

需要更加完善目前应用于 非典型胎盘部位结节的病理标准

Catherine E. Perez, M.D., David B. Chapel, M.D., and Stephanie L. Skala, M.D.

摘要：非典型胎盘部位结节（Atypical placental site nodules, APSNs）是组织学介于胎盘部位结节（Placental site nodules, PSNs）和上皮样滋养细胞肿瘤（Epithelioid trophoblastic tumors, ETTs）之间的病变。关于这些病变的特征以及由 PSN 进展为 ETT 的风险数据很少。目前世界卫生组织（World health organization, WHO）对于 APSN 的定义含糊，没有客观的标准。我们筛选出 33 例 PSN 和 11 例 APSN，应用包括大小、部位、核分裂象、Ki-67 增殖指数、每高倍镜视野下滋养细胞数量、显著的细胞学异型性、 β -HCG 水平、与末次妊娠间隔时间、钙化、坏死或凋亡碎片以及随访结果的数据，通过描述、统计比较，评估 PSNs 转化的风险。所有病例均经证实 p63 阳性，用 Ki-67/AE1/AE3 双重染评估滋养细胞 Ki-67 的增殖指数。在我们的队列中，在对 WHO 阐述的 APSN 和 PSN 的标准进行细微的改变，导致标记为“非典型”的 PSNs 的比例明显不同。随访中 APSN 和 PSN 之间无统计学差异，没有一例转化为 ETT。目前用于区分 PSN 和 APSN 的诊断标准较为主观。需要更客观、更明确、更具有临床指导意义的标准来

区分 PSN 和 APSN，从而有助于评估进展为 ETT 的罕见风险。

关键词：胎盘部位结节；非典型胎盘部位结节；WHO 标准

(IJGP.2023.Sep.;42(5):482-490)

胎 盘部位结节（Placental site nodules, PSNs）是绒毛膜型中间滋养细胞的病变，其特征为体积小，界限清楚，无坏死，少细胞的透明变性的细胞结节，通常为偶然发现。Ki-67 增殖指数应 $< 5\%$ [1-3]。PSNs 通常 $< 5\text{mm}$ ，可见于子宫内膜诊刮和子宫切除标本中。PSN 的病因尚不清楚；可能由妊娠相关的绒毛膜退化残留所致，多数患者为非妊娠或产后期。PSNs 可在输卵管结扎数年后被发现，因此有人认为 PSN 可以长期存在或来自未被识别或失败的妊娠 [4]。相比之下，上皮样滋养细胞肿瘤（Epithelioid trophoblastic tumors, ETTs）是绒毛膜型中间滋养细胞的恶性增生，病变通常体积较大，具有核非典型性，核分裂象较多，偶见角化。

PSN 的一个类型（称为“非典型胎盘部位结节”或 APSNs）表现出介于 PSN 和 ETT 之间的组织学特点。与非 NPSNs 相比，APSNs 病变体积更大（约 5-10mm），更富于细胞，核异型性更大，黏附的巢状和条索状结构明显增加。有人提出，Ki-67 增殖指数应至少 $> 5\%$ （或 8%-10%，按照不同文献）[1-3, 5]。第五版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类中关于 APSN 诊断标准的定义较为模糊（病变体积较大（5-10mm），细胞增多，核异型性明显，核分裂像增多，Ki-67 增殖指数 $> 5\%$ ）[2]。APSN 在 PSN 章节中讨论，没有单独给出 APSN 的必要和理想诊断条件。关于诊断 APSN 所需的细胞密度增大程度或核分裂像增多程度，第五版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类和文献中都没有阐述，也没有明确提及诊断 APSN 所需的“非

From the Department of Pathology (C.E.P., D.B.C., S.L.S.); and Rogel Cancer Center (S.L.S.), University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

Supported by the University of Michigan Anatomic Pathology Research Fund.

Meetings presented at: ASCP Virtual Annual Meeting (2020); University of Michigan CHAMP Research Symposium 2020.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Stephanie L. Skala, MD, Department of Pathology, University of Michigan, NCRC Building 35, Room 36-1221-07, 2800 Plymouth Road, SPC 2800, Ann Arbor, MI 48109-2800. E-mail: sskala@med.umich.edu.

典型”特征的数值。确定 PSN 和 APSN 的客观诊断标准还需要进一步探索，特别是关于转化为 ETT 的风险。APSN 转化为 ETT 的报道很少，可能进展的原因和病变原因不清楚。罕见病例报道和研究显示患者可同时存在 PSN、APSN、ETT，和/或 PSTT，或首次诊断为 APSN 的病例在随访的样本中出现 ETT 或 PSTT^[3, 4, 6-8]。

在我们的研究中，我们的目的是应用客观参数，即基于病变大小、部位、核分裂象、Ki-67 增殖指数、每高倍镜视野下滋养细胞数量、存在重度细胞学异型性、 β -HCG 水平、与末次妊娠间隔时间、钙化、凋亡碎片、坏死、以及临床随访信息，更好的反映滋养细胞的增殖。

材料与方法

在获得机构审查委员会批准后，从外科病理档案中筛选出初次诊断为中间滋养细胞增殖的病例，这组病例签发的诊断为 PSN（33 例）和 APSN（11 例）。记录每个病例的临床特征、形态学和免疫表型特征，包括大小、部位、核分裂象计数/10HPFs（40 $\times$ 物镜，视野面积 0.2375mm²）、Ki-67 增殖指数、绒毛膜型中间滋养细胞数量/HPF、是否存在重度细胞学异型性、 β -HCG 水平、与末次妊娠间隔时间、钙化、坏死和凋亡碎片存在情况，以及临床随访信息。5 名患者有随访的病理样本。

D.B.C. 和 S.L.S. 分别对所有病例进行独立复审，并统一定义了“重度细胞学异型性”。重度细胞异型性定义为：细胞核增大、非污秽的核深染和/或多核（图 1A、B）；伴有污秽染色质的细胞核增大不被认为是重度异型性（图 1C、D）。

在 BenchMark Ultra 自动染色仪（Ventana）上进行 MIB1/AE1/AE3（Ki-67/AE1/AE3）双重免疫组织化学染色（以评价 AE1/AE3 阳性滋养细胞的增殖指数）。福尔马林固定的石蜡包埋组织经 4 μ m 切片，脱蜡。使用细胞前处理清洗缓冲液（Ventana）在 95 $^{\circ}$ C 下进行 36 分钟的热诱导抗原表位修复。然后将载玻片与第一种一抗 MIB1（克隆号 30-9，预稀释；Ventana）在 36 $^{\circ}$ C 下孵育 24 分钟，并使用 Ultraview 通用 DAB 检测试剂盒（Ventana）进行免疫反应的检测。冲洗后，在 36 $^{\circ}$ C 下加入第二个一抗 AE1/AE3（克隆号 AE1/AE3，预稀释；Cell Marque）孵育 32 分钟，并使用 Ultraview 通用碱性磷酸酶红检测试剂盒（Ventana）进行免疫反应的检测，最后用苏木素复染 8 分钟，返蓝 4 分钟。

在 BenchMark Ultra 自动染色仪（Ventana）上进行

p63 免疫组化染色（以定量绒毛膜型中间滋养细胞）。福尔马林固定的石蜡包埋组织经 4 μ m 切片、脱蜡，使用细胞前处理清洗缓冲液（Ventana）在 95 $^{\circ}$ C 下进行 36 分钟的热诱导抗原表位修复。然后将载玻片与 p63 抗体（克隆 4A4，预稀释；Ventana）在 36 $^{\circ}$ C 下孵育 32 分钟，并使用 Ultraview 通用 DAB 检测试剂盒（Ventana）进行免疫反应的检测。最后用苏木素复染 8 分钟，返蓝 4 分钟。

所有绒毛膜型中间滋养细胞病变均为 p63 阳性。在 Ki-67/AE1/AE3 双重免疫组化染色玻片上选取大于 10 个高倍视野（使用在线细胞计数器）进行计数，并取平均值，用于计数 Ki67 的增殖指数。

APSN 的 WHO 标准如下：“较大的结节直径（5-10 mm）、细胞增多、显著核异型性，核分裂象增多，Ki-67 增殖指数 $>5\%$ ”。我们注意到尚无建立“明确的诊断标准”^[2]。在这项研究中，WHO 的“宽松标准”为至少满足以上 1 个非典型特征，“严格标准”为至少满足以上 2 个非典型特征。

统计分析

连续分布变量的组间差异采用 Mann-Whitney U 检验，采用 Spearman 等级相关性分析连续分布变量之间的相关性。在统计分析中，滋养细胞数量 >100 （第三四分位数）个/HPF 被认为是细胞增多。所有报告的 P 值均为双侧检验， P 值 <0.05 被认为具有统计学意义。

结果

人口统计数据 and 临床特征

我们的队列包括了 44 例最初诊断为绒毛膜型中间滋养细胞病变（PSN 或 APSN）的病例。患者的中位年龄为 35.5 岁（范围：29-47 岁）。所有患者均无血清 β -HCG 升高和水泡状胎块的妊娠史。与末次妊娠间隔时间为 37 个月（范围：1-301 个月）。患者先前妊娠次数的中位数为 2.5。1 例（2%）患者临床表现有明确肿块（2%）。5 名患者在随访中仍存在 PSN/APSN（占 31 名中具有临床随访患者中的 16%）。中位随访时间为 55 个月（范围：2-228 个月）。表 1 总结了初诊为 PSN 和 APSN 的人口统计数据和临床特征。

组织病理学特征

只有 39 名患者初诊时具有活检/刮除标本。30 名患者样本中可见多个中间滋养细胞病变的碎片，只有 1 名患者在子宫

颈和子宫内膜的样本中同时存在中间滋养细胞病变；这例患者最初被诊断为 PSN，但根据“严格标准”和“宽松标准”，应被视为 APSN。最大碎片的中位大小为 3mm（范围：1-10 mm）。平均每高倍视野下中间型滋养细胞个数为 86 个（范围：3-203 个）。至少在 15 例（34%）中观察到局灶性重度细胞核异型性。7 例（16%）存在坏死，11 例（25%）存在钙化，41 例（91%）存在凋亡碎片。平均每 10 个 HPF 核分裂像计数为 0.4（范围：0-3）；按照 Ki-67/AE1/AE3 双重染色，平均 Ki-67 增殖指数为 3.85%（范围：0%-25%）。PSN 和 ETT 中具有代表性的 Ki-67/AE1/AE3 双重免疫组化染色如图 2A-D 所示。图 3A-D 展示了不同的细胞密度。为统计分析，滋养细胞数量>100（第三四分位数）个/HPF 被认为是细胞增多。

所有 PSNs 中（PSN 和 APSN）中，病变大小与细胞数量呈正相关（ $P=0.0095$ ； $r=0.387$ ），Ki-67 增殖指数与细胞数量（ $P=0.03$ ， $r=0.328$ ）和核分裂像计数（ $P=0.01$ ）呈正相关，但与大小无关（ $P=0.87$ ）。坏死与较大的病变（ $P=0.036$ ）、高的 Ki-67 增殖指数（ $P=0.038$ ）和重度细胞核异型性（ $P=0.02$ ）相关，但与细胞数量（ $P=0.054$ ）、核分裂像计数（ $P=0.57$ ）或与末次妊娠间隔时间（ $P=0.85$ ）无关。核分裂像计数与细胞数量（ $P=0.54$ ）或病变大小（ $P=0.34$ ）无关；末次妊娠间隔时间与细胞数量、病变大小（ $P=0.21$ ）、Ki-67 增殖指数（ $P=0.42$ ）或核分裂像计数（ $P=0.18$ ）无关。重度核异型性与细胞数量（ $P=0.64$ ）、病变大小（ $P=0.79$ ）、Ki-67 增殖指数（ $P=0.053$ ）、核分裂像计数（ $P=0.49$ ）或与末次妊娠间隔时间（ $P=0.09$ ）无显著相关性。

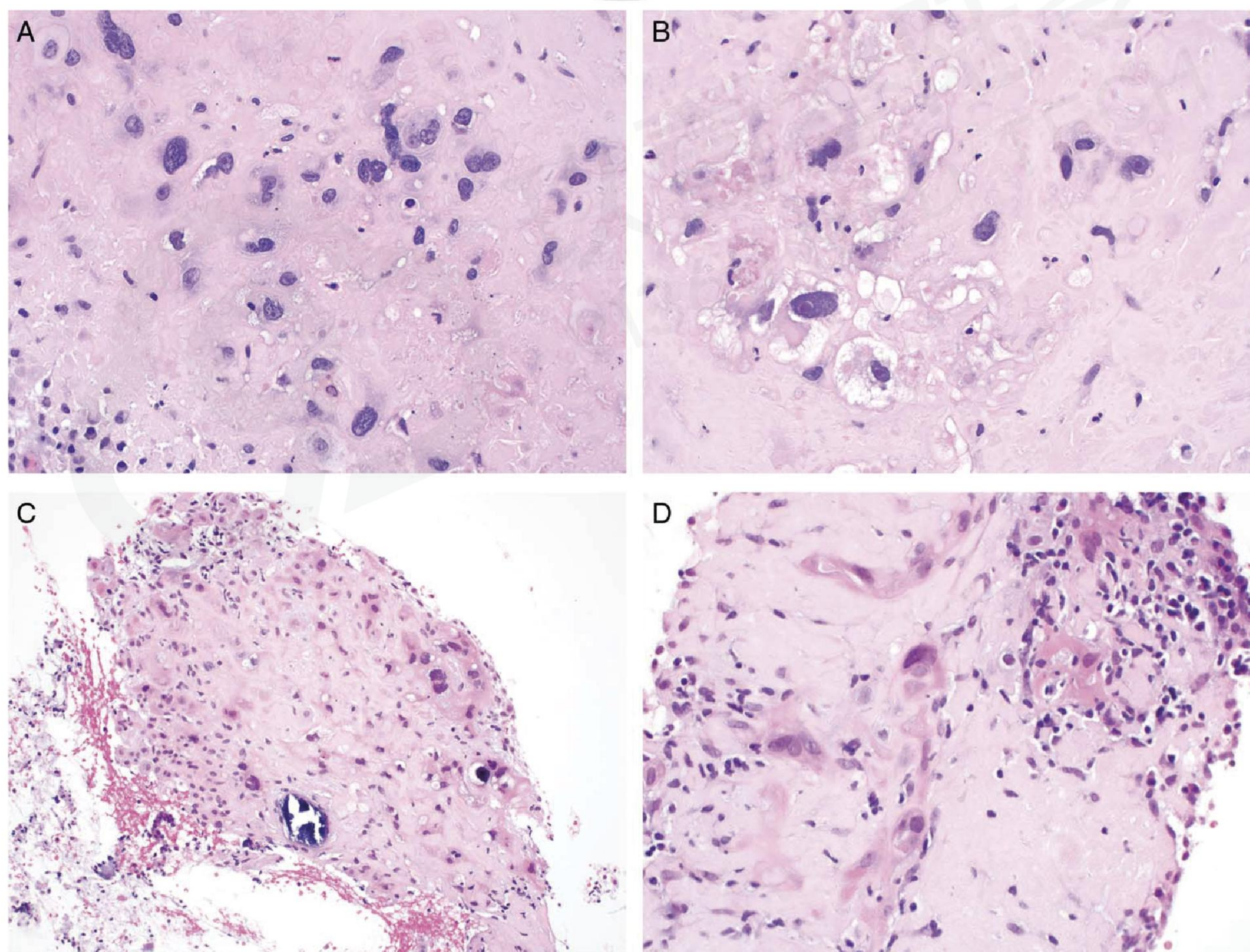


图1.重度细胞学异型性。细胞核增大、非污秽的核深染和出现多核是用于定义重度细胞学异型性的特征（A、B 苏木素和伊红染色，400×）。相反，伴有染色质污秽的细胞核增大不被认为是重度细胞学异型性（C、D 苏木素和伊红染色，200× 和 400×）。

表1. 初诊为 PSN 和 APSN 的人口统计数据 and 临床特征

	胎盘部位结节 (n=33)	非典型胎盘部位结节 (n=11)
年龄 [中位数 (范围)]	36 (21-45)	31 (25-43)
与末次妊娠间隔时间 [中位数 (范围)] (月)	34 (1-301)	27 (3-64)
妊娠次数 [中位数 (范围)]	2 (1-8)	3 (1-6)
临床表现为肿块的例数 [n (%)]	1 (3)	0 (0)
随访中出现中间滋养细胞病变的例数 [n (%)]	4 (12) *	1 (100) *
随访时间 [中位数 (范围)] (月)	68 (2-228) *	2 (2-2) *

*对 30 例胎盘部位结节和 1 例非典型胎盘部位结节的患者进行了临床随访。

按照签发报告病理医生的诊断，最初被诊断为 PSN 33 例，APSN 11 例。APSN 的诊断主要基于 Ki-67 增殖指数升高、细胞数量增多或病变增大。表 2 总结了初诊为 PSN 和 APSN 的组织病理学特征。初诊为 APSN 组和 PSN 组在核分裂像计数 (中位数分别为 1 vs.0/10HPF; $P=0.007$)、Ki-67 增殖指数 (中位数分别是 8.6% vs.2.6%, $P<0.0001$)，钙化

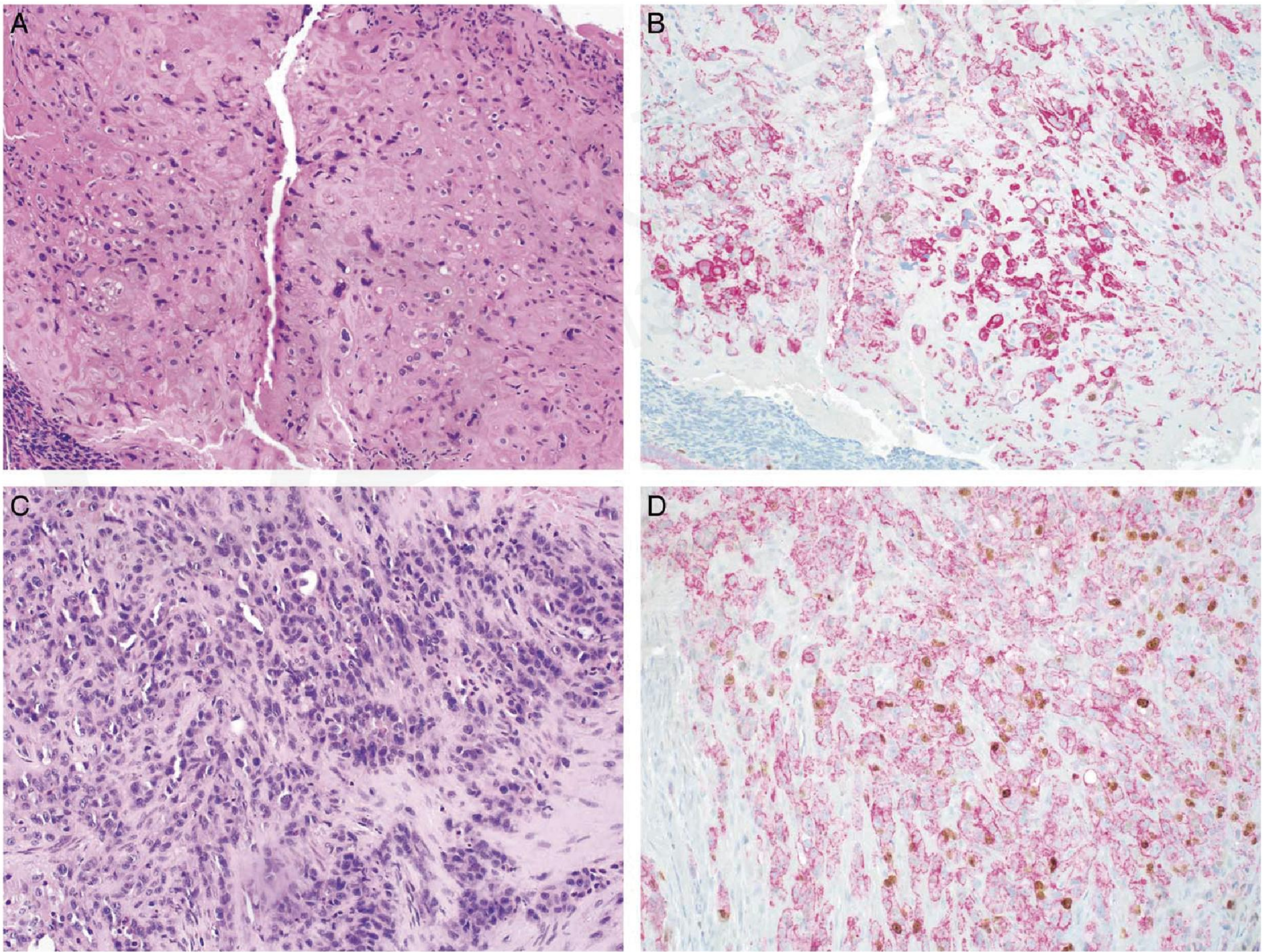


图2.Ki-67/AE1/AE3 双重免疫组化染色。胎盘部位结节显示 AE1/AE3 阳性的滋养细胞 Ki-67 增殖指数约为 5% (A 苏木素和伊红染色, 200×和 B Ki-67/AE1/AE3 双染, 200×), 而上皮样滋养细胞肿瘤 Ki-67 增殖指数约为 20% (C 苏木素和伊红染色, 200×和 D Ki-67/AE1/AE3 双染, 200×)。

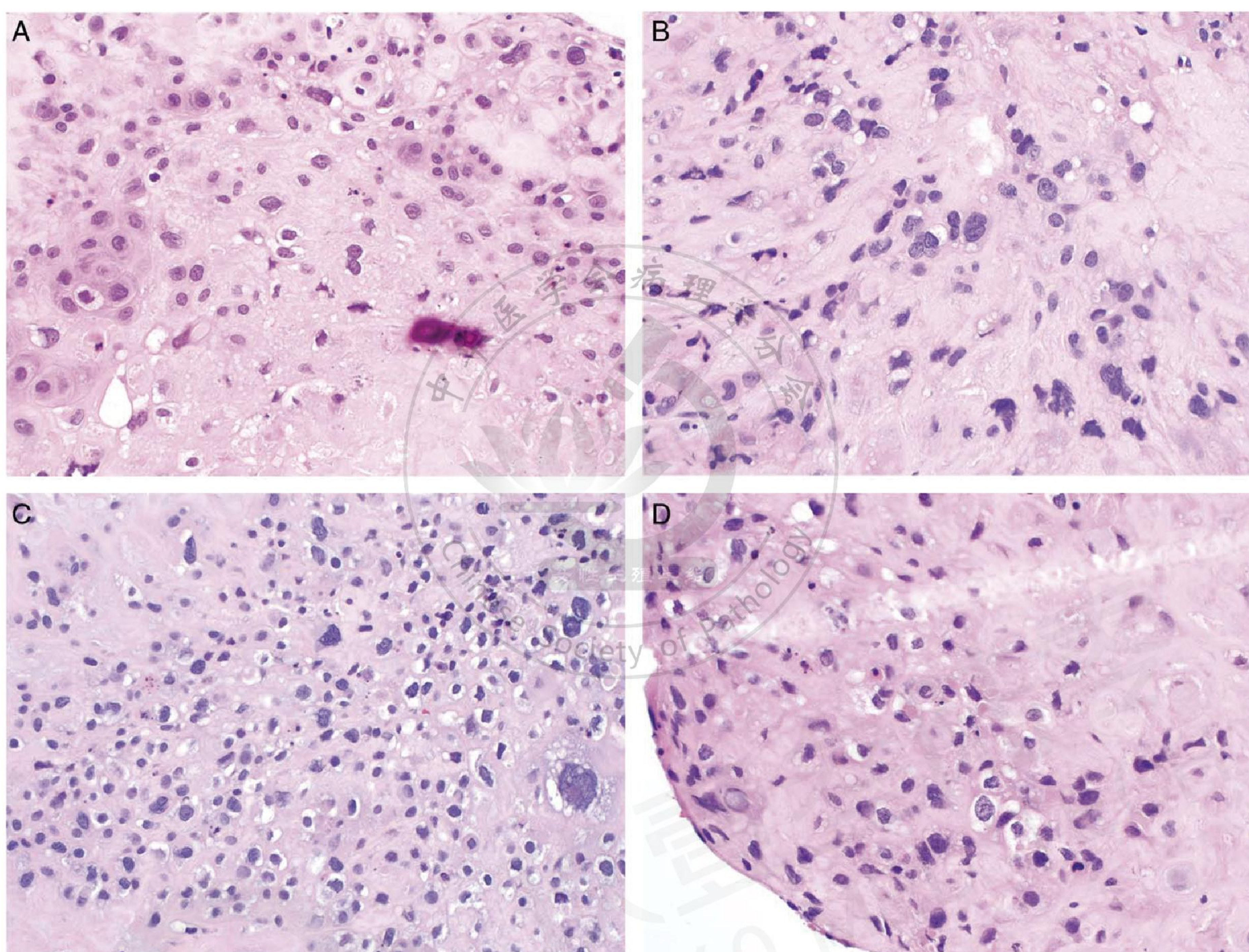


图3.定义高度富于细胞。为统计分析，滋养细胞数量 >100 （三个四分位数）个/HPF 被认为是富于/细胞增多，A 和 B 显示具有约 100 个滋养细胞的病例每高倍镜视野的病例（苏木素和伊红染色，400 $\times$ ），而 C 和 D 显示细胞密度更高的病例：每个高倍野约有 140 个滋养细胞（苏木素和伊红染色，400 $\times$ ）。

（分别是 6/11 vs. 5/33； $P=0.009$ ）方面具有显著性组间差异；并且与 PSN 组相比，APSN 组更常见坏死（4/11 vs. 3/33， $P=0.054$ ）。病变大小（ $P=0.2$ ）、细胞数量（ $P=0.3$ ）、细胞学异型性（ $P=0.36$ ）或存在凋亡碎片（ $P=0.08$ ）在两组间没有差异。

随访中，具有病变和无病变的 PSNs（PSN/APSN）在重度细胞学异型性（ $P=0.30$ ）、存在坏死（ $P=0.40$ ）、最大径 $>5\text{mm}$ （ $P=0.25$ ）、细胞数量增加（ $P=0.70$ ）、核分裂像计数（ $P=0.74$ ）或 Ki-67 $>5\%$ （ $P=0.59$ ）或 $>8\%$ （ $P=0.74\%$ ）方面没有统计学差异。

APSN 的诊断标准

根据我们假设的 WHO “宽松标准”，27 例被归类为

APSN（包括最初诊断为 11/11 例的 APSN 和 16/33 例的 PSN），17 例被归类为 PSN。仅具有 1 个“非典型”特征的 16 例，其中 6 例仅表现为重度细胞核异型性，5 例仅表现为细胞增多，4 例仅表现为 Ki-67 增值指数升高，1 例仅表现为核分裂像计数增加。表 3 和表 4 分别总结了根据 WHO “宽松标准”进行分组的人口统计数据、临床特征和组织病理学特征。按照 WHO “严格标准”，8 例被归类为 APSN（包括最初诊断为 8/11 的 APSN 和 0/33 例的 PSN），36 例被归类为 PSN。表 5 和表 6 分别总结了根据 WHO “严格标准”进行诊断分组的人口统计数据、临床特征和组织病理学特征。无论使用“宽松标准”（ $P=0.49$ ）或“严格标准”（ $P=0.83$ ）重新分组后，后续随访中存在 PSN 和 APSN 的组间均没有统计学差异。

如果将诊断 APSN 的 Ki-67 增殖指数临界值提高至 8%，

表2. 初诊为胎盘部位结节（PSN 和 APSN）患者的组织病理学特征

	胎盘部位结节（n=33）	非典型胎盘部位结节（n=11）
散在分布的病灶最大径 [中值（范围）]（mm）	2.8（1-8）	3（1-10）
具有多个病灶的例数 [n（%）]	23（77）*	7（78）*
滋养细胞个数/HPF [中位数（范围）]	87（3-203）	91（78-105）
核分裂象计数/10HPFs [中位数（范围）]	0.2（0-2）	0.9（0-3）
Ki-67 增殖指数 [中位数（范围）]（%）	3.3（0-2）	9.8（4-25）
具有重度细胞学异型性的例数（至少局灶性存在） [n（%）]	29（88）	10（91）
坏死 [n（%）]	3（9）	4（36）
钙化 [n（%）]	5（15）	6（55）
凋亡碎片 [n（%）]	32（97）	9（82）
中央间质硬化 [n（%）]	30（91）	9（82）
每例中具有非典型特征的数量 [中位数（范围）]	0.6（0-3）	1.8（1-4）

*百分比计算仅包括具有可用的活检/刮除标本的病例（胎盘部位结节共 30 例，非典型胎盘部位结节共 9 例）

将有 8 例不满足具有 Ki67 增殖指数增高（2 例仅具有 Ki-67>5%，3 例表现出重度细胞异型性，2 例存在坏死，1 个具有细胞增多）。

临床随访和结局

31 名初诊为 PSN/APSN 的患者有临床随访。6 例具有滋养细胞增生的患者有病理随访样本。3 例初诊为 PSN 的患者进行了子宫内膜活检，证实仍存在 PSN。1 例子宫内膜活检初诊为 APSN 的患者，在随后的子宫切除标本中发现有 APSN 残留。随访中，无一例患者具有疾病进展的证据。随访中具有持续病变的患者在其原始样本中可见多个滋养细胞增殖的碎片。

病理学随访样本显示 4 例（占可随访患者的 13%）初诊为 PSN/APSN 的患者仍存在中间滋养细胞病变。中位临床随访时间为 55 个月（范围：2-228 个月）。在最后一次随访中，1 例 PSN 患者因转移性高级别苗勒氏管癌死亡。

讨论

这个大型的 PSNs（非典型和无非典型）研究显示两个主要发现：

（1）已提出的用来区分 APSN 和 PSN 的参数 [坏死、重度细胞异型性、5mm 病变大小、细胞增多、核分裂象增加、Ki-67 增殖指数>5%（或 8%）]，即使在我们样本量相

表3. 基于 WHO “宽松标准”和统一复片后胎盘部位结节（PSN 和 APSN）的人口统计数据 and 临床特征

	胎盘部位结节（n=17）	非典型胎盘部位结节（n=27）
年龄 [中位数（范围）]	36（21-45）	34（25-44）
与末次妊娠间隔时间 [中位数（范围）]（月）	34（1-301）	24（2-67）
妊娠次数 [中位数（范围）]	2（1-8）	3（1-8）
临床表现为肿块的例数 [n（%）]	1（6）	0（0）
随访中出现中间滋养细胞病变的例数 [n（%）]	3（18）*	2（14）*
随访时间 [中位数（范围）]（月）	72（2-228）*	55（2-225）*

*对 17 例 PSN 患者和 14 例 APSN 患者进行了临床随访。

表4. 基于 WHO “宽松标准” 和统一复片后胎盘部位结节（PSN 和 APSN）的组织病理学特征

	胎盘部位结节（n=17）	非典型胎盘部位结节（n=27）
散在分布的病灶最大径 [中值（范围）]（mm）	2.5（1-5）	3（1-10）
具有多个病灶的例数 [n（%）]	10（67）*	22（92）*
滋养细胞个数/HPF [中位数（范围）]	61（3-96）	105（63-203）
核分裂象计数/10HPFs [中位数（范围）]	0.1（0-1）	0.5（0-3）
Ki-67增殖指数 [中位数（范围）]（%）	2.2（0-4.8）	6.7（0.9-25）
具有重度细胞学异型性的例数（至少局灶性存在）[n（%）]	13（76）	26（96）
坏死 [n（%）]	0（0）	7（26）
钙化 [n（%）]	3（18）	8（30）
凋亡碎片 [n（%）]	17（100）	24（89）
中央间质硬化 [n（%）]	15（88）	24（89）
每例中具有非典型特征的数量 [中位数（范围）]	0（0-0）	1.5（1-4）

*百分比计算仅包括具有可用的活检/刮除标本的病例（胎盘部位结节共 15 例，非典型胎盘部位结节共 24 例）

对较大的研究中，也没有发现以上参数中的任一种与随访病理样本中持续出现病变的风险增加相关；我们的所有病例也都没有进展为 ETT。

（2）目前 WHO 区分 PSN 和 APSN 的标准是模糊的，导致实际应用困难。

当“非典型”中 Ki-67 增殖指数的临界值被定义为大于 5% 时，33 例（75%）显示至少有 1 个“非典型”特征，17 例（39%）显示至少有 2 个“非典型”特征。

Shih 等人在 1999 年^[4]报道了 42 例 PSN，38 例病变大小<5mm，4 例>5mm。较大病变的 PSN 更富于细胞，显示更多的黏附的细胞巢和条索，1 例具有“浸润性”边缘。他们队

列的随访时间为 1 个月-5 年，没有病变复发或恶性转化的报告。Kaur 等人^[3]报道了伦敦查令十字医院病理科的伴有异常特征的 36 例 PSN 病例。经过专家复片，13 例被诊断为 APSN，1 例显示典型的 PSN、APSN 和 PSTT。他们队列的中位随访时间为 41 个月（范围：5-92 个月）。两名被诊断为 APSN 的患者在随访中发现进展为恶性滋养细胞肿瘤（1 例在初次诊断 APSN 后 16 个月进展为 PSTT，1 例在初次诊断 APSN 后 6 个月进展为 ETT）。作者指出，无法确定这是否代表 APSN 发生了向 PSTT/ETT 的恶性转化，还是 APSN 伴有缓慢生长的肿瘤在初次标本中没有完好的呈现。

其他多个报告 ETT 可能源自于 PSN/APSN 的病例中，

表5. 基于 WHO “严格标准” 和统一复片后胎盘部位结节（PSN 和 APSN）的人口统计数据 and 临床特征

	胎盘部位结节（n=36）	非典型胎盘部位结节（n=8）
年龄 [中位数（范围）]	36（21-45）	35（25-43）
与末次妊娠间隔时间 [中位数（范围）]（月）	26（1-301）	22（7-62）
妊娠次数 [中位数（范围）]	2（1-8）	4（1-8）
临床表现为肿块的例数 [n（%）]	1（3）	0（0）
随访中出现中间滋养细胞病变的例数 [n（%）]	4（14）*	1（50）*
随访时间 [中位数（范围）]（月）	55（2-228）*	86（29-142）*

*对 29 例胎盘部位结节和 2 例非典型胎盘部位结节患者进行了临床随访。

表6. 基于WHO “严格标准”和统一复片后胎盘部位结节（PSN 和 APSN）的组织病理学特征

	胎盘部位结节（n=36）	非典型胎盘部位结节（n=8）
散在分布的病灶最大径 [中值（范围）]（mm）	2.5（1-5）	3（1-10）
具有多个病灶的例数 [n（%）]	25（78）*	6（86）*
滋养细胞个数/HPF [中位数（范围）]	86（3-203）	111（79-198）
核分裂象计数/10HPFs [中位数（范围）]	0.2（0-2）	1（0-3）
Ki-67 增殖指数 [中位数（范围）]（%）	4（0-14）	9（3.8-25）
具有重度细胞学异型性的例数（至少局灶性存在）[n（%）]	31（86）	8（100）
坏死 [n（%）]	1（3）	6（75）
钙化 [n（%）]	9（25）	2（25）
凋亡碎片 [n（%）]	34（94）	7（88）
中央间质硬化 [n（%）]	33（92）	6（75）
每例中具有非典型特征的数量 [中位数（范围）]	0.5（0-1）	2.6（2-4）

*百分比计算仅包括具有可用的活检/刮除标本的病例（胎盘部位结节共 32 例，非典型胎盘部位结节共 7 例）

肿块显示具有谱系性形态表现。Chen 等人^[6]报道了 1 例年龄 41 岁，由 ETT 和 PSTT 组成的妊娠滋养细胞肿瘤的患者，肿瘤中心位于剖宫产术后的子宫下段，与 PSN 密切相关，具有温和的组织学特征（边界清楚，细胞密度低，缺乏坏死，Ki-67 增殖指数<5%）。Tsai 等人^[7]在给《组织病理学》杂志的编辑写的一封信中描述了 1 例 20 岁女性被诊断为 ETT 并出现盆腔淋巴结和肺转移的病例，子宫内膜诊刮标本中观察到从 PSN（细胞较少伴丰富的透明变性，罕见核分裂像）到 APSN 和 ETT 的过度，非 -APSN 区域显示弱的 cyclin E 表达，Ki-67 增殖指数<8%。Dholaki 等人^[8]也报道了 1 例 APSN，在子宫切除标本中存在 ETT 和 PSTT。与其他已报道的病例一样，该病例也有非 APSN 的区域。总之，已发表的数据表明，PSN、APSN 和 ETT（或 PSTT）可能偶尔同时发生或在较短时间内相继发生。这表明 PSN 或 APSN 可能进展为 ETT 或 PSTT，虽然这种进展的病例报道较少，发生如此转化致病机制和伴随的风险尚不清楚。我们研究的局限是：没有 PSN 或 APSN 伴有 ETT 或转化为 ETT，在我们的 ETT 病例中，没有病例在其之前的病理标本中具有 PSN 或 APSN 表现。因此，我们的数据不能基于发生恶性转化来分析总结区分 PSN 和 APSN 的标准。

建议诊断为 APSN 的患者进行影像学检查，以排除占位性病变^[2, 3, 7]。然而，如上所述，目前 WHO 诊断 APSN 的标

准格式模糊，对这些标准的不同合理解释导致 PSNs 被称为非典型的比例明显不同。Ronnett 曾报道，PSN 病变的非典型程度并不总是与随访相关；一些病例在最初的样本中具有高度担心的病变，但在随访的标本中并没有发现病变，而另一些没有明确非典型特征的病例，在子宫切除标本中却发现了 ETT 和 PSTT^[8]。考虑到目前 APSN 的诊断仅为模糊的形态标准，APSN 的诊断可能具有较高的观察者之间的差异性，以及 APSN 恶性转化风险相对较低，风险因素不完全清楚，对 PSN 的妇女进行影像学研究仍然是临床病理相关性和患者咨询研究的领域。为了更好地解决上述问题，需要进行大规模、多机构的研究和长期随访。

参考文献

1. Young RH, Kurman RJ, Scully RE. Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1001-9.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours Series: Female Genital Tumours, Vol4*, 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. Kaur B, Short D, Fisher RA, et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopatho-

- logic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:152–8.
4. Shih I-M, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999;30:687–94.
 5. Hui P. Gestational trophoblastic tumors: a timely review of diagnostic pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:65–74.
 6. Chen BJ, Cheng CJ, Chen WY. Transformation of a postcesarean section placental site nodule into a coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor: a case report. *Diagn Pathol* 2013;8:85.
 7. Tsai HW, Lin CP, Chou CY, et al. Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumor with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology* 2008;53:601–4.
 8. Dholakia J, Chen W, O' Malley DM, et al. A rare case of atypical placental site nodule with an emerging intermediate trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2019;39:238–46.