



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
临床肿瘤学专业系列教材

临床肿瘤病理学

主 编 陈 莉 何 松



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
临床肿瘤学专业系列教材

临床肿瘤病理学

科学出版社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书是一部定位于全国高等院校、针对医学本科生和研究生、基于“课程教育”和“职业教育”的肿瘤病理学教材。全书共13章,选择性地介绍了人体各系统常见肿瘤及其相关病变,将临床、组织学、遗传学资料结合起来,包括近年来对肿瘤在细胞遗传学和分子遗传学方面的发现等。在每章的开头通过对教学知识点不同层次的要求明确教学目标;在对人体主要器官的肿瘤病理阐述前对该器官解剖与组织学作简要概述;在描述每个肿瘤及其相关病变时均配有中英文对照的病名和肿瘤ICD-O编码,以规范化的科学定义、临床特点、病理变化、遗传学特征、临床分期和预后为主体内容,在各章节中均安排数量不等的背景色插入框,阐述当今研究的热点及肿瘤亚分类等相关细节作为拓展性学习内容,随文配典型病理图片382幅,每章结束均附有思考题和病例分析。

本书可作为医学院校临床医学专业、肿瘤专业、病理专业和临床医学研究生的教科书,也可供临床医师和其他医学类专业学生参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤病理学 / 陈莉,何松主编. —北京:科学出版社,2015.2

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·临床肿瘤学专业系列教材
ISBN 978-7-03-043275-9

I. ①临… II. ①陈… ②何… III. ①肿瘤学—病理学—医学院校—教材 IV. ①R730.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第024485号

责任编辑:胡治国 王 超 / 责任校对:胡小洁

责任印制:李 利 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京利丰雅高长城印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年2月第一次印刷 印张:24 1/2

字数:600 000

定价:108.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

丛书编写委员会

主任委员 倪衡建

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

王 华	王志伟	火旭东	朱健华	孙礼侠
沐仁旺	张一心	查文章	柏宏坚	屠文娟
葛艺东	强福林	蔡 晶		

编 委 (以姓氏笔画为序)

王纯斌	王学斌	韦永明	方五旺	兰建云
朱海文	朱颖玲	刘 蓉	孙建群	杨俐萍
何 松	张玉泉	陆玉华	陈 平	陈 莉
茅国新	季 斌	季学磊	周广军	周 勤
钟建国	袁红香	钱金强	徐小红	徐美玉
陶 红	梁晓东	薛金玲	戴 敏	

编委会秘书 奚汉清

丛书前言

随着全球人口的日益老龄化以及环境污染不断加重,癌症的发病率持续升高,已成为当前威胁人类健康最严重的疾病之一,癌症死亡已跃居人类死因第1位。我国的肿瘤发病率及病死率亦在逐年增加,这使肿瘤的防治任务十分艰巨。近年来全国各地纷纷建立肿瘤专科医院,综合医院也都设立肿瘤中心、肿瘤科,这使肿瘤专业医学人才的需求激增,加速培养肿瘤防治专业人才也成为当务之急。随着人们对癌症的发生、发展的分子机制认识的加深、人类基因组和蛋白组学研究的兴起、内镜检新技术的应用及CT、MRI、PET-CT等影像技术的不断更新,使得肿瘤的早期诊断率和治疗效果不断提高。而建立多学科专家协作团队(multidisciplinary team)并以外科为主的多学科综合治疗的理念越来越得到临床医生的认可。

目前临床医学专业教学中有关肿瘤学的内容,大都分散于内科学、外科学、妇科学、儿科学等教科书中,不能全面体现肿瘤学的系统性、先进性、关联性、专业型、外延性。例如:肿瘤流行病学内容;快速发展的肿瘤微创治疗、内镜下肿瘤治疗、肿瘤靶向药物治疗、肿瘤生物治疗等治疗学内容;快速扩展的肿瘤标志物、核素诊断与治疗;新兴的肿瘤康复、肿瘤姑息治疗、肿瘤特殊护理等专业内容。上述相关内容有待教材中修改和补充。因此,有必要将临床肿瘤学作为专门的教科书从临床医学教材中独立出来。

为此,南通大学杏林学院在临床医学专业中开设临床肿瘤学专业方向,以培养临床肿瘤学方面专门人才为目标,并重新构建以我国《本科医学教育标准——临床医学专业》为标准,以临床医学专业主干学科和核心课程、临床肿瘤学课程为主体的临床肿瘤学专门人才培养体系。为了实现以上目标,南通大学杏林学院成立了由南通大学七所附属医院相关专业的专家教授组成的“临床肿瘤学系列教材”编委会,经过近3年的调研和探讨,编写出本套适合培养临床肿瘤学专门人才的系列教材。主要由《临床肿瘤学概论》、《临床肿瘤外科学》、《临床肿瘤内科学》、《临床肿瘤妇科学》、《临床肿瘤放射治疗学》、《临床肿瘤病理学》6本教材以及与之相匹配的临床肿瘤学专业学生所用的《内科学》、《外科学》、《妇产科学》、《儿科学》4本教材,后4本教材中省略了相关肿瘤疾病的内容。

临床肿瘤学系列教材借鉴国内、外同类教材的编写模式,遵循“新、全、实用、高质”的总体思路编写而成。旨在提供一套为临床肿瘤学专业学生及有相

关需求的医学工作者所用的教材。力求做到体系创新、理念创新及编写精美。内容上将现有临床医学专业相关教材进行重组和有机融合,按照肿瘤学专门人才培养的逻辑和规律,将教学内容分为普通疾病和肿瘤疾病进行编写。

由于我们的认识深度和编写水平有限,本系列教材在编写过程中可能存在不足之处,欢迎广大医学教育专家及同行们提出宝贵意见。

“临床肿瘤学专业系列教材”编写委员会

2014年12月

前 言

病理学是用自然科学的方法研究疾病的形态结构、代谢和功能等方面的改变,从而揭示疾病的病因、发病机制和转归的医学基础学科,是联系基础医学与临床医学的重要桥梁,作为一门高度实践性的学科,在临床诊疗工作中具有重要的作用,其研究方法和手段也是医学研究的重要组成部分。肿瘤作为临床常见疾病,肿瘤病理学也是现代诊断病理学的核心和重点内容,是构筑医学大厦的重要基石。随着肿瘤个体化治疗时代的来临,肿瘤病理学作为经典病理学的一个重要分支,面临诸多挑战与机遇,准确的病理诊断将是肿瘤个体化治疗的前提,这使得病理诊断在肿瘤临床诊疗中的作用更加凸显。《临床肿瘤病理学》是一部定位于全国高等院校、针对医学本科生和研究生、基于“课程教育”和“职业教育”的病理学教材。作为面向新世纪的教材,编写中力求体现三基(基本理论、基本知识、基本技能)及科学性、启发性、先进性和适用性的原则,遵循学科发展与知识更新的客观要求,以适应临床医学专业人才培养的实际需要。

本书的内容以临床医学本科生教材为起点,以常见肿瘤规范化的科学定义、临床特点、病理变化、遗传学特征、分级分期和预后为主体内容,将临床、组织学、遗传学资料结合起来,包括近年来对肿瘤在细胞遗传学和分子遗传学方面的发现、对肿瘤分类及其生物学行为的认识,引导读者在掌握常见的与肿瘤相关的病理知识的同时了解当今肿瘤病理学研究的热点与肿瘤病理学发展的趋势,为今后从事专业工作打下良好基础,同时也可作为临床医师工作的参考书和其他医学专业教学的选修教材。本书具有如下特点:①全书按人体器官解剖和功能特点分类共分13章;②在每章开头首先确定对知识点不同层次的要求(掌握、熟悉、了解),明确教学目标;③在相关章节前均对人体主要器官的解剖或组织学作简要概述,以便读者温故知新,更好地理解肿瘤的病理变化;④每个病名均配有中英文对照和ICD-O编码,以便读者更好掌握肿瘤相关的专业词汇,查阅相关文献,准确了解肿瘤属性;⑤着重于描述每个肿瘤的临床、病理、遗传学和预后等特征,随文配图(382幅),便于读者学习与掌握相关的肿瘤病理学知识;⑥在每章节中安排数量不等的背景框,阐述当今肿瘤病理学研究的最新进展、热点问题和肿瘤亚分类等相关细节,便于读者对肿瘤病理学认知的拓展与深化;⑦每章结束附有思考题和病例分析,便于读者对章节内容的掌握与巩固,训练其分析问题和解决问题的能力。

本书经全体编委的共同努力而如期完成,在编写过程中还得到了科学出版社以及南通大学杏林学院、南通大学附属肿瘤医院、芜湖市第二人民医院、盐城市第一人民医院、盐城市第三人民医院的大力支持,在此一并致谢。由于我们水平有限,本书难免有疏漏和不足之处,敬请读者批评指正。

陈 莉

2014年10月

目 录

第一章 肿瘤病理学概述	(1)
第一节 肿瘤病理学的临床意义	(1)
第二节 肿瘤病理诊断报告的内容与形式	(6)
第三节 肿瘤病理诊断的基本流程	(10)
第四节 肿瘤基本的病理学特征	(17)
第五节 肿瘤病理研究方法简介	(26)
第六节 肿瘤病理学的发展与前景	(36)
第二章 口腔及头面部常见肿瘤及相关病变	(40)
第一节 口腔、口咽部常见肿瘤及相关病变	(40)
第二节 唾液腺常见肿瘤	(46)
第三节 鼻、鼻咽部常见肿瘤及相关病变	(55)
第四节 耳常见肿瘤	(64)
第五节 眼常见肿瘤	(69)
第三章 肺、胸膜、纵隔常见肿瘤及相关病变	(73)
第一节 支气管和肺常见肿瘤及相关病变	(73)
第二节 胸膜常见肿瘤	(97)
第三节 纵隔常见肿瘤	(101)
第四章 消化系统常见肿瘤及相关病变	(107)
第一节 食管常见肿瘤及相关病变	(107)
第二节 胃常见肿瘤及相关病变	(116)
第三节 肠常见肿瘤及相关病变	(130)
第四节 肝常见肿瘤及相关病变	(144)
第五节 胆囊癌和胆管癌	(156)
第六节 胰腺常见的肿瘤	(158)
第五章 肾和膀胱常见肿瘤	(166)
第一节 上皮性肿瘤	(167)
第二节 非上皮性肿瘤	(174)
第六章 女性生殖系统常见肿瘤及相关病变	(180)
第一节 子宫常见肿瘤及相关病变	(180)
第二节 滋养层细胞常见肿瘤	(195)
第三节 卵巢常见肿瘤	(198)

第四节 乳腺常见肿瘤及相关病变	(217)
第七章 男性生殖系统常见肿瘤及相关病变	(225)
第一节 前列腺常见肿瘤及相关病变	(225)
第二节 睾丸常见肿瘤	(229)
第三节 阴茎、阴囊常见肿瘤	(231)
第八章 淋巴造血系统常见肿瘤及相关病变	(234)
第一节 淋巴结常见肿瘤与相关病变	(234)
第二节 脾脏常见肿瘤	(258)
第三节 骨髓常见肿瘤	(259)
第九章 骨肿瘤	(263)
第一节 骨肿瘤概述	(263)
第二节 骨常见肿瘤	(268)
第三节 肿瘤相关综合征	(284)
第十章 软组织常见肿瘤	(287)
第一节 软组织肿瘤概述	(287)
第二节 纤维组织常见肿瘤	(299)
第三节 纤维组织细胞常见肿瘤	(300)
第四节 脂肪组织常见肿瘤	(302)
第五节 肌组织常见肿瘤	(305)
第六节 脉管组织常见肿瘤	(309)
第七节 不确定分化的软组织肿瘤	(311)
第十一章 内分泌系统常见肿瘤	(315)
第一节 脑垂体常见肿瘤	(315)
第二节 松果体与生殖细胞肿瘤	(316)
第三节 甲状腺常见肿瘤	(317)
第四节 肾上腺常见肿瘤	(325)
第五节 弥散性神经内分泌系统常见肿瘤	(330)
第十二章 神经系统常见肿瘤	(335)
第一节 外周神经系统常见肿瘤	(336)
第二节 中枢神经系统常见肿瘤	(340)
第十三章 皮肤与皮肤附属器常见肿瘤及相关病变	(362)
第一节 皮肤上皮性肿瘤及相关病变	(362)
第二节 皮肤附属器常见肿瘤	(371)
第三节 皮肤神经源性及神经内分泌性肿瘤	(377)
主要参考文献	(382)

第一章 肿瘤病理学概述

学习目标

1. 了解肿瘤病理学与临床的联系。
2. 熟悉病理检验的基本方法、流程及病理报告的内容与形式。
3. 掌握肿瘤基本的病理学特征。
4. 掌握肿瘤相关的病理变化。
5. 了解肿瘤病理学的研究方法。
6. 了解肿瘤的发展前景。

对疾病的有效治疗首先取决于正确诊断。病理学从建立时就负有一个重要的使命,即协助临床医生对疾病作出诊断。目前的各种诊断学方法包括物理诊断、生化诊断、血清学诊断、影像学诊断(X线、B超、磁共振等)、免疫学诊断(CEA、PSA、AFP等)、病理诊断及基因诊断等,其中应用最广泛、最直观、也最可靠的是病理诊断。在肿瘤临床处理中病理诊断尤为重要,它关系到肿瘤患者治疗方案的选择,并可提示患者的预后。病理诊断的差错可能会延误病情,造成误截肢、摘除脏器 etc 等不可挽回的严重后果,并负有法律责任。因此,在肿瘤诊疗中病理诊断被认为是“金标准”,在国家病情统计资料中被列为第一诊断,具有其他任何检查都不可替代的权威性,病理报告书成为具有法律效力的文件。医院病理科被认为是反映大型医院综合诊治水平高低的重要窗口。

近年来,我国肿瘤病理诊断发展的突出表现是在大、中型医院普遍开展了免疫组织化学技术与基因检测,并已经成为肿瘤诊断不可缺少的辅助手段,这不仅加强了诊断的正确性,更能作出在基因水平上的分类,使临床评估预后有了科学依据;同时,遗传学与病理学的结合,又使得对肿瘤的观察进入染色体基因水平。故在新版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)组织编写的肿瘤病理诊断系列丛书可以看到 Pathology and Genetics 冠名。病理学并不是病变组织形态学的同义词,这是一个过时的概念。当今的病理学研究已经深入到病变分子水平,研究疾病中基因的功能、核酸蛋白质的改变、组织形态结构的变化及其相关的临床病理联系。随着肿瘤个体化治疗时代的来临,又为病理医生带来新的挑战与机遇,准确的病理诊断是个体化治疗的前提,这使病理诊断在临床诊疗中的作用更加凸显,临床对肿瘤生物标志物的诊断需求将更快地推动病理诊断技术的提高。可以预见,肿瘤治疗的多学科合作中临床医生与病理医生的良好合作,必将极大地有利于患者的治疗。病理工作者参与的现代多学科综合治疗(contemporary multi-disciplinary therapy)终将成为肿瘤患者的诊治模式。

第一节 肿瘤病理学的临床意义

肿瘤病理学是一门专门研究肿瘤发生、发展、转归、预后的科学,是现代诊断病理学的核心和重点,是进行肿瘤治疗的重要依据。

在临床诊疗过程中,病理医生以传统的肿瘤形态学为基础,从标本的获取、切片染色方式(普通染色、特殊染色、荧光染色、免疫抗体标记染色等)的改进、观察方式和思维的升华(图像微机处理、信息数码远程传输)等一系列变革,将基因组学、蛋白质组学及表观遗传学资料进行整合,对肿瘤标志物“表达、缺失、差异性表达”进行分析、对“伴随诊断”和相关的生物学标志物进行综合判断。在肿瘤个体化治疗过程中伴随出现的异常、不良反应及耐药性等现象及时跟踪和分析,确定这些变化背后的遗传或分子背景,凭借对肿瘤生物学行为的敏锐洞察,协助临床确定最合理的治疗、应对方案,以及提供预测和预后信息。这些工作极大地丰富了肿瘤病理学的知识宝库,奠定了肿瘤病理学基础。

一、肿瘤病理诊断的作用

肿瘤病理诊断是根据临床表现、手术所见、肉眼变化和光镜下特征综合作出的。在临床诊断中不管临床医生有多少把握,缺乏组织学的诊断既不安全,也不能最终确定。坚持肿瘤病理诊断正是大多数医院的规章与共识,如恶性胸腺瘤没有病理诊断报告不能进行放疗,恶性淋巴瘤未经病理确诊也不能进行化疗。在医疗事故认定中病理报告有责任认定、呈堂证供、举证倒置的重要作用。

1. 作出正确的诊断 随着生物学,尤其是细胞分子生物学技术的飞速发展,人们在探究肿瘤发生、发展奥秘的基础上提出了肿瘤形成的基本理论:①肿瘤从遗传学的角度上来说是一种基因病。②肿瘤的形成是瘤细胞单克隆性扩增的结果。③环境的和遗传的致癌因素引起的细胞遗传物质(deoxyribonucleic acid, DNA)改变的主要靶基因是原癌基因和肿瘤抑制基因。原癌基因的激活和(或)肿瘤抑制基因的失活可导致细胞的恶性转化。④肿瘤的发生不是单个基因突变的结果,而是一个长期的、分阶段的、多种基因突变积累的过程。⑤机体的免疫监视体系在防止肿瘤发生上起重要作用,肿瘤的发生是免疫监视功能丧失的结果。由此可见,肿瘤并不是一种简单的疾病,即使是同类的肿瘤,各自也有不同的生物学特性。而且肿瘤发生、发展的不同阶段,或患者的抗肿瘤免疫状态均不一样。因此肿瘤病理学诊断的内容中包括对特殊肿瘤的全面了解和分析,如肿瘤的起源,详细的分类、分型、分化、分级、分期,以及侵袭、转移程度、激素受体表达,特异性酶活性、核分裂象、在S期的细胞百分比等,以足够综合的诊断提供给临床,有助于临床医生为患者采取最佳的治疗方案。例如,对不同类型的肺癌,临床治疗手段不尽相同,除适应手术治疗者外,肺鳞癌宜放疗,腺癌宜化疗,小细胞癌宜放疗加化疗等。

2. 为患者临床治疗提供进一步依据 肿瘤病理学诊断能为临床治疗提供进一步依据,如乳腺为女性激素的靶器官,在对乳腺癌的病理诊断中利用免疫组织化学技术检测雌、孕激素受体(ER/PR)和C-erbB-2(HER2)可以对乳腺癌进行分子亚型分类,提供临床治疗的依据。在癌组织中ER/PR阳性是进行内分泌干预治疗(如使用他莫昔芬)的依据。HER2是表皮生长因子家族成员之一,编码细胞膜磷酸糖蛋白。在乳腺癌中HER2扩增、过度表达是其他腺癌的3倍,其阳性表达是应用靶向性HER2(曲妥珠单抗)治疗的依据。肿瘤化疗中最难处理的问题之一,就是出现瘤细胞对许多常用化疗药物产生抗药性和交叉抗药性,有些肿瘤开始对化疗药物敏感,但经过一段时间后出现耐药性,即表现为肿瘤细胞对多种结构不同、作用靶位不同、作用方式不同的抗肿瘤药物具有抵抗性,称为多药耐药(multidrug resistance, MDR)。进一步研究发现MDR与肿瘤细胞的某些耐药基因相关,主要的耐药基

因是多药耐药基因 1(*MDR1*), 编码相对分子质量为 170 000 的跨膜糖蛋白(P-gp, P-170)。这种糖蛋白具有药泵的作用, 当其表达增高或功能异常增强时, 能将肿瘤细胞内的药物“泵”出细胞外, 使肿瘤细胞产生耐药。因此在各种肿瘤中进行 MDR 的检测有助于选择合理的化疗药物, 应用 MDR 逆转剂与化疗药物联合使用以克服耐药性。通过免疫组织化学检测耐药的预测物还有: 乳腺癌 HER2 过表达对含有环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶的化疗方案耐药; N-myc 表达增强的小细胞肺癌和神经母细胞瘤对化疗缺乏反应并进展快速; Bcl-2 高表达的肿瘤对多数抗癌药物、放射治疗耐受等。

3. 正确的病理学诊断提供肿瘤患者预后信息 现已知除肿瘤分化程度、有无转移、肿瘤分期等与患者预后有关外, 许多癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因、细胞周期蛋白、各种酶类等均能影响肿瘤的预后。例如, 免疫组织化学检测与细胞增殖活性有关的 p53 蛋白、PCNA、Ki67 对判断患者预后有一定的意义; 抑癌基因 *PTEN*、*p16* 缺失率与预后呈负相关; *nm23* 基因在乳腺癌、肝癌、黑色素瘤、胃癌中缺失与这些肿瘤转移密切相关; Cyclin D、P27 等也作为某些肿瘤预后的独立因素。ER、PR 和 HER2 均为阴性的乳腺癌, 因其缺乏内分泌干预的靶点和 HER2 靶点, 使其恶性程度高, 预后差。相反在癌组织中 ER/PR 阳性表达是预后好的指征, 而乳腺癌中 HER2 扩增、过度表达是预后差(5 年生存率低)的指征。有时不同的报道对同一种肿瘤的研究结果不尽相同, 这些说明了肿瘤异质性的特点, 使这些基因作为一个简单化的肿瘤转移抑制或促进的角色受到挑战。

4. 肿瘤病理诊断的局限性 由于病理诊断迄今仍是所有诊断方法中最有权威性的“金标准”, 而临床和病理医生双方在“金标准”光环的影响下, 容易忽视其具有的局限性。

影响肿瘤病理诊断正确性的因素很多, 例如: ①肿瘤的多形性, 同一肿瘤中不同区域可具有不同的形态变化, 或不同的肿瘤也可有相似的形态变化, 即“同形异病”。活检标本取材和切片检查均属抽样检查, 最终在光镜下见到的仅是病变的极小部分, 病理诊断受制于标本代表性程度。②一次活检的病理诊断只诊断有形态改变者, 只反映疾病阶段变化, 当一种疾病处于非特征性病变时期, 病理检查难以作出确切的诊断。③病理学诊断是根据对临床送检标本的观察所得出的结论, 当临床未取到病灶时(如癌旁、坏死、感染等), 则不能作出诊断, 此时应再取或补取组织, 以免造成误诊和漏诊。④肿瘤病理诊断是一门依赖经验积累的诊断学科, 只反映当时对某种疾病认知程度与诊断标准, 随着认识的加深, 诊断标准会有所变化, 特别是一些灰区病变、交界性肿瘤等有一定的不确定性。⑤病理诊断标准虽是客观的, 但病理医师对诊断标准的掌握带有主观性和经验性, 一张切片经不同专家会诊可能会出现几种诊断结果, 临床医生和患者对此都应知情。因此在肿瘤病理诊断中不能过于夸大“金标准”的作用。

二、肿瘤病理学与临床的联系

病理诊断是有关临床科室与病理科之间特殊形式的会诊, 是临床医师与病理医师诊断疾病的合力行为, 正确和及时的病理诊断需要临床和病理工作者良好的合作, 双方均应认真履行各自的义务和承担相应的责任。

1. 病理医师与临床医师的关系 现代病理学的迅速发展, 学科间在技术应用上的界限日渐缩小, 病理医生和临床医生的联系更加紧密。分子生物学家虽然掌握分子生物学的理论和技术, 但不熟悉疾病。临床医生了解疾病, 但没有足够的时间和条件来

钻研新技术及其应用。因此,学习、研究、应用分子生物学新技术的任务,病理工作者责无旁贷地担负起来,并力争将新技术、新成果推广到临床工作中,使临床医生更好地利用这些有价值的资料,从这个意义上说病理医生是“医生的医生”(doctors' doctors)。因此在临床医生诊治肿瘤患者的过程中病理医生是临床医生最好的咨询者和合作者。高明的临床医生应具有相关病理知识的基础,并能根据病理诊断确定治疗方案。若病理诊断与临床不符,应及时与病理诊断医师联系,以便复查。病理学是一门基础学科,或认为是介于临床与基础之间的桥梁学科,病理诊断又是所有临床诊断的第一诊断,是临床治疗、预后判断的重要指标,这就要求病理医师不仅要具备扎实的医学基础知识、丰富的病理诊断经验,还必须具有一定的临床经验。因此优秀的病理医生应全面了解患者的临床情况及临床医生的判断,对不能确定的病例应与临床医生共同讨论,作出必要的解释。特别是出现了病理检查结果是临床医师未能估计到的恶性病变、恶性肿瘤出现切缘阳性、送检标本与送检单不符、术后常规报告与术中快速报告不相符等情况时,需要病理医师及时与临床医师进行充分沟通和详细的备案。

许多肿瘤的诊断和治疗是由临床、影像和病理多学科参与、共同完成的。如在骨组织肿瘤、脑肿瘤的诊断中强调了临床、影像和病理三结合的作用。影像学上骨肉瘤有十分明显的特征,肿瘤破坏骨皮质,肿瘤上下两端的骨皮质和掀起的骨外膜之间形成三角形隆起,构成X线检查所见的Codman三角;由骨外膜产生的新生骨,在骨外膜和骨皮质之间,可形成与骨表面垂直的放射状反应性新生骨小梁,在X线上表现为日光放射状阴影。结合病理观察镜下肿瘤细胞异型性明显,梭形或多边形,直接形成肿瘤性骨样组织或骨组织的组织学依据,可以对骨肉瘤作出正确的诊断。在对淋巴结穿刺活检的标本诊断中,由于固定方法的原因,HE形态显示肿瘤性淋巴细胞可以变小,使病理上很难判断是小B细胞淋巴瘤还是大B细胞淋巴瘤,此时深入了解疾病的临床进展,结合影像学资料,鉴别诊断就不会太难;小B细胞淋巴瘤往往是惰性的,多为结节状,而大B细胞淋巴瘤则呈侵袭性临床过程。手术治疗乳腺癌已被广大患者所接受,病理诊断腋窝淋巴结的转移仍然是目前准确进行预后判断的最佳单项依据,腋窝淋巴结清扫为降低术后腋窝淋巴结复发提供了最佳保护措施。但对手术带来的并发症,尤其是淋巴漏和上臂活动功能受限的不良反应也有了清醒的认识。基于乳腺癌的病理亚型中导管原位癌侵犯淋巴结的可能性很小,检测“前哨淋巴结”(sentinel lymphnode, SLN)可以为临床淋巴结活检阴性的患者减少腋窝淋巴结清扫,使早期乳腺癌保乳微创手术更趋完善,这就需要外科医生与病理医生的密切合作。

随着医疗技术的进展,手术越做越细,病理项目越来越多。各种穿刺手术使标本越来越小、腔镜手术使标本越来越碎、术中电切使标本越来越糊。同时患者的维权意识越来越强,病理报告的法律作用越来越大。对病理诊断的准确性和科学性要求越来越高。仅从HE形态来进行病理分析,其带来的风险也随之增高,因此在临床活检或手术标本中有10%~15%的实体性肿瘤需用组织化学、免疫组织化学、电镜技术等来辅助诊断。为了进行这些补充性的研究,标本在新鲜时就应该进行分门别类的处理,病理医生应协调这些工作,并结合每项工作提供的信息,最后作出综合性诊断,为临床医生提供尽可能多的信息。临床医生应熟悉各种病理诊断方法的适用范围及其局限性,正确填写检查申请单。临床医生活检标本取材与送检应注意:①活检标本要有代表性,对送检的各种病理标本应在取出后保持完整,也有必要先送病理医生进行全面检查;②应在病变与正常组织的交界处取材,避免坏死组织及明显并发感染区;③不要沿病灶作水平切取,而应垂直切取,且有一定的深

度;④活检取材应避免挤压或用无齿镊钳夹;⑤大的标本宜对解剖位置标记,同一患者的不同标本应分别置于不同的容器中,及时固定与送检。从诊断病理工作的全过程看,每一份病理报告都是临床医生、病理医生和技术人员密切合作、相互配合完成的。

2. 肿瘤个体化治疗模式下的病理-临床合作 过去的肿瘤治疗模式是粗放式治疗模式,即对所有患者采用相同的手术切除、放疗或化疗方案。在这种治疗模式下,患者个体是否真正获益值得怀疑。由于每个个体遗传背景不同,疾病过程中发生变化的分子不同,治疗应该依据每个患者个体的特点来进行,由此提出了个体化治疗(即靶向治疗)的策略,这是现代医学发展的必然选择。

个体化治疗的核心是从基因及蛋白质水平上了解肿瘤的性质、预测治疗反应、识别药物的潜在获益人群,进而确定靶向药物治疗方案,即在患者治疗过程中选择合适的药物、确定合适的剂量、采用合适的治疗时间。如果没有病理医生的参与,这些任务难以完成,因为没有准确的靶向诊断,就没有合适的靶向治疗。

准确的病理诊断作为肿瘤个体化治疗的前提,贯穿于个体化治疗的全过程。从送检组织的选取、固定、染色及病理报告的模式、内容,甚至免疫组织化学试剂的选择等,均需要临床医生、病理医生的共同努力,以及双方有效、顺畅的交流、沟通和合作。例如,经过病理与临床的共同努力,很多医院已经做到严格控制组织离体到进入固定的时间,将固定工作从传统的在病理科进行前移到在手术室进行,大大缩短了组织冷缺血时间,为后续获得正确的病理诊断奠定了基础。同时,建立了病理与各专业科室的定期会诊、联合查房等制度,为有效执行个体治疗方案提供了条件。如果说传统肿瘤病理诊断的作用(特别是对恶性肿瘤的诊断)是进一步明确患者死因的话,那么今天的分子病理学的作用则是让患者得到确诊的同时得到更有效的治疗,从而延长生命,并能有尊严地生活。因为肿瘤个体化治疗模式下的病理与临床的密切合作,能让患者早日从现代科技带来的发展中获益,助其延长生存期、提高生活质量。

肿瘤病理诊断在肿瘤个体化治疗中也面临一些新问题,如临床乳腺癌 HER2 检测免疫组织化学与 FISH 检测结果不一致,难以确定 HER2 状态;患者术前新辅助化疗的应用影响 HER2 检测结果,以及由于 HER2 的异质性导致不同穿刺部位 HER2 状态不同等情况。这时更需要临床和病理的有效沟通,结合患者的实际情况决定治疗方案。此外,对于复发的肿瘤病灶,应注意即使既往曾检测过 HER2,也有必要重新检测,以确定该病灶是真正复发还是第二原发肿瘤病灶。在转移性或复发性肿瘤中重复检测 HER2 状态将能更准确地指导相关治疗。又如胃癌中 HER2 异质性非常常见,检测结果不稳定,不同研究组检测到 HER2 蛋白在胃癌中过表达的比率变异幅度较大(6%~35%),多数研究集中在 15%~25%。尽管目前对于 HER2 是否为胃癌的预后因子还有争论,但使用曲妥珠单抗(赫赛汀)抗 HER2 治疗,可以显著延长患者的中位生存期已经得到了证明:约 20%的进展期胃癌有 HER2 过表达或扩增,曲妥珠单抗与氟尿嘧啶联合应用,能明显改善这类胃癌患者的总生存。

3. 病理进步对临床的贡献 随着科学技术的进步,肿瘤病理诊断的内容也逐渐增多,如过去单凭形态不能区别的小细胞恶性肿瘤,现在已能依靠免疫组织化学和电镜区别出淋巴瘤、小细胞未分化癌、胚胎性横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤或 Ewing 瘤等;分子生物学技术的应用使病理医生能从患者的组织(新鲜或石蜡包埋组织)中检测出不同的病原体,如细菌、

病毒等;通过发现基因重排而将克隆性增生的肿瘤 T 细胞与反应性淋巴细胞区别出来;通过以细胞遗传学检测特殊染色体异常来区别急、慢性非淋巴细胞性白血病和急性淋巴细胞白血病;应用流式细胞仪分析确定肿瘤细胞倍体(ploidy),计算出不同细胞周期中细胞的百分比,肿瘤中异倍体(aneuploidy)和 S 期细胞百分比增加与其恶性程度及增殖活性有关,如膀胱癌、肾癌、乳腺癌等出现这些指标说明预后差;DNA 分析可预测一些癌前病变的生物学行为和发展趋势。

评估一个国家的健康状况,运用病理学的方法无论在活体活检或死后尸检中都是最可靠的。这门学科在计算人群肿瘤的发生率上起着重要的作用。通过落实国家两癌筛查项目,我国妇女定期作宫颈刮片检查和脱落细胞镜检,以判定有无与癌症发生及有关的癌前病变,可以早期诊断宫颈癌并有效干预,使其死亡率下降。尽管乳腺癌主要通过乳房 X 线影像筛查,但其异常将通过对可疑部位获取的细胞或组织进行检查来进一步确诊。当癌症统计数据是以组织学提供的诊断作为基础时,其结论最为可靠。卫生主管部门可以根据这些资料来部署预防和治疗资源使肿瘤患者得到最大利益。

第二节 肿瘤病理诊断报告的内容与形式

一、病理申请单的内容与意义

病理申请单是临床医生会诊的一种书面申请,申请单的内容应该逐一填写,因为它对病理诊断提供诊断线索与思路。

1. 年龄 几乎每种肿瘤均有其好发年龄,如大部分母细胞瘤(肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、肝母细胞瘤、肺母细胞瘤、胰母细胞瘤及嗅母细胞瘤等)好发于儿童,大部分癌肿好发于中老年人(恶性黑色素瘤及基底细胞癌几乎不发生于儿童),恶性纤维组织细胞瘤几乎不发生于 20 岁以前,骨肿瘤中 Ewing 肉瘤好发于 5~19 岁,骨巨细胞瘤多见于 20~39 岁,多发性骨髓瘤和转移癌绝大多数在 40 岁以上,而 Paget 病几乎不发生在 40 岁以上的患者中。相同类型的肿瘤发生在婴儿和成人时表现不一致。其诊断标准与预后也不一致,如幼年性黑色素瘤、胎儿型横纹肌瘤中细胞幼稚不成熟时不能误诊为恶性。对年轻人发生在外耳道、声带、阴茎等处的鳞状上皮乳头状瘤的恶性诊断标准较严,而老年患者诊断恶性时标准相对较松。儿童睾丸或卵巢的未成熟畸胎瘤,临床表现良性,预后良好,但其发生在成人均为恶性,预后较差。各种淋巴瘤都有其发病年龄和不同的临床经过,如果临床表现为侵袭过程,该淋巴瘤就不可能是一种低度恶性的淋巴瘤;儿童一般不可能发生老年人常发生的淋巴瘤类型。

2. 性别 除了生殖系统肿瘤外,大部分肿瘤发生率男性多于女性。诊断男性乳腺发育时性别是诊断的主要依据。腹膜播散性平滑肌瘤几乎都发生于女性。

3. 部位 很多肿瘤均有其好发部位。平滑肌瘤常见于皮肤竖毛肌、血管、子宫等部位;神经母细胞瘤好发于肾上腺髓质及颅底至骨盆中线的两侧(与交感神经链有关);副神经节瘤好发于颈部(颈动脉体及迷走神经)、眼眶(睫状神经节)、腹膜后(腹膜后体)、大腿中部内收肌管中(股动脉体)、外耳道(颈静脉球)等处;生殖细胞来源的肿瘤好发于生殖腺(睾丸、卵巢)及身体中线(松果体、纵隔、后腹膜及骶尾部);胚胎性横纹肌肉瘤除发生在头颈部外,也好发于胆囊、阴囊、阴道、宫颈及后腹膜,而四肢少见;黏膜相关淋巴组织淋巴瘤好发

于胃、乳腺、甲状腺、肺等;弹力纤维瘤几乎都发生于老年人背部、肩胛下区;血管球瘤以四肢末端,尤其是指(趾)甲下,其他部位罕见;宫颈一般不可能发生淋巴瘤,除非是全身淋巴瘤的一部分;青少年扁桃体诊断淋巴瘤要特别当心。

对于肿瘤发生在不同部位时病理诊断有几点值得注意:①相同的肿瘤在不同的部位有不同的诊断标准,如圆柱瘤除发生在皮肤外,其余均称为腺样囊腺癌,即发生在皮肤为良性,发生在乳腺为低度恶性,发生在唾液腺和肺为中度恶性。又如平滑肌肉瘤在不同的部位标准不同,在皮肤中核分裂 ≥ 1 个/10高倍视野,胃肠道 ≥ 4 个/10高倍视野,后腹膜 ≥ 5 个/10高倍视野,子宫 $\geq (5\sim 10)$ 个/10高倍视野。②发生肿瘤部位的深浅与肿瘤良恶性诊断有关,如脂肪组织肿瘤,肉瘤样组织学表现在浅表部位时诊断为多形性脂肪瘤,而在深部则诊断为脂肪肉瘤。纤维组织肿瘤在浅表部位的肉瘤样结构诊断为非典型性纤维黄色瘤,在深部则诊断为恶性纤维组织细胞瘤,浅表部位纤维肉瘤罕见。③同类肿瘤在不同部位其生物学行为和预后不同,如副节瘤发生于横膈以上生物学行为好,横膈以下生物学行为差,发生于腹膜及腹膜后恶性者多见;在小肠、胃的类癌较阑尾类癌恶性行为增加。

4. 病史与临床症状 临床资料在病理诊断中具有重要的作用。如与外伤有关的病变,骨折后的骨痂易误诊为骨肉瘤;术后梭形细胞结节易误诊为梭形细胞肉瘤;骨化性肌炎易误诊为骨旁骨肉瘤;有疼痛的良性肿瘤多为竖毛肌或血管平滑肌瘤、血管球瘤、神经鞘瘤、血管脂肪瘤;因用药后的子宫内膜改变与月经周期不吻合,子宫内膜上皮在大量孕激素作用下可出现假恶性改变,易误诊为癌;是海绵状血管瘤还是高分化的血管肉瘤通过临床对肿瘤生长快慢的了解就能知道如何区分。Ackerman(1997)指出“对病变淋巴结的组织学诊断相当困难,在淋巴结上作出错误诊断要比任何器官都高,最常见的是将淋巴结良性病变误诊为恶性淋巴瘤。”反应性增生的淋巴结是有先发热后肿大,时大时小,有疼痛,近期有病毒感染、疫苗注射及过敏史或引流区域感染灶等病史。恶性淋巴瘤的淋巴结常是先肿大后发热,进行性肿大,无疼痛,无明确原因可查。如果诊断了一个单病灶的淋巴瘤,患者没有经过正规的化疗,病灶就逐渐缩小,必须反思诊断的淋巴瘤是否正确。在皮肤病的病理诊断中银屑病和蕈样霉菌病都有各自独特的临床表现,根据临床表现和病理特点有利于作出正确的诊断。在鉴别皮肤原发性肿瘤(如汗腺癌)还是转移癌时,了解皮肤原发肿瘤往往是慢性和惰性的过程,可以几年,甚至十几年的病史,而转移肿瘤则是癌症患者的终末表现,其病程短、进展快的特点将有助于作出病理诊断。在软组织肿瘤诊断中,如年轻人肿块出现一个月并逐渐增大,则假肉瘤(如结节筋膜炎、骨化性肌炎等)的可能性就大。在诊断妊娠期的宫颈微囊型腺体增生酷似腺癌,鳞形上皮基底细胞增生活跃可与原位癌相似,结合临床就可以避免误诊。肺癌放疗、化疗后,肺泡上皮细胞出现异型性改变,胞核增大深染,且有纤维化的背景,易误诊为肺癌复发。但追问临床病史,患者曾做过放、化疗,上述现象显然为放、化疗所致,从而排除了癌症复发的诊断。

二、肿瘤病理诊断报告的内容和形式

病理检查的结果最终要体现在病理诊断报告书中。病理诊断常被称为“最后诊断”,特别是肿瘤病理报告常宣告着患者的命运。作为一份具有法律效应的重要医疗文件,病理医师应及时、准确、简明地描述送检病例全部有关的资料和检查结果,作出病理诊断,必要时还要向临床或患者说明一些问题,提出一些建议。由于病理诊断的局限性,再加上疾病的

千变万化和个人经验的限制,使病理诊断具有不同程度的相对性。为了实事求是地根据送检标本作到不过诊也不漏诊,病理医生一般采取不同等级的病理报告形式,临床医生应当了解报告书的各项内容及其确切含义。

1. 病理诊断报告的形式 肿瘤病理组织学诊断有不同的类别,常见以下四类。

I类(完全肯定的报告):是对检材部位、疾病名称、病变性质明确和基本明确的病理学诊断,是病理诊断的主要形式,也是对患者进行合理治疗和判断预后的依据。如果诊断有误,给患者造成了伤害,病理医生应负相应的法律责任。

II类(病理学意向性诊断):对疾病名称、病变性质不能完全肯定,或是对于拟诊的疾病名称、病变性质有所保留。根据意向程度的不同,可在拟诊的疾病名称前冠以诸如“符合”“考虑”“倾向”“提示”“可能”“疑为”“不能排除”之类的词语。值得强调的是,由于目前医患矛盾时有发生,病理医生的心理压力有所增加,因此,这类不肯定的病理报告有可能增多。特别是术中冷冻快速诊断,病理医生担负更大的责任,如果没有百分之百的把握,往往发出此类病理报告。因此病理与临床医生之间需要更多的理解、沟通和默契。

III类(病变依据不足的诊断):切片所显示的病变不足以作出上述I或II类诊断,只能在报告中对病变的形态要点进行描述,即描述性报告,没有诊断意见。如(吻合口)炎性肉芽组织中可见少数异型细胞。该报告并未对异型细胞进行定性。

IV类(无法作出病理诊断):送检标本因过小、过破碎、固定不当、自溶、严重挤压、烧灼、干涸、无法制片等原因无法作出病理诊断,此时病理报告应如实说明不能诊断的原因。

2. 病理诊断报告书的基本内容 病理报告的格式尚无统一规范,原则上应该尽可能用描写性、可理解性与标准化术语,使外科病理实验室的信息更有意义、更完整地传达给临床医师。

1) 患者的基本情况,包括病理号、姓名、性别、年龄、送检医院/科室(住院/门诊)、住院号/门诊号、送检/收验日期等,以便以后复查与比对。

2) 作为病理报告的主要内容应包括肉眼检查所见、显微镜检查所见和病理诊断三部分,有与病理诊断相关技术的检查结果时应同时附上。病理诊断有主要部分(可独立存在的诊断),如食管鳞状细胞癌、胃低分化腺癌等,和辅助部分(对主要诊断的进一步补充说明,一般不能独立存在,依附于主要诊断前后),如右肺上叶巨块型中分化鳞状细胞癌,伴坏死及空洞形成,后者为辅助部分。少数疑难和少见病例有时只能作出定性诊断,进一步分型有困难,如(腹膜后)小细胞恶性肿瘤,考虑为未分化癌可能性大。这类报告肯定了肿瘤的性质,临床可根据这种诊断进行恶性肿瘤的治疗处理。实际工作中,确有极少数的病例,通过免疫组织化学和电镜等辅助检查仍不能作出明确的分型。如果术中报告与最后诊断不符,应将这些不符记录以附注形式补充说明或加以讨论,以利于临床医生进一步了解病理诊断。

3) 对于疑难病例或作出II、III类病理诊断的病例,可酌情就病理诊断及其相关问题附加:①建议(例如进行其他有关检查、再做活检、科外病理会诊、密切随诊/随访等);②注释(对一些新发现或新命名肿瘤的进一步解释等);③讨论(对诊断与鉴别诊断进行必要的讨论、文献引证等)。

4) 经过本科病理或(和)科外病理会诊的病例,可将各方病理会诊意见列于该例患者的病理诊断报告书中。