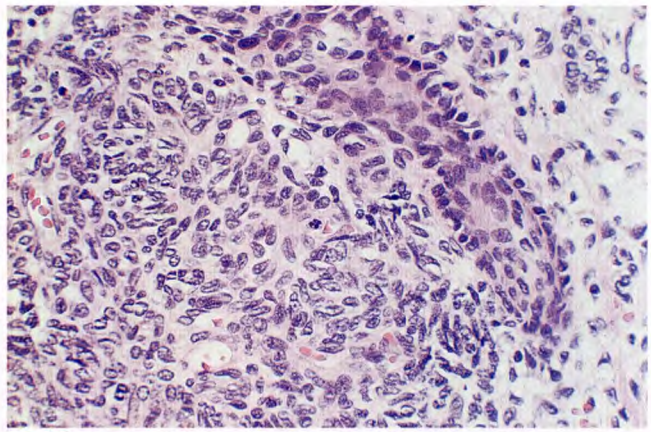
小唾液腺来源的肿瘤可发生于鼻腔和鼻窦，但在鼻咽部不常见。由于肿瘤发生率与该部位黏液腺、浆液腺的密度和分布有关，因此易发生于鼻中隔、鼻甲以及口腔[212]。发生于副鼻窦者，多数位于上颌窦。Rafla报道了37例副鼻窦唾液腺肿瘤，其中21例位于上颌窦，9例位于筛窦，5例位于鼻前庭，2例位于蝶窦[214]。多数副鼻窦肿瘤是恶性的，**腺样囊性癌**是最常见的类型[209]。而鼻腔良性肿瘤相对多见，主要为**良性混合瘤**，大多数发生于骨性和软骨性鼻中隔黏膜[206]。镜下与大唾液腺的相应肿瘤相似，但往往包含成熟骨骼肌成分[211]。唾液腺来源的肿瘤复发少见。鼻中隔良性混合瘤发生转移很罕见[208, 215]。

还有数种其他类型的唾液腺肿瘤可发生于鼻窦部，包括**黏液表皮样癌**、**腺泡细胞癌**和**肌上皮瘤**[205, 211-213]。多数为低度恶性，但常局部复发[212]。与口腔不同，鼻窦部的多形性低度恶性肿瘤少见。

唾液腺原基瘤(salivary gland anlage tumor)是鼻咽部特殊的息肉状病变，出生时即有或于呼吸窘迫后立即出现。镜下呈双相结构：中心部为实性结节，周边为鳞状上皮岛和导管样结构(图7.24)。是一种良性病变，可能属错构瘤性。但由于其发生的部位，可危及生命[207]。



A



B

图 7.24A 和 B 唾液腺原基瘤。A. 息肉状肿物，特点是实性、多结节状、伴局灶性小囊腔；B. 由间质细胞构成的实性灶之间穿插小导管样结构。结节附近的实性或导管样结构通常处于实性结节之间的疏松纤维间质中。

神经源性及其相关性肿瘤和瘤样病变 Neurogenous and related tumors and tumorlike conditions

脑膨出和**胶质异位**(常称*鼻胶质瘤*)，均属于相关性畸形性瘤样病变，常累及新生儿和婴儿[226]。可呈皮

需要全本请访问 www.ertongbook.com

下肿物，位于鼻基部，亦可呈鼻内息肉状。镜下由成熟的胶质组织构成，偶见相似于神经元的多核胶质细胞(图 7.25)。免疫组化呈 S-100 蛋白和 GFAP(胶质纤维酸性蛋白)阳性[239]。某些病例可出现真正的神经细胞成分[250]。脑膨出可伴骨质缺陷，但胶质异位伴骨质缺陷不常见，这是手术切除时应仔细评估的。

颅内**脑膜瘤**可继发性侵犯蝶窦和额窦。鼻内和副鼻窦亦可发生原发性脑膜瘤[233, 258, 267]。主要的诊断要点是漩涡状的生长方式、砂粒体和免疫染色 EMA 和波形蛋白双阳性[270]。

颅内**星形细胞瘤**和其他胶质瘤也可从颅内侵入鼻根部[220, 260]。

嗅神经母细胞瘤是特殊类型的恶性神经外胚叶肿瘤，可能起源于嗅膜的神经上皮成分或嗅基板的神经外胚叶成分[225, 252]。在正常人胚胎嗅神经上皮从鼻腔的顶部延伸到鼻中隔的中部，然后分布于上鼻甲的表面。在成人这些区域大部分被呼吸上皮取代[251]。嗅神经母细胞瘤发病年龄分布广，为3～79岁，中位年龄为 50 岁[249]。肉眼肿瘤呈灰红色，富含血管，呈息肉状，一般质软，位于鼻前庭的顶部。少部分病例发生于鼻咽部、上颌窦和筛窦[245, 252]。镜下可呈现数种结构，彼此之间可混合存在[228, 255](图7.26)。最易辨认的共同特点是肿瘤细胞大小一致，为小细胞，胞浆稀少，核膜不清楚，具有显著的纤维状和网状背景，与其他神经源性肿瘤，例如节细胞神经母细胞瘤相似(图7.26C)。可见Homer Wright型菊形团，但仅在极少数病例出现成熟的神经节分化[221]；可有丰富的含血管的间质，将肿瘤细胞分割成团。血管增生可非常旺盛，

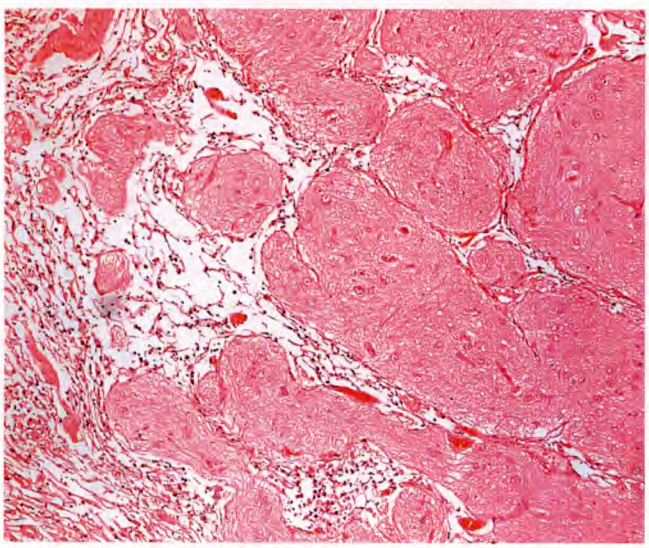
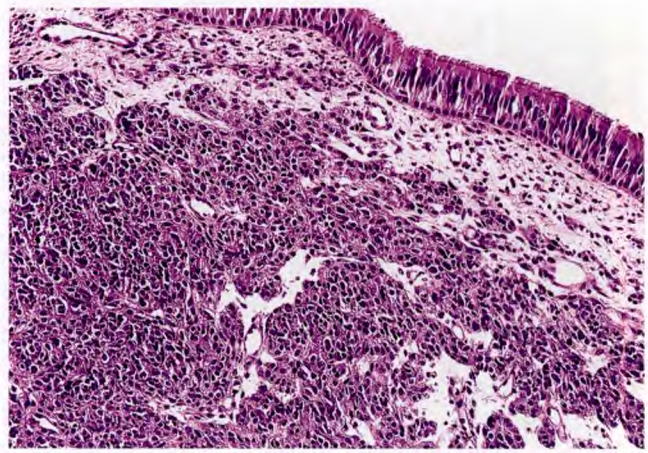
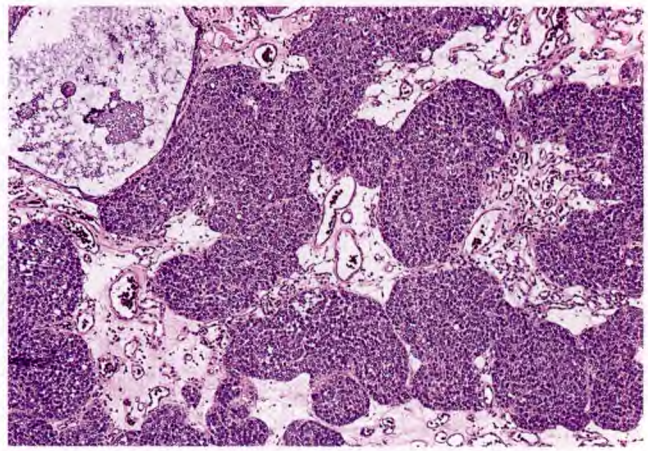


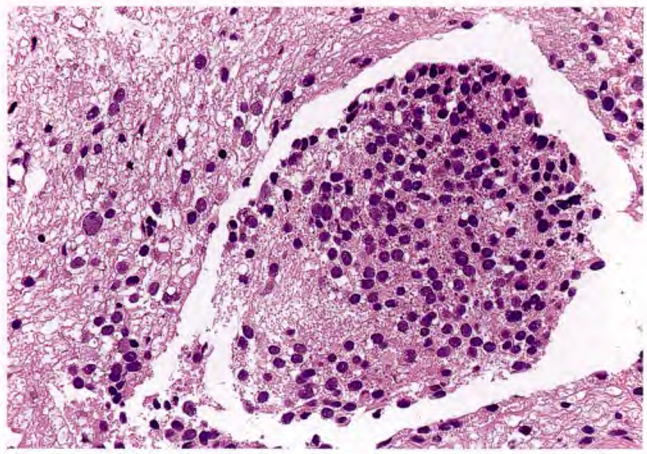
图 7.25　鼻腔的胶质异位。



A



B



C

图 7.26A 至 C　嗅神经母细胞瘤组织学形态。A. 呈巢状；B. 弥漫性分布；C. 显示典型的神经纤维性背景。

以致掩盖肿瘤的真相[227](图7.27)。某些肿瘤胞浆内可见黑色素[224]。这类肿瘤应与恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、胚胎性或腺泡状横纹肌肉瘤、Ewing肉瘤/PNET肿瘤相鉴别(见下文)。

另一些嗅神经母细胞瘤肿瘤细胞体积较大，胞浆更丰富，排列成实性巢索，呈上皮样特征，此型常与未分化癌相混淆[237]。有人提出这两种肿瘤结构与两种不同的肿瘤相对应，前者虽然不完全相同，但与*神经母细胞瘤*相似；而后者代表*小细胞神经内分泌癌*[263](图7.28)(见331页)。某些肿瘤有腺癌和鳞状细胞癌成分似乎也支持这种观点[244, 248]。其他学者也观察到这两种形态，但认为这是不同分化的表现，而不存在两种不同的肿瘤，从电镜和免疫组化上看它们是相似的[269]。我们也观察到一些“双相”病例，具有两种亚型的典型特征，表明它们在组织起源上关系密切。因此我们认为，在大多数病例中，区分嗅神经母神经瘤和小细胞神经内分泌癌是可行的，也是必须的[257]。

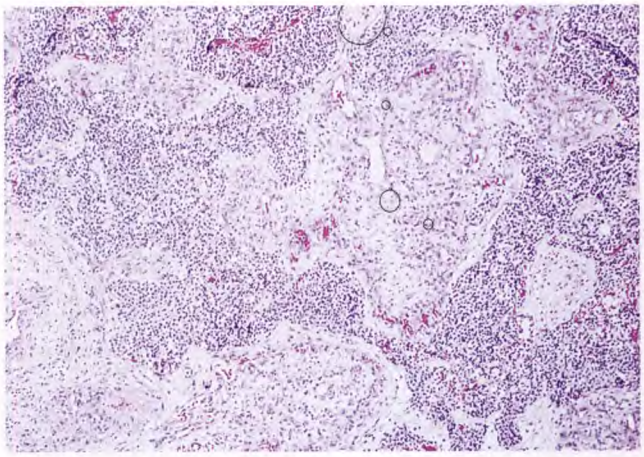


图 7.27 嗅神经母细胞瘤伴明显的血管叶状增生。这种血管增殖是神经上皮和神经内分泌肿瘤的一个特征。

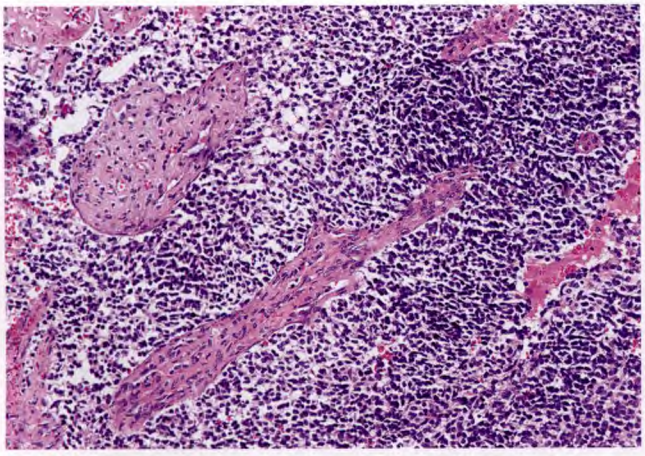


图7.28 鼻腔小细胞癌。肿瘤细胞极丰富，而且呈单一性，无明显的神经分化证据。

另一个有争议的问题是，嗅神经母细胞瘤与Ewing肉瘤/ PNET谱系肿瘤之间的关系。尽管早期看法不尽相同[266]，目前认为嗅神经母细胞瘤缺乏Ewing/PNET所具有的特异性EWS/FLI1融合基因，因此两者应该区分[218, 240]。

肿瘤经甲醛蒸汽或二羟乙酸处理后的荧光检查证明存在儿茶酚胺[232]。生化和免疫细胞化学方法也证实了多巴胺β羟化酶和ACTH的存在[247]。文献曾报道了1例嗅神经母细胞瘤继发库欣综合征[216]。免疫组化证明肿瘤含有的其他物质包括神经元特异性烯醇化酶、嗜铬素、神经纤维蛋白、Hu和角蛋白[219, 223, 269, 271](图7.29)。此外，位于肿瘤细胞巢边缘的个别细胞含有S-100蛋白，散在的星形胶质细胞样细胞还含有GFAP[223, 269]。

电镜下均出现神经纤维、神经微管和致密核心神经内分泌颗粒，可对疑难病例的诊断提供有力帮助[241, 243, 268]。

肿瘤可局部浸润至副鼻窦、鼻咽部、腭部、眼眶、颅底和脑[229, 246]，大约1/5的病例发生远隔转移，最常见的部位为颈部淋巴结和肺[234]。5年生存率为50%～60%[222, 254]，晚期复发常见[217, 252]。肿瘤对放疗敏感。治疗的最佳选择为手术与放疗相结合[222, 236, 253]。肿瘤的生物学行为与组织学和超微结构之间无明显相关性[249, 254]。

少数**类癌**可发生于鼻内。1例发生于儿童的类癌呈嗜酸性细胞特征，同时伴支气管类癌[265]。

垂体腺瘤可原发于鼻咽和鼻腔，可能起源于异位的垂体前叶样细胞。典型者呈嫌色细胞型。应注意与从蝶鞍通过蝶骨向下蔓延的垂体瘤相鉴别[235, 238]。当镜下看到缎样或花环样生长方式，并有显著的纤细血管化间质时，应考虑垂体腺瘤的可能[242]。

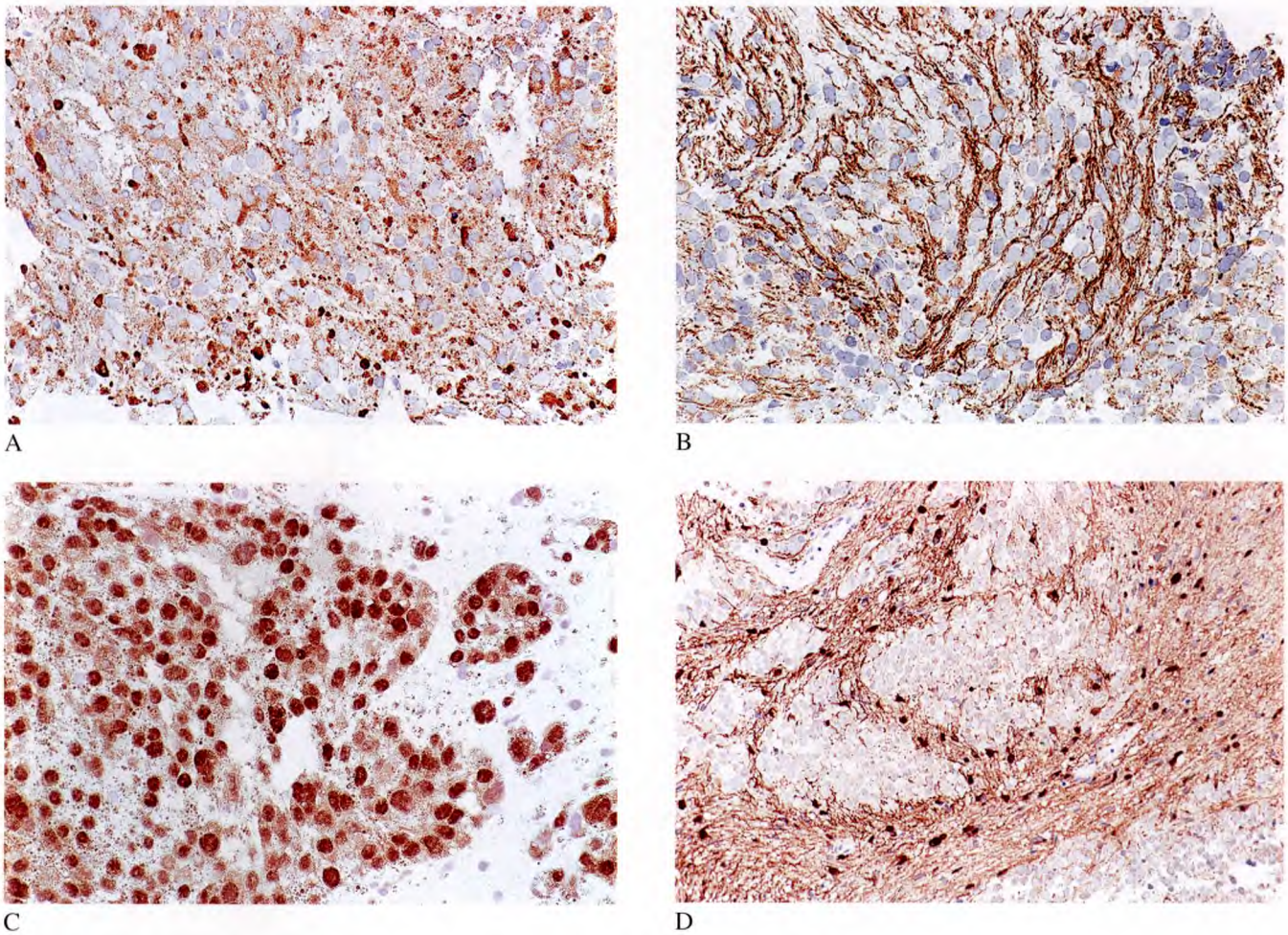


图 7.29A 至 D 嗅神经母细胞瘤。A. 嗜铬素；B. 神经纤维；C. Hu；D. S-100 蛋白。

副节瘤在鼻咽和鼻内也有报道[256, 261]。1例报道组织学类似于上颌旁区域发生的*神经节细胞性副节瘤*，我们认为其不属于真正的副节瘤(见第 11 章)[264]。

鼻窦区的**周围神经肿瘤**极少见[259, 262]。可能起源于三叉神经的眼支或上颌支，以及自主神经的分支，其中神经鞘瘤最常见。由于细胞丰富而且往往没有包膜，这一点与发生在软组织最常见的神经鞘瘤不同，容易在诊断时带来问题[230]。神经纤维瘤(包括丛状神经瘤)和恶性周围神经鞘瘤也有报道[231]。某些恶性周围神经鞘瘤伴灶性骨骼肌分化("蝾螈瘤")[231]，某些周围神经肿瘤伴 Recklinghausen 病。

恶性黑素细胞瘤 Tumors of melanocytes

鼻窦原发性恶性黑素细胞瘤常呈实性息肉状[272, 277, 278]。最常发生于鼻腔，其次为上颌窦、筛窦和额窦[277]。肿瘤发生于呼吸黏膜的上皮和间质中的黑素细胞[279]。文献报道了1例黑素细胞瘤发生于内翻性乳头状瘤的黏膜[276]。多数鼻窦黑素细胞瘤镜下容易诊断，而那些无色素的、组织学上呈多形性及以梭形细胞为主的黑素细胞瘤易漏诊[274, 276, 277](图 7.30)。偶尔可呈明显黏液样特征[273]，还可伴有化生性骨形成[275]。应注意在上皮基底层寻找痣细胞团样结构和"交界"活性[274]。免疫组化上，肿瘤呈波形蛋白、S-100蛋白和HMB-45阳性，与发生于皮肤者相似[274]。预后极差，多数患者因转移而在 5 年内死亡[274, 277, 278a]。

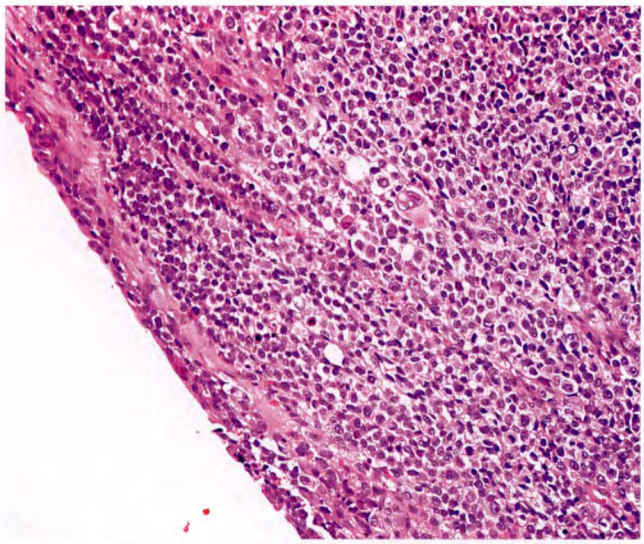


图 7.30 鼻腔恶性黑色素瘤，肿瘤呈弥漫性生长的特点，并缺乏黑色素，常常导致误诊。

淋巴组织肿瘤及瘤样病变 Lymphoid tumors and tumorlike conditions

恶性淋巴瘤可以鼻窦和鼻咽肿块为首发症状[318, 324]，几乎所有的病例均为非霍奇金淋巴瘤[28, 294, 316]，且大多数可归为以下三类：①自然杀伤(NK)/T 细胞型；② B 细胞型；③外周 T 细胞型[288]。其发生率具有显著的地理分布差异：文献报道B细胞淋巴瘤主要见于美国和西欧，而 NK/T 细胞淋巴瘤多发生于远东和拉丁美洲[283, 288, 289, 296, 322]。

NK/T **细胞淋巴瘤**是最近才被人们认识的一个独立的临床病理亚型，其与EB病毒高度相关[287, 314]。组织学特征是细胞谱系广，可以是小细胞、中等大小细胞至大的转化细胞。坏死普遍；肿瘤细胞浸润血管很常见，也是有价值的诊断指标。有时伴有亲上皮性，可类似于蕈样肉芽肿。伴有反应性组织细胞，常可见噬红细胞现象，可能是所谓的病毒相关性噬血综合征[310, 312]。由于血管浸润很突出，这种淋巴瘤有时称为*血管中心性淋巴瘤*。但血管中心性生长并不总是见于鼻NK/T细胞淋巴瘤，也可见于其他类型的淋巴瘤[309]。NK/T细胞淋巴瘤的免疫表型为CD2、CD56阳性，通常CD3细胞膜阴性[299]。福尔马林固定的组织可有胞浆 CD3 阳性。没有 T 细胞受体(TCR)基因克隆性重排。发生在结外部位(如皮肤、皮下组织和胃肠道)的相似表型的肿瘤被称作鼻型NK/T细胞淋巴瘤[285]。这类淋巴瘤可发生母细胞化和白血病化[286, 303]。CD56阳性是一个关键的诊断特征，但应牢记 CD56 阳性也可见于非淋巴系肿瘤，包括 Ewing/PNET 等[302, 305]。肿瘤的坏死可能是由穿孔素和 Fas-Fas 配体 CD95/CD95L)介导的[310, 312, 313]，p53 过表达也较常见。[321a]

目前已普遍认为有相当比例的**致死性中线肉芽肿**(是指以缓慢进展的溃疡和鼻部及鼻窦腔的破坏为特征，并有广泛的侵蚀局部软组织、骨和软骨的一种临床综合征)(图 7.31)是属于NK/T细胞淋巴瘤[298]。在过去，这种病例被称作多形性网状细胞增生症[282, 284, 291, 292, 298, 316, 320, 322]、恶性组织细胞增生症[282]和中线恶性



A



B

图 7.31 A. 临床诊断为致死性中线肉芽肿的青年妇女。B. 数年后的同一患者，无全身受累证据，此照片拍摄后几周，患者不幸死亡。

网状细胞增生症[292]。还有一些具有致死性中线肉芽肿临床特征的病例属于进展极其迅速的 Wegener 肉芽肿；另一些是由吸食可卡因引起，其镜下特点是非特异性炎症和坏死，但无血管炎[290, 319]。

尽管有一些作者将 NK/T 细胞淋巴瘤与肺的淋巴瘤样肉芽肿相联系(由于它们都具有血管中心性和形态上共同的一些特征)，归入*血管中心性免疫增生性病变*[291]，但目前已不再认为淋巴瘤样肉芽肿是一种具有T细胞反应的 EB 病毒相关的 B 细胞淋巴瘤(见第 7 章)。

鼻窦部 **B 细胞性淋巴瘤**通常指大细胞性淋巴瘤，呈弥漫性生长，且相对形态单一。以副鼻窦常见，而鼻腔少见(这是与 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别的重要一点)。它是美国和西欧鼻窦淋巴瘤最常见的类型[326]。具有弥漫性未分化(Burkitt 样)特点的 B 细胞淋巴瘤是美国儿童中鼻窦淋巴瘤的主要亚型[325]。

外周 T 细胞性淋巴瘤不表达 CD56，通常缺乏 NK/T 细胞淋巴瘤坏死和血管中心性的特点[300]。而与后者相比，外周T细胞性淋巴瘤具有T细胞受体基因的重排[300]。

鼻窦部淋巴瘤的生物学行为目前还很难评价，因为其中的主要亚型(NK/T细胞)只是在近年才被人们认识。一些文献报道并不包括完整的免疫表型的评估，很多 NK/T 细胞淋巴瘤的病例多年来未被识别。在远东(NK/T 细胞淋巴瘤高发区)，70% ～ 80% 的鼻窦淋巴瘤患者约处于IE期或IIE期，有75%的完全缓解率，两年总体生存率为 50%[288]。美国的一组病例(以 B 细胞淋巴瘤高发)报道总体生存率为 52%[306]。

鼻腔和鼻咽原发性**浆细胞瘤**可呈软的出血性鼻肿块[281, 295, 301, 304]。镜下为单一形态的不成熟浆细胞浸润[284a]。多数上呼吸道明确为单发的浆细胞瘤患者经长期随访而发展成播散性浆细胞瘤[297]，某些病例可在 10 年以后才表现出来。放疗可局部控制肿瘤[302]。

亲血管性(血管内)淋巴瘤，不同于血管中心性淋巴瘤(见第 21 章)。肿瘤性淋巴细胞主要分布于血管内，而不是浸润血管壁。这种少见的淋巴瘤可原发于鼻内[321]。

霍奇金淋巴瘤作为原发病变在鼻内极罕见，但散在病例也有报道[308]。

粒细胞肉瘤可局限于副鼻窦，常规染色切片上相似于恶性淋巴瘤[293]。

假淋巴瘤(淋巴样增生)可表现为息肉状的鼻内肿块[317]。

累及鼻咽扁桃体的淋巴样病变和发生于腭扁桃体的病变一起在第 5 章讨论。

鼻咽血管纤维瘤 Nasopharyngeal angiofibroma

鼻咽血管纤维瘤几乎均发生于 10 ～ 25 岁之间的男性[337]，但仍旧有个别病例发生于老年人和女性。有几例发生于家族性结肠息肉病患者的报道，但肿瘤 APC基因未发现有改变[334]。如此偏嗜青年男性高度提示肿瘤依赖于雄激素，75%的病例中间质和上皮细胞核内存在雄激素受体的事实证实了这一理论。相反，肿瘤孕激素受体阳性罕见，不含雌激素受体[339]。同时肿瘤含有碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)[345]，具有核内 β-catenin 的强表达[349a]。

肿瘤起源于位于鼻顶后侧壁特殊的勃起状的纤维血管间质，该部是腭骨的蝶骨突与梨骨的横翼和蝶骨的翼突根部汇合处。肉眼上，肿瘤呈息肉状肿块，切除和活检时出血严重(图7.32)。可完全阻塞鼻孔，可突出于软腭游离缘之下，延伸至鼻前庭，长出外鼻孔，向后伸入鼻咽，甚至达眶内和颅腔[336, 337]。选择性颈动脉造影能显示肿瘤的大体范围，但该方法已被非损伤性技术，诸如 CT 和 MRI 取代。

镜下，肿瘤由混杂在一起的血管和纤维性间质构成(图7.33)。纤维间质可为疏松水肿样，成纤维细胞呈星状，伴多数肥大细胞；亦可为致密的、无细胞的高度胶原化组织，这种特征可以很突出并具有诊断意义。血管呈毛细血管至大小不等的静脉；较大血管常位于病变的基部，而在肿瘤的生长缘易见具有肥胖内皮细胞的较小的毛细血管样血管[327, 347]。大血管平滑肌层不规则或不完全，且无弹力纤维。由于其自然史不同，本瘤与毛细血管瘤的鉴别很重要。一般血管瘤的纤维组织量少，通常一定程度上呈叶状分布。其血管没有鼻咽纤维血管瘤所具有的“勃起组织”的特

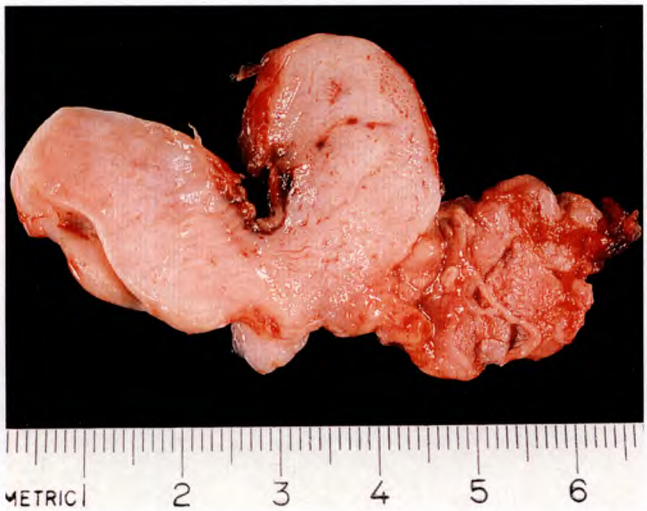


图 7.32 鼻咽血管纤维瘤。切面呈特征性的海绵状结构，境界清楚。

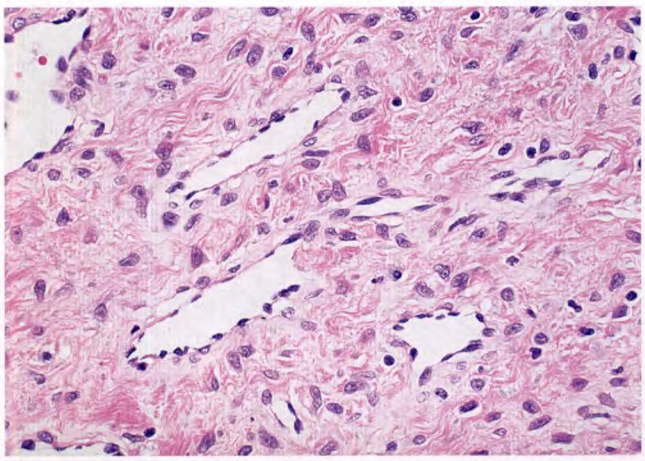


图 7.33 鼻咽血管纤维瘤。致密的纤维间质和大量的薄壁血管是本瘤的特点。

点。肿瘤的部位也有助于区别：发生于前述部位之外的纤维血管瘤，尤其是那些局限于鼻腔的病变，其诊断都值得怀疑。电镜下，增殖细胞核内可见紧密结合的 RNA– 蛋白复合物构成的电子致密颗粒[348]。

勿庸置疑，某些体积大的血管纤维瘤青春期后可消退，特别是在不完全外科切除或放疗后，但自发性完全消退很罕见[331]。有症状的患者应该治疗。如何治疗，是选择手术还是放疗仍有分歧，但多数作者认为早期病变应手术切除[329, 330, 340, 343, 349]。某些病例使用术前栓塞[335, 344]，放疗甚至化疗适用于晚期进展性肿瘤[332, 333]。治疗后复发多发生于1年内[341, 342]。仔细地切除肿瘤对防止复发很重要，尤其是侵入翼突和蝶骨基部的瘤体[338]。据文献报道少数病例放疗后发生肉瘤变[328, 346]。

其他肿瘤及瘤样病变 Other tumors and tumorlike conditions

皮样囊肿是中线背侧的发育异常。可伴骨性缺损和窦道形成[376]。可延伸到颅内而导致中枢神经系统感染[354]。

婴儿和儿童的副鼻窦和鼻咽有**真性畸胎瘤**的报道，大多数为良性[376, 400]。

鼻腔软骨性间叶错构瘤是一种良性和可能的非肿瘤性病变，表现为鼻腔内和鼻窦息肉样肿块，多见于婴儿，偶见于年龄较大的儿童[379, 382]。镜下由成熟的软骨、黏液性间质和动脉瘤样骨囊肿组成。目前认为此肿瘤相当于胸壁间叶性错构瘤，但发生于上呼吸道部位(见第 24 章)。

脉管肿瘤相当常见，各种类型均可发生于该部。*分叶状毛细血管瘤*是鼻腔的常见肿瘤，可长至相当大

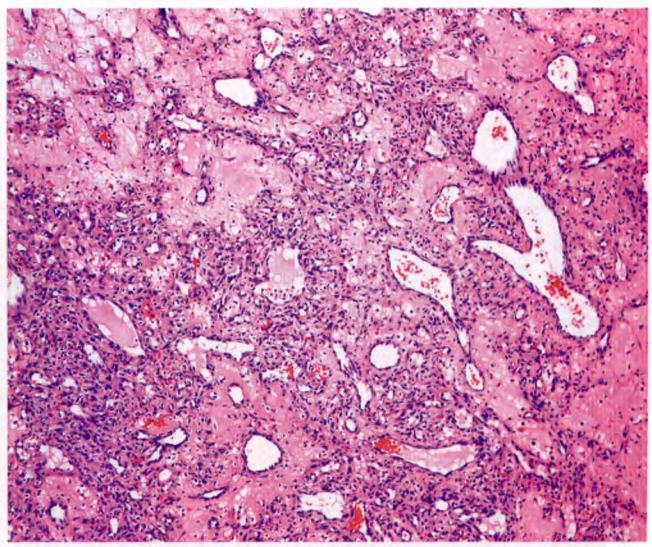


图 7.34 鼻腔叶状毛细血管瘤。可见大量的分支状血管。该病变不应与鼻咽血管纤维瘤相混淆。

需要全本请访问 www.ertongbook.com