

肿瘤组织病理学诊断

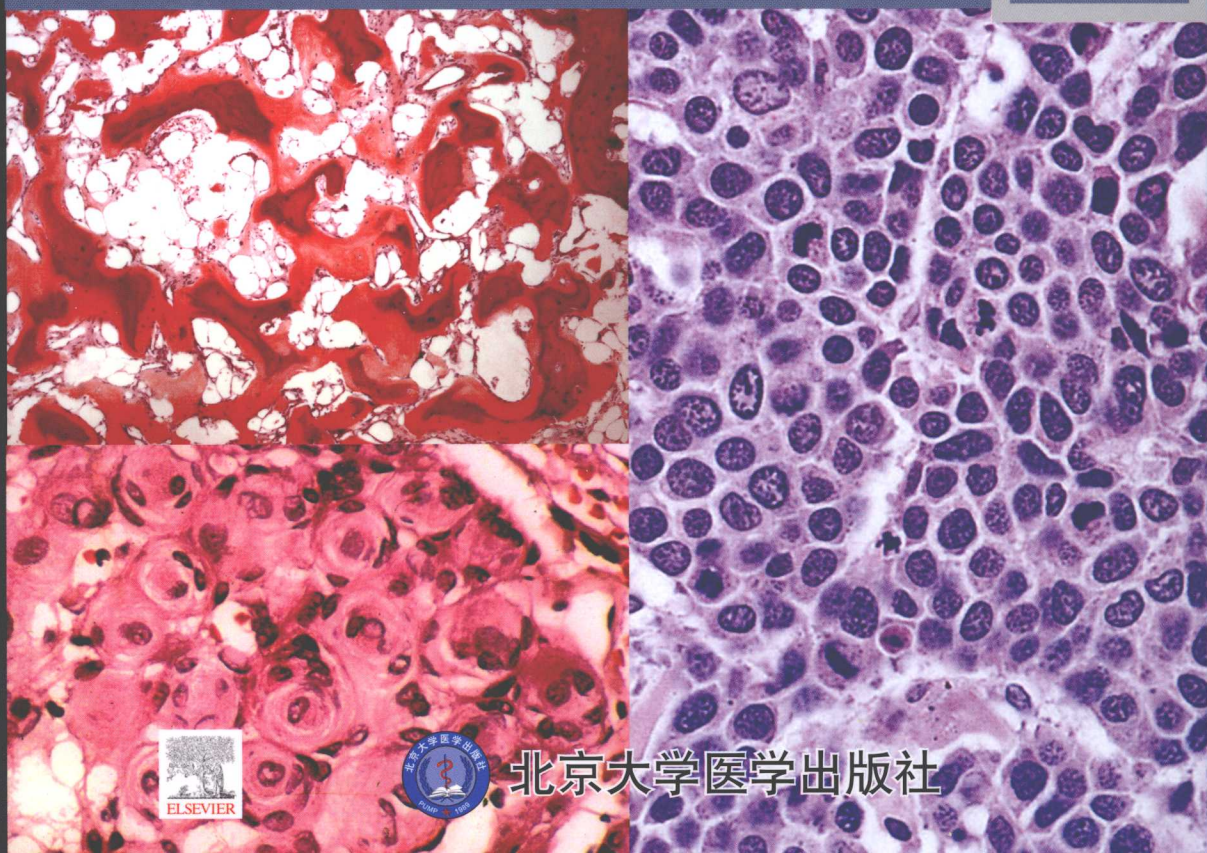
Diagnostic Histopathology of Tumors

(第3版)

主 编 Christopher D.M. Fletcher

主 译 回允中

上卷



北京大学医学出版社

肿瘤组织病理学诊断

Diagnostic Histopathology of Tumors

(第3版)

上卷

主编 Christopher D.M. Fletcher

主译 回允中

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

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: 01-2007-4609

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 畅晓燕 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: 62 字数: 2109千字

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 季语祝 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” 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	

下卷

17 垂体肿瘤	971	24 软组织肿瘤	1527
M. Beatriz S. Lopes		Christopher D.M. Fletcher	
18 甲状腺与甲状旁腺肿瘤	997	25 骨关节系统肿瘤	1593
John K.C. Chan		K. Krishnan Unni 和 Carrie Y. Inwards	
第一部分 甲状腺	997	26 中枢神经系统肿瘤	1653
第二部分 甲状旁腺	1080	M. Beatriz S. Lopes 和 Scott R.VandenBerg	
19 肾上腺肿瘤	1099	27 周围神经外胚层肿瘤	1733
Ernest E. Lack		Christopher D.M. Fletcher	
20 胰腺内分泌肿瘤	1123	28 自主神经系统（包括副神经节） 肿瘤	1763
Günter Klöppel 和 Philipp U. Heitz		Ernest E. Lack	
21 淋巴网状系统肿瘤	1139	29 眼和眼附属器肿瘤	1781
第一部分 淋巴结	1139	Robert Folberg	
John K.C. Chan		30 耳肿瘤	1813
第二部分 脾	1289	Leslie Michaels	
Wah Cheuk 和 John K.C. Chan		31 肿瘤诊断中的电子显微镜检查	1831
第三部分 胸腺	1315	Bruce Mackay	
Wah Cheuk 和 John K.C. Chan		32 分子遗传学技术在诊断和 预后中的应用	1861
22 造血系统肿瘤	1363	Janina A. Longtine 和 Jonathan A. Fletcher	
Jeffery L. Kutok		索引	
23 皮肤肿瘤	1423		
Daniel J. Santa Cruz			

绪言

Introduction

1

Christopher D. M. Fletcher 著

时云飞 薛卫成 译 回允中 校

在外科病理学甚至整个诊断组织病理学领域内，病理医师在肿瘤诊断方面所能起到的作用是无与伦比的。可惜，病人或非专业人员对此却一无所知，常常想当然地认为他们的诊断医师是外科医师、其他临床医师或肿瘤医师，这种误解也总是难免不同程度地反映在我们的某些同事身上！事实上，对于患有肿胀或肿块的任何病人来说，病理组织学报告才是诊断、预测临床经过和决定治疗的首要因素；当然，患有脓肿或血肿的病人可能是个例外。

对于做出及时、准确而又详尽的病理学报告的要求越来越高，特别是处于现今病理亚专业化日益发展和诉讼不断的社会中。肿瘤病理学和普通外科病理学正处于高速发展的阶段，这种需求反映在要增强对于从前未被认识的肿瘤类型或变型特征的认识，掌握并且应用不仅能够用于诊断，而且能为判断预后和了解发病机制提供客观帮助的新技术。外科病理医师的“信息库”在不断地扩充，这就要求我们查阅数量愈来愈多的亚专业化的杂志和教科书。我们编撰这部单独探讨有关各个系统肿瘤组织病理学诊断的教科书的目的就在于此，受邀参加本书编写的作者都是各个领域内公认的专家。我之所以采用“我们”一词，是想强调主编、作者和出版者之间在编写这本书中的密切合作，而所有的错误和疏漏，如同前两版一样，则完全由主编负责。我们必须承认，由于外科病理学发展神速，所以本书的一小部分内容难免过时，甚至到出版时就被废弃！

本书应用的“tumor”一词原则上取其传统的描述性语义：也就是说，它既包括了肿瘤性病变，有时也包括了某些非肿瘤性肿块。有时我们无法确定某一病变是错构瘤性、增生性，还是肿瘤性病变，或者常常遇到至少是一个悬而未决而有争议的问题，此时本书常常采取一种实用而中性的原则。值得注意的是，有关肿瘤（neoplasm）目前尚无普遍认可的定义，因为单独强调克隆性并不充分，某些传统上被认为是反应性的病变也显示出具有单克隆性或寡克隆性改变，例如淋巴瘤组织和滑膜病变。移植（异种移植）模型具有生长能力可

能是最令人信服的判断标准，但在常规情况下却无法应用！本书的重点依然是组织形态学，但是对于多数病变来说，还会提供基本的临床资料和相关的分子遗传学资料，因为这些资料对于准确分类非常有用。鉴别诊断的原则是（必要时进行适当的相互参照）着重描述那些具有特殊性或普遍性问题的肿瘤。

毋庸讳言，本书绪言一章确实为宣讲本人有关某些肿瘤病理学诊断常规实践的经验和观点提供了机会。下面提出的一些基本原理纯属本人观点，并非所有作者的共识。当然，其中某些建议也并非独创，只不过是外科病理学“约定俗成”的一些观点。我确信其中某些（尽管我不能确定是哪些观点！）属于 John Azzopardi 教授的观点，至少在欧洲是这样，John Azzopardi 教授是外科病理学领域中的一位伟大导师。如今在某些领域内认为这种宝贵的信息传承几乎没有什么价值，而作为执业的组织病理学医师，也被驱使常常专注于对诊断或预后做出比较客观或“科学”的评估。这一趋势充分反映在某些大型国际性学术会议中，表现为其内容被时髦的，但常常是昙花一现的各种技术、抗体、基因或突变分析所主导。就形态学和生物学行为而言，由于人类肿瘤较宿主更加易变、不可预测，而且更加特殊，所以注定需要有可靠的外科病理学诊断。外科病理学诊断主要依靠富有经验的病理医师进行仔细的光学显微镜检查，在适当或必要时应用现代技术辅助诊断。这种娴熟的形态学检查仍然是解剖病理学的金标准，至少在目前是这样。就其可靠性和成本效益而言，在近期内不大可能被超越。在诊断病理学的某些方面，我们的确会遇到不同程度的困扰，因此我们应该通过各种最有效的手段，朝着不断提高诊断的可重复性和客观性的方向进行不懈的努力。一个显而易见的事实是（至少在肿瘤医学中），外科病理学从未像现在这样起到至关重要的作用。临床医师希望得到（而且常常需要讨论）详细的病理学报告，这主要是由于组织病理学指标对于决定治疗具有非常重要的作用。在某些学术中心，常常认为外科病理学的专业知识是想当然的，尤以欧美为甚。这种看法应该受到

谴责，否则长此以往必将削弱学术部门富有成效的培训工作，而且侧重点可能发生转移，进而导致重要的诊断技能日渐丢失。这种趋势部分地表现在资质认证前训练时间的缩短，以及从事基础研究的 MD/PhDs 和 PhDs 将重点放在了获取科研基金上，其结果之一是加大了在学术性医学中心中进行的大量研究与医院基本临床职责二者之间的距离。显然，要想增加真正的临床医学家的数量，就需要加大对于临床与衔接性研究的资助，并促进临床医师与实验室人员之间的相互尊重和合作。在这一点上，没人能比病理医师更适于这种合作。

下面我将尽量按照外科病理学实验室的流程，即从接收标本到签发报告，陈述一些指导性的原则。

在缺乏清楚而完整的临床资料的情况下，诊断肿瘤是鲁莽而又危险的，而且有时是不可能的。常常需要提醒我们的许多临床同事注意这样一个事实，有人在申请单中连有关年龄、性别、部位等这样简单的信息可能都不填写。这样做除了对于病人治疗可能产生负面影响以外，可能还存在是否遵守医院制度的问题。如果发现送到实验室的标本没有这些资料，那么作为合格的医务人员就应该毫不迟疑地与出现疏漏的医师或其同事联系。在得到所需要的充分信息之前，病理医师拒绝签发报告有时可能是恰当的。如果从前有任何肿瘤的病史，尤其是在同一解剖部位，则要求填写有关活检日期、诊断和（可获得的）相关的实验室检查结果。对于诊断所必需的辅助资料，即使没有要求也必须提供，例如骨肿瘤的放射学所见或血清生化检查。

准确而详细地描述一个大体肿瘤标本对于诊断、预后以及回顾性病理或临床研究至关重要，特别是对于根治性切除标本。在病理实验室首次检查切除标本时，通常是唯一能够准确测量肿瘤大小、重量、大致坏死范围以及与切缘距离的时机；一旦标本被剖开、切碎、固定或者扭曲变形，这些有用的信息将不复存在。同样，诸如肿瘤边缘类型（有包膜、局限性或浸润性）、出现卫星结节、波及（或累及）淋巴结以及播散或浸润邻近结构的范围等特征，都常常是在剖开标本时才能得到最好的确认。最后，病理报告中有关肿瘤的大体描述应当详细到使任何其他病理医师都能够构建出肿瘤清晰的大体图像。如果大体描述得好，即使没有看到组织切片，结合临床资料就有可能得到最后诊断，特别是对于那些比较常见的肿瘤。好的大体检查的其他重要作用是能够确保肿瘤取材充分。取材的方式和范围各异，取决于肿瘤的大小和解剖部位。但是，一般的做法是所有较大（或许 $>2\text{ cm}$ ）的病变均应做连续切面，而所有显示不同表现的区域均应进行组织学检查。对于某些器官系统，根据大体检查所见要在最有可能发生浸润的肌层、浆膜

或包膜部位仔细取材。由于现今盛行应用墨汁标记肿瘤切缘，有关这个问题我恳请大家要三思而行！几乎完全不考虑标本类型而一律选择墨汁来标记标本的做法，在某种程度上可能会导致浪费时间，因为所标记的往往是不相干的病变切缘，这种切缘或者没有复发的可能，或者就是有非常明显的恶性肿瘤或没有完全被切除，在大体检查时即可记录为切缘阳性（或至少从肿瘤学角度上看切除的不够充分）。有时候病变（或活检标本）太小，以致一个蜡块就足以完全包埋进行切片，这样的病例（即使不用墨汁染色）评估切缘根本不存在问题，然而却仍然有人应用墨汁进行标记。这种处理标本的趋势是很不理智的，常常失去了全面检查标本应有的益处，并且对于墨汁标记的有效性可能产生不良影响。但是，墨汁标记如果应用得当，其作用可能是无法估价的。

现在回到组织学诊断上，显然这是一个复杂的、常常具有器官特异性的过程，其细节将在本书各个章节中分别叙述。然而，仍可列出几项相关的准则。已经公认准则具有危险性，一味坚持应用这些准则会犯错误，因为每一项准则可能都有例外。不过，我仍认为这些准则能够提供有价值的指导原则。任何从前患有原发性（复发性）肿瘤的病人，均应复习以前的切片。这基于如下 4 个主要目的：（1）它是简单而实用的复查肿瘤类型的方法；（2）它便于评判肿瘤的组织学分级是否提高（或降低），由此可能影响临床预后；（3）这是唯一能够确定一个病人是否发生了两个独立的原发性肿瘤的方法，无论是同一类型的肿瘤还是不同类型的肿瘤。（4）有时这种复查能够提供重要的诊断线索，因为复发性或转移性肿瘤可能具有明显的表型改变或特异性分化能力的丧失，尤其是间叶性肿瘤。通过复习从前的组织学切片，有时会把一个怪异或似乎不能诊断的肿瘤变成一个简单病例！因此，应当牢记奥卡姆剃刀原理（principle of Occam's razor）：一个病人患有一种原发性肿瘤伴有奇特复发形态的可能性总是大于患有两种独立的原发性肿瘤的可能性。

第二项准则可能也是一项基本道理，我个人认为至关重要的是对于所有肿瘤的诊断都应该采用严格的组织学标准。除了专家根据经验做出诊断这种个别情况以外，任何依据个人想像主观诊断的做法都是不能接受的。如果同事或学员询问是如何做出这种诊断的，应该能够列举出诊断依据或标准，无论是阴性还是阳性所见；可以想见，“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!）这样做的优点是：（1）增加诊断的一致性，从而便于决定治疗；（2）当分析已发表的资料或开始进行新的研究时（不论是临床研究还是病理

学研究),我们才有可能进行比较,这是朝向了解肿瘤形态学和生物学行为迈出的至关重要的一步,尤其当需要进行大规模多中心研究时;(3)规定明确的诊断标准是培训病理医师唯一可靠的方式。为此,我们必须尽可能地推崇形态学的客观性,纵然外科病理学在某些方面仍然是一门保持一定主观性的科学。

第三项准则应该是众所周知的。应用苏木素-伊红(H&E)染色的肿瘤切片普遍适用于光学显微镜检查,在多数(但并非所有)情况下,首先应该在低倍镜下观察,因为低倍镜下表现对于区分良性和恶性病变常常能够提供最好的线索。诸如正常结构(常常是分叶状)是否保留、病变是否对称以及对于细胞构成和细胞核非典型性的总体印象等特征,对于鉴别良恶性很有帮助。相反,如果急于直接应用高倍镜观察,显然容易发现(然而也可能被引入歧途)各种肿瘤或假肿瘤性病变中的具有非典型性的细胞或令人忧虑的特征。这种现象的很好例证是,在任何位于黏膜或皮肤的反应性且常呈息肉状改变的病变中,其黏膜下或固有膜中几乎均可见到奇异性、常为多核的间质细胞,而且在各种软组织肿瘤中均可出现致密深染而不规则的变性(“老化”)细胞核。同样,出现单个或非常罕见的异常核分裂象也不一定就是恶性肿瘤:我会永远记得,在我做病理工作的第一年中,就在其他方面正常的增生期子宫内膜中见到过这样的核分裂象。

考虑到某些比较现代的技术已经应用到病理诊断实践中,本书将在每一章中提及与之相关的内容,而且将在第32章进行比较详细的讨论。免疫组化的应用到现在已有25年以上的历史,目前看来虽然不能再称之为现代,但是的确非常有用,然而必须根据实际情况进行解释。一个明确的形态学诊断从不允许用一个看似异常的免疫染色结果将其否定,尤其是阴性结果。质量控制对于免疫组化发挥应有的作用至关重要,而且常要求每一个实验室都应该有一个“最低工作量”,尽管这个工作量究竟多大合适尚未完全确定。日常进行大量免疫组化染色而且工作人员也相对固定的实验室,要比那些规模较小、间断应用这项技术的实验室能够获得更加一致和高质量的染色结果。有关应用大量成组抗体或复杂免疫诊断流程的价值尚有争议,不过,在这个讲求成本-效益的年代,我的观点是根据HE染色形态学进行仔细地鉴别诊断分析,提出需要回答的特殊问题,再来决定是否应用免疫染色并选用抗体。过分扩大而盲目地应用成组抗体可能会造成误导或得出偏离的结果。应用的抗体越多,误导的可能性也就越大。同样,如果依赖免疫诊断流程(尤其是照搬某一个实验室的流程而不是你自己的流程),那么一个错误或假阳性(或阴性)的结果

就可能会导致荒谬的诊断,而且这种免疫染色既耗时,又昂贵。目前,免疫组化的另一个重要作用就是越来越多地用于识别潜在的靶向治疗目标(例如*c-kit*或各种生长因子受体)。病理医师绝不要强迫自己进行这种检测,除非已经证明这种蛋白在某种特定的肿瘤类型中具有生物学相关性(通常是激活或突变),而且还必须有经过验证的可靠而且具有可重复性的用于这种目的的抗体。

在诸多较新的分子遗传学技术中,某些技术无疑已被证实(并将继续被证实)在肿瘤病理学中所具有的价值。但是应该记住以下两点:首先对于文献中发表的关于某种类型肿瘤的基因表达方式或核型异常,只有和形态学诊断对应时才有意义(或有效)。如果根据这些结果做出的诊断与形态学不一致,甚至相反,那么得出的结论就变得毫无价值。因此,组织病理学医师与基础研究人员之间的相互合作和彼此尊重是继续发展这些技术的先决条件。芯片技术(chip technology)允许对大宗肿瘤标本进行快速而详细的分子谱系研究,这种专业上的互动对于验证这些资料并从中提取最有应用价值的临床信息非常关键。不过,近年来许多基因组学表达谱的研究旨在鼓吹其新发现在诊断或预后方面的准确性,而对应用常规光学显微镜病理诊断却无帮助(仅有少数显著例外的情况),对于这一问题应该给予高度关注。这可能部分地反映了在这些研究工作中多数缺少有经验的病理医师的参与。其次,尽管最初认为分子和遗传学指标是有前景的,但是近些年来发现,除了某些情况(例如神经母细胞瘤中的*N-myc*扩增、许多白血病和肉瘤的细胞遗传学和分子学特征以及淋巴造血系统肿瘤中微小残留病灶的检测)之外,对于诊断和预后来说,它并不比仔细(或富有经验)的光学显微镜检查优越。因此,与所有需要进行评估的新技术相比,光学显微镜检查仍然是金标准。有关新技术更具客观性的说法值得商榷,这不只是因为存在费用和非专业性实验室试验可重复性差的问题,而且也是因为已经证实这些说法常常是错误的,例如以前曾经描述的所谓肿瘤特异性抗原或突变,或一度曾误以为*p53*表达是一种可靠的恶性表型标记物。

一旦做出诊断,病理学报告就必须规范,其指导作用远远超出一本书所能提供的信息。不过,重要的是要确保任何报告都能向临床医师提供尽可能多的有用的信息,在这种情形下,有越来越多的理由表明病理医师需要采用概要性(或模板性)报告格式,尤其是对于常见类型的肿瘤。按照这种格式报告,就不会遗漏关键的信息要点,而且使得临床医师能够最大限度地理解病理学报告。这不仅仅意味着报告中应该明确陈述肿瘤的类型、

分级或分期（当可行时）以及切缘状况，而且也是提供有关临床特征综合信息的唯一机会，诸如生物学行为和理想的治疗方式，在适当的情况下还可以引用相关文献。对于少见的或者特殊的肿瘤，可能需要传递这种信息。至于外科病理医师是否提供治疗意见主要取决于医院环境和临床医师的胸襟和见识。然而，我的观点是外科病理医师绝对不要忘记，他们提供给临床的建议常常比较主观，可能明显不同于某些其他病理学专门研究的论述，在这种情况下，不应避讳提供任何其他专业知识或可用的背景资料。毋庸置疑，描述许多类型肿瘤临床特征和治疗结果的主要文章，至少最初都是发表在病理学杂志而不是临床杂志上。因此，外科病理医师常常会比临床医师更早获知最新发表的有关某种特定肿瘤诸多方面的信息。不过，也要防止病理医师“一言堂”的趋势，除非病理医师能够确保他们也浏览了相关的临床文献。

总结这篇绪言，我想提供一些适用于肿瘤诊断病理学的简单原则。其中多数是不言而喻而且可能是广为人知的。然而，令人惋惜的是这些原则却常常被人遗忘，值得引起注意。

1. 简单的统计学概率告诉我们，常见者就是常见；所以不要总是痴迷于少见而深奥（或令人兴奋！）的诊断，除非你确实已经排除了一个非常可能的诊断。这种陷阱的一个典型例证，就是评定发生在诸如上消化道或膀胱等内衬上皮的中空脏器的梭形细胞恶性肿瘤时，诊断肉瘤样（或梭形细胞）癌的可能性远远大于某些少见的肉瘤或癌肉瘤。
2. 如果在决定治疗之前难以确定病理诊断，病理医师从来不要惧怕要求得到较大的（或重复）活检标本。某些肿瘤活检标本实际上并不充分或不具有代表性。事实是我们的临床和放射学同道提供的活检标本有越来越小的倾向（冠以成本效应和方便病人的名义），这不仅限制了我们做出正确诊断的能力，而且也减少了提供有价值的预后信息的机会。这种趋势应当加以遏制，或至少应当受到质疑，或首先进行证实，尤其是因为术前肿瘤新辅助治疗的应用在不断增加，常常使得最终切除的标本缺乏诊断和预后意义。耗费数小时乃至数天，仍然犹豫不决，随后做出一个不确定的报告，或更糟糕的是做出一个不恰当的过于自信的报告，这就不如明确要求临床提供更多组织。有时，这无疑可以避免制定不恰当的治疗方案。在诊断报告中尽可能不要存在任何侥幸心理。
3. 病理医师应该从不惧怕承认他们不能诊断或不能对一个特定肿瘤进行分类这一事实。全球所有的病理医师有时都会从他人的诊断意见中受益。认为从不

需要参考别人或专家诊断意见的病理医师是很危险的。外科病理学在不断的亚专业化，需要真正多面手的年代即将结束，这就更加需要参考他人的诊断意见。然而，总有一小部分人类肿瘤任何人都不能进行合理的归类。在这种情况下，即使分化方向不明确，也可能会（但不总是）有一些线索提示这种肿瘤的临床行为，不过这种线索只能被作为暂时的解释。实际上，一个肿瘤如果不能根据形态学可靠地归类，那么任何评估预后的尝试均不可信，充其量也不过是猜测而已！

4. 显然，上述观点的必然结果就是病理医师只能根据以往的所见、所学或所闻来做诊断。这给病理医师的诊断能力划定了清晰的界限，而且强调需要通过定期参加学术会议或日常阅览主要的专业杂志，跟上现今的不断进展。有人（日益在减少）一直把认识或重新分类诊断实体看成是毫无价值的“分解”，这是在铤而走险；有人试图强行将所有肿瘤诊断均纳入他们已经熟悉的范畴，这同样也是危险的。
5. 另外一点，表面上看来至少是与“不懂”这种状况有关，那就是病理医师（或就此而言对于任何其他执业医师）从来都不要惧怕承认错误。每一个病理医师至少偶尔都犯过错误，可能是微不足道或没有临床意义的错误，而且提出不同意见的任何人或许也有错误。我们的外科病理学专业是一种解释性的技巧或艺术，而不是简单的判断黑或白，因此不可避免地会出现凡人皆有的错误。就此而言，隐瞒或欺骗只会比承认诊断不当带来更大的麻烦。
6. 临床肿瘤医师常常认为癌症治疗的预后评估主要取决于肿瘤的分级和分期，而病理医师在肿瘤分级和分期评估方面可能具有重要作用。有些临床医师认为这些参数（尤其是分级）在没有具体诊断的情况下就能确定。从上述讨论来看，这显然是不明智的，外科病理医师应当抵制这种趋势。在许多器官系统，预后很可能是主要决定于准确的组织学分型，从来不要低估准确诊断的重要性。同样，对于某些类型的恶性肿瘤，进一步分级毫无意义，因为这些肿瘤类型本身不管组织学表现如何，总是能够表明生物学的低级别（例如婴儿纤维肉瘤）或高级别（例如胸膜恶性间皮瘤）。因此，重要的是要认识到在许多情况下分级（而且还常常包括分期）系统需要根据具体肿瘤类型进行裁定，泛化的分级方法无疑是危险的。同样，需要我们慎重对待的是，将突变分析作为临床治疗的预后因素时（例如胃肠道间质瘤和非小细胞性肺癌）必须经过认真验证，目前仍然局限于得到验证而又具有临床意义的肿瘤类型。在

某些类型的肿瘤，由于相对缺乏重要的治疗进展，进而限制了比较尖端（而且昂贵）的诊断或预后技术的应用，这并不是我们所期望的结果。这种讨论还亟待解决什么是高级别肿瘤；这个问题并没有简单或明确的答案，但是下述例证可以为病理医师开拓思路并且促使我们对恶性肿瘤进行认真的评估和分析。仔细思考下面3个病人：第1例是一名60岁的男性，患有不能手术的支气管小细胞癌；我们知道这种肿瘤很可能迅速播散，而且他存活超过12个月的希望微乎其微。第2例是一名25岁的女性，患有大腿部局限性腺泡状软组织肉瘤；我们知道她的5年生存率可能为60%~70%，由于这种信息，她可以有稳定的恋爱关系并建立家庭，但是我们还知道她能活过45岁的几率小于15%，因为多数患有这种类型肿瘤的病人最终会发生远处转移。第3例是一名患有2级额叶星形细胞瘤的45岁病人；我们知道发生颅外扩散（转移）的危险非常小，但是术后复发的几率却非常高；我们还知道这种复发

可能在5~10年内不断进展而致死。我认为完全有理由告知所有这3个病人他们患有生物学上高级别的肿瘤，然而临床医师、病理医师或研究人员对每一个病例的理解肯定是各不相同的，尤其是有关这些肿瘤固有的生物学行为。这些差别提示我们，至少在选择治疗方案时，需要根据生物学行为，而不是根据组织学分级来治疗肿瘤。

7. 最后，不言而喻，也许是最明确的一点，那就是在可行和安全的情况下，应该及时发出组织学报告，无论是对来自本院的标本还是来自千里之外病人的标本而言都是如此。外科病理学报告不仅是简单记录或刻板印证临床猜想的一种手段；对于肿瘤病理学而言，它几乎总是诊断的主宰因素和确定治疗方案的一个重要决策因素。病理学报告对于病人具有重大影响，虽然他们常常并不知道这个事实。奉劝任何一名没有认识到或没有准备承担这种职责的病理医师，最好还是考虑更换职业吧！