

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.01.010
文章编号: 1005-8982 (2021) 01-0057-05

新进展研究·论著

子宫内膜增生手术前后病理差异性比较及分析*

陆春燕, 才秋敏, 焦艳

(秦皇岛市妇幼保健院 病理科, 河北 秦皇岛 066000)

摘要: **目的** 探讨子宫内膜不典型增生患者子宫切除术后诊断与术前诊断的病理差异, 分析其原因, 以提高子宫内膜不典型增生术前诊断的准确率。**方法** 回顾性分析2016年1月—2019年12月秦皇岛市妇幼保健院收治行子宫切除的69例子宫内膜不典型增生患者的主要临床特征和诊断方法, 比较手术前后病理诊断的差异。**结果** 43例手术前后诊断一致, 符合率为62.3%, 7例手术后未见不典型增生, 8例手术后恶变或升级诊断为子宫内膜癌。44例手术后病灶位于宫腔前后及侧壁或位于宫底及宫角, 多灶者为63.8%。**结论** 规范正确的首诊过程是避免误诊和漏诊的关键, 病变部位取材到位、规范的病理诊断标准是诊断和治疗子宫内膜增生的必备条件。

关键词: 子宫内膜增生; 不典型增生; 病理诊断

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

Analysis of difference between preoperative and postoperative pathological diagnoses of endometrial hyperplasia

Chun-yan Lu, Qiu-min Cai, Yan Jiao

(Department of Pathology, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital,
Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

Abstract: Objective To compare 69 cases of the preoperative diagnoses of atypical endometrial hyperplasia with the diagnoses after hysterectomies, and to analyze the reason for their inconsistency between the preoperative and postoperative diagnoses to improve the preoperative diagnostic accuracy. **Methods** From January 2016 to December 2019, 69 cases of patients, who were underwent the hysterectomy on the basis of preoperative diagnoses of atypical endometrial hyperplasia, were recruited in Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, and were retrospectively analyzed their clinical features, diagnostic methods, as well as the diagnostic complexity and inconsistency, between the preoperative and postoperative diagnoses. **Results** The preoperative diagnoses of 43 patients were identical to those of postoperation, with coincidence rate of 62.3% (43/69). 7 cases of atypical endometrial hyperplasia disappeared and 8 cases of lesion were upgraded to endometrial carcinoma after surgery. 44 cases of lesion were located in anterior, posterior, and lateral walls of uterus. Multifocal lesions (63.8%) were in fundus and cornu uteri. **Conclusions** The normal and accurate first diagnostic process is crucial to avoiding misdiagnoses and missed diagnoses. The adequate and accurate dissection, and normal pathological diagnosis were essential to the diagnosis and therapy of atypical endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia; atypical hyperplasia; pathological diagnosis

子宫内膜癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。随着社会经济的发展和人们寿命的延长, 我国子宫内

膜癌的发病率逐年上升, 每年新发病例约6.19万^[1]。作为子宫内膜癌的癌前病变, 子宫内膜增生的病理

收稿日期: 2020-06-14

* 基金项目: 秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目 (No: 201703A168)

诊断一直是组织病理学诊断的难点和热点。子宫内膜增生是困扰育龄期及围绝经期女性的常见病、多发病，是发生于子宫内膜的增生性病变，由于子宫内膜受到体内或体外雌激素的持续刺激而无孕激素拮抗，使内膜发生增生。主要临床表现为不规则的阴道出血、月经周期紊乱、出血量时多时少等。大多数子宫内膜增生是一种良性的可逆性病变，甚至可以随着月经周期子宫内膜的脱落而自然消退，但是如果刺激因素持续存在，内膜腺体对激素刺激异常反应，可以导致子宫内膜单纯性增生或者复杂性增生，内膜的自主性异常增生为单克隆肿瘤性增生，会发展为子宫内膜不典型增生，最后可发展为子宫内膜癌^[2]。2014版女性生殖器官肿瘤WHO分类^[3]将子宫内膜增生分为子宫内膜增生不伴不典型增生和伴不典型增生两种类型。目前公认不典型增生是子宫内膜癌的癌前病变，临床原则上需要手术治疗，然而进一步手术治疗的最终病理诊断，与最初诊断是否一致，是否存在过诊断与漏诊断，需要在临床的实际工作中总结与分析。本研究回顾性分析69例子宫内膜不典型增生患者的主要临床特征和诊断方法，比较手术前后组织病理诊断的差异，比较手术前后子宫内膜不典型增生诊断符合率，探讨临床病理最佳的诊断方法，以提高子宫内膜不典型增生的首诊准确率，帮助临床医师选择正确的治疗方式，既减少不必要的过度手术，又避免延误手术治疗时机。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2019年12月秦皇岛市妇幼保健院诊断并住院切除子宫的子宫内膜不典型增生患者69例作为研究对象。患者年龄23~70岁，平均(48.1±6.5)岁；绝经前、后患者分别为53例和16例，有月经不规则病史，长则2年，短则1个月；患者主要临床表现为异常子宫出血、经期延长、绝经后出血、下腹痛等；手术前均未进行外源性激素应用及治疗，无其他恶性肿瘤病史。

1.2 诊断标准

依据2014版女性生殖器官肿瘤WHO分类^[3]，子宫内膜不典型增生根据腺体不规则性、成角和密集程度，腺体背靠背或筛状结构，分为复杂性不典

型增生和单纯性不典型增生。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料采用例(%)表示，比较用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前诊断结果

所有患者手术前病理标本均经宫腔镜检查后诊断性刮宫手术获得，手术前病理诊断单纯性伴不典型增生22例(31.9%)，复杂性伴不典型增生47例(68.1%)，复杂性伴不典型增生更常见。

2.2 手术后诊断结果

手术后病理诊断19例(27.5%)为单纯性伴不典型增生，35例(50.7%)为复杂性伴不典型增生。7例(10.2%)手术后未见子宫内膜增生性病变，8例(11.6%)手术后升级诊断为不典型增生伴局部恶变或子宫内膜样腺癌。单纯性伴不典型增生构成比与手术前比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，复杂性伴不典型增生手术前后诊断构成比比较，差异有统计学意义($\chi^2=4.328$, $P=0.038$)，手术后较手术前下降，这与手术后发现局部恶变或子宫内膜样腺癌有关。手术后病理组织学结果见图1、2。

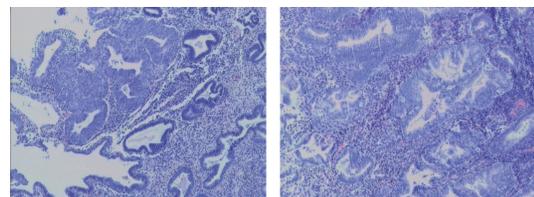


图1 子宫内膜单纯性、复杂性伴不典型增生 (HE × 100)

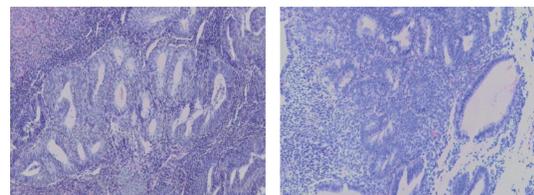


图2 子宫内膜不典型增生局部恶变 (HE × 100)

2.3 手术前与手术后诊断符合率比较

单纯性伴不典型增生15例手术前后诊断一致，符合率为68.2%；复杂性伴不典型增生28例手术

前后诊断一致, 符合率为 59.6%; 合计 43 例手术前后诊断一致, 符合率为 62.3%。单纯性伴不典型增生和复杂性伴不典型增生手术前后诊断符合率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.473$, $P=0.492$)。见表 1。

表 1 术前与术后诊断符合率比较

术前病理诊断	术后病理诊断			合计符合率(%)
	符合	不符合		
		病变升级	病变降级	
单纯性伴不典型增生	15	3	4	22(68.2)
复杂性伴不典型增生	28	8	11	47(59.6)
合计	43	11	15	69(62.3)

表 2 不同病理类型手术后的病变部位

病理诊断类型	前后侧壁多灶	宫底及宫角多灶	病变仅位于局灶处	恶变或侵犯肌层	子宫无病变
单纯性伴不典型增生	7	5	6	0	0
复杂性伴不典型增生	22	10	4	0	0
无不典型增生	0	0	0	0	7
局部恶变或癌	0	0	0	8	0
合计构成比(%)	29(42.1)	15(21.7)	10(14.5)	8(11.6)	7(10.1)

3 讨论

3.1 子宫内膜不典型增生病理诊断的复杂性

子宫内膜不典型增生作为子宫内膜癌前疾病, 一直是组织病理学诊断的难点和热点, 其诊断系统经历若干次的修改与发展, 分别是 1994 版女性生殖器官肿瘤 WHO 分类、2000 年引入的子宫内膜上皮内瘤变 (EIN) 概念和 2014 版女性生殖器官肿瘤 WHO 分类。1994 年世界卫生组织根据子宫内膜增生的腺体与间质的比例, 腺上皮细胞是否存在异型性, 即子宫内膜的腺体形态结构和腺上皮的细胞学特征分为 4 种类型: 子宫内膜单纯性不伴不典型增生、子宫内膜单纯性伴不典型增生、子宫内膜复杂性不伴不典型增生和子宫内膜复杂性伴不典型增生^[4]。但是该系统的可重复性存在质疑, 细胞的轻、中、重度异型性存在很大的主观因素。MUTTER 及其工作组承认 1994 版分类系统的不足, 2000 年子宫内膜诊断系统引入 EIN 概念^[5], 它是一种预测子宫内膜腺癌发生风险的工具, 主要基于对子宫内膜腺上皮细胞核的异型性分析, 其最终结果表现的形式是一种加权比值称为“D 分数”,

2.4 手术后病变部位分析

29 例 (42.1%) 手术后病灶位于宫腔前后及侧壁多灶者, 15 例 (21.7%) 手术后病灶位于宫底及子宫角多灶者, 10 例 (14.5%) 手术后病灶仅处于局灶位置。8 例 (11.6%) 手术后有局灶恶变或升级为子宫内膜癌, 其中, 4 例未见明显肌层侵犯, 2 例侵犯浅肌层, 2 例侵犯深肌层。7 例 (10.1%) 手术后未见病灶。子宫内膜不典型增生病变部位以多灶者多见, 合计 44 例 (63.8%), 不论是位于子宫前后侧壁或是宫底及宫角位置, 尤其以前后侧壁更为常见, 局限于 1 处者少见, 子宫无病变及恶变或侵犯肌层者相对少见。见表 2。

活检计算该分数 $\leq 1\%$ 为有高概率发展为子宫内膜腺癌, $>1\%$ 为几乎没有发展为子宫内膜癌的概率。这个系统的可复制性较高, 并且发现了子宫内膜不典型增生和癌之间有一种同样的单克隆增生模式。EIN 充分理解了细胞的形态学概念, 在分子领域认识到子宫内膜癌的前期病变, 将子宫内膜增生性病分为非 EIN 和 EIN, 通过常规光学显微镜, 模仿 D 分数的标准, 普通的病理切片就能区分开。EIN 的诊断标准为^[6]: ①组织形态学: 子宫内膜腺体面积超过间质面积, 即间质体积比 $\leq 50\%$; ②细胞学: 病灶处细胞核的极性、多形性与背景良性子宫内膜存在明显差异; ③病灶大小: 病灶最大直径 >1 mm (超过 5 ~ 10 个腺体); ④排除良性类似病变: 如息肉、化生修复等; ⑤排除癌变: 筛状结构、实性成分, 肌层浸润等。1994 版女性生殖器官肿瘤 WHO 分类中有 2% ~ 4% 的单纯性增生、40% 的复杂性增生和 59% 的不典型子宫内膜增生可以归入 EIN。2014 版女性生殖器官肿瘤 WHO 分类参考并承认 EIN, 推广广泛认可的二级分类系统, 即将子宫内膜增生分为两类: 无不典型子宫内膜增生和不典型子宫内膜增生/子宫内膜上皮内瘤变

(AH/EIN), 新版分类标准取消 1994 版的单纯性增生和复杂性增生, 关注细胞形态和组织结构的不典型性, 诊断具有更好的可重复性, 能更好地预测子宫内膜癌的早期发生风险, 明确 AH/EIN 均为癌前病变^[3, 6]。本研究结果显示, 单纯性伴不典型增生和复杂性伴不典型增生手术后都存在诊断升级比例, 不论单纯性还是复杂性增生, 只要存在不典型增生, 患者均有进一步恶变或合并高分化子宫内膜腺癌的风险。这和以往的研究报道大致相同。KADIROGULLARI 等报道^[7], 约 15%~54% 术前诊断子宫内膜不典型增生的患者, 子宫切除术后查见子宫内膜癌。赵学军等研究发现^[8], 术前诊断子宫内膜不典型增生的患者 58 例, 术后 28 例病理诊断为子宫内膜癌, 占 48.3%。而且术前子宫内膜不典型增生病变程度越重, 术后升级为癌的风险越高^[9]。

子宫内膜不典型增生的诊断难点是手术前后病理差异性存在的原因之一。主要是确定其形态特征, 并且与无不典型增生和高分化子宫内膜腺癌进行鉴别。子宫内膜腺上皮细胞表现异型性^[3], 理论上即为不典型增生, 细胞的异型性表现为层次增加呈假复层或复层, 核增大, 核染色质分布异常, 染色质粗块状, 核浆比增大, 核膜增厚或不规则, 有明显的核仁, 但是腺上皮细胞受到正常月经周期激素的影响, 在活跃的增生状态下, 持续的激素刺激也可以出现与肿瘤重叠的形态特征, 因此结合腺体的组织结构和细胞的异型性, 比单纯根据细胞核的异型性判断, 更准确也更敏感。异常的腺体组织结构表现为腺体密集, 背靠背甚至共壁、间质少, 腺体与间质比例增大, 腺上皮可以指状突起, 形成腔内乳头, 可见嗜酸性化生。异常结构和细胞异性的区域腺体周围存在子宫内膜间质, 并且不能超过半个低倍视野, 否则有膨胀性浸润诊断为高分化腺癌的可能。孕激素治疗后的患者, 存在腺上皮细胞异形性下降、上皮层次及核分裂像减少的情况, 腺体的结构异常是诊断的主要形态依据。不典型增生同时也需要与各种生理性和病理性的形态学改变加以区别, 包括子宫内膜腺上皮的化生性改变、制片过程中的人工假象、子宫内膜的正常变异、炎症性改变及妊娠或药物反应。本研究显示, 复杂性伴不典型增生比单纯性伴不典型增生的诊断符合率低, 也说明对腺体的组织结构和细胞的异型性诊断

标准、是否存在膨胀性浸润、排除各种生理性和病理性的形态学干扰等是病理诊断医师需要提高的重要方面。

3.2 子宫内膜标本的取材对于病理诊断的影响

手术前后病理诊断差异的另一个重要原因在于送检子宫内膜标本的取材, 包括临床医师手术部位的取材, 也包括病理医师对于送检标本的取材。本研究显示 29 例手术后病灶位于宫腔前后及侧壁多处者占 42.1%, 15 例手术后病灶位于宫底及子宫角占 21.7%, 10 例手术后病灶仅处于局灶位置占 14.5%。不论病变是子宫前后侧壁或宫底及宫角多灶性分布、还是病变位于局灶 1 处, 准确地病变部位取材, 决定诊断的符合率。临床常用的取材子宫内膜的方法有: 子宫内膜取样器、诊断性盲刮、宫腔镜下活检、微型宫腔镜和生理盐水宫腔声学造影等^[10]。子宫内膜取样器, 在门诊可以操作, 避免扩张子宫口, 患者痛苦小, 但是存在难以全面刮取病变内膜的情况。普通诊断性盲刮, 靠医师的操作经验, 有文献报道约 60% 的患者, 采集的内膜不到宫腔的一半, 并且宫底内膜有刮取不到位的情况出现^[11]。本院采用宫腔镜下检查, 然后诊断性盲刮的方式, 虽然宫腔镜可以提示内膜的病变范围和程度, 但是诊断性盲刮依然存在刮取不到位的情况, 更高级的病变甚至癌变部位没有取到, 也是手术前后病理诊断差异的影响因素^[9]。马芬等^[12]研究显示阴道镜联合阴道超声, 可以提高子宫内膜疾病诊断的准确率。临床上有异常出血的患者, 建议行宫腔镜检查并取活检, 宫腔镜下能更好的看清内膜情况, 按部位取材, 可以获得更高的检出率和准确率。尽管采用不同的方法, 病灶的漏诊漏刮不可避免, 而多次取材, 能够提高病变组织的检出率^[13], 所以对于病理未检出阳性病变的患者, 出血情况未见好转, 可以选择再次诊刮, 提高病变检出率。同时病理医生对临床送检的子宫内膜组织, 最好全部取材, 以避免取材不够, 造成的漏诊。

3.3 不典型子宫内膜增生的预后与治疗

无不典型子宫内膜增生和不典型子宫内膜增生/子宫内膜上皮内瘤变进展到癌的风险是不一致的, 也不与增生的程度相关, 而是与有显著细胞异型性有关, 约有 30%~40% 的不典型子宫内膜增生的患者进展为子宫内膜癌, 而无不典型子宫内膜增生很少进展

为子宫内膜癌^[7]。无不典型子宫内膜增生的腺上皮细胞类似于正常增生期子宫内膜, 而不典型子宫内膜增生的腺上皮细胞形态更接近高分化子宫内膜腺癌。应用聚合酶链反应分析失活 X 染色体, 提示不典型增生是单克隆性病变, 而无不典型子宫内膜增生是多克隆性病变。微卫星研究显示, 无不典型子宫内膜增生没有微卫星的不稳定性, 而不典型子宫内膜增生可见, 并且与子宫内膜腺癌的微卫星改变类似, 支持不典型子宫内膜增生发展到癌的进展过程^[14]; 多种基因如 pTEN^[15]、PAX-2 等在无不典型增生中正常表达, 而在不典型增生中缺失表达, 证明无不典型增生与伴不典型增生的区别。子宫内膜增生的治疗, 根据病理分型, 结合患者的年龄, 有无生育需求, 决定是药物保守治疗还是手术切除。无不典型增生及有需要保留生育能力的患者可以药物治疗, 不典型增生需要切除子宫或者进一步详细的治疗方案, 这不仅可以避免进展到癌的风险, 而且也避免不典型增生与癌共存时, 不切除子宫带来的危险。年轻女性患者, 必须在可能进展到癌的风险与保留生育能力之间做出选择, 可以尝试应用药物治疗或者配合子宫内切除^[16-18], 但是孕激素的药物治疗对不典型增生的效果不如无不典型增生, 而且停药之后, 有复发风险, 必须密切随访, 强烈建议定期重复诊刮。

综上所述, 不典型子宫内膜增生与无不典型增生有本质区别, 涉及到患者的器官切除, 必须有规范的首诊检查流程和诊断原则, 临床与病理医师取材规范到位, 必要时重复取材, 病理医师严格掌握不典型增生的诊断标准, 尤其是与无不典型增生的鉴别诊断, 才能保证为广大有异常出血的女性患者提供可靠的治疗依据, 避免过诊及漏诊。

参 考 文 献 :

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S WA, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. Cancer Letters, 2017, 401: 63-71.
- [2] 要秀娥, 赵敏. 子宫内膜增生并发子宫内膜癌的高危因素分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(13): 138-144.
- [3] KURMAN R J, CARCANGIU M L, HERRINGTON C S, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M]. Lyon: IARC, 4th Edition, 2014, 125-130.
- [4] TAVASSOLI F A, DEVILEE P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the

Breast and Female Genital Organs[M]. Lyon: IARC, 2003, 117-145.

- [5] MUTTER G L, BAAK J P, CRUM C P, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry[J]. J Pathol, 2000, 190(4): 462-469.
- [6] Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American college of obstetricians and gynecologists committee opinion No. 631. endometrial intraepithelial neoplasia[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(5): 1272-1278.
- [7] KADIROGULLARI P, ATALAY C R, OZDEMIT O, et al. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(10): QC10-QC14.
- [8] 赵学军, 周英滋. 术前诊断子宫内膜不典型增生的子宫标本中同时存在子宫内膜癌[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(10): 697-701.
- [9] 李伟伟, 戴红英, 李云辉, 等. 子宫内膜不典型增生患者术后病理升级的临床分析[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 282-287.
- [10] 罗静. 活检诊断子宫内膜非典型增生切除子宫隐匿癌特点[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(20): 3433-3435.
- [11] BRADLEY L D. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with biopsy or hysteroscopy[J]. Menopause, 2011, 18:428-439.
- [12] 马芬, 田荣华, 杨晓红. 阴道镜联合经阴道超声在子宫内膜病变诊断中的应用价值[J]. 广西医学, 2018, 40(8): 904-906.
- [13] LEITAO M M J, HAN G M, LEE L X, et al. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(4): 349.
- [14] KANCOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK A D, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497(7447): 67-73.
- [15] 李品莹, 李小毛. PTEN 基因在子宫内膜癌细胞上皮间质转化中的作用[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(7): 1101-1106.
- [16] 黄雪云, 张丽华. 子宫内膜样上皮内瘤变的临床病理学进展[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(10): 792-795.
- [17] GALLOS I D. Risk of relapse of endometrial hyperplasia is high and long-term treatment and follow up are recommended[J]. BJOG, 2016, 123(9): 1520.
- [18] 李武志, 张勇. 子宫内膜增生症的诊治进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(2): 244-248.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 陆春燕, 才秋敏, 焦艳. 子宫内膜增生手术前后病理差异性比较及分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 57-61.

Cite this article as: LU C Y, CAI Q M, JIAO Y. An analysis of the difference between preoperative and postoperative pathological diagnoses of 69 cases of endometrial hyperplasia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(1): 57-61.