

全国继续医学教育委员会推荐教材 / 答题后每书可授予 II 类学分 10 分



现代临床医学临床诊断、护理及康复进展

PATHOLOGY

病理分册

主编：陈杰

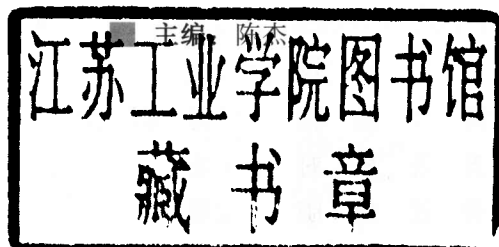


科学技术文献出版社



现代临床医学临床诊断、护理及康复进展

病理分册 / PATHOLOGY



 科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代临床医学临床诊断护理及康复进展·病理分册/陈杰主编. -北京:科学技术文献出版社,2006.10

ISBN 7-5023-5452-2

I. 现… II. 陈… III. ①诊断学-进展 ②护理学-进展 ③康复医学-进展 ④病理学-进展 IV. ①R4 ②R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 118840 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089
图书编务部电话 (010)51501739
图书发行部电话 (010)51501720,(010)68514035(传真)
邮 购 部 电 话 (010)51501729
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 王大庆
责 任 编 辑 丁坤善 苏 维
责 任 校 对 赵文珍
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京地大彩印厂
版 (印) 次 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 889×1194 16 开
字 数 204 千
印 张 7.5
印 数 1~5000 册
定 价 25.00 元(总定价:125.00 元)

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

内容简介

病理分册
PATHOLOGY

本书重点阐述了病理学的一些重要问题，旨在密切临床与病理的联系，资料广泛，图片清晰，文字简洁，突出了病理学的新进展，对于开拓病理科医生的视野、提高病理诊断水平有重要的参考价值。本书除了知识技能等方面的阐述外，还融入了态度素质方面的内容，希望能促进医生专业技能和品德操守的提高。

病理分册 / PATHOLOGY

编委 (以下排名不分先后)

李维华 (中国人民解放军总医院)

刘鸿瑞 (北京协和医院 中国医学科学院 中国协和医科大学)

陈杰 (北京协和医院 中国医学科学院 中国协和医科大学)

卢朝辉 (北京协和医院 中国医学科学院 中国协和医科大学)

黄受方 (首都医科大学附属北京友谊医院)

周晓军 (南京军区南京总医院)

邹万忠 (北京大学医学部)

刘卫平 (四川大学华西医院)

徐庆中 (首都医科大学附属北京宣武医院)

朱雄增 (复旦大学附属肿瘤医院)

范钦和 (南京医科大学第一附属医院)

廖松林 (北京大学医学部)

郑杰 (北京大学医学部)

黄啸原 (北京积水潭医院)

李向红 (中国人民解放军总医院)

孟刚 (安徽医科大学病理学与法医学研究所)

张乃鑫 (中华医学会病理学分会)

现代临床医学临床诊断、护理及康复进展 病理分册 / PATHOLOGY



病理学是一门古老而又充满活力的学科，在当今的医学实践中越来越显示出其重要性。无论是基础研究还是临床实践，病理学都是不可或缺的重要学科。

美国1917年开始医院评审，其最低标准的第一条就是所有的标本都要做病理检查，这是作为医院开业门槛的最基本的一条，可见病理对临床的重要性。当今的医学实践也证明，病理诊断仍为最可靠的疾病诊断，在大多数情况下，仍为疾病诊断的“金标准”。

病理学同医学其它学科一样发展极为迅速，每天都有大量的新信息、新知识。这就是我们处于知识爆炸时代的共同特点。

本书为我们提供了介绍病理学进展的一次很好的机会，使我们有机会选些比较重要的内容贡献给大家，使愿意了解、学习病理的从业人员对当前病理学的进展有所了解，并在学习、交流之余对工作有所启迪、有所帮助。此书作者多为长期从事临床病理一线的专家学者，在各自的领域均有较高的声望和较深的造诣。本书内容虽不能涵盖病理学的全部，但对病理学的数个重点问题均有较好的阐述。如规范、法律及多个系统的常见疾病或对临床病理中大家尚不够熟悉的疾病的内容，如皮肤、肺、心血管、神经、胰腺、骨、软组织、肝、内分泌等器官或系统的疾病。期望此书的出版能对临床病理工作者有所帮助，对相关临床医生有所参考。

承蒙此书作者的鼎力协助，才有可能在如此短的时间内使此本病理学进展能顺利编撰完成，在此对各位作者的热情奉献和大力支持表示衷心感谢。

由于时间紧迫，写作匆忙，内容难免有缺少斟酌之处，错误、不足在所难免，还望广大读者能随时批评指正。

陈杰（1955-），男，现任北京协和医院病理科主任，北京协和医院副院长。
社会任职：中华医学会病理学分会主任委员，中华医学会理事，《中华病理学杂志》副总编，其余7种病理相关杂志编委。

陈杰

继续医学教育学分证书申请说明

从国际国内形势来看,继续医学教育是卫生技术人员的一项基本权利和义务,医学的不断发展要求卫生技术人员必须建立终身的学习体系。为此,卫生部 and 全国继续医学教育委员会颁布了一系列政策法规,规定医务工作者每年获得的继续医学教育学分不少于25学分,继续医学教育合格是卫生技术人员聘任、技术职务晋升和执业再注册的必备条件之一。同时,我国继续医学教育在继续医学教育“九五”计划、继续医学教育“十五”计划和刚刚颁布的继续医学教育“十一五”规划的指导下快速发展,已全面建立起了有中国特色的继续医学教育体系。

继续医学教育的内容应以现代医学科学技术发展中的新知识、新理论、新技术和新方法为重点,注重先进性、实用性和针对性,其教育内容的开发直接决定了我国继续医学教育的质量,体现了我国医学技术发展的现状。为此,在卫生部科技教育司和全国继续医学教育委员会的领导下,《继续医学教育》杂志组织了国内约600名专家和各学科的带头人,历时8个多月,以年度学科进展报告的形式,编写了该系列图书,由科学技术文献出版社出版发行,以期反映各学科近年来的最新进展,具有较强的临床指导意义和学习价值,是我国至今出版的唯一一套学科最全的继续医学教育学习参考书,受到了广大读者的欢迎和卫生部、各省市卫生厅及继续医学教育委员会的认可,并作为各省市继续医学教育的推荐学习参考书。读者阅读该系列图书,每册答题后可授予卫生部 and 全国继续医学教育委员会认可的继续医学教育Ⅱ类学分10学分。杂志社收到学员登记表和答题卡后将会在30个工作日内完成学员的注册和阅卷工作,并将学习成绩和学分证明邮寄给学员。具体培训报名细则如下:

- 一、本培训适用于所有国家规定需要参加继续医学教育的各级各类卫生技术人员。
- 二、请根据需要自行选择本学科相关的培训教材。
- 三、认真填写学员信息及答题卡,寄至《继续医学教育》杂志社培训部,根据成绩获得相应Ⅱ类学分。
- 四、学分折算标准:考试满分为100分,答题成绩每10分换算为1个学分,最多可授予10学分。
- 五、培训费用:50元/人次(含报名、培训、阅卷、学分证书、邮寄等费用),学费自理。请学员将费用汇至《继续医学教育》杂志社培训部。
- 六、证书邮寄时间:收到答题卡后30个工作日。
- 七、接受团体报名。
- 八、《继续医学教育》杂志社地址:北京市宣武区红莲南路30号7层;邮编:100055;电话:010-63268156;传真:010-63497683;培训咨询热线:800-810-9092。

《继续医学教育》编辑委员会

目录

training material/contents

Pathology

第一篇 知识 / 技能篇	1
肺神经内分泌癌和肺硬化性血管瘤的新进展	3
特发性间质性肺炎的病理特征与诊断	11
囊性胰腺肿瘤的新类型	18
胰腺内分泌肿瘤	21
刮宫标本中子宫内膜非典型增殖的诊断与鉴别诊断	25
自身免疫性肝炎的临床病理研究进展	29
肾脏疾病的病理变化及肾脏的基本结构和功能	34
结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的临床病理特征与病理诊断	38
神经病理	42
新生骨在骨科诊断病理学中的意义	47
中间型的纤维性和纤维组织细胞性肿瘤	52
黑色素细胞增生性病变的病理诊断及鉴别诊断中的一些问题	58
免疫组化——病理诊断的重要的检查	62

目录

training material/contents

Pathology

第二篇 态度 / 素质篇	67
病理行医态度	69
医院病理质量管理	72
论病理诊断中的“概率性思维”	75
《临床技术操作规范·病理学分册》“普通活检常规”要点	79
医生是要重视医德的	83
学习为病人服务的艺术	87
要做一名合格的医生	89
做人、做事、做学问	91
医疗卫生行业中“红包”现象的社会史分析	95
禁止商业贿赂行为的有关法律问题	103
培训试卷	109

第一篇

知识 / 技能篇 病理

PATHOLOGY

t r a i n i n g m a t e r i a l

肺神经内分泌癌和肺硬化性血管瘤的新进展

New Progress of Lung Neuroendocrine Carcinoma and Sclerosing Hemangioma of Lung

李维华 (中国人民解放军总医院, 北京, 100853)

LI Wei-hua

近20多年来,在肺肿瘤病理学研究上,有较大进展的有神经内分泌癌和硬化性血管瘤。

1 神经内分泌癌 (Neuroendocrine Carcinomas, NEC) 的新进展

由于位于支气管粘膜上皮细胞或粘膜腺体上皮细胞之间的神经内分泌细胞(K细胞)发生的恶性肿瘤,统称为肺神经内分泌癌。它是肺癌中较少见的一大类癌,在1982年的WHO肺癌分类中,仅包括类癌及小细胞癌2种。之后,随着免疫组化及电镜的广泛应用,关于肺神经内分泌癌的类型,有了很大的发展。1972年Arrigoni等提出支气管类癌可分为典型类癌和不典型类癌,后者具有较恶性的组织学特征和临床行为。从而确认不典型类癌为一独立的类型,神经内分泌癌就增加为3种类型。1985年Hammond等首次报道了肺的大细胞神经内分泌癌,1991年Travis等应用电镜、免疫组化及流式细胞技术对35例大细胞神经内分泌癌进行了研究,提出了大细胞神经内分泌癌的诊断标准,且认为是肺的第4型神经内分泌癌。1993年作者报道了肺的巨细胞神经内分泌癌。至此,根据瘤细胞分化程度及细胞形态的不同,肺的神经内分泌癌已有5种类型。其共同的特征是:(1)癌组织不论分化程度如何,均有相对特征性的组织结构。分化好和中分化的瘤组织,常呈器官样结构(Organoid Pattern),可见菊形团或菊形团样结构;(2)瘤细胞对神经内分泌标记NSE、CgA、syn、S-100、Leu-7等,及多种激素可呈阳性表达;(3)电镜下,瘤细胞内可见多少不等的神经分泌颗粒(Neurosecretory Granules, NSG)。

在10%~20%的非小细胞肺癌(NSCLC)中,虽然在光镜下形态学上不显示神经内分泌分化特征,但经免疫组化及电镜观察证实,部分瘤细胞具有神经内分泌分化特征。这可称为非小细胞肺癌伴神经内分泌分化(NSCLC-NE),如鳞癌伴神经内分泌分化、腺癌伴

神经内分泌分化,这些癌不能归入神经内分泌癌。非小细胞肺癌伴神经内分泌标记的表达,可能提示是一种不利于预后的因素。

现将5种神经内分泌癌的组织形态特征简述如下。

1.1 类癌 (Carcinoid)

类癌亦称典型类癌(Typical Carcinoid, TC),约占原发性肺肿瘤的1%~2%。此癌可看作为分化好的、低度恶性神经内分泌癌。患者就诊时大多无症状,9%的病人在外科手术或尸检时偶然发现。肺部症状依肿瘤发生的部位而异,中央型类癌可致阻塞性肺炎、咯血,在X-线胸片上偶然发现的外周型类癌可无症状。患者无性别差异,平均年龄55岁,也是儿童及青春期常见的肿瘤。部分患者可伴有类癌综合征、库兴综合征等。

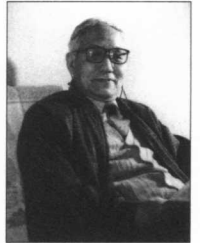
1.1.1 大体:根据肉眼观察,类癌可分为3型。

1.1.1.1 中央型:最常见,约占60%~80%,多见于成人。因肿瘤多在支气管内生长,多呈光滑的息肉状肿块,突入大支气管腔内,平均直径3.1 cm (0.5~10 cm);有的可侵至软骨板外及周围肺实质。若肿瘤内有化生骨形成则较硬或有砂砾感。肿瘤远侧的肺实质可见阻塞性肺炎的改变。

1.1.1.2 外周型:肿瘤位于外周部胸膜下肺实质内,约占1/3,多呈多个结节,平均直径2.4 cm (0.5~6 cm),有的可在肺内呈弥漫性浸润而呈多灶性小结节。

1.1.1.3 微瘤型:极少见,是小细支气管的神经内分泌细胞局灶性增生所致,肿瘤常为多发,此瘤的生物行为一般为良性,偶有肺门淋巴结转移的报告。

1.1.2 光镜:典型类癌的诊断并无困难,癌细胞中等大小,其大小与形状十分一致,并呈器官样结构为其显著特征。胞核圆形或卵圆形,位于中央,染色质细而分布均匀,核仁不明显,分裂像罕见或无;胞浆量中等,呈透明或嗜嗜酸细颗粒状。癌细胞通常排列成实性片块、条索、小梁状、带状、栅栏状,亦可见小的腺样或菊形团样结构及真假乳头。这些组织形态常为局灶性,大多



李维华,男,教授,主任医师。曾任中华医学会病理学分会常务委员兼秘书、全军病理专业组副组长,《中华病理学杂志》常务编委,《解放军医学杂志》编委,现为中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会顾问,《诊断病理学杂志》总编辑,《中国肺癌杂志》顾问,《中华病理学杂志》特邀编审。研究方向:肿瘤病理,特别是在肺癌、肾癌等病理学研究成果较突出。

数肿瘤具有一种以上的组织形态，常混合存在。间质富于毛细血管，可见明显透明变性，偶见钙化、骨化及淀粉样物质沉着。一般无坏死。有时可见血管侵袭现象，但并非转移的可靠指标。有人报道，瘤组织可呈弥漫性浸润形态，应除外甲状腺髓样癌转移的可能，因其在形态上类似多灶性类癌。肿瘤细胞粘液染色通常阳性（腺腔可呈灶状阳性）。亲银染色（Fontana-Masson染色法）可见少量或局灶阳性细胞；嗜银染色（Grimelius染色法）可见多量阳性细胞，与其它前肠的类癌相似。

1.1.3 免疫组化：类癌对CK、5-HT、NSE、CgA、Leu7、Syn及NF等具有不恒定的反应性，其中NSE、CgA、Syn阳性有助于与其它类型肺癌鉴别。新近报道，有一种新的标记物MAP-2（Microtubule Associated Protein-2）对肺的类癌及小细胞癌是敏感的、特异的，阳性率分别为100%和98%。此外，一些肽类激素，如生长抑素、蛙皮素、GRP、胃泌素、P物质、胰多肽、VIP、ACTH及降钙素等可在有些类癌中表达。如果类癌CEA表达阳性，提示其具有较强的侵袭性，易发生淋巴结转移。

1.1.4 电镜：类癌细胞的细胞器发达，内含较多神经内分泌颗粒，其直径为50~500 nm不等，并可见微丝、微管，偶见纤维性包涵体。细胞基底部可见完整的基膜，有的细胞表面可见微绒毛。印戒细胞类癌电镜下可见数量不等的粘液颗粒及神经内分泌颗粒。

1.1.5 类癌除上述典型形态外，尚有以下几种组织形态特殊的类型。

1.1.5.1 嗜酸性细胞类癌（Oncocytic Carcinoid）：癌细胞较大，大小一致，胞浆丰富，呈嗜酸性颗粒状，胞核呈圆形，位于细胞中央。具有与典型类癌相同的组织结构。电镜下，胞质内除含有神经分泌颗粒外，尚有大量线粒体存在。

1.1.5.2 梭形细胞类癌（Spindle Cell Carcinoid）：大多为外周型类癌，瘤细胞以梭形细胞为主，大小一致。须与纤维性间皮瘤及平滑肌瘤鉴别。平滑肌瘤排列成束，纵横交织，而类癌排列无规律，且细胞有一定程度多形性，主间质分界清楚。当瘤内出现淀粉样物质及黑色素时，则需要与转移性黑色素瘤鉴别。免疫组化有助于把它们鉴别开来。

1.1.5.3 透明细胞类癌（Clear Cell Carcinoid）：肿

瘤的组织结构及细胞形态与典型类癌相同，可在肺实质内形成细胞巢，瘤细胞大小、形态均一，其特征是胞浆透亮，核圆形、规则、位于中央。

1.1.5.4 印戒细胞类癌（Signet Ring Cell Carcinoid）：瘤组织具有类癌特征，多呈实性巢或片块，癌细胞大小规律，核偏位，胞浆淡染，呈印戒状，PAS染色呈阳性。免疫组化神经内分泌标记阳性有助于明确诊断。

1.1.5.5 乳头状类癌（Papillary Carcinoid）：瘤组织除具典型类癌的某些结构外，乳头状结构较突出，瘤细胞立方状或低柱状，衬覆于乳头表面，有的乳头可见纤维血管轴心。要确定诊断必须借助于免疫组化，NSE、CgA等可呈阳性。

1.1.5.6 微瘤型类癌（Carcinoid Tumourlet）：此瘤亦可称为微瘤（Tumourlet），是由神经内分泌细胞增生形成，较罕见。常见于支气管扩张症、间质纤维化、慢性脓肿及结核病的外科标本。临床上常无症状，而是在外科或尸检标本上偶然发现。多见于中老年女性，儿童少见。在影像学上偶尔表现为钱币样病变。（1）大体：常在肺外周、胸膜下或靠近细支气管处见有灰褐色小结节，一般不超过4 mm，如直径大于0.5 cm可认为是类癌。约1/3的病例伴有纤维化肺疾病或炎症病变，故在大体标本上难以察见，需仔细检查大体标本始能发现。（2）光镜：特征性的结构是：在相对正常或间质性纤维化的肺实质内，形成被纤维组织包绕的小巢，边界不清，或突入肺泡腔内，呈浸润性表现；少数可在细支气管腔内生长呈息肉样，或在肺实质内呈多灶性者。微瘤的瘤细胞形态均一，呈圆或卵圆形，亦可呈梭形，胞浆中等、嗜酸性，偶尔透亮，核染色质呈细颗粒状。有的核深染，类似小细胞癌，但无坏死及核分裂像，也无核的多形性或不规则性。

1.2 不典型类癌（Atypical Carcinoid, AC）

此瘤可视为中分化神经内分泌癌，如不熟悉其形态特点，易误诊为低分化其它类型肺癌。其恶性度介于类癌与小细胞癌之间，可发生转移，有转移至眼球内的个例报道。

1.2.1 大体：肿瘤多位于肺实质靠近较大支气管，但与其无明确关系；肿瘤较典型类癌大，平均直径3.6 cm，色泽不一，坏死及出血具有特征性。

1.2.2 光镜：此瘤的特征是癌细胞较小，但比小细胞癌

的细胞稍大,常排列呈巢,或呈条索状、小梁状,具有器官样结构,常见菊形团。有的癌巢周围细胞呈栅栏状,癌巢中央常有灶状坏死,大片坏死不常见。癌细胞核浆比例异常,核具有多形性,形状不规则,梭形细胞较常见。核较深染,核分裂像多见(5~10个/10HPF)。有时可见瘤巨细胞。间质中可有淀粉样物质沉着。

1.2.3 免疫组化:神经内分泌标记有助于与其他类型的低分化肺癌相鉴别。不典型类癌NSE、CgA、Syn均呈阳性反应,而低分化鳞癌和腺癌则为阴性。

1.2.4 电镜:可见癌细胞含有神经内分泌颗粒,但数量较类癌少,且分布不均,一般在细胞突起内呈局灶性分布,有的可见多形性神经分泌颗粒,呈卵圆形、棒状,且大小不等,其它细胞器中等量。

1.3 小细胞癌 (Small Cell Carcinoma, SCC)

此癌占肺癌的10%~20%,患者多为中老年,平均60岁(32~79岁),80%以上为男性,其发生与吸烟密切相关,85%以上的患者为吸烟者。因肿瘤生长迅速,早期转移,以及异位激素的产生,胸膜、纵隔受累常见,且较广泛,常导致上腔静脉综合征。故初期症状可能是由远处器官转移所致,或有异位激素产生的Cushing综合征。小细胞癌对放疗、化疗疗效十分明显。平均生存期在有、无广泛转移者分别为少于1年和18个月,极少数患者存活可达3年或更长。

1.3.1 大体:大多数小细胞癌的大体标本见于尸检而非外科标本,因患者多采用化疗而非手术治疗。肿瘤常发生在段以上的大支气管,瘤组织在支气管壁内浸润生长,支气管腔可因压迫而阻塞,可侵及临近肺实质,并常伴有广泛的淋巴结转移,在肺门周围形成巨大肿块。切面呈灰褐色,质地软而易碎,常见广泛坏死和出血。位于支气管腔内的肿瘤少见,但有报道。约5%的小细胞癌见于肺外周部,呈钱币样病变,可手术切除。

1.3.2 光镜:小细胞癌瘤细胞的形态一般较均一,其大小和形状可有轻度变异,多呈淋巴细胞样或燕麦细胞形,其特征是癌细胞较小,约为淋巴细胞的2倍,呈圆形或卵圆形,核位于中央。高倍镜下,核常带棱角,染色质细而弥散呈粉尘状,或因切片较厚而深染,核仁不清,核分裂像多见,有时每高倍视野可超过10个,如切片染色过深则不易识别;其胞浆稀少呈嗜碱性,或呈裸核状。癌细胞常弥漫分布,或呈实性片块,也可如水流

似绶带,呈条索状或小梁状,但无器官样结构。坏死常见且较广泛。有的癌细胞呈梭形,细胞较大,胞核清晰,可与人为挤压造成的癌细胞变长相区别。在肿瘤退变坏死区常见具有特征性的核内染色质物质(DNA)沉积在血管壁内。在活检组织中,癌组织人为挤压现象极常见,以致癌细胞核拉长变形,并伴随染色质的弥散,则造成诊断上的困难,但仔细观察,仍可见小细胞癌诊断依据的特征。小细胞癌可与非小细胞肺癌复合发生,如复合性小细胞癌与细支气管肺泡癌或复合性小细胞癌与鳞癌均有个例报道。

1.3.3 免疫组化:小细胞癌TTF-1、MAP-2强阳性,神经内分泌标记如NF、Leu-7、NSE、CgA等可呈弱阳性反应,对角蛋白也可呈阳性表达。

1.3.4 电镜:大多数病例至少在有些癌细胞内见有少数神经内分泌颗粒,而且颗粒较小,直径50~240nm。胞质内其它细胞器也稀少,游离核糖体较多;偶见小桥粒连接,无基膜。

最新研究发现,小细胞癌的癌细胞中染色体3丢失。小细胞癌能检测出C-myc, N-myc, L-myc, L-myb, K-ras 和C-erb等癌基因。有人用原位杂交技术研究小细胞癌的myc相关基因表达时,显示了癌基因表达的异质性,即每例标本中不同癌细胞表达是不同的。上述癌基因中,myc原癌基因在肺癌组织中常有扩增,位于癌细胞核内;ras基因位于癌细胞细胞器膜上,可能与点突变有关。初步研究表明,myc癌基因的改变可能与小细胞癌的快速生长和浸润能力有关。

免疫组化检测发现,90%的SCLC及LCNEC对抗凋亡基因bcl-2呈强表达,而对凋亡基因bax为低频度表达。二者的bcl-2/bax比是相同的。而典型类癌未见这些变化,不典型类癌仅有10%~20%见有这些变化。另外,P53突变及/或P53蛋白表达见于50%~80%的SCLC及LCNEC。而典型类癌无P53突变,不典型类癌在20%~40%罕见突变的病例中,显示P53蛋白的过表达。

1.4 大细胞神经内分泌癌 (Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, LCNEC) (图1)

此癌是大细胞癌的一种,但在光镜下具有一定形态学特点,经电镜及免疫组化观察证实具有神经内分泌分化特征,命名为大细胞神经内分泌癌。患者平均年龄64岁

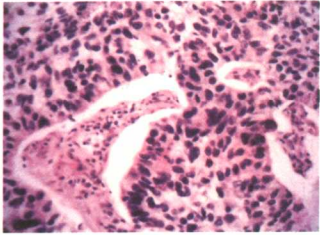


图1 肺大细胞神经内分泌癌 HE

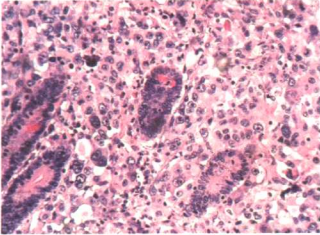


图2 小肠转移性脑巨细胞神经内分泌癌 HE

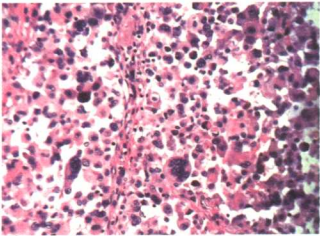


图3 小肠转移性肺巨细胞神经内分泌癌(放大) HE

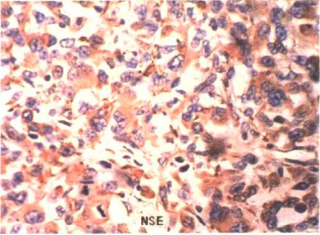


图4 小肠转移性肺巨细胞神经内分泌癌, 免疫组化癌细胞NSE阳性

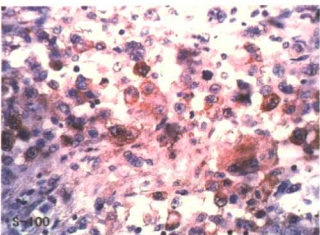


图5 小肠转移性肺巨细胞神经内分泌癌, 免疫组化S-100阳性(HMB45阴性)

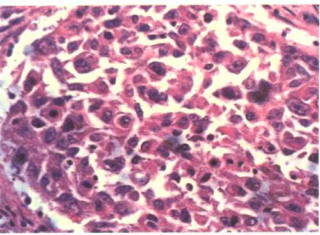


图6 同一病例, 肺巨细胞神经内分泌癌

(35~75岁), 大多数有吸烟史。

1.4.1 大体: 此癌可发生在中央或外周, 或肺被癌组织广泛代替, 肿瘤平均大小为3 cm (1.3~10 cm), 通常为境界清楚的结节状肿块, 偶见呈多结节者。其切面呈黄白色或褐色, 常有广泛坏死及出血。淋巴结转移常见。

1.4.2 光镜: 大细胞神经内分泌癌的特点是: (1) 癌细胞较大呈多角形, 多大于3个静止期淋巴细胞, 核浆比例降低, 胞浆呈嗜酸性颗粒状; 核多具多形性, 染色质细或呈泡状, 核仁常见; (2) 癌细胞呈实性巢、小梁状、片块状、栅栏状排列, 并显示器官样或菊形团样结构; (3) 癌细胞核分裂像多见, 多者超过11个/10HPF; (4) 常伴广泛坏死。

1.4.3 免疫组化: 免疫组化标记中, 认为CgA、Syn、Leu-7更特异。CgA的表达与肿瘤分化程度呈正相关, 而Syn的表达率高于CgA的表达率, 且表达阳性范围也较CgA广, 故认为Syn对判断大细胞癌的神经内分泌分化表型上更有价值。此外, 有的亦可表达某些激素, 如ACTH、HCG等。

在我们对大细胞神经内分泌癌的研究中发现有的可伴有腺分化, PAS染色可阳性, 免疫组化染色分泌成分(Secretory Component, SC)可呈阳性表达。

1.4.4 电镜: 癌细胞中细胞器量中等, 与不典型类癌相似, 神经内分泌颗粒较少, 直径为100~270 nm, 多呈局灶性分布。

此癌具有侵袭性, 预后不良。Paci等用治疗非小细胞肺癌的化疗方案治疗大细胞神经内分泌癌, 其疗效比非小细胞肺癌要差, 甚至在早期, 其存活率与小细胞肺癌类似。

1.5 巨细胞神经内分泌癌 (Giant Cell Neuroendocrine Carcinoma, GCNEC) (图2~6)

在国外文献中, 至今尚未见有巨细胞神经内分泌癌的报道。作者于1993年在30例肺神经内分泌癌研究中发现巨细胞神经内分泌癌2例, 1997年在肺大细胞癌的研究中又发现2例, 并认为可将其看作是肺神经内分泌癌的第5种类型。

1.5.1 大体: 临床上, 此癌多形成巨块, 大者直径达16 cm。局部淋巴结转移100%, 有些病例可发生肠道及骨转移, 预后不良。

1.5.2 光镜: 此癌的特征是癌细胞较大, 大小、形状不等, 可见单核、双核和多核瘤巨细胞。癌细胞常弥漫分布, 主间质分不清, 犹如肉瘤。核分裂多见(平均7个/10HF), 癌组织均有广泛坏死。此癌必需借助免疫组化或电镜观察始可确诊, 否则, 光镜下与向其它分化表型的巨细胞癌或间叶性肿瘤不能区分。

1.5.3 免疫组化: 癌细胞可显示CK、NSE、CgA、Syn、S-100等呈阳性表达, 有的vim亦可阳性, 有的某些激素如ACTH、HCG等亦可呈阳性反应。

1.5.4 电镜: 癌细胞内细胞器中等量, 神经分泌颗粒较少, 多呈局灶性分布, 有的见多形性神经分泌颗粒, 即神经分泌颗粒大小、形状不等, 可呈圆形、卵圆形、棒状、哑铃状等, 偶见张力微丝束。

此外, 文献报道一组不寻常的神经内分泌癌, 在其组织形态上与上述各种神经内分泌癌不同, 而在免疫组化及超微结构上各具有某些特征。包括具有横纹肌样表型的神经内分泌癌 (NEC With Rhabdoid Phenotype) 及具有海葵特征的神经内分泌癌 (NEC With Anemone Features) 等。

2 肺硬化性血管瘤 (Sclerosing Hemangioma of Lung, SHL) 的新进展

自1956年Liebow等首次描述此瘤并命名为“肺硬化性血管瘤”以来, 国内外学者对其起源、性质及命名一直争论不已。国内曾先后称之为“炎性假瘤”、“肺腺瘤”等。70年代以来, 国外一些学者通过免疫组化及电镜观察, 对其“血管来源”提出质疑, 遂称之为“所谓的肺硬化性血管瘤” (So-called Sclerosing Hemangioma of Lung, SHL) (Hill, 1972)。在

WHO肺肿瘤分类中,先后将其归在“瘤样病变”(1981)和“杂类肿瘤”(1999),可见至今对此瘤本质的认识仍未完全清楚。主要的问题有:(1)肿瘤是从何种细胞发生的?(2)此瘤是良性瘤吗?(3)“硬化性血管瘤”之名不够确切,应如何命名?(4)此瘤的临床病理特征如何?(5)诊断此瘤有无可靠的免疫组化标记?

近些年来,国内、外学者通过组织形态、免疫组化、电镜观察,以及分子生物学和遗传学技术,对此瘤的临床病理特征、细胞起源及生物学行为,以及诊断手段等,均有了新的认识和进展。现结合近期文献及在会诊中遇到的一些不寻常的病例,作一介绍。

2.1 临床

此瘤少见,约占肺良性肿瘤的22.2%~32.8%。83%见于女性(女:男=4:1),发病年龄13~80岁(平均46岁)。通常无症状,偶有咳嗽、胸痛或咯血。多在进行影像学检查时偶然发现,右肺略多于左肺,下叶者多见。大多(96%)为一孤立的、境界清楚的高密度结节,亦可有多发和双侧者(4%~5%)。95%位于肺外周部胸膜下或中央实质内。

2.2 大体:肿瘤境界清楚,有或无包膜,多位于肺周边部,少数可达肺膜下或接近叶间裂;亦可见于段支气管周围,偶有自支气管外向腔内推挤并突入腔内呈息肉状者,而支气管粘膜发生糜烂。肿瘤直径从0.3~8.0 cm,大多小于3.0 cm。切面灰白到黄褐色,呈实性或海绵状,可伴有出血而呈灰褐色或暗红色。质地软,或因伴有硬化而质感如橡皮。也有报道有发生囊性变和钙化者。

2.3 光镜:有2种基本的组织学形态,一是由肺泡上皮增生形成的乳头状结构;二是位于肺泡上皮或乳头状上皮间质中明显增生的单核细胞,即瘤细胞二者缺一不可。瘤细胞成份单一,大小、形状极为一致,核圆形、卵圆形或多角形,胞浆呈嗜酸性或略呈透明状;但核浆比例小,染色质均匀、淡染,可见小核仁;核分裂像罕见或无,一般无坏死(个别报道有发生坏死者)。由于肺间质内瘤细胞数量的不同,导致肺泡的正常结构发生不同的变化,从而构成此瘤组织形态的复杂多样,具有特征性的4种(至少有3种)相关的组织构型(Histologic Pattern)并存。

2.3.1 乳头状结构(图7):多位于肿瘤的外周部,由肺间质内的瘤细胞与肺泡表面的Ⅱ型上皮细胞共同构成乳头状结构,突入肺泡腔内。肺泡Ⅱ型细胞常有不同程度的增生,有的增生十分显著,密集呈复层,核大而深染,有一定异型性;有的可见明显的嗜酸性核内包涵体(图8)(亦见于细支气管肺泡癌)。如乳头状结构的间质中瘤细胞少,易误诊为细支气管肺泡癌(为真性上皮性乳头,其轴心为纤维血管轴心,而不是圆形、多角形肿瘤细胞)。在以乳头状结构为主的个别病例,作者观察到乳头表面增生的肺泡上皮,除局部异型增生外,有的移行、转变为透明细胞,且大小、形状不等,并在间质内形成不规则的透明细胞巢(核无不典型性),易误为恶性变(图9)。

2.3.2 实性细胞区:肺泡间质中的瘤细胞数量显著增多,使肺泡间隔明显增宽,亦可构成大片实性细胞区,而肺泡腔有的变小尚存,有的或无,被挤压成为“裂隙”,或呈小腺管状,甚或消失。

2.3.3 肺泡内出血:有的病例不明显或无,有的由于出血,肺泡上皮细胞受压成扁平状,扩大的肺泡腔内充满红细胞,低倍镜下呈“海绵状血管瘤”样图像。肺间质内瘤细胞数量较少,肺泡隔有不同程度的增宽,但尚保留肺泡的基本结构。

2.3.4 硬化性变化(图10):多在病变中心区,可见肺泡间隔中纤维组织增生,进而纤维化、透明变性,形成硬化性乳头,或大片硬化区,其中可见少数硬化的小血管,在其间质中仍可见少数圆形瘤细胞散在。

上述4种或3种组织构型,常在同一病例混合存在,且相互移行,诊断并不困难。但当组织结构复杂、多变,或某一构型为主时,如以乳头状构型为主,表面上皮增生显著,并出现不典型性,而间质内圆形细胞较少,可能会增加诊断难度,易误为肺乳头状腺瘤或细支气管肺泡癌;如实性细胞区为主,形态一致,可能会误为类癌。

此外,此瘤还常见有以下几种伴随的改变:(1)圆形瘤细胞之间常见数量不等的肥大细胞(细胞周围常有空隙,核圆形居中)浸润,有的数量甚多(此特征具有重要的辅助诊断价值);(2)肺泡腔内新鲜或陈旧性出血,可致噬含铁血黄素巨噬细胞聚集;(3)有的肺泡腔内可见泡沫状巨噬细胞聚积,间质中可有胆固醇

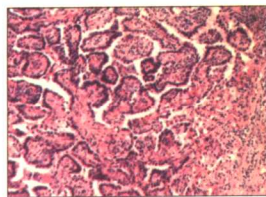


图7 肺硬化性血管瘤，乳头状结构 HE

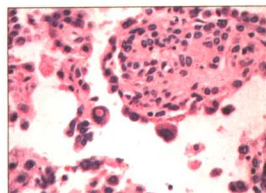


图8 肺泡上皮细胞的核内包涵体 HE

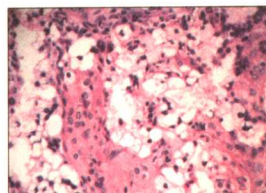


图9 增生的肺泡上皮细胞呈透明细胞化生 HE

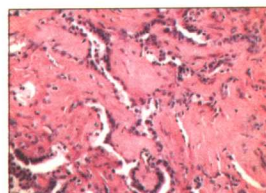


图10 硬化性变化 HE

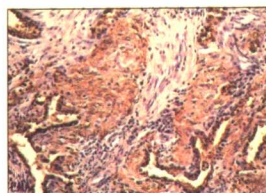


图11 免疫组化染色，增生的肺泡上皮及间质中的卵圆形瘤细胞EMA均呈阳性表达

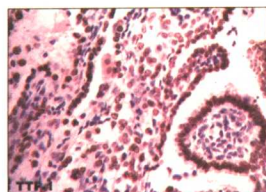


图12 同上，TTF-1均呈阳性核表达

结晶沉积，呈裂隙状，有的可伴有多核巨细胞反应；（4）间质可见局灶性淋巴细胞等炎细胞浸润；作者最近遇到一例间质中见有多数局灶性成熟的脂肪组织存在；（5）有的可伴有肉芽肿形成。

2.4 淋巴结转移

近年文献报道，有极少数病例发生肺门、支气管周及叶间局部淋巴结转移，至少有10例，大多数淋巴结转移的瘤组织中仅有实性圆形瘤细胞^[5, 6, 8]，有1例转移瘤呈片块状圆形细胞伴有局灶性乳头状结构，与肺内肿瘤相同^[5]，还有1例淋巴结转移瘤扩散至淋巴结周围软组织。作者在近期会诊中亦遇到一例SH伴有局部淋巴结转移并扩散至心包。

2.5 免疫组化

2.5.1 肺泡或乳头状结构的表皮上皮：表面活性物质蛋白A、B（SP-A、B）及Clara细胞抗原（+），AE1/AE3、CK-L及CEA（+），EMA及TTF-1（90%~100%）（+）（图11，12），肺神经内分泌肿瘤特异性标记物MAP-2（33.3%）（+），Vimentin（-）；

2.5.2 间质中的圆形瘤细胞：EMA、TTF-1（90%~100%）（+）（图7、8），MAP-23（3.3%）（+），CK-7（31%）及CAM5.2（17%）（+）；部分病例瘤细胞Vimentin亦阳性；而AE1/AE3、SP-A、B及Clara细胞抗原均（-）。

部分病例的圆形细胞Syn、CgA和NSE（+），有的尚有降钙素（CTN）、胃泌素（Gastrin）、生长激素（GH）和促肾上腺皮质激素（ACTH）等的表达，表明此瘤可伴有神经内分泌分化。多数病例的圆形瘤细胞ER、PR及PgR（+），提示此瘤的发生可能与性激素有关，Ki-67在两种细胞均近乎零，提示恶性变的倾向低。

2.6 电镜：衬覆在所谓的“血管瘤”、“乳头”和“裂隙”表面的上皮细胞，胞浆内含有大量板层小体或致密颗粒，证实其为Ⅱ型肺泡细胞或Clara细胞。而位于肺间质内的瘤细胞，具有原

始肺上皮的特征，即瘤细胞之间有细胞微腔、桥粒连接和指突状连接，细胞微腔内有微绒毛，细胞外有基膜。有的在其胞质内见有数量不等的神经分泌颗粒（NSG）和微管、微丝，提示神经内分泌分化；在电镜下，见肥大细胞与圆形瘤细胞紧密相邻，有胞突相连接，关系密切。

2.7 细胞学诊断

在细针吸取细胞学上，要识别两种不同形态的细胞，即立方状的肺泡上皮样细胞及实性区的圆形细胞。大多数硬化性血管瘤的病例，术中冰冻切片亦能作出诊断，如仅见单一的组织构型，或者有显著的细胞不典型性，与其它肿瘤的鉴别有困难时，最好延迟诊断。

2.8 分子生物学及遗传学检测

Dacic等（2004）用显微切割基因型分折技术，对比研究了SHL及BAC两种肿瘤的肿瘤抑制基因（Tumor Suppressor Genes），发现二者中的个例有相似的等位基因丢失（Allelic Loss），提示可能位于染色体臂5q上的肿瘤抑制基因，在SH的致瘤机制上可能起作用。这也支持SH及BAC具有共同起源的观点，即SH类似非黏液型BAC，亦来自终末小叶单位（Terminal Lobular Unit）的细胞。Niho等用显微切割技术显示，SHL的圆形细胞及立方状细胞均为同一单克隆源性，表明二者都是肿瘤性的。

2.9 鉴别诊断

2.9.1 乳头状腺瘤（Papillary Adenoma）：由Ⅱ型肺泡细胞增生形成乳头状结构，表面上皮分化好，乳头间质为含血管的纤维组织，无圆形细胞。

2.9.2 细支气管肺泡癌（Bronchioloalveolar Carcinoma, BAC）：乳头状型的SHL，其肺泡Ⅱ型细胞常有不同程度的增生，有时核大而深染，易误诊为细支气管肺泡癌（BAC）。但BAC是真性上皮性乳头，其轴心为纤维血管轴心，表面上皮SP-A、B及Clara抗原（+）；而SHL之乳头轴心是圆形肿瘤细胞，瘤细胞TTF-1、EMA、Vimentin等阳性，SP-A、B（-），鉴别并不困难。

2.9.3 类癌：如SHL的实性区较著，瘤细胞大小、形状一致，排列呈实性片块时，与类癌酷似，而SHL的瘤细胞TTF-1、Vim（+），有助于与类癌鉴别。

2.10 有关此瘤几个问题的讨论