

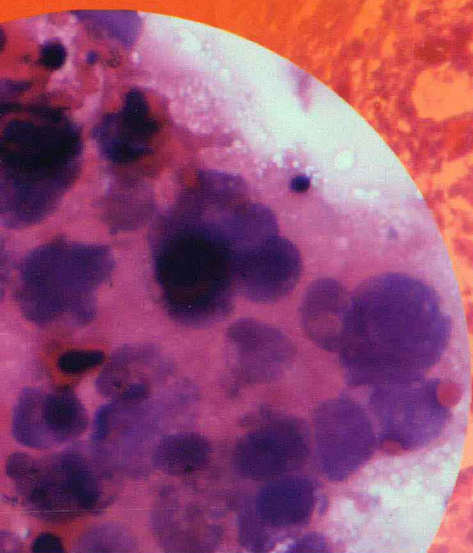


中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

供基础、临床、影像、护理、口腔、预防、检验等专业使用

临床病理学

刘 钧 文 彬 李祖茂 主编



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

供基础、临床、影像、护理、口腔、预防、检验等专业使用

临床病理学

主 编 刘 钧 文 彬 李祖茂

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

随着医学科学的快速发展,基础医学与临床医学各学科相互依赖又相互渗透,对临床医学学生的培养提出了更高的要求,除了学习普通病理学教材的知识外,了解和熟知临床外科病理学的相关知识和技术,已成为一名合格的临床医师的必备要求,《临床病理学》包括八个专题讲座,介绍了临床病理学概况、活体组织检查、病理尸体解剖、脱落细胞学、免疫组织化学、电子显微镜技术在临床病理诊断中的应用以及分子病理学概况,最后介绍了临床病理诊断工作中容易导致病理误诊的一些人为假象,以期提高临床医师在临床工作的警惕,避免误诊、误治。

本书可作为本科生开设选修课程的教材,也可作为临床医生的对病理知识了解的基本参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床病理学 / 刘钧, 文彬, 李祖茂主编. —北京: 科学出版社, 2013. 6
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医学院校规划教材
ISBN 978-7-03-037954-2

I. 临… II. ①刘… ②文… ③李… III. 病理学-医学院校-教材 IV. R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 135559 号

责任编辑:邹梦娜 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:肖 兴 / 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>

铭浩彩色印装有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2013 年 6 月第一次印刷 印张:12 1/2 插页:2

字数:289 000

定价:35.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

《临床病理学》编委会

主 编 刘 钧 文 彬 李祖茂
编 委 (以姓氏笔画排序)
王 琼 文 彬 刘 钧 杨慧敏
李祖茂 何欣蓉 蹇顺海

前 言

病理学是基础医学的主干课程,在基础医学和临床医学之间起非常重要的桥梁作用,是医学生的必修基础课程。临床病理学则是对普通病理学的必要补充和完善,更侧重于对临床外科病理学的了解、认识和熟知,与临床各学科以及将来从事临床工作均有非常密切的联系,学生对此有十分浓厚的兴趣,但长期以来没有适宜的教材。因此,及时出版适合本科学生使用的临床病理学教材势在必行。

本教材以专题讲座的形式为医学本科生介绍临床病理的常识、病理学新技术、新方法在临床医学中的应用以及目前医学领域较为关注的部分热点问题。虽然国内近年来也出版了一些临床病理学方面的专著,但基本上都是以“器官”为主线的专科病理学,适宜于病理科医师使用,欠缺针对医学本科生的临床病理学教材。本教材包括八个专题讲座,第一章到第四章分别为临床病理学概况、活体组织检查在临床中的应用、尸体剖检在临床中的应用和细胞学检查在临床中的应用,介绍了病理常用技术在临床医学中的应用;第五章到第七章分别为免疫组织化学在病理诊断中的应用、电子显微镜技术在临床病理诊断中的应用以及分子病理学概况,介绍了近年来新技术、新方法在临床病理诊断与鉴别诊断中的应用及其进展;第八章病理诊断中的人为假象介绍了临床病理诊断工作中容易导致病理误诊的一些人为假象,以期提高临床病理医师在临床工作的警惕性,避免误诊、误治。本教材可作为本科生病理学教学的补充内容,也可作为开设选修课程的教材,或作为临床医师的对病理知识了解的基本参考书。

由于时间仓促、编者水平有限,在具体环节中肯定有不尽如人意之处,敬请读者和同行指正赐教,以便再版时修订、改进。

编 者

2013年3月11日

目 录

前言

第一章 临床病理学概况	(1)
第一节 临床病理学概念	(1)
第二节 临床病理学的任务、重要性、局限性和影响因素	(1)
第三节 临床病理学与临床各学科的关系	(6)
第四节 临床病理学的检查种类及其评价	(8)
第五节 如何填写病理申请单	(9)
第六节 病理诊断报告书的内容和病理诊断的表述形式	(10)
第七节 临床医师如何应用临床病理学	(15)
第八节 临床病理讨论会	(16)
第九节 病理资料的整理与保存	(17)
第二章 活体组织检查在临床中的应用	(19)
第一节 活体组织检查的概念	(19)
第二节 活体组织检查的目的和应用范围	(19)
第三节 活体组织检查标本的类型	(20)
第四节 活体组织标本的固定与送检	(21)
第五节 常规病理切片的制作过程	(23)
第六节 常用的病理染色技术及其应用	(26)
第七节 冷冻切片快速病理诊断在临床上的应用	(33)
第三章 尸体剖检在临床中的应用	(37)
第一节 尸体剖检的目的和意义	(37)
第二节 尸体剖检的有关条例及其准备工作	(38)
第三节 尸体剖检的场地及设施	(40)
第四节 尸体剖检的方法和步骤	(42)
第五节 尸体剖检标本的固定和取材	(47)
第六节 尸体剖检报告	(55)
第七节 尸体剖检资料的整理及保存	(56)
第四章 细胞学检查在临床中的应用	(58)
第一节 概述	(58)
第二节 常规脱落细胞学检查	(63)
第三节 液基细胞学检查	(68)
第四节 针吸细胞学检查	(69)
第五章 免疫组织化学在病理诊断中的应用	(75)
第一节 概述	(75)
第二节 免疫组织化学的理论和技術	(77)

第三节	免疫组织化学标准化及质量控制	(84)
第四节	免疫组织化学在病理诊断中的应用	(87)
第五节	免疫组化常用抗体介绍	(90)
第六章	电子显微镜技术在临床病理诊断中的应用	(117)
第一节	透射电镜样品制备技术	(117)
第二节	细胞超微结构病理概要	(122)
第三节	电镜在临床病理诊断中的应用	(127)
第七章	分子病理学概况	(132)
第一节	概述	(132)
第二节	病理学研究中常用的分子生物学技术及其进展	(135)
第三节	分子病理学在肿瘤中的应用	(140)
第四节	分子病理学在感染性疾病中的应用	(146)
第五节	分子病理学在遗传性疾病中的应用	(150)
第六节	分子病理学在个体鉴定中的应用	(155)
第七节	荧光原位杂交技术在临床中的应用	(158)
第八节	分子病理学的发展趋势	(162)
第九节	分子病理诊断的质量控制	(164)
第八章	病理诊断中的人为假象	(168)
第一节	概述	(168)
第二节	组织固定和处理过程中的人为假象	(168)
第三节	细胞死亡	(172)
第四节	色素	(173)
第五节	物理和化学人为假象	(176)
第六节	医用生物材料	(179)
第七节	生物物质	(183)
第八节	结晶体、结晶样物质及影像学造影剂	(184)
第九节	矿物及金属	(187)
主要参考文献	(191)
彩图		

机断层显像(PET-CT)、磁共振成像(MRI)等各种现代影像学检查和诊断。毋庸置疑,这些检查方法为临床诊治疾病提供了重要的参考和依据。例如,得益于内镜技术和现代影像技术的发展,某些疾病可以被早期发现、准确定位并观察病变范围,甚至对疾病的良恶性也有重要的参考价值。但是,这些方法基本上都是相对间接的依据,存在局限性。实践证明,这些方法还不能代替病理学检查对病变的直接观察诊断。常常需要细胞学检查来了解病变的性质,借助活体组织检查来加以对照和验证,借助尸体剖检来查明死因、评估死者生前的诊断和治疗。

二、临床病理学的重要性

临床病理检查诊断的根本任务是确定疾病及其性质,即根据所送器官、组织、细胞材料等,确定是否有病理性改变存在,以及这种改变的具体性质和类型,最终目的是能对患者进行针对性的治疗(所谓个体化治疗)和对其预后做出判断。因此,临床病理学具有十分重要的作用。

(一) 确定有无病变及其性质

由于临床检验技术和影像医学的发展,有不少疾病在经过临床有关检查后就能做出临床诊断。然而,大多数有明确器质性病变的确诊,病理诊断仍然是无法取代的、最可靠和最后的诊断。如更年期女性出现的不规则阴道流血,究竟是由于内分泌紊乱引起的子宫内膜增生或子宫内膜息肉等良性病变,还是子宫内膜癌等恶性肿瘤,只有进行诊断性刮宫在显微镜下确定。又如,颈淋巴结肿大,是炎症性的,还是肿瘤性的?如果是炎症性的,是特异性(如结核等),还是非特异性(如口腔内炎症扩散);如果是肿瘤性,是淋巴结本身的肿瘤(如淋巴瘤等),还是转移性肿瘤(如最常来自鼻咽部的低分化鳞癌转移等),要明确淋巴结肿大的具体原因,只有依赖于病理活体组织检查,进行病理诊断。

(二) 为临床选择治疗方案提供依据

患者到医院就诊的目的是治病,而制订正确治疗方案的前提是必须及时正确地诊断病变。尽管医学的发展,医技检查如CT、MRI、各种内镜以及体液检查已经能够对大部分病变进行初步诊断,但对器质性病变的最终确诊最可靠的方法仍然是病理诊断,正确的病理诊断,是临床采取有效、合理的治疗的先决条件,特别是对恶性肿瘤等重大疾病的治疗,必须有病理学依据。例如,前已述及的颈淋巴结肿大,如果是口腔内炎症引起的,治疗口腔内炎症即可;如果病理证实是结核,需进行规范化的抗结核治疗;如果是猫抓病,则避免猫、犬抓伤即可;如果是淋巴瘤,种类繁多,首先必须分辨清楚是霍奇金淋巴瘤还是非霍奇金淋巴瘤,再进一步借助免疫组化和分子病理分清亚型,因为不同亚型的治疗方案、预后不一样。如霍奇金淋巴瘤首选治疗方案是放射治疗+ABVD(阿霉素、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪)化疗方案,弥漫性大B细胞淋巴瘤首选治疗方案是利妥昔单抗(Rituximab, R)+CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松);如果淋巴结肿大是转移性鳞癌,则应检查鼻咽部、口腔、肺、食管等器官有无原发灶,再治疗原发灶,转移性腺癌则主要检查胃肠道有无原发病变,只有彻底明确诊断,才能制订有效的治疗方案。

(三) 提供疾病的严重程度和预后的信息

病理诊断能提供许多形态学参数(如肿瘤的大小、组织学类型、浸润的深度、淋巴结有

无转移、血道有无转移、脉管内有无癌栓以及神经有无侵犯等),从而判断疾病的发展程度和预后。例如,同样是乳腺癌,非浸润性癌比浸润性癌预后好,特殊类型乳腺癌预后较好,分期愈晚,预后愈差。因此,病理医师需要报告临床医师原发灶大小、组织学分级、肿块边缘(包括底切缘和乳头)是否受累及、腋窝淋巴结有无转移及其转移数量、脉管内是否有癌栓以及神经组织是否受侵犯等信息,临床医师即可根据这些信息进行临床分期,判断病变程度及其预后。有研究表明乳腺癌5年生存率为:0期100%、I期98%、IIa期88%、IIb期76%、III A期60%、III B和III C期40%~50%;综合治疗后10年生存率为:0期100%、I期80%~90%、II期60%~70%、III期30%~40%、IV期<10%。在同一临床分期内,患者的5年生存率随着组织学分级的提高而下降,I级82%、II级63.4%、III级49.5%。乳腺癌组织学类型不同,预后差异也较大,如小管癌与同龄无乳腺癌妇女的生存期相似,但未分化癌5年生存率低,预后极差。此外,还需常规了解乳腺癌组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)以及HER-2表达情况,如果激素受体阳性患者,临床上可选用他莫昔芬(三苯氧胺)、托瑞米芬、雷洛昔芬等内分泌治疗;如果激素受体阴性,但HER-2强阳性,可选用曲妥珠单抗(赫赛汀)靶向治疗,可大大降低乳腺癌复发率,延长生存时间,改善生活质量。

(四) 帮助临床判定病情取向及疗效

同一患者通过两次以上的病理活检可对疾病发展的取向和治疗效果做出更确切的判断,如临床上有时对宫颈癌患者先行放化疗,再手术全切除,切除后标本需要了解是否残存有癌组织、有无坏死的肿瘤组织等信息,以判断放化疗的疗效;器官移植已经普遍在临床开展,一般移植后均需定期活检,了解有无免疫排斥反应,以采取相应的治疗措施。如对肾衰竭患者进行肾移植后,需要经常定期进行肾活检,以了解有无免疫排斥反应,临床可根据活检监测的情况,采取相应的治疗方案。又如对白血病患者进行骨髓移植,在移植前、后均需做骨髓活检,以确切地判断白血病细胞是否被杀灭、移植的骨髓细胞是否存活以及免疫排斥反应的情况等。

(五) 其他

为科学研究积累宝贵的资料;提高临床诊断水平以及发现新病种、新类型等,从而推动医学的发展。如意大利医学家Morgagni(1682—1771)根据积累的尸检材料创立了器官病理学(organ pathology),标志着病理形态的开端。德国病理学家Virchow(1821—1902)在显微镜的帮助下,首创了细胞病理学(cell pathology)等。我国病理学家根据大量尸体剖检(简称尸检)资料,对克山病和严重急性呼吸综合征(SARS)的病理研究有较大贡献。此外,通过尸体剖检,可全面了解疾病的诊断是否正确,治疗是否恰当,以便总结经验,提高临床诊断水平,从而促进医学发展。

三、临床病理学的局限性

临床病理学各类检查的特点和优点在于可以对病变组织进行肉眼和显微镜下的直接观察、确认,依据其病变特点做出病理诊断。但是,这些检查方法也有其不可避免的局限性和缺点。主要表现在以下两大方面:

(一) 主观因素

这是因为病理医师在观察病变特点,做出病理诊断的过程中,很大程度上依赖其主观

经验,缺少绝对的客观指标。例如,对同一个病例,不同的检查者可能会做出不同的诊断,有时甚至是完全相反的诊断;甚至也遇到过同一检查者对同一病变在不同时间(如相隔12个月)做出不同诊断的例子。当然,这些都是少见的现象,并且随着现代组织化学、免疫组织化学、分子生物学技术(如PCR、FISH)等新方法的建立和应用,常规病理形态学诊断水平和准确度得到大大提高。病理检查的准确性还受到送检材料的限制,如果送检的是穿刺组织,有可能因组织过少或全部是坏死组织、凝血块而影响诊断或根本不能诊断;如果是电切标本,可能致组织、细胞严重变形而不能辨认,如常见的前列腺、膀胱病变组织切片就是这样。

(二) 客观因素

1. 送检标本方面的局限 如病变的早期,形态学改变不明显,容易漏诊;送检病理检查的标本取材不规范,如组织浅表和癌旁组织或组织细小、挤压等都难以做出准确的诊断。又如淋巴结肿大,临床上本来首先考虑淋巴瘤,但手术医师未能完整取出淋巴结,全部是一些碎散组织,无法看清淋巴结的结构以及被膜情况;纤维支气管镜造成的过度挤压,组织变性;胃镜取活检时只取到坏死组织、炎性渗出物、血凝块;甲状腺肿瘤时未取包膜等,这些因素均可导致无法做出正确的病理诊断。

2. 送检组织处理不当也会导致病理诊断出现偏差 如组织固定不好,不仅会影响后续步骤的顺利进行,还会因为蛋白质不能及时、有效地固定,导致免疫组化结果差强人意。如脱水不尽,则会导致制片不良,染色欠佳,细胞核堆积重叠,无法清楚辨认微细结构。甚至即使组织固定、脱水、透明、浸蜡,包埋、切片、染色各环节均无问题,却在封片前使用了热风吹干或者烤干,也会致组织颜色发朦、细胞收缩、组织结构欠清、细胞核与细胞质分界不明显、核膜和染色质欠清楚。当然,这些情况只要加强责任心,总结经验,不断提高技术水平是可以克服和避免的。

在目前的临床病理诊断中,常规病理检查——HE染色,显微镜下观察仍然是最重要、也是最主要的一个环节,需要检查者扎实的理论知识和丰富的经验,其主观因素仍然起着重要作用,所以每一位检查者坚持学习、自觉地不断提高常规病理诊断能力,依然是十分重要的任务。

四、临床病理学的影响因素

病理诊断为临床治疗提供直接依据,其水平直接关系着医院的整体诊治水平。虽然在临床上常把病理诊断作为确定诊断、选择治疗方案和预测疾病预后的理论根据,甚至有人称病理医师是“临床诊断的最高法官”,但病理诊断需要临床和病理工作者良好的合作。病理诊断的准确性受若干因素的影响,有的甚至造成不可挽回的严重后果。归纳起来如下:

(一) 来自临床医师的因素

由于送检的活体组织标本是由临床医师提供的,同时应提供必要的临床资料,方能进行准确全面的病理诊断,因而常由于临床医师提供的信息不完善,从而给病理诊断造成较大影响。

1. 临床资料不足或资料不确切 送检病理申请单上临床医师提供的病史不详,辅助检查资料不够,对病理诊断的准确性有直接的影响。如某女性患者,病理申请单写明送检组

织是“卵巢”内组织,手术所见为全腹呈“脑花样”改变,冷冻时镜下见大量腺管样结构,并且细胞有一定异型,这时诊断医师就可能诊断为“卵巢腺癌”。但术后送检组织证实,该组织是输卵管上皮瘤样增生,并非卵巢内组织。又如,某不孕症妇女,双卵巢均为肉芽肿性改变,有的甚至呈典型结核结节改变,病理医师毫不犹豫诊断增殖性结核,但数月后患者再次到医院,方知该患者在手术前1个月曾做输卵管碘油造影,其肉芽肿性炎可能是碘油所致。

2. 取材部位不正确 对于机体未确诊的病变,临床医师采取手术切取局部病变组织、内镜钳取、穿刺活检等方式获取组织送检,只有获取足够量的病变组织,才能正确诊断疾病。如果未取到病变组织、仅取到病变坏死组织或者是病变周围组织等,均不能获得准确的病理诊断,延误治疗。如肺肿块穿刺,送检的组织均为坏死组织,则无法判断病变性质;皮下肿块,只切取皮肤,未送检肿瘤组织,就会导致病理诊断结果与实际病变不符。诸如此类。

3. 取材过小 病理切片的组织要求大小适当,如果组织太小太少,造成制片困难,也不能反应病变的全面情况。如肝穿刺组织,取材时因所取组织太小,镜下只观察到少量的慢性炎细胞、纤维组织或是少量肝细胞等,均不能反映出真实的病变,给患者造成误诊,延误了治疗。

4. 取材组织挤压过重 取材应用锋利的刃刀切取病变组织。但部分器官表面或深部器官组织病变如气管腔内病变,无法直接切取,只能用支气管纤维镜钳取标本,在钳取时常造成组织挤压过度,使组织结构及细胞形态发生严重的变形,难以辨认,无法做出正确诊断。

5. 送检组织腐败自溶、干枯 切取的新鲜组织标本应及时放入适宜的固定液中固定并尽快送检。如切取的标本未及时固定,放置时间过长,会使组织自溶、腐败干枯,细胞结构消失,造成病理医师无法诊断,延误病情。例如,胆囊黏膜病变,由于未及时固定,引起组织自溶,不能辨认组织结构,无法诊断;送检组织干枯,致制作出来的切片细胞结构不清,同样无法诊断。

(二) 来自病理医师的因素

1. 大体标本观察和取材不当 标本的大体形态和取材部位,可直接影响诊断的正确性。例如,手术切除的甲状腺包块,取材时没有取到包膜,镜下见不到包膜是否有浸润,可能导致滤泡性癌漏诊;卵巢囊性肿瘤,没有仔细观察囊内壁的情况,随意切取病变组织,未能取到有乳头或局部过厚部位,就可能导致交界性肿瘤甚至是癌的漏诊,从而延误治疗。尤其在冷冻切片时因取材数量有限,如果病理医师取材部位不适当,很容易造成某些疾病的漏诊误诊。

2. 组织包埋 组织块经过浸蜡或浸透,用包埋剂(石蜡、火棉胶、树脂等)包起的过程称包埋。包埋时要将需要的组织面朝下,包埋皮肤、空腔器官壁时要注意包埋方向,活检组织块数较多时,所有组织必须在同一平面,最好是每块分别包埋。如果包埋方向错误,或者在包埋时组织未在同一平面,所制切片就不能反映疾病全貌,影响诊断结果。例如,临床高度怀疑胃癌,胃镜下钳取病变组织5粒,全部包埋于同一蜡块中,切片上却只有3粒,显示慢性炎症。重新包埋制片,另两粒查见癌组织。又如皮肤或管壁组织,包埋时不注意方向,切片中可能根本见不到被覆上皮,当然无法做出正确的病理诊断。

3. 制片与染色欠佳 组织切片的质量与染色也是造成诊断困难的主要原因。如果切片厚、刀痕多、细胞挤压、组织裂开、染色深浅不均等都直接影响病理诊断的正确性。

4. 诊断者的阅片水平 有时病变的主要诊断依据在一块很小的组织块上,也可在很大组织块的边缘。诊断医师阅片仔细认真,诊断依据、鉴别诊断考虑得全面,诊断思路广,与诊断医师阅片粗略,走马观花,找不到主要的诊断依据,凭自己的印象猜测诊断的阅片水平做出的诊断存在极大差异,而影响诊断的正确性。

5. 诊断者所持的标准 不同病理医师所持的诊断标准不一致,其诊断的结果也有很大的差异。如平滑肌肉瘤诊断标准,在杨述祖著的《外科病理学》中定为:“平均每 10 个高倍镜视野有一个核分裂象”。而王德延著的《肿瘤病理诊断》则定为“核分裂象每 30 个高倍镜视野下可找到一个以上”。同一张病理切片持两种不同标准,则做出的病理诊断也不相同。

6. 特殊技术与新技术应用不当 在病理诊断中为确定诊断,有些病例必须做特殊染色、免疫组化或其他特殊检查,帮助确诊。如胃肠道黏膜相关淋巴组织淋巴瘤,有时不做免疫组化,难与良性淋巴组织增生区别。但是新技术应用不当亦可影响病理诊断的准确性。如免疫组化标记工作中,试剂配制浓度不当,反应时间不够或过久、洗脱不够等,使切片呈假阴性或假阳性。可造成病理诊断的失误,这样就延误了疾病的治疗。

病理形态千变万化,同一肿瘤可出现不同的形态,此已成为区分亚型的依据;不同肿瘤也可有相似的形态变化,导致鉴别诊断困难,有时甚至难以区分瘤样病变或恶性肿瘤,须借助于电镜、免疫组织化学技术、自动图像分析和流式细胞分析等新技术辅助诊断。

第三节 临床病理学与临床各学科的关系

临床病理学最主要的内容是活体组织检查,即外科病理学。不过,这里的外科病理学中的“外科”,泛指一切借手术方法获得活体标本供活检诊断的几乎所有临床科室,即除了外科,还有皮肤科、妇产科、眼科、耳鼻喉科、口腔科、泌尿科、消化科、呼吸科等。显然,临床病理学与这些临床科室(自然还包括肿瘤科、影像医学等)具有密切关系。例如,在影像学诊断中,将 X 线照射、CT、MRI 等中所见的病变影像与病理标本中的实际病变对照,可以增强对影像学表现的理解,提高影像学诊断的准确性。临床病理诊断对肿瘤的分类,可以为制订合适的放射治疗、化疗方案提供依据。还可通过对治疗前后的病理标本检查、对比、分析,评估放疗、化疗的效果。

事实上,临床病理检查应该被看作临床医师提请病理医师实施的会诊检查,因此病理诊断具有会诊性质。临床病理学的自身特性决定其在很大程度上必须依赖临床医师的合作和提供有关的临床信息。镜下诊断是一个主观评价,只有当病理医师全面掌握了临床资料、手术所见及手术种类后,其诊断才具有指导意义。自然,这些资料应由熟悉患者病情或进行手术的医师直接提供,而不应由其他人如实习医师、护士来代替。有时,临床医师出于一种奇怪的心理,故意隐瞒重要的临床病史或临床诊断,认为病理医师一定有能力对一个没有来历的标本做出恰当的诊断。如某位 45 岁男性患者右肺发现一个包块,经胸外科医师手术治疗,切除包块及部分肺叶送检,病理医师所得到的信息只有简单几个字“右肺癌?”病理医师根据肿瘤细胞呈腺泡状排列的特点,诊断为“右肺腺癌”。事实上,该患者 3 年前曾有右前臂皮下软组织包块,病理诊断为“腺泡状软组织肉瘤”。复阅切片,发现右肺病变的确是转移性肿瘤而非原发。极端的例子是,有临床医师将一个病变扁桃体一分为二并分送两家单位要求病理检查,自认为这样可以提高病理检查的准确性,殊不知这是出于对病理检查完全无知的误解。对于某些专科病理,尤其骨肿瘤病理,如果缺少必要的临床资料和

放射影像所见,就可能导致一个不充分,甚至完全错误的病理学解释。一般来讲,参考临床病史、影像学检查是肿瘤病理诊断所必需的,这样才不至于一叶障目,以偏概全。当然临床医师没有必要把患者病情详尽、全面地提供给病理医师,但所给资料信息应当恰当而中肯,有利于诊断准确。

关于病理学的一些特殊领域,如皮肤科、妇科学、血液病学,长期以来存在这样一种争论,就是这些专业病理实验室应该设置在哪一科最好?组织学切片应该由谁来诊断?诚然,很多皮肤病学专家可以熟练地阅读病理组织切片并做出准确诊断,还有某些非病理学专家在各自领域对病理学做出过重大贡献。那么,是不是专业病理实验室设置在相关临床科室,临床医师同时也是他们自己专业的病理医师就是最好的呢?事实并非如此,首先,如前所述,病理诊断带有主观性,人们总是会先入为主,有意无意地迎合自己的诊断。其次,可能会因为追求经济上的刺激而进行不必要的检查,加重患者经济负担。再次,如果一所医院每个专业都设置病理实验室,无疑是资源的重复和极大浪费。最后,疾病并非仅局限于某一个系统,只有从总体上去理解病理形态学变化,才能完全领会特定器官的疾病表现,从而对组织切片做出正确的评价。只有经过长期病理学训练,熟悉疾病形态特点的病理医师才能做到这一点。

也许,临床医师在自己的科内建立一个小的病理实验室并充当病理医师,除了经济上的考虑之外,还有一个重要原因就是许多病理科跟不上临床亚专科飞速发展的节奏,所做出的病理诊断往往达不到临床医师的正当要求。很多时候,仅仅提示送检组织是良性的或恶性的是远远不够的,临床医师想要知道的是能对患者的治疗和预后具有指导意义的诸多信息。所幸的是,病理学同道正在努力改变这一情况。正如临床科室有不同的亚专业分科一样,从覆盖内科、外科、妇科、儿科、血液科等全科病理分出亚专科,如软组织病理学、血液病理学、妇科病理学、皮肤病理学等,是目前的一种趋势。人的精力总是有限的,经过了大临床病理的培训和历练,受过尸体剖检训练,有了扎实的系统病理学理论知识,每位病理医师可以从自己感兴趣的领域出发,重点突出、集中精力、专心致志地从事和深入研究1~2个亚专科,迅速成为该领域的专家。这十分有利于病理亚专科的建设,有利于日常病理诊断、教学和科研工作,也有利于该亚专科的病理医师和临床医师的交流互动,从而更好地为患者服务。遗憾的是,因为各方面的原因,我国病理医师人员总体短缺,导致大多数医院的编制床位数与病理医师人数比例及诊断医师与技术人员人数比例均严重失调,而且大多数二级医院病理科医师和技术人员人数甚少,发展专科病理只有在医学院校附属医院及少部分实力雄厚的三级医院才能成为现实。

临床医师在自己的科内建立一个小的病理实验室的做法虽不可取,但是不断丰富自己关于疾病的病理知识却是非常必要的。临床医师,尤其是外科医师,不能仅注意对手术技巧的掌握和熟练,否则就不能算是一位技术全面的外科医师。在此引用著名外科病理学者Ackerman的一段话:“一个好的外科医师不仅要有熟练的技术,重要的是,还要有良好的判断能力,并且关心患者的健康。对疾病的病理学具有明确见解和清楚概念的外科医师,就是一个具有良好判断力的外科医师。缺乏病理学基础知识的外科医师,其技术能力可以提高而判断力却不可能提高。对这样的外科医师而言,消除他们对病理的无知胜过拓宽他们的知识。”

第四节 临床病理学的检查种类及其评价

如前所述,临床病理学检查种类包括活体组织检查、细胞学检查和尸体剖检。

一、活体组织检查

活体组织检查(简称活检)是临床病理医师最重要的职责,活检是指应用切除、搔刮、摘取、烧灼、穿刺及内镜下钳取等办法获得组织标本供病理学检查的方法。对采取什么样的方式获得这些标本,由临床手术医师根据患者情况自行决定。对病变位置深在,体积较大,范围较宽时如深部软组织肿瘤,为了明确疾病性质和类型并决定将采取何种治疗方式,可采取粗针穿刺或切开活检,以获得足够病变组织送检。当第一次活检时,病变越小,越倾向于将之完整切除,通常一并切除一圈周围正常组织,以达到诊断和治疗两种目的。对头颈部、甲状腺、乳腺、表浅淋巴结以及许多深部器官和组织(可在B超、CT引导下)可行细针穿刺,吸取材料既可做细胞学涂片检查,还能制作细胞块切片。细针穿刺、切除活检、粗针穿刺三者相比,后者具有优越性。这是因为与细针活检相比,粗针活检取材较充分,兼顾了组织结构和细胞特征,可以判断非典型增生、原位癌、浸润癌并适合免疫组化检查。而与切除活检相比,粗针活检创伤小、并发症少;对于良性病变患者,可以避免手术之苦;对于乳腺癌患者,可以减少手术次数;对于多发乳腺病变的妇女,可多点穿刺,以确定是否为多灶癌和多中心癌。烧灼材料不适宜病理检查,因为组织细胞变形严重,染色不良。无论采取何种方式获取组织,总的原则是受检标本的质量和数量应能满足诊断需要。具体操作中应注意:①病变越大,存在的形态差异变化就越大,从中采取的活检组织数量就应越多。②在溃疡性病变,最有意义的是在溃疡周围钳取包括病变和正常的活组织。如果在溃疡中心位置活检,可能仅仅显示坏死和炎症;而太靠溃疡周围的组织又有可能为正常黏膜组织。③活检应有足够的深度,有利于了解病变全貌,如是肿瘤,才能判断是原位癌还是浸润癌;某些位置深在的病变,因为生长缓慢,其周围可能有纤维化、钙化、骨化及慢性炎症等反应,此时活检位置表浅或太靠周围,得到的很可能是反应性组织,影响诊断准确性。对于一群肿大淋巴结,位置浅表的可能仅显示非特异性变化,位置深在的才可能是肿瘤病变或被肿瘤累及。④临床医师所获得的任何组织均应送检,因为其中最不起眼的“碎块”,可能恰恰是最具诊断意义的标本。钳取组织标本处理的任何环节均应动作轻柔,避免组织挤压,挤压造成的人工假象会导致诊断困难。⑤活检组织应立即固定,固定的容器宜大,固定液适量。如非必要,临床医师最好不要剪开、拨动或冲洗标本,因为这会破坏大体标本的整体关系或造成人工假象。⑥对预计需做特殊检查的标本,如细菌培养、电镜检查、分子病理学、流式细胞学检查等,需留部分新鲜组织或按相应要求特殊处理,保证后续步骤顺利进行。

二、细胞学检查

细胞学检查是指通过观察痰液、胸腹水、尿液、宫颈涂片和细针针吸材料等涂片中细胞的结构和形态变化特点,来诊断和研究疾病的一门科学。目前细胞学诊断主要用于防癌普查,初诊肿瘤;了解是否存在上皮内病变、不典型增生等癌前病变;肿瘤切除或放疗后应用

细胞学检查观察治疗效果,了解有无复发;阴道细胞学还可用于观察卵巢功能,指导内分泌治疗。细胞学检查的优点在于方法简单,易于操作;设备简单,费用少,易于推广;可反复取材,患者痛苦少,乐于接受。缺点在于仅有细胞形态变化,无法观察到组织结构改变,对恶性病变难以分型或分型不准确;脱落细胞易退变,在涂片、固定过程中易受人为因素影响;胸腹水类似培养基,其中的细胞形态变异大;易出现假阴性、假阳性结果。假阴性是指送检材料中没有肿瘤细胞或由于镜下观察不仔细,漏检或把瘤细胞误判为其他细胞。由于细胞学检查本身的局限性,出现一定数量的“假阴性”结果是可接受的。但是假阳性诊断,即把炎症细胞或其他退变的细胞当作肿瘤细胞,是应当尽量避免的,以免给患者造成不必要的手术和精神负担。最后要特别指出,对于多数器官,即使细胞学检查做出了恶性肿瘤的诊断,在进行决定性的治疗之前,仍需要尽量通过组织活检来证实。

三、尸体剖检

尸体剖检(简称尸检)是指对死者的遗体进行解剖和病理学观察,主要目的在于确定诊断,查明死因,协助临床总结在诊治过程中的经验和教训,提高诊治水平;借助尸检来发现和确诊某些新的疾病、传染病及地方病等,为卫生防疫部门防止这些疾病提供有力依据;可借此积累各种疾病的病理材料,作为深入研究和防止这些疾病的基础。例如,在我国暴发流行的传染性非典型肺炎(SARS),通过对死亡病例的尸体剖检显示该病以肺组织损伤和免疫系统病变最为突出,认识了本病的基本病变过程,为疾病的诊断和治疗积累了宝贵资料。根据卫生部《解剖尸体规则》的规定,尸体剖检分为三种:①普通解剖,限于医学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。例如,解剖学教研室进行的尸解。②法医解剖,法医解剖仅限于司法机关施行,主要目的是查明死亡原因和死亡性质,确定自杀还是他杀,推断死亡时间,为侦破案件提供可能的线索和证据。③病理解剖,病理解剖仅限于医学院校教学、医学科学研究和医疗机构的病理科或病理教研室施行,主要目的是阐述及研究机体疾病的发生、发展与转归的客观规律。在医事活动中患者死亡,医患双方当事人不能确定死因或对死因有异议的,任何一方均可申请尸检。由医疗机构提出的,应征得死者家属同意。这类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。最后应当知道,尸检也不是万能的,对某些猝死或中毒死亡病例,组织器官未发现特异性病理改变,尚需对组织或体液做毒物及理化分析,才能进一步确定死因。

第五节 如何填写病理申请单

活体组织标本,一般是临床手术医师根据病情采取的,病理医师往往不在场,所以对于主要病史、病变部位以及手术所见等实际情况应由临床医师明确提供,必要时需辅以图示,标明病变具体位置、毗邻关系,以便病理医师诊断时参考。病理医师与临床医师交流不充分可能造成诊断困难或诊断错误,病理医师在做出诊断前,应当了解该病例有关的所有资料,对某些疑难病例,还可亲自到病床前询问和检查患者,获得第一手资料。

为了便于临床医师能够按照病理医师要求提供有关信息,临床病理科都设计有印刷好的标准病理标本送检申请单,临床医师根据要求填写好申请单,连同标本一并送到病理科。

送检申请单设计的总原则是结合实际情况,繁简适当,既能满足病理检查的需要,又便于临床医师填写。不同单位送检单的格式不尽一致,但基本大同小异,都采用表格形式。临床医师填写申请单时务求认真仔细,书写工整,笔迹清楚,避免简单草率,不要龙飞凤舞,有的临床医师书写太过潦草,常常让病理医师在诊断中费时费力地去猜意思。即使是简单的“年龄”、“性别”栏的填写也应避免粗心,否则就会闹出“女性患前列腺癌”这样的笑话!更要有错别字和笔误,如把“皮肤痣”写成“皮肤痔”、“右臂”写成“右臀”、“左乳”写成“右乳”等,出现这些低级错误常常让患者及家属产生质疑,会认为临床医师水平太差。重要的是,还可能导致完全可以避免的医疗纠纷。有时,个别临床医师懒得连申请单都不填写,随便找一张纸写上患者姓名了事,这种对患者极端不负责任的态度,可能造成重大过错,甚至严重医疗纠纷,病理医师应拒绝检查。下面是填写的具体要求:

申请单上的基本情况,如姓名、性别、年龄、籍贯、婚否、职业等都应填写准确,最好能填写患者的联系方式,以便与患者沟通或随访患者。如系住院患者,应填写科别、病房、床号、住院号等,以便病理科工作人员及时、准确的送回病理诊断报告单。

病历摘要栏应填写主要病史、体征、对诊断有提示意义或临床不能解释的异常实验室检查以及影像学诊断。

手术所见栏应填写手术中所见病变情况,包括病变位置、形态大小、生长方式、有无包膜、颜色质地、毗邻关系、有无转移、转移至何处等。

送检材料栏应详细说明来源、数量及取得标本方法,如“次广泛子宫切除标本:全切子宫,双侧附件”、“胃癌根治标本及各组(1组、2组、3组……)淋巴结”、“子宫内膜诊刮标本约50g”、“内镜钳取胃窦黏膜3小粒”、“手术切除颈部淋巴结2枚”、“乳腺麦默通(Mammotome真空辅助活检系统)旋切标本100mg”、“宫颈3点、6点、9点、12点组织”等。另外还需说明标本采用了何种固定液。

如系妇科疾病,还需特别填写月经周期、末次月经日期、取得标本具体时间、婚姻史及生产史、激素检查有无异常、近期或现在有无服用激素类或影响激素分泌的药物等。子宫内膜形态千变万化,常常能反映卵巢功能变化或激素水平,也易于受内源性或外源性激素影响,因此上述项目应当尽可能填写完整。

临床诊断栏:临床医师应根据患者症状、体征、已有检查及手术所见填写最有可能的诊断,还可提供临床需鉴别的诊断供病理医师参考。此外,如患者既往做过病理检查,尽可能提供原病理诊断、病理检查号和检查单位,必要时病理医师复阅或借阅原病理切片,前后对照,有利于及时、准确地诊断疾病、评估患者两次活检之间的治疗效果、判断疾病的转归。

临床医师要了解怎样更好地填写申请单、如何有效提供患者资料,了解临床病理学的重要性、局限性和影响因素,更好地利用临床病理学,最好能在住院医师期间在病理科轮转一段时间,有利于建立病理医师和临床医师之间的和睦关系,增进感情,促进了解。总的来说,病理医师和临床医师应加强联系、沟通,彼此尊重,这对提高双方业务能力有极大帮助,更有利于患者。

第六节 病理诊断报告书的内容和病理诊断的表述形式

一个标本送到病理科后,经过一系列复杂的处理过程,直至最后一个也是最为关键的步骤就是发出病理诊断报告。自然,通过活检得到一个明确无误的病理诊断,以便及早进

行正确治疗,是临床医师和患者的急切愿望。病理医师当竭尽所能做出明确诊断。然而如前所述,病理检查不可避免地会受到各种因素制约,并非所有病例都能立即做出确切诊断。有鉴于此,病理报告有完全肯定的、不完全肯定的、描述性的报告等表述形式。

一、病理诊断报告书的内容

一般而言,病理诊断报告书的内容如下:

1. 病理检查号 受检标本自取材开始即有一个编号,该病理号从此不与标本分离,在取材、包埋、切片、阅片等环节应坚持查对制度,严防出错。病理诊断报告完成后,应再次核对正确方可发送。

2. 患者病史资料 包括患者姓名、性别、年龄、主要病史、体征、临床诊断、治疗情况、手术类型等,既往做过病理检查,原病理号及病理诊断也应列出。

3. 送检标本大体情况 主要是标本的肉眼检查情况,应指出标本的局部状态,是新鲜的还是固定的,是完整的还是切开的。应按照逻辑顺序描述大体异常及部位,标本的大小,较大标本的重量,细小标本的数目,形状,颜色,质地等。必要时可附图或留存照片。标本的大小应采用公制系统,避免以实物比拟。

4. 显微镜下观察及诊断 通常情况,临床医师并不关心镜下的形态变化和组织学描述,他只关心这些变化对治疗和预后有什么意义。因此,镜下描述应简明扼要。但是对手术标本切缘、浸润深度、有无脉管浸润、肉瘤有无坏死、坏死程度等情况应在报告中说明。报告中最为关键的部分就是病理诊断了,病理诊断内容应明确,如系肿瘤,其良恶性、分类、组织学分级应予以说明。切忌含糊不清,模棱两可。对于确实不能明确诊断的,应向临床医师说明原因,并提出建议,如重取活检、重制切片或请求上级会诊。

5. 评注 在病理诊断之后,可加注附言供临床医师参考。这一部分,病理医师可为该病例提供一些有关治疗和预后的看法,甚至近期有关该疾病诊治、预后方面的最新研究进展及参考文献。例如,根据镜下观察,建议做某类检查以进一步明确诊断;如果手术切缘查见肿瘤累及,建议临床扩大手术范围;又如根据研究结果,该肿瘤为恶性潜能未定,建议长期随访,等等。另外,对于临床医师特别要求予以关注和解决的问题,病理报告中应有相应交代。

二、病理诊断的表述形式及其含义

病理诊断在病理报告书的各项内容中是最重要的部分。一般应当写明器官、组织名称,再加上形态学诊断(包括疾病或病变的名称、类型,如为恶性肿瘤,尽可能地注明分化程度、浸润程度、有无转移等)。由于各种客观和主观因素,造成对不同疾病病理诊断的准确性不同,因而病理医师在书写报告时内容和语气也不同,为了避免发生过度治疗或延误治疗,临床医师有必要了解病理报告的表述形式。归纳起来主要有以下几种:

1. 确诊性诊断 这是病理诊断的主要形式,是对患者合理治疗和判断预后的主要依据。一般是“部位或器官”加上“诊断”,如胃窦(活检标本3小粒)腺癌;食管癌手术标本:食管中段中分化鳞癌(溃疡型,溃疡大小2.5cm×3.5cm),浸润食管壁全层,上、下切缘未见肿瘤累及;食管肿瘤旁淋巴结癌转移(2/5),隆突下淋巴结癌转移(0/3),脉管(-),神经