

子宫腺瘤样瘤 67 例临床病理分析

陈勇,冯艺,赵彩霞,汪勤,唐曼,张卫琴,刘婷琰,娄蓉,张和平

作者单位:安徽省妇幼保健院(安徽医科大学附属妇幼保健院)病理科,安徽 合肥 230001

通信作者:张和平,男,副主任医师,研究方向为妇产科病理,E-mail:6036195@qq.com

摘要:目的 探讨子宫腺瘤样瘤(Adenomatoid Tumors, ATs)临床病理特征、免疫表型、鉴别诊断、治疗及预后。方法 回顾性分析安徽医科大学附属妇幼保健院病理科2012年1月至2018年1月67例子宫ATs的临床特点、病理形态学及免疫表型特征,并复习相关文献。结果 病人均为女性,年龄范围24~64岁,中位年龄39岁。肿瘤位于子宫浆膜下或肌壁间,其中66例呈结节状(直径1.0~8.0 cm),平均直径2.7 cm,1例呈巨大囊实性(直径12.0 cm)。肿块切面灰白,质韧,类似平滑肌瘤,与周围组织界限不清。肿瘤由大小不等的管腔或乳头状结构构成,被覆扁平或立方上皮细胞,呈单个或巢状分布于平滑肌组织之间。所有病例肿瘤细胞均无明显异型性,核分裂象罕见。免疫组织化学结果显示肿瘤细胞角蛋白广谱抗体(CKAE1/AE3)、钙网膜蛋白(Calretinin)、跨膜唾液酸糖蛋白(D2-40)、细胞角蛋白(CK5/6)的阳性率分别为100.0%(67/67)、100.0%(67/67)、100.0%(67/67)、19.4%(13/67),肿瘤增殖抗原(Ki-67)增殖指数低,约1%~5%之间,高度糖基化的i型跨膜糖蛋白(CD34)不表达。结论 子宫ATs是一种少见的间叶来源的良性肿瘤,但组织学特征多样,尤其出现腺腔样结构难与腺癌相鉴别,结合镜下形态特点及免疫组化有助于提高诊断准确率,治疗以手术切除为主。

关键词:腺瘤样瘤; 子宫肿瘤; 临床病理特征; 上皮; 角蛋白5; 角蛋白6; 唾液糖蛋白类; 免疫组织化学

Clinicopathologic an analysis of 67 cases of uterine adenomatoid tumors

CHEN Yong, FENG Yi, ZHAO Caixia, WANG Qin, TANG Man, ZHANG Weiqin,
LIU Tingting, LOU Rong, ZHANG Heping

Author Affiliation: Department of Pathology, Anhui Women and Child Health Care Hospital (Women and Child Health Care Affiliated Hospital of Anhui Medical University), Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To investigate the clinicopathologic characteristics, immunophenotypes, differential diagnosis, treatment and prognosis of uterine adenomatoid tumors (ATs). **Methods** Clinicopathologic findings and immunophenotypes of 67 cases of uterine ATs in the Department of Pathology, Affiliated Maternal and Child Health Hospital of Anhui Medical University from January 2012 to January 2018 were retrospectively analyzed, and the relevant literatures were also reviewed. **Results** The patients were all female, ranging in age from 24 to 64 years, with a median age was 39 years. Most of uterine ATs located in subserous membrane or muscle intramural. The 66 cases of uterine ATs ranged from 1.0 cm to 8.0 cm with an average diameter of 2.7 cm and 1 large cystic tumor was 12.0 cm in diameter. Macroscopically, the tumor had a grayish white cut surface with a firm texture like leiomyoma, but the margin was not clear. Tumors are composed of lumens or papillary structures of varying sizes, covered with flat or cubic epithelial cells, distributed in single or nested form among smooth muscle tissues. The tumor cells with no atypia and mitotic figures were rare. Immunohistochemistry staining showed that the positive rates of CKAE1/AE3, Calretinin, D2-40 and CK5/6 in tumor cells were 100.0%(67/67), 100.0%(67/67), 100.0%(67/67), and 19.4%(13/67), respectively. The tumor proliferation antigen (Ki-67) index was low, about 1%-5%. the highly glycosylated i-type transmembrane glycoprotein (CD34) is not expressed. **Conclusions** Uterine ATs is a rare benign tumor originating from mesenchymal tissue. However, the histologic characteristics are diverse, especially the adenoid structure is difficult to distinguish from adenocarcinoma. The morphological features with immunohistochemical staining can improve the diagnostic accuracy. Surgical resection is the mainly treatment.

Key words: Adenomatoid tumors; Uterine neoplasms; Clinicopathologic characteristics; Epithelium; Keratin-5; Keratin-6; Sialoglycoproteins; Immunohistochemical staining

子宫腺瘤样瘤(Adenomatoid Tumors, ATs)是一种少见的间叶来源的良性肿瘤,常发生于生殖道,

也可发生于肾上腺及腹膜等其它部位^[1-3]。在女性生殖系统中,腺瘤样瘤常发生于子宫,也可发生于

输卵管及卵巢^[4,12]。发生于子宫的腺瘤样瘤由于临床特征、影像学特点及大体形态与子宫平滑肌瘤或腺肌瘤难以区分,组织学特征有其多样性,特别是出现假血管样或假腺样特征时,往往会引起诊断上的困难^[5-6]。本研究收集 67 例子宫 ATs 病人的临床病理资料,探讨其临床病理学特征、免疫表型、鉴别诊断及治疗和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽医科大学附属妇幼保健院病理科 2012 年 1 月至 2018 年 1 月诊断为子宫 ATs 的病例 67 例。病人对所受治疗均知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。所有切片均由两位病理专家复阅。

1.2 方法 所有标本均由 10% 中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,HE 染色及免疫组化 EnVision 二步法染色。免疫组化所用一抗细胞角蛋白广谱抗体(CKAE1/AE3)、钙网膜蛋白(Calretinin)、跨膜唾液酸糖蛋白(D2-40)、细胞角蛋白(CK5/6)、肿瘤增殖抗原(Ki-67)、高度糖基化的 i 型跨膜糖蛋白(CD34)和二抗均购自北京中杉金桥公司。具体操作步骤按试剂盒说明进行。

2 结果

2.1 临床特点 67 例子宫 ATs 病人年龄范围 24 ~ 64 岁,中位年龄 39 岁。临床表现非特异性,其中 23 例(34.3%)表现为不规则阴道流血,6 例(9.0%)表现为腹部包块,2 例(3.0%)表现为腹部疼痛,13 例(19.4%)为影像学提示子宫肿瘤,其余 23 例(34.3%)病人均因其它疾病入院偶然发现。其中 18 例为妊娠剖宫产合并,2 例合并卵巢囊肿,1 例合并宫颈鳞状细胞癌,1 例合并子宫内膜癌,1 例为异位妊娠合并。67 例病人行全子宫切除术 23 例,肿瘤剔除术 44 例。

2.2 病理检查

2.2.1 眼观 67 例子宫 ATs 外观与子宫平滑肌瘤类似,其中 34 例(50.7%)为单纯性 ATs,33 例(49.3%)为混合性 ATs,合并子宫平滑肌瘤或腺肌瘤。单纯性 ATs 中,29 例(85.3%)为单发,5 例(14.7%)为多发(均为 2 枚)。肿瘤位于子宫肌壁间 37 例(55.2%),位于浆膜下 30 例(44.8%)。本研究中 66 例呈结节状(直径 1.0 ~ 8.0 cm),平均直径 2.7 cm,肿块切面灰白或灰褐色,实性,质韧,部分呈黏液感或细小囊腔样,与周围组织界限不清(图 1);1 例呈巨大囊实性(直径 12.0 cm),切面灰白色,见多量大小不等的囊腔,质地松软似海绵。

2.2.2 镜检 肿瘤由大小不等的管腔样结构构成,被覆扁平或立方上皮细胞,呈单个或巢状分布,周

围围绕平滑肌组织、胶原及弹力纤维等(图 2)。大的管腔上皮样细胞挤压呈扁平状,衬附于腔隙内缘;小的管腔上皮样细胞呈脂肪空泡状,有的核偏位,呈印戒样。少数病例管腔内含淡蓝色黏液样物。其中 1 例镜下见腺管样结构排列紊乱,似浸润性生长于平滑肌组织间(图 3)。巨大囊实性肿块由不规则扩张性管状腔隙构成,部分腔隙呈乳头状(图 4)。67 例病例中其中 1 例肿瘤间质见灶状淋巴细胞浸润。所有病例肿瘤细胞均无明显异型性,细胞增殖指数低。

2.2.3 免疫表型 免疫组织化学染色示上皮样细胞表达 CKAE1/AE3、Calretinin、D2-40、CK5/6,其阳性表达分别为 67 例(100%)、67 例(100%)、67 例(100%)、13 例(19.4%),Ki-67 增殖指数低,约 1% ~ 5%,CD34 在上皮样细胞中不表达(图 5,6)。

2.2.4 随访 67 例病例共随访 56 例,失访 11 例,随访时间范围 12 ~ 84 个月,平均随访时间 36 个月。随访病人中均无肿瘤复发或恶变。

3 讨论

ATs 最初被描述为良性间叶性肿瘤,后由 Golden 和 Ash 于 1945 年正式命名,用来描述一类良性、偶发、边界较清且间叶来源的肿瘤^[2]。研究的早期,不少学者提出 ATs 的苗勒氏管、血管、淋巴管等组织起源。随着研究深入,有学者通过电镜观察及免疫组化研究发现肿瘤细胞具有明显的微绒毛、桥粒等间皮细胞的特征,间皮标记物染色阳性,证实其为间皮来源^[7-8]。子宫 ATs 可能是间皮细胞向下凹陷迷走于子宫内或胚胎发育过程中腹膜间皮细胞残留于子宫内而引起的^[7,9]。最新 WHO 女性生殖系统已明确子宫 ATs 来源于子宫浆膜的间皮细胞^[10]。

子宫 ATs 常发生于育龄妇女,无相关特异性症状,通常因其它原因切除的子宫中偶然发现,约占子宫切除或肿瘤剔除标本的 1.4%^[11]。本研究 67 例病人的中位年龄为 39 岁,临床症状缺乏特异性,大多表现为不规则阴道流血、腹部包块、腹部疼痛或合并其他疾病偶然发现。肿瘤发生于子宫浆膜下或肌壁间,最小者直径 1.0 cm,最大者直径 12.0 cm,除最大者为囊实性,其余均为结节状,肿块切面灰白或灰褐色,质韧,类似平滑肌瘤,少数肿块切面有黏液感,可伴微小囊腔。

子宫 ATs 通常境界不清,存在弥漫性生长,其弥漫性生长的原因多与器官移植、应用免疫抑制剂有关^[12-13]。ATs 由不同大小和形状的管腔样结构组成。管腔样结构被覆扁平或立方上皮细胞^[14],较大的管腔衬附上皮可不明显,小的管腔难与腺瘤相区

分。本研究中巨大囊实性肿物镜下除可见不规则扩张性管状腔隙,还可见少量粗短的乳头状结构。巨大囊实性子官 ATs 极为罕见,Nogales 等^[9]报道了 4 例巨大子宫 ATs,直径范围 7.0~11.0 cm,切面可见多个扩张囊腔,其中 2 例镜下可见上皮样细胞呈乳头状生长。这些肿瘤大多突出于子宫表面,具有明显的囊腔结构,切面呈海绵状^[12]。所有病例上皮样细胞异型性不明显,核分裂像罕见。有些病例中腔隙内可见稀薄淡蓝色黏液样物,经特染证实为上皮样细胞分泌透明质酸形成^[12,15]。部分肿瘤间质中可见淋巴细胞浸润,偶可形成淋巴滤泡。Sangoi 等^[2]研究显示约 13% 女性生殖道 ATs 中出现淋巴细胞,而男性生殖道 ATs 中均可见。本研究中有 1 例肿瘤间质中出现灶性淋巴细胞浸润。

Calretinin、D2-40 及 CK5/6 是重要的间皮组织来源标记物^[16-17],CKAE1/AE3 为一广谱角蛋白标记物,而 CD34 主要表达于血管内皮及其他血管源性肿瘤或软组织肿瘤。本研究中行免疫组化检测 CKAE1/AE3、Calretinin、D2-40、CK5/6、CD34 及 Ki-67 在肿瘤中的表达,发现 CKAE1/AE3、Calretinin、D2-40、CK5/6 的表达率分别为 100%、100%、100%、19.4%,提示上皮样细胞来源于间皮细胞。CD34 在上皮样细胞中不表达,提示管腔样结构并非血管。Ki-67 增殖指数低,范围为 1%~5%,提示肿瘤是一种惰性的经过。廖谦和等^[18]提出 AB-PAS 染色对子宫 ATs 的诊断有辅助作用。当然,典型子宫 ATs 形态学特征就可以诊断,但是当肿瘤细胞出现罕见特征时,如假腺样、乳头状时,运用一组免疫组化标记物会有助于诊断。

目前,对腺瘤样瘤分子机制的研究较少。Goode 等^[13]通过对 31 例男性和女性生殖道腺瘤样瘤基因组图谱分析中发现,突变型肿瘤坏死因子受体相关因子 7 (TRAF7) 的表达增加了核因子 κ B (NF- κ B) 的磷酸化和 L1 细胞黏附分子 (L1CAM) 的表达。L1CAM 是 NF- κ B 通路激活的标志。免疫组化显示 L1CAM 在腺瘤样瘤中高表达,而在正常间皮细胞、恶性腹膜间皮瘤和多房腹膜包涵体囊肿中不表达。这些研究表明,男性和女性生殖道的腺瘤样肿瘤是由 TRAF7 突变决定的,TRAF7 突变驱动了异常的 NF- κ B 通路激活。

子宫 ATs 需与以下四类肿瘤鉴别。①子宫平滑肌瘤:该肿瘤平滑肌束呈席纹状排列,其内的间质血管可能会与子宫 ATs 的内衬扁平上皮样细胞管腔样结构相混淆,但子宫 ATs 管腔内无红细胞^[19],并且 CD34 阴性同时可排除管腔的血管来源。②子宫腺肌瘤:肿块的界限可不清,但切面可散在紫蓝色出

血点。镜下子宫腺肌瘤平滑肌束间可见子宫内腺体和(或)间质,而子宫 ATs 只出现内衬扁平上皮的腔隙。③腺癌或印戒细胞癌:子宫 ATs 管腔样结构可呈条索状“浸润性”生长于增生的平滑肌组织中,尤其当上皮样细胞呈空泡状,极易误诊为腺癌或印戒细胞癌。腺癌细胞异型性明显,核分裂像多见,免疫组化肿瘤细胞 CEA 及 EMA 阳性有助于区别子宫 ATs。④子宫淋巴管瘤:此肿瘤非常罕见,淋巴管的结构类似子宫 ATs 的管腔结构,但子宫 ATs 的管腔内无淋巴细胞,且上皮样细胞 Calretinin 阳性,CD34 阴性。

子宫 ATs 生物学行为呈良性,治疗首选手术切除。本研究共随访 56 例病人,随访时间范围 12~84 个月,均无肿瘤复发或恶变。巨大囊实性子官 ATs 同样为良性肿瘤^[15],无复发。

综上所述,子宫 ATs 为起源于子宫浆膜间皮细胞的良性肿瘤,由于临床症状的不典型性及形态的多样性,常难以准确诊断。充分认识子宫 ATs 的形态学特点并结合免疫组化染色可减少误诊率,提高诊断的准确性。

(本文图 1~6 见插图 10-2)

参考文献

- [1] 刘晓玲,陈红芳,史金胜,等.子宫腺瘤样瘤的临床病理学观察[J].中华病理学杂志,2013,42(5):336-337.
- [2] SANGOI AR, MCKENNEY JK, SCHWARTZ EJ, et al. Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: a clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases [J]. Mod Pathol, 2009, 22(9): 1228-1235.
- [3] 王立民,李立坤,张金存,等.附睾腺瘤样瘤 1 例报告并文献复习[J].中国当代医药,2019,26(30):174-176.
- [4] RANJAN R, SINGH L, NATH D, et al. Uterine adenomatoid tumors: a study of five cases including three cases of the rare leiomyoadenomatoid variant [J]. J Obstet Gynaecol India, 2015, 65(4): 255-258.
- [5] 郭慧,陈玉英,唐泽飞.子宫和卵巢腺瘤样瘤的临床病理分析[J].中国现代医生,2019,57(10):136-138.
- [6] 艾婷,周军,常俊杰,刘宇飞.子宫腺瘤样瘤 10 例临床病理及超声特征分析[J].实用妇产科杂志,2014,30(9):712-714.
- [7] 孙昆昆,沈丹华,陈云新.子宫和输卵管腺瘤样瘤 33 例临床病理分析[J].中国妇产科临床杂志,2009,10(5):343-345.
- [8] 陈新妹.子宫平滑肌瘤伴腺瘤样瘤 42 例临床病理分析[J].中国实用医药,2017,12(16):72-74.
- [9] NOGALES FF, ISAAC MA, HARDISSON D, et al. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases [J]. Int J Gynecol Pathol, 2002, 21(1):34-40.
- [10] KURMAN RJ, CARCANGIU ML, HERRINGTON CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 151-154.

- [11] 谭敏华,雷伟华,胡志雄,等.子宫腺瘤样瘤50例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2018,25(8):567-570.
- [12] 周东华,田杰,陈莹,等.子宫腺瘤样瘤36例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2013,29(3):265-268.
- [13] GOODE B,JOSEPH NM,STEVERS M,et al.Adenomatoid tumors of the male and female genital tract are defined by TRAF7 mutations that drive aberrant NF- κ B pathway activation [J]. Mod Pathol,2018,31(4):660-673.
- [14] 杨丽娟.18例子宫腺瘤样瘤临床病理诊断分析[J].中国实用医药,2014,9(13):67-68.
- [15] HARADA N,NOBUHARA I,HARUTA N,et al.Giant cystic adenomatoid tumour of the uterus[J].J Obstet Gynaecol,2012,32(4):407-408.
- [16] 杨巧蓉,易慕华,张茜.子宫平滑肌腺瘤样瘤8例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(1):80-82.
- [17] SALEH HA,EL-FAKHARANY M,MAKKI H,et al.Differentiating reactive mesothelial cells from metastatic adenocarcinoma in serous effusions: the utility of immunocytochemical panel in the differential diagnosis[J].Diagn Cytopathol,2009,37(5):324-332.
- [18] 廖谦和,胡树红,安慧敏.子宫腺瘤样瘤22例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2017,24(1):16-18.
- [19] 赵家璧,程羽青,邵素英,等.子宫腺瘤样瘤110例临床病理分析[J].临床肿瘤学杂志,2016,21(9):822-825.
- (收稿日期:2019-06-18,修回日期:2019-12-04)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.020

◇临床医学◇

多层螺旋CT灌注参数与直肠癌临床病理指标的相关性

宋哲^a,李伟^a,贾楠^a,何翔^b,周文勇^a作者单位:沧州市中心医院,^a普外二科,^bCT诊断科,河北 沧州 061001

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(183302033)

摘要:目的 探究多层螺旋CT(multislice CT,MSCT)灌注参数与直肠癌临床病理分期及胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1,IGF-1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原19-9(Carbohydrate antigen19-9,CA19-9)指标相关性。方法 选取2015年2月至2018年12月沧州市中心医院收治的60例直肠癌病人,依据病理结果进行TNM分级,比较各期病人病灶感兴趣区多层螺旋CT(multislice CT,MSCT)灌注参数[血容量(blood value,BV)、血流量(blood flow,BF)、达峰时间(time to top,TTP)、表面通透性(permeability surface,PS)],入院时IGF-1、CEA、CA19-9水平,采用person或者spearman相关性分析检测灌注参数与肿瘤标记物的相关性。结果 T₄期BF(54.35±16.25)mL·min⁻¹·100 g⁻¹显著低于T₁~T₂期(89.48±27.34)mL·min⁻¹·100 g⁻¹和T₃期(67.13±22.34)mL·min⁻¹·100 g⁻¹,TTP(29.13±8.35)s和PS(59.25±15.98)mL·min⁻¹·100 g⁻¹显著高于T₁~T₂期[(17.62±5.34)s,(31.71±7.82)mL·min⁻¹·100 g⁻¹]和T₃期[(26.78±6.23)s,(47.69±11.21)mL·min⁻¹·100 g⁻¹,P<0.05];直肠癌T分期与BF呈明显负相关,与TTP和PS呈明显正相关(P<0.05)。T₄期IGF-1,CEA和CA19-9显著高于T₁~T₂期和T₃期(P<0.05)。病灶BF与IGF-1、CEA、CA19-9呈明显负相关,TTP、PS与IGF-1、CEA、CA19-9呈明显正相关(P<0.05)。结论 直肠癌病灶MSCT灌注参数及IGF-1,CEA,CA19-9水平与TNM分期有良好相关性。

关键词:直肠肿瘤; 体层摄影术,螺旋计算机; 癌胚抗原; CA-19-9抗原; 病理分期; 灌注参数

Correlation between perfusion parameters of multi-slice CT and clinicopathological parameters of rectal cancer

SONG Zhe^a, LI Wei^a, JIA Nan^a, HE Xiang^b, ZHOU Wenyong^a

Author Affiliations: ^aSecond Department of General Surgery, ^bCT Diagnostics Department, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between perfusion parameters of multi-slice CT (MSCT) and the clinicopathological stages of rectal cancer as well as insulin like growth factor-1 (IGF-1), carcinoembryonic antigen (CEA) and glycine antigen 19-9 (CA19-9). **Methods** Sixty patients with rectal cancer admitted to Cangzhou City Central Hospital from February 2015 to December 2018 were selected, and TNM classification was performed according to pathological findings. Perfusion parameters of MSCT [blood value (BV), blood flow (blood flow, BF), time to top (TTP), permeability surface (PS)] in the area of interest of the foci of patients at each stage, IGF-1, CEA, CA19-9 levels at admission were compared, and the correlation between perfusion parameters and tumor markers were analyzed by Person or Spearman correlation analysis. **Results** BF (54.35±16.25)mL·min⁻¹·100 g⁻¹ of stage T₄