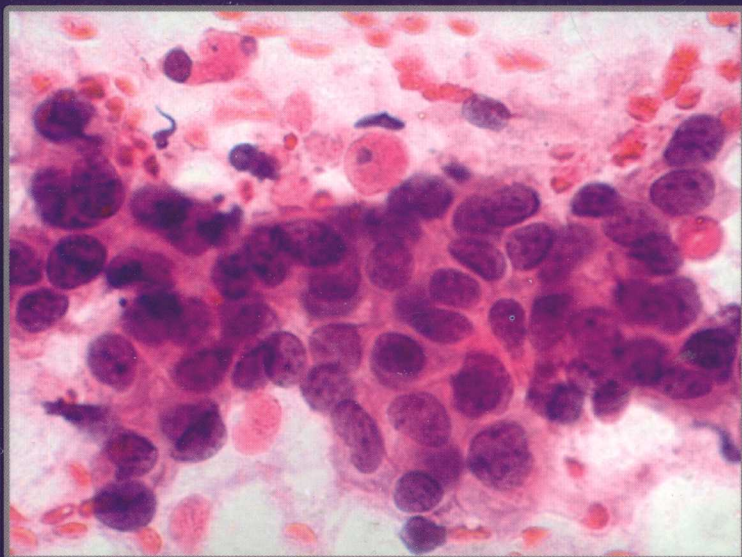


实用乳腺细胞病理学

SHIYONG RUXIAN XIBAO BINGLIXUE

主编 解建军 周 莉 马广贞



军事医学科学出版社

实用乳腺细胞病理学

主 编:解建军 周 莉 马广贞

副主编:马青松 李玉红 张 杰
李开智 吴景春 陈绍英

编 委:解建军 周 莉 马广贞 马青松
李玉红 张 杰 李开智 吴景春
陈绍英 陈 冰 白 彬 梁凤泉
曹振青 张宝忠 宁鲁英 王 敏
李建民 郭 峰

军事医学科学出版社

北 京

图书在版编目(CIP)数据

实用乳腺细胞病理学/解建军,周莉,马广贞主编.

-北京:军事医学科学出版社,2009.9

ISBN 978-7-80245-362-3

I. 实… II. ①解… ②周… ③马… III. 乳房疾病-
细胞学:病理学 IV. R655.802

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第163717号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路27号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63827166

编辑部:(010)66931127,66931039,66931038

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:北京冶金大业印刷有限公司

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:13.25(彩10)

字 数:301千字

版 次:2009年10月第1版

印 次:2009年10月第1次

定 价:45.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

前言

小针头细针针吸细胞病理学是癌症早期检验诊断的一项新技术。我院自 20 世纪 80 年代中期开展这项检查技术,历经 20 多年,起初从手术切除后的新鲜标本中刮取细胞进行抹片,积累经验,后逐渐发展到体表穿刺细胞学检查技术在我院的推广应用,现已成为临床常规检查方法。总结近 20 年的细胞学资料,早期以淋巴结、乳腺等为主,近年来逐渐发展了在 X 线、B 超及 CT 引导下的深部内脏细针穿刺,如肝脏、肾脏、前列腺、纵隔、肺脏等部位,遍布全身各组织器官,累积达到近 7 万例,穿刺成功率近 94%,准确率高达 91%。早期穿刺技术以徒手无负压多点穿刺为主,近年来改用一次性塑料小针头注射器,取得了创伤性小、定位准确、安全可靠、简单快速、穿刺组织量高的效果。同时开展了穿刺微粒细胞块技术及细胞免疫化学技术。发表论文 20 多篇,获 4 项科研成果,使细胞病理学的诊断提高到崭新阶段,为肿瘤早期发现、早期诊断、早期治疗提供了有力的技术和手段。

在国际上,乳腺细胞学诊断和针吸活检已经是术前检查的常规手段,只在诊断困难时才作术中冷冻切片检查,但是在国内大多数的医疗单位还是以术中冷冻切片检查诊断为主,国内专门介绍乳腺细胞病理学的书籍很少。本书参考了国内外近几年有关小针头细针吸取细胞病理学检验诊断的众多文献和资料,并结合近几十年来我院的实际工作经验,编写了《实用乳腺细胞病理学》一书。全书详细介绍了细胞病理学检验诊断基础理论,并重点介绍了常见乳腺疾病的细胞学诊断特点。

本书吸取国内外有关乳腺细胞病理学杂志精华,汇集了各位作者亲临一线收集整理的大量细胞病理学图片。

本书适用于从事临床细胞病理学、病理组织学的临床医生及检验工作者参考,亦可供医学院校学生、研究生以及科教人员使用。

本书在编写过程中,承蒙任玉波主任的大力支持,提供了大量典型病例细胞学图片,在此表示衷心的感谢。

本书不足之处,敬请诸位专家、同道予以指正。

编者

2009年6月

目 录

第一章 概论	(1)
一、细胞病理学发展史	(1)
二、临床应用的意义	(2)
三、穿刺检查的评价	(3)
四、应用前景	(4)
五、转移和扩散问题	(4)
六、诊断准确性	(5)
第二章 针吸细胞学诊断的基本模式及质量控制	(7)
一、针吸细胞学诊断的基本要求	(7)
二、针吸细胞学诊断的基本模式	(8)
三、针吸细胞学诊断的疾病分类学原则	(9)
四、肿瘤的针吸细胞分级	(10)
五、针吸细胞学检查的质量控制及基本要求	(11)
第三章 细胞学标本的采集及制片	(14)
一、标本采集	(14)
二、涂片制作方法	(15)
三、涂片的固定	(16)
四、涂片的染色	(17)
五、免疫细胞化学染色	(22)
六、几种免疫细胞化学染色方法的比较	(23)
第四章 乳腺解剖学与组织学及针吸细胞学概论	(26)
一、乳腺解剖学	(26)
二、乳腺组织学	(27)
三、乳腺细胞病理学的诊断思路	(28)

第五章 乳腺瘤样病变及炎性病变	(38)
一、乳腺导管扩张症	(38)
二、乳腺囊肿	(39)
三、乳腺纤维性病	(41)
四、乳腺错构瘤	(42)
五、肉芽肿性乳腺炎	(43)
六、脂肪坏死	(44)
七、异物肉芽肿	(45)
八、乳腺结核	(47)
九、乳腺非特异性慢性炎症和乳腺脓肿	(49)
十、男性乳腺发育	(50)
十一、乳腺良性上皮增生性病变	(51)
 第六章 乳腺良性上皮性肿瘤及肌上皮肿瘤	 (59)
一、导管内乳头状瘤	(59)
二、乳头管腺瘤	(61)
三、乳头腺瘤	(63)
四、腺瘤	(64)
五、多形性腺瘤	(67)
六、腺肌上皮瘤	(68)
七、大汗腺腺瘤	(71)
 第七章 乳腺纤维上皮性肿瘤和间叶肿瘤	 (74)
一、良性纤维上皮性肿瘤	(74)
二、乳腺叶状肿瘤	(77)
三、乳腺颗粒细胞瘤	(81)
四、乳腺脂肪瘤及其他少见的间叶性肿瘤	(82)
 第八章 乳腺癌前病变	 (87)
一、概述	(87)
二、癌前病变的分子生物学研究进展	(87)
三、乳腺导管内增生性病变	(87)
四、乳腺不典型性导管内乳头状瘤	(92)
五、乳腺小叶内瘤	(94)

第九章 乳腺非浸润性癌	(98)
一、乳腺导管原位癌	(98)
二、乳腺小叶原位癌	(103)
三、乳头 Paget 病	(104)
第十章 乳腺浸润性非特殊类型癌	(110)
一、浸润性导管癌	(110)
二、乳腺浸润性小叶癌	(115)
第十一章 乳腺浸润性特殊型癌	(123)
一、乳腺小管癌	(123)
二、大汗腺癌	(124)
三、髓样癌	(128)
四、黏液腺癌	(130)
五、浸润性微乳头状癌	(134)
六、乳腺印戒细胞癌	(137)
七、乳腺神经内分泌癌	(141)
八、乳腺化生性癌	(144)
九、腺样囊性癌	(151)
十、黏液表皮样癌	(154)
十一、分泌型癌	(155)
十二、乳腺富于脂质癌	(157)
十三、妊娠期乳腺癌	(158)
第十二章 男性乳腺癌	(163)
一、发病情况	(163)
二、发病因素	(163)
三、分子生物学进展	(164)
四、临床特点	(165)
五、辅助检查	(165)
六、病理类型及特征	(166)
七、鉴别诊断	(166)
八、细胞学诊断	(167)

第十三章 淋巴造血组织恶性肿瘤	(169)
一、乳腺恶性淋巴瘤	(169)
二、乳腺白血病浸润	(176)
三、髓外浆细胞瘤	(177)
第十四章 乳腺转移性肿瘤	(181)
一、概述	(181)
二、临床特点	(182)
三、病理学及穿刺细胞学特点	(182)
四、鉴别诊断	(186)
第十五章 免疫细胞化学染色与细胞块免疫组织化学	(188)
一、免疫细胞化学染色	(188)
二、细胞块免疫组织化学	(190)
第十六章 乳头溢液脱落细胞病理学	(192)
一、乳头溢液细胞学检查注意事项	(192)
二、乳头溢液的辅助检查	(193)
三、乳头溢液的路理性改变	(193)
四、乳头溢液采集方法	(194)
五、乳头溢液涂片细胞学形态	(195)
六、乳头溢液细胞学诊断	(196)
第十七章 乳腺术中细胞病理学	(199)
一、概述	(199)
二、术中快速细胞学的制片方法	(199)
三、术中细胞学染色方法	(200)
四、术中细胞学检查的优、缺点	(201)
五、几种易误诊的乳腺病变刮片细胞学诊断	(202)



第一章 概论



一、细胞病理学发展史

20 世纪初,杨大望教授从美国学成归国,率先在北京中国协和医学院妇产科学系、北京医院妇产科相继建立了中国第一批细胞学实验室。杨大望教授是中国临床细胞学最早的奠基人,为宫颈细胞学在中国的推广做了大量工作。她和她的助手万利珍女士举办了多期阴道细胞学培训班,并于 1958 年出版了国内第一本临床细胞学专著《阴道细胞学》。20 世纪 50 年代,北京、上海等地区开展了大规模的宫颈癌普查工作,发现了大批早期宫颈癌患者。1960 年 13 个省市 400 万人群,细胞学检查 58 万名妇女,发现宫颈癌 1 049 例(180/10 万)。1972~1979 年北京市普查 125 万人,为 25 万名妇女检查宫颈,使患病率下降到 90.5/10 万。上海纺织系统 18 万妇女,坚持宫颈普查 20 年,宫颈癌由 1958 年的 136/10 万降至 1977 年的 0,原位癌仅为 9.5/10 万。可以说,那时中国是以推广、普及宫颈细胞学为主流。当时率先推动诊断细胞学发展的是妇产学界,同时其他领域的临床细胞学也在逐步开展。此时,美国一批病理学者如 Wied、Koss 等,中国的病理学者如杨简、沈琼、邹焕文等也对推动非妇科诊断细胞学的进展做出了一定的贡献。杨简(1950)、邹焕文(1952)相继发表的“癌脱落细胞学诊断探讨”、“肿瘤的抹片诊断”,是我国最早的细胞学论文。20 世纪 50 年代末至 60 年代初,河南医科大学沈琼教授,首先发明由树胶管气囊和线网组成的“双腔摩擦气球”食管细胞采集器,在河南林县开展食管癌普查和早期诊断。1961 年报道林县食管癌的细胞学阳性率达 87.8%。这种简便易行的方法,至今仍是诊断早期食管癌最好的方法之一。其后不久,中国医学科学院派出的抗癌研究队配合河南医疗队,在河南太行山区林县开展了举世闻名的大规模食管癌普查,受检人数达 11 万,发现癌前重度增生 1 772 例,癌 920 例,其中大部分为早期癌。由于拉网方法作为食管癌的早期诊断方法是中国的首创,这种方法受到了世界细胞学界的高度关注。1973 年,沈琼教授出席了在意大利召开,有 60 多个国家参加的“世界第二届肿瘤早期诊断和预防会议”。他的“食管癌的早期诊断”报告得到了与会代表的高度评价。Acta Cytologica 曾多次刊载他们的论文。当年细胞学的工作主要由舒仪经、秦永年、刘树范等承担。Shu(舒仪经)等编撰的《食管癌早期诊断》(英文版),介绍了国内这方面的研究成果。

20 世纪 80 年代细胞病理学进入蓬勃发展期。Zornoza (1981)撰写了一部阐述影像学检查对经皮穿刺针吸活检价值的专著。Ferucci 和 Wittenberg(1981)也出版了有关影像导引取材技术的专著,准确定位更促进了针吸细胞学的广泛开展,针吸细胞学得到了更广泛的

认可及临床应用。Koss 等撰写的《针吸活检》(1984 年初版, 1992 年再版)是当代最全面的有关穿刺细胞学的著作。Shu(舒仪经)等主编, 国际合作(国内有阚秀等参加)编著了《乳腺的细胞病理学》, 是一本以英文撰写、图解为英、德、法、西、中、日六国文字的乳腺癌脱落细胞学和穿刺细胞学相结合、国际发行的专著。

针吸细胞学在国内推广应用

在针吸细胞学方面, 最早于 1942 年钟惠澜使用穿刺淋巴结诊断一例利什曼原虫病获得成功。20 世纪 60 年代临床细胞学仍是一个以脱落细胞学为主流的时代, 但已由妇科细胞学延伸到非妇科细胞学的广泛领域。1965 年彭孝敬报道 100 余例乳腺肿物针吸细胞学诊断。至 20 世纪 70 年代针吸细胞学迅速发展, 1976 年, 舒仪经、沈琼、裘宋良等主编的《恶性肿瘤细胞病理学讲义》在举办多期学习班的基础上修改为《恶性肿瘤细胞病理学》, 于 1981 年出版。这是中国第一本定名为细胞病理学的专著, 也包括了针吸细胞学的内容。1987 年阚秀等总结 8 129 例乳腺肿瘤针吸细胞学材料, 其中 1 012 例经病理证实为乳腺癌, 阳性率达到 90% 以上。1990 年刘树范主编的临床细胞学也有相当部分的针吸细胞学方面的论述。1987 年由《中华病理学杂志》编委会主办, 在郑州召开的第一届全国细胞病理学会议, 以细针吸取细胞学的论文交流为主。除会议座谈纪要外, 报告论文包括了全身各个脏器, 以乳腺、甲状腺、淋巴结、前列腺等表浅肿物报道为多, 胰、胆道和肝以及肾、肺、纵隔、脑等均有报道。1988 年赵彤、张义勋对原发性肺癌细胞学、组织学和电镜分型相关性进行了探讨, 在肯定其优越性的同时, 也充分认识其局限性, 并强调把免疫细胞化学应用于细针穿刺细胞学诊断。针吸细胞学在影像学检查的导引下可作体内任何部位的细胞形态学观察, 并可结合免疫细胞化学、DNA 分析、核仁组成区抗原(AgNOR)、聚合酶链反应(PCR)、超微结构等技术进行研究和应用。2000 年, 以舒仪经、阚秀为主编, 黄受方教授审校, 集全国细胞学界权威人士, 并邀请了部分港澳台及国外专家, 集体编写了《细针吸取细胞病理学》, 由人民卫生出版社出版。此书为近代针吸细胞学全面论述的一部著作, 为国内该领域诊断水平的代表作。同年, 中华医学会病理学分会细胞学组组织了全国力量, 由马正中、阚秀、刘树范主编出版了另一本细胞学的参考书《诊断细胞病理学》。两部参考书总结了细胞学在国内当代的学术水平。

二、临床应用的意义

(一) 适应证

针细细胞学检查设备简单、操作简易, 快速安全可靠, 必要时可重复多点针吸, 对病人痛苦小, 几乎无创伤, 且费用小。可以做到早期及时诊断, 为一种准确性较高的诊断方法。适应证广泛, 任何部位的肿物均可采用, 如体表肿大的淋巴结以及可触扪到的身体各部位肿块。对于在 X 线、B 超以及 CT 等检查无法定性的脏器占位性病变, 且无法进行活检者, 可通过影像引导下进行细针吸取细胞学检查确诊。在手术中它可以代替损伤较大的冰冻

活检检查。

(二)禁忌证

一般而言,细针穿刺细胞学的禁忌证极少,特别是体表病变的细针穿刺活检基本上无禁忌证。但如果行粗针穿刺或深部病变的穿刺,仍需慎重选择适应证。

1.有出血倾向的患者在穿刺前应做出、凝血时间、凝血酶原测定及血小板计数检查。对长期应用抗凝血药物的患者禁忌做穿刺活检。

2.对可疑血管病变,如动静脉畸形、血管瘤等患者,不应行穿刺活检,因为不但可引起严重出血,而且往往不能获得足够的标本。有报道对颈动脉体瘤的患者行针吸活检后,因颈动脉栓塞而死亡。

3.严重肺功能不全的患者,如肺气肿、肺动脉高压性心脏病、严重低氧血症以及咳嗽难以控制的,禁忌做胸腔穿刺,以免引起并发症加剧肺功能不全的症状。

4.对不能配合、顾虑深重的患者尽量避免做针吸细胞学检查。

(三)并发症

1.对于表浅肿物并发症极少,可有轻度出血,表现为拔针后穿刺针眼渗血,少数可有血肿形成,一般仅需棉签或棉球局部加压即可防止。甲状腺穿刺偶可导致喉返神经损伤,锁骨上区或腋部病变穿刺后偶可出现气胸。

2.深部器官的并发症较多且较严重,但罕有危及生命者。大量文献报道,最常见的深部器官穿刺活检的并发症是胸腔脏器在影像引导下经皮针吸引起程度不等的气胸,其发生率约为20%~30%。通常几天内可以吸收,恢复正常呼吸,不需进行处理。大约1%~3%的气胸需采取治疗措施。

3.虚脱或晕厥:有些患者穿刺后因身体虚弱、精神紧张或疼痛剧烈,表现为头昏、心悸、面色苍白、出冷汗及暂时性血压下降,偶有一过性意识障碍,一般使患者仰卧头低位休息片刻可使症状缓解。症状较重者可给予50%葡萄糖液40~60 ml静脉注射。

4.内出血:胸腔、腹腔及盆腔内脏器官穿刺后可出现相应部位的出血,如咯血、血尿、消化道及阴道出血等,一般出血量少者可自行停止,偶可出现深部血肿,如合并内出血时,应严密观察生命体征,必要时进行输血或送外科处理。

5.感染:多因消毒不严所致,特别是深部器官的穿刺,消毒要求十分严格,否则可引起感染。但是Tito复习1969~1982年腹部针吸检查资料17 000例,严重并发症如腹膜炎、瘘管形成,菌血症,肿瘤扩散等的发生率很低,甚至达到可以忽略不计的程度。

三、穿刺检查的评价

(一)优点

1.无需贵重设备,费用低廉,经济实用,便于推广。

2.创伤小,取材方便,安全灵活,可多方向、多部位反复穿刺取材,绝大多数不必在麻醉下进行操作,不必住院,无需缝合,不留瘢痕。

3.对难以切取活检的部位,针吸细胞学有其独特的优越性,在影像学检查定位和引导

下针吸细胞学可以获得必要的标本进行检查。

4. 罕见针道种植转移, 由于细针穿刺针道很小, 造成种植转移的机会比病理活检、切除造成种植和转移的机会少得多。

5. 吸出物可同时做基因诊断、免疫组化、细胞培养、微生物等多方面检查。

(二) 缺点

1. 由于标本量少, 缺乏组织学结构, 对肿瘤的分类及分型不如组织学准确。

2. 针吸细胞与组织学检查相比较, 其最大特点是标本量少, 组织学结构与细胞间质大部分或完全消失, 造成针吸细胞学的局限性。

3. 细胞涂片的质量要求严格, 否则在很大程度上会降低诊断的准确性。

四、应用前景

针吸细胞学是一个新兴的学科, 具有旺盛的生命力, 随着电子计算机的迅猛发展, 各种技术应用于针吸细胞学诊断, 除了当前常用的一般形态学检查外, 还可以进行深入的各种细胞学研究, 如细胞化学染色, 细胞免疫化学, 超微结构的深入研究; 观察细胞器、测定 DNA 含量, 进行细胞培养以及检测细胞标记等使准确率不断提高。有些国家提倡针吸细胞学代替病理学活检或病理切片, 成为早期诊断、早期治疗的重要方法之一。今后除了进行肿瘤细胞学的研究外, 更应进行各类细胞的全面细胞学研究, 应用于各类疾病, 扩大预防、诊断、治疗和预后的评估。

与国外比较, 中国针吸细胞学起步较晚, 比较落后, 各地区发展不平衡, 只局限于少数医院开展, 80% 以上的单位缺乏细胞学方面的经验, 严重影响了细胞学的发展。作为病理学重要的分支, 必须引起病理学界的重视, 二者结合, 才能更好地发展针吸细胞学。

五、转移和扩散问题

针吸活检是否会引起肿瘤细胞种植性转移, 这一问题始终与针吸活检本身相伴随, 实际上到目前为止, 没有任何证据可以证明 FNAC 检查可以引起远处转移的增多和病人生存率的下降。针道种植性转移的机会极少。

从理论上讲, 不论针吸、活检或其他检查, 包括用力触摸、手术备皮、药物注射、切开皮肤等都有造成损伤使肿瘤细胞入血而引起扩散的危险, 但这种癌细胞释放极少, 甚至没有任何意义。事实证明癌细胞进入血液也不一定形成肿瘤的转移, 大部分血液中的癌细胞由于宿主的免疫作用或通过其他机制被破坏。据研究报道, 进入血液中的癌细胞仅有 $1/10$ 万~ $1/100$ 万的机会建立明显的转移灶, 换言之, 形成一个肿瘤转移灶, 大约需要 10 万至 100 万个恶性瘤细胞进入血液, 其余的肿瘤细胞全部被宿主杀灭。有研究证明, 形成转移癌的条件, 不仅需要一定数量的恶性细胞存在, 同时还需要它本身的间质支持。只有肿瘤细胞与间质共同存在, 肿瘤细胞才能生长。这就解释了早期的粗针活检有肿瘤细胞种植转移的报道, 而细针针吸未发现肿瘤沿针道转移的报告。Haddad 的研究证实, 细针穿刺活检形成种植性转移的发生率大约为 $1/20\ 000$, 体表肿物发生率更低, 而粗针吸取组织, 引



第二章 针吸细胞学诊断的基本模式及质量控制



一、针吸细胞学诊断的基本要求

(一) 针吸细胞学的诊断以组织病理学为基础

针吸细胞学(FNAC)诊断的要求不同于脱落细胞学诊断。长期以来,脱落细胞学的诊断模式沿用了巴氏分级报告法。其特点是以标本是否为恶性肿瘤细胞为核心,判断其可能性为重点,以良性细胞到完全确定为癌细胞,依据其可能性逐步递升的程度分为5级。巴氏分级法适应了标本来源有限的条件,满足了临床的要求,起到了历史性的作用。但这种分级法就其诊断的内容的多样性、精确性以及其病理组织学含义而言,不再完全适应于目前FNAC诊断的要求。1989年美国癌症研究所关于“子宫颈及阴道细胞学诊断命名术语”的报道中,正式提出弃用巴氏分级法。因FNAC检查的范围已远远超出脱落细胞仅限于有腔自然通道及体腔的范围,包括从头到脚,由表及里,可以说几乎无处不可及的程度,也涵盖了包括肿瘤在内的各种各样的疾病和病变。同时,因FNAC是一微小的活检,因此也有人称它为ABC(aspiration biopsy cytology),即针吸活检细胞学,不仅能观察单个细胞的形态,更能观察细胞团内细胞的排列和生长方式,它提供了远比脱落细胞学更多的信息。据此不仅能判断肿瘤性疾病,也能诊断非肿瘤性疾病;不仅能断定肿瘤的良好性,还可能进一步判断其组织学类型,为作出类似病理组织学的诊断提供了可能性,这也是目前FNAC诊断的基本趋势。FNAC的诊断以组织病理为基础,尽可能接近组织学诊断的原则,这不仅适应了标本来源及病变种类的多样性,也提高了诊断的精确性(对部分病例可提出肿瘤的组织学类型),满足了临床对提高FNAC诊断质量日益增长的要求。

(二) 提高 FNAC 诊断的准确性

FNAC是病理学的一个重要分支,随着针吸技术的改进和诊断经验的积累,其诊断的可靠性已获公认。就其假阳性率、假阴性率、符合率而言,FNAC的诊断准确性比一般影像学诊断方法为高,虽不如病理组织学诊断,在有经验的单位,也可达到很高的准确性,如能吸出足量组织,则其诊断准确性接近活检。FNAC大多可作出良性或恶性肿瘤的肯定诊断。这种定性诊断可作为手术、化疗、放疗等重大治疗措施的依据。已有报道,根据FNAC的诊断,可进行肺切除、乳房根治、睾丸切除及脑放疗以及其他不可逆的治疗。当然,应强调的是在经验不足的单位,宜谨慎从事,切勿勉强为之。由此说明,FNAC的诊断不能看作仅仅

