

子宫腺瘤样瘤的临床病理分析

岳君秋¹, 王行富², 王明伟¹, 夏和顺¹

Clinicopathological Features of Adenomatoid Tumors of Uterus

Yue Junqiu¹, Wang Xingfu², Wang Mingwei¹, Xia Heshun¹

1. Department of Pathology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan, 430079, China; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University

Corresponding Author: Xia Heshun, E-mail: xiaheshun@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological features and key points of different diagnosis of Adenomatoid Tumors (ATs) of the uterus. **Methods** The clinical, histopathological and immunohistochemical features were evaluated in 11 cases of ATs retrospectively. **Results** Most patients were women of child-bearing period, the disease was often accompanied by uterine smooth muscle tumors (36.7%). A variety of microscopic patterns of tumor including signet ring-like cells, crack-like cavities, polycystic reticular structure and irregular large cystic structure were presented. Immunohistochemical staining showed strong positive for panCK (100%), calretinin (100%) and HBME-1 (82%), weak positive for CK5/6 (27.3%), but negative for CD31 (0). The main different diagnosis was adenocarcinoma and leiomyoma. **Conclusion** Careful dissection, accurately grasping of microscopic morphology, key points of different diagnosis and immunohistochemistry techniques are useful in establishing a correct diagnosis of ATs, and avoiding misdiagnosis and mistherapy of clinical management.

Key words: Adenomatoid tumors; Uterus; Calretinin; Clinicopathology; Different diagnosis

摘要: 目的 探讨子宫腺瘤样瘤的临床病理特征及鉴别诊断要点。**方法** 对 11 例发生于子宫的腺瘤样瘤的临床信息、组织病理学特征以及免疫组织化学表型进行回顾性分析。**结果** 患者多为生育期女性,最常伴发的疾病为子宫平滑肌瘤(36.7%)。肿瘤镜下形态多样,可见印戒样细胞、裂隙样腔隙、多囊网状或不规则大囊状结构等。免疫组织化学染色 panCK(100%)、calretinin(100%)及 HBME-1(82%)强阳性,CK5/6 弱阳性(27.3%),而 CD31(0)为阴性。主要应与腺癌、平滑肌瘤等相鉴别。**结论** 仔细取材,准确把握其镜下形态及鉴别诊断要点,合理应用免疫组织化学技术,有助于正确诊断该疾病,避免临床的误诊及误治。

关键词: 腺瘤样瘤; 子宫; calretinin; 临床病理; 鉴别诊断

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)04-0435-04

0 引言

腺瘤样瘤(adematoid tumors, ATs)是一种起源于间皮的少见良性肿瘤,1916年由 Masson^[1]首次报道,好发于生殖系统,其他部位则非常少见^[2]。按照发生率高低,在女性生殖系统依次好发于子宫、输卵管和卵巢。发生于子宫者,常形成结节状外观,或者弥漫分布境界不清。如不能正确认识其镜下形态,易与子宫腺癌、子宫肌瘤、腺肌症等病变相混淆。如误诊为恶性肿瘤,可能导致严重的过度治疗。本文复习 11 例子宫 ATs,探讨其临床病理学特征、免疫组织化学表型、诊断及鉴别诊断,以提高对该病变的认识及诊断准确率。

1 资料与方法

收集湖北省肿瘤医院 2005 年 6 月—2011 年 6 月手术治疗并病检确诊的子宫 ATs 共 11 例。所有标本经 10% 中性福尔马林固定过夜,石蜡包埋,4 μm 切片,HE 染色观察镜下形态,免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)染色采用 PV6000 试剂盒(Invitrogen 公司),EnVision 二步法检测相关蛋白的表达水平,所用抗体均为即用型一抗,修复方式为高压修复,见表 1。每种抗体的染色均设立阴性和阳性对照。染色结果分为阴性(<5%瘤细胞着色)和阳性(≥5%瘤细胞着色)^[3]。

表 1 免疫组织化学抗体信息

Table 1 The information of antibodies in IHC staining

Antibody	Clone	Source	Localization
Pankeratin	AE1/AE3	Gene	cytoplasmic
Keratin 5/6	D5/16B4	Gene	cytoplasmic
Calretinin	Sp13	Zhongshan goldenbridge	nuclear/cytoplasmic
Mesothelioma	HBME-1	Zhongshan goldenbridge	membranous
CD31	JC70A	Gene	cytoplasmic

收稿日期:2011-09-16;修回日期:2011-12-09

作者单位:1. 430079 武汉,湖北省肿瘤医院病理科;2. 福建医科大学附属第一医院病理科

通信作者:夏和顺, E-mail: xiaheshun@yahoo.com.cn

作者简介:岳君秋(1977-),女,博士,主治医师,主要从事肿瘤诊断及相关机制的研究

2 结果

2.1 临床病理学特征

患者最小年龄 33 岁,最大年龄 53 岁,平均年龄 42 岁。大部分患者(7/11,64%)伴发其他疾病,其中最常见的是子宫平滑肌瘤(4/11,36.7%),具体临床病理学特征,见表 2。

2.2 病理检查

2.2.1 巨检 切面观,病灶通常形成单个界限不清的圆形或卵圆形结节,偶为多个结节,或者肌层组织弥漫增厚,没有明显结节出现。典型病变位于邻近浆膜下的肌壁外层,但也可累及肌层的任何部位。肿瘤直径 0.5~6.3 cm,平均 3.2 cm,见表 2。

2.2.2 镜检 所有病例(11/11,100%)均见大小不等的腔隙散在分布于子宫肌层内,腔隙呈小裂隙样、卵圆形(图 1a)或不规则大囊状。部分腔隙内衬单层立方或扁平细胞,胞质嗜酸性、胞核卵圆,无异型性(图 1b),部分腔隙无内衬细胞,内含絮状分泌物及变性的脱落细胞。肿瘤均无明显边界,弥漫分布。其中 2 例伴有灶性淋巴细胞浸润(2/11,18.2%),见图 1c。少数病例(2/11,18.2%)瘤细胞核偏位,出现胞质空泡,呈印戒细胞样,条索状分布于肌间或纤维结缔组织中,见图 1d。部分病例(4/11,36.4%)瘤组织形态多样,从印戒样细胞区域到微囊、大囊等区域混杂存在,见图 1e。瘤组织常被平滑肌束分隔并出现局部显著的平滑肌细胞增生,1 例见肿瘤间的平滑肌组织有黏液样变性(1/11,9.1%),见图 1f。

2.3 免疫组织化学

ATs 瘤组织表达 panCK(11/11,100%),见图 2a; CK5/6(3/11,27.3%),calretinin(11/11,100%),见图 2b;HBME-1(9/11,82%),见图 2c。panCK、calretinin

和 HBME-1 均呈弥漫而强的表达模式。其中,calretinin 显示在肌层平滑肌细胞中有局灶性轻微的背景着色。瘤组织不表达 CD31(0/11,0)。

3 讨论

3.1 临床特点

文献报道女性生殖系统 ATs 的发生率为 0.12%~3.1%^[4],由于患者常无任何症状,可因体检时偶然发现,或者因合并其他疾病行手术治疗时发现。因此其真正的发生率可能比文献报道的更高。另外,最近一项研究发现^[5],在其机构 10 年来进行的 7 000 例子宫切除术标本中,仅有 21 例子宫 ATs 得到确诊,病理科医师对 ATs 的不熟悉以及不注意该病变的良性组织学特点,容易导致漏诊和误诊,使其诊断率过低。

3.2 病理诊断和免疫组织化学分析

该肿瘤典型表现为小的和卵圆形裂隙,或者较大的不规则囊状结构,弥漫分布于肌层中^[6],高倍镜下可见裂隙内衬单层的上皮样细胞,无异型性。结合角蛋白及间皮源性免疫组织化学标志物阳性,可以确诊。

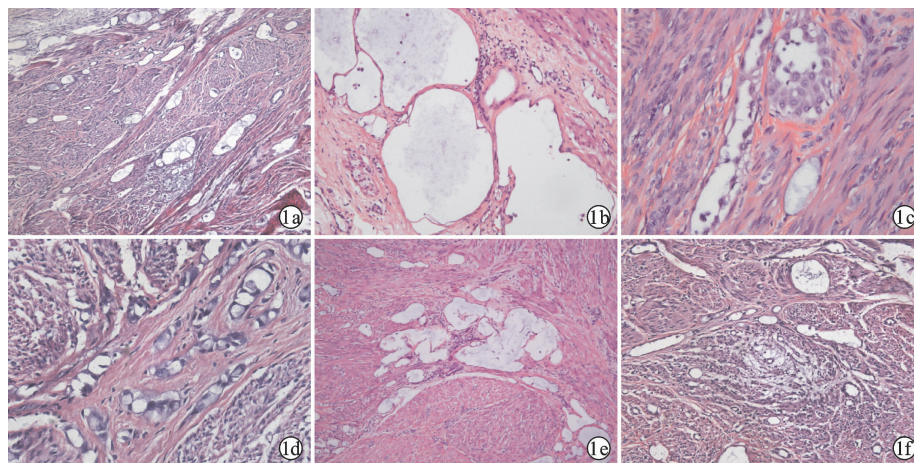
多项研究证实,ATs 病灶中的淋巴细胞浸润反应是一项有价值的诊断线索^[7-8],进而,一组针对生殖系统的 44 例 ATs 研究发现^[3],100%男性患者存在淋巴细胞浸润反应,而女性患者的比例仅为 13%,提示该现象具有极为显著的性别差异,对男性 ATs 患者的诊断价值更大。我们的病例中仅有 18.2%者观察到淋巴细胞的浸润反应,且镜下呈小灶性分布,与文献的结论类似。

研究发现^[6] ATs 大体上是否形成结节与镜下是否存在间质平滑肌细胞的增生密切相关,Ki-67 标

表 2 患者的临床病理学特征

Table 2 The clinicopathological features of patients

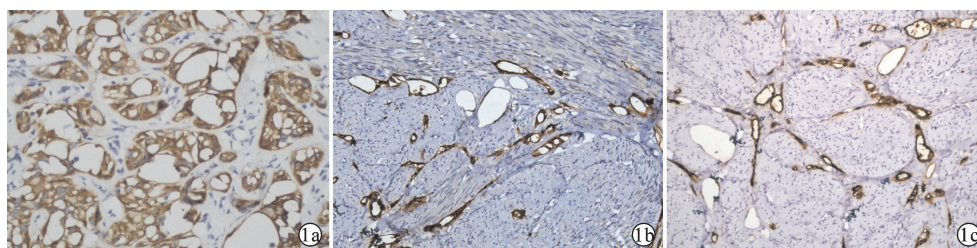
Number	Age (years)	Main clinical symptoms	Size (cm)	Combined other diseases
1	53	Two years of menopause,one year of contact vaginal bleeding	Multiple 0.5~3	Cervical squamous cell carcinoma
2	37	No obvious symptoms,physical examination found the uterine mass	4.2	Mature cystic teratoma of left ovary
3	47	No obvious symptoms,physical examination found the uterine mass	3.0	—
4	36	No obvious symptoms,physical examination found the uterine mass	NA	Leiomyoma of the uterus
5	47	Prolonged menstrual period for six months	2.5	Multiple leiomyomas of the uterus
6	48	Accidental discovery of gynecological surgery	2.0	Serous carcinoma of bilateral ovaries with lymph node metastasis
7	39	Prolonged menstrual period for five years	6.3	—
8	33	Accidental discovery of surgery	2.8	—
9	40	Prolonged menstrual period for five years,hypermenorrhea for five months	3.5	Adenomyoma and endometrial polyp of the uterine
10	43	Increased dysmenorrhea	3.5	—
11	37	Accidental discovery of gynecological surgery	4.0	Adenomyoma of the uterine



1a: ATs showed diffuse and different sizes of oval cystic structure in muscle tissue, cavities were without lining cells and containing flocculent secretions (HE $\times 100$); 1b: Some cavities lined with simple cuboidal or flat cells, these cells contained eosinophilic cytoplasm, oval nuclei and without atypia (HE $\times 400$); 1c: Tumor tissue showed irregular cystic structure, the infiltration of lymphocytes was presented next to the cavity (HE $\times 200$); 1d: Some ATs tissue showed a signet ring-like morphology, easily confused with malignancy tumor (HE $\times 400$); 1e: This case showed varied morphology patterns, from oval microcysts to irregular large cysts (HE $\times 100$); 1f: Tumor tissues were separated by smooth muscle bundles, local area of smooth tissue showed mucoid degeneration (HE $\times 200$)

图 1 腺瘤样瘤的镜下形态

Figure 1 Microscopic characteristic of adenomatoid tumors



2a: Diffuse strong expression of panCK signal; 2b: Diffuse strong expression of calretinin. Local area of muscle cell showed a slight background staining; 2c: Strong expression of HBME-1

图 2 免疫组织化学标记在 ATs 中的表达 (EnVision $\times 200$)

Figure 2 Expression of IHC markers in ATs (EnVision $\times 200$)

记显示围绕瘤组织的增生平滑肌细胞比正常肌层细胞有更高的增殖活性,而瘤细胞的增殖活性比正常肌细胞要低。提示间质中的平滑肌细胞是一种反应性增生成分,而不是肿瘤性成分。解决了既往关于间质平滑肌细胞是肿瘤性成分还是反应性成分的争论。有文献认为^[3] calretinin 常出现子宫内膜和肌层,以及附睾上皮、Sertoli 细胞的阳性背景着色,从而对肿瘤表达状态的判读造成干扰。但我们的结果显示这种局灶性背景弱着色与阳性瘤组织的强染色结果之间差异显著,并不影响后者的判读,因此 calretinin 依然是特异性和敏感度很高的间皮源性标志物。

3.3 鉴别诊断

由于该病镜下形态多样,不熟悉其特点者容易漏诊甚至误诊,导致治疗不当。主要应和以下疾病

鉴别。

3.3.1 腺癌 有些 ATs 瘤组织呈印戒细胞样形态,易与印戒细胞癌相混淆;另外有些高分化的腺癌组织形态学较温和,可弥漫侵犯子宫肌层,导致误诊为 ATs,但腺癌细胞具有或多或少的异型性,并出现病理性核分裂相,辅以免疫组织化学标记有助于确诊。在行术中冷冻切片检查时要首先考虑到与腺癌的鉴别^[9],避免患者接受过度治疗。

3.3.2 子宫平滑肌瘤 大体上,单纯的平滑肌瘤具有明确的界限,为单个或多发的结节状肿块,与界限不清的 ATs 是不一样的。平滑肌瘤常见各种继发性改变,如玻璃样变性、黏液样变性等。但这种黏液样变性常为局灶区域平滑肌细胞外基质出现酸性黏液物质沉积,间质疏松,不会出现囊腔样或裂隙样结构和内衬细胞。有时在 ATs 的间质中,也可出现黏

液样变性。

由于 ATs 患者常常合并有平滑肌瘤发生,取材时特别要注意任何异常之处都应取材;如为多个结节,也应每一个结节均取材,避免漏诊和误诊。

3.3.3 子宫腺肌症及腺肌瘤 发生腺肌症或者腺肌瘤时,临床上可出现与月经周期有关的盆腔疼痛和异常的子宫出血。前者大体观呈明显增厚的子宫肌层,境界不清,后者为界限清楚的结节状物。其中分布小的凹陷性囊性结构,与 ATs 的大体观类似。但在镜下,两者病变均是由岛状或巢状分布的子宫内膜间质,以及形态正常的子宫内膜样腺体组成,周围绕以显著增生的平滑肌组织。异位的腺体通常呈基底层内膜腺体的特征,间质细胞呈梭形,分布在腺体周围。病变特点明显,不易混淆,免疫组织化学标记也有助于诊断。

3.3.4 子宫血管平滑肌瘤及淋巴管瘤 少见情况下,子宫平滑肌瘤中出现显著的小血管增生,称为血管平滑肌瘤^[10]。与某些呈囊性或血管瘤样结构的 ATs 极为类似。但镜下这些小血管内衬的是扁平的血管内皮细胞,免疫组织化学示 CD31 等血管标记阳性,而间皮标记阴性。

一些 ATs 病例以大而不规则的囊腔样结构为主,与淋巴管瘤形态相似。后者腔内可见淋巴细胞,表达淋巴管相关的免疫组织化学标志物。

3.3.5 中肾管瘤 成年女性的中肾管残件常见于阴道侧壁和宫颈,内衬单层立方上皮细胞,胞质透明,核常有重叠。内衬细胞 PAS 和黏液卡红染色阴性,而腺腔内分泌物总是 PAS 及黏液卡红阳性。有时中肾管出现囊性变、增生甚至形成腺瘤。其周围偶可出现增生的平滑肌组织。结合部位,糖原、黏液染色以及免疫组织化学染色可以诊断。

3.4 组织起源

起初该肿瘤的起源一直有争议,从间皮起源到内皮、平滑肌、中肾管、muller 系统来源等意见不一^[11],后来多项电子显微镜及免疫组织化学研究结果证实为间皮来源^[6,12-13]。

3.5 治疗及预后

生物学行为属于良性,将肿瘤完整切除,预后良好。

综上所述,由于子宫腺瘤样瘤的临床症状无特异性,又好伴发其他疾病,在取材时需要全面、仔细,才能避免漏检。熟练掌握其镜下形态多变但呈良性

改变的病理特征,辅以合适的免疫组织化学标记,就能够较好的提高诊断率,并防止由于误诊导致的临床过度治疗。

参考文献:

- [1] Masson P RJ, Simard L. Le mesotheliome benin de la sphere genitale[J]. Rev Can Biol, 1942, 1: 720-751.
- [2] Hayes SJ, Clark P, Mathias R, et al. Multiple adenomatoid tumours in the liver and peritoneum[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(6): 722-724.
- [3] 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.
- [4] Zhu Li, Li BZ. Clinical and pathological analysis of adenomatoid tumor of the uterus and ovaries[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2001, 30(1): 43-45. [朱力, 李宝珠. 子宫和卵巢腺瘤样瘤的临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(1): 43-45.]
- [5] Wachter DL, Wunsch PH, Hartmann A, et al. Adenomatoid tumors of the female and male genital tract. A comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 47 cases emphasizing their site-specific morphologic diversity[J]. Virchows Arch, 2011, 458(5): 593-602.
- [6] 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.
- [7] Amin MB. Selected other problematic testicular and paratesticular lesions; rete testis neoplasms and pseudotumors, mesothelial lesions and secondary tumors[J]. Mod Pathol, 2005, 18 (Suppl 2): S131-S145.
- [8] Young RH. Testicular tumors-some new and a few perennial problems[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(4): 548-564.
- [9] Cserni G, Kocsis L, Pusztai Z, et al. Endometrial adenocarcinoma with coexisting adenomatoid tumor of the uterus[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 207-210.
- [10] Hsieh CH, Lui CC, Huang SC, et al. Multiple uterine angioleiomyomas in a woman presenting with severe menorrhagia[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(2): 348-352.
- [11] Tiltman AJ. Adenomatoid tumours of the uterus[J]. Histopathology, 1980, 4(4): 437-443.
- [12] Schwartz EJ, Longacre TA. Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts express WT1[J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23(2): 123-128.
- [13] Delahunt B, Eble JN, Nacey JN, et al. Immunohistochemical evidence for mesothelial origin of paratesticular adenomatoid tumour[J]. Histopathology, 2001, 38(5): 479.

[编辑:刘红武;校对:黄国玲]