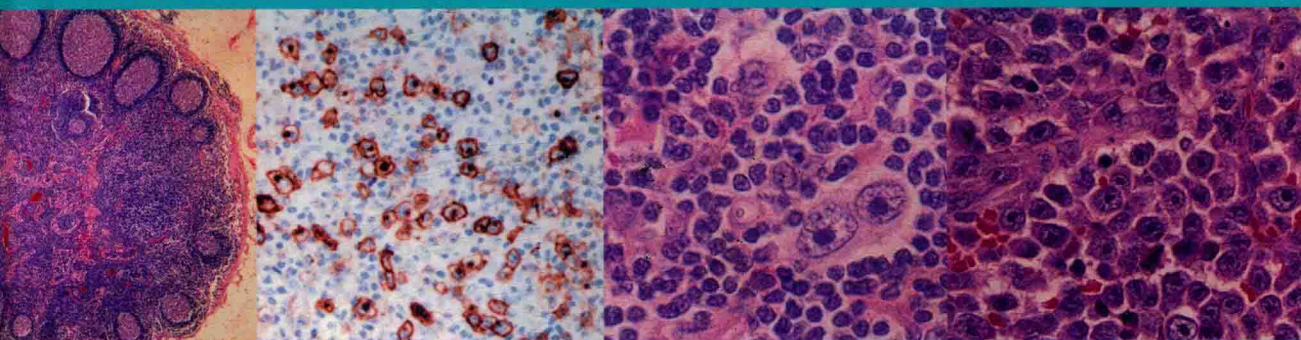


Crossing the Threshold
for Pathological Diagnosis of Lymphomas

淋巴瘤病理诊断 入门与破解



编著 朱梅刚

主审 朱雄增



SPM 南方出版传媒

广东科技出版社 | 全国优秀出版社

淋巴瘤病理诊断 入门与破解

编著 朱梅刚

主审 朱雄增

SPM 南方出版传媒

广东科技出版社 | 全国优秀出版社

· 广 州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

淋巴瘤病理诊断入门与破解 / 朱梅刚编著. —广州: 广东科技出版社, 2018.9

ISBN 978-7-5359-7013-8

I. ①淋… II. ①朱… III. ①淋巴瘤—病理学—诊断学 IV. ①R733.404

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第204370号

责任编辑: 丁嘉凌

装帧设计: 广州市友间文化传播有限公司

责任校对: 梁小帆

责任技编: 彭海波

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路11号 邮政编码: 510075)

<http://www.gdstp.com.cn>

E-mail: gdkjyxb@gdstp.com.cn (营销)

E-mail: gdkjzbb@gdstp.com.cn (编务室)

经 销: 广东新华发行集团股份有限公司

印 刷: 广州一龙印刷有限公司

(广州市增城区荔新九路43号1幢自编101房 邮政编码: 511340)

规 格: 787mm × 1092mm 1/16 印张11 字数220千

版 次: 2018年9月第1版

2018年9月第1次印刷

定 价: 136.00元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

主 编 简 介

朱梅刚教授1956年毕业于第三军医大学临床医学本科，留校从事临床病理诊断，教学科研工作50余年。自20世纪80年代起，重点探索淋巴瘤病理诊断与鉴别诊断，特别是淋巴组织良恶性增生病变鉴别诊断，取得了一些成果。先后发表了相关学术论文60余篇，主编《淋巴瘤病理诊断》等专著6部，参编7部。1992年率先在国内开展PCR基



因重排检测技术应用于非霍奇金淋巴瘤病理诊断，并开办7期淋巴瘤病理诊断学习班，为我国淋巴瘤病理事业的发展做出了贡献。先后获中国人民解放军总后勤部科技进步二等奖2项、三等奖3项。1994年享有国务院政府特殊津贴，于2011年荣获中国人民解放军科学技术委员会病理学专业委员会“军队病理事业终身成就奖”。2015年荣获中华医学会病理学分会“中国病理事业突出贡献专家”称号与奖章。

内 容 提 要

本专著为适应广大病理工作者迫切需要掌握淋巴瘤病理诊断入门途径与淋巴组织良恶性增生病变正确诊断的方法要点。在作者从事淋巴瘤病理诊断与科研工作数十年的实践中总结相关的经验和教训撰写了本专著。内容深入浅出、紧贴实际、应用性强，并引入了2016年世界卫生组织（WHO）淋巴瘤最新分类。该书不失为读者良师益友，亦作为作者对淋巴瘤病理事业的微薄贡献，期待读者批评指正。

序 言

广州金域医学检验集团股份有限公司历经24年，由最初的病理检验为主的数十人团队开始，经过艰辛的努力，至今已成为全国各大省市均有分公司的享有国内外盛誉的第三方医学检验集团。在集团董事长兼首席执行官梁耀铭先生的领导下，在优质服务、质量取胜的经营思想指导下，蓬勃发展。病理检验作为全公司发展的重心，其中以淋巴造血组织病理检验为中心，汇集了国内外病理与分子、遗传学知名专家数十位，成为该公司的名牌。在董事长的大力支持下，以朱梅刚、林汉良、黄志严等淋巴病理专家主编出版了《淋巴病理诊断图谱》与《淋巴组织增生病变良、恶性鉴别诊断》专著，发行全国。最近朱梅刚教授将以他数十年从事淋巴组织增生病变的实践经验为基础，主编了《淋巴瘤病理诊断入门与破解》，与前两部专著组成系列。为我国病理工作提供了有益的参考书，同时亦为本公司对病理事业做出的微薄贡献。

本公司热忱地向同行学习，共同为我国第三方医学检验事业的发展做出贡献。

金域医学集团董事长兼首席执行官、

广州医科大学金域检验学院院长

梁耀铭

2018年6月

前 言

淋巴瘤诊断在临床病理诊断中是难题之一。它的诊断需要依据完整的病史（包括必要的血清学检测与影像学检查等）、病理学组织、免疫组化、分子病理学及细胞遗传学检测结果。5个部分有机结合才能做出正确的诊断。因此，对病理医生的要求比较高。同时，由于淋巴组织与上皮组织不同，上皮组织有基底膜可以根据它有无破坏作为癌变的依据。淋巴细胞高度增生与淋巴瘤之间缺乏易于识别的分界点与形态要点，使淋巴瘤的早期诊断更为困难。一旦确诊为淋巴瘤必须做全身性化疗，给患者带来巨大的痛苦与经济负担。因此，当病理医生遇到淋巴瘤病理诊断的病例，往往望而生畏，觉得淋巴瘤的诊断难不可及。实际上淋巴瘤的诊断已不是想象的那样困难。只要你有心去探索，遵循正确的方法与思路，循序渐进，淋巴组织良性增生病变与淋巴瘤内在规律是完全可以掌握的。

根据作者数十年的实践体会，提出淋巴瘤病理诊断入门途径为“欲知异常，先知正常，欲知恶性，先知良性，循序渐进，功到事成”。天下无难事，只怕有心人。为此，作者撰编本书《淋巴瘤病理诊断入门与破解》。给广大病理工作者提供淋巴瘤病理诊断入门的参考方法与途径，对淋巴组织增生良、恶性病变鉴别诊断进行破解。本书按病理工作者入门思路 and 实际进行淋巴结病变诊断的诊断思路和破解来编撰，使读者更容易掌握应用。全书内容贯穿着从发现淋巴结病变到完成病理诊断的全过程，着重围绕淋巴组织良性

增生病变和淋巴瘤组织学特点与鉴别要点，不同组织学、免疫组化模式可能出现的良性增生和淋巴瘤诊断难点与鉴别诊断等主要知识点，图文并茂，适合各层次病理工作者参考。

由于本人水平有限，书中难免有不当与错误之处，请同道多赐指正。

本书的出版得到金域医学集团董事长兼首席执行官、广州医科大学金域检验学院院长梁耀铭先生的热忱支持和关怀，在此致以万分感谢。

编著 李梅刚

2018年10月于广州

目 录

第一章 淋巴瘤病理诊断入门途径.....	1
第一节 淋巴瘤病理诊断入门途径的探索	1
第二节 淋巴瘤病理诊断入门与途径	2
第二章 淋巴组织正常组织学与免疫功能.....	4
第一节 淋巴结组织学与免疫功能	4
第二节 淋巴结组织结构的生理性变化与组织异位	10
第三节 淋巴结外淋巴组织（包括骨髓淋巴造血组织）	12
第四节 B淋巴细胞与T淋巴细胞增殖衍化变化过程	15
第五节 B淋巴细胞形态、免疫功能与标记抗体	16
第六节 T淋巴细胞形态与免疫功能、标记抗体	20
第七节 组织细胞形态与免疫功能、标记抗体	20
第八节 树突细胞形态与免疫功能、标记抗体	21
第三章 淋巴组织增生病变（良恶性）病理诊断技术.....	24
第一节 淋巴结活检的标本处理	24
第二节 免疫组织化学在淋巴组织增生病变病理诊断中的正确应用	25
第三节 流式细胞术检测的应用	35
第四节 分子病理学与细胞遗传学检测技术的合理应用	37
第四章 淋巴组织增生病变（良恶性）病理诊断方法.....	41
第一节 淋巴组织增生病变（良性增生与恶性淋巴瘤）病理诊断要素	41
第二节 正确地看阅HE切片的方法	42
第三节 评估细胞大小的同切片参照细胞	44
第四节 淋巴组织良恶性增生病变分析思路	45

第五节 淋巴组织增生病变病理诊断的要点	47
第五章 2016年WHO淋巴瘤分类及分析	48
第一节 2016年WHO淋巴瘤分类	48
第二节 2016年成熟淋巴细胞、组织细胞和树突细胞肿瘤WHO分类的 新变化	52
第六章 淋巴组织良性增生病变病理诊断破解	61
第一节 淋巴组织反应性增生病变的破解	62
第二节 淋巴组织反应性增生病变类型	62
第三节 淋巴组织反应性增生性病变本质的剖析	70
第四节 常见良性淋巴组织增生病变病理诊断与鉴别诊断	82
第七章 淋巴组织恶性增生病变病理诊断破解	126
第一节 淋巴组织恶性增生病变生物学特性剖析	126
第二节 非霍奇金淋巴瘤（NHL）临床与病理组织学共同特点剖析 ..	127
第三节 非霍奇金淋巴瘤（NHL）病理组织学类型剖析	139
第四节 非霍奇金淋巴瘤（NHL）病理诊断分型的剖析思路	141
第八章 霍奇金淋巴瘤病理诊断破解	147
第一节 HL与良性淋巴组织增生病变鉴别诊断的剖析	147
第二节 HL不同类型病理诊断剖析	158
参考文献	162

第一章 淋巴瘤病理诊断入门途径

第一节 淋巴瘤病理诊断入门途径的探索

关于淋巴瘤病理诊断如何掌握、如何入门的问题，从我于1958年从事临床病理工作开始逐步掌握日常的病理诊断，直到1980年以后开始重点探索有关淋巴瘤的病理诊断与鉴别诊断，也没有想过如何起步，也没有请教过淋巴瘤病理专家。但是在实际工作中，逐渐体会到，要掌握淋巴瘤的病理诊断，重点应放在淋巴组织良性病变与恶性淋巴瘤的鉴别方面。因为在良恶性鉴别方面发生的错误对病人产生的后果非常严重，而淋巴瘤的分型则相对次要。起初我与许多进修生、年轻医生一样，急于找一些典型的淋巴瘤切片，看阅掌握其组织学特点，但是实际工作中，感到困难的还是良恶性鉴别的问题。曾经在病理界，传闻某病理专家误诊，把淋巴结良性病变误诊为淋巴瘤，遭到患者起诉。这也向我敲响警钟，必须重视淋巴组织良性增生病变特点的研究。随着免疫组化、分子生物学、细胞遗传学等技术的发展和应用于淋巴瘤诊断，淋巴瘤的分类愈来愈多，总共有60余种亚型，而淋巴瘤的分型大部分与淋巴细胞、组织细胞、树突细胞的各种演化相对应。要想把各类型淋巴瘤的组织形态、免疫表型等搞清楚，必须先把淋巴细胞、组织细胞、树突细胞的正常形态与免疫功能、标记抗体搞清楚。我逐步体会到要想全面系统地掌握淋巴组织增生良恶性病变的准确诊断，必须从正常组织学、细胞学及免疫功能开始，到良性增生病变，再到淋巴瘤逐步渐进，最后才能清楚地掌握淋巴瘤的病理诊断。由我主编的淋巴瘤病理诊断专著，其内容均按照这种思路渐进性编排，即淋巴细胞正常组织学、细胞学及免疫功能，良性增生病变，交界性病变，淋巴瘤四大部分。这与国外淋巴瘤病理专著以淋巴瘤为主要内容不同，带给读者全面系统的认识，有利于对良恶性鉴别及淋巴瘤分型形成清晰的识别思路，不容易发生误诊与漏诊。

第二节 淋巴瘤病理诊断入门与途径

作者经过数十年从事有关淋巴瘤病理诊断与鉴别诊断工作，深深地体会到，要真正掌握淋巴瘤的病理诊断，没有捷径可走，而应从以下途径入手（图1-1）。

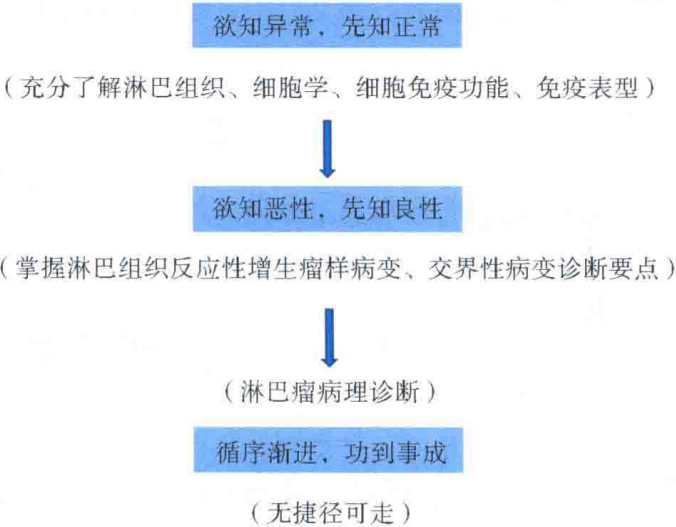


图1-1 掌握淋巴瘤病理诊断途径

学习与掌握淋巴瘤病理诊断，犹如攀登泰山，从山脚下一步步向上爬，不能一步登顶，也不能乘坐缆车快速登顶。一门科学要了解掌握它，必须要从基础开始学习，步步深入，才能扎实稳妥。淋巴瘤有一个显著的特点是，其瘤细胞形态与对应的正常淋巴细胞形态有模拟性，免疫表型有相似性。例如B细胞的增生衍化过程中出现的系列淋巴细胞均能产生对应的淋巴瘤品种（类型），其形态和免疫表型均相似或相同。但因淋巴瘤细胞已发生了突变，可出现免疫表型的异常。例如套细胞淋巴瘤，其瘤细胞形态与滤泡套细胞相似，但是出现了cyclinD1阳性，而且T细胞标记CD5、CD43可以异常表达。其他B细胞标记CD20、CD79a、PIX-5表达均与正常套细胞相同。从组织学结构方面看，肿瘤结构亦可以与正常组织结构发生模拟现象。例如滤泡性淋巴瘤与早期套细胞淋巴瘤、边缘化淋巴瘤均可出现结节/滤泡型，模拟正常淋巴滤泡结构。

另一个重点问题就是对淋巴组织良性增生病变的瘤样病变应予以充分重视和了解，因为这关系到良恶性的鉴别，以避免误诊。对良性病变，特别是容易与恶性淋巴瘤相混淆的良性病变，要清楚地掌握其诊断要点，才能准确地进行

良恶性鉴别诊断。最容易误诊为淋巴瘤的良性病变是组织细胞性坏死性淋巴结炎早期（增生期）、免疫母细胞增生、病毒或药物过敏引起的淋巴结T区细胞增生等。作者认为一定要抓住免疫反应这个本质——量的增生，缺乏异型，缺乏侵袭破坏性，以及临床的可复性自愈性，诊断就会迎刃而解。凡是发生误诊（良性误诊为恶性者）多数是忽视或不了解良性病变的诊断要点。例如国内发生的将组织细胞性坏死性淋巴结炎（Kikuchi 淋巴结炎）误诊为淋巴瘤的案例。前者最主要的组织学特点是在反应性增生的组织背景中发生单个或多个碎屑性坏死灶，病灶用免疫组织化学标记，以CD68、CD163阳性的组织细胞为主，以及CD3/CD8阳性细胞、CD123阳性浆样树突细胞。而且患者多数淋巴结肿大与发热密切相关，2周至1个月可自愈。我们在诊断过程中往往过分重视局灶性细胞的增生活跃，忽视了全貌和临床表现——良性病变的本质（量变）。

第二章 淋巴组织正常组织学与免疫功能

淋巴组织包括淋巴结与结外淋巴组织两部分。淋巴结是人体淋巴组织的代表，淋巴组织增生病变大部分发生在淋巴结，因此要将淋巴结的组织结构了解清楚。正常结构是病变的对照和标准，淋巴结主要分布于淋巴管汇集处和静脉血管周围，如颈、腹股沟、纵隔、肠系膜、腹腔后大血管周围。淋巴结一般正常情况下为黄豆形或肾形，一侧内陷为淋巴结门，为动、静脉出入处。

第一节 淋巴结组织学与免疫功能

淋巴结组织结构从外及内可分为包膜与小梁、皮质区、副皮质区、髓索、淋巴窦、血管等（图2-1）。分述如下：

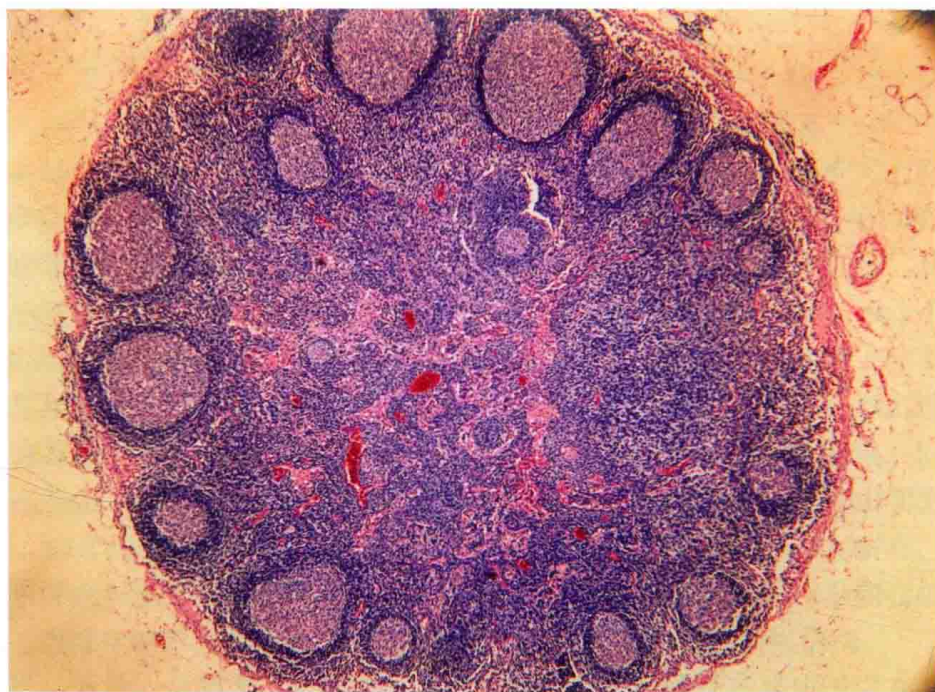


图2-1 基本正常的淋巴结组织结构模式，淋巴滤泡分布于皮质区，其内为副皮质区与髓索

1. 包膜与小梁 包膜由数层纤维细胞、胶原纤维及弹力纤维构成，在输入淋巴管进入处有平滑肌细胞。包膜向淋巴结实质内延伸成淋巴结小梁，向淋巴结门集中。

2. 皮质区与副皮质区（T区） 在淋巴结被膜下窦以内与副皮质区之间的带状区称为皮质区（cortex），其为初期淋巴滤泡所在区。皮质区向内与髓索之间为副皮质区（paracortex）。皮质区的滤泡间区与副皮质区共同以T淋巴细胞为主，又称T区，为T淋巴细胞免疫反应区。当免疫反应时，细胞增生扩大，可见核分裂象（图2-2）。该区除T淋巴细胞（辅助T细胞>抑制T细胞）以外还可有少量B小淋巴细胞、B免疫母细胞、中心母细胞、中心细胞、浆细胞、组织细胞和较多的毛细血管后静脉〔又称高内皮小静脉（high endothelium venule, HEV）〕。副皮质区与髓索之间无明确的分界。在副皮质区增生可见到由T淋巴细胞、HEV、组织细胞组成的结节，称为T结节（图2-3）。

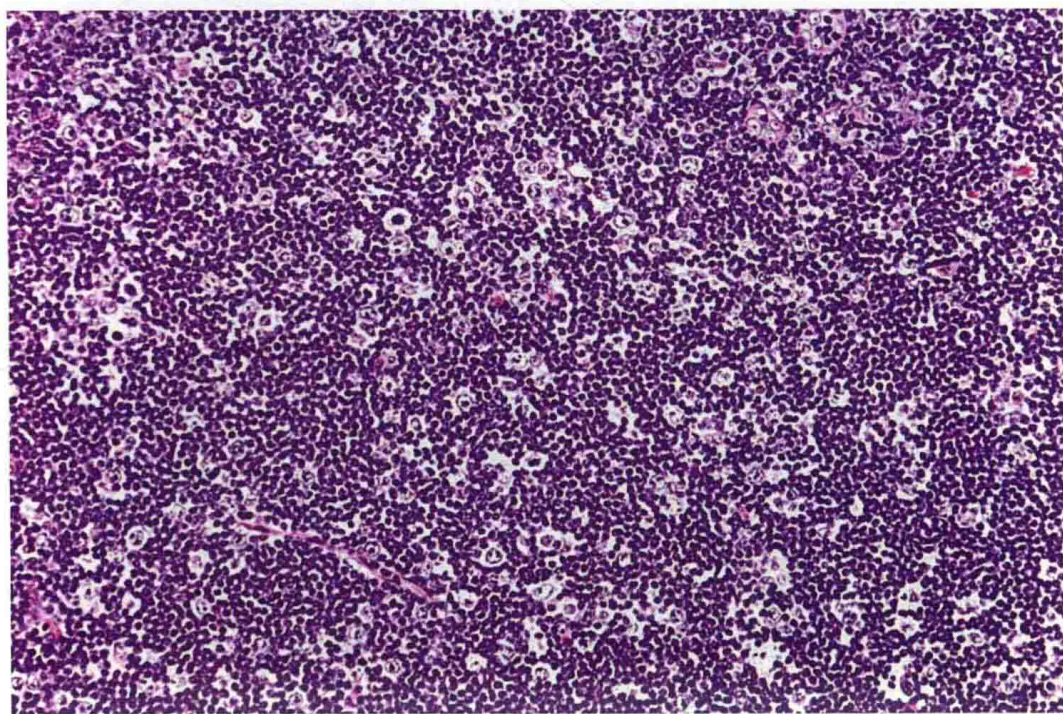


图2-2 副皮质区T细胞增生扩大，伴组织细胞散在

3. 淋巴滤泡与髓索（B区） 该区主要由B淋巴细胞组成，亦是B淋巴细胞免疫反应（体液免疫）和增生衍化的区域，故称为B区。其组织学与免疫功能变化分述如下：

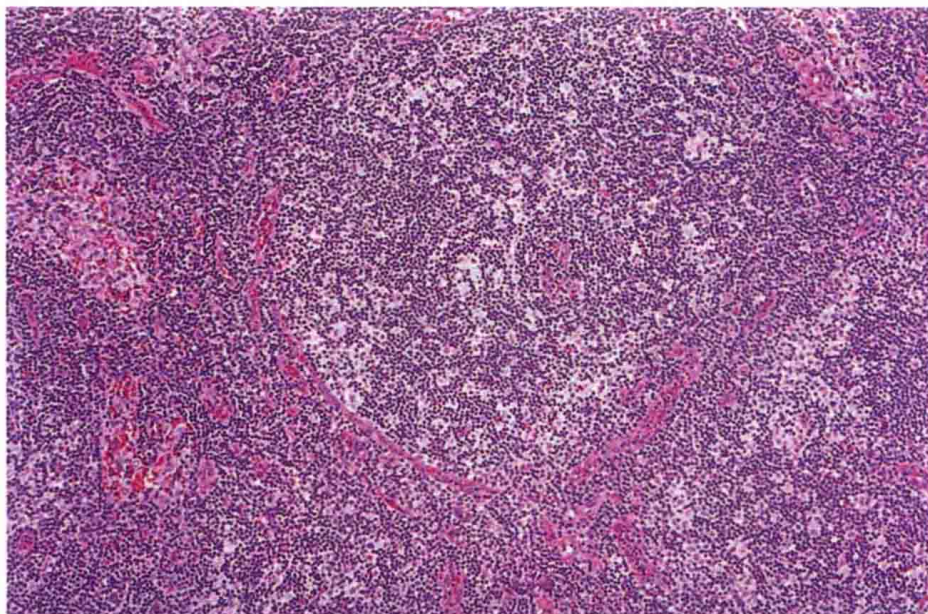


图2-3 副皮质区T细胞结节状增生，结节内包括大、小淋巴细胞，组织细胞及指突树突细胞

(1) 淋巴滤泡 分原始滤泡 (primary follicle, PF) 与继发滤泡 (secondary follicle, SF)。PF为未发生免疫反应的滤泡，由成熟而未经免疫反应的处女型 (naive type) 小淋巴细胞构成，缺乏生发中心 (germinal center, GC)，但有树突细胞。SF为PF淋巴细胞受到抗原性刺激后产生免疫反应，继而产生GC。未产生免疫反应的处女型淋巴细胞围绕GC成滤泡套区 (mantle zone, MZ)。淋巴结初期，PF分布于皮质带，后逐步演变成SF，同时SF可以在副皮质区和髓索出现，排列无序。PF可几乎消失，有时可以见到实性小淋巴细胞团块，无GC，这是由于淋巴滤泡切面经过MZ导致。继发淋巴滤泡在免疫反应过程中GC可演变分成4个不同时期 (I ~ IV期)。I期，GC以中心母细胞 (centroblast, CB) 为主，可见核分裂象；II期，GC由CB与中心细胞 (centrocyte, CC) 混合并出现吞噬凋亡小体的巨噬细胞 (macrophage)，呈星空状，核分裂象多见，这在免疫反应旺盛期多见；III期，GC分明极 (以CC为主) 与暗极 (以CB为主)，此期不能作为增生滤泡的代表，出现率不高；IV期，在免疫反应消退期出现，GC以CC为主 (图2-4至图2-6)。滤泡这4个期可同时出现或以某一期为主 (图2-7)。GC在免疫反应过程中可增生扩大导致MZ细胞变薄，甚至几乎不见，成裸GC。

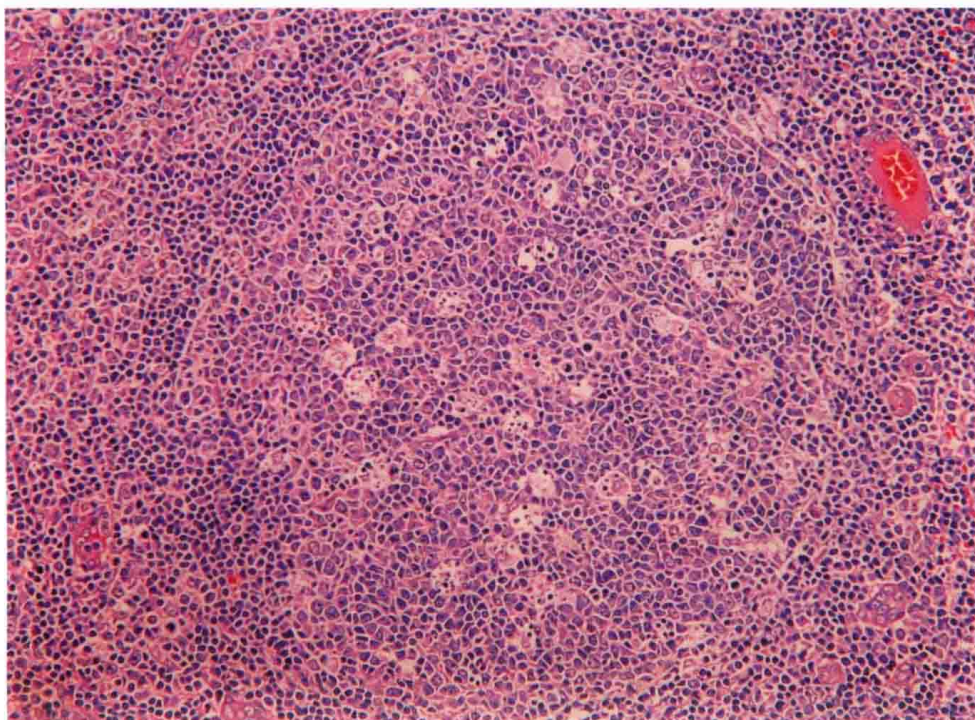


图2-4 LF反应性增生，Ⅱ期，有较多的着色体巨噬细胞，呈星空状

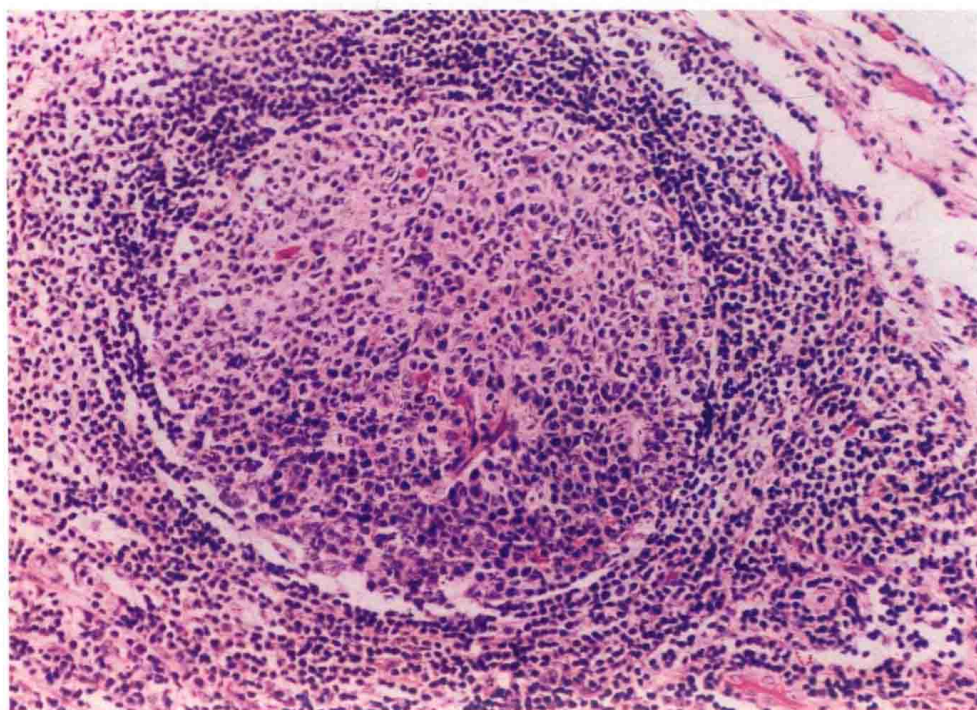


图2-5 LF反应性增生，Ⅲ期，呈明、暗极性期