

## 免疫组化在子宫病理学诊断中的实用性 (续)

### 宫颈腺体上皮内瘤变和良性腺体病变的鉴别 (表2)

一些宫颈良性腺体病变形态上与子宫腺癌及其癌前病变很相似。Ki-67 (MIB1)、bc1-2 和p16抗体的免疫组化染色使用有助于鉴别宫颈腺体上皮内瘤变和其他良性病变 (如: 输卵管子宫内上皮化生、子宫内膜异位症和微腺性增殖)。

在宫颈腺体上皮内瘤变病例中, 通常p16呈弥漫强阳性, MIB1呈现高增殖状态, 而bc1-2为阴性或小灶状阳性; 输卵管子宫内上皮化和子宫内膜异位症, bc1-2弥漫强阳性, MIB1呈低增殖状态, 在输卵管子宫内上皮化生中, p16阴性或灶状阳性; 而在子宫内膜异位症中, 则可能为广泛的阳性; 微腺性增殖, MIB1呈低增殖状态, bc1-2、p16为阴性表达。

最近, J. Liang等人验证了用于鉴别宫颈癌前病变、宫颈癌及其类似的良性疾病一种组织学评分方式。这种计分方法是由Silverberg提出的, 其中使用了一组免疫组化标记。

这个组织学评分方法由三个独立的评分组成 (核分层、核异型和核分裂/细胞凋亡)。对每一病例评估出总分, 宫颈良性病变 (分值=0-3), 宫颈腺上皮结构不良 (EGD) (分值=4-5) 和原位腺癌 (AIS) (分值=6-9)。这项研究使用的抗体有: p16、CEA、Ki67和ER/PR。这些标记的免疫活性通过染色强度 (0: 无显色, 1: 轻度阳性, 2: 中度阳性, 3: 强阳性) 和阳性细胞率 (0 — <1%; 1 — 2 — 10%; 2

— 11— 40%; 3 — >40%) 来计分。这样, 在这个不同类型疾病的免疫组化评分表中证实: 宫颈良性病变中p16和CEA染色为阴性或灶状弱阳性。宫颈腺上皮结构不良 (EGD) 则p16和CEA的表达增高。宫颈原位腺癌AIS与良性病变和宫颈腺上皮结构不良相比, p16和CEA阳性更为明显, 而且

Ki67表达也更强; Ki-67在宫颈腺上皮结构不良病例中与宫颈良性病变相比, 只有轻微增高。

ER和PR在宫颈原位腺癌和良性病变中的表达无差别。p53染色在宫颈腺上皮结构不良 (EGD) 和原位腺癌 (AIS) 中也无显著差别。

表2. 鉴别宫颈腺体上皮内瘤变 (CGIN) 和良性腺体病变的标记物

标记物	CGIN	TEM/子宫内膜异位症	微腺性增殖
Bc12	阴性	弥漫强阳性	阴性
MIB1	高	低	低
p16	弥漫阳性	阴性或灶状阳性	阴性

●CGIN: 宫颈腺上皮内瘤变; TEM: 输卵管子宫内上皮化生

### 宫颈鳞状上皮内瘤变和与其相似的良性病变的鉴别 (表3)

虽然宫颈鳞状上皮内瘤变只要进行组织切片的HE染色就可以很容易诊断出来, 但是是一些研究表明, 在这些病变的诊断中, 不同诊断医生间的差异和诊断医生的自身误差是很显著的。

另外, 很多宫颈良性病变如非典型性萎缩、鳞状化生、移行上皮化生和由电切导致的宫颈组织形态学变化都可能会与宫

颈上皮高度异型增生相混淆。

细胞核增殖标记物的免疫组化染色有助于这些良性病变和宫颈上皮内瘤变的鉴别, 如: MIB1 和增殖细胞核抗原 (PCNA)。这些抗体在正常宫颈鳞状上皮的免疫组化染色结果显示, 阳性核染色只局限于基底细胞, 且在上皮萎缩和移行上皮化生中表达减弱, 而在宫颈上皮内瘤



(InsDPTQLPYD572-580Y)上的基因突变。

尽管原发性子宫GIST是一种非常罕见的肿瘤，它的诊断结果也必须考虑在内，因为这将带来重要的临床效应——使病人得到了酪氨酸激酶抑制剂的合理治疗。

因此，为了识别子宫中的这类罕见肿瘤，免疫组化和分子学研究的结合是很重要的。

其它研究者在平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肉瘤中发现有c-kit (CD117) 的表达，而在

平滑肌瘤中却未能检测到。

这些学者因此指出CD117的免疫组化染色可以作为一个辅助性诊断标记，用于在形态学特征不明显的子宫肿瘤中鉴别平滑肌肉瘤和良性平滑肌瘤。此外，这些学者还建议进行分子学研究以调查酪氨酸激酶抑制剂治疗这些恶性肿瘤的潜在可能性。

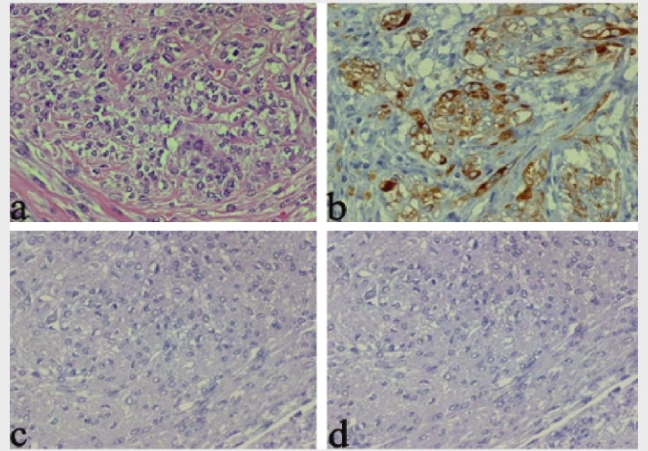


图.10.PEComa病例肿瘤细胞呈胞质透明和嗜酸性 (a: HE染色 ×200)，HMB-45阳性 (b: ×200) 而CK(c: ×200)和S-100蛋白 (d: ×200) 均为阴性表达。

翻译: 迈新市场部唐娜、质检部杨清海 校正: 江西省人民医院 刘勇 迈新质检部 杨清海

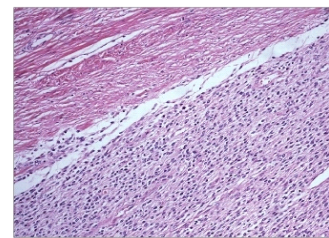
## H-Caldesmon

产品编号 MAB-0634

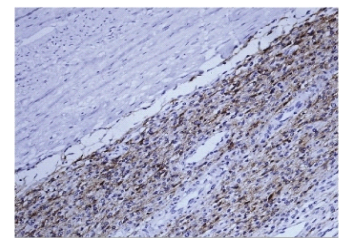
■鼠抗人: 单克隆抗体    ■克隆号: h-CALD    ■适用组织: 石蜡切片  
■预处理: 高温修复 (柠檬酸)    ■阳性组织: 子宫间质肉瘤    ■阳性部位: 胞浆

高分子量钙结合蛋白 (H-caldesmon) 是一种与肌动蛋白和原肌球蛋白结合的蛋白，具有调节平滑肌细胞收缩的功能，主要表达于平滑肌细胞，研究数据显示H-caldesmon在平滑肌中的表达特异性高于Desmin、Actin在临床诊断中，Caldesmon可以用于从真性平滑肌瘤中鉴别肌纤维母细胞瘤，与CD10联合应用，用于子宫平滑肌瘤和子宫内膜间质肉瘤的鉴别。

规格	1.5ml	3.0ml	6.0ml	0.2ml (浓缩)	阳性对照片(3片/盒)
价格	387.00	735.00	1392.00	1264.00	25.00



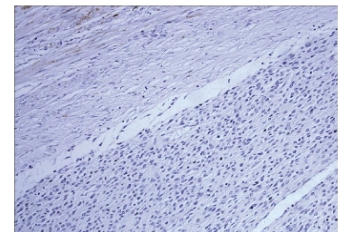
低级别子宫间质肉瘤(HE X200)



CD10 肿瘤细胞质阳性表达 (X200)



H-caldesmon在子宫平滑肌中表达 敏感性及阳性强度均强于Desmin



## 迈新免疫组化公共实验室简介

迈新实验室建立于上个世纪90年代，已有17年历史，是中国最早实行免疫组化质量控制实验室之一，在全国率先推出免疫组化标准化理念，并一直力行和推广，得到业内同行的认可和称赞。

在过去的17年中，上万种的免疫组化试剂在不同种属动物和不同组织中的评估，我们完成了数十万张切片的免疫组化染色实验量，在不断地失败、成功的历练下造就一支免疫组化实验操作能力强、实验重复性高，结果分析准确，且由多学科、多专业人员构成的技术团队，并拥有全球最先进的免疫组化自动化设备。

2009年实验室完成各类研究生课题及各级科学基金研究课题109个，其中博士研究生研究课题6项，国家级自然科学基金研究课题2项。合作的科学院校及医疗机构共有87家，实验样本多样涵盖了许多不同种属动物来源的细胞爬片、细胞涂片、组织切片和组织芯片等。09年5月，与中山大学肿瘤防治中心朱志华博士合作完成的文章已发表于《JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY》。

在新的一年里迈新免疫组化公共实验室将继续对外开展免疫组化合作检测服务项目，有意向的实验室及研究人员可以登录<http://www.maxim.com.cn>、E-mail: [publab@maxim.com.cn](mailto:publab@maxim.com.cn)或致电0591-87641987。





变 (CIN 1-2和CIN 3), 这些抗体的表达是明显增强的 (图7.)。

P16免疫组化染色结果呈过表达状态能用于识别宫颈鳞状上皮内瘤变, 并且一些研究学者早已证实其表达与高危型HPV感染相关联(图.8a和b)。

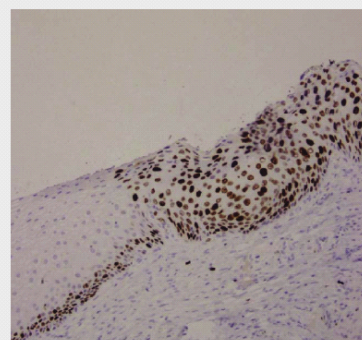
最近, Regauer和Reich提出联用CK17、p63和p16免疫组化染色能够鉴别子宫颈非典型性不成熟鳞状化生和宫颈高级别上皮内瘤变 (CIN 3)。在他们的研究中, 他们证实非典型性不成熟鳞状化生CK17和p63阳性, 但p16阴性。相反地, 宫颈高级别上皮内瘤变则是p16和p63阳性, 而CK17为阴性。

表3. 鉴别宫颈鳞状上皮内瘤变和与其相似的良性病变的标记物

标记	NCSE	CAISM	CINS	萎缩/TM
MIB1/PCNA	核染色, 限于 基底层细胞	核染色, 限于 基底层细胞	涉及上皮细胞 强/弥漫阳性	减少
p16	阴性	阴性	涉及上皮细胞 强/弥漫阳性	阴性
p63	阴性	阳性	阳性	阴性
CK17	限于基底层 细胞阳性	阳性	阴性	阴性

- CAISM: 宫颈非典型性不成熟鳞状化生; CINS: 宫颈鳞状上皮内瘤变; NCSE: 正常宫颈鳞状上皮;
- PCNA:增殖细胞核抗原; TM: 移行上皮化生

图7.MIB1 在子宫颈高级别鳞状上皮内瘤变 (CIN3) 中表达, 细胞核阳性几乎遍布上皮全层。



## 子宫内膜间质肉瘤、高度富于细胞性平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和罕见子宫间叶肿瘤亚型的鉴别 (表4)

子宫内膜间质肉瘤、富于细胞性平滑肌瘤和平滑肌肉瘤的鉴别, 是妇产科病理学中常见的诊断难题之一。

在子宫诊刮和子宫肌层剔除术标本中进行上述肿瘤的鉴别将更加困难, 因为在这种标本中, 与疾病相关的外周子宫内膜或子宫肌层缺失。

这些肿瘤的鉴别诊断很重要, 因为子宫内膜间质肉瘤和平滑肌肉瘤会出现周围浸润和转移, 而富于细胞性平滑肌瘤则是一良性肿瘤。

据多数研究报道, 都强调使用抗体组合 (CD10、h-Caldesmon、组蛋白脱乙酰基

酶8、平滑肌肌球蛋白和催产素受体) 免疫组化染色来鉴别子宫内膜间质肉瘤、富于细胞性平滑肌瘤和平滑肌肉瘤。

CD10被认为是子宫内膜间质肉瘤的特异性标记物, 而h-Caldesmon、组蛋白脱乙酰基酶8 (histone deacetylase 8)、平滑肌肌球蛋白 (smooth muscle-myosin) 和催产素受体 (oxytocin receptor) 则被认为是肌组织标记物 (图.9.)。免疫组织化学染色结果必须与形态学结构相结合, 才能得出正确诊断。

富于细胞性平滑肌瘤和平

滑肌肉瘤可以表达CD10。此外, 一些平滑肌肉瘤会呈Caldesmon阴性, 而子宫内膜间质肉瘤也会出现平滑肌样分化区域。

形态学研究结果有助于这些疾病的诊断。

倾向诊断富于细胞性平滑肌瘤而非子宫内膜间质肿瘤的形态学特点有肿瘤呈束状或漩涡状丛生长排列、厚壁大管径脉管 (与子宫内膜间质肿瘤特有的小管径薄壁小动脉相比), 与毗邻的子宫肌层相融性良好、有裂隙样空隙但无泡沫细胞。

倾向诊断平滑肌肉瘤而非

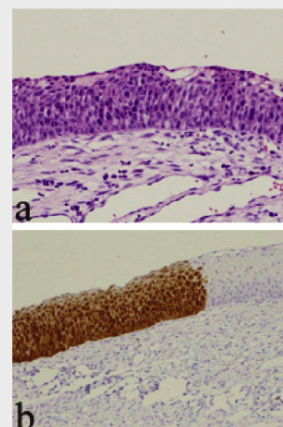


图8. 宫颈高级别鳞状上皮内瘤变 (CIN3) 波及上皮全层 (a: HE染色 ×100), 上皮全层p16细胞质和细胞核阳性 (b: ×100)。

富于细胞性平滑肌瘤组织学特点如下: 孤立的大肿块、细胞丰富、弥漫、中至重度的核异型、核分裂率高 (≥10核分裂象/10HPF)、浸润性边界和肿瘤坏死。



罕见的子宫间叶性肿瘤亚型，比如伴有明显卵巢性索样分化的子宫内膜间质肿瘤（ESTPSOCT）、子宫血管周上皮样细胞肿瘤（PEComa）和子宫胃肠道间质瘤（GISTs），如果没有免疫组化分析的话，就诊断而言，将很难确诊。

伴有明显卵巢性索样分化的子宫内膜间质肿瘤（ESTPSOCT）是一种形态学上类似卵巢性索肿瘤（特别是粒层细胞瘤和支持细胞瘤）的子宫间叶肿瘤。该肿瘤一定要跟低度恶性子宫内膜间质肉瘤区别开来，因为EATPSOCT行为属良性，而低度子宫内膜间质肉瘤则会频繁复发。

免疫组化研究发现，子宫内膜间质瘤与ESTPSOCT都会表达CD10。但与子宫内膜间质瘤不同的是，ESTPSOCT会表达其它一些特异标记物如抑制素（inhibin- $\alpha$ ）、钙视网膜蛋白（calretinin）和CD99等。

然而，尽管免疫组化对正确诊断ESTPSOCT肿瘤的结果很重要，但最近 Baker和Oliva推荐肿瘤须广泛取材以排除子宫内膜间质成分而归类到ESTPSOCT肿瘤中。

子宫血管周上皮样细胞肿瘤(PEComa)被视为一种新型低

级别间质细胞瘤，部分或全部为上皮成分组成。这些上皮成分，通过免疫组化分析发现，呈HMB45和肌肉组织标记（平滑肌动蛋白和结蛋白）阳性。这些细胞不管是在形态学上还是免疫表型上都被认为与肾上皮样血管平滑肌脂肪瘤和肺透明细胞瘤（糖瘤）相同。

临床资料表明一些子宫血管周上皮样细胞肿瘤与淋巴管肌瘤病和结节性硬化症有关。

通过组织学检测，该肿瘤由丰富的透明到嗜酸性、淡染的、颗粒状胞质的细胞组成（图.10a），并呈舌状生长结构，伴随间质分布的减少和突出的小血管网状结构。

PEComas可能呈CD10会阳性，同时表达另一种黑色素瘤相关抗原MART-1（MelanA）（图.10b），但是不表达细胞角蛋白-CK（图.10c）和S-100蛋白。（图.10d）

对于这种特殊肿瘤来说，CD10阳性染色可能会错误的提示为子宫内膜间质肿瘤。但与PEComa不同的是，HMB-45和MelanA抗体在子宫内膜间质肿瘤中不会表达。

因此，为了对有透明细胞成分的子宫肿瘤进行正确诊断，PEComa 理应在鉴别诊断中

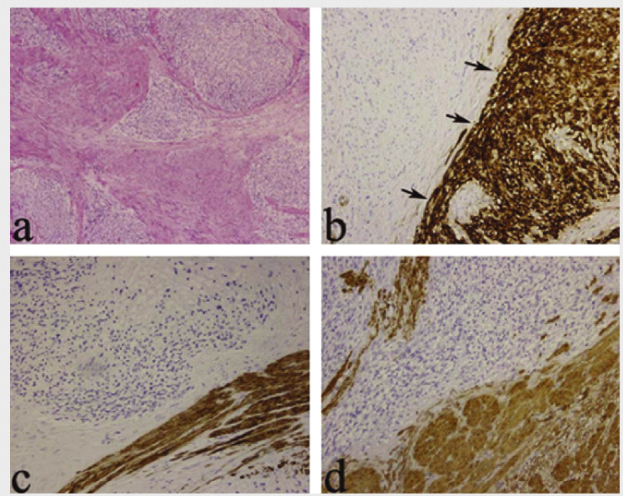


图.9.子宫间质肉瘤浸润肌层 (a: HE染色 $\times 40$ ), CD10免疫组化染色结果阳性 (b:  $\times 100$ ,箭头所示为肿瘤组织), h-Caldesmon阴性 (c:  $\times 100$ ), 平滑肌肌球蛋白阴性 (d:  $\times 100$ )。注意b中CD10阴性对照(正常子宫肌层)和c, d中分别为h-Caldesmon和平滑肌肌球蛋白阳性对照(正常子宫肌层)。

被考虑到，如果要鉴别多种肿瘤，则需要多种抗体联合应用。

原发性子宫胃肠道间质瘤（GIST）是一种非常罕见的肿瘤。实际上，只有一例女性77岁骨盆腔肿瘤病例被报道。

GISTs是发生在胃肠道的间质肿瘤，且具有梭形细胞增殖的特点，因为它们多是由上皮样细胞组成的。最初这些肿瘤被视为平滑肌瘤或神经瘤；然而，最近Hirota等人证实这些肿瘤有罕见的免疫组化特征

如呈CD117和CD34抗原阳性、结蛋白阴性以及分子学研究上的特定突变。

组织学特点、免疫表型和基因型可以支持原发子宫GIST的诊断结果。实际上，该肿瘤的组织学特征是出现增殖的梭形细胞，这些细胞仅带轻度核异型和稀疏的核分裂象。免疫组化分析结果为CD117和CD34染色阳性以及结蛋白染色阴性。分子学分析，从肿瘤样本中提取出的DNA进行直接测序，显示出KIT在外显子11位

表4. 鉴别子宫内膜间质肉瘤、富于细胞性平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和罕见子宫间叶性肿瘤亚型的标记物

标记物	HCL	平滑肌肉瘤	EST	ESTPSOCD	PEComa	UGISTS
肌肉组织鉴别标记 (desmin, h-Caldesmon, histone deacetylase 8, 平滑肌球蛋白, 催产素受体)	阳性	阳性 (某些病例阴性)	阴性 (某些病例中灶状阳性)	阴性	阳性	阴性
CD10	阴性 (某些病例阳性)	阴性 (某些病例阳性)	阳性	阳性	有时阳性	阴性
CD99	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性
抑制素	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性
钙视网膜蛋白	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性
CD117	阴性	有时阳性	有时阳性	阴性	阴性	阳性, 同时CD34阳性
HMB-45	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性
Melan-A	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性	阴性

●HCL: 富于细胞性平滑肌瘤; ●EST: 子宫内膜间质肿瘤; ●ESTPSOCD: 伴有明显卵巢性索样分化的子宫内膜间质肿瘤; ●PEComa: 子宫血管周上皮样细胞肿瘤; ●UGISTS: 子宫胃肠道间质瘤