

2010 致辞



2010.2

律回春晖渐，万象始更新。2010年的帷幕已向我们拉开。在这辞旧迎新的时刻，我谨代表迈新公司向在过去的岁月里一路相伴、帮助过迈新的朋友们致以最真挚的新年问候和美好的祝愿！

忆往昔艰苦创业，天道酬勤。刚刚过去的2009年，是迈新公司发展进程中一个不寻常的年份，迈新公司在免疫组化道路上一如继往专注，不断创新拼搏，用炽热的心成就了一个个耀眼的业绩。

回顾2009年的串串足迹，在迈新的发展过程中演绎出浓墨重彩的一章：公司全资设立了以推动病理学研究工作、免疫组化技术应用的标准化和普及、病理专业人才培养为目的的“迈新·病理”基金，得到病理界的广泛关注与大力支持；由于突出、完善的产品服务，公司商标被评为“福建省著名商标”荣誉称号；公司研发能力不断增强，再次获得福建省科技厅授予的“高新技术企业”称号。

望未来前程似锦，任重道远。在

新的一年，迈新将坚持“专业、求实、进取”的企业理念，紧跟市场发展脉搏，创新突破，加大产品研发投入，不断加强公司人才队伍建设，用公司2009年全体员工辛勤耕耘奠定的基础，期待孕育出2010年的丰硕成果。

新年的曙光已经照亮了我们的窗棂，伴一路春风，亲爱的朋友们，迈新期待在2010年能与您共享成功的喜悦。

最后，祝所有的朋友新年快乐，工作顺利，幸福安康！

免疫组化在子宫病理学诊断中的实用性

引言

虽然妇产科病理诊断多数通过组织切片的HE染色方法就可以确诊，但在部分疑难病例中也有用到其他一些技术，这些辅助性技术如特殊染色、免疫组化、电镜等，它们可以进一步为诊断提供信息，使诊断结果更为准确。

就免疫组化技术而言，这一技术是利用抗体与抗原特异性结合的原理在组织切片细胞中显示蛋白质的存在状态。

抗体—抗原相互作用的可视化过程可以通过很多方法实现。比如，抗体连接到酶上，酶可以催化产生色原反应。在卵白素—生物素复合物（ABC）方法中，标记有生物素的二抗与另一个酰化的卵白素过氧化物酶复合物结合。该复合物末端中含有多个过氧化物酶分子能放大色原信号，这样免疫组化结果就能在光学显微镜下呈现组织中特定蛋白准确位点的存在状况。

然而，免疫组化染色的重现

性和敏感度问题通常是由非标准化免疫组化操作引起的。此外，不合理组织前处理也会导致异常和假阴性结果。

免疫组化染色被很广泛用于外科病理学诊断的肿瘤分类中。事实上，每一种脏器中，那些常规检查不能明确类型的恶性肿瘤，可以用一组免疫组化染色组合来进一步分类确诊，如抗角蛋白抗体（cytokeratin）、白细胞共同抗原（LCA）和波型蛋白（vimentin）等。这样免疫组化

结果就能显示该恶性肿瘤是癌、淋巴瘤还是肉瘤了。

同样在未分化恶性肿瘤的鉴别诊断中，包含S100和/或HMB-45、Melan-A的抗体组合有助于恶性黑色素瘤的诊断。

目前的观点认为，免疫组化所提供的信息在子宫病理学鉴别诊断中是很有帮助的，比如：

● 子宫内膜浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌的鉴别。

● 宫颈腺上皮内肿瘤和良性腺体病变的鉴别。

癌 (TCCE) 类似宫颈移行细胞癌 (一种罕见的子宫颈瘤亚型--TCCC)。如何鉴别这两个罕见的肿瘤? TCCC的发生是与乳头状瘤病毒 (HPV) 感染相关的。

因此, 在广泛的涉及子宫原发位置的疑难病例中, HPV感染状态和P16INK4a表达的共同评估在子宫颈和子宫内膜恶性肿瘤的鉴别诊断上是有效的方法之一。

子宫内膜和子宫颈绒毛膜管状腺癌的组织学特点是: 肿瘤细胞增殖形成绒毛乳头状结构, 细胞核呈轻到中度异型性。

宫颈乳头状绒毛管状腺癌 (villoglandular papillary adenocarcinoma, VGPA) 在小活检标本活检的病理诊断中会很困难, 因为该肿瘤必须和其他良性肿瘤以及伴有乳头状结构的恶性宫颈癌或子宫内膜癌区分开来。

有着类似VGPA结构的宫颈原发良性病变有乳头状子宫内膜炎、乳头状宫颈腺纤维瘤和苗勒源性乳头状瘤。然而, 这些病变中, 不会有VGPA中的那些细胞异型性。

子宫颈浆液性乳头状癌、子宫内膜浆液性乳头状癌和宫颈VGPA的鉴别点是前面两种肿瘤都有更为复杂的乳头状结构和高级别细胞核特点, 此外, 免疫组化分析显示: 子宫颈VGPA呈现CEA阳性和vimentin (图.4a和b)、p53、ER及PR阴性。

p16免疫组化染色也有助于鉴别子宫颈VGPA和子宫内膜VGPA。子宫颈VGPA, 实际上为HPV相关性肿瘤, p16弥漫强阳性 (图.4c), 而子宫内膜VGPA, 则明显类似于其他子宫内膜癌, p16蛋白呈灶状表达 (图.5a), vimentin阳性和CEA阴性 (图.5b和c)。

子宫内膜粘液微腺癌, 该肿瘤具有轻-中度核异型, 类似于原发性宫颈粘液腺癌或宫颈微腺性增殖 (图.6.a)。尽管呈CEA阳性 (图.6b), 子宫内膜粘液微腺癌还是可以和宫颈癌区分开癌, 因为很明显它也会呈现ER (图.6c)、PR (图.6d)、vimentin和p53阳性。

此外, 这种罕见的子宫内膜腺癌亚型与子宫颈微腺性增殖不同的是: 子宫内膜粘液微腺癌会出现重度核异型和Ki-67(MIB1)表达。

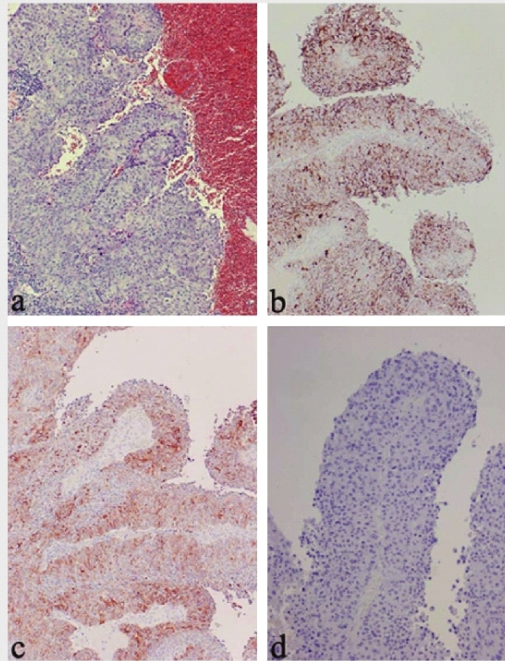


图.3.子宫内膜移行细胞癌: 呈显著的乳头状结构 (a: HE染色 $\times 40$), CA125阳性 (b: $\times 40$), 角蛋白7阳性 (c: $\times 40$) 和角蛋白20阴性 (d: $\times 200$)

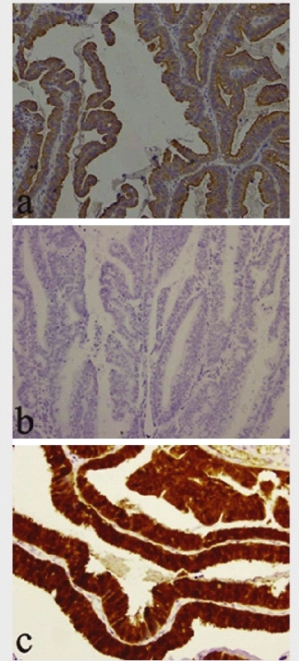


图.4.通过免疫组化分析, 子宫颈绒毛膜型腺癌呈现CEA阳性 (a: $\times 100$), vimentin阴性 (b: $\times 100$), p16蛋白弥漫性强阳性 (c: $\times 200$)

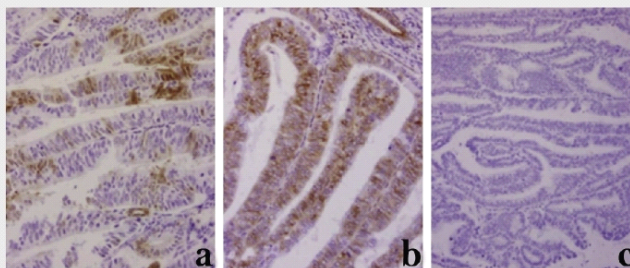


图.5.子宫内膜绒毛膜型腺癌免疫组化p16带状阳性 (a: $\times 100$), vimentin阳性 (b: $\times 200$) 和CEA阴性 (c: $\times 100$)。

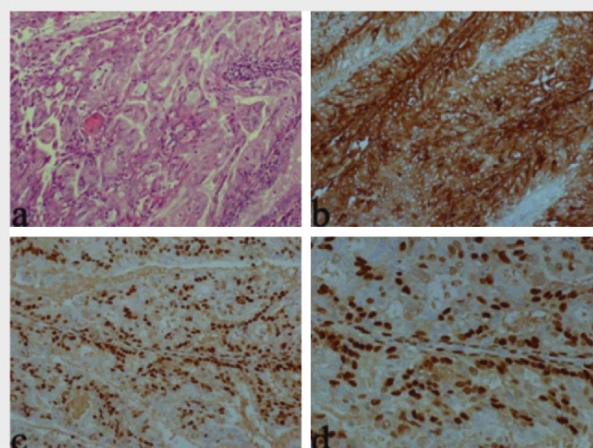


图.6.子宫内膜粘液微腺癌呈轻-中度核异型粘液乳头状和腺管结构 (a: HE染色 $\times 100$), CEA阳性 (b: $\times 100$), ER阳性 (c: $\times 100$) 和PR阳性 (d: $\times 200$)。

●宫颈鳞状上皮内肿瘤和其类似良性病变间的鉴别。

●子宫内膜间质肉瘤、高度富于细胞性平滑肌瘤、平滑肌瘤和罕见子宫内膜间质肿瘤亚型的鉴别。

在这些实例中，为了确诊，通常是多抗体组合的免疫组化联合应用，它比只用单一抗体染色更为效用。

而那些罕见子宫肿瘤的鉴别诊断和其相关的免疫组化染色也

要被考虑到。

此外，通过本篇综述，揭示了免疫组化是子宫肿瘤病理诊断的有效辅助技术之一，然而，提供完整的临床病史资料、足够的活检标本量和良好的组织学形态

在这些疑难病例的诊断过程中也一样重要。

子宫内膜浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌的鉴别

人们已经发现了这两种有各自不同组织学改变的子宫内膜癌：子宫内膜样腺癌和少见的浆液性腺癌。临床上，要求这两个恶性肿瘤要严格地区分开。子宫内膜样腺癌（EEA）为I型子宫内膜癌（雌激素依赖型肿瘤），认为子宫内膜非典型增生为其癌前病变，并会呈现出基因变异，比如微卫星不稳定性， β -catenin、K-ras和PTEN基因的突变。

子宫内膜浆液性癌（USC）属于II型子宫内膜癌（非雌激素依赖型肿瘤）。它通常发生于绝经期年龄，一般认为浆液性子宫内膜上皮内癌为其先驱病变，并呈现出p53基因突变。

尽管子宫内膜浆液性癌（USC）和子宫内膜样腺癌（EEA）通常在光镜下就可以被鉴别开，但有时这两种肿瘤也会发生组织学特征重叠。

实际上，要对一个有腺管样形态学特征、伴随或不伴随乳头状结构（子宫内膜样腺癌特征）并且有高核级细胞核特点的高分化子宫内膜肿瘤进行明确诊断是非常困难的。此外，如果子宫内膜样腺癌病例中出现广泛的乳头状结构，这样和子宫浆液性癌更无法区分了。

这两种肿瘤的鉴别在临床上很重要，因为子宫内膜浆液性腺癌是一种比低级别的子宫内膜样腺癌侵袭性更高的肿瘤，特别是该肿瘤在发展的初级阶段时。许多研究报告都指出p53强阳性染色结果在子宫内膜浆液性腺癌中更为多见。（图1a和b）

而且与子宫内膜样腺癌相比，细胞膜E-cadherin强阳性表达主要是在子宫浆液性腺癌中。（图1c）。

Schlosshauer等人观察到子宫内膜样腺癌细胞核表达 β -catenin，而子宫浆液性腺癌不表达（图1d）。此外，大多数的子宫内膜样腺癌 β -catenin强表达、E-cadherin弱表达。

其他的作者也指出子宫浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌的鉴别应使用一组免疫组化染色，而单靠一个抗体染色提供的信

息是不够的。

事实上，Darvishian等人观察到免疫组化标记组合（包含p53、孕激素受体（PR）和PTEN）对鉴别子宫内膜浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌是有效的。p53和PTEN表达缺失而PR阳性表达，倾向诊断子宫内膜样腺癌。而p53过表达、PR和PTEN表达缺失则倾向诊断子宫浆液性腺癌。

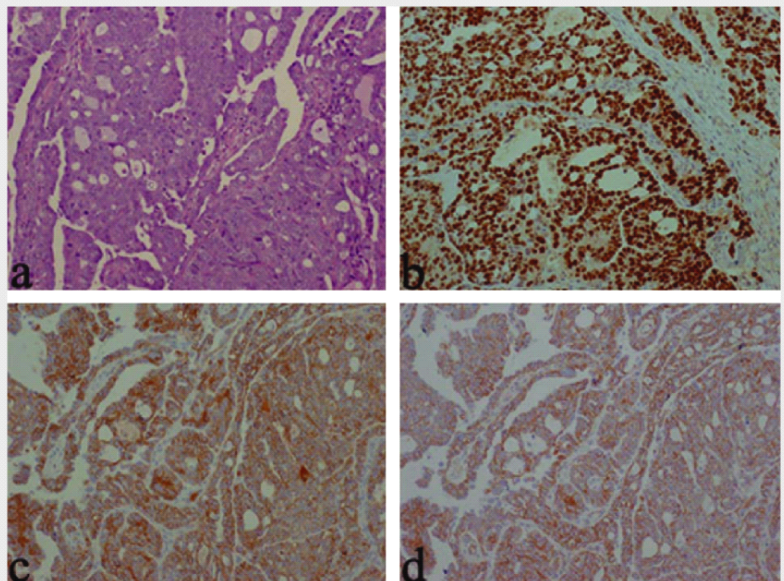


图1：子宫内膜浆液性癌呈现出乳头状，实性，腺管区域（a：HE染色 $\times 100$ ），p53过表达（b： $\times 100$ ），E-cadherin膜强阳性表达（c： $\times 100$ ），以及 β -catenin核阴性表达（d： $\times 100$ ）。

子宫内膜腺癌和子宫颈腺癌的鉴别 (表1)

子宫内膜癌宫颈和宫颈原发性腺癌的鉴别在妇科病理学方面也是常见的诊断难题之一。不管在小的活检样本还是在骨盆根治术标本,用组织学来区分是子宫内膜癌还是宫颈腺癌,都是很困难的。在分段刮宫标本中(子宫内膜刮宫标本和宫颈刮除标本)确认这两种子宫肿瘤原发部位是困难的,因为子宫内膜组织和子宫颈组织界限很小,往往不能完全分开,而且这两种肿瘤都可以侵及上述两个位置。但是由于这两个肿瘤所采取的最初治疗方案不同,所以子宫内膜癌和宫颈原发性腺癌的鉴别在临床上就很重要。临床上,子宫内膜腺癌的手术治疗通常为经腹子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术开始,手术范围要依靠术前或者术中对于子宫肿瘤大小、浸润层次和恶性程度的评估来制定;而宫颈原发性腺癌手术治疗方式多采用子宫根治术和盆腔淋巴结清扫或者放射治疗。

据文献报道统计,针对鉴别子宫内膜腺癌和宫颈腺癌的研究,大部分的研究都使用了包含波形蛋白(vimentin)、单克隆癌胚抗原(CEA)、雌激素受体(ER)和Bcl-2抗体的免疫组化标记组合。

典型的子宫内膜腺癌(图.2a)通常呈现出Vimentin阳性(图.2b),ER阳性(图.2c)和Bcl-2阳性(图.2d)。相反,宫颈原发性腺癌通常呈现出CEA阳性和Vimentin、ER和Bcl-2阴性。

p16被认为是高危型人类乳头状瘤病毒(HPV)的一个替代标记,该病毒是引起宫颈肿瘤发生的重要因素之一。一些研究资料表明P16的使用有助于子宫内膜腺癌和宫颈腺癌的鉴别诊断。宫颈腺癌P16免疫组化染色多数呈弥漫强阳性,而子宫内膜腺癌通常呈阴性或小灶性阳性。

最近, Khoury等人为了更好的鉴别宫颈原发性腺癌和子宫内膜粘液性腺癌这两种肿瘤,提出了使用含有MUC1、p16、ER、PR和vimentin的抗体标记组合。宫颈原发性腺癌: p16弥漫阳性、MUC1细胞质边缘阳性或阴性、ER/PR和vimentin阴性;而原发性子宫内膜粘液腺癌: p16局灶性阳

表1. 鉴别子宫内膜腺癌和宫颈腺癌的有效标记

标记物	子宫内膜腺癌	宫颈原发性腺癌
CEA	阴性	阳性
ER/PR	阳性	阴性
Vimentin	阳性	阴性
Bcl-2	阳性	阴性
MUC1	细胞质和细胞质边缘阳性	阴性或细胞质边缘阳性
p16	病灶阳性	弥漫阳性

●CEA: 癌胚抗原; ER/PR: 雌激素/孕激素受体。

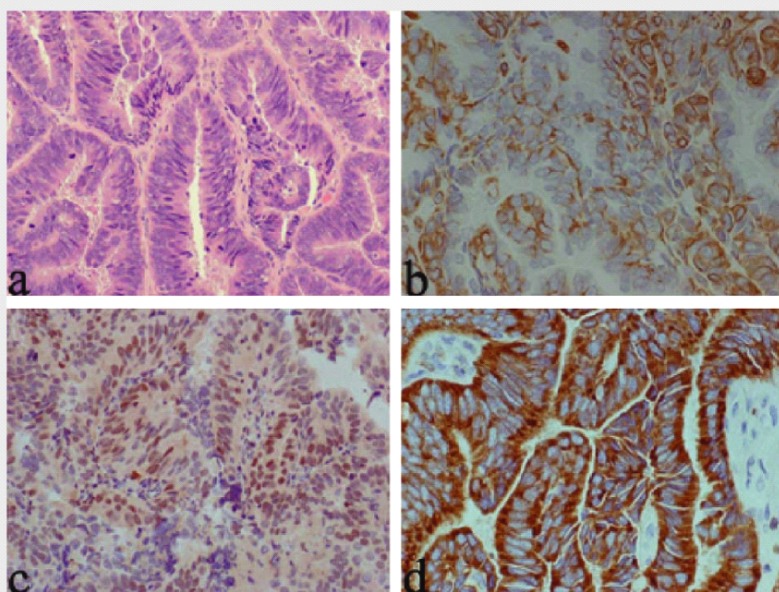


图2. 子宫内膜腺癌(a: HE染色×100)呈vimentin阳性(b: ×200)、ER阳性(c: ×100)和Bcl-2阳性(d: ×200)。

性或阴性、MUC1整个细胞质阳性或细胞质边缘阳性,而且ER/PR和vimentin阴性。

在小活检标本中,不管是罕见的子宫内膜恶性肿瘤亚型还是罕见的宫颈腺癌亚型,它们的出现使诊断变得非常困难,这些罕见恶性肿瘤主要为原发于子宫或宫颈的移行细胞癌、绒毛膜型腺癌以及子宫内膜粘液微腺癌。

这些病例中大部分的诊断难题可以通过用一些抗体的免疫组化染色来解决。

子宫内膜移行细胞癌(TCCE),是

一种罕见的子宫内膜癌亚型,其特点是明显的乳头状结构,类似乳头状尿路上皮癌(图.3a)。因此在小的活检标本检查中,这种肿瘤有可能会被误诊为泌尿系统转移癌。

抗体的组合有助于校正子宫内膜移行细胞癌的诊断,这个抗体组合为: CA125、CK7和CK20。子宫内膜移行细胞癌呈CA125阳性(图.3b)和CK7阳性(图.3c),CK20阴性(图.3d)。而转移性泌尿道上皮移行细胞癌呈CK7和CK20阳性。在一例活检小标本中,子宫内膜移行细胞