

第八次全国妇产科学病理学术会议 暨妇产科学病理医师高级培训班 论文汇编



主办单位

中华医学会妇产科学分会病理学组

组长单位

中国人民解放军总医院

承办和协办单位

浙江省医学会

浙江大学医学院妇产科医院

2005年10月杭州

会议和培训班筹备组

陈乐真	周郁鹤
沈丹华	陈晓端
冯少林	徐 健
梁晓俐	刘爱军
陈 薇	赵 鑫

目 录

专题报告

子宫内膜病理组织学诊断.....	陈乐真(1)
浆液性子宫内膜上皮内癌(一种早期子宫乳头状浆液性癌)	
病因、病理和临床治疗的新进展.....	郑文新(5)
子宫平滑肌肿瘤的诊断标准.....	回允中(7)
子宫颈病理学.....	周先容(12)
宫颈上皮内病变的诊断和鉴别诊断.....	曾仁海(16)
卵巢常见上皮性交界性肿瘤.....	郭丽娜(18)
卵巢肿瘤 WHO 组织学分类及病理诊断进展.....	陈晓端(22)
卵巢上皮性肿瘤病理诊断中常见的问题.....	姜彦多(34)
绒毛发育与母胎免疫.....	刘伯宁(42)
中间滋养细胞肿瘤及瘤样病变.....	沈丹华等(44)
女性生殖系统黑色病损的临床病理分析.....	姚先莹等(49)
553 例子官内膜疾病会诊结果的分析.....	杨开选等(56)
免疫组化标记物在妇科病理学中的应用.....	张雅贤(62)
子宫颈鳞状上皮细胞癌前病变的发展机理: 对子宫颈癌筛查手段的指导意义.....	JianYu Rao(63)
阴道恶性肿瘤病理诊断进展.....	范娜娣(65)

大会报告

局部晚期宫颈癌新辅助化疗价值的评价.....	程晓东等(75)
宫颈癌及癌前病变中人乳头瘤病毒感染原位检测与分析.....	董颖(79)
原发宫颈绒癌的诊断及治疗.....	韩劲松等(81)
宫颈癌及上皮内瘤变人乳头瘤病毒基因型的检测.....	洪蝶等(84)
不同宫颈活检方法对宫颈癌前病变诊断价值的探讨.....	江梅珍等(89)
整合素连接激酶在宫颈上皮内瘤变及鳞癌组织中的表达及其意义.....	姜彦多等(92)
TCT 制片后细胞分布特征及其在细胞学诊断中的应用.....	赖炜玲等(95)
妇科细胞学新技术的临床应用.....	赖炜玲等(96)
子宫颈鳞状上皮轻度非典型增生的 HPV 原位杂交检测.....	庞淑洁等(98)
AutoPrep 液基细胞学检查对子宫颈病变的诊断价值.....	商建峰(100)
宫颈病变与 HPV-DNA 量的关系研究.....	陶雯琪(102)
HR-HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用价值.....	王彤等(105)
新柏氏液基细胞学检查在宫颈病变中的应用.....	王彬等(106)

关于宫颈原发侵蚀葡萄胎诊断的探讨·····	王丽娜等(108)
CD44v6 与血管内皮生长因子在子宫颈鳞癌中的表达及其意义·····	熊正文等(110)
CD ₃₁ 、CD ₃₄ 和 Fv 在宫颈癌中的表达差异及其意义·····	熊正文等(114)
CD44v6、EGFR 在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达与意义·····	于晓红等(117)
65 例早期宫颈癌耐药基因与临床预后关系的初步探讨·····	张凡等(120)
宫颈小细胞癌临床病理研究·····	张哉根等(127)
宫颈 Thinprep 液基薄层细胞学检测结果及临床分析·····	钟守军等(129)
慢性宫颈炎伴淋巴组织反应性增生·····	周木秀等(133)
上皮样滋养细胞肿瘤一例·····	房广英等(135)
年轻妇女子宫内膜癌临床病理特征·····	邓云特等(137)
不孕症子宫内膜异位卵巢的病理学特征·····	蒋汉琼(139)
低度恶性子宫内膜间质肉瘤一例·····	李娟(141)
低度恶性子宫内膜间质肉瘤诊断体会·····	李培峰等(142)
绝经后子宫出血 343 例临床病理分析·····	李瑞兴等(145)
提高对子宫交界性平滑肌肿瘤的认识·····	罗彦英(147)
α -平滑肌肌动蛋白在盆腔子宫内膜异位症中的表达·····	马宏等(151)
子宫静脉内平滑肌瘤病临床病理学观察及其生物学行为的评价·····	宁燕等(154)
伴平滑肌特征的子宫内膜间质肿瘤 4 例及文献复习·····	宋林红等(158)
肠系膜低度恶性子宫内膜间质肉瘤一例·····	王进等(161)
子宫内膜非典型增生与 I 期高分化子宫内膜样癌的形态学鉴别诊断研究·····	王军梅等(163)
ezrin 和 TGF- β 受体在子宫内膜癌组织中的表达及其意义·····	吴琼燕等(167)
米非司酮对子宫内膜异位症大鼠 Survivin 表达的作用影响·····	徐慧等(172)
子宫内膜异位症的病因探讨及文献复习·····	杨平生等(176)
子宫平滑肌瘤合并卵巢性索样肿瘤及文献复习·····	于东红等(177)
子宫颈绒毛状腺性肿瘤 1 例及文献复习·····	湛丽等(179)
基质金属蛋白酶及其抑制剂在子宫内膜异位症中的表达·····	周红辉等(181)
细胞间粘附分子-1 在子宫内膜异位症的表达及意义·····	徐兰枝等(181)
超声检查对子宫内膜异位症的诊断价值·····	李卫平等(182)
细胞间粘附分子-1 在子宫内膜异位症患者位内膜组织中表达的研究·····	徐兰枝等(183)
血管内皮生长因子受体 KDRmRNA 和 flt-1mRNA 与子宫内膜异位症的相关性·····	尼玛卓玛等(183)
子宫内膜癌中 PDCD5、PTEN、p53 的表达及临床病理学研究·····	付静(184)
卵巢硬化性间质瘤 32 例临床病理分析·····	陈乐真(185)
卵巢交界性肿瘤病理学分析·····	刘爱军等(186)

372 例卵巢肿瘤冰冻切片病理诊断·····	鲍永仪 (187)
儿童卵巢畸胎瘤临床病理分析·····	徐炼等 (188)
可能 Wolffian 管起源的女性附件肿瘤的病理特点—附两例报告·····	张廷国等 (190)
P27 和 CD44V6 在卵巢癌的表达及其诊断价值·····	张芸等 (192)
卵巢上皮性肿瘤神经内分泌细胞及其增殖与凋亡状况的研究·····	蒋立艳 (194)
P-gp、GST- π 在卵巢癌中的表达及意义·····	李惠 (197)
卵巢甲状腺肿临床病理分析·····	杨平生等 (200)
妊娠期卵巢间质细胞瘤一例及文献复习·····	陈东等 (201)
卵巢原发非妊娠性绒癌 1 例·····	胡世昌 (203)
卵巢囊性畸胎瘤合并其他类型卵巢肿瘤附一例报道·····	杨文伟等 (203)
性腺外卵黄囊瘤 2 例报道及文献复习·····	邓再兴等 (205)
原发性输卵管恶性肿瘤 19 例报告·····	马安民等 (207)
输卵管移行细胞癌一例·····	高杰 (210)
卵巢上皮性肿瘤临床病理分析·····	高超 (210)
阴道镜直视下活检诊断宫颈上皮内瘤变准确性的评价·····	吕卫国等 (211)
阴道一直肠膈子宫内膜异位症恶变合并子宫内膜癌 IA 期一例分析·····	陆惠娟等 (215)
外阴角化棘皮瘤样鳞形细胞癌 1 例报道及文献复习·····	张慧娟等 (216)
超声诊断先天性阴道斜隔 1 例·····	潘子月 (220)
鲍温样丘疹病 39 例临床病理分析·····	杨惠英等 (221)
葡萄胎绒毛组织 VEGF 及 bFGF 表达与血管缺失·····	冯苗等 (223)
羊水栓塞的病理诊断应用—附 8 例病例报告·····	陈晓端 (226)
胎盘病理变化与产科相关因素关系研究进展·····	于荣等 (228)
中央滋养细胞疾患—附 2 个病例·····	郭东辉 (231)
子宫颈上皮一些问题的进展与讨论·····	郭东辉 (232)
子宫胎盘部位滋养细胞肿瘤临床病理分析·····	吴建琪等 (234)
胎盘部位滋养细胞肿瘤 (附 6 例报道) ·····	曲玉清等 (237)
染色体异常胎儿的畸形病理特征的研究·····	石慧娟 (240)
单脐动脉 13 例的临床病理分析 ·····	王忠英等 (243)
108 例围生儿尸检结果分析及其胎盘病理形态学观察·····	刘晖 (246)
乳腺癌肉瘤二例·····	胡建兵等 (252)
直肠肛管恶性黑色素瘤病理诊断分析报告·····	刘自光 (252)
子宫内膜癌的免疫组化应用与意义·····	笪冀平 (254)
病例讨论 ·····	(257)~(269)

子宫内膜病理组织学诊断

陈乐真

中国人民解放军总医院病理科

北京 100853

✕ 在日常活检工作中，内膜刮宫标本或宫腔镜内膜活检的病例数量较多，影响准确诊断的因素较多，包括临床医师提供的病史是否充分？刮宫内膜组织是否有足够的量，刮宫的时间选择是否得当？病理医师的取材选择是否合适？基础知识如何？为了提高认识水平，对于刮宫的少量组织进行分析判断与子宫的切除标本进行对照观察；同时，临床医师不断提高病理学知识，理解病理报告的内容，临床与病理紧密结合，才能作为制定治疗方案的可靠依据。

一、诊刮的指征和组织学观察

（一）内膜诊刮有以下指征

1. 决定子宫不正常出血的原因。
2. 估价内膜对激素的反应状况，特别是在应用激素疗法，包括绝经期妇女的激素替代疗法。
3. 不孕妇女诊刮确定是否有排卵或其他器质性病变。
4. 估价妊娠情况，是否自然流产，是否需要中止妊娠。
5. 宫颈阴道刮片中见有不典型细胞。

（二）内膜活检诊断必须注意以下几点

1. 月经周期如何？上次月经时间，临床医生为了诊断，必需选择适当的时间刮宫（表1）。

表1 具有指导意义的刮宫时间

临床诊断	最适当的刮宫时间
怀疑由黄体功能不足或无排卵周期引起的不孕	在经即将开始或刚刚开始时
月经稀少	
月经过少	在月经即将开始时或月经开始后的第3~5天
疑有不规则脱卸的月经过多	根据临床出血史，在月经开始后的第5~10天
闭经（须除外妊娠）	短期内重复子宫内膜活检
不规则出血	最好即刻刮宫

2. 患者的年龄，同样组织学改变，不同年龄可能有不同解释。同时需要了解患者是否服用过一些激素类药物（包括避孕药）。

3. 注意分清内膜层次：刮宫标本较破碎，不像子宫切除标本，子宫内膜分层清楚，内膜分为功能层（包括致密层和海绵层）和基底层。在刮宫标本中必需首先分清楚层次，因为基底层的内膜腺体无明显周期改变，无分泌相反应，不能以此来确诊有无排卵。

基底层的组织学特点是：①腺体呈管状，腺上皮为柱状，胞浆不透亮。②间质致密，似增殖期内膜。③含多量厚壁血管（基底动脉）。

选择表面被以正常上皮组织进行观察更有利于诊断。

4. 要注意子宫内膜特点：内膜组织与身体其他器官的组织不同，内膜本身不具有固定的组织像，而是受内分泌器官、特别是卵巢功能的直接影响。以及不同的年龄变化具有不同的组织像。

（1）内膜的周期性变化：主要受卵巢雌激素和孕激素的影响，自月经的第1天到下次月经来潮开始称为一周期，通常是28天，排卵前，内膜受雌激素的影响，为增生期内膜，排卵后，除雌激

素外还受孕激素的影响为分泌期内膜，在生育期年龄妇女，周而复始的周期性改变。

(2) 内膜不同年龄性变化：不同年龄段具有不同的内膜组织像。因此，临床医生必须在申请单的首页就要把年龄，月经史填写清楚，否则很难作病理诊断，这和其他部位的活检组织学诊断明显的不同。

(3) 对于内分泌的特殊的敏感性：一般认为子宫内膜的组织学改变反映着卵巢功能状态。临床上利用这一特点作诊断性刮宫，但是，在分析两者之间的关系时需要具体情况灵活的分析。譬如卵巢功能受其他内分泌器官（包括垂体、肾上腺等）的影响，这些器官的疾病也会影响着内膜组织学变化，此外，血中激素的水平直接影响内膜组织像，在功能与形态学变化之间不一定完全平行关系。

(4) 有很强的再生能力，内膜周期性脱落，经期 4~5 天后，由内膜基底再生新内膜，很快复盖内膜全层，形成静止期内膜，此期时间很短，很快转变为早期增殖期内膜。

二、良性与恶性病变容易混淆的几种情况

(一) 上皮细胞胞浆改变 (epithelial cytoplasmic change)

明显的鳞化，嗜酸性变，特别是在诊刮标本中组织破碎，容易误诊。这种改变发生在多种情况，包括：内膜息肉、增生、炎症和非特异性腺体与间质的破碎以及癌。

在判断癌中伴有鳞化或嗜酸性变时必须是癌的诊断很明确，而一些模棱两可的病例，则需要建议临床再次取材。

(二) 不典型息肉样腺肌瘤

容易误诊为癌的原因：①腺上皮有异型性；②刮宫标本中有平滑肌组织，有可能误为癌组织浸润于肌层。

(三) 妊娠的反应

有类型鞋钉样细胞，胞浆透亮的改变，容易误为透明细胞癌。

(四) 组织的人为假象

组织的人为假象，如污染和坏死等。误诊原因如下。

1. 腺体扭曲和拥挤。

2. 增殖晚期和分泌期的腺体弯曲，在切片时由于斜切组织，可能形成腺体套腺体的人为假象。

3. 临床上有时采用分段刮宫，临床医生刮宫时送检颈管内膜组织而镜下组织像为内膜组织有时宫颈内膜不典型小腺体增生，使组织像很复杂，容易误诊为内膜癌。

4. 组织的人为假象的识别一般没有问题，因为这种假象多半是灶状，与正常内膜混合在一起。但是在月经期，组织的破碎较弥漫和广泛，假象的辨认较困难。鉴别要点：①首先要确认分泌期腺体改变，由于内膜腺体顶浆分泌，有的分泌好的腺体，胞浆较少，似为立方细胞，要参看腺腔的扩大与弯曲。②结合临床病史月经周期和患者年龄等。

5. 间质细胞的人为假象有可能误为腺癌，特别是间质细胞形态有印戒细胞的改变。

在黄体激素治疗后，间质细胞有可能呈印戒样细胞的聚集，但无核的异型性，免疫组化染色：CR (-)，粘液染色 (-)，Vim (+)。

6. “坏死”物质较多，不一定代表肿瘤性坏死，实际上反映了组织的破碎。在高分化腺癌坏死较少，而在低分化腺癌组织的图像很明确，核异型明显，不需要以坏死来帮助诊断。坏死见于良性病变，譬如，是桑椹状鳞化中心有坏死灶。伴有坏死的鳞化无诊断价值，属于良性病变。

三、子宫内膜增生，化生与癌

(一) 内膜增生的分类

(二) 内膜增生的形态学

单纯性和复杂性增生，伴有或不伴有不典型增生的形态学表现不同（表 2）。

表 2 单纯性和复杂性增生，伴有或不伴有不典型增生的形态学表现

	不伴有不典型增生		伴有不典型增生	
	细胞核	①假复层 ②雪茄形、境界清楚 ③染色质均匀分布 ④核仁小或不清楚 ⑤核分裂活跃、量不等	①复层极向消失 ②椭圆或不规则圆形 ③染色质粗，小泡状改变 ④核仁明显 ⑤核分裂活跃、量不等	
细胞学表现	胞浆	不等 常常无定形	嗜酸性变，弥漫或灶状	
腺体	①不规则，不同大小，有的腺体扩张 ②分枝、内陷和出芽 ③单纯性增生：不规则间隙在大量间质中 复杂性增生：间质减少，高度不规则外形		①不规则，不同大小，有的腺体扩张 ②分枝更复杂	
伴随表现	①息肉状生长 ②纤毛细胞 ③扩张腺体		①乳头状内陷入腺体，但不形成桥连 ②间质减少 ③纤毛细胞 ④鳞状化生	

(三) 不典型增生与癌

按其增生程度分为轻、中、重度。子宫内膜交界性病变系指高度不典型增生与高分化腺癌。内膜原位癌 EIC 的存在，意味着浆乳癌的前驱病变。EIN 不常用。高度不典型增生与癌的鉴别要点是判断内膜间质浸润主要的三项标准：

1. 腺体不规则浸润于玻璃样变性的间质（desmoplastic response）
2. 融合的腺体结构，间质消失有筛状结构
3. 广泛乳头结构

细胞学特征：核异型性明显，核分裂像活跃上皮细胞参差不齐呈复层或假复层，

(四) 上皮细胞胞浆改变（化生）（Epithelial cytoplasmic change）

有五种类型：

1. 鳞状细胞改变（Squamous changes）
 2. 纤毛细胞（ciliated cell changes）
 3. 嗜酸性变（eosinophilic changes）
 4. 粘液变（mucinous changes）
 5. 分泌性改变（透明细胞和鞋钉样细胞）（secretory changes; clear cell and hobnail cell）
- 这些改变发生在内膜增生，高分化内膜癌、损伤、息肉或炎症。

四、子宫内膜癌

(一) 子宫内膜癌的分类和分级

1. 子宫内膜癌(Endometrial carcinoma)分类（WHO）

(1) 内膜样腺癌 (Endometrioid adenocarcinoma)

- ①亚型伴鳞状分化 (Variant with squamous differentiation)
- ②绒毛腺样型 (Villoglandular variant)

- ③分泌型 (Secretory variant)
- ④纤毛细胞型 (Ciliated cell variant)
- (2) 粘液腺癌 (Mucinous adenocarcinoma)
- (3) 浆液性腺癌 (Serous adenocarcinoma)
- (4) 透明细胞腺癌 (Clear cell adenocarcinoma)
- (5) 混合细胞腺癌 (Mixed cell adenocarcinoma)
- (6) 鳞状细胞癌 (Squamous cell carcinoma)
- (7) 移行细胞癌 (Transitional cell carcinoma)
- (8) 小细胞癌 (Small cell carcinoma)
- (9) 未分化癌 (Undifferentiated carcinoma)
- (10) 其它 (Others)

2. 子宫内膜癌分级

核 级 (Nuclear grading)

形 态

- 1 级: 卵圆形核, 细染色质, 小核仁, 分裂象少
- 2 级: 形态表现介于 1 级与 2 级之间
- 3 级: 长椭圆形或多形性核, 粗染色质, 明显的核仁, 分裂象多

(二) 子宫内膜样癌与宫颈内膜腺癌的鉴别

刮宫标本来鉴别这两者是困难的, 而在临床上两者的治疗方案有不同。两者鉴别要点:

1. 宫颈内膜腺癌免疫组化染色 CEA(+).
2. 宫颈内膜腺癌中存在原位腺癌 (AIS)。

五、转移癌

转移至子宫内膜的肿瘤常见为卵巢、乳腺或胃肠道, 特别是结肠。偶见胃癌、胰腺癌。鉴别诊断需要结合临床病史免疫组化染色有助于鉴别 (表 3)。

表 3 子宫内膜转移癌的鉴别诊断

	结肠癌	内膜癌	乳腺癌
CR7	-	+	+
CR20	++	-	-
有内膜样癌的结构		Fluid protein-15	
		有助于诊断	

子宫内膜癌与卵巢癌的鉴别十分困难, 有的病例是二个部位均为原发肿瘤, 以下几点在鉴别诊断中可作参考。

1. 砂粒体, 子宫肿瘤除浆乳癌之外, 砂粒体少见, 而卵巢癌较多见。
2. 临床病史有附件包块
3. 在大量不典型增生的内膜中, 少量癌组织有移行关系, 原发癌常见。

液性子宫内膜上皮内癌（一种早期子宫乳头状浆液性癌）

病因、病理和临床治疗的新进展

郑文新 Peter E. Schwartz

耶鲁大学医学院 美国 NewHaven

子宫乳头状浆液性癌（Uterine papillary serous carcinoma, UPSC）是一种预后不良的凶险型子宫内膜癌。由于病因不清，医生和研究人员一直在尽力发现该病的前期病变以便通过早期发现来改善疾病的治疗。

子宫内膜上皮内癌（endometrial intraepithelial carcinoma, EIC）一词作为 UPSC 的“前期病变”最初由 Sherman 于 1992 年提出，并且在 1995 年由 Ambros 开始正式使用。几乎同时，Spiegel 将这种病变描述为子宫内膜原位癌（endometrial carcinoma in situ, ECIS）。EIC 或 ECIS 的定义是形态等同于 UPSC 的明显恶性的肿瘤细胞取代子宫内膜表面上皮或腺体，并且没有肌层和间质侵犯。EIC 和 ECIS 这种术语遭到质疑，我们主张使用子宫表层癌（uterine surface carcinoma, USC），因为这种假定的前期病变常伴有子宫外浆液性癌。虽然形态学上没有肌层侵犯，它的行为不同于上皮内癌或原位癌。基于相似的原因，Wheeler 提出另外一个名称微小子宫浆液性癌（minimal uterine serous carcinoma, MUSC，用于最大径小于 1cm 的非浸润性子官浆液性癌）。这种暂定的 UPSC 前期病变现今被 WHO 分类称为浆液性子宫内膜上皮内癌（Serous EIC）。这种命名会在生物行为和治疗方面引起混淆。本专著认为 Serous EIC 应被看作是 UPSC 的早期病变，并根据我们和他人的经验提供治疗指导。

Serous EIC 的行为与真正的上皮内癌相同吗？相当数量的 Serous EIC 或 1A 期 UPSC 同时伴有子宫外疾病且具有高复发率，均不支持它是一种上皮内癌（原位型 UPSC）。Wheeler 报道了 21 例没有肌层侵犯的 Serous EIC，其中 7 例伴有子宫外病变。Silva 和 Jenkins 报告了 16 例子官内膜息肉中的非浸润性 UPSC，10 例表现为临床 1A 期。其中 6 例发生腹腔内复发，4 例死于该病。Carcangiu 报道的 13 例 1A 期 UPSC，2 例在清扫术后 10 和 14 个月后死于腹腔内肿瘤复发。最近，Slomovitz 复习 32 例 1A 期 Serous EIC，在这 32 例没有子宫侵犯的病例，手术分期显示 13 例（40%）实质上是 III 期或 IV 期。至今尚不明确肿瘤的大小（以 1cm 为界）是否具有预后意义。

我们最近回顾了 9 例 Serous EIC（<1cm）和 8 例 1A 期 UPSC（≥1cm，没有肌层浸润）。所有 17 例均有包括网膜切除在内的手术分期。我们发现 9 例 Serous EIC 中，6 例（67%）具有子宫外病变，其中 3 例浆液性癌累及卵巢和网膜，1 例累及输卵管，1 例累及宫颈内粘膜，1 例腹腔冲洗液阳性。在 8 例 1A 期 UPSC，5 例（63%）具有子宫外病变，其中 1 例轻微累及卵巢，3 例广泛累及卵巢和网膜，1 例仅累及网膜。就子宫外受累而言，Serous EIC（<1cm）和非浸润性 UPSC 没有统计学差异。其他人的研究也发现非浸润性浆液性癌发生子宫外病变的机会和复发机会均很高。

Serous EIC 播散到子宫外的机制尚不清楚。有两种假说：经输卵管转移或同时性“区域效应，field effect”。这些假说可能并不绝对排斥。由于 Serous EIC 没有出现过远隔器官转移，所以不可能是血行播散，尽管 UPSC 侵犯肌层时可见广泛的淋巴管血管浸润。在分子水平，一些研究提示子宫外浆液性癌是 Serous EIC 的转移，其依据是同一病人子宫内外病变具有同一克隆的 p53 基因突变。如果子宫外病变确实是 Serous EIC 的转移灶，最可能是经输卵管转移。其证据是 Serous EIC 病例在输卵管中偶尔可见浆液性癌细胞沉积。从生物学角度来看，经输卵管转移比经肌壁或经淋巴管血管转移更容易到达腹腔。

Soslow 等的研究发现 CD44v6 表达在高级别子宫内膜癌,而在浆液性癌则丢失了这种细胞表面黏附分子。其他细胞表面黏附分子的改变,诸如 E-cadherin 和 β -catenin,可能与浆液性癌子宫外沉积有关。然而,在一项有关 BRCA 阳性妇女的原发腹膜癌研究发现,不同部位的肿瘤,包括 UPSC 显示为多克隆性。在一例 Serous EIC,卵巢浆液性腺纤维瘤中有原发癌。与 Serous EIC 和 UPSC 转移灶的单克隆性相比,有些证据显示腹膜浆液性癌可能是多位点独立发生的,提示是一种子宫外的多中心原发病变。基于我们的观察,子宫外病变可分为两类。一种是微小的显微镜下可见的病变,另一种是巨大的广泛的病变。能否将小的子宫外病变看作 Serous EIC 经输卵管转移,而将广泛的病变看作是独立原发癌尚无定论,这个课题正在研究中。

经过上述观察,有理由认为 Serous EIC 不是真正的上皮内癌,与其他部位的原位癌不同。在没有肌层浸润的情况下可以向外扩散,发生子宫外浆液性癌或癌变的几率很高(67%)。Serous EIC 是早期的 UPSC,因为二者的形态学和分子改变相似。UPSC 的肿瘤细胞不必很多,就可以具有侵袭性。

通常认为 UPSC 发生在萎缩或静止的子宫内膜。形态学显示 Serous EIC 具有无可争议的恶性特征,在完全良性的腺体和恶性腺体之间,似乎有些东西没有被发现。我们新近描述了一种病变,称为子宫内膜腺体异型增生(endometrial glandular dysplasia, EmGD),作为静止的良性腺体和 Serous EIC 之间的过渡类型。我们认为 EmGD 可能是 UPSC 发生过程中最早的形态学可识别的上皮内病变。将 EmGD 看作是 Serous EIC 和 UPSC 的前期病变是基于下列原因。首先,EmGD 和 Serous EIC 之间以及 Serous EIC 和 UPSC 之间常常有形态学过渡,而 EmGD 和 UPSC 之间没有直接过渡。第二,在 UPSC 病例,EmGD 常为多灶状,累及与肿瘤主体不相连的区域。相反,EmGD 与 Serous EIC 常有密切的联系。第三,除密切相连外,EmGD 的细胞学非典型性尚达不到 Serous EIC。第四,EmGD 的 p53 和 MIB-1 增生指数低于 Serous EIC 而高于静止的良性内膜。第五,EmGD 常显示多个染色体部位,尤其是 17p(TP53)和 1p 杂合性缺失。此外,在分子学对应研究中 EmGD 与 Serous EIC 或 UPSC 具有一致的杂合性缺失。

现在提出的 UPSC 的发生模型是静止内膜 — EmGD — Serous EIC — UPSC。根据这个模型,p53 肿瘤抑制基因的改变是一个早期事件,累及 EmGD、Serous EIC、UPSC。P53 免疫组化染色和 p53 突变分析有助于 UPSC 的早期发现。Serous EIC 常伴有子宫外病变,所以还算不上早期诊断。EmGD 与子宫外病变的关系,EmGD 发展成 Serous EIC 或 UPSC 的速度,以及其他分子学改变的研究正在进行中。

有些 Serous EIC 具有侵袭性行为,而另外一些却平静无碍,使得如何看待 Serous EIC 以及如何适当处理变得模糊不清。多数研究认为,经过仔细的分期若没有子宫外病变则预后好。相反,则预后差,即便子宫外病变很小。就病理学评估和临床治疗而言,没有一个标准的指引。我们现在采用下列方案来评估 Serous EIC 或可能是 Serous EIC 的标本:当刮宫中出现 Serous EIC 要连续切片,而在子宫切除术,要检查全部内膜(间隔为 3-5mm)。为确保发现子宫外病变,整个卵巢和输卵管都要检查(间隔 3mm)。如果没有可见的肿瘤结节,大网膜至少要取 10 块进行检查。所有淋巴结要仔细剖割进行显微镜检查。如果诊断 Serous EIC 存在疑问,要进行 p53(1801 和 DO7 两个克隆)和 Ki67 免疫组化染色。完整的手术分期包括子宫及双附件切除,盆腔和主动脉旁淋巴结清扫,网膜切除术,腹膜活检和盆腔冲洗。

现今,如果子宫切除标本中没有残留病变,对这种 IA 期 UPSC 或 EIC 病例我们进行过观察。在这种情况下,7 例没有进行进一步治疗的病人以及 3 例进行近距离放疗(其中 2 例还进行了化疗)的患者都没有复发。在 6 例子宫切除标本发现残留 UPSC 而进行放疗加化疗的病例,至今没有复发

(平均无病生存 52 个月, 22-65 个月)。在 7 例子宫切除标本发现残留 UPSC 而没有接受术后放化疗的患者, 2 例出现复发 (平均无病生存 26 个月, 6-80 个月)。此外, 7 例 IIIA 期病人都接受了化疗, 5 例接受了阴道顶端短距离照射的病人临床上无病存活 (平均无病生存 14 个月, 8~41 个月)。

我们现行的方法是对所有子宫切除发现残留病变的患者, 无论 Serous EIC 或 UPSC 是局限在子宫内膜还是伴有子宫外病变都要进行放化疗, 要系统性地给予 carboplatin 和 paclitaxel, 阴道断端放疗两次, 分别是在第二次化疗前后一星期各放疗一次。对子宫切除没有残留病变并且没有子宫外浆液性癌的患者, 不采用进一步的治疗。阴道端放疗仅仅是为了避免该部位复发。系统性化疗的给予是为了控制系统性疾病。

至于 EmGD, 目前我们还不知道它的临床相关性, 可能是良性, 可能是低度恶性, 也可能是高度恶性。有关它与 UPSC 的关系需要前瞻性研究。等这些资料齐全后, 我们将会知道 EmGD 是否就是 UPSC 真正的前期病变。

子宫平滑肌肿瘤的诊断标准

选自 WHO 蓝皮书 (WHO Blue Books, 2003)

回允中

北京大学人民医院病理科 北京 100044

✍ 近些年来有关子宫平滑肌肿瘤的病理学诊断问题取得了一些进展, 除了提出不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤这一概念之外, 有关平滑肌肉瘤的诊断标准也有了比较一致的看法。这里重点介绍 WHO 蓝皮书 (WHO Blue Books, 2003) 中子宫平滑肌肿瘤的诊断标准, 而且推荐另外两种子宫平滑肌肿瘤的诊断标准, 以供同道比较和参考。

我们应该承认这样一种事实, 即运用现有的手段不可能准确地预测所有子宫平滑肌肿瘤的生物行为。新的 WHO 分类废除了子宫平滑肌肿瘤传统的两分分类的方法, 转换成另外一种命名方法, 即将其简单地称为子宫平滑肌肿瘤, 再分为良性 (平滑肌瘤) 和恶性 (平滑肌肉瘤), 并且引入了不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤 (STUMP) 这一诊断, 应该说这是一个比较重大的进展。

子宫平滑肌肿瘤的 WHO 分类 (WHO blue books 2003)

定义: 子宫平滑肌肿瘤 (Smooth Muscle Tumors) 是由具有明确平滑肌分化的细胞组成的良性或恶性肿瘤。

子宫平滑肌肿瘤的 WHO 分类 (WHO blue books 2003):

- 平滑肌肉瘤, 非特异性 (Leiomyosarcoma, NOS)
 - 上皮样变型 (Epithelioid variant)
 - 黏液样变型 (Myxoid variant)
- 不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤 (Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP)
- 平滑肌瘤, 非特异性 (Leiomyoma, NOS)
- 平滑肌瘤, 组织学变型 (Leiomyoma, histological variants)
 - 富于细胞性平滑肌瘤 (Cellular leiomyoma)

上皮样平滑肌瘤 (Epithelioid leiomyoma)

黏液样平滑肌瘤 (Myxoid leiomyoma)

非典型性平滑肌瘤 (Atypical leiomyoma)

脂肪平滑肌瘤 (Lipoleiomyoma)

● 平滑肌瘤, 生长方式变型 (Leiomyoma, growth pattern variants)

弥漫性平滑肌瘤病 (Diffuse Leiomyomatosis)

静脉内平滑肌瘤病 (Intravenous leiomyomatosis)

良性转移性平滑肌瘤病 (Benign metastasizing leiomyoma)

子宫平滑肌肉瘤的诊断标准

1. 标准平滑肌分化 (Standard smooth muscle differentiation) 的平滑肌肉瘤

■ 组织学: 成束排列的雪茄形梭形细胞, 伴有少量到丰富的嗜酸性胞浆。平滑肌肉瘤的分级尚有争议, 而且也没有普遍被接受的分级方法。病理医师应该注明是否存在子宫外蔓延和 (或) 血管浸润, 以及肿瘤的最大径和核分裂指数。

■ 诊断平滑肌肉瘤的标准:

◆ 任何的凝固性肿瘤细胞坏死 (典型病例通常出现明显的肿瘤细胞坏死, 但是坏死不是诊断肉瘤的必备条件)。

◆ 在缺乏肿瘤细胞坏死的情况下, 诊断肉瘤需要有中到重度细胞非典型性和核分裂指数 (mitotic index, MI) $\geq 10\text{mf}/10\text{HPF}$ (MI 通常 $> 15\text{mf}/10\text{HPF}$)。当 MI $< 10\text{mf}/10\text{HPF}$ 时, 复发的可能性低 ($< 2\text{-}3\%$), 而且复发的进程缓慢, 这一组病例诊断为“非典型性平滑肌瘤伴有低度复发危险性” (Atypical leiomyoma with low risk of recurrence)。

■ 注释:

◆ 在缺乏凝固性肿瘤细胞坏死和明显的非典型性时, 高核分裂指数可以呈现良性临床经过。当 MI $> 15\text{mf}/10\text{HPF}$ 时, 可以诊断为“核分裂活跃的平滑肌瘤, 经验有限” (Mitotically active leiomyoma with limited experience)。

◆ 具有局灶性中到重度非典型性的平滑肌瘤也可以应用“平滑肌瘤, 经验有限” (Leiomyoma with limited experience) 这一诊断。

2. 上皮样分化 (Epithelioid differentiation) 的平滑肌肉瘤

■ 组织学: 细胞圆形, 核位于中心, 胞浆透明到嗜酸性。多数恶性上皮样平滑肌瘤为平滑肌母细胞瘤型, 胞浆完全透明的诊断为“透明细胞”平滑肌瘤。

■ 诊断平滑肌肉瘤的标准:

◆ 任何的凝固性肿瘤细胞坏死。

◆ 在缺乏肿瘤细胞坏死的情况下, 诊断肉瘤需要有中到重度细胞非典型性和 MI $\geq 5\text{mf}/10\text{HPF}$ 。

■ 注释:

◆ 局灶性上皮样分化可能类似于横切的标准平滑肌束。

3. 黏液样分化 (Myxoid differentiation) 的平滑肌肉瘤

■ 组织学: 梭形细胞位于丰富的黏液样基质中。梭形细胞被黏液样物质分开, 因为细胞稀少, 所以每 10 个高倍视野仅有几个核分裂象, 这是黏液样平滑肌瘤的特点。几乎所有的黏液样平滑肌瘤均有细胞的多形性和细胞核增大。

■ 诊断平滑肌肉瘤的标准:

- ◆ 任何的凝固性肿瘤细胞坏死。
- ◆ 在缺乏肿瘤细胞坏死的情况下，诊断肉瘤需要有中到重度细胞非典型性和 $MI \geq 5mf/10HPF$ 。
- 注释：
- ◆ 结节周围水肿变性（perinodular hydropic degeneration）非常常见，不应将其放在这一组肿瘤中。

用于诊断子宫平滑肌肿瘤某些术语的定义

1. 坏死（Necrosis）：部分组织死亡。

■ 凝固性肿瘤细胞坏死（Coagulative tumor cell necrosis）：从存活的肿瘤突然转化为坏死的肿瘤。通常可见坏死细胞的残影，出血和炎症不常见。

■ 玻璃样坏死（Hyaline necrosis）：非存活的肿瘤和存活的肿瘤之间有插入的胶原或肉芽组织带。常见出血，一般见不到细胞的轮廓。

2. 非典型性（Atypia）：在低倍镜下分析。

■ 弥漫性还是局灶性（Diffuse vs. focal）：在被检查的大多数视野中出现弥漫性非典型性细胞，还是在宽的间距中出现散在性的非典型性细胞积聚。

■ 几乎没有（None to mild）非典型性：

■ 中度到重度（Moderate to severe）非典型性：

◆ 多形型（Pleomorphic type）：在低倍镜下有细胞核的非典型性

◆ 均匀型（Uniform type）：细胞均匀一致，缺乏多形性，但是有显著的核染色质异常。

2. 核分裂指数 Mitotic index。

■ 在核分裂最活跃的部位计数每 10 个高倍视野的核分裂象。

■ 只计数明确的核分裂象。

不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤

定义：根据一般应用的标准不能可靠地诊断为良性或恶性的平滑肌肿瘤叫做不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤（Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP）。不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤这一诊断应该少用，它只用于表现模棱两可的平滑肌肿瘤。

我个人的意见是，STUMP 这一诊断不能不用，不能多用，至于什么时候，由谁来决定做出这一诊断值得同道考虑，慎重一些为好。

子宫平滑肌瘤的变型

1. 组织学变型（Histological variants）

■ 核分裂活跃的平滑肌瘤（mitotically active leiomyoma）

◆ 具有平滑肌瘤典型的大体和组织学表现。

◆ $MI \geq 5mf/10HPF$ 。

◆ 偶尔， $MI > 15mf/10HPF$ ，这种病例应用“核分裂活跃的平滑肌瘤，经验有限”这种诊断术语。

◆ 这个诊断绝对不能用于具有中到重度核的非典型性，含有异常核分裂象，或有凝固性肿瘤细胞坏死带的肿瘤。

■ 富于细胞性平滑肌瘤（Cellular leiomyoma）

◆ 占平滑肌瘤总数的 5% 以下。

◆ 根据定义，其细胞成分“明显地”多于周围的平滑肌组织。

◆ 缺乏肿瘤细胞坏死和中到重度非典型性，而且核分裂象少见。

- 出血性富于细胞性平滑肌瘤和激素引起的改变 (Haemorrhagic cellular leiomyoma and hormone induced changes)
 - ◆ 出血性富于细胞性或“卒中性”(apoplectic)平滑肌瘤是富于细胞性平滑肌瘤的一种类型,主要见于口服避孕药或妊娠或产后的妇女。
 - ◆ 大体检查显示有多发性星形出血区域。
 - ◆ 一般缺乏凝固性肿瘤细胞坏死。
 - ◆ 可见正常核分裂象,通常局限于与出血有关的肉芽组织的周围。
 - 上皮样平滑肌瘤 (Epithelioid leiomyoma)
 - ◆ 上皮样平滑肌瘤是由上皮样细胞组成的肿瘤。
 - ◆ 大体呈黄色或灰色,可以含有出血和坏死的区域。质地比普通的平滑肌瘤软。大多数为孤立性。
 - ◆ 上皮样细胞呈圆形或多角形,排列成簇或条索状,核圆形,相对较大,位于中心。
 - ◆ 上皮样平滑肌瘤有三个基本亚型:平滑肌母细胞瘤,透明细胞平滑肌瘤和丛状平滑肌瘤。不同类型常常混合存在。
 - ◆ 没有细胞非典型性,肿瘤细胞坏死或核分裂象增加的小的肿瘤可以有把握地诊断为良性。丛状小瘤 (plexiform tumorlets) 总是良性。境界清楚,广泛玻璃样变性和以透明细胞为主的上皮样平滑肌瘤一般为良性。
 - ◆ 具有下列两项或两项以上特征的上皮样平滑肌瘤的行为尚不清楚:
 - 肿瘤较大 (大于 6cm);
 - 中度核分裂活性 (2-4mf/10HPF);
 - 中到重度细胞非典型性;
 - 坏死。

这样的肿瘤应该归入不能确定恶性潜能的范畴,应该进行密切的随访。

 - ◆ MI $\geq$ 5mf/10HPF 的肿瘤常常发生转移,应该诊断为上皮样平滑肌肉瘤。
- 黏液样平滑肌瘤 (Myxoid leiomyoma)
 - ◆ 黏液样平滑肌瘤是良性平滑肌肿瘤,其中的肿瘤细胞被黏液样物质分开。
 - ◆ 肿瘤质软,半透明。
 - ◆ 镜下,平滑肌细胞之间有丰富的无定形黏液样物质。
 - ◆ 黏液样平滑肌瘤的边界清楚,既没有细胞学非典型性,也没有核分裂象。
- 非典型性平滑肌瘤 (多形性,奇异性或合体细胞性平滑肌瘤) [Atypical leiomyoma (pleiomorphic, bizarre or symplastic leiomyoma)]
 - ◆ 在不伴有凝固性肿瘤细胞坏死或核分裂象不超过 10mf/10HPF 的情况下,细胞学非典型性不是确定子宫平滑肌肿瘤临床行为恶性的一个可靠的指标,即使有重度的细胞学非典型性。
 - ◆ 这些非典型性细胞的细胞核大而深染,染色质明显积聚 (常常模糊)。核内常常出现大的胞浆假包涵体。
 - ◆ 非典型性细胞可以分布于整个平滑肌瘤内 (弥漫性),或为局灶性分布 (可能为多灶性)。
 - ◆ 肿瘤经过充分取材发现至多有多灶性非典型性时,这样的肿瘤称为“非典型性平滑肌瘤,伴有轻度复发可能性” (Atypical leiomyoma with minimal, if any, recurrence)

potential)。除了个别病例之外，这样的病变一般具有良性行为。

■ 脂肪平滑肌瘤 (Lipoleiomyoma)

- ◆ 典型的平滑肌瘤内出现散在的脂肪细胞是一种相对常见的现象；含有显著数量脂肪细胞的平滑肌瘤叫做脂肪平滑肌瘤。

2. 生长方式变型 (Growth pattern variants):

■ 弥漫性平滑肌瘤病 (Diffuse leiomyomatosis)

- ◆ 大体由无数小的平滑肌结节组成，能够引起子宫对称性往往是明显的增大。
- ◆ 增生的平滑肌结节的大小从镜下可见到 3cm，但是多数结节直径小于 1cm。
- ◆ 镜下由均匀一致的，良性的梭形平滑肌细胞组成，界限不如平滑肌瘤清楚。
- ◆ 出血可能引起复杂的临床经过，但是属于良性病变。

■ 分割性平滑肌瘤 (Dissecting leiomyoma)

- ◆ 分割性平滑肌瘤指的是一种良性的平滑肌增生，其边界的特征是密集的舌状平滑肌分割进入周围的子宫肌层，偶尔进入阔韧带和盆腔。
- ◆ 这种浸润的形态也可以见于静脉内平滑肌瘤病。
- ◆ 当水肿和充血明显时，伴有子宫外延伸的子宫分割性平滑肌瘤可能类似于胎盘组织，因此命名为绒毛叶样分割性平滑肌瘤 (Cotyledonoid dissecting leiomyoma)。

■ 静脉内平滑肌瘤病 (Intravenous leiomyomatosis)

■ 良性转移性平滑肌瘤 (Benign metastasizing leiomyoma)

推荐另外两种子宫平滑肌瘤诊断标准，以供病理学同道参考

1. 引自 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9th Ed. 2004

子宫平滑肌瘤的诊断标准和诊断术语

凝固性 坏死	核分裂象 /10HPF	非典型性		诊断
存在	> 10	中到重度 (局灶性和弥漫性)		平滑肌肉瘤
		无到轻度		平滑肌肉瘤
	≤ 10	中到重度 (局灶性和弥漫性)		平滑肌肉瘤
		无到轻度		STUMP (1)
缺乏	>10	中到重度	弥漫性	平滑肌肉瘤
			局灶性	STUMP (2)
		无到轻度		核分裂活跃的平滑肌瘤 (允许多达 15/10HPF)
	≤ 10	中到重度	弥漫性	STUMP (3)
			局灶性	平滑肌瘤 (4)
		无到轻度		平滑肌瘤

(1)在这里归入 STUMP 范畴的三种肿瘤中,这种肿瘤的生物学行为最有可能为恶性。实际上在 Kempson 的方案中,它被看作可能是平滑肌肉瘤。另外一个需要考虑的可能性是由于扭转或其它原因引起的平滑肌瘤梗死。

(2)在 Kempson 的方案中,如果核分裂象>15/10HPF,才被看作是 STUMP。

(3)在 Kempson 的方案中称为“具有低度复发危险的非典型性平滑肌瘤”。

(4)在 Kempson 的方案中称为“经验有限的平滑肌瘤”。

2. 引自 Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th Ed. 2002

标准分化的子宫平滑肌瘤的组织学诊断标准

肿瘤细胞坏死	非典型性	核分裂象	诊断
存在	弥漫性中到重度	任何	平滑肌肉瘤
	无到轻度	> 10mf/10hpf	平滑肌肉瘤
		< 10mf/10hpf	平滑肌肉瘤（除外新近发生的平滑肌瘤梗塞，例如由于扭转引起的）
缺乏		> 10mf/10hpf	平滑肌肉瘤
	弥漫性中到重度	< 10mf/10hpf	非典型性平滑肌瘤，伴有低度复发危险性
		< 10mf/10hpf	平滑肌瘤
		> 10mf/10hpf	核分裂活跃的平滑肌瘤
	无到轻度	< 15mf/10hpf	平滑肌瘤，经验有限；或如果
			> 15mf/10hpf，诊断“STUMP”
	局灶性中到重度		

子宫颈病理学

周先荣

复旦大学附属妇产科医院病理科 上海 200011

一、防止 CIN 的过度诊断

1. CIN 的诊断条件划分

CIN 程度的诊断标准从来都是一致的，对诊断标准的理解和掌握的偏差主要是由于片面地应用了诊断条件的某一方面。诊断 CIN 时，应该同时考察细胞密度、分化、极性、核特征和有丝分裂活动。细胞密度和分化 (cellularity and differentiation) 是密切相关的。在 CIN1，上皮的上 2/3 层的细胞保持分化，细胞的密度也较低。这些细胞含有中等量的嗜伊红细胞浆、并具有明确的细胞边界。在高级别的 CIN，上皮具有高密度的未成熟细胞，这些细胞胞浆较少，且边界不清。然而，值得注意的是，即使在 CIN1，其中表层的细胞也并非完全正常，可表现角化不全、过度角化、角化不良、表层细胞中含有过多的透明角质颗粒，有时使上皮出现分层现象。排列极性 (polarity) 是指相邻细胞间的排列关系。正常基层细胞呈栅栏状排列，核小，大小一致，并和基底膜垂直排列。当异型或不规则核间插在基层时，这种排列关系则发生了改变，此时基层和旁基层本来垂直排列的关系因异型细胞的间插而出现一定的角度，称之为排列极性紊乱。棘层和表层的细胞通常是水平排列的，当在高级别的 CIN 时，这种细胞间的排列关系同时也丧失。核特征 (nuclear feature) 是描述异常核