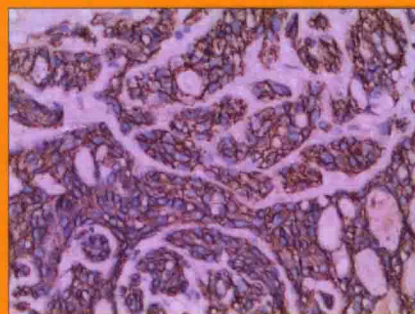


实用免疫组化病理诊断

何建芳 韩安家 吴秋良 主编



科学出版社

实用免疫组化病理诊断

主 编 何建芳 韩安家 吴秋良

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书在总结参考多家大型三级甲等医院病理科免疫组化应用套餐的基础上,结合各系统 WHO 新分类、免疫组化专家共识及免疫组化研究进展,详细介绍了各系统肿瘤的免疫标志物、免疫组化表型特点、抗体套餐选择、诊断与鉴别诊断,以及应用注意事项等内容。全书配有大量的典型图片和表格,实用性与可操作性强,读者通过理解每章节前 2~3 张图表即可基本掌握相关系统疾病的免疫组化应用。

本书既可作为临床病理医师日常免疫组化应用过程中的案头参考工具,又可作为免疫组化图谱,应用于年轻住院病理医师和正在接受规范化培训的病理医师,还可为在校的医学本科生、研究生及从事免疫组化技术产品开发和应用的专业技术人员提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

实用免疫组化病理诊断 / 何建芳, 韩安家, 吴秋良主编. —北京: 科学出版社, 2018.12

ISBN 978-7-03-059493-8

I. ①实… II. ①何…②韩…③吴… III. ①免疫诊断-组织化学 IV. ①R446.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第258165号

责任编辑: 杨小玲 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 陈 敬

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>

北京汇瑞嘉合文化发展有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年12月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2018年12月第一次印刷 印张: 27 1/4

字数: 746 000

定价: 268.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

主编简介



何建芳 东莞市人民医院病理科主任，主任医师，北京医科大学病理系硕士，师从于著名病理学家廖松林教授。从事临床病理诊断工作30多年，曾在右江民族医学院承担病理临床、教学和科研工作，任病理学教研室主任兼附属医院病理科主任、医疗系副主任等职，之后一直在三级甲等医院病理科从事临床病理诊断工作。兼任东莞市医学会病理学分会主任委员、东莞市临床病理质量控制中心主任、东莞市抗癌协会副理事长，广东省医学会病理学分会常委、广东省医师协会病理科医师分会常委、广东省抗癌协会肿瘤病理专业委员会常委、广东省医疗事故技术鉴定专家库成员。参与国家级及省级自然科学基金项目各1项，主持省厅级科研课题2项、市级科研课题1项，参与省市级科研课题多项。参与主编《现代诊断病理学》，在《中华病理学杂志》《中华结核和呼吸杂志》《诊断病理学杂志》等期刊发表论文30余篇。



韩安家 中山大学附属第一医院病理科主任，教授、主任医师、博士生导师。擅长软组织肿瘤和呼吸系统疾病的病理诊断，主要从事结直肠癌和软组织肿瘤发病机制研究。现任广东省医学会病理学分会主任委员，中华医学会病理学分会第十二届委员会常委，中国老年医学学会病理分会第一届委员会副会长，中华医学会病理学分会软组织和骨学组副组长。广东省临床病理质量控制中心副主任，广东省临床病理会诊中心副主任、专家组副组长，广东省医学会病理学分会软组织和骨肿瘤病理协作组组长，广东省抗癌协会肿瘤病理专业委员会副主任委员，广东省抗癌协会肿瘤分子诊断专业委员会副主任委员。主持国家自然科学基金和广东省自然科学基金等多项。近5年来在J PATHOL、EUR J CANCER、MOL CARCINOLOG等发表SCI论著60余篇。主编《软组织肿瘤病理学》《软组织肿瘤病理学诊断图谱》《病理学教学彩色图谱》，参与编写《病理学与病理生理学》等教材10余部。担任《临床与实验病理学杂志》《血液与肿瘤》副主编，《中华病理学杂志》《中华肿瘤防治杂志》等编委或特邀审稿专家，国家自然科学基金、中国博士后科学基金和广东省自然科学基金等评审专家。作为执笔人编写了《软组织肿瘤病理诊断免疫组化指标选择专家共识》（2015年）和国家卫生和计划生育委员会组织的《结直肠癌病理诊断规范》（2016年）。



吴秋良 中山大学肿瘤医院病理科主任医师，教授、硕士研究生导师。中山医科大学（现为中山大学中山医学院）毕业，曾参加全国高级病理师资班学习、硕士研究生课程学习、香港中文大学举办的中国病理医师学习班（Summer School）学习等。从事临床病理学及细胞诊断工作多年，尤其是在肿瘤病理学及细胞学诊断方面有较丰富的经验。现为中国抗癌协会病理专业委员会委员、广东省大肠癌及神经肿瘤专业委员会委员，《防癌报》《广东医学杂志》《肿瘤学杂志》编委。参与多项国家级、省级及校级科研课题，包括国家“八五”“九五”攻关课题、国家重点课题、省科委重点课题、广东省卫生厅课题及中山医科大学“211工程”课题；在国内外杂志上发表文章22篇；获广东省卫生厅科技成果三等奖1项，中山医科大学医疗成果三等奖1项；参加《肿瘤诊治规范》鼻咽癌病理组织学的编写及《疑难病例精选》女性生殖系统肿瘤部分内容的编写。曾与香港中文大学、瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡大学等科研机构合作。

前言

免疫组化（IHC）是目前病理诊断过程中不可或缺的重要手段，它不仅提高了病理诊断水平，而且在探讨疾病的病因和发病机制、肿瘤病理诊断、指导治疗、判断预后等方面都起到了不可估量的作用。随着传统标志物研究的深入及新标志物的不断发现，免疫组化在临床病理诊断工作中扮演着越来越重要的角色。然而，由于免疫组化的复杂性，在免疫组化技术应用过程中仍然存在不少问题，直接或间接地影响了最终的病理诊断，如何在病理诊断中正确运用免疫组化是现代病理医师工作中的主要内容。

本书在总结参考多家大型三级甲等医院病理科免疫组化应用套餐的基础上，结合各系统WHO新分类、免疫组化专家共识及免疫组化研究进展，按系统编排章节，以常见肿瘤的免疫组化应用为主线，详细介绍了各系统肿瘤的免疫标志物、免疫组化表型特点、抗体套餐选择、诊断与鉴别诊断、应用注意事项等，同时介绍了相关肿瘤的特殊染色及分子病理学特征。本书还特别对近年来所发表的大量免疫组化知识进行了系统归类整理，书后附常用抗体的目录及表达特点。希望有助于临床病理工作者对这些标志物的理解及合理应用。

本书的特点在于科学、实用，可操作性强。读者通过理解每章节前2~3张图表即可基本掌握相关系统疾病的免疫组化应用。对于每一个单独的病变，首先推荐免疫组化套餐，然后是抗体使用注释及典型病例图谱。本书既可作为临床病理医师日常免疫组化应用过程中可以随时参考的工具书，又可作为免疫组化图谱，成为临床病理医师特别是年轻住院病理医师、正在接受规范化培训的病理医师的案头工具书，并为在校的医学本科生、研究生及从事免疫组化技术产品开发和应用的专业技术人员提供参考。

本书在编写过程中，北京大学医学部病理学系/北京大学第三医院病理科廖松林教授给予了支持及指导，并提出了许多宝贵建议，特此致谢。

感谢温永琴硕士（淋巴造血系统）、高敏硕士（神经系统）和东莞市人民医院病理科全体工作人员的大力支持，同时感谢高敏、朱莹、黄波、董晓嘉等同志在编排校对、病例挑选等方面给予的帮助。本书所采用的病例、免疫组化图片等基本上来源于东莞市人民医院病理科。

借本书出版之际，衷心感谢广州安必平医药科技股份有限公司提供抗体及试剂目录，并感谢科学出版社对本书出版付出的辛勤劳动。

目 录

第一章 免疫组化技术 1	第三节 神经和内分泌肿瘤标志物 32
第一节 免疫组化技术的基本原理及 应用 1	一、神经和内分泌肿瘤分类标志物 32
第二节 在临床病理诊断中如何正确应用 免疫组化技术 3	二、常用的神经和内分泌肿瘤标志物 ... 32
一、组织块的选择 3	第四节 淋巴造血组织源性肿瘤标志物 ... 34
二、抗体的配备 3	一、淋巴造血系统肿瘤分类标志物 34
三、免疫组化抗体的选择策略 3	二、常用的淋巴造血系统肿瘤标志物 ... 34
四、设立阳性对照和阴性对照 4	第五节 肿瘤分子诊断相关标志物 36
五、免疫组化染色过程中的常见问题及 处理原则 4	一、癌基因相关标志物 36
六、正确分析和判断免疫组化结果..... 6	二、抑癌基因相关标志物 45
七、辩证对待免疫组化染色结果与预期 结果 10	三、细胞周期相关标志物 46
八、正确描述免疫组化结果 10	四、细胞凋亡相关标志物 48
九、免疫组化的质量控制 10	五、肿瘤浸润与转移相关标志物 50
第三节 相关分子病理检测技术 15	六、肿瘤干细胞标志物 57
参考文献 17	七、与肿瘤耐药性相关的标志物 60
第二章 常用免疫组化标志物 19	八、与肿瘤预后相关的标志物 61
第一节 上皮性肿瘤标志物 19	九、基于免疫组化检测的肿瘤分子病理 诊断 63
一、上皮性肿瘤推荐使用的标志物 19	第六节 病原体相关类标志物 66
二、细胞角蛋白 19	第七节 病理科免疫组化常用套餐 66
三、肿瘤相关抗原类标志物 23	参考文献 69
第二节 软组织标志物 28	第三章 头颈部 72
一、软组织分类标志物 28	第一节 眼部肿瘤 72
二、肌源性标志物 29	一、睑板腺癌 72
三、内皮标志物 30	二、视网膜母细胞瘤 73
四、色素细胞标志物 30	第二节 耳部肿瘤 74
五、间皮标志物 31	一、常见耳部肿瘤免疫组化表型 74
六、组织细胞和树突细胞标志物 31	二、耵聍腺癌 74
	三、中耳腺瘤 75
	四、听神经瘤 75
	第三节 口腔肿瘤 76

一、口腔常见肿瘤免疫组化表型特点	76	二、胸腺瘤的免疫组化表型	109
二、上皮性癌前病变	76	三、梭形细胞为主型胸腺瘤的诊断与鉴别	109
三、颗粒细胞瘤	76	四、上皮样细胞为主型胸腺瘤的诊断与鉴别	111
四、低分化恶性肿瘤的鉴别	77	第四节 胸膜肿瘤	112
第四节 鼻咽部肿瘤	77	一、间皮肿瘤标志物	112
一、鼻咽癌	77	二、反应性间皮增生和恶性间皮瘤的鉴别	113
二、鼻咽血管纤维瘤	78	三、恶性间皮瘤的诊断与鉴别	113
三、嗅神经母细胞瘤	79	四、肺癌与胸膜上皮样恶性间皮瘤的鉴别	115
四、鼻腔鼻窦肠型腺癌	80	五、恶性间皮瘤与卵巢和腹膜浆液性癌的鉴别	115
第五节 唾液腺病变	81	六、免疫组化在浆膜腔积液脱落细胞学中的应用	115
一、唾液腺肿瘤免疫组化标志物	81	参考文献	118
二、唾液腺肿瘤的组织发生和抗体表达	81	第五章 消化系统	120
三、唾液腺肿瘤免疫组化辅助诊断思路	81	第一节 消化系统常用免疫组化标志物	120
四、腺样囊性癌	81	第二节 消化道上皮性肿瘤	121
五、腺泡细胞癌	82	一、食管上皮性肿瘤	121
六、黏液表皮样癌	84	二、胃上皮性肿瘤	125
七、上皮-肌上皮癌	84	三、壶腹部癌和小肠癌	130
八、其他唾液腺肿瘤	86	四、阑尾上皮性肿瘤	130
九、唾液腺肿瘤的分子遗传学改变	86	五、结直肠上皮性肿瘤	131
第六节 颈部肿瘤	87	六、消化道低分化癌或未分化癌的鉴别	138
一、颈动脉体瘤	87	七、溃疡组织中散在癌细胞的识别	138
二、颈部转移性肿瘤	87	第三节 消化系统神经内分泌肿瘤	139
参考文献	88	第四节 间叶源性肿瘤	142
第四章 肺、胸膜及纵隔	89	一、胃肠间质瘤	142
第一节 肺肿瘤标志物	89	二、胃炎性肌纤维母细胞瘤	145
一、肺肿瘤相关免疫组化标志物	89	三、丛状纤维黏液瘤	145
二、肺癌涉及的分子标志物	90	第五节 肝胆肿瘤	146
三、与肺癌靶向治疗相关的免疫组化检测	91	一、肝肿瘤常用免疫组化标志物	146
第二节 肺肿瘤	94	二、肝胆肿瘤的免疫组化表型	148
一、常见肺部肿瘤的免疫组化表型	94	三、肝良性病变与恶性病变(结节)的鉴别	148
二、肺肿瘤的分类与鉴别	94	四、肝癌的诊断与鉴别	150
三、肺浸润前病变和微浸润性腺癌	95	五、肝内胆管癌与转移性胰腺导管腺癌的鉴别	152
四、肺腺癌的诊断与鉴别	96		
五、肺鳞状细胞癌的诊断与鉴别	99		
六、肺大细胞癌的诊断与鉴别	100		
七、肺神经内分泌肿瘤的诊断与鉴别	102		
八、肉瘤样癌的诊断与鉴别	104		
九、硬化性肺泡细胞瘤	106		
第三节 胸腺瘤	108		
一、胸腺瘤标志物	108		

第六节 胰腺肿瘤	153	三、前列腺导管内癌的诊断与鉴别	182
一、胰腺肿瘤相关标志物	153	四、前列腺癌的分类与鉴别	183
二、常见胰腺肿瘤的免疫表型	154	五、前列腺神经内分泌肿瘤	185
三、胰腺肿瘤的分类与鉴别	154	第二节 睾丸肿瘤	186
四、胰腺导管腺癌与胰腺上皮内瘤变 (PanIN) 的鉴别	156	一、睾丸肿瘤标志物	186
五、胰腺导管内肿瘤	156	二、睾丸肿瘤的免疫表型	187
参考文献	156	三、睾丸肿瘤的分类与鉴别	187
第六章 泌尿系统	159	第三节 阴茎肿瘤	191
第一节 成人肾脏肿瘤	159	一、阴茎上皮内瘤变	191
一、肾上皮性肿瘤的标志物	159	二、鳞状细胞癌	191
二、肾上皮性肿瘤的组织来源及抗体 表达	160	参考文献	192
三、肾上皮性肿瘤的免疫表型	160	第八章 女性生殖系统	193
四、肾上皮性肿瘤的分类	161	第一节 女性生殖道肿瘤相关标志物	193
五、肾透明细胞癌的诊断与鉴别	161	第二节 外阴、阴道及宫颈病变	194
六、嫌色性肾细胞癌的诊断与鉴别	164	一、鳞状上皮内瘤变的鉴别	194
七、乳头状肾细胞癌的诊断与鉴别	165	二、原发性Paget病的鉴别	196
八、MiT家族易位肾细胞癌	166	三、宫颈腺上皮病变的鉴别	197
九、集合管癌的诊断与鉴别	168	四、宫颈腺癌与子宫内膜样腺癌的 鉴别	198
十、肾细胞癌与尿路上皮癌的鉴别	168	第三节 子宫病变	199
十一、转移性肾肿瘤的鉴别	169	一、子宫肿瘤的免疫表型	199
十二、肾脏其他肿瘤	169	二、子宫内膜良、恶性病变的鉴别	200
第二节 儿童肾脏肿瘤	170	三、子宫内膜癌的分型与鉴别	201
第三节 尿路上皮肿瘤	171	四、子宫平滑肌瘤与子宫平滑肌肉瘤的 鉴别	203
一、尿路上皮标志物	171	五、子宫间叶性肿瘤与相关病变的诊断 与鉴别	205
二、尿路上皮异型增生与原位癌的 鉴别	172	第四节 卵巢肿瘤	206
三、内翻性乳头状瘤与浸润性尿路上皮 癌的鉴别	173	一、卵巢肿瘤分类及相关标志物	206
四、尿路上皮癌的诊断与鉴别	174	二、卵巢上皮性肿瘤	209
五、膀胱腺癌的诊断与鉴别	175	三、卵巢生殖细胞肿瘤	218
六、具有梭形细胞特征的膀胱肿瘤的 鉴别	176	四、性索间质肿瘤	220
参考文献	177	第五节 妊娠滋养细胞疾病	224
第七章 男性生殖系统	179	一、滋养细胞标志物	224
第一节 前列腺疾病	179	二、不同部位滋养细胞免疫组化标志物	224
一、前列腺肿瘤标志物	179	三、滋养细胞疾病细胞起源及免疫表型	225
二、免疫组化在前列腺良、恶性病变 中的应用	180	四、滋养细胞疾病的分类与鉴别	226
		参考文献	227

第九章 乳腺	229	一、常用的软组织免疫组化标志物	267
第一节 乳腺肿瘤免疫组化标志物	229	二、新近报道的软组织肿瘤标志物	269
一、常用的免疫组化标志物	229	第二节 脂肪细胞肿瘤	270
二、乳腺肌上皮标志物的表达情况	230	第三节 成纤维细胞/肌纤维母细胞性	
三、乳腺癌的分子分型	230	肿瘤	272
第二节 乳腺肿瘤免疫组化表型	233	第四节 所谓的纤维组织细胞性肿瘤	277
第三节 乳腺肿瘤的诊断与鉴别	234	第五节 肌源性肿瘤	277
一、乳腺良、恶性上皮性肿瘤的鉴别	234	第六节 血管和周细胞性(血管周细胞性)	
二、导管内乳头状病变	237	肿瘤	279
三、乳腺微浸润性癌	239	第七节 软骨-骨性肿瘤及软骨样肿瘤	282
四、乳腺浸润性导管癌与小叶癌的		第八节 周围神经组织肿瘤	282
鉴别	239	第九节 分化不确定的肿瘤	285
五、基底细胞样型乳腺癌	242	第十节 具有类似组织学形态特点肿瘤的	
六、化生性癌	243	鉴别	288
七、浸润性微乳头状癌	245	一、小圆细胞肿瘤的鉴别	288
八、伴大汗腺分化的癌	246	二、梭形细胞肿瘤的鉴别	289
九、黏液癌和伴印戒细胞分化的癌	247	三、上皮样肿瘤的鉴别	290
十、伴神经内分泌特征的癌	247	四、多形性细胞肿瘤的鉴别	290
十一、乳腺分泌性癌	248	五、软组织黏液样肿瘤的鉴别	291
十二、乳腺Paget病	249	六、腺泡状肿瘤的鉴别	291
十三、乳腺腺样囊性癌	251	七、具有双相分化型肿瘤的鉴别	292
十四、叶状肿瘤的诊断与鉴别	252	第十一节 软组织肿瘤的分子诊断	292
十五、乳腺原发性癌/转移性癌的鉴别	253	参考文献	294
参考文献	254	第十二章 淋巴造血系统	295
第十章 皮肤	256	第一节 淋巴细胞的正常转化过程及免疫	
第一节 皮肤肿瘤的免疫表型	256	表型	295
第二节 皮肤肿瘤的分类与鉴别	256	一、B细胞分化和淋巴瘤	295
第三节 表皮肿瘤及瘤样病变	257	二、T细胞分化和淋巴瘤	296
一、鳞状细胞癌的诊断与鉴别	257	第二节 淋巴瘤标志物	299
二、基底细胞癌的诊断与鉴别	258	一、常用淋巴瘤免疫组化标志物	299
第四节 皮肤附属器肿瘤	259	二、淋巴瘤的异常免疫表型	299
一、伴皮脂腺分化的肿瘤	259	三、淋巴瘤分类与分型	300
二、伴汗腺肿瘤分化的肿瘤	260	第三节 反应性淋巴组织增生性病变	300
第五节 黑素细胞肿瘤	262	一、淋巴滤泡反应性增生	300
一、黑素细胞肿瘤标志物	262	二、Castleman病	302
二、良、恶性黑素细胞病变的鉴别	263	三、组织细胞性坏死性淋巴结炎	303
三、恶性黑素瘤的诊断与鉴别	265	四、Rosai-Dorfman病	304
参考文献	266	五、木村病(Kimura病)	304
第十一章 骨和软组织	267	六、传染性单核细胞增多症	306
第一节 骨和软组织肿瘤标志物	267	七、假性淋巴瘤	307
		第四节 霍奇金病	309

第五节 前驱淋巴组织肿瘤	311	第五节 具有类似组织学形态特点肿瘤的 鉴别	341
第六节 成熟B细胞淋巴瘤	312	一、具有透明细胞肿瘤的鉴别	341
一、B细胞淋巴瘤的免疫表型	312	二、具有菊形团结构肿瘤的鉴别	344
二、B细胞淋巴瘤的分型与鉴别	313	三、具有乳头状结构肿瘤的鉴别	346
三、具有结节状结构B细胞淋巴瘤的 诊断与鉴别	314	四、具有梭形细胞结构肿瘤的鉴别 ...	347
四、弥漫性单一细胞形态小B细胞淋巴 瘤的诊断与鉴别	315	五、具有横纹肌样结构肿瘤的鉴别 ...	349
五、弥漫性单一细胞形态大B细胞淋巴 瘤的诊断与鉴别	320	六、脊索样特征肿瘤的鉴别	349
第七节 成熟T和NK细胞淋巴瘤	323	第六节 转移性脑肿瘤的免疫组化鉴别 ...	350
一、T细胞淋巴瘤的免疫表型	323	参考文献	350
二、T细胞淋巴瘤的诊断与鉴别	324	第十四章 内分泌系统.....	352
第八节 组织细胞和树突细胞肿瘤	327	第一节 神经内分泌肿瘤概述	352
一、组织细胞和树突细胞肿瘤标 志物	327	第二节 神经内分泌肿瘤的标志物	353
二、组织细胞和树突细胞肿瘤的免疫 表型	328	第三节 腺垂体肿瘤	353
三、组织细胞和树突细胞肿瘤的诊断与 鉴别	328	一、正常垂体	353
第九节 淋巴瘤与其他系统肿瘤的鉴别 ...	331	二、垂体腺瘤	354
第十节 骨髓病变	332	第四节 甲状腺肿瘤	355
一、骨髓病变的常用标志物	332	一、甲状腺肿瘤免疫组化标志物	355
二、骨髓增生异常综合征	332	二、甲状腺肿瘤分子相关标志物	355
三、急性髓系白血病, 非特指型	332	三、甲状腺肿瘤的分类及免疫表型 ...	357
四、髓系肉瘤	333	四、甲状腺乳头状癌的病理诊断与 鉴别	358
五、骨髓增殖性肿瘤	333	五、甲状腺滤泡癌的鉴别与鉴别	362
第十一节 淋巴瘤相关的分子病理学 检测	333	六、甲状腺髓样癌的鉴别	362
一、FISH检测易位(基因重排)	333	七、甲状旁腺肿瘤的鉴别	363
二、抗原受体(IG和TCR)基因重排 ...	334	第五节 肾上腺肿瘤	364
参考文献	334	一、肾上腺肿瘤的免疫组化标志物 ...	364
第十三章 神经系统.....	336	二、肾上腺肿瘤的鉴别与鉴别	365
第一节 神经系统标志物	336	参考文献	366
一、神经系统免疫组化标志物	336	第十五章 原发灶不明的转移癌.....	368
二、判断神经系统肿瘤细胞起源的 标志物	337	第一节 原发灶不明转移癌的临床诊断 方法	368
三、脑胶质瘤中涉及的分子标志物 ...	337	第二节 用于原发灶不明转移癌鉴别诊断 的免疫组化标志物	370
第二节 中枢神经系统肿瘤的免疫表型 ...	338	一、上皮源性标志物	370
第三节 中枢神经系统肿瘤的分类	339	二、组织或器官相对特异性的标志物 ...	370
第四节 弥漫性胶质瘤的分类	340	第三节 在转移性腺癌鉴别诊断中的 应用	371
		一、淋巴结转移性腺癌的鉴别	371
		二、肺腺癌与转移性腺癌的鉴别	371

三、肝癌与转移性腺癌的鉴别	372	第二节 梭形细胞肿瘤	375
四、肾细胞癌与转移性腺癌的鉴别 ...	372	第三节 多形性细胞肿瘤	376
五、在黏液腺癌鉴别中的应用	373	第四节 小圆细胞肿瘤	376
六、在印戒细胞样肿瘤鉴别中的应用 ...	373	第五节 透明细胞性肿瘤	377
第四节 在转移性鳞癌鉴别诊断中的 应用	373	参考文献	377
第五节 在转移性神经内分泌肿瘤鉴别 诊断中的应用	374	附录一 病理科常用抗体目录.....	378
参考文献	374	附录二 病理科常用术语中英文对照.....	410
第十六章 免疫组化在形态学类似肿瘤中的 应用.....	375		
第一节 上皮样肿瘤	375		

第一章 免疫组化技术

第一节 免疫组化技术的基本原理及应用

（一）定义

利用抗原与抗体特异性结合的原理，通过化学反应使标记抗体的显色剂（荧光素、酶、金属离子、同位素）显色来确定组织细胞内抗原（多肽和蛋白质），对其进行定位、定性及定量的研究，称为免疫组织化学（immunohistochemistry, IHC, 简称免疫组化）技术。按照标志物的种类可分为免疫荧光法、免疫酶法及免疫金法等。目前在病理诊断中广为使用的当属过氧化物酶-抗过氧化物酶（PAP）法、卵白素-生物素-过氧化物酶复合物（ABC）法、链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接（SP）法等。

通常采用的酶是辣根过氧化物酶，因此选择DAB（棕色）或AEC（红色）作为酶底物显色。若采用的是碱性磷酸酶检测系统则选择BCLP/NBT（蓝紫色）作为酶底物显色。

（二）基本原理

众所周知，抗体与抗原之间的结合具有高度的特异性。免疫组化正是利用这一特性，即先将组织或细胞中的某些化学物质提取出来，以其作为抗原或半抗原去免疫小鼠等实验动物，制备特异性抗体，再用这种抗体（第一抗体）作为抗原去免疫动物制备第二抗体，并用某种酶（常用辣根过氧化物酶）或生物素等处理后再与前述抗原

成分结合，将抗原放大，由于抗体与抗原结合后形成的免疫复合物是无色的，因此还必须借助于组织化学方法将抗原抗体反应部位显示出来（常用显色剂DAB显示为棕黄色颗粒）。通过抗原抗体反应及呈色反应，显示细胞或组织中的化学成分，在显微镜下可清晰看见细胞内发生的抗原抗体反应产物，从而能够在细胞或组织原位确定某些化学成分分布、含量。组织或细胞中凡是能做抗原或半抗原的物质，如蛋白质、多肽、氨基酸、多糖、磷脂、受体、酶、激素、核酸及病原体等都可用相应的特异性抗体进行检测。

（三）分类

1. 按标志物质的种类 如荧光染料、放射性同位素、酶（主要有辣根过氧化物酶和碱性磷酸酶）、铁蛋白、胶体金等，可分为免疫荧光法、放射免疫法、免疫酶标法和免疫金银法等。

2. 按染色步骤 可分为直接法（又称一步法）和间接法（二步、三步或多步法）。与直接法相比，间接法的灵敏度提高了许多。

3. 按结合方式 可分为抗原-抗体结合，如PAP法；亲和连接，如ABC法、SP法等，其中SP法是比较常用的方法；聚合物链接，如即用型二步法，此方法尤其适合于内源性生物素含量高的组织抗原检测。

（四）免疫组化技术的优点

1. 特异性强 免疫学的基本原理决定了抗原与抗体之间的结合具有高度特异性，因此免疫组化从理论上讲也是组织细胞中抗原的特定显示，如角蛋白（keratin）显示上皮成分，白细胞共同抗原（LCA）显示淋巴细胞成分。只有当组织细胞中存在交叉抗原时才会出现交叉反应。

2. 敏感性高 在应用免疫组化的起始阶段，由于技术上的限制，只有直接法、间接法等敏感性不高的技术，那时的抗体只能稀释数倍、数十倍；现在由于ABC法及SP法的出现，使抗体稀释上千倍、上万倍甚至上亿倍仍可在组织细胞中与抗原结合，这样高敏感性的抗体抗原反应，使免疫组化方法越来越方便地应用于常规病理诊断工作。

3. 定位准确、形态与功能相结合 该技术通过抗原抗体反应及呈色反应，可在组织和细胞中进行抗原的准确定位，因而可同时对不同抗原在同一组织或细胞中进行定位观察，这样就可以进行形态与功能相结合的研究，对病理学研究的深入是十分有意义的。

（五）免疫组化技术在临床诊断中的作用

免疫组化在病理诊断中的作用主要有以下方面：

1. 用于疑难病例的诊断与鉴别诊断 在苏木精-伊红（HE）染色切片上，我们经常遇到“形同病不同”的病例，此时要想明确诊断，需借助于免疫组化。在常规肿瘤病理诊断中，5%~10%的病例单靠HE染色难以做出明确的形态学诊断。尤其是免疫组化在肿瘤诊断和鉴别诊断中的实用价值受到了普遍的认可，其在低分化或未分化肿瘤的鉴别诊断时，准确率可达50%~75%。

2. 对“未分化”恶性肿瘤的分类 在HE染色切片上，未分化恶性肿瘤常缺少肿瘤细胞的起源特征而不能分类。这类肿瘤需要用一组抗体才能明确诊断，用于鉴别诊断的抗体也较多，因此需要合理选择抗体套餐，既达到诊断目的，又为患者赢得治疗时间并节省费用。

3. 协助确定肿瘤的良恶性 如标记Bcl-2用于鉴别反应性增生性疾病与淋巴瘤；标记细胞角蛋白（CK）辨认癌细胞是否隐藏在黏膜活检中等。

4. 确定来源不明的转移瘤的原发部位 通常转移瘤与原发瘤具有共同的抗原表达性，利用多种标志物对不明来源的转移瘤进行标记，进而推断转移来源。如前列腺特异性抗原（PSA）阳性可考虑前列腺转移。

5. 对肿瘤进一步病理分型 尤其是淋巴造血系统肿瘤的分型需要不同程度的免疫组化支持。

6. 发现微小转移灶 某些癌的早期转移有时与淋巴结内窦性组织细胞增生不易区别。采用免疫组化方法（如用上皮性标志物）则十分有助于微小（癌）转移灶被发现。

7. 确定肿瘤分期 判断肿瘤是原位还是浸润，以及有无血管、淋巴管侵袭与肿瘤分期密切相关。例如，乳腺、前列腺中，原位癌一般有完整的肌上皮或基底细胞环绕，浸润癌则消失。

8. 肿瘤预后判断 激素受体，如ER/PR阳性乳腺癌患者有较好的预后；增殖细胞核抗原（PCNA）、Ki-67等表达指数越高，表明肿瘤增殖越活跃，恶性度越高，预后不良，其中以恶性淋巴瘤、乳腺癌较为明显。

9. 指导靶向治疗 这个领域在迅速发展、扩大中，如CD117（+）胃肠道间质瘤可选用格列卫进行治疗；ER、PR阳性乳腺癌患者应考虑内分泌治疗，HER2基因过度表达的乳腺癌患者预后较差时宜选择赫赛汀进行治疗等。

10. 病因和发病机制研究 通过免疫组化方法可明确发现病原体抗原部位及定量，如EB病毒抗原广泛存在于鼻咽癌细胞中，并且与鼻咽癌的发病密切相关。

（六）免疫组化的局限性

免疫组化技术虽然具有很多积极的作用，但是由于其复杂性，在应用过程中仍然存在不少问题，直接或间接地影响了最终的病理诊断。

在免疫组化操作方面，主要的表现为“假阳性”和“假阴性”，组织块和抗体的选择等。造成假阳性的主要原因包括一抗浓度不适合、孵育

时间过长、试剂没有完全的覆盖组织、在操作的过程中组织变干等；造成假阴性的主要原因包括抗原修复的方法不正确、一抗本身失效等。因此，要想提高免疫组化诊断的效果，需要加强对免疫组化的质量控制。在免疫组化操作中必须有适当的阳性与阴性对照。

第二节 在临床病理诊断中如何正确应用免疫组化技术

免疫组化是目前病理诊断过程中不可或缺的重要手段，然而，由于免疫组化的复杂性，在免疫组化技术应用过程中仍然存在不少问题，直接或间接地影响了最终的病理诊断，如何在病理诊断中正确运用免疫组化是病理医师工作中的主要内容。病理医师要充分了解免疫组化存在的缺陷及由此造成的误区，要恰当地选择组织块，按照“交叉阳性”的原则选择一组合适的抗体；在评价结果时，首先应核查染色反应是否成功，其次要分析阳性染色的部位是否正确，还要结合HE染色确定免疫反应阳性的组织或细胞是否为肿瘤或有意义，以免误诊。

一、组织块的选择

正确选择测试片是获得正确免疫组化结果的前提，因此病理医师不应忽视这一简单而重要的一步。

1. 首选有典型病变、组织细胞形态完整、固定较好的组织块，有正常组织、肿瘤（病变）组织及内对照组织者优先选择。

2. 注意肿瘤的异质性，可选择多个组织块。

3. 对固定时间较长或未及时固定的组织、冻融后的组织或脱钙后的组织应尽可能地避免使用。

4. 用于IHC染色者切片厚度以3~5 μ m为宜。

二、抗体的配备

抗体的配备是战略性问题。据不完全统计，目前市售的商业抗体有500余种，且随着传统标志

免疫组化的正确结果不仅要依靠技术步骤上规范化操作，而且有赖于正确的分析判断和解释，在报告免疫组化染色结果时不应孤立地解释，应考虑到诊断与鉴别诊断、所应用的抗体特性、所研究组织性质，同时还要注意假阳性与假阴性结果的干扰。

物研究的深入及新标志物的不断发现，抗体的品种越来越多，一个病理科应该配备多少种抗体、什么样的抗体，病理医师，特别是科室主任起着决定性的作用。拥有抗体的多少与辅助诊断水平是有一定相关性的，虽然并不完全是正相关。

三、免疫组化抗体的选择策略

一般来讲，对抗体的选择是建立在对形态初步判断基础上的。选择的抗体是为证实形态学的判断或辅助形态学进行鉴别诊断的。对形态判断越准确，对抗体选择也就越准确。病理医师一方面要提高自己的形态学诊断水平，另一方面要熟悉相关抗体的特异性和敏感性。这样才能准确地选择好抗体。

免疫组化抗体的选择策略大致可分为三步。

1. 充分了解病史、肿瘤部位和影像学检查结果，初步评估肿瘤（或病变）的性质。通过了解病史并根据肿瘤部位、影像学检查结果，病理医师应该能得出一个初步的肿瘤起源或性质方向，这个初步诊断对于应用免疫组化是非常关键的一步。

2. 通过认真观察HE切片并联系临床相关信息，准确地列出初步诊断与几种鉴别诊断意见，决定抗体联合配套使用。

根据组织形态学，考虑首选的抗体与鉴别诊断的抗体，首选抗体中至少应用2个抗体联合检测。鉴别诊断的抗体应选敏感性强及广谱的抗体。为了尽量避免得到片面的结果，从而造成错误的解释，得出错误诊断，做免疫组化时常常需要配套地选择抗体，很少仅用单一抗体。

为了能够达到正确选择抗体的目的，要求病理医师注意以下方面：

(1) 对HE切片的形态及相关的鉴别诊断有全面、正确的掌握。

“选择抗体需要智慧，更需要经验”。要成为一名免疫组化病理诊断专家，首先必须是形态学诊断专家。

(2) 必须准确掌握每一种抗体的作用、适应范围、可能产生的交叉反应。例如，癌与恶性黑色素瘤鉴别时，要选1个或2个低分化癌表达阳性而恶性黑色素瘤表达阴性的抗体，如CK、EMA，同时还要选1个或2个恶性黑色素瘤表达阳性而癌表达阴性的抗体，如HMB45、S-100；若染色结果与预期结果矛盾则应考虑其他的诊断或核查免疫组化染色是否有问题。抗体选择不仅要选准，还要选足。有时一个可能的诊断要选2个或多个抗体，以防肿瘤异常免疫表达造成误诊。

首选敏感和特异性较高的抗体类型，特别是公认的抗体型号，并合理配伍，力争采用尽可能少的抗体取得最好的检测结果。

(3) 尽可能使用多种抗体（“抗体配套”）联合标记，包括肯定性、排除性和鉴别性标记。因为没有免疫组化标志物对一个器官或病理诊断有绝对的特异性。

(4) 还应注意经济实用性的原则，以费用少又能达到诊断为目的，即不能撒网似的罗列出太多的诊断，使费用增加过多，造成误诊或再选择抗体，延迟了报告时间。

3. 根据HE形态学观察得不出初步的肿瘤（或病变）的性质时，先采用一线抗体，确定一定的范围，再应用二线抗体、三线抗体，最后得出结论。

当淋巴造血系统肿瘤（主要是淋巴瘤）与其他非淋巴造血系统未分化小细胞肿瘤难以区分时，首先选用LCA、S-100、CK等抗体组合，以确定肿瘤的组织来源。值得注意的是，并不是所有血液系统肿瘤LCA均为阳性。树突状细胞肉瘤、淋巴母细胞淋巴瘤常不表达LCA；少数间变性大细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤LCA也可呈阴性；霍奇金淋巴瘤亦不表达LCA。因此，不能

因为LCA阴性而完全排除淋巴瘤的可能。在排除了其他组织来源的基础上，可考虑增加其他抗体检测。

四、设立阳性对照和阴性对照

实验设立对照是证明实验系统正确性的标尺，为查找实验原因提供重要线索。

1. 阳性对照的选择 阳性对照是证明整个实验体系正确的重要依据，主要涉及所用缓冲液、稀释液、二抗和检测系统等因素。尤其在免疫组化结果出现无信号时，阳性对照的设立可为查找原因提供重要线索。

2. 阴性对照的选择 有两种：一种是自身对照，指测试组织本身非抗原表达部位；一种是外部对照，指已证实不表达检测抗原的组织。设置阴性对照表明检测抗原特异性和非抗原表达部位的非特异性结合。一般自身对照比较常用，在同一张测试片上做，减少了操作误差，结果也更可靠。

五、免疫组化染色过程中的常见问题及处理原则

免疫组化染色片的质量直接影响着对免疫组化结果的分析判断。因此，应该建立免疫组化染色片的“准入制度”，合格的染色片才能用于结果的分析判断，不合格的染色片应退还，建议重做。

尽管病理医师不直接参与免疫组化染色过程，但要求病理医师精通免疫组化的技术，会分析判断免疫组化染色过程中的常见问题及处理原则，这样才有能力发现问题，知道问题的原因并提出改进的办法，指导改善染色技术。免疫组化染色过程中的常见问题及处理原则如下：

1. 假阴性 假阴性为抗体标记的切片无阳性信号，都是阴性，结果缺乏真实性。

(1) 切片中根本就不包含所预期检查的组织或细胞。

(2) 组织内待测抗原已被分解破坏或抗原含量过低。

(3) 抗原被遮盖: 多由于醛类固定剂的使用, 组织中的大分子蛋白借醛键形成交联而遮盖待检抗原。

(4) 抗体质量不佳或稀释度不当。

(5) 技术操作失误等。

解决阴性染色问题非常简单, 就是设立“阳性对照”。如果阳性对照有了表达, 说明染色的全过程和所有试剂都没有问题。如果此时测试片仍为阴性, 便是真实的阴性, 说明组织或细胞没有相应的抗原表达。反之, 如果阳性对照没有着色, 表明染色过程中某个或某些步骤出了问题或试剂出了问题。

2. 假阳性 真阳性染色结果应表达在预期对应的组织抗原中, 定位清晰准确; 假阳性一般出现在非预期对应的组织抗原中, 即由于背景着色、边缘效应或着色不均匀导致的阳性信号不确定。

(1) 抗体与非待检抗原发生交叉反应, 在使用多克隆抗体时易出现。

(2) 组织对抗体的非特异性吸附, 特别是在有大片组织坏死或组织中有较多富于蛋白的液体时容易发生。

(3) 内源性过氧化酶的作用, 在脾脏、骨髓及一些炎性病变组织的染色中易出现; 内源性碱性磷酸酶的作用, 特别是肠黏膜上皮和肾近曲小管的刷状缘有高浓度的碱性磷酸酶, 若处理不彻底, 易出现假阳性结果。

(4) 判断失误, 将肿瘤组织中残留的正常组织的免疫组织化学阳性信号误认为是肿瘤的染色反应。

(5) 当肿瘤浸润破坏正常组织时, 被破坏的正常细胞胞质内的可溶性蛋白释放, 后者被肿瘤细胞非特异吸附或吞噬, 使瘤细胞出现该种抗原的阳性反应。

(6) 外源性和内源性色素的干扰。

3. 非特异性染色

非特异染色是指免疫组化染色过程中产生的非靶抗原的呈色结果, 属假阳性, 又称背景着色, 可能的原因如下。

(1) 操作过程中冲洗不充分。

(2) 组织中含过氧化物酶未阻断, 可再配置新鲜3% H_2O_2 封闭, 孵育时间延长。

(3) 组织中含内源性生物素, 可用正常非免疫动物血清再封闭。检查二抗与标本的内源性组织蛋白是否有交叉反应。

(4) 血清蛋白封闭不充分, 可延长血清蛋白封闭时间。

(5) 一抗的使用浓度是否过高。

(6) DAB孵育时间过长或浓度过高。

纠正的方法视原因而异, 可在预实验基础上, 采用有针对性的纠正对策, 即对症下药。

4. 染色弱

(1) 抗体浓度过低, 孵育时间过短, 可提高抗体浓度, 孵育时间不能少于60min。

(2) 试剂超过有效使用期需及时更换试剂。

(3) 操作中, 滴加试剂时缓冲液未沥干, 致使试剂稀释, 可每步滴加试剂前沥干切片中多余的缓冲液(但需防止切片干燥)。

(4) 室温太低, 若室温低于15℃, 要改放在37℃孵育箱孵育30~60min(或4℃冰箱过夜)。

(5) 蛋白封闭过度, 封闭时间不要超过10min。

(6) 若标本弱阳性, 则可能由阳性对照不是同一种组织或固定方式不同等原因所致。

(7) 标本的固定方式是否得当。

(8) 不适当的抗原修复方式。

5. 染色过强

(1) 抗体的浓度过高或抗体孵育时间过长, 温度过高。适当增加抗体孵育后的浸洗次数和延长浸洗时间等。

(2) DAB显色时间过长或DAB浓度过高。显色时间不能超过5~10min, 以显微镜下观察为准, 也要考虑血清封闭时间是否过短。

6. 花斑状着色 脱蜡不净、切片厚薄不匀、切片时组织下有气泡或组织不规则松脱、试剂加样时有气泡或组织表面残留水分太多、干片等。

7. 边缘效应

(1) 组织边缘与玻片粘贴不牢, 边缘组织松脱漂浮在液体中, 每次清洗不易将组织下面的试剂洗尽所致。解决办法: 制备优质的胶片(APES