

· 指南解读 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.001

## 解读 2014 年 WHO 女性生殖器官肿瘤分类(宫颈)

方三高<sup>1</sup>, 石群立<sup>2</sup>, 周晓军<sup>2</sup>, 赵澄泉<sup>3</sup>

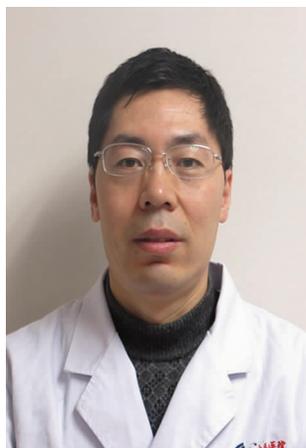
(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科, 重庆 400042; 2. 南京军区南京总医院病理科, 南京 210002; 3. University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania, Pennsylvania PA 15213, USA)

[关键词] 宫颈肿瘤; WHO; 分类

[中图分类号] R737.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)28-3889-11



方三高

乳腺肿瘤单独分类后<sup>[1]</sup>, 宫颈癌成为发病率和病死率最高的女性生殖器官恶性肿瘤。人类乳头状瘤病毒(HPV), 尤其高致病性 HPV16/18 型慢性感染及持续作用是其发生的主因。2008 年, 德国科学家 Harald zur Hausen“因发现人乳头状瘤病毒导致宫颈癌”, 分享了一半的诺贝尔奖金。先后相关前沿性研究, 使宫颈癌成为迄今为止病因最明确的一种癌症,

为早期诊治及疫苗研发提供了新的理论基础及技术方法<sup>[2]</sup>。2013 年, Harald 在中国沈阳的一次发言中称, 全球宫颈癌治愈率已达到 50% 以上, 得益于包括病理学检查在内的一系列诊治技术革新。翌年, 集 11 年来的最新研究成果, WHO 发表了第 4 版《女性生殖器官肿瘤分类》<sup>[3]</sup>(简称新版), 简化了一些分类, 如将“鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL)”分类法, 代替 2003 年第 3 版《乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学分类》(旧版)所称的“宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)”系统, 使病理诊断的可重复性更好。同时, 列举一些易与肿瘤混淆的良性或瘤样病变, 有利于鉴别, 避免过度诊断, 成为新的亮点。现将新版宫颈肿瘤的主要变化一一解读。

### 1 宫颈肿瘤分类目录

宫颈肿瘤分类目录见表 1。形态学代码来自肿瘤学国际疾病分类(ICD-O)编码。鉴于对一些疾病认识的变化, 对先前的 WHO 肿瘤组织学分类进行了一些修订。

### 2 宫颈癌的 TNM 及 FIGO 分类

宫颈癌的 TNM 及 FIGO 分类见表 2、3。有关 TNM 分类的特殊问题可登录 <http://www.uicc.org>。

### 3 新的结构调整及内容变化

与旧版相反, 新版按恶性-交界性-良性排序。鳞状上皮肿瘤及前驱病变中删除了早期浸润性(微小浸润性)鳞状细胞癌, 用 SIL 替换 CIN 系统, 同时保留 CIN 作为其别名; 取消了鳞状上皮乳头状瘤的别名“阴道微乳头状瘤病”; 删除了纤维上

皮性息肉; 鳞状细胞癌中将乳头状型调整到基底细胞样之前。腺上皮肿瘤及癌前病变中将腺体非典型增生取消; 删除了早期浸润性腺癌; 与鳞状细胞癌及腺鳞癌等大类概念相对应, 将显示腺样分化的侵袭性上皮性肿瘤定义为腺癌, 非特指(NOS); 当与定向或特殊分化的黏液性癌、浆液性癌等类比, 使用宫颈腺癌, 普通型(usual type)的名称; 将不能归入任何特殊类型的黏液腺癌命名为黏液性癌, 普通型(usual type), 相当于旧版黏液腺癌亚型之首的宫颈型(cervical type); 用胃型(gastric type)代替微偏腺癌并置顶, 仅将后者作为它的同义词; 与子宫体肿瘤一样, 新版将旧版所称的“黏液性腺癌(mucinous adenocarcinoma)”、绒毛管状腺癌(villoglandular adenocarcinoma)、“子宫内膜样腺癌(endometrioid adenocarcinoma)”、“透明细胞腺癌(clear cell adenocarcinoma)”、“浆液性腺癌(serous adenocarcinoma)”及中肾管腺癌(mesonephric adenocarcinoma)中的“腺(adeno-)”字全部省略; 指出宫颈腺癌各类型中, 除了黏液性癌胃型与中肾管型腺癌与 HPV 无关, 其余均为或绝大部分由 HPV 感染所致。将未分化癌置于神经内分泌肿瘤之前; 与大细胞神经内分泌癌相对应, 将小细胞神经内分泌癌替代旧版的小细胞癌。间叶性肿瘤及瘤样病变中删除了子宫内膜间质肉瘤(低度恶性); 用横纹肌肉瘤代替葡萄状肉瘤; 将生殖道横纹肌瘤直接改称为横纹肌瘤。上皮和间叶混合性肿瘤项下癌肉瘤取消了括号内的副标题(恶性 Müllerian 混合瘤, 化生性癌); 删除了 Wilm 肿瘤及腺纤维瘤。原来黑色素细胞肿瘤下设的其他肿瘤被删除。新版删除了旧版所列的两个大项: (1)“其他肿瘤”, 包括生殖细胞肿瘤的卵黄囊瘤、表皮样囊肿及成熟性囊性畸胎瘤。(2)“淋巴组织和造血组织肿瘤”, 包括恶性淋巴瘤(特殊类型)及白血病(特殊类型)。将恶性淋巴瘤中的“恶性”及括号内的“特殊类型”取消。与旧版比较, 表 1 中多出来的就是新增内容, 而缺少的要么被删除, 要么被调整到相关疾病项下, 具体详见新增病种。

### 4 新增病种

新版恢复了部分旧版被删内容, 有的予以重新命名, 有的加入新内容尤其是 43 岁, 遗传学及分子生物学的最新进展, 具体分述如下。

**4.1 鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesions, SIL)** 新版用病变(lesion)代替瘤变(neoplasia), 将 SIL 分为低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)及高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraep-

方三高: 方三高(1969—), 副主任医师, 副教授, 硕士, 科技部专家库专家成员, 华夏病理网“骨组织病理”栏目版主, 中国病理学论坛“研究生栏目”及“英语栏目”版主, 主要从事肿瘤病理的研究, 擅长骨与关节疾病、消化系统肿瘤及女性生殖系统肿瘤病理, 以第一作者在核心杂志发表论著或综述 50 余篇。

ithelial lesion, HSIL) 两级, 代替传统三分法的 CIN 系统, 使组织学与细胞学分类相一致, 具有更密切的生物学相关性及形态学重复性。这种“全或无”式概念的变化, 缩小了衔接性/过渡性情况, 有利于简化临床处理, 但增加了病理诊断的风险, 误诊造成的不利影响可能更大。

HPV 的表达方式有 3 种: (1) 隐性感染。无特征性形态学改变, 但用分子技术可检测到 HPV; (2) 轻微表达。只有轻微形态改变如形成挖空细胞; (3) 完全表达。具有 HPV 感染的全部特点, 表现为尖锐湿疣或扁平湿疣。LSIL 是 HPV 感染导致的、在临床和形态学上表现为鳞状上皮内病变, 它们复发和转化为恶性的风险很低。新定义再次强调了 HPV 感染的核心地位: 没有 HPV 感染, 就没有 LSIL。HPV 病毒在宿主分化型鳞状细胞内轻微或完全表达, 通常无临床症状, 需经细胞学筛查、基于传统 HE 染色确定, 即受累宿主细胞具有排列紊乱、极向消失、核分裂从基底层上移到中表层和挖空细胞形成

等镜下可见的组织学病变, 以及角化不良、核异型等细胞学特点, 方可诊断。单纯的 HPV 检测, 无论免疫组化、PCR 法还是分子测序法, 没有形态学支持, 均不得单独作为诊断或预测预后的依据。

LSIL 具有上皮全层细胞学异常, 而不是传统认为的上皮下 1/3, 但缺乏贯穿上皮全层的核的增大及非典型性。同样, 如果下 1/3 基底细胞层中出现即使单个细胞, 具有显著非典型及核分裂异常, 由于与 DNA 不稳定及异倍体相关, 都不应视为 LSIL, 而应诊断为 HSIL。

HSIL 本质上是克隆性增生, 如果不予治疗, 具有显著发展为浸润性癌的风险。组织学上病变表现为细胞排列紧密, 形态幼稚, 极性紊乱, 核质比例增加, 核膜起皱, 核异型, 出现异常核分裂并上移至中表层, p16 呈连续大块状深棕色染色 (即 “block-positive”)<sup>[4]</sup>。新版增加了 3 种变异型, 特点见表 4。

表 1 宫颈肿瘤 WHO 分类

病种(中文)	病种(entities, 英文)	ICD-O 编码
上皮性肿瘤	epithelial tumours	—
鳞状细胞肿瘤及前驱病变	squamous cell tumours and precursors	—
鳞状上皮内病变●	squamous intraepithelial lesions	—
低级别鳞状上皮内病变●	low-grade squamous intraepithelial lesion	8077/0*
高低级别鳞状上皮内病变●	high-grade squamous intraepithelial lesion	8077/2*
鳞状细胞癌, 非特异性	squamous cell carcinoma, NOS	8070/3
角化型	keratinizing	8071/3
非角化型	non-keratinizing	8072/3
乳头状	papillary	8052/3
基底细胞样	basaloid	8083/3
湿疣性	warty	8051/3
疣状	verrucous	8051/3
鳞状移行细胞癌	squamotransitional	8120/3
淋巴上皮瘤样	lymphoepithelioma-like	8082/3
良性鳞状细胞病变	benign squamous cell lesions	—
鳞状上皮化生●	squamous metaplasia	—
尖锐湿疣	condyloma acuminatum	—
鳞状上皮乳头状瘤	squamous papilloma	—
移行细胞化生●	transitional metaplasia	—
腺体肿瘤及前驱病变	glandular tumours and precursors	—
原位腺癌	adenocarcinoma in situ	8140/2
腺癌	adenocarcinoma	8140/3
宫颈腺癌, 普通型●	endocervical adenocarcinoma, usual type	—
黏液性癌, 非特殊型●	mucinous carcinoma, NOS	8480/3
胃型●	gastric type	8482/3
肠型	intestinal type	8144/3
印戒细胞型	signet-ring cell type	8490/3
绒毛腺管状癌	villoglandular carcinoma	8263/3
子宫内膜样癌	endometrioid carcinoma	8380/3

续表 1 宫颈肿瘤 WHO 分类

病种(中文)	病种(entities,英文)	ICD-O 编码
透明细胞癌	clear cell carcinoma	8310/3
浆液性癌	serous carcinoma	8441/3
中肾管型腺癌	mesonephric carcinoma	9110/3
腺癌混合神经内分泌癌●	adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma	8574/3
良性腺体肿瘤及瘤样病变	benign glandular tumours and tumour-like lesions	—
宫颈息肉	endocervical polyp	—
Müllerian 乳头状瘤	müllerian papilloma	—
Nabothian 囊肿●	nabothian cyst	—
隧道状腺丛●	tunnel clusters	—
微小腺体增生●	microglandular hyperplasia	—
叶状宫颈内膜腺体增生●	lobular endocervical glandular hyperplasia	—
弥漫层状宫颈内膜增生●	diffuse laminar endocervical hyperplasia	—
中肾管残余及增生●	mesonephric remnants and hyperplasia	—
A-S 反应●	arias Stella reaction	—
宫颈内膜异位症●	endocervicosis	—
子宫内膜异位症●	endometriosis	—
输卵管子宫内膜样化生●	tuboendometrioid metaplasia	—
异位前列腺组织●	ectopic prostate tissue	—
其他上皮性肿瘤	other epithelial tumours	—
腺鳞癌	adenosquamous carcinoma	8560/3
毛玻璃样细胞癌●	glassy cell carcinoma	8015/3
腺样基底细胞癌	adenoid basal carcinoma	8098/3
腺样囊性癌	adenoid cystic carcinoma	8200/3
未分化癌	undifferentiated carcinoma	8020/3
神经内分泌肿瘤	neuroendocrine tumours	—
低级别神经内分泌肿瘤	low-grade neuroendocrine tumour	—
类癌	carcinoid tumour	8240/3
非典型类癌	atypical carcinoid tumour	8249/3
高级别神经内分泌肿瘤	high-grade neuroendocrine carcinoma	—
小细胞神经内分泌癌●	small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
大细胞神经内分泌癌	large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
间叶性肿瘤及瘤样病变	mesenchymal tumours and tumour-like lesions	—
良性	benign	—
平滑肌瘤	leiomyoma	8890/0
横纹肌瘤●	rhabdomyoma	8905/0
其他	others	—
恶性	malignant	—
平滑肌肉瘤	leiomyosarcoma	8890/3
横纹肌肉瘤●	rhabdomyosarcoma	8910/3
腺泡状软组织肉瘤	alveolar soft-part sarcoma	9581/3
血管肉瘤	angiosarcoma	9120/3
恶性外周神经鞘瘤	malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
其他肉瘤	other sarcomas	—

续表 1 宫颈癌 WHO 分类

病种(中文)	病种(entities,英文)	ICD-O 编码
脂肪肉瘤	liposarcoma	8850/3*
未分化宫颈管肉瘤	undifferentiated endocervical sarcoma	8805/3
尤因肉瘤●	ewing sarcoma	9364/3*
瘤样病变	tumour-like lesions	—
术后梭形细胞结节	postoperative spindle cell nodule	—
淋巴瘤样病变●	lymphoma-like lesion	—
混合性上皮-间叶肿瘤	mixed epithelial and mesenchymal tumours	—
腺肌瘤	adenomyoma	8932/0
腺肉瘤	adenosarcoma	8933/3
癌肉瘤●	carcinosarcoma	8980/3
黑色素细胞肿瘤	melanocytic tumours	—
蓝痣	blue naevus	8780/0
恶性黑色素瘤	malignant melanoma	8720/3
生殖细胞肿瘤	germ cell tumours	—
卵黄囊瘤	yolk sac tumour	9071/3
淋巴样和髓样肿瘤	lymphoid and myeloid tumours	—
淋巴瘤●	lymphomas	—
髓系肿瘤●	myeloid neoplasms	—
继发性肿瘤	secondary tumours	—

生物学行为为编码,0 代表良性,1 代表不确定、交界性或生物学行为未定,2 代表原位癌/上皮内瘤变Ⅲ级,3 代表恶性。\*:新增 ICD-O 编码,2013 年由 IARC/WHO 委员会批准。●:新增病种。—:无编码。

表 2 宫颈癌的 TNM 及 FIGO 分类<sup>[5-6]</sup>

TNM	FIGO	解释
T-原发肿瘤		
TX		原发肿瘤不能被评估
T0		无原发肿瘤证据
Tis	<sup>a</sup>	原位癌(侵袭前癌)
T1	I	肿瘤局限于宫颈(不应扩散至宫体)
T1a <sup>b</sup>	IA	仅在显微镜下才能诊断的浸润性癌 <sup>#</sup> 。从上皮基底测量,间质浸润的最大距离:5.0 mm,水平扩散:≤7.0 mm <sup>c</sup>
T1a1	IA1	间质浸润深度:≤3.0 mm,水平扩散:≤7.0 mm
T1a2	IA2	间质浸润深度:>3.0 mm,但<5.0 mm。水平扩散≤7.0 mm
T1b	IB	临床可见病变局限于宫颈,或镜下超过 T1a2/IA2
T1b1	IB1	临床可见病变最大径:≤4.0 cm
T1b2	IB2	临床可见病变最大径:>4.0 cm
T2	II	肿瘤浸润超出子宫,但尚未达盆腔壁或阴道下 1/3
T2a	IIA	宫旁无肿瘤浸润
T2a1	IIA1	临床可见病变最大径:≤4.0 cm
T2a2	IIA2	临床可见病变最大径:>4.0 cm
T2b	IIB	宫旁无肿瘤浸润

续表 2 宫颈癌的 TNM 及 FIGO 分类<sup>[5-6]</sup>

TNM	FIGO	解释
T3	III	肿瘤浸润至骨盆壁、累及阴道下 1/3,或导致肾积水或肾无功能
T3a	IIIA	肿瘤累及阴道下 1/3
T3b	IIIB	肿瘤浸润至骨盆壁,导致肾积水或肾无功能
T4	IVA	肿瘤浸润至膀胱黏膜或直肠黏膜,或浸润超出真骨盆外 <sup>d,e</sup>
N-区域淋巴结		
NX		区域淋巴结无法评估
N0		无区域淋巴结转移
N1		区域淋巴结转移
M-远处转移		
M0		无远处转移
M1		有远处转移(包括腹股沟淋巴结、腹膜内、肺、肝、骨,但除外主动脉旁、阴道、盆腔浆膜及子宫附件)

<sup>a</sup>:FIGO 分期不再包括 0 期(Tis);<sup>b</sup>:所有肉眼所见的病变均为 T1b/IB,即使为浅表浸润型;<sup>c</sup>:脉管间隙浸润(静脉或淋巴管)并不影响分期;<sup>d</sup>:出现大泡性水肿不足以作为 T4 的证据;<sup>e</sup>:按 FIGO 共识膀胱黏膜或直肠黏膜浸润需经活检证实;<sup>#</sup>:浸润深度不能超过距其起源的表面上皮或腺体基底部 5 mm,浸润深度测量需从肿瘤附近最表浅上皮乳头的上皮间质交界处至肿瘤浸润最深处的距离,脉管(血管或淋巴管)对分期无影响。

表 3 宫颈癌的 TNM 分期组别

FIGO	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
I 期	I	N0	M0
I A 期	T1a	N0	M0
I A1 期	T1a1	N0	M0
I A2 期	T1a2	N0	M0
I B 期	T1b	N0	M0
I B1 期	T1b1	N0	M0
I B2 期	T1b2	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
II A 期	T2a	N0	M0
II A1 期	T2a1	N0	M0
II A2 期	T2a2	N0	M0
II B 期	T2b	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
III A 期	T3a	N0	M0
III B 期	T3b	任何 N	M0
IV 期	T1, T2, T3	N1	M0
IV A 期	T4a	任何 N	M0
IV B 期	T4b	任何 N	M1

临床病理应熟悉反应性增生、修复、化生、萎缩及异位等 SIL 类似改变 (SIL mimics), 理解其表现形式及转归, 防止过度诊断或诊断不足。为了表述生动, 便于记忆, 为此借用典故“过五关, 斩六将”来展开。

“过五关”之第一关: 敌我关。分清良恶是病理诊断关键。观察上皮的成熟及分层、非典型细胞的分布区域及核异型的程度, 避免将反应性及修复性病变更误认为 SIL。鳞状上皮化生 (squamous metaplasia, SM) 呈渐进性成熟, 腺体轮廓常无明显扩大, 层次少, 分层排列, 有极向, 细胞无异型; 原位癌累及腺体 (累腺) 时, 异型增生的鳞状细胞沿分枝状腺体或隐窝延伸, 可部分或全部代替柱状上皮, 呈不规则实性巢片状, 圆钝, 分叶, 无角化倾向, 也不破坏基膜, 常造成管腔闭塞, 但无间质浸润。累腺只是一个形态学现象, 几乎没有病理意义, 但若两个累腺的原位癌巢互相融合, 而间质断续, 可视为微小浸润, 呈指状或锯齿样突起或不规则巢状, 分枝尖锐或膨胀性挤压, 破坏基膜, 周围出现明显间质水肿、炎性反应及促结缔组织增生。

第二关: 新旧关。LSIL 随诊即可, 而 HSIL 需要进行治疗, 二者之间可能存在某种过渡情况, 整个 SIL 自然病程中可能存在一个双期过程 (two-stage process)。针对取材不理想或不典型的病例, 一时难以区分高低级别, 可姑且笼统报告为鳞状上皮内病变 (SIL), 建议临床再次送检或借助于 p16<sup>[4,7-9]</sup> 或 (和) Ki-67 标记<sup>[7-8]</sup>, 进一步明确。表 5 列举了一些常见病变中 p16 与 Ki-67 的表达情况<sup>[10]</sup>。

表 4 HSIL 的变异型

亚型	临床病理特点
薄层 (thin HSIL)	顾名思义, 厚度较薄, 通常小于 10 层细胞, 但具有普通 HSIL 的细胞学特点。当增生性质难以确定, 与不成熟性鳞化比较, p16 有助于鉴别。
角化型 (keratinising HSIL)	核非典型及多形性伴有表层细胞显著角化, 包括角化不良。常见于外宫颈部。临床上类似尖锐湿疣, 组织学上存在 HSIL 改变, 镜下酷似外阴或肛周皮肤发生的 HPV 相关性角化上皮, 也许仅为局部, 但其余 HSIL 区域决定其预后及治疗。角化型 HSIL 如果出现大量的奇异形非典型细胞, 如蝌蚪样, 并有明显的核仁, 可能为鳞癌。
乳头状原位鳞癌 (papillary squamous carcinoma in situ)	组织学证实无间质浸润, 方可诊断。又称非浸润性乳头状鳞状-移行细胞癌, 是一种具有结缔组织间质、乳头纤细或宽大、组织学上被覆上皮具备 HSIL 的形态特征, 类似于尿路上皮肿瘤的 HSIL。活检浅表也许看不到侵袭的证据, 但临床上肉眼可见的病变经完整切除后检查, 揭示为一种具有潜在浸润能力的肿瘤。它与疣状癌不同的是缺乏鲍温样 (Bowenoid) 形态改变。虽然已有混合型鳞状-移行细胞癌的描述, 但显著的鳞状上皮分化, 可与移行细胞癌鉴别。

表 5 p16 及 Ki-67 在各型宫颈鳞状上皮及腺体病变中的表达

各型宫颈鳞状上皮及腺体病变	p16	Ki-67
低级别鳞状上皮内病变	+/-	增加
高级别鳞状上皮内病变	+	增加 (全层厚度)
原位腺癌	+	+
非典型不成熟性鳞化	-/+	-/+
鳞状上皮反应性增生	-/+	+
输卵管化生	+/-	-

由 CIN 过渡到 SIL, 不仅存在北美与欧盟同行之间的学术争议, 病理与临床也需要一个理解与适应过程。根据奥卡姆剃刀定律, 新分类也是为了简化临床处理, 否则, 显得毫无意义。

CIN II 级被取消后, 由于减少了缓冲地带或灰区改变, 诊断难度陡然增加。通常 CIN II 和 CIN III 的治疗没有显著区别, 但对于希望保留生育功能的年轻患者, 考虑到 CIN II 级有停滞甚至消退的可能, 临床医师仍可能要求病理医师在诊断中尽可能区分, 此时锥切标本应标记方位后完整送检, 切缘无病变者, 可进行密切随访, 若切缘阳性, 应行二次补切并再次评估切缘。过渡阶段, 不妨借用“一病两制 (one entity, two systems)”理念, 病理报告中将两种命名方案都列上, 详细者如: 高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)/ 中度宫颈上皮内瘤变 (CIN II 级) 伴挖空细胞, 简化版: HSIL/CIN II 级, 以利临床个体化治疗。

第三关: 轻重关。HPV 感染与 SIL 之间关系复杂, 一种病变往往由单一类型的 HPV 感染引起, 即一种病毒, 一种病变 (one lesion, one virus)<sup>[11]</sup>。LSIL 一般由低危型 (6, 11), 而 HSIL 由高危型 (16, 18, 31, 35) 引起。但有时同一患者, 两个不同区域可由两种不同类型的 HPV 感染, 即 HSIL 与 LSIL 共

存。当诊断为高级别后,从重原则,就不必再报告低级别,但可另作说明,如 HSIL 伴尖锐湿疣。

**第四关:动静关。**HPV 感染很常见,20 岁左右的妇女,大约 80% 发生,多为一过性感染(transient infection),但到了 50 岁,仅 5% 的发展成为 LSIL,也就是说,HPV 感染并不必然导致致癌,绝大多数维持原状,甚至可逆,建议随访,即“wait-and-see policy”。多中心随访证明,大多数 HSIL 并非从 LSIL 进展而来,而一开始就为高级别,缘于被感染的病毒生物学行为差异。诊断为 SIL 者(包括原位癌),完全有时间进一步分型、确定病变范围及是否浸润,可在一定范围内动态观察,而不是谈癌色变,不经过渐进性或程序性检查,而采取激进式干预甚至直接切除器官。当然,确诊为侵袭性者,应及时采取手术并辅以适当化疗。

**第五关:巨细关。**不论是“即诊即治(see and treat)”原则<sup>[12]</sup>,还是“风险量化管理(equal management of equal risks)”<sup>[13]</sup>,临床肉眼(包括阴道镜)所见与病理学检查应相互补充。细胞学筛查如 TBS 系统发现问题,应及时活检进一步明确;组织学未见明显异常而细胞学显示高级别病变,应再次活检。

“新六将”之第一“将”:鳞状上皮化生。由于化生上皮胞质内糖原减少或消失,引起碘液染色浅或不着色,临床上易误诊为 SIL 或癌。镜下储备细胞增生,圆形核,略大,核质比例增加,但鳞化位置浅表,上皮内或表层出现黏液小滴,常或多或少残留宫颈黏液柱状上皮,排列整齐,一致,形态温和,染色质均匀,偶见核分裂,但出现于基底层,无病理性核分裂。

第二“将”:鳞状上皮增生。与萎缩相反,炎性反应及修复性增生时,上皮层次增多,细胞间水肿,海绵变,基底层下延形成上皮脚,表层角化亢进伴角化不全。基底部上皮反应性增生,排列紧密,核增大,可与 LSIL 混淆,但后者很少出现显著的炎细胞浸润,尤其少见中性粒细胞,核呈现异型,染色质粗糙,边集。鳞状上皮增生若棘层肥厚,400 倍镜下可见大于或等于 2 个双核细胞及不规则胞质空晕,则高度提示 LSIL。

第三“将”:移行上皮化生(transitional metaplasia, TM)。为正常成熟过程缺失,胞质减少,核质比例相对增加。

第四“将”:基底细胞增生。形态与正常基底细胞相似,但体积增大,层次增多,仍保留极性,细胞可显示一定的非典型(atypia),但不出现异型性(dysplasia),如挖空细胞及核深染等。

第五“将”:萎缩。黏膜变薄,甚至全层由副基底细胞构成,变成单层,上皮脚扁平或无,表中层鳞状上皮成熟障碍,细胞极性相同,形态单一,由于胞质减少,而核大小不变或略大,核质比例增高,可出现挖空样细胞(koilocytotic-like cell)或(假挖空细胞,pseudo-koilocytic cell),核略深,核周有退变空晕,极性一致,染色质细腻,核仁显著,但与薄层 HSIL 不同,细胞分布均匀,异型性小,无病理性核分裂。分层成熟现象很重要,萎缩时下层的核深染,而上皮接近表面的部分正常,可基本排除 SIL;若上皮垂直方向顶点位置上出现核分裂,则强烈提示 SIL。另外巨细胞病毒等感染时,腺上皮肥大,胞质富于糖原且分布不均,出现大的核内包涵体,核周有空晕,不可误认为 SIL。

第六“将”:鳞状细胞癌。活检小标本支离破碎,随机包埋可能出现平切现象,间质成分少,难以确定浸润,但出现奇异性细胞及角化珠、坏死以及新生血管,常提示为 SCC,而非 HSIL。HSIL 中若伴有表面上皮的广泛受累、累及深部腺体及

腺腔出现凋亡,往往与早期浸润性癌相关。当间质未能显示,难以确定是否发生浸润,则推荐使用“至少 HSIL,浸润癌不能排除”这样的描述性术语。

**4.2 鳞状上皮化生** 作为诊断用语,SM 暗示病变并非 SIL,不具有形成肿瘤的风险,而是宫颈上皮间的一种适应性现象,普遍存在,不可过度诊治。宫颈副基底层储备细胞向表面上皮定向分化、分层(stratification)并成熟,由于年龄增长、激素变化、感染或炎性刺激等,引起上皮内外环境改变,局灶或全部黏液型柱状上皮被镶嵌状排列的鳞状上皮代替,产生新的鳞柱交界区(squamocolumnar junction, SCJ)<sup>[14]</sup>,范围变得极不稳定,上皮之间反复发生“争夺战”,领地动态变化。与鳞状上皮表面苍白不同,柱状上皮外扩往往形成红润的外观,被称为“宫颈柱状上皮外移或异位(cervical ectopy, cervical columnar ectopy)”<sup>[15]</sup>,单层柱状上皮较薄而复层鳞状上皮较厚,以至于引出一个并不恰当甚至错误的词汇:“宫颈糜烂(cervical erosion)”<sup>[15]</sup>,实乃 SCJ 外移导致的柱状上皮转化,而非真正的上皮脱落。鳞柱交界区上皮最薄,HPV 易经微小破损黏附于基膜而受感染。根据细胞成熟程度,可将 AM 分为成熟性及不成熟性。前者又称为完全性鳞状上皮化生(鳞化),表层、棘细胞层及副基底细胞层出现逐层成熟现象,层次分明,细胞体积增大,胞质增多,可见细胞间桥,但无柱状细胞。不成熟性鳞化也称为不完全性鳞化,其表层仍完全或部分保留柱状细胞,但缺乏黏液分泌,腺上皮下方的储备细胞增生,呈多边形,核位于中央,核质比例高,但细胞极性尚存,核无异型。HPV 感染后细胞增生,核出现轻度异型,甚至出现挖空样细胞,排列更紧密,胞质略少,染色稍深,但细胞大小较一致,极性仍保留,灶性表达 p16,称为非典型不成熟性鳞化(atypical immature squamous metaplasia, AISM)<sup>[16-17]</sup>,此时,鳞状上皮旁残存分泌黏液的腺体,提示由化生而来,可能是鳞化到 SIL 的过渡状态,作为一种描述性词汇使用。若 p16 弥漫阳性, Ki-67 增殖指数大于或等于 15,就应诊断为 SIL<sup>[16]</sup>。从储备细胞增生到未成熟性鳞化、再到成熟性鳞化,细胞黏液分泌功能逐渐退化,而鳞化一旦发生,将不再逆转为原来的腺上皮状态。生动起见,可将成熟性鳞化的细胞看成是“杨贵妃”,不成熟性鳞化形容为“赵飞燕”,而把非典型鳞化比作“白骨精”;其形虽娇,其质已变。建议随访或借助于 p16、p53 及 Ki-67 等与 SIL 鉴别<sup>[7-9,17-18]</sup>。

**4.3 移行细胞化生(TM)** 本质上为宫颈移行区的一种鳞化变异,但不出现鳞状上皮那样的基底细胞,棘细胞有表层细胞分化。旧版中将 TM 置于 CIN 的鉴别诊断中,二者易混淆。新版独立出来,处于惯例,沿用移行细胞化生的名称。TM 常见于老年或经雄性激素治疗妇女的宫颈阴道部,与萎缩有关,但核仁不明显。镜下上皮细胞被复层细胞取代,厚度与正常鳞状上皮一样或略厚,由于缺乏成熟,核质比例高,核拉长呈卵圆形或梭形,淡染、一致,染色质细腻。表层细胞呈流水或漩涡状排列,可见伞细胞,而深层细胞垂直或栅栏状排列,少或罕见核分裂,尤其无病理性核分裂,有时可见纵行核沟,形态类似尿路上皮,故又称为尿路上皮化生(urothelial metaplasia)。由于胞质富含糖原,出现核旁空晕,易误诊为挖空细胞,但核染色质不粗糙,核仁不突出。实际工作中许多活检原先诊断为 TM 的,后来证实均为 HISL。将细胞学与组织学及免疫组化结合起来,有助于鉴别。TM 没有 HPV 感染特有的挖空细胞及核的异型性,也不表达 p16。除了表达 CK5/6 及 p63 等鳞状上皮的标记物外,还可表达 CK13、CK17 和 CK18,但不表达 CK20。

如果 CK20 弥漫阳性且 Ki-67 高表达,则要排除鳞状移行细胞癌。

**4.4 宫颈腺癌,普通型 (endocervical adenocarcinoma, usual type)** 正如乳腺将“浸润性导管癌”改为“浸润性癌,非特殊类型 (not otherwise specified, NOS)”一样<sup>[1]</sup>,新版改称“腺癌,非特指 (adenocarcinoma, no specific)”为“腺癌,非特殊类型 (NOS)”,置于首位,重点叙述。将那些不能归入具有特征性组织学表现的腺癌,归入普通型 (usual type)中,约占所有宫颈腺癌的 90%,强调与高危型 HPV 感染相关。而将具有明显的细胞黏液分泌的腺癌,归入下文所称的宫颈“黏液性癌,非特异性”当中。由于精确测量不易掌握,重复性差,不同国际组织分类分歧较大。新版将早期浸润性腺癌删除,但同时指出,仅有微小间质浸润的病变可称为早浸。诊断标准,简单地讲,是指具有非典型的浸润性腺体或肿瘤细胞巢扩展超出正常宫颈腺体的深度,结构过于复杂,或原位癌伴有间质反应,引起间质水肿或慢性炎性细胞浸润。偶尔,肿瘤胞质出现丰富的嗜酸性变或分化。早浸概念的提出,对确定 FIGO 分期及判断预后或扩散/生存风险具有重要意义,但此类病变,就像常在宫颈鳞状上皮病变中所见的那样,将腺体从间质中分离出来,其基膜的具体边界不易确定,具体操作难度较大。

**4.5 黏液性癌,非特殊类型 (mucinous carcinoma, NOS)** 为一种不能被归类为任何特殊类型的黏液腺癌。显示黏液分化但缺乏特定组织学亚型如胃型、肠型或印戒细胞型的一种浸润性腺癌。新增胃型被定义为显示胃型分化的黏液腺癌,其实是新瓶装老酒,具有独立的 ICD-O 编码:8482/3。镜下分化极好,不仔细观察,难以与正常宫颈黏液腺体区别,甚至连腺上皮的恶性特征都找不到,但内生性侵袭性生长,称为恶性腺瘤 (malignant adenoma),因位置较深,故又名微偏腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma, MDA),细胞呈高柱状,胞质黏液丰富,核位于基底,无明显核仁,异型性也不甚明显,但腺体较深,排列杂乱,大小形态不一,绝大多数呈圆形或卵圆形,可见囊性或乳头状皱褶,但总能看到豁口、成角或分支,间质水肿或出现 SMA 呈阳性而 ER 阴性的反应性肌纤维母细胞。多取材可显示分化差的区域,并可见血管和神经周围浸润,有助于诊断。

**4.6 腺癌混合神经内分泌癌 (adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma)** 也可译为混合型腺癌及神经内分泌癌,是普通型及各种变异型腺癌与神经内分泌癌的组合形式。HPV 常阳性。可借助于神经内分泌标志物 Syn、CgA 及 CD56 来协助诊断。新版虽然没有具体说明,但较少的肿瘤成分至少占整个肿瘤成分的 10%,建议将所占百分数具体写在病理报告中,以供临床治疗参考。不推荐使用“腺癌伴神经内分泌分化”这样的术语。与纯粹的宫颈神经内分泌肿瘤不同,混合型癌的腺体亦为肿瘤性,腺癌成分可仅占一部分,可表现为原位,也可呈浸润性。小细胞癌肉眼可形成大的肿块或溃疡,镜下往往排列成实性片层状、巢状或小梁状,胞质稀少,核浓染,染色质细腻,颗粒样,核仁模糊。可产生激素,呈现 ACTH、血清素升高或 ADH 相关综合征。而大细胞神经内分泌癌的细胞体较大,胞质中等或丰富,核大,异型,核仁巨大。约 70% 病例可见嗜酸性胞质内包涵体,成为有用的诊断线索。二者均常见核分裂及凋亡碎片。对于活检小标本,若腺癌部分的腺体外形无明显变化,而毗邻的神经内分泌癌受到挤压,呈现模糊成片的蓝色“人工挤压 (crush artifact)”或“铸模

(mold)”现象,要想到混合型癌。正如其定义所说的那样,混合型癌 (mixed carcinomas) 是完全不同类型的两种癌同时存在,必须与混杂性癌 (hybrid carcinomas) 鉴别。后者常为多种不同亚型的癌不同区域以不同比例混杂在一起,比如黏液腺癌各个亚型的组合,表明肿瘤分化的多样性及异质性。

**4.7 Nabothian 囊肿 (Nabothian cyst)** 各种原因引起的宫颈黏液腺分泌亢进,上皮鳞化、脱屑而致腺管狭窄、梗阻,外排不畅,形成黏液潴留性囊肿。常见于宫颈移行区,表面凹凸不平,呈半透明圆顶状或囊泡状,突向宫颈管。镜下腺体增生或囊性扩张,被覆柱状、立方或扁平上皮,可见鳞化或纤毛化生。腺上皮受压变薄,甚至萎缩、消失。有时 Nabothian 囊肿深陷宫颈壁深层,可达浆膜或外膜,易与胃型腺癌混淆,但前者腺体轮廓规则,无分支或成角,一般不形成复层或筛状结构,上皮无异型,缺乏核分裂,无间质浸润及促结缔组织增生反应。

**4.8 隧道状腺丛 (tunnel clusters, TC)** 是一种宫颈腺体的局灶性增生,影响约 10% 多次生育的成年妇女,通常偶然发现,常为多发性,位于浅表部位,偶尔可扩展到宫颈管深部,被认为是一种保留多年宫颈管内膜复旧不全的形式或发生于宫颈的腺病,一般无症状,偶尔引起黏液样排泄。镜下增生的小腺体或微囊呈叶状分布,排列紧密,圆润,呈盲管状聚集和背靠背,互相连接,腺管被覆单层扁平或立方上皮,少量间质将黏液腺体隔开,界限清楚,周围可见储备细胞增生或/和未成熟性鳞化,并有炎性背景,小叶互相簇拥,腺体出芽,细胞极性明显,无复层化,如大小及形状不同的“胃腔”或“银锭”。细胞一般无异型,缺乏核分裂,无间质反应有助于与胃型黏液性癌鉴别<sup>[19]</sup>。

**4.9 微小腺体增生 (microglandular hyperplasia, MGH)** 由密集增生的微小腺体簇组成,分布浅表有序,排列紧密,大小形态不一,部分腺体分支或囊性扩张,常见被覆单层上皮的分支状导管,并可鳞化。有的腺腔内可见黏液,被覆柱状或矮立方上皮,胞质丰富、嗜酸,部分透明,伴有特征性的核下空泡。核较一致,圆形或卵圆形,染色质细腻,不见或罕见核分裂。腺体间有少量纤维组织,伴有不等量的多形核白细胞浸润。在一些腺体外围,细胞轻度异型,但没有显著的多形性。旺盛增生的上皮胞质透亮,局灶阳性,出现筛样或网状结构,细胞呈鞋钉或印戒样<sup>[20]</sup>,缺乏间质,可能被误认为透明细胞癌,后者常能找到乳头状结构,胞质富含糖原而非是黏液。MGH 除了腺体小外,细胞也普遍小,淡染,轮廓不清,急性炎细胞浸润显得很特别,而胃型腺癌位置较深,可出现促结缔组织增生及脉管浸润。

**4.10 叶状宫颈内膜腺体增生 (lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH)** LEGH 又称为幽门腺化生 (pyloric gland metaplasia)。常以较大的胃型或幽门腺分化的腺管为中心,聚集成簇,小到中等大小的腺体形成清晰的分叶状,(类似须根挂满果实的花生,中央导管为茎干)。病变大体呈囊性,局限于宫颈 1/2 浅层,被覆具有良性特点的宫颈内膜型柱状上皮,增生腺体与下方的间质分界清楚,常见炎性反应及间质水肿,但没有不规则的间质浸润、促结缔组织增生及显著的细胞异型性<sup>[21-22]</sup>。

**4.11 弥漫层状宫颈内膜增生 (diffuse laminar endocervical hyperplasia, DLEH)** DLEH 比 LEGH 的小叶状分布更广泛。宫颈壁内可见带状分布、中等大小而分化良好的宫颈内膜腺体,与下方的间质清楚,常伴有慢性炎细胞浸润。增生的腺体与间质比例相当,间隙均匀,占据临近宫颈管内膜 1/3,隐窝形

态良好。有时可有轻度异型性,但缺乏恶性细胞学特征。DLEH 与微偏腺癌密切相关,周围边界清楚,缺乏浸润以及促纤维组织增生。基因检测表明 DLEH 的 3p 染色体扩增及 1p 缺失,而与胃型腺癌共享遗传易感性<sup>[23]</sup>,可见于 Peutz-Jeghers 综合征患者<sup>[24]</sup>。

**4.12 中肾管残余及增生 (mesonephric remnants and hyperplasia)** 是 Wolff 管的胚胎残余及其良性增生,多位于内口水平宫颈侧壁深层。镜下由许多小而圆、边界清楚的囊状或腺管组成,被覆矮柱状或单层立方上皮,胞质不含黏液,腔内充满均匀 PAS 阳性的酸性物质,类似甲状腺胶质,表达 CD10 及 Pax-8<sup>[25-26]</sup>。可囊性扩张,推荐 6 mm 作为中肾管残余“常态”与增生的分界值。旺盛甚至非典型增生时,形成小叶状、弥漫性或导管样结构,呈现假复层、乳头簇或连接成桥,偶见核分裂,但异型性不明显。位置深在,原有的小叶状结构消失,与 HPV 感染无关,均易与胃型腺癌混淆,但前者一般不累及宫颈内膜,上皮为立方状,而后者呈高柱状,胞质富于黏液。中肾管腺癌英文删除了前缀腺字 (adeno-),但中文需加上才不至于误解,大部分发生在中肾管残件及增生的背景上,结节状,后期可形成溃疡,呈浸润性生长,腺体拥挤,细胞异型性更明显,核分裂活性增加,局部腺腔内出现细胞核碎片,而不是胶样分泌物。

**4.13 A-S 反应 (Arias-Stella reaction, ASR)** 是一种良性病变,不具有恶变潜能,多与妊娠相关,偶见于使用激素或妊娠滋养细胞疾病患者。可累及单层或小簇状宫颈内膜腺体,但很少融合,一般不影响表面上皮。镜下有的腺体细胞增大,胞质空泡状、透明或嗜酸,核大深染,模糊,甚至出现多形性,但核分裂罕见<sup>[27]</sup>。腺腔内上皮乳头状增生或呈鞋钉样,易与透明细胞癌混淆,但 ASR 不形成明确的肿块,间质无促结缔组织增生,也缺乏浸润。间质蜕膜样变,有助于与原位腺癌鉴别。

**4.14 宫颈内膜异位症 (endocervicosis)** 具有良性特征的宫颈内膜型腺体出现在宫颈外层甚至周围疏松结缔组织中,被反应性间质包绕,呈假性浸润,易误诊为胃型黏液性癌。但后者深部的肿瘤性腺体往往与表层黏膜腺癌相移行,细胞有异型,而宫颈内膜异位症周围有时可见其他良性的 Millerian 腺体成分,甚至可以找到子宫内膜间质成分。

**4.15 子宫内膜异位症 (endometriosis)** 按部位可分为浅表型及深在型。按内膜间质与腺体的比例,又分为腺体-间质混合型 and 纯粹型。后者仅有子宫内膜间质,而缺乏腺体。浅表型常位于宫颈活检或电灼术后,可能为月经期子宫内膜种植所致,通常偶然发现,局限于宫颈管浅层 1/3,紧挨表面上皮,很少伴盆腔的子宫内膜异位。出现边界清楚的完全性子宫内膜间质细胞、小血管及溢出的红细胞,缺乏腺体成分,不要误认为宫颈低级别子宫内膜间质肉瘤。范围小,位置浅表,无浸润可资鉴别。深在型往往由子宫-直肠陷凹 (Douglas 窝) 的子宫内膜异位症扩展而来,多伴盆腔子宫内膜异位症。镜下类似于增殖期子宫内膜,偶尔见分泌期腺体,大多可见子宫内膜间质,局部出现充满含铁血黄素的巨噬细胞。

**4.16 输卵管子宫内膜样化生 (tuboendometrioid metaplasia, TEM)** 具有输卵管样化生 (tubular metaplasia, TM) 与子宫内膜样化生 (endometrioid metaplasia, EM) 共有的形态特征,常混合出现,故名。TM 是指宫颈内膜及腺体的柱状上皮被单层输卵管型纤毛细胞替代,常见;而 EM 由纯粹的子宫内膜样假复层非纤毛上皮构成,较少。TEM 常见于宫颈活检、锥切及其他手术后,提示为一种损伤后的异常分化。组织学上,化生的

腺体通常与正常的宫颈腺体相似,位置可以很深,形状不规则,囊性扩张,伴或不伴富于细胞、水肿或黏液样间质。由于核深染呈假复层,并可见核分裂,TEM 可能会与宫颈原位腺癌混淆。但前者仅少数腺体受累,纤毛上皮缺乏核的非典型,且 Ki-67 增殖指数低,p16 呈阴性。但活检组织检测 CEA 意义不大,因为二者均可阳性。

**4.17 异位前列腺腺组织 (ectopic prostate tissue, EPT)** 镜下偶见宫颈内异位的良性前列腺腺泡,包括基底细胞和腺体,表达 PSA 及 Calretinin,伴程度不同的鳞化,虽具有异常的组织形态,但这些病变通常具有分叶结构,细胞一般无异型,即使出现非典型,也只是局灶性,核分裂象罕见。p16 及 CEA 有助于与腺癌鉴别。

**4.18 毛玻璃样细胞癌 (glassy cell carcinoma, GCC)** 新版从腺鳞癌亚型中独立出来,成为新增病种。起源有争议,故置于其他上皮性肿瘤项下。GCC 约占所有宫颈肿瘤的 1%~2%。肿瘤生长迅速,常有远处转移,预后不佳。大体宫颈呈桶状。镜下一般看不到前驱病变,无或轻微角化,细胞呈片状或巢状分布,细胞多角形,大而均一,边界清晰,胞质细颗粒状或磨玻璃样,嗜酸性,核大,圆形或卵圆形,核仁明显。间质可见嗜酸性粒细胞为主的炎细胞浸润,伴有纤细的纤维血管间隔,有助于与非角化型鳞状细胞癌鉴别。GCC 的腺腔或胞质内黏液罕见,可表达 MUC2,而不表达 ER 及 PR。正因为既不属于鳞癌,又不属于腺癌,临床放疗化疗均有所顾忌,除非特别典型,不可盲目诊断<sup>[28]</sup>。

**4.19 小细胞神经内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma, SCNC)** 宫颈神经内分泌肿瘤与其他器官的同名肿瘤一样,均有不同程度的器官样或梁索状结构,细胞均匀一致。新版主要根据坏死程度及 Ki-67 指数,分为高低两个级别,为临床靶向治疗提供依据。处于惯例,低级别中保留了类癌与非典型类癌的名称。SCNC 较罕见,旧版中就叫小细胞癌,也与 HPV 感染相关,且 90% 为 HPV-18 型。由于侵袭性强,大体常呈桶状。镜下细胞小,高度密集,片层状排列,胞质稀少,核深染,圆形或短梭形,染色质模糊,核仁不明显。常见血管浸润及坏死。可出现腺样或鳞状细胞分化,但不到肿瘤体积的 10%。注意活体时当旁边的血管等未被压扁清晰显示而肿瘤细胞呈弥漫蓝染一片 (蓝湖),呈现人工挤压或形成“掐丝样结构, filigree structure)” (烂糊),恰好就是小细胞癌的特点,但需借助于免疫组化与其他小圆细胞肿瘤鉴别。

**4.20 横纹肌瘤 (rhabdomyoma)** 由“生殖系统横纹肌瘤 (genital rhabdomyoma)” 名称简化而来。通常发生在中年妇女。大体表现为界限清楚、表面光滑的孤立性肿物,类似宫颈息肉,某些蒂蒂。镜下可见许多分化良好、交错分布的宽带状或圆形横纹肌母细胞,杂乱分布于含有扩张血管网的纤维性间质中,间质为黏液样和水肿性,胞质“一点红”、嗜酸性、富于糖原,有的可见横纹和纵行肌丝。核梭形到卵圆形,肥胖,一个或多个大小一致的中位空泡状核,核仁明显。与葡萄状肉瘤相比有五个缺乏:缺乏非典型,缺乏核分裂,缺乏多形性带状细胞,缺乏形成层 (cambium layer),缺乏未分化小圆蓝细胞,但具有有骨骼肌分化特点。免疫组化染色证实骨骼肌分化,表达 myogenin、MyoD1、desmin。局部完整切除后无复发。

**4.21 横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma)** 胚胎性横纹肌肉瘤是最常见类型,故新版将葡萄状肉瘤 (sarcoma botryoides) 作为别名。婴幼儿多发于阴道,而成人宫颈为好发部位。大体呈

息肉状或结节状，黏膜下可见“形成层”，其内小圆形或短梭形横纹肌母细胞形态多样，分化不一，表达 desmin 及 myogenin。此外需与假肉瘤性宫颈息肉鉴别，后者间质为疏松结缔组织，可见核深染、结构不清的奇异性纤维母细胞，缺乏幼稚的间质细胞，无生发层及胞质一点红的横纹肌肉瘤细胞。

**4.22 尤因肉瘤(Ewing sarcoma, EWS)** 临床病理特点类似其他部位的同名肿瘤，此处注意：(1)关于名称，正如用克罗恩病(crohn disease)的译名替代克隆氏病一样，尤因肉瘤逐渐替代尤文氏肉瘤，书写时可用 Ewing 肉瘤。(2)由于约 85% 都有染色体 t(11;22)(q24;q12)易位，形成 EWSR1/FLI-1 融合基因，曾将 EWS/PNET (外周原始神经外胚层肿瘤)归入同一个谱系，甚至相互代替，其实 PNET 只是说明肿瘤起源部位是外周原始神经外胚层。目前，与骨与软组织肿瘤分类一样，新版不再使用 PNET 的名称，只保留 EWS。(3)CD99 往往膜阳性但并非特异，尚需除外其他小圆细胞肿瘤。(4)由于后穹窿毗邻子宫-直肠陷凹，原发于腹腔的肿瘤如促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、淋巴瘤等可累及宫颈，需要通过免疫组化甚至电镜区分。

**4.23 淋巴瘤样病变(lymphoma-like lesion, LLL)** LLL 又称假性淋巴瘤(pseudolymphoma)。一般宫颈无增大，大体表现为宫颈糜烂或息肉。镜下，宫颈浅层可见片层状或带状浸润的大淋巴细胞，主要是免疫母细胞，局灶或弥漫分布，伴有成熟的小淋巴细胞、浆细胞及多形核白细胞，成分较杂，一般不超过 3 mm，缺乏深部浸润及血管周围受累和硬化<sup>[29]</sup>。而淋巴瘤肉眼形成肿块或结节，深达宫颈内膜腺体以远，以弥漫分布、形态单一的肿瘤性大淋巴细胞浸润和/或肿瘤性滤泡形成为特点，病灶中少有多型性炎细胞浸润，也不出现淋巴细胞转化成熟现象。表 5 为宫颈淋巴瘤样病变与淋巴瘤的鉴别要点。

表 5 宫颈淋巴瘤样病变与淋巴瘤鉴别

临床病理特点	淋巴瘤样病变	淋巴瘤
肿块	罕见	常见
溃疡	常见	少见
表面受累	常见	少见
深部浸润	少见	常见
血管周浸润	少见	常见
核分裂	可见	常见
免疫母细胞	少见	常见
炎细胞	常见	少见
Ki-67	低表达	高表达

**4.24 髓系肿瘤(myeloid neoplasms)** 新版用髓系肿瘤代替白血病。定义为“一种由原始髓系细胞组成、以形成肿块为病变的造血系统恶性肿瘤，包括髓系白血病及髓系肉瘤”。又称为绿色瘤、粒细胞肉瘤或髓外髓系肿瘤<sup>[30]</sup>。宫颈可弥漫性肿大或形成结节。组织学显示肿瘤由弥漫增生的原始粒细胞构成，核椭圆形、不规则、肾形或形成皱褶，染色质细腻，核仁大而清楚，胞质染色空泛或适中。常伴有成熟性髓样分化细胞，如嗜酸性粒细胞。

**4.25 癌肉瘤(carcinosarcoma)** 新版将恶性中胚叶混合瘤、恶性混合性 Müllerian 肿瘤及化生性癌作为别称。组织学与发生于宫体的同名肿瘤相似，但如果局限于子宫，宫颈癌肉瘤比

宫体的预后要好，且与 HPV 尤其 16 型感染相关。

**5 一些易混淆疾病的诊断问题**

HPV 感染大体可表现为尖锐湿疣(condyloma acuminatum)、扁平湿疣(flant wart)、刺状湿疣(spiked wart)及内翻性湿疣(inverted wart)。尖锐湿疣不仅是性病，也是一种 HPV 感染引起的、以形成乳头状结构伴挖空细胞为特征的良性肿瘤。新版将尖锐湿疣或扁平湿疣统统归入 LSIL 的范畴，打消了病理医师“打死也不诊断尖锐湿疣”的顾虑。患者感染再先，医生诊断在后，所谓“前有车，后有辙”。如果感到纠结，病理报告中可以用低级别鳞状上皮内病变(变异型)或 LSIL 伴挖空细胞，而隐去真名。

HPV 感染引起的扁平湿疣(flant wart)概念上不要与 II 期梅毒引起的扁平湿疣(flat condyloma)混淆。前者表现为稍隆起但不外突的扁平状结构，伴或不伴挖空细胞。确定是否为挖空细胞需要胞质与核两方面的特征，并强调位置。散在或成簇的空泡状上皮细胞常出现在宫颈浅层，一般不见于基底细胞及副基底细胞层，具有围绕中心位的核周透亮区，状如鸟眼，将淡粉色胞质推挤到边缘甚至达胞膜下，核大，深染，轮廓不甚规则，染色质呈不规则凝块状，常见双核。而梅毒引起的扁平湿疣常形成宫颈原发性下疳，病变呈灰白色广基湿疣状、多发性结节样或丘疹样，周围可见真性糜烂或溃疡，浅层中心粒细胞浸润，深层浆细胞、淋巴细胞及单核样组织细胞浸润，其中浆细胞很突出，小血管内皮肿胀，常形成闭塞性血管炎，周围形成淋巴套，而炎性渗出物中可查到梅毒螺旋体。

湿疣状癌(warty)与疣状癌(verrucous)的英文名称容易区别，但中文容易混淆。疣状癌干燥，大而无蒂呈外生性生长，表面高低不平，细胞角化亢进，形态温和，即使基底层细胞异型性也不明显，貌似良性，具有一定的欺骗性。胞质丰富，核异型性小，HPV 感染特点不明显，无挖空细胞。上皮脚齐头并进呈杵状浸润下方间质，边缘推进式生长，下界清楚，但深入间质，切除后易于局部复发，但罕见转移。湿疣状癌表面湿润，低倍镜下结构类似尖锐湿疣或鲍温病，融合成片，细胞较大，呈现典型挖空细胞的特点，核分裂尤其病理性核分裂多见。瘤巢轮廓不规则，基底部呈明显浸润性生长。与疣状癌相比，预后明显差。

宫颈“基底细胞样鳞状细胞癌”(basaloid squamous cell carcinoma, BSCC)，易与“其他上皮性肿瘤”项下的腺样基底细胞癌(adenoid basal carcinoma, ABC)混淆，二者都可能起源于储备细胞，同属于基底细胞样肿瘤家族，但预后明显不同，应避免使用“基底细胞样癌”这样笼统的诊断术语。BSCC 属于鳞癌的病理组织学变异型(variant patterns)，由不成熟的基底细胞型鳞状上皮巢构成，巢中心可有角化现象，但很少出现角化珠。胞质少，类似宫颈 HSIL，但常见细胞多形性、核分裂及地图样坏死且 CD117 往往呈阴性。而 ABC 是一种独立病种(entity)，恶性程度低、很少转移，又称为腺样基底细胞上皮癌，可能为腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)的前驱病变，诊断时需对整个肿瘤做全面评估，ABC 常与 SIL 及 ACC 等混合存在，此时应诊断为“混合性癌”，其恶性程度取决于非 ABC 的肿瘤成分。纯粹的 ABC 镜下由小而孤立性的分化良好的圆形基底细胞样上皮巢构成，总是位于 HSIL 或微小浸润性鳞癌的下方，缺乏明显的间质反应。细胞小，胞质也稀少，周围核呈栅栏状排列，类似皮肤基底细胞癌，有时中央有鳞化或腺体分化。ABC 需要与 ACC 与基底细胞增生(adenoid basal hyperplasia, ABH)<sup>[31]</sup>鉴别。ACC 结构更复杂，呈假腺样或筛孔状，

腔内含基膜样物质,多表达 CD117 及 CD43<sup>[32]</sup>。而 ABH 的瘤巢更小,间质浸润深度不超过 1 mm, Ki-67 低表达且罕见鳞状分化。

发生于宫体与宫颈结合处及宫颈与阴道连接处,甚至直肠、膀胱的恶性肿瘤往往相互蔓延、累及或转移。同一组织学类型的肿瘤,定位于不同器官,具有迥异的临床病理分期,需借助仔细而全面的病理检查包括大体所见、免疫表型甚至分子生物学等手段,确定原发灶。子宫内膜向下癌浸润,宫颈受累尤其阴道切缘情况必须描述,而宫颈癌扩展至宫体将被忽略(extension to corpus should be disregarded)。一般子宫内膜起源的肿瘤常表达 ER 及 vimentin, 而不表达 CEA, 而宫颈来源多表达 CEA, 而不表达 ER、vimentin。新的抗体层出不穷,其中微管失稳蛋白[microtubule-destabilizing protein, Stathmin-1 (STMN)]<sup>[33]</sup>常在宫颈鳞癌及 HSIL 中高表达,而 LSIL 低表达或不表达,有助于鉴别。

## 6 存在的问题

新版将本应放在“腺体及其前体病变”的 SM 放到了“鳞状上皮及其病变”项下。湿疣状癌与疣状癌的生物学行为及预后明显不同,治疗方法也有差异,但新旧版具有相同的 ICD-O 编码:8051/3,建议分开。宫颈腺癌,非特指(NOS)与腺癌普通型(usual type)也具有相同的 ICD-O 编码:8140/3,从定义到形态学乃至临床病理联系,二者异同性缺乏说明,显得混乱,不好理解。

卵巢与输卵管的浆液性癌已经分为高级别与低级别两个病种,而发生于宫体与宫颈者新旧版一脉相承,尚未区分,设想将来会做相应改变。胃型腺癌替换了微偏腺癌,但在鉴别诊断中多次以别称出现,缺乏规范。

## 7 WHO/FIGO 肿瘤 TNM 分期与美国病理人协会(CAP)相关内容的衔接问题

表 2、表 6 分别列举了最新宫颈癌的 TNM/FIGO 分期<sup>[3]</sup>,与 CAP 宫颈癌标本检查指南<sup>[8]</sup>存在一些差异。二者先后发表,前者侧重临床,后者突出病理,可扬长补短,相互补充。早期浸润性癌间质浸润是必备条件,FIGO 要求深度小于 5 mm,宽度小于 7 mm,指出淋巴管血管浸润不影响分期;而 SGO 定义深度仅为 3 mm,对宽度未作具体规定,但必须不见 LVSI,并注意浸润灶的形态。镜下往往表现为弥漫性 HSIL,隐窝深部腺体广泛性、膨胀性受累并见腺腔内坏死。大致可分为芽状、速芽状及舌状浸润三种基本形式,后者被认为最具侵袭性,因而,1996 年 SGO 将融合性舌状浸润从微小浸润性癌的定义中排除。早浸初期,某一切面上小片肿瘤细胞呈现境界清楚的出芽现象,继而呈钉突状、尖刺样、舌状或泪滴状,周围间质疏松水肿、淋巴细胞浸润及促结缔组织增生,进一步发展,出现指突样或地图样,浸润周围腺体间隙、脉管及神经。同样,腺癌早浸的最初形式是 AIS 腺体细胞向邻近部位出芽或呈不规则舌样,超出正常小叶,胞质增宽,核呈空泡状并伴有明显的核仁。可见实性和/或筛状结构伴间质反应及血管旁浸润。AIS 旧版的定义为:腺体位置正常,但部分或全部上皮被恶性上皮取代。部分上皮为恶性时,恶性与良性上皮界限分明,是其特征。新版有变:是指正常位置上的宫颈腺体部分或完全被细胞学恶性的上皮所替代。所谓的细胞学恶性是指细胞出现非典型性及核分裂,排列成复层,胞质中黏液成分减少。同时新版提出一种新的 AIS 变异型产生黏液的复层上皮内病变(stratified mucin-producing intraepithelial lesion, SMILE),顾名思义,镜下由复

层细胞构成,全层上皮胞质透明,含有散在的黏液空泡,核呈非典型,染色质深,可见核分裂及凋亡小体。p16 阳性, Ki-67 高表达。SMILE 常与 HSIL 和/或 AIS 共存,很少单独出现,临床上应按 AIS 处理,可经 Loop 术成功治愈,不考虑生育者可于子宫切除。

## 8 小结

冷战时期由于美俄争霸,1976 年由美国人 Scully 与前苏联学者 Serov 合著的第一版分类<sup>[34]</sup>,国内知之甚少;第二版于 1994 年由 Scully 等<sup>[35]</sup>主编,搭建了按照器官分类的基本框架;第 3 版 2003 年由 Tavassoli 等<sup>[1]</sup>加入了相关遗传学内容;2014 年第 4 版恢复了前版业已删除、一些易于与肿瘤混淆的宫颈良性病变,并详细介绍其形态特点、鉴别诊断要点、临床病理联系及预后。通过学习与解读,力求早日掌握其精髓,用于临床实践。

## 参考文献

- [1] Tavassoli FA, Devilee P. The World Health Organization classification of tumors; pathology & genetics of tumour of the breast and female genital organs[M]. 3rd ed. Lyon: IARC Press, 2003: 262-279.
- [2] Abraham J, Stenger M. Cobas HPV test for first-line screening for cervical cancer[J]. J Community Support Oncol, 2014, 12(5): 156-157.
- [3] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 121-154.
- [4] Solano FJ, Rush DS, Wilkinson EJ. p16INK4a Immunohistochemical and Histopathologic Study of Pap Test Cases Interpreted as HSIL Without CIN2-3 Identification in Subsequent Cervical Specimens[J]. Int J Gynecol Pathol, 2015, 34(3): 215-220.
- [5] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Trotti III eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual[M]. 7th ed. Springer: New York, 2011.
- [6] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch eds. International Union against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours[M]. 7th ed. Wiley-Blackwell: Oxford, 2009.
- [7] Calil LN, Edelweiss MI, Meurer L, et al. p16 INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(8): 482-487.
- [8] Kim TH, Han JH, Shin E, et al. Clinical implication of p16, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen expression in cervical neoplasia: improvement of diagnostic accuracy for high-grade squamous intraepithelial lesion and prediction of resection margin involvement on conization specimen[J]. J Cancer Prev, 2015, 20(1): 70-77.
- [9] Shah AA, Jeffus SK, Zhao Z, et al. Adjunct p16 (INK4a) immunohistochemistry aids the detection of high-grade squamous intraepithelial lesions in endocervical curettage specimens[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(3): 342-347.
- [10] Kalof AN, Dadmanesh F, Longacre TA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcino-

- ma of the uterine cervix[M]. *Coll Am Pathol (CAP)*, 2013;1-19.
- [11] Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion—individual components of CIN lesions contain a specific HPV type[J]. *J Pathol*, 2012, 227(1):62-71.
- [12] Guducu N, Sidar G, Bassullu N, et al. Three-step approach versus see-and-treat approach in patients with cytological abnormalities[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(5):372-376.
- [13] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-Year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US pap results[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(5 Suppl 1):S36-42.
- [14] Herfs M, Parra-Herran C, Howitt BE, et al. Cervical squamocolumnar junction-specific markers define distinct, clinically relevant subsets of low-grade squamous intraepithelial lesions[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(9):1311-1318.
- [15] Chang AR. 'Erosion' of the uterine cervix; an anachronism[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1991, 31(4):358-362.
- [16] Van Der Marel J, Van Baars R, Alonso I, et al. Oncogenic human papillomavirus-infected immature metaplastic cells and cervical neoplasia[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(4):470-479.
- [17] Skapa P, Robova H, Rob L, et al. p16(INK4a) immunoprofiles of squamous lesions of the uterine Cervix—Implications for the reclassification of atypical immature squamous metaplasia[J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(4):707-714.
- [18] Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, et al. p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(1):33-43.
- [19] McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions[J]. *Histopathology*, 2013, 62(1):138-160.
- [20] Stewart CJ, Crook ML. PAX2 and cyclin D1 expression in the distinction between cervical microglandular hyperplasia and endometrial microglandular-like carcinoma; a comparison with p16, vimentin, and Ki67[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34(1):90-100.
- [21] Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation; an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions[J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(4):227-237.
- [22] Ito S, Tase T, Satoh K, et al. Gastric-type endocervical glandular neoplasms associated with aberrant p16 expression and K-RAS gene mutation in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Pathol Int*, 2014, 64(6):283-288.
- [23] Jones MA, Young RH, Scully RE. Diffuse laminar endocervical glandular hyperplasia. A benign lesion often confused with adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma)[J]. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15(12):1123-1129.
- [24] Ohta Y, Suzuki T, Hamatani S, et al. Lobularendocervical-glandular hyperplasia might become a precursor of adenocarcinoma with pyloric gland features[J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204(9):683-687.
- [25] Pavlakis K, Messini I, Yiannou P, et al. A pre-tailored panel of antibodies in the study of cervical mesonephric remnants[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(3):468-472.
- [26] Yemelyanova A, Gown AM, Wu L, et al. PAX8 expression in uterine adenocarcinomas and mesonephric proliferations[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2014, 33(5):492-499.
- [27] Luks S, Simon RA, Lawrence WD. Arias-Stella reaction of the cervix; The enduring diagnostic challenge[J]. *Am J Case Rep*, 2012(13):271-275.
- [28] Guitarte C, Alagkiozidis I, Mize B, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix; a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(2):186-191.
- [29] Ramalingam P, Zoroquiain P, Valbuena JR, et al. Florid reactive lymphoid hyperplasia (lymphoma-like lesion) of the uterine cervix[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2012, 16(1):21-28.
- [30] Ouansafi I, Arabadjief M, Mathew S, et al. Myeloid sarcoma with t(11;19)(q23;p13.3)(MLL-ELL) in the uterine cervix[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(6):679-680.
- [31] Kerdraon O, Cornélius A, Farine MO, et al. Adenoid basal hyperplasia of the uterine cervix; a lesion of reserve cell type, distinct from adenoid basal carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(12):2255-2265.
- [32] Dessauvagie BF, Wood BA. CD117 and CD43 are useful adjuncts in the distinction of adenoid cystic carcinoma from adenoid basal cell carcinoma[J]. *Pathology*, 2015, 47(2):130-133.
- [33] Howitt BE, Nucci MR, Drapkin R, et al. Stathmin-1 expression as a complement to p16 helps identify high-grade cervical intraepithelial neoplasia with increased specificity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(1):89-97.
- [34] Serov SF, Scully RE, Sobin LH. *Histological typing of ovarian tumors*[M]. Geneva: World Health Organization, 1973.
- [35] Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. *World Health Organization international histological classification of tumours; histological typing of female genital tract tumours*[M]. New York, NY: Springer-Verlag, 1994.