DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001114

解读 2015 年 WHO 肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤分类（胸膜）

方三高[1]，李晟磊[2]，肖华亮[1]，陈　岗[3]

（1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科，重庆　400042；2. 郑州大学第一附属医院病理科，郑州　450052；
3. 上海中山医院病理科，上海　200032）

Analysis on WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart, 2015 edition (pleura)

Fang Sangao[1], Li Shenglei[2], Xiao Hualiang[1], Chen Gang[3]

(1. Department of Pathology, Daping Hospital and Research Institute of Surgery, The Third Military Medical University; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital, Zhengzhou University; 3. Department of Pathology, Zhongshan Hospital)

【中图分类号】R738.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-11-29

作者介绍：方三高，Email：fangsangaode@163.com，
研究方向：肿瘤病理。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20161215.1617.094.html
（2016-12-15）

[23] 温洪鹏. 老年骨肉瘤术后组织中纤毛内转运蛋白 20、癌胚抗原相关细胞黏附分子 6 和抑癌基因的表达及意义[J]. 中国老年学杂志，2015，35(12)：3333-3335.

[24] Ferraro S，Gomez-Montalvo AI，Olmos R，et al. Primary cilia in rat mature Müller glia：downregulation of IFT20 expression reduces sonic hedgehog-mediated proliferation and dedifferentiation potential of Muller glia primary cultures[J]. Cell Mol Neurobiol，2015，35(4)：533-542.

[25] Pampliega O，Orhon I，Patel B，et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis[J]. Nature，2013，502(7470)：194-200.

[26] Clement CA，Kristensen SG，Mollgard K，et al. The primary cilium coordinates early cardiogenesis and hedgehog signaling in cardiomyocyte differentiation[J]. J Cell Sci，2009，122(Pt 17)：3070-3082.

[27] Ko JY，Yoo KH，Song SA，et al. Inactivation of max-interacting protein 1 induces renal cilia disassembly through reduction in levels of intraflagellar transport 20 in polycystic kidney[J]. J Biol Chem，2013，288(9)：6488-6497.

[28] Ko JY，Park JH. Mouse models of polycystic kidney disease induced by defects of ciliary proteins[J]. BMB Rep，2013，46(2)：73-79.

[29] Fogelgren B，Lin SY，Zuo X，et al. The exocyst protein Sec10 interacts with Polycystin-2 and knockdown causes PKD-phenotypes[J]. PLoS Genet，2011，7(4)：e1001361.

[30] He L，Xu W，Jing Y，et al. Yes-associated protein(Yap) is necessary for ciliogenesis and morphogenesis during pronephros development in zebrafish(Danio Rerio)[J]. Int J Biol Sci，2015，11(8)：935-947.

[31] Yuan X，Garrett-Sinha LA，Sarkar D，et al. Deletion of IFT20 in early stage T lymphocyte differentiation inhibits the development of collagen-induced arthritis[J]. Bone Res，2014，2：14038.

[32] Sironen A，Hansen J，Thomsen B，et al. Expression of SPEF2 during mouse spermatogenesis and identification of IFT20 as an interacting protein[J]. Biol Reprod，2010，82(3)：580-590.

[33] Siller SS，Burke MC，Li FQ，et al. Chibby functions to preserve normal ciliary morphology through the regulation of intraflagellar transport in airway ciliated cells[J]. Cell Cycle，2015，14(19)：3163-3172.

[34] May-Simera HL，Petralia RS，Montcouquiol M，et al. Ciliary proteins Bbs8 and Ift20 promote planar cell polarity in the cochlea[J]. Development，2015，142(3)：555-566.

[35] Keady BT，Le YZ，Pazour GJ. IFT20 is required for opsin trafficking and photoreceptor outer segment development[J]. Mol Biol Cell，2011，22(7)：921-930.

[36] Crouse JA，Lopes VS，Sanagustin JT，et al. Distinct functions for IFT140 and IFT20 in opsin transport[J]. Cytoskeleton (Hoboken)，2014，71(5)：302-310.

（责任编辑：冉明会）

胸膜原发性肿瘤仅占继发性肿瘤的 1/10，在国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer，IARC）于 2015 年 3 月出版发行的第 4 版《WHO 肺、胸膜、胸腺和心脏肿瘤分类》[1]（简称“新版”）中，排在肺肿瘤之后，位列第二，同 2004 年第 4 版分类[2]（简称“旧版”）一样，次序未变，但新版收录了 12 年来该领域尤其国际间皮瘤学会（The International Mesothelioma Interest Group，IMIG）最新研究成果及进展[3-6]，增加了一些新内容，调整和简化了一些肿瘤的分类、名称及变异型，更新了一些诊断标准。本文通过比较与分析，重点介绍新增内容。

1 胸膜肿瘤分类目录

胸膜肿瘤分类目录见表 1，三角号（▲）为译者所加，为新增病种。

2 胸膜肿瘤的 TNM 分期

表 2 为 2010 年 AJCC/UICC 发行的第 7 版胸膜间皮瘤 TNM 分期，被 WHO 采纳。UICC 计划将于 2017 年 1 月推出第 8 版肺癌的 TNM 分期[7]，预计第 8 版胸膜间皮瘤的 TNM 分期也会做相应调整。

3 胸膜肿瘤新的结构调整

与弥漫性相对应，新版在局限性恶性间皮瘤（localized malignant mesothelioma）项下分出上皮样间皮瘤（epithelioid mesothelioma）、肉瘤样间皮瘤（sarcomatoid mesothelioma）及双相型间皮瘤（biphasic mesothelioma）3 种亚型。在“淋巴增生性病变”项下将“脓胸相关淋巴瘤（pyothorax-associated lymphoma，PAL）”改为“慢性炎症相关性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation，DLBCL-CI）”，将 PAL 作为 DLBCL-CI 的同义词。将上皮样血管内皮瘤（epithelioid mesothelioma）的 ICD-O 编码由 9133/1 改为 9133/3，表明为恶性，与血管肉瘤（angiosarcoma）分开，单设一节。在滑膜肉瘤项下，变异型除了梭形细胞型及双相型外，新增上皮样型（epithelioid，ICD-O 编码为9042）。在孤立性纤维性肿瘤（solitary fibrous tumour，SFT）项下新版分出恶性孤立性纤维性肿瘤（malignant solitary fibrous tumour，MSFT），阐述了形态学特点及诊断标准。新增韧带样型纤维

表 1 WHO 胸膜肿瘤分类

Tab.1 WHO classifications of tumors of the pleura

病种	entities	ICD-O编码
间皮瘤	mesothelioma	
弥漫性恶性间皮瘤	diffuse malignant mesothelioma	
上皮样间皮瘤	epithelioid mesothelioma	9052/3
肉瘤样间皮瘤	sarcomatoid mesothelioma	9051/3
促结缔组织增生性间皮瘤	desmoplastic mesothelioma	9051/3
双相型间皮瘤	biphasic mesothelioma	9053/3
局限性恶性间皮瘤	localized malignant mesothelioma	
上皮样间皮瘤	epithelioid mesothelioma	9052/3
肉瘤样间皮瘤	sarcomatoid mesothelioma	9051/3
双相型间皮瘤	biphasic mesothelioma	9053/3
高分化乳头状间皮瘤	well differentiated papillary mesothelioma	9052/1[a]
腺瘤样瘤	adenomatoid tumour	9054/0
淋巴增生性病变	lymphoproliferative disorders	
原发性渗出性淋巴瘤	primary effusion lymphoma	9678/3
慢性炎症相关性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤▲	diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	9680/3
间叶性肿瘤	mesenchymal tumours	
上皮样血管内皮瘤	epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
血管肉瘤	angiosarcoma	9120/3
滑膜肉瘤	synovial sarcoma	9040/3
孤立性纤维性肿瘤	solitary fibrous tumour	8815/1
恶性孤立性纤维性肿瘤▲	malignant solitary fibrous tumour	8815/3
韧带样型纤维瘤病▲	desmoid-type fibromatosis	8821/1
钙化性纤维性肿瘤▲	calcifying fibrous tumors	8817/1
促结缔组织增生性圆形细胞肿瘤	desmoplastic small round cell tumour	8806/3

注：形态学代码来自肿瘤学国际疾病分类（ICD-O）编码。生物学行为编码：0 代表良性；1 代表不确定、交界性或生物学行为未定；2 代表原位癌/上皮内瘤变Ⅲ级；3 代表恶性。鉴于对一些疾病认识的变化，对先前的 WHO 肿瘤组织学分类进行了一些修订。a 代表新增 ICD-O 编码，由 IARC/WHO 委员会批准

瘤病（desmoid-type fibromatosis，DTF）。用钙化性纤维性肿瘤（calcifying fibrous tumors，CFT）代替旧版所称的“胸膜钙化瘤（calcifying tumors of the pleura，CTP）”。顾名思义，后者以形成砂砾体样钙化，局限于胸膜而不累及其下的肺实质为特点。

表 2 胸膜间皮瘤 TNM 分期

Tab.2 TNM Staging of pleural mesothelioma

T-原发性肿瘤		N-区域淋巴结	
TX	原发肿瘤不能被评估	NX	区域淋巴结不能被评估
T0	无原发肿瘤证据	N0	无区域淋巴结转移
T1	肿瘤累及同侧壁层胸膜，伴或不伴局灶性累及脏层胸膜	N1	转移到同侧支气管肺淋巴结和/或肺门淋巴结
T1a	肿瘤仅累及同侧壁层胸膜（纵隔胸膜、膈胸膜），尚未累及脏层胸膜	N2	转移到隆突下淋巴结和/或同侧内乳动脉旁淋巴结或纵隔淋巴结
		N3	转移到对侧纵隔淋巴结、内乳动脉旁淋巴结和/或肺门淋巴结和/或同侧或对侧锁骨上淋巴结或斜角肌淋巴结
T1b	肿瘤仅累及同侧壁层胸膜（纵隔胸膜、横膈胸膜）胸膜，伴局灶性累及脏层胸膜	M-远处肿瘤	
		M0	无远处转移
		M1	远处转移
T2	肿瘤累及任何一侧胸膜表面，伴至少下列 1 项： ●融合性脏层胸膜肿瘤（包括胸膜组织） ●浸润膈肌 ●浸润肺实质	1	分期组别
		Ⅰ期	T1 N0 M0
		Ⅱ期	T2 N0 M0
		Ⅲ期	T1 N1 M0
			T2 N1 M0
			T3 N0，N1 M0
T3[a]	肿瘤累及任何一侧胸膜表面，伴至少下列 1 项： ●浸润胸内筋膜 ●浸润纵隔内脂肪 ●孤立性肿瘤灶累及胸壁软组织 ●非透壁性累及心包	Ⅳ期	T4 任何 N M0
			任何 T N0，N1 M0
			任何 T 任何 N M1
T4[b]	肿瘤累及任何一侧胸膜表面，伴至少下列 1 项： ●弥漫性或多灶性累及胸壁软组织 ●累及任何肋骨 ●浸透膈肌达腹膜 ●浸润任何纵隔器官 ●直接扩散到对侧胸膜 ●浸润到脊柱内 ●扩展到心包表面内侧 ●心包积液细胞学检查呈阳性 ●累及心肌 ●累及臂丛神经		

注：a，T3 表明肿瘤局部进展，但尚有切除潜能；b：T4 表明肿瘤局部进展，技术上已无法切除

4 新增病种

与旧版一脉相承而又推陈出新，4 种疾病有的经独立或合并而来，有的名称未变，但内容有更新，成为新增病种，现分述如下。

4.1 DLBCL-CI

是一种发生于长期慢性炎症基础上的 EB 病毒相关性 B 细胞淋巴瘤，通常出现在体腔（最常见于胸腔）或其他密闭解剖部位，伴有限的血管化。病程从炎症首发到出现淋巴瘤往往超过 10 年，尤其与人工气胸及慢性结核有关，故旧版称为脓胸相关淋巴瘤（pyothorax associated lymphoma，PAL）。流行病学显示 DLBCL-CI 是一种侵袭性淋巴瘤，5 年生存率仅 20%~30%。男性多见，男女比率约 10:1。平均发病年龄 65 岁。细胞学以母细胞性淋巴样大细胞为主，细胞碎片和坏死/凋亡常见。组织学与其他部位的 DLBCL 一样，主要由中心母或免疫母细胞构成，核呈泡状，核仁明显，大片坏死及细胞凋亡均显著。尽管起源与慢性炎症环境有关，但肿瘤内部几乎看不到炎性反应。肿瘤细胞为成熟性 B 细胞表型，表达 CD20、CD19 及 CD79α。有时可向浆细胞样分化，MUM1 或 CD38 呈阳性，而 CD20 失表达。也可表达 CD30，但 CD15 常呈阴性。DLBCL-CI 至少表达 1 个畸变 T 细胞相关抗原（aberrant expression of T cell-associated antigens）如 CD2、CD7、CD4 和/或 CD7，但全 T 表型可缺失。与原发性渗出性淋巴瘤不同之处在于，后者肿瘤细胞仅见于胸腔积液，看不到具体肿块，且不表达 CD20 和 CD79α。EBER 呈阴性、血管中心性坏死和/或血管浸润可与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，非特殊类型（DLBCL，NOS）鉴别。

4.2 MSFT

SFT 主要以形成分支状血管及生物学行为不定为特点，可能起源于胸膜间皮下多潜能干细胞——CD34 阳性的树突状间质细胞，可向（肌）纤维母细胞、周细胞（pericyte）及血管内皮细胞等多向分化[8-9]。为中间型或交界性肿瘤，新版分出 MSFT，ICD-O 编码由 8815/1 变更为 8815/3[1]。其内可见经典型 SFT 区域，但 MSFT 的细胞更丰富，核分裂>4 个/mm^2，超过 95%的病例胞核可表达 STAT6，具有特征性[10-11]。与 England 等[12]提出的诊断标准略有不同，胸膜 MSFT 的细胞学非典型性不明显，坏死也不常见，但可出现去分化（dedifferentiated）[13-14]或形成杂交瘤（hybrid tumour），表现为低级别 SFT 区域突然移行或混合高级别间变成分，细胞密度和核分裂显著增加。去分化成分 CD34 常低表达或失表达，而 p53 呈过表达[15]。SFT 通常起源于脏层胸膜，突向胸腔，可多发。大体常呈纺锤形，大小不一，有的超过 10 cm，出血、坏死、囊性变及钙化均可出现。切面灰白色，实性，质硬，漩涡状。镜下肿瘤细胞疏密不均，交替分布，“无特点（patternless pattern）”即为其特点：组织结构复杂、细胞形态多样。密集区由温和而细长的梭形细胞构成；寡细胞区间质胶原纤维束玻璃样变性，呈瘢痕疙瘩

样、细条索状或粗绳索样(rope-like)，有时黏液样为主，有时以分支状或鹿角状(stag horn)薄壁血管为主，呈血管外皮细胞瘤(haemangiopericytoma，HPC)样排列，以至于长期以来，SFT 与 HPC 究竟同属一种疾病，为一种病变的不同阶段，还是两种独立病种(entity)，成为学术争论的焦点。例如，2 位著名软组织肿瘤病理学家 Weiss[16]与 Fletcher[17]的看法就不尽相同，Weiss 等[16]把 SFT 与 HPC 视为同一家族，归入血管周细胞肿瘤中论述；而 Fletcher 等[1,17]将多数 HPC 视为 SFT 的变异型，认为 HPC 仅代表一种以分支状鹿角样血管(branching stag horn varscular pattern)为特征的排列或生长方式，可见于多种肿瘤。正如“恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma，MFH)”改称“未分化多形性肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma，UPS)”、“尤因肉瘤(Ewing sarcoma，EWS)”代替“外周原始神经外胚层肿瘤(peripheral primitive neuroectodermal tumour，PNET)”一样，HPC 应是一种排除性诊断。目前鼻腔鼻窦型血管外皮瘤暂时保留外，其他部位的 HPC 已被 SFT 所取代。大约 10%的 SFT 可局部复发，5%~10%可发生转移，有的转移灶与原发肿瘤一样，形态也较温和，表明肿瘤形态学与生物学行为之间并无明显相关性，需对标本广泛取材，辅以免疫标记，综合判断。

4.3 DTF

是一种局部侵袭而不发生转移的肌纤维母细胞性肿瘤。典型者起源于深部软组织，常显示 CTNNB1 基因突变。肿块较大，位置深，常突入胸壁软组织，如同发生于腹壁者那样，有的呈息肉状，切面灰白色，小梁状，质硬而韧，边界不清，无坏死。镜下由形态单一的纤维母细胞/肌纤维母细胞构成，排列成束状，分布于胶原化的基质中，胞质淡染或嗜酸，核卵圆形或两头尖细，核分裂多少不定，一般罕见。血管分布不均，间质黏液样变少见。局灶或弥漫性表达 SMA/actin，但 desmin 及 CD34 呈阴性，约 75%的病例细胞核特征性地表达 β-catenin。DTF 的束状结构及 STAT6 呈阴性与 SFT 不同。核无异型、细胞学缺乏多形性及坏死有助于同其他类型的梭形细胞肉瘤鉴别。20%~25%的病例可因切缘阳性而致局部复发。

4.4 CFT

是一种发生于脏层胸膜罕见的良性肿瘤，由细胞稀少胶原化的纤维组织伴慢性炎及砂砾体样和/或营养不良性钙化组成。1988 年由 Rosenthal 和 Abdul-Karim[18]首先报道，当时称之为伴砂砾体的儿童纤维性肿瘤。1993 年 Fetsch 等[19]将其更名为钙化性纤维性假瘤，这两个名称被新版作为同义词保留下来。CTF 可呈多发性[20-21]，主要发生于女性胸膜，平均 23~54 岁(中位年龄 39 岁)，而胸外常见于儿童及青少年。多发性(播散性)好发于亚洲人。大体上边界清楚，但无包膜，实性，质硬，切面砂砾感。平均大小 5.0 cm(1.5~12.5 cm)。镜下肿瘤组织可陷入周围临近结构，病变弥漫性玻璃样变性，细胞稀少，显著的胶原化间质中由形态温和的纤维母细胞构成，散在淋巴浆细胞浸润，伴数量多变的营养不良性或砂粒体样钙化。病变细胞通常表达 CD34，而不表达 β-catenin 及 ALK1。形态上与束状排列、细胞丰富的炎性肌纤维母细胞瘤有重叠，可能为其晚期硬化阶段[22]，并与 IgG4 相关性疾病有关[23-24]，但CFT 的细胞更稀疏，排列无序，伴有分支状血管，而炎性肌纤维母细胞瘤一般细胞丰富，缺少砂粒体样钙化。CTF 与高分化乳头状间皮瘤、SFT 及 DTF 的 ICD-O 编码一样，均为 1，表明其生物学行为潜在恶性或低度恶性。至少 10%~15%的病例可局部复发，有的甚至是多次复发，但无破坏及转移潜能。

5 一些易混淆疾病的诊断问题

不论是原发，还是继发，胸膜肿瘤或多或少表现为胸腔积液。渗出液中一些良性间皮细胞可呈恶性细胞学特征，如数量增多、多形性显著及核分裂增加，称为不典型间皮增生，易与恶性间皮瘤混淆，二者主要鉴别点详见表 3，关键在于有无间质浸润。壁层胸膜外存在一个以脂肪为主的疏松结缔组织间隙，在 CT 或 MRI 上表现为小于 2 mm 的胸膜外脂肪(extrapleural fat，EPF)线状影，影像学有助于了解 EPF 的空间分布，对区分病变位于肺内、胸膜及胸膜外胸壁，判断周围型肺癌对胸壁的侵犯、胸膜肿瘤的良恶性具有一定的提示作用[25-26]。而免疫组化检查可区别其良恶性。反应性增生的间皮细胞一般不表达 EMA 及 p53，但可表达 desmin，而恶性间皮瘤除了表达 EMA、p53 外，还常表达 GLUT-1(glucose transporter 1)和 IMP3(insulin-like growth factor Ⅱ messenger RNA-binding protein 3)[27-29]，一般不表达 desmin。约 80%胸膜间皮瘤有 p16/CDKN2A 的纯合性缺失[30-31]，而与良性间皮增生不同。

恶性间皮瘤的病理诊断应具体到表 1 所示的 4 种类型(types)，根据肿瘤细胞的形态特征和生长方式，将上皮型分为许多组织学变异型或亚型(varitites/subtypes)，如蜕膜样、印戒细胞型等，认识这些亚型有助于鉴别诊断。肉瘤样间皮瘤的肿瘤细胞异型性明显，不仅可见瘤巨细胞及席纹状(storiform)结构，还可呈现骨等异源性分化。免疫标记有助于与其他常见梭形细胞肿瘤鉴别，详见表 4。一般促结缔组织增生性间皮瘤形成多发性膨胀性结节，但浸润间质深层，细胞排列紊乱，无方向性，缺乏带状分布，常形成特征性的 storiform 及 bland 坏死(缺血性坏死，无明显炎性反应及细胞碎片)，而与纤维性胸膜炎形成的纤维板不同。诊断双相型间皮瘤不仅需要上皮样和肉瘤样两种成分所占比例至少 10%，还要与双相型滑膜肉瘤(synovial sarcoma，SS)相鉴别。后者常发生于年轻人，与 MM 相比，多呈局限性，可有假包膜，镜下梭形细胞形态单一，密集而重叠，相互交织呈束状，胞质少，核锥形，普遍蓝染，小而致密，核仁不明显。而双相型的上皮样细胞呈弥漫性生长，呈巢状或簇状，胞质略丰富，粉染。具有特征性染色体易位 t(X;18)(p11;q11)及其导致的 SS18-SSX 基因融合，有助于确诊。

表 3 非典型间皮增生与恶性间皮瘤比较

Tab.3 Atypical mesothelial proliferation versus malignant mesothelioma

组织学特点	非典型间皮增生	恶性间皮瘤
主要标准		
间质浸润	无	有（越深越易确定）
细胞丰富	局限于胸膜表面	密集，伴间质反应
乳头	简单，内衬单层上皮	复杂，细胞分层
生长方式	表面生长	膨胀性结节，层次复杂，缺乏器官样结构
分带现象	越靠近胸壁细胞越稀疏	无分带过程，越远离胸腔积液细胞越丰富
血管形成	毛细血管垂直于胸膜表面	杂乱无章，无规则
次要标准		
细胞非典型	局限于腺腔积液机化区	可出现于任何区域，细胞相对单一，形态温和，具有迷惑性
坏死	罕见（胸膜渗出液中可出现）	肿瘤坏死区常为恶性表现

表 4 肉瘤样恶性间皮瘤与其他类似肿瘤鉴别点

Tab.4 Sarcomatoid mesothelioma versus its mimics

肉瘤样恶性间皮瘤	肉瘤样癌	单形性滑膜肉瘤	孤立性纤维性肿瘤	血管肉瘤
CK阳性；低表达间皮标记物	CK阳性；TTF1 或 p63/p40 可阳性；癌标记物阳性	CK通常弱阳或灶阳	CK常阴阳，偶灶阳 CD34阳性；STAT6 阳性；Bcl-2 阳性；	一般 CK 常阴阳；可弱阳或灶阳，很少强阳性；表达CD31、CD34、ERG 及 Fli-1

弥漫性恶性间皮瘤罕见，约占 1%，早期表现为发生于壁层胸膜的小结节，其后沿胸膜表面生长，多数病例引起胸腔积液，故简便而实用的穿刺细胞学检查或“液态活检”[32-33]非常必要，但敏感性仅为 32%~76%，通过制作细胞蜡块并辅以免疫组化验查，可提高检出率。镜下弥漫性恶性间皮瘤的组织碎片或细胞簇较大，常多于 50 个细胞，重叠排列（cell-within-cell arrangements），球状边缘光滑，轮廓呈浆果样（berry-like）或扇贝样（scalloped），有时细胞间开窗[34]或形成筛孔。肿瘤细胞比反应性间皮细胞大，胞质更丰富、粉染，核大，居中，核仁明显，此种大红细胞很具特点。而胸膜转移性腺癌占 7%~15%。细胞大小不一，细胞间重叠较少，排列松散，细胞簇边缘平滑，无浆果样轮廓，有时可见沙粒体，核偏位，异型性显著。免疫组化有助于鉴别，除 CK 外，IMIG 建议至少 2 种间皮标志物（calretinin、CK5/6、WT-1、D2-40）[3-5,34]应相互补充、联合应用。表 5 列举了上皮样恶性间皮瘤与转移癌的免疫表型鉴别点。

有时渗出性胸膜炎机化在纤维结缔组织中出现人为假象——脂肪样空泡腔隙，不可误认为脂肪浸润。上皮样恶性间皮瘤中组织学变异型印戒细胞型，可表现为胞质富含黏液或脂质空泡，核偏位，状如印戒，不可误认为转移性癌。尽管罕见，了解这些基础知识，有利于拓宽思路，防止误诊。

胸膜上皮样血管内皮瘤（epithelioid haemangioendothelioma，EH）旧版定义为一种低至中级别血管肿瘤，由短索状和巢状上皮样内皮细胞构成，间质为黏液透明性基质。肿瘤因其上皮样特征、有境界清楚的胞质内空泡、在小泡内和血管内生长，以及中央透明坏死而与其他肿瘤有别。高级别上皮样血管肿瘤称为上皮样血管肉瘤。新版有变：是一种通常以

表 5 上皮样恶性间皮瘤与转移癌免疫组化比较(%)

Tab.5 Epithelioid mesothelioma versus matastatic cancers with IHC(%)

间皮标记物	敏感性	特异性与肺腺癌[a]/恶性间皮瘤[b]相比
标记物[a]		
Calretinin	>90	90~95
CK5/6	75~100	80~90
WT1	70~95	≈100
D2-40	90~100	85
腺癌（上皮性标记物阳性率）[b]		
MOC31	95~100	85~98
BerEP4	95~100	74~87
BG8(Lewis Y)	90~100	93~97
B72.3	25~85	>95
CEA(单克隆)	80~100	>95
器官特异性-肺[b]		
TTF1	≈80	高
Napsin A	≈80	高
器官特异性-乳腺[b]		
ER	阴性(-，不可用)	阴性(-)
PR	阴性(-)	阴性(-)
GCDFP-15	30~40	高
mammaglobin	50~85	高
器官特异性-肾[b]		
PAX8	70~100	未知
PAX2	80	未知
RCC	达 80	70~90
CD15(LeuM1)	60[a]	高

注：a，表示与肺腺癌相比，可随亚型而变化；b：与恶性间皮瘤相比

血管为中心，由索状上皮样细胞构成、大多数病例以WWTR1-CAMTA1 融合基因为特征的恶性内皮细胞肿瘤[35]。与软组织同名肿瘤一样，胸膜 EH 的 ICD-O 编码由 1 变成 3，表明为恶性，生存率常低于 1 年。与其他部位好发于女性不同，胸膜 EH 更多见于男性。镜下由条索状、小巢上皮样内皮细胞构成。胞质嗜酸性，毛玻璃状，卵圆形空泡状核，形态相对一致。常见胞质内空泡（管腔）。肿瘤呈浸润性生长，在黏液玻璃样变基质基础上分布。当 1/3 的病例表达 CK，细胞更大，胞质更明显，泡状核不规则，不仅表达 CK，而且呈片层状排列时，称上皮样血管肉瘤。

6 存在的问题

腺瘤样瘤是所有胸膜肿瘤中唯一的良性肿瘤，虽然也被证实为间皮起源，但将其置于间皮瘤（mesothelioma）项下，显然有待商榷，因为严格来讲，间皮瘤至少是中间型/交界性，建议用间皮性肿瘤（mesothelial tumours）代替。胸膜腺瘤样瘤常偶然发现。大体实性，白色结节状，直径 0.5~2.5 cm，形态与其他部位的同名肿瘤相同，镜下由扁平或立方细胞构成多发性不规则腺样或微囊性间隙构成，伴有纤维性间质，间隙含有嗜酸性物。肿瘤细胞具有空泛的嗜酸性胞质，有时可见空泡，核形态温和。不仅免疫表型与上皮样恶性间皮瘤相似，部分视野也可显示相似的形态结构，关键鉴别点在于前者是局限性孤立性病变，而后者常沿胸膜扩散，累及其下间质，缺乏腺瘤样区域[36]。

众所周知，小圆细胞肿瘤正如名称所表述的那样，由小而圆、形态几乎一致而组织发生及免疫表型截然不同的一组高级别恶性肿瘤组成。尽管有时细胞可以呈中等大小甚至更大，但关键词“小（small）”即为其特点。奇怪的是新旧版均在正式名称中称促结缔组织增生性圆形细胞肿瘤，省略了小字，而又在其定义中出现（详见新版 180 页），应保持称呼连贯性和统一。

新版与美国病理人协会（The College of American Pathologists，CAP）的《胸腺恶性肿瘤标本检查指南》[37]有所不同，前者侧重临床，后者突出病理，相关内容应相互补充，以利达成广泛的共识。

参 考 文 献

[1] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. 4th ed.Lyon: IARC Press, 2015: 153-181.

[2] Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. WHO classification of pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. 3rd ed.Lyon: IARC Press, 2004: 125-144.

[3] Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(5): 647-667.

[4] Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed -type malignant mesothelioma: a secondary publication[J]. Cytopathology, 2015, 26(3): 142-156.

[5] Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma: complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology[J]. Diagn Cytopathol, 2015, 43(7): 563-576.

[6] Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME. Pleural neoplastic pathology[J]. Respir Med, 2015, 109(8): 931-943.

[7] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 990-1003.

[8] Gengler C, Guillou L. Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma: evolution of a concept[J]. Histopathology, 2006, 48(1): 63-74.

[9] Demicco EG, Park MS, Araujo DM, et al. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model[J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1298-1306.

[10] Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(4): 552-559.

[11] Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, Hara K, et al. Distinct clinicopathological features of NAB2-STAT6 fusion gene variants in solitary fibrous tumor with emphasis on the acquisition of highly malignant potential[J]. Hum Pathol, 2015, 46(3): 347-356.

[12] England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1989, 13(8): 640-658.

[13] Yamada Y, Kohashi K, Bekki H, et al. Malignant solitary fibrous tumor with high-grade nuclear atypia: an alternate entity for the undetermined tumor group[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(2): 117-124.

[14] Mosquera JM, Fletcher CD. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors: a study of 8 cases with a discrete anaplastic component—is this dedifferentiated SFT?[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(9): 1314-1321.

[15] Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, et al. Pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 88 cases confirming the prognostic value of de Perrot staging system and p53 expression, and evaluating the role of c-kit, BRAF, PDGFRs (alpha/beta), c-met, and EGFR[J]. Am J Surg Pathol,

2008,32(11):1627-1642.

[16] Weiss SW,Goldblum JR. Soft tissue tumors[M]. 5th ed.St Louis: Mosby Elsevier Press,2008:751-768.

[17] Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours:an update based on the new WHO classification[J]. Histopathology,2006, 48(1):3-12.

[18] Rosenthal NS,Abdul-Karim FW. Childhood fibrous tumor with psammoma bodies.Clinicopathologic features in two cases[J].Arch Pathol Lab Med,1988,112(8):798-800.

[19] Fetsch JF,Montgomery EA,Meis JM. Calcifying fibrous pseudotumor[J]. Am J Surg Pathol,1993,17(5):502-508.

[20] Ishida M,Okabe H. Disseminated calcifying tumor of the pleura [J]. Pathol Int,2013,63(6):333-335.

[21] Azam F,Chatterjee M,Kelly S,et al. Multifocal calcifying fibrous tumor at six sites in one patient:a case report[J]. World J Surg Oncol, 2014,12(1):235.

[22] Hill KA,Gonzalez-Crussi F,Chou PM. Calcifying fibrous pseudotumor versus inflammatory myofibroblastic tumor:a histological and immunohistochemical comparison[J]. Mod Pathol,2001,14(8):784-790.

[23] Larson BK,Balzer B,Goldwasser J,et al. Calcifying fibrous tumor: an unrecognized IgG4—related disease?[J]. APMIS,2015,123(1):72-76.

[24] Kuo TT,Chen TC,Lee LY. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen(SANT):clinicopathological study of 10 cases with or without abdominal disseminated calcifying fibrous tumors,and the presence of a significant number of IgG4+ plasma cells[J]. Pathol Int, 2009,59(12):844-850.

[25] Armato SG,Labby ZE,Coolen J,et al. Imaging in pleural mesothelioma:a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group[J]. Lung Cancer,2013,82(2):190-196.

[26] Frauenfelder T,Kestenholz P,Hunziker R,et al. Use of computed tomography and positron emission tomography/computed tomography for staging of local extent in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. J Comput Assist Tomogr,2015,39(2):160-165.

[27] Lee AF,Gown AM,Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations[J]. Am J Surg Pathol,2013,37(3):421-426.

[28] Minato H,Kurose N,Fukushima M,et al. Comparative immunohistochemical analysis of IMP3,GLUT1,EMA,CD146,and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells [J]. Am J Clin Pathol,2014,141(1):85-93.

[29] Chang S,Oh MH,Ji SY,et al. Practical utility of insulin-like growth factor Ⅱ mRNA-binding protein 3,glucose transporter 1,and epithelial membrane antigen for distinguishing malignant mesotheliomas from benign mesothelial proliferations[J]. Pathol Int,2014,64(12):607-612.

[30] Henderson DW,Reid G,Kao SC,et al. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma:Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies,immunohistochemistry,discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia,and biomarkers[J]. J Clin Pathol, 2013,66(10):847-853.

[31] Wu D,Hiroshima K,Matsumoto S,et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis[J]. Am J Clin Pathol,2013,139(1):39-46.

[32] Plaks V,Koopman CD,Werb Z. Cancer. Circulating tumor cells [J]. Science,2013,341(6151):1186-1188.

[33] Morimoto A,Ito A,Hashimoto K,et al. New diagnostic technique for rapid fluorescence immunocytochemical staining of adenocarcinoma and mesothelial cells using liquid-based cytology[J]. Acta Cytol,2014, 58(5):461-468.

[34] Hjerpe A,Dobra K. Comments on the recently published "Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-typemalignant mesothelioma"[J]. Cancer Cytopathol,2015,123(8):449-453.

[35] Anderson T,Zhang L,Hameed M,et al. Thoracic epithelioid malignant vascular tumors:a clinicopathologic study of 52 cases with emphasis on pathologic grading and molecular studies of WWTR1-CAMTA1 fusions[J]. Am J Surg Pathol,2015,39(1):132-139.

[36] Weissferdt A,Kalhor N,Suster S. Malignant mesothelioma with prominent adenomatoid features:a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases[J]. Ann Diagn Pathol,2011,15(1):25-29.

[37] Butnor KJ,Beasley MB,Cagle PT,et al. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant pleural mesothelioma [M]. The College of American Pathologists(CAP),2009:1-11.

（责任编辑：冉明会）