

肿瘤组织病理学诊断

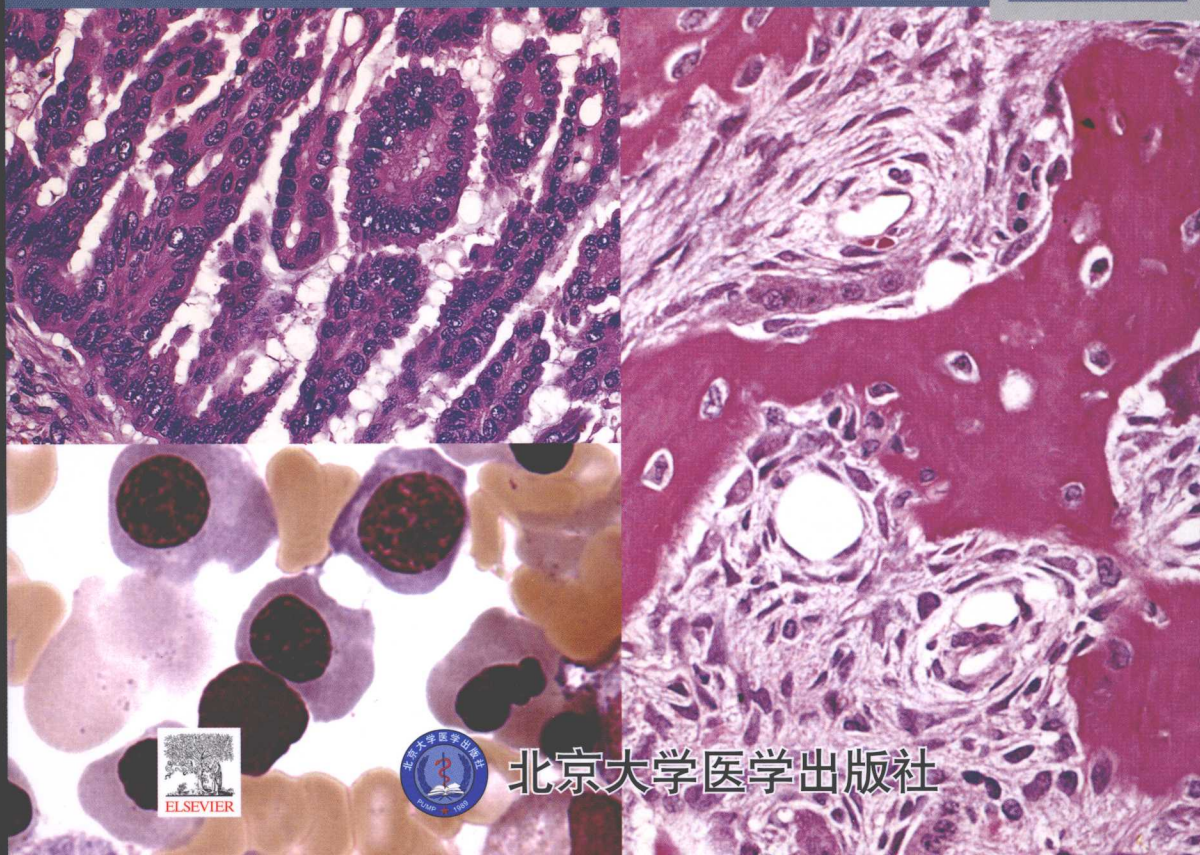
Diagnostic Histopathology of Tumors

(第3版)

主 编 Christopher D.M. Fletcher

主 译 回允中

下卷



北京大学医学出版社

细胞组织病理学

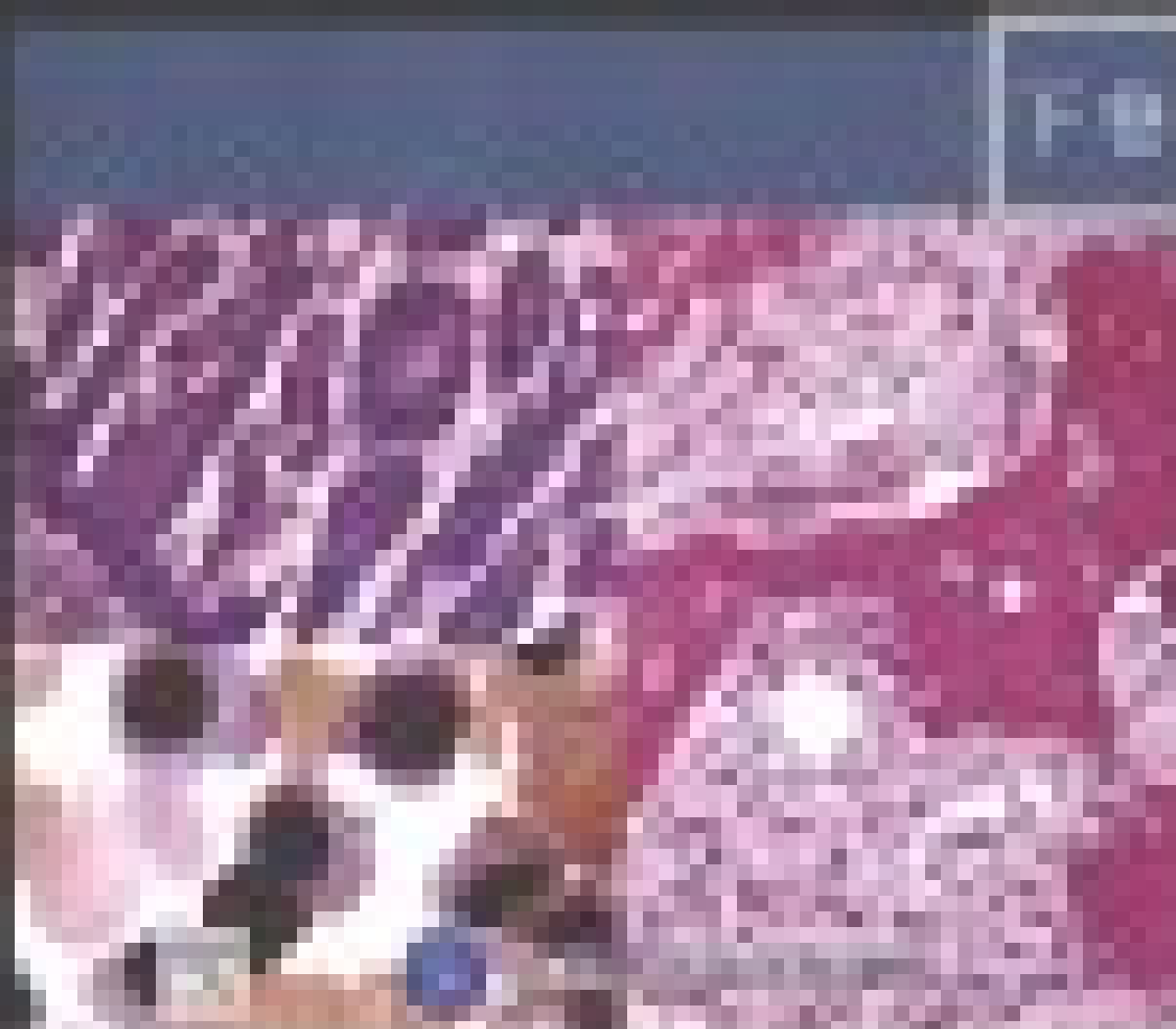
第3版

College Textbook Histology, Cell Biology and Anatomy

【第3版】

主 编：Davidson, Robert

译 者：张树明



肿瘤组织病理学诊断

Diagnostic Histopathology of Tumors

(第3版)

下卷

主编 Christopher D.M. Fletcher

主译 回允中

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤组织病理学诊断: 第3版/ (美) 弗莱彻 (Fletcher, C.D.M.) 著; 回允中译.
—北京: 北京大学医学出版社, 2009

书名原文: Diagnostic Histopathology of Tumors, Third Edition
ISBN 978-7-81116-794-8

I. 肿… II. ①弗… ②回… III. 肿瘤—诊断学: 组织学 (生物): 病理学 IV. R730.4

中国版本图书馆CIP数据核字 (2009) 第062721号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2007-4610

Diagnostic Histopathology of Tumors, 3rd edition

Christopher D.M. Fletcher

ISBN-13: 978-0-443-07434-9

ISBN-10: 0-443-07434-8

Copyright © 2007, Elsevier Limited. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

978-981-272-068-9

981-272-068-5

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2009

2009年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2009 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press.
All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与Elsevier (Singapore) Pte Ltd.在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

肿瘤组织病理学诊断 (第3版)

主 译: 回允中

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 马联华 杨晓燕 陈奋 李海燕 责任校对: 杜悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 61 字数: 2092千字

版 次: 2009年8月第1版 2009年8月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-81116-794-8

定 价: 1550.00元 (上下卷)

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

著者名单

Mahul B. Amin MD

Chairman, Department of Pathology & Laboratory
Medicine
Professor of Pathology at UCLA School of Medicine
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, CA, USA

Alberto G. Ayala MD

Deputy Chief of Service
Professor of Pathology, Weill Medical College of
Cornell University
The Methodist Hospital;
Ashbel-Smith Professor Emeritus of Pathology
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Anton E. Becker MD PhD

Emeritus Professor of Cardiovascular Pathology
Academic Medical Center
University of Amsterdam
Netherlands

Eduardo Calonje MD DipRCPath

Director of Diagnostic Dermatopathology
Department of Dermato-Histopathology
St John's Institute of Dermatology
St. Thomas's Hospital
London, UK

Fiona Campbell BSc(Hons) MD FRCPath

Consultant Gastrointestinal Pathologist
Department of Pathology
Royal Liverpool University Hospital
Liverpool, UK

John K. C. Chan MBBS FRCPath FRCPA

Consultant Pathologist
Department of Pathology
Queen Elizabeth Hospital
Kowloon, Hong Kong

Wah Cheuk MD

Associate Consultant
Department of Pathology
Queen Elizabeth Hospital
Kowloon, Hong Kong

Philip B. Clement MD

Professor of Pathology
Department of Pathology
Vancouver General Hospital
Vancouver, BC, Canada

Christopher P. Crum MD

Professor of Pathology
Harvard Medical School;
Director, Women's and Perinatal Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

John N. Eble MD FRCPA

Nordschow Professor of Laboratory Medicine
Professor & Chairman,
Department of Pathology & Laboratory Medicine
Indiana School of Medicine
Indianapolis, IN, USA

Ian O. Ellis BMedSci BM BS FRCPath

Professor of Cancer Pathology and Honorary Consultant
Pathologist
Department of Histopathology
Nottingham University Hospitals NHS Trust
Nottingham, UK

Linda D. Ferrell MD

Professor and Vice Chair of Pathology
Director of Surgical Pathology
Department of Pathology
University of California,
San Francisco, CA, USA

Christopher D.M. Fletcher MD FRCPath

Director of Surgical Pathology
Brigham and Women's Hospital;
Chief of Onco-Pathology
Dana-Farber Cancer Institute;
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Jonathan A. Fletcher MD

Director, Solid Tumor Cytogenetics
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor of Pathology and Pediatrics
Harvard Medical School
Boston MA, USA

Robert Folberg MD

Frances B. Geever Professor and Head
Department of Pathology
University of Illinois College of Medicine
Chicago, IL, USA

David R. Genest MD

Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School;
Division of Women's and Perinatal Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Philipp U. Heitz MD

Emeritus Professor of Pathology
Department of Pathology
University of Zürich
Zürich, Switzerland

Tan A. Ince MD PhD

Instructor in Pathology
Harvard Medical School;
Associate Pathologist
Division of Women's and Perinatal Pathology
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Carrie Y. Inwards MD

Assistant Professor of Pathology and
Consultant, Division of Anatomic Pathology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester MN, USA

Jeremy R. Jass MD DSc FRCPath FRCPA

Canada Research Chair in Gastrointestinal Pathology
Department of Pathology
McGill University
Montreal, QC, Canada

Sanjay Kakar MD

Assistant Professor
Department of Pathology
UCSF and Veterans Administration Medical Center,
San Francisco, CA, USA

Kyu-Rae Kim MD PhD

Associate Professor
Department of Pathology
Asan Medical Center,
The University of Ulsan College of Medicine
Seoul, Korea

David S. Klimstra MD

Attending Pathologist and Chief of Surgical Pathology
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Medical College of Cornell University
New York, NY, USA

Günter Klöppel MD PhD

Professor of Pathology and
Director of Department of Pathology
University of Kiel
Kiel, Germany

Jeffery L. Kutok MD PhD

Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School;
Hematopathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Ernest E. Lack MD

Director of Anatomic Pathology
Department of Pathology
Washington Hospital Center
Washington, DC, USA

Gregory Y. Lauwers MD

Director, Gastrointestinal Pathology Service
Department of Pathology
Massachusetts General Hospital;
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Andrew H. S. Lee MB BChir MRCP MRCPath

Consultant Histopathologist
Department of Histopathology
Nottingham University Hospitals
Nottingham, UK

Kenneth R. Lee MD

Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School;
Boston, MA, USA

Yonghee Lee MD

Associate Professor of Pathology
Pochon CHA University College of Medicine
Bundang CHA General Hospital
Kyonggi-do, Korea

Janina A. Longtine MD

Chief, Molecular Diagnostics
Department of Pathology
Brigham & Women's Hospital;
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

M. Beatriz S. Lopes MD

Professor of Pathology and Neurological Surgery
Department of Pathology - Neuropathology
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, VA, USA

The late D. Gordon MacDonald BDS PhD FRCPath FDSRCPS(G)

Formerly Professor in Oral Pathology and Honorary
Consultant
Department of Oral Medicine & Pathology
Glasgow Dental Hospital
Glasgow, UK

Bruce Mackay MD PhD

Emeritus Professor of Pathology
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Missouri City, TX, USA

Leslie Michaels MD FRCPath FRCP(C) FCAP

Professor Emeritus
Department of Histopathology
Royal Free and UCL Medical School
London, UK

Cesar A. Moran MD

Professor of Pathology, Director of Thoracic Pathology
and Deputy Chairman
Department of Pathology
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston TX, USA

George L. Mutter MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School;
Pathologist, Division of Women's and Perinatal
Pathology
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Marisa R. Nucci MD

Associate Pathologist
Divisions of Women's and Perinatal Pathology and
Surgical Pathology
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital;
Assistant Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Ben Z. Pilch MD

Associate Pathologist
Massachusetts General Hospital;
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Sarah E. Pinder MBChB FRCPath

Consultant Breast Pathologist
Histopathology Department
Addenbrooke's NHS Trust
Cambridge, UK

Jae Y. Ro MD PhD

Professor of Pathology
Department of Pathology
The Methodist Hospital
Weill Medical College of Cornell University
Houston, TX, USA

Daniel J. Santa Cruz MD

Cutaneous Pathology
WCP Laboratories Inc.
St Louis, MO, USA

Paul M. Speight BDS FDSRCPS(Glas) PhD FRCPath FDS RCS(Edin)

Professor of Oral and Maxillofacial Pathology
Department of Oral and Maxillofacial Pathology
School of Clinical Dentistry
University of Sheffield
Sheffield, UK

Saul Suster MD

Professor and Vice Chair
Director of Anatomic Pathology
The Ohio State University Hospital
Columbus, OH, USA

K. Krishnan Unni MB BS

Professor of Pathology and Orthopedics and
Consultant, Division of Anatomic Pathology and
Division of Orthopedic Oncology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, MN, USA

Scott R. VandenBerg MD PhD

Professor of Pathology and Neurological Surgery
University of California School of Medicine,
San Francisco
San Francisco, CA, USA

Bruce M. Wenig MD

Chairman
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Beth Israel Medical Center;
Professor of Pathology
Albert Einstein College of Medicine
New York, NY, USA

**Geraint T. Williams BSc MD MRCP FRCP(Lond) FRCPath
FMedSci**

Professor of Pathology
Department of Pathology
Wales College of Medicine
Cardiff University
Cardiff, UK

Robert H. Young MD FRCPath

Director of Surgical Pathology
Department of Anatomic Pathology
Massachusetts General Hospital
Boston, MA, USA

Charles F. Zaloudek MD

Professor of Pathology
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, CA, USA

译校者名单

北京大学人民医院病理科

回允中 阚 秀 戴 林 沈丹华 谢大鹤 钱利华 鲍冬梅 陈定宝
孙昆昆 郑红芳 刘芳芳 王功伟 张晓波 高松源

北京大学临床肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科

薛卫成 刘毅强 时云飞 李香菊 董 彬 孙 宇 李忠武

哈尔滨医科大学第二附属医院病理科

杜金荣 韩丽姝 陈英准 李莹杰 韩桂萍 张艳梅 姜 影

大连医科大学

病理学教研室 唐建武 李连宏 孙 雷
附属第一医院 关宏伟
附属第二医院 王莉芬

昆明医学院病理学教研室

王 芳 李语祝 沈 勤 庄利萍 郭 君 唐 莹 卜亚军

吉林大学第二医院病理科

高洪文

主译的话

Dr. Fletcher 主编的《肿瘤组织病理学诊断》(Diagnostic Histopathology of Tumors)一书自1995年首次出版以来,已两度再版,其第3版的中文译本即将与广大病理医生及相关临床医生见面。这是我主译的第七部诊断病理学巨著。十多年来,我为主译这些病理学巨著付出了许多,当然也从中学到了很多,获益匪浅。病理学涉及面很广,很多人感到知识匮乏,解决这个问题必由之路就是“天天读”,除此以外没有捷径,这是病理学界许多同仁的共识。

《肿瘤组织病理学诊断》是一部好书——是一部按器官系统论述肿瘤组织病理学诊断的教科书。同其他病理学巨著一样,其每一章节均是从成百上千篇参考文献中提取精华撰写而成,是千千万万科学工作者常年辛勤劳动的结晶,这样的教科书自然具有权威性。我20年前的一篇个案报告竟然也被收入其中,作为参考文献引用(见本书377页参考文献416),就是一个很好的例证。

不断更新的教科书是你我永远的老师。值此《肿瘤组织病理学诊断》第3版中文版即将面世之际,我想在这里再次强调“请书会诊”(Textbook Consultation)的重要性。“请人会诊”(Human Consultation)固然重要,但在某种程度上,“请书会诊”似乎更为重要,尤其是在诊断有分歧的病例,无疑是可以选择的正确方法。对此,我想以高度富于细胞的子宫平滑肌瘤(highly cellular leiomyoma)为例说明这个问题。高度富于细胞的子宫平滑肌瘤是一种必须与子宫内间质肿瘤鉴别的、比较少见的子宫间叶性肿瘤。由于不太熟悉或根本不知道有这样一种疾病存在,“请人会诊”时诊断意见往往出入很大,

不但不能解决问题,有时反而会令人无所适从。争论的焦点无非是:其是来源于平滑肌还是来源于子宫内间质,是良性肿瘤还是恶性肿瘤。高度富于细胞的子宫平滑肌瘤的组织学表现由于与子宫内间质肿瘤的组织学表现非常相似,容易被误诊为子宫内间质肿瘤。但是仔细观察会发现,其具有几个与子宫内间质肿瘤明显不同的特征(本书第684页仅寥寥数语就将此描述得清清楚楚),了解这些诊断和鉴别诊断要点,就不难做出正确诊断。此时,“请书会诊”不仅可以解决诊断问题,还能免除一些无谓的纷争。此外,千万不要忘记,在免疫组织化学染色不支持组织形态学诊断时,不能根据一个看似异常的免疫染色结果(尤其是阴性结果)来否定一个明确的形态学诊断,这是组织病理学诊断的重要原则之一。

毋庸置疑,病理医生在肿瘤诊断方面起着无与伦比的作用。由于所有肿瘤诊断均应采用严格的组织学标准,可以想见,在病理学诊断领域说“我说是就是”(金口玉言)的时代将一去不复返了!(The days of saying “It is what it is because I say it is” are gone! 见本书绪言部分)。诊断标准多数来源于经典的教科书,读书是为了实践,事实证明,读书可以明显提高病理学诊断水平。因此,我深切希望本书能为提高肿瘤组织病理学诊断水平做出应有的贡献。

本书的译者们为本书的出版付出了艰辛的劳动,在此表示深切的谢意。主译水平有限,错误在所难免,敬请读者批评指正。

北京大学人民医院 病理科
北京五洲女子医院 病理科

回允中

2009-03-26

著者前言

在本书第2版出版与第3版出版的7年间隔中，传统的形态学和免疫组织化学检查仍是卓越的、最可靠的和成本-效果最好的方法，诊断和预后评估仍然依靠它们做出，在多数情况下，肿瘤如何适当切除的决定也主要经由它们做出。在诸如分子遗传学诊断、基因表达谱和蛋白组学（proteomics）等更昂贵的现代技术可以应用的今天，当各种检查所得结果差异更大时——不仅在发达地区和发展中（或不发达的）地区之间（达到骇人听闻的程度），甚至在不同的发达国家或地区之间——在某种程度上，这些“传统”技术和解读方法的作用再一次得到认证。而上面提到的许多新技术也已经实现它们应用于临床的承诺。

的确，现在分子诊断的作用已经稳固确立。近些年来，分子诊断技术不断扩展，包括：敏感性试验，如在乳腺癌和结肠癌；神经胶质肿瘤的预测；追踪残留的微小疾病的更敏感方法，特别是在恶性淋巴造血系统肿瘤。分子诊断的这种广泛而又重要的作用在新的第3版全书中均有所反映，并且在 Janina Longtine 和 Jonathan Fletcher 撰写的第32章进行了特别讨论。也许最高层面的分子学进展是基于可重复的相关靶分子的确认的合理的靶向治疗不断增加。值得注意的是，这些靶分子多数是通过免疫组织化学检查（如 HER2/neu、c-kit 和 EGFR）确认的，至少开始时是这样的。然而，由于常常发生治疗对抗且不清楚对抗机制，为了选择最佳

治疗方法，可能需要更多地依靠突变分析。近几年来，由于注意力已经集中到酪氨酸激酶上，一些持乐观态度的人希望：通过广泛筛选某种特定肿瘤的“着丝粒”（kinome），可以确认适当的激活靶点或易于干预的信号通路。在可预知的将来，这种技术还不太可能广泛应用，因此，在更好地了解治疗改变的相关性和激酶过表达或激活的真正机制之前，最好还是加以小心。

值得注意的是，从表面上看，肿瘤形态学分类和预测方法的进展步伐并没有明显减慢，而是继续发展并更加精确，这有助于不断提高解剖病理学的价值。这些进展多数已被收录在新版 WHO 分类中，后者在过去5年左右的时间中已经陆续发布。另外，与临床或治疗有关的“新的”肿瘤类型（或亚型）不断得到认可，形式上是各种各样的。本书第3版已根据这些新的信息进行了修订，有些章节是重新撰写的，特别是有关肝胆系统肿瘤、女性生殖道、造血系统和眼（及其附属器）章节的许多内容。

一如既往，所有的错误或遗漏都是我这个编者的责任。在这里，我首先要深深地感谢各位著者，他们对本书倾注了极大的热情，并为本书提供了大量高质量的素材。其次还要深深地感谢我的杰出的秘书 Kathleen Radzikowski，我还要感谢 Elsevier 的“主要负责人员” Michael Houston、Sheila Black 和 Bryan Potter，感谢他们的辛勤工作和大力支持。

Christopher D.M. Fletcher
Boston, 2006
回允中译

目 录

著者名单	xi
译校者名单	xv
主译的话	xvii
著者前言	xix

上卷

1 绪言	1
Christopher D.M. Fletcher	
2 心脏和心包肿瘤	7
Anton E. Becker	
3 脉管肿瘤	41
Eduardo Calonje 和 Christopher D.M. Fletcher	
4 上呼吸道肿瘤	83
第一部分 鼻腔、副鼻窦和鼻咽	83
Bruce M. Wenig	
第二部分 喉和气管	150
Ben Z. Pilch	
5 肺和胸膜肿瘤	181
Cesar A. Moran 和 Saul Suster	
6 口腔肿瘤	215
The late D. Gordon MacDonald 和 Paul M. Speight	
7 涎腺肿瘤	239
Wah Cheuk 和 John K.C. Chan	
8 食管和胃肿瘤	327
Fiona Campbell、Gregory Y. Lauwers 和 Geraint T. Williams	
9 小肠和大肠（包括肛门部）肿瘤	379
Jeremy R. Jass	
10 肝、胆囊和胆管肿瘤	417
Sanjay Kakar 和 Linda D. Ferrell	

11 胰腺外分泌肿瘤	463
Günter Klöppel 和 David S. Klimstra	
12 泌尿道肿瘤	485
John N. Eble 和 Robert H. Young	
13 女性生殖道肿瘤	567
第一部分 卵巢、输卵管	567
以及阔韧带和圆韧带	
Charles F. Zaloudek	
第二部分 子宫内膜	652
George L. Mutter 和 Tan A. Ince	
第三部分 胎盘肿瘤和妊娠滋养细胞疾病	672
Christopher P. Crum、Yonghee Lee 和 David R. Genest	
第四部分 子宫肌层	683
Marisa R. Nucci	
第五部分 宫颈	697
Marisa R. Nucci、Kenneth R. Lee 和 Christopher P. Crum	
第六部分 阴道	719
Marisa R. Nucci	
第七部分 外阴	730
Marisa R. Nucci	
14 男性生殖道肿瘤	749
Jae Y. Ro、Mahul B. Amin、Kyu-Rae Kim 和 Alberto G. Ayala	
第一部分 前列腺和精囊	749
第二部分 睾丸和睾丸周围组织	812
第三部分 阴茎和阴囊	861
15 腹膜肿瘤	881
Philip B. Clement	
16 乳腺肿瘤	903
Ian O. Ellis、Sarah E. Pinder 和 Andrew H.S. Lee	

垂体肿瘤

Tumors of the pituitary gland

17

M. Beatriz S. Lopes 著
董彬 孙昆昆 薛卫成 译

引言	971	术中会诊和标本处理	977
垂体的解剖学和组织学	972	腺瘤的类型	978
垂体腺瘤	973	其他肿瘤和炎症性病变	989
垂体癌	974	其他病变	993
垂体腺瘤的发病机制	975		

引言 Introduction

垂体与蝶鞍区肿瘤大约占有所有脑肿瘤的10%~15%^[1]。蝶鞍区可发生多种肿瘤，反映了其解剖学的复杂性。表17.1列出了最常见的鞍区和鞍旁肿瘤，最常见

者是垂体腺瘤，这是一种源于腺垂体细胞的良性上皮性肿瘤。事实上，在神经外科临床实践中，垂体腺瘤属三大常见的颅内肿瘤，仅次于胶质瘤和脑膜瘤^[1]。在作者单位，垂体腺瘤大约占蝶鞍病变的75%（表17.2）。垂体腺瘤主要累及21~60岁的女性，但事实上它可发生于各年龄组^[2]。垂体腺瘤很少累及儿童，儿童垂体腺瘤常常是功能性腺瘤，并且更具有侵袭性。在美国，黑人垂体腺瘤的发生率（1.2/100 000人·年）略高于白人（0.9/100 000人·年）^[1]。在尸检病人中，10%~15%可偶然发现垂体腺瘤^[3-5]。

表17.1 垂体和蝶鞍区肿瘤及瘤样病变

1.垂体前叶肿瘤
垂体腺瘤
垂体癌
梭形细胞嗜酸细胞瘤
2.垂体后叶肿瘤
神经节细胞瘤
垂体后叶星形细胞瘤-垂体细胞瘤
颗粒细胞肿瘤
Langerhans细胞组织细胞增生症
3.非垂体来源的肿瘤
颅咽管瘤
脑膜瘤
脊索瘤和软骨瘤
生殖细胞肿瘤
转移性肿瘤
4.囊性病变
Rathke裂囊肿
蛛网膜囊肿
表皮样/皮样囊肿
5.炎症性病变
淋巴细胞性垂体炎
肉芽肿性垂体炎
结节病

表17.2 垂体腺瘤及蝶鞍区其他病变的发病率——Virginia大学，1992—2002

病变	发病率（%）
垂体腺瘤	74
Rathke裂囊肿（RCC）	5
颅咽管瘤	4
垂体卒中	2
囊肿（除RCC外）	2
炎症性病变	1
转移癌	1
脑膜瘤	1
难以归类的病变	1
正常垂体 ^a	9

^a大多数病例临床怀疑为腺瘤

除肿瘤之外,垂体还可以发生多种非肿瘤性病变,需要与垂体肿瘤进行鉴别。本章仅讨论鞍区最常见且较为独特的病变。

垂体的解剖学和组织学

成人垂体呈豆形,位于颅底蝶鞍区一个小的骨性腔室内。腺体大小约 $13\text{mm} \times 9\text{mm} \times 6\text{mm}$,重量大约为 0.6g ,根据性别不同略有差异 ($0.4 \sim 0.9\text{g}$)^[6],女性稍重于男性,特别是妊娠期和哺乳期的妇女更明显^[7]。

垂体通常分为两部分:垂体前叶(又称腺垂体)和垂体后叶(又称神经垂体)(参见Page的综述^[8])。垂体前叶最大,约占垂体的 $75\% \sim 80\%$,由以下三部分构成:(1)远侧部;(2)中间部;(3)结节部。腺垂体属上皮来源,源自口腔外胚层的内褶——Rathke囊。垂体后叶来源于神经系统,源自第三脑室底外凸处。神经垂体由垂体柄(又称漏斗部)和神经部构成,该部分将垂体与大脑直接连在一起。

垂体表面覆盖着自颅底延伸而来的硬脑膜,硬脑膜分为两层:一层衬覆于蝶鞍底;另一层在垂体柄水平形成鞍膈。垂体被许多重要的解剖学结构所包绕。垂体侧面是海绵窦,内含颈内动脉、静脉丛以及第III、IV、V和VI对颅神经。垂体上方是视神经交叉和视束,下方则是蝶骨和蝶窦。

垂体前叶有多种不同的细胞类型和功能(图17.1至17.3)。许多新近发现的转录因子以多步骤、严格控制的方式参与了垂体前叶的组织发生(参见Page的综述^[8])。Rathke囊至少产生6种垂体特异性细胞。其中5种属功能性细胞,根据所产生的激素进行命名(图17.3):

1. 生长激素细胞产生生长激素 (GH)
2. 催乳素细胞产生催乳素 (PRL)
3. 促肾上腺皮质激素细胞产生促肾上腺皮质激素 (ACTH)
4. 促甲状腺激素细胞产生促甲状腺激素 (TSH)
5. 促性腺激素细胞产生卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH)

在垂体的组织发生过程中,这5种细胞的分化反映了各自的激素控制基因的一过性表达^[9-14]。垂体前叶的第6种细胞是滤泡星形细胞 (folliculostellate cell),它是一种特殊的支持细胞,具有吞噬和分泌生长因子等多种功能^[15-17]。

镜下,垂体前叶呈明确的腺泡样结构,网织纤维染

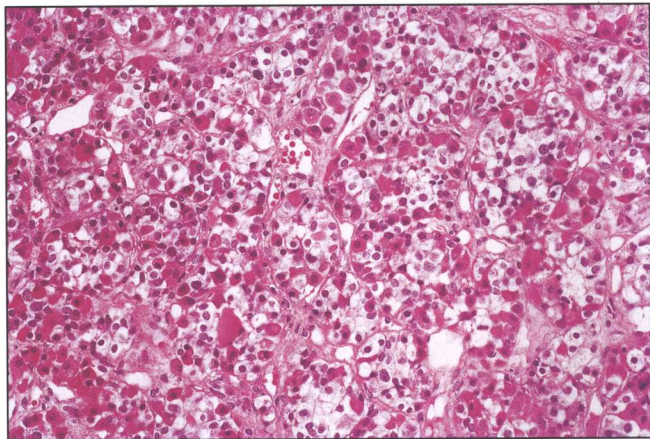


图17.1 正常垂体前叶的组织学表现。HE染色显示正常垂体具有多种细胞类型。在同一个腺泡中,嗜碱、嗜酸和嫌色细胞混杂存在。

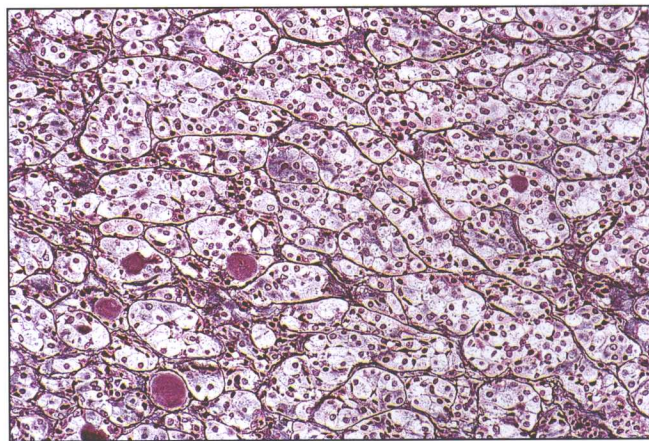


图17.2 网织纤维染色可见在正常垂体腺泡周围包绕着纤细的网织纤维网。注意腺泡的大小有差别。

色可清楚地显示(图17.2)。每个腺泡均由不同的激素分泌细胞混合组成(图17.1)。然而,不同类型的细胞在腺体内的位置具有选择性。生长激素细胞数目最多,主要位于腺体侧翼。促肾上腺皮质激素细胞占腺垂体细胞总数的 $10\% \sim 15\%$,主要位于中央裂,在垂体后叶前方。催乳素细胞可见于垂体前叶各部分,而促性腺激素细胞则广泛分布在整个腺体中,没有明显的聚集部位。促甲状腺激素细胞不足腺垂体细胞总数的 5% ,主要位于垂体前叶中央裂中前方的小片区域中^[6]。

垂体后叶(神经垂体)是由网状交织的轴突和神经纤维以及一种被称为垂体后叶细胞 (pituicyte) 的特殊胶质细胞构成。垂体后叶细胞形态学呈拉长的单极或双极细胞,胞浆延伸呈单个或多个突起。垂体后叶细胞呈

年龄的增长出现在垂体前叶和后叶交界处。虽然属于正常生理过程，没有临床意义，但是重要的是不要将它误认为嗜碱性细胞腺瘤侵及垂体后叶。

垂体腺瘤 Pituitary adenomas

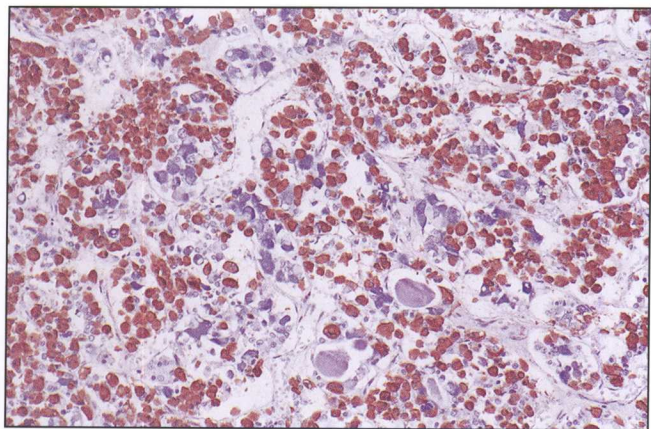
分类

过去曾提出多种垂体腺瘤的分类方法。最初的形态学分类是由 Cushing 于 1912 年提出^[18]，目前多采用肿瘤形态学与患者临床内分泌表现相结合的分类方法。随着肿瘤诊断现代技术的应用，通过对照肿瘤的内分泌活性、形态学特征、免疫组化特点以及超微结构表现，数十年来我们获得了大量有关腺垂体肿瘤的病理生物学知识。大多数实验室现在仍然采用临床形态学分类，不仅有助于进一步了解垂体腺瘤的细胞遗传学，而且也有助于我们识别临床表现相似的不同肿瘤类型。近年来，出现了许多可用于垂体肿瘤的分子学新技术。在垂体腺瘤的实验室研究中，原位杂交和其他分子技术的使用，使我们能够多方面地了解这些肿瘤的内分泌学特点及其细胞功能。尽管目前这些技术主要用于科研，但是它们在常规诊断中的运用也为期不远。

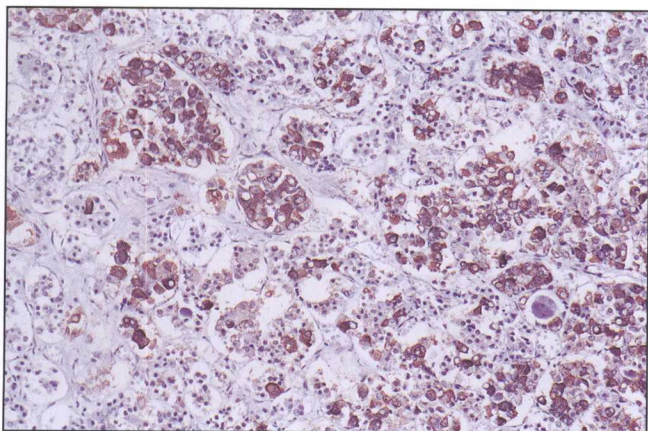
垂体腺瘤的临床分为两大类：根据是否出现内分泌症状，分为临床功能性腺瘤和临床无功能性腺瘤。大部分腺瘤属于功能性肿瘤，包括分泌 PRL、GH、ACTH 的肿瘤^[19]（表 17.3）。但是，大约 1/3 的垂体腺瘤既无临床表现，也无激素分泌过多的生化证据^[20]。这些临床无功能性腺瘤通常仅出现局部肿块所致的症状，诸如头痛、颅神经功能缺陷（包括视野紊乱），以及由于垂体柄受压所致的轻度高催乳素血症（所谓的垂体柄效应）。

根据肿瘤的大小及其大体解剖学特点，腺瘤可分为微腺瘤（肿瘤直径 <1cm）和大腺瘤（肿瘤直径 >1cm）（图 17.4）。巨大腺瘤（肿瘤直径 >4cm）很罕见。大腺瘤易于出现持续性鞍上延伸、大体浸润和复发。在临床实践中，最常采用的是 Hardy 提出的影像学分类^[21]。

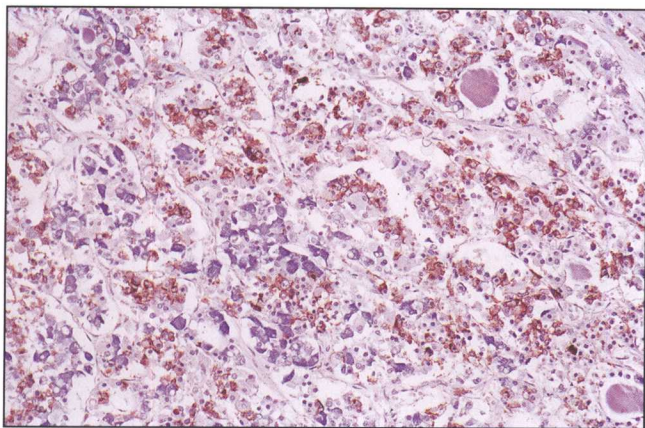
形态学上，垂体腺瘤有多种分类方法。主要依据病理医师所采用的形态学方法。因不能识别具体的腺瘤类型，那些根据嗜酸性、嗜碱性和嫌色性等染色特点作为主要分类原则的做法目前已过时。垂体腺瘤具有多种不同的生长方式（弥漫性、乳头状、梁状等）（图 17.5），可出现在任何一型垂体腺瘤中。尽管这些组织学特点无预后意义，但是对各种病变的识别有助于垂体腺瘤的鉴



A



B



C

图 17.3 单个腺泡中不同的细胞群体。（A）生长激素阳性细胞是正常垂体的最大群体。（B）正常垂体中的促肾上腺皮质激素阳性细胞。（C）正常垂体中的催乳素阳性细胞。

胶质纤维酸性蛋白（GFAP）强阳性，类似于中枢神经系统其他区域的胶质细胞，垂体后叶细胞的突起延伸到邻近的结缔组织或血管壁。

需特别指出的是垂体后叶会发生嗜碱性细胞浸润现象。浸润的嗜碱性细胞呈 ACTH 免疫反应阳性，随着

表17.3 各类垂体腺瘤的发生频率：Virginia大学，1992—2002年（共计1184例）

垂体腺瘤类型	病变所占比例 (%)
PRL-分泌腺瘤	15
GH-分泌腺瘤	17
GH和PRL共分泌腺瘤	2
ACTH分泌腺瘤 ^a	29
促性腺激素腺瘤	17
裸细胞腺瘤	19
TSH-分泌腺瘤	1

^a包括无症状的促肾上腺皮质激素细胞腺瘤。

PRL：催乳素；GH：生长激素；ACTH：促肾上腺皮质激素；TSH：促甲状腺激素。



图17.4 垂体腺瘤。核磁共振T1相增强后显示一个大的腺瘤压迫视神经交叉。

别诊断。通过免疫组化可以获得肿瘤所分泌激素的有用信息^[22]。虽然免疫组化是一种好的分类方法，但它仍无法鉴别出许多有临床预后意义的特殊肿瘤亚型。为了进行更为精确的分类，需要分析腺瘤的超微结构^[23]。这里所讨论的垂体腺瘤的不同类型是根据免疫组化表型和最重要的超微结构特征来分类的。本章将遵循WHO最近颁布的垂体肿瘤分类标准^[24]。

垂体腺瘤和癌的侵袭性与增殖潜能

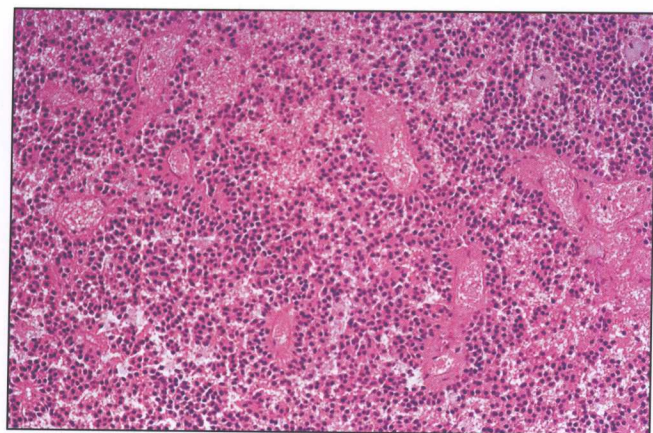
垂体腺瘤或呈膨胀性生长（图17.6），或向邻近结构侵袭（图17.7和17.8）。前者肿瘤通常较小，边界清晰，且局限于蝶鞍区。侵袭性腺瘤则生长迅速，并可播散至邻近组织，如蝶窦、海绵窦（图17.7），某些病例亦可播散至大脑^[25,26]。

从垂体腺瘤发展成侵袭性较强肿瘤的机制尚不完全清楚，在绝大多数肿瘤中，尚未证实从良性腺瘤至侵袭性腺瘤和癌是一种连续性增生过程。垂体腺瘤出现局部侵犯和侵及邻近结构似乎与其组织学特点无关。侵袭性腺瘤不一定出现肿瘤侵袭的组织学特点，例如多形性、核异型性和核分裂象增多等表现。虽然临床上功能性腺瘤和无功能性腺瘤均可表现为侵袭性腺瘤，但是大体侵犯（gross invasion）仍多见于功能性腺瘤^[25,26]。另一方面，侵袭性和肿瘤大小有关，大腺瘤发生侵袭的几率高于微腺瘤^[26]。

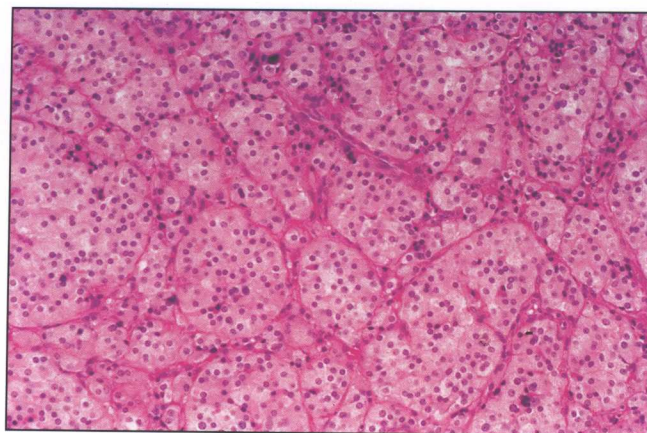
垂体腺瘤的增殖活性研究是用来鉴别侵袭性与惰性（良性）垂体腺瘤的辅助手段（图17.9）^[27-31]。这些研究表明，大多数肿瘤生长较为缓慢，多数增殖指数低于3%。临床上功能性腺瘤的增殖指数明显高于无功能腺瘤^[26,28]。侵袭性腺瘤和垂体癌的增殖指数明显高于非侵袭性腺瘤^[27,29]。虽然这些数据表明，Ki-67（MIB1）的表达与垂体肿瘤的侵袭性之间存在密切关系，但仍未发现增殖指数与肿瘤复发之间存在明显关系^[28,30,31]。因此，建议将核分裂活性高和（或）Ki-67标记指数高的垂体腺瘤诊断为非典型腺瘤，需要密切随访^[32]。

垂体癌 Pituitary carcinomas

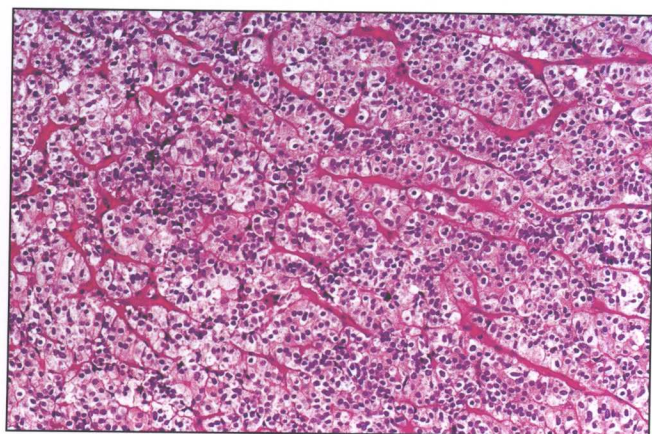
垂体癌非常少见，不足所有垂体肿瘤的1%。垂体癌的诊断主要依据出现脑脊髓或系统性转移^[32]。多数病例具有内分泌功能，其中最常见的是分泌PRL的肿瘤，其次是分泌ACTH的肿瘤^[33,34]。无功能癌较为罕见^[35]。许多垂体癌的初始病程与良性垂体腺瘤没有差别。随着病程进展，出现多次局部复发，之后是转移播散。少数情况下，某些垂体癌的行为提示一开始就是恶性。近期的研究表明几乎所有的垂体癌最初都表现为侵袭性大腺瘤，形态学有非典型性，核分裂活性高，增殖指数高^[34]。此外，与垂体腺瘤不同，垂体癌常表现p53蛋白的过表达（见下文）^[34]。目前，识别这些侵袭性较高的肿瘤成为病理医生的一种挑战。



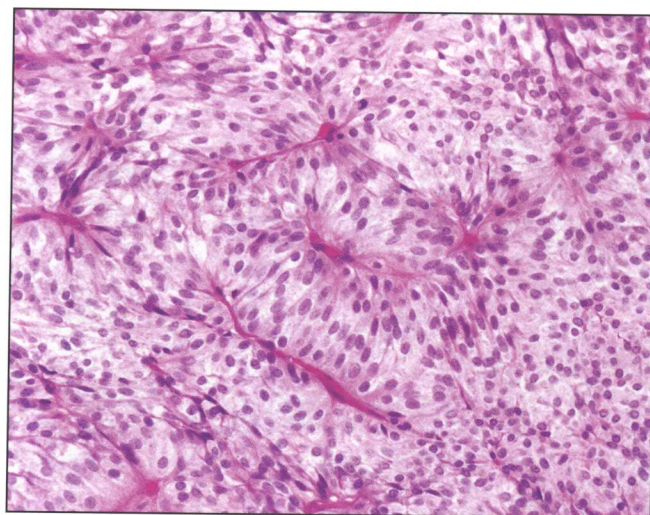
A



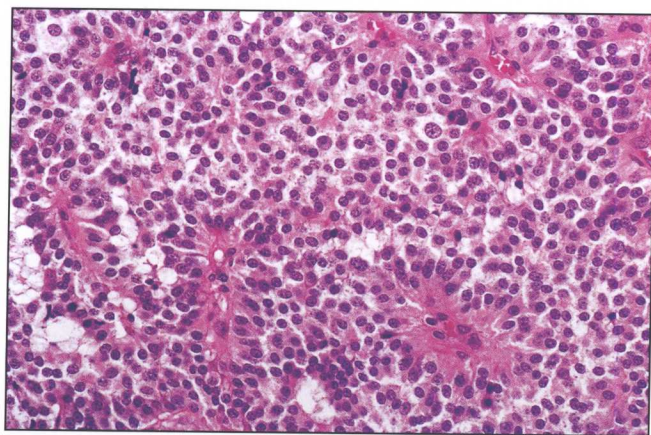
B



C



D



E

图17.5 垂体腺瘤可出现多种组织学生长形态。(A) 乳头状生长；(B) 腺泡状生长；(C) 梁状生长；(D) 梭形细胞形态；(E) 乳头状垂体腺瘤的高倍观。

垂体腺瘤的发病机制

尽管进行了较为详尽的研究，但是目前对于人类垂体肿瘤的发病机制和演进过程所知甚少。垂体腺瘤的发生似乎是一个多因素、多步骤过程，其中内分泌因素、遗传易感性和特定的体细胞突变可能均参与了这一过程。在大量垂体腺瘤中通过 X 染色体失活分析发现大多数肿瘤均为单克隆起源^[36-39]。