子宫内膜上皮内瘤变的临床病理分析

李兰
（武警贵州总队医院检验科，贵阳　550001）

［摘要］ **目的**：探讨子宫内膜上皮内瘤变（EIN）的临床病理特征、免疫表型、诊断与鉴别诊断。**方法**：对 23 例子宫内膜上皮内瘤变进行光镜观察（视野直径 >1 mm）、免疫组化研究及部分病例随访。**结果**：23 例诊刮子宫内膜组织标本，镜下观子宫内膜腺体增生拥挤且不规则，增生腺体分布区域大于间质分布区域（局灶性或弥漫性分布）。腺上皮细胞多具有非典型性，表现为核大、核浆比大，核变圆、有明显的核仁，核染色质粗颗粒状分布不均。23 例均做抑癌基因（PTEN），肿瘤抑制基因（p53），雌激素受体（ER），孕激素受体（PR）检测，60.9%（14/23）PTEN（－），8.7%（2/23）p53（＋），43.5%（10/23）ER，PR（＋）。5 例随访病例中 2 例发现存在子宫内膜样腺癌。**结论**：在子宫内膜癌前病变诊断标准上强调子宫内膜组织结构的异常改变，在诊断中可重复性较好，更易于组织病理诊断标准趋向一致。

［关键词］ 子宫内膜癌；子宫内膜上皮内瘤变；病理组织
［中图分类号］ R287　［文献标识码］ B　［文章编号］ 1005-9903(2011)09-0256-03

如何从组织病理形态上对子宫内膜癌前病变给予恰当的定义，一直困扰着妇科病理学界。Mutter 及其子宫内膜协作组于 2000 年正式提出子宫内膜上皮内瘤变（endometrial intraepithelial neoplasia，EIN）的概念，而 EIN 是子宫内膜癌前病变的组织病理学表现[1]。本文报道 23 例子宫内膜上皮内瘤变并对其临床病理特点、免疫表型、诊断与鉴别诊断要点结合文献复习进行探讨，以期对 EIN 进一步认识。

1　材料与方法

1.1　材料　收集我院 2005 至 2010 年原病理诊断为子宫内膜非典型增生、子宫内膜腺瘤样增生、子宫内膜异型增生和子宫内膜复杂性增生共 37 例。参照 EIN 组织病理学诊断标准[1]复查切片，最后确认 23 例临床病理资料，23 例 EIN 患者年龄 32～59 岁，平均 39 岁；均有不规则阴道出血，B 超检查提示有不同程度的子宫内膜增厚。18 例显示血雌激素水平不同程度增高。临床诊断子宫内膜增殖症 11 例、功能性子宫出血 5 例、子宫内膜癌 4 例、子宫平滑肌瘤 2 例和子宫内膜炎 1 例。其中 12 例有进一步的随访资料。

1.2　方法　标本经 4% 甲醛固定，常规脱水，石蜡包埋，4 μm 厚切片，HE 染色，光镜观察。23 例标本均进行免疫组化抑癌基因（PTEN），肿瘤抑制基因（p53），雌激素受体（ER），孕激素受体（PR）检测，抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组化采用 EnVision 二步法，常规设置对照组。

1.3　诊断标准　PTEN 以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性细胞；p53，ER，PR 以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性细胞。阳性细胞数 >10% 为（＋）；<10% 或无着色者为（－）。

2　结果

2.1　病理检查

2.1.1　巨检　23 例送检标本均为诊刮子宫内膜，组织较破碎，淡棕、灰褐色，数量多少不等，一般较多。部分混有凝血块。

2.1.2　镜检　EIN 病变大部分是局灶性的（19/23），小部分弥漫分布（4/23）。EIN 病变与其周围非 EIN 病变区域形成明显对照，腺体增生拥挤且不规则，增生腺体分布区域大于间质分布区域（图 1-1）。结构拥挤区域腺上皮细胞多具有非典型性，核增大、核浆比值大，核变圆、出现较明显的核仁，核染色质粗颗粒状分布不均（图 1-2）。

2.1.3　免疫组化　23 例均行 PTEN，p53，ER，PR 免疫组化标记检测。其中子宫内膜腺体中 PTEN 表达缺失占 60.9%（14/23），在 HE 常规染色和 PTEN 免疫组化标记的对照切片中能清楚看到这种改变（图 2-1，2）p53（＋）占 8.7%（2/23），ER（＋），PR（＋）43.5%（10/23）。

2.2　随访　5 例确诊为 EIN 的患者做了全子宫切

［收稿日期］ 2011-01-04
［通讯作者］ * 李兰，副主任医师，从事检验工作，Tel：18985170120，E-mail：gzlilan@163.com

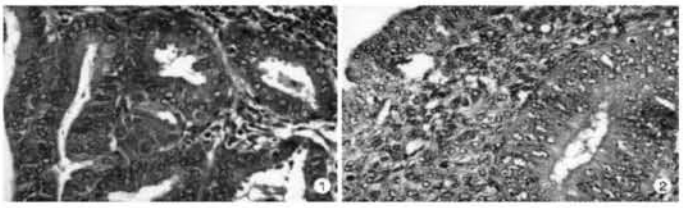

图1　子宫内膜组织切片(HE)

1. EIN 组织内腺体明显不规则,增生腺体分布区域大于间质分布区域;2. 腺上皮细胞多具非典型,核大、核浆比大、核圆、可见明显核仁,核染色质粗,颗粒分布不均匀

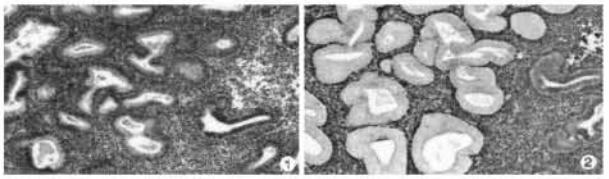

图2　子宫内膜腺体中 PIEN(-)(免疫组化)

除手术(2 例带双附件),术后病理检查 2 例存在高分化子宫内膜样腺癌,余 3 例未查到明确的进一步病变。

3　讨论

3.1　EIN 概念　EIN 是对 I 型子宫内膜癌前病变的组织病理学表述。其发生早期多为局灶性的,但在生物遗传学上已属肿瘤范畴,具有癌的一些遗传特征(如单克隆性,PTEN,K-ras 和 MLH 等基因的改变),但不具备癌的全部特征,其本身不是癌。EIN 与癌同时发生的概率及以后发生癌的比例均较子宫内膜良性增生者为高。与其他组织的上皮内瘤变诊断不同,EIN 不再进一步分级。EIN 作为单一种类的病变不再细分亚型,并且必须能与子宫内膜良性增生性病变以及子宫内膜癌区别开来。

3.2　WHO 定义子宫内膜增生存在的问题　①诊断可重复性差,特别在是否存在细胞非典型性方面更是如此[2];②已确定的细胞学"非典型性"不能完全排除由外源性激素引起的细胞学改变;③显微镜下组织结构的标准("单纯性"比照"复杂性")对子宫内膜癌前病变的诊断不够明确;④诊断种类变化多样,较难掌握;⑤没有包括那些局灶性瘤样病变,或者说没有考虑到那些不断进展的增生性病变。

3.3　诊断标准[3]　①EIN 基本的组织结构是腺体拥挤,增生腺体分布区域大于间质分布区域,或间质所占比例(volume percentage stroma,VPS)<50%。②EIN 病变的细胞形态没有绝对的标准,但是 EIN 病变的细胞形态可以将 EIN 病变与同时存在的良性子宫内膜腺体清楚地区分开来。EIN 病变细胞表现为细胞核变圆、出现较明显的核仁、核染色质粗颗粒状分布不均等。但并非所有 EIN 病变都有这样的改变,细胞学非典型性不能单独作为诊断 EIN 的标准。③组织病理显示病变范围的直径应 >1 mm(包含 5~10 个腺体)。④除外某些形态上类似 EIN 的良性子宫内膜改变(如人工假象、某些反应性改变、月经期子宫内膜、子宫内膜息肉、激素作用等)。⑤除外子宫内膜样腺癌。该癌可以与 EIN 病变同时存在,在考虑外科手术治疗时,应分清诊断。在子宫内膜活检材料中未发现癌变并不完全排除患者存在子宫内膜样腺癌的可能性,必须考虑到取材标本的局限性。子宫内膜样腺癌的如下特征是 EIN 所不具有的:迷路般扭曲的腺管结构;有重要意义的筛状结构;有肿瘤性的、非鳞状上皮细胞构成的实体区域;高度异型的细胞核;子宫肌层的浸润(在活检材料中极少见到)。本组 23 例 EIN 患者的诊断均符合上述 5 条标准。子宫内膜 EIN 病变大部分是局灶性的(19/23),小部分是弥漫分布的(4/23);12 例确诊为 EIN 的患者中 4 例发现存在高分化子宫内膜样腺癌。

3.4　PTEN,p53,ER,PR 在 EIN 诊断中的意义　PTEN 是近年来发现的一种新的抑癌基因,位于染色体 10q23·3上,具有抑制细胞增殖、介导凋亡及抑制肿瘤细胞扩散的作用。PTEN 基因突变与子宫内膜增生及子宫内膜样腺癌关系密切,在后者的发病中起重要作用。检测 PTEN 基因的表达缺失情况有助于了解子宫内膜增生经过 EIN 到癌变的过程[4]。但由于 PTEN 检测的敏感性和特异性都不高,不能作为 EIN 的诊断依据。P53,ER,PR 检测在 EIN 诊断中的意义尚不明确,有待进一步探讨。本组 23 例 EIN 患者中子宫内膜腺体中 PTEN 表达缺失占 60.9%(14/23);p53 阳性表达占 8.7%(2/23);ER,PR 阳性表达占 43.5%(10/23)。

3.5 EIN 与 WHO 定义子宫内膜增生的相互关系 EIN 病变诊断使用了不同的标准，它与 WHO 定义的子宫内膜增生的相互关系不能一一对应。大部分子宫内膜不典型增生与 EIN 符合，但并非全部，有一些单纯不典型增生不能称为 EIN。子宫内膜癌前病变是单克隆性肿瘤样生长，因此可用 EIN 来命名，与宫颈、阴道、外阴、前列腺和胃肠道的癌前病变相一致，而无排卵或长期雌激素作用下的多克隆性正常子宫内膜增生被称为子宫内膜增生[5]。

3.6 EIN 治疗 EIN 的治疗方法取决于患者和医师两个方面。许多情况可以影响到决定是选择外科手术治疗，还是选择激素治疗，这包括诊断时能否排除同时存在子宫内膜样腺癌的可能，是否需要保留生育能力、手术后的生活质量以及某些特殊患者在激素治疗或外科手术治疗中所存在的风险等。

综上所述，在子宫内膜癌前病变诊断标准的认识上，Mutter 等[1]提出的 EIN 命名体系明确强调了子宫内膜组织结构的异常改变，比强调不典型增生的细胞异型性更符合子宫内膜癌前病变的特征，更易于使组织病理诊断标准趋向一致，便于病理医师和妇科医师的理解和掌握。从而促进子宫内膜癌前病变的病理诊断及临床诊疗方案实现标准化。

[参考文献]

[1] Mutter G L, Baak J P, Crum C P, et al. Endometrial precancerdiagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerizedmorphometry[J]. J Pathol, 2000, 190(4): 462.

[2] Silverberg S G, Mutter G L, Kurman R J, et al. Tumors of the uterinecorpus: epithelial tumors and related lesions [A]. In: Tavassoli F A, Stratton M R, editors. WHO classification of tumors: pathology andgenetics of tumors of the breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003: 221.

[3] Baak J P, Mutter G L. EIN and WHO94[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(1): 1.

[4] Baak J P, Van Diermen B, Steinbakk A, et al. Lack of PTENexpression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated withcancer progression [J]. Hum Pathol, 2005, 36(5): 555.

[5] 魏丽惠，张育军，回允中. 子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜不典型增生[J]. 中国妇产科临床，2001，2(1)：45.

[责任编辑 何伟]