

Pathological Atlas of Ovarian Tumors and Its Clinical Pathological Correlations

卵巢肿瘤病理图谱与临床病理联系

王建庭 著



International
Union of Scientific and
Technological Scholars

CIP INFORMATION

Title: Pathological Atlas of Ovarian Tumors and Its Clinical Pathological Correlations

题目：卵巢肿瘤病理图谱与临床病理联系

Author: Jianting Wang

作者：王建庭

ISBN: 979-8-90040-217-8

Publisher: CYPEDIA INTERNATIONAL UNION OF SCIENTIFIC AND
TECHNOLOGICAL SCHOLARS

Price: \$60.00

定价：60 美金



**International
Union of Scientific and
Technological Scholars**

**Pathological Atlas of Ovarian Tumors and Its Clinical Pathological
Correlations**

卵巢肿瘤病理图谱与临床病理联系

Address: 100 N Howard St Ste R, Spokane, Wa, 99201. United States

Tel: +888-754-5177

Email: contact@cypedia.net

Format: 170mmx240mm 1/16 Sheets: 8.25

Word Counts: 100.000

Edition: First edition in June 2026

Printing: First printing in June 2026

**CYPEDIA INTERNATIONAL UNION OF SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL
SCHOLARS**

非开放获取·电子版请联络出版社购买·版权归出版社所有·侵权必究

Not Open Access. For the electronic version, please contact the publisher for purchase. The copyright belongs to the publisher.
Infringement will be prosecuted.

前言

PREFACE

卵巢肿瘤因其病理类型复杂、生物学行为多样，成为妇科肿瘤领域诊断与治疗的重点和难点。病理诊断作为卵巢肿瘤精准诊疗的核心环节，直接决定治疗方案选择、预后评估及随访策略制定。随着分子病理学技术的飞速发展，卵巢肿瘤的诊断已从传统形态学观察，迈入“形态 - 免疫 - 分子”整合诊断的新阶段，对病理医师与临床医师的专业能力提出了更高要求。

当前，临床实践中仍面临诸多挑战：罕见类型肿瘤的识别困难、转移性肿瘤与原发肿瘤的鉴别困惑、病理参数与治疗反应的关联解读不统一等。基于此，本书整合国内外最新研究进展与临床实践经验，以病理图谱为核心载体，系统梳理卵巢肿瘤的组织学基础、分类标准、诊断技术及临床病理联系。书中既强调 WHO 分类系统的规范化应用，也关注免疫组化标志物组合、分子检测技术的实操规范；既覆盖常见肿瘤类型的精准诊断，也聚焦交界性病变、罕见肿瘤等疑难场景的鉴别要点。

本书兼顾专业性与实用性，通过“理论阐释 - 图谱展示 - 案例分析”的模式，将复杂的病理形态与临床应用紧密结合。期望为病理医师提供标准化的诊断流程与鉴别思路，为临床医师搭建病理与临床沟通的桥梁，助力提升卵巢肿瘤诊疗的精准度与规范化水平，最终改善患者预后。

目录
CONTENTS

第一章 卵巢肿瘤病理学总论与分类 1

 第一节 卵巢组织学基础与肿瘤发生 1

 第二节 世界卫生组织（WHO）卵巢肿瘤分类系统解读 7

 第三节 卵巢肿瘤的病理诊断技术与方法 12

 第四节 卵巢肿瘤病理报告的规范与解读 18

第二章 卵巢上皮性肿瘤的病理与临床 25

 第一节 浆液性肿瘤：从良性、交界性到高级别癌 25

 第二节 黏液性肿瘤：肠道型与宫颈管型的鉴别诊断 30

 第三节 子宫内膜样癌与透明细胞癌的病理特征 36

 第四节 上皮性肿瘤的免疫组化与分子病理学进展 43

 第五节 少见类型上皮性肿瘤的识别与诊断 49

第三章 卵巢生殖细胞与性索－间质肿瘤的病理诊断 55

 第一节 畸胎瘤（成熟与未成熟）的病理图谱与分级 55

 第二节 无性细胞瘤、卵黄囊瘤与胚胎性癌的鉴别诊断 61

 第三节 颗粒细胞瘤与支持－间质细胞瘤的病理特征 69

 第四节 生殖细胞与性索－间质肿瘤的临床病理联系 74

第四章 卵巢转移性肿瘤及瘤样病变的病理识别 81

 第一节 常见卵巢转移性肿瘤（库肯勃瘤等）的病理特点 81

 第二节 子宫内膜异位症相关病变的病理诊断 86

 第三节 卵巢非肿瘤性囊肿与增生性病变的鉴别 92

 第四节 转移瘤与原发瘤的鉴别诊断策略 98

第五章 卵巢肿瘤病理与临床治疗及预后的联系 105

 第一节 病理分期、分级与临床治疗决策 105

 第二节 病理参数（如淋巴结状态、切缘）的预后意义 109

 第三节 分子分型与靶向治疗、免疫治疗的病理基础 113

 第四节 病理学在疗效评估与复发监测中的作用 119

参考文献 125

第一章 卵巢肿瘤病理学总论与分类

第一节 卵巢组织学基础与肿瘤发生

一、卵巢正常组织学结构与细胞形态图谱

（一）卵巢皮质与髓质的显微解剖学特征及其细胞构成

从卵巢的宏观解剖维度分析，卵巢作为成对的实质性器官，其剖面可清晰划分为外周的皮质区与中央的髓质区，二者在组织学结构与功能上存在显著差异。皮质区是卵巢功能活动的核心区域，其最外层覆盖着单层扁平或立方形的表面上皮，该上皮起源于体腔上皮，是多种卵巢上皮性肿瘤的潜在起源细胞。皮质实质由富含细胞成分的致密结缔组织构成，其中散在分布着处于不同发育阶段的卵泡结构，包括原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡及成熟卵泡。

卵泡的形态学演变，从单层扁平颗粒细胞包裹的初级卵母细胞，到形成多层颗粒细胞层并出现卵泡腔的次级卵泡，构成了皮质区动态变化的细胞形态图谱基础。此外，闭锁卵泡、黄体及白体等结构也是皮质区重要的组成成分，它们共同反映了卵巢周期性内分泌与生殖功能的组织学印记。聚焦于髓质区的结构特征，其与皮质区形成鲜明对比，主要由疏松结缔组织、大量迂曲的血管、淋巴管及神经纤维构成。髓质的血管供应极为丰富，动脉来自卵巢动脉及子宫动脉的卵巢支，在髓质内形成复杂的血管网，这对于卵泡发育所需的营养输送及激素运输至关重要。

就细胞成分层面而言，髓质区可见成纤维细胞、平滑肌细胞以及散在的门细胞。门细胞具有分泌雄激素的功能，其形态学上类似睾丸间质细胞，胞质嗜酸性，内含脂褐素颗粒，在特定病理条件下可能出现增生或形成肿瘤。皮质与髓质在交界处并无截然分界，但二者不同的微环境为不同类型肿瘤的发生提供了特定的组织学背景，例如上皮性肿瘤多与皮质表面上皮相关，而性索-间质肿瘤则常起源于皮质内的特殊间质成分。

（二）卵泡发育各阶段的细胞形态学图谱与功能联系

就卵泡发育的动态过程而言，其形态学演变是理解卵巢生理与相关病理变化的核心。原始卵泡作为卵泡的储备库，位于皮质浅层，由单个初级卵母细胞外包一层扁平的颗粒细胞构成，在光学显微镜下呈现为小而密集的结构。初级卵泡阶段，卵母细胞增大，颗粒细胞转变为立方状并增殖为单层，同时卵母细胞周围出现由颗粒细胞分泌的透明带，这一结构在病理诊断中可作为识别卵泡来源的标志物。进入次级卵泡阶段，颗粒细胞层数显著增多，卵泡细胞间出现腔隙并融合成卵泡腔，卵母细胞居于卵丘之中，此阶段的颗粒细胞形态活跃，核分裂象可见，反映了其旺盛的增殖与内分泌功能。

从卵泡成熟至排卵后的结构转化层面分析，成熟卵泡（格拉夫卵泡）体积显著增大，突向卵巢表面，其颗粒细胞层变薄，但卵泡腔内充满卵泡液。排卵后，残存的颗粒细胞与卵泡膜细胞在黄体生成素作用下转化为黄体细胞，形成暂时性的内分泌腺体——黄体。黄体细胞包括粒黄体细胞和膜黄体细胞，前者体积大，胞质富含脂质而呈空泡状，分泌孕酮；后者体积较小，胞质嗜酸性，位于黄体周边，主要分泌雌激素。若未受精，黄体退化形成由致密结缔组织构成的白体，其在组织切片中呈现为漩涡状的玻璃样变结构。这一完整的形态学图谱不仅揭示了女性生殖周期的组织学基础，也为鉴别卵巢功能性囊肿（如滤泡囊肿、黄体囊肿）与肿瘤性病变提供了关键的诊断依据。

（三）卵巢间质与表面上皮的结构特性及其病理学意义

聚焦于卵巢的支撑性框架，卵巢间质由特殊的梭形细胞及细胞外基质构成，这些间质细胞具有向纤维母细胞及卵泡膜细胞分化的潜能。在皮质区，间质细胞排列紧密，形成卵泡发育的微环境支架；而在髓质区，间质则相对疏松。卵巢间质对激素刺激高度敏感，可发生增生或黄素化反应，后者表现为间质细胞体积增大、胞质丰富且嗜酸性增强，内含脂质空泡，这种改变常见于妊娠期或某些肿瘤（如支持-间质细胞瘤）的周边。从肿瘤发生学角度审视，卵巢间质是性索-间质肿瘤（如纤维瘤、卵泡膜细胞瘤）的主要起源组织，其正常形态的掌握是识别这些肿瘤细胞分化方向的基础。

就卵巢表面上皮（生发上皮）的层面而言，这一单层立方或扁平上皮覆盖于卵巢表面，在排卵点处常有缺损。该上皮在胚胎学上起源于体腔上皮，具有多向分化潜能，可向输卵管（纤毛细胞）、子宫内膜（柱状细胞）、宫颈（黏液细胞）

或移行上皮方向分化。这一特性是卵巢上皮性肿瘤（浆液性、黏液性、子宫内膜样、透明细胞及移行细胞肿瘤）分类的组织发生学基石。在正常状态下，表面上皮细胞形态规则，核呈圆形或卵圆形，但在炎症或慢性刺激下，上皮可内陷至皮质间质内形成包涵囊肿，这些囊肿的上皮可能发生化生或增生，被视为部分卵巢上皮性肿瘤的癌前病变或起源场所。

因此，精确识别表面上皮及其内陷结构的正常形态，对于理解卵巢上皮性肿瘤的早期发生机制具有至关重要的病理学意义。卵巢的正常组织学结构是一个由表面上皮、特异性间质以及处于动态变化中的卵泡单位构成的精密功能复合体。皮质与髓质的区域化差异、卵泡发育的阶段形态特征、以及间质与上皮的功能特性，共同构成了卵巢肿瘤病理诊断的形态学参照系。深入掌握这一细胞形态图谱，是准确鉴别肿瘤组织起源、进行科学病理分类并理解其临床行为联系的不可或缺的解剖学基础。

二、卵巢肿瘤发生的细胞起源与分子启动机制

（一）卵巢肿瘤细胞起源的多源性理论阐释

从卵巢胚胎发育与组织学构成的维度分析，卵巢肿瘤的细胞起源具有显著的多源性特征，这直接决定了其病理类型的极端复杂性。卵巢实质包含三大核心组分：覆盖于表面的生发上皮及其下方的间质、具有生殖潜能的卵泡结构以及特异性间质细胞。就细胞起源层面而言，生发上皮被认为与体腔上皮同源，是浆液性、黏液性、子宫内膜样及透明细胞等上皮性肿瘤的主要来源。卵泡结构则涉及生殖细胞与环绕其周围的颗粒细胞、卵泡膜细胞等，分别对应无性细胞瘤、卵黄囊瘤等生殖细胞肿瘤，以及颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤等性索-间质肿瘤。

此外，非特异性间质及卵巢门部细胞则可衍生出各类软组织肿瘤与类固醇细胞瘤。这种起源的多源性，为世界卫生组织分类系统提供了坚实的组织学基础，也意味着不同起源的肿瘤在分子启动事件上存在根本性差异。聚焦于上皮性肿瘤的细胞起源问题，现有学说进一步深化了传统认知。除生发上皮直接化生恶变外，“输卵管起源说”为高级别浆液性癌提供了关键解释。分子病理学证据表明，其前驱病变——输卵管上皮内癌常携带 TP53 突变，并通过输卵管伞端播散至卵巢表面种植。而子宫内膜异位症病灶作为子宫内膜样癌与透明细胞癌的起源“土壤”，其慢性炎症与反复修复的微环境，构成了特定的癌变基础。黏液性肿瘤则部分可

能源于畸胎瘤成分或宫颈管型黏液上皮的化生。这种对细胞起源的精细化理解，将肿瘤发生与特定的解剖部位、前驱病变及分子事件紧密联系，超越了简单的组织学描述，进入了病因学探索的深层领域。

（二）驱动卵巢肿瘤发生的核心分子启动机制

就分子病理学层面而言，卵巢肿瘤的发生始于一系列基因组的稳定性破坏与关键信号通路的异常激活。不同组织学类型的肿瘤遵循迥异的分子启动路径。高级别浆液性癌以 TP53 基因的普遍突变（>96%）和 BRCA1/2 同源重组修复缺陷为最显著的分子特征，导致基因组高度不稳定性，常伴有 CCNE1 扩增等事件。与之相对，低级别浆液性癌则多经由 KRAS、BRAF 或 ERBB2 基因突变激活 MAPK 信号通路驱动，呈现惰性生物学行为。子宫内膜样癌与透明细胞癌共享 ARID1A 抑癌基因失活、PIK3CA 激活突变等事件，且与子宫内膜异位症背景下的炎症微环境密切相关，其中 HNF-1 β 过表达是透明细胞癌的特征性分子标志。

从信号通路调控网络维度深入分析，卵巢肿瘤的分子启动机制可归纳为几条核心通路失调。其一为细胞周期调控失控，涉及 TP53-p21-CyclinE/CDK2 轴破坏导致的 G1/S 检查点失效。其二为同源重组修复缺陷，引发 DNA 双链断裂累积与染色体非整倍性。其三为 RTK/RAS/PI3K 信号通路的组成性激活，促进细胞增殖与生存。其四为染色质重塑复合物（如 SWI/SNF）关键组分如 ARID1A 的失活，导致全基因组转录调控紊乱。这些分子事件并非孤立存在，而是在特定细胞起源背景下，按特定时序累积，共同决定肿瘤的初始表型、病理形态及后续演进方向。例如，生殖细胞肿瘤常涉及 KIT/RAS 通路突变及染色体 12p 异常，而颗粒细胞瘤则与 FOXL2 基因的特征性点突变（C402G）高度相关。

卵巢肿瘤的发生是特定细胞起源与特异性分子启动事件在时空上精确耦合的结果。生发上皮、生殖细胞及性索-间质等不同来源的细胞，因其固有的基因表达谱与微环境差异，对致癌打击的敏感性及应答方式截然不同，最终通过差异化的分子通路失调，驱动形成形态学与生物学行为千差万别的肿瘤实体。这一认知框架将组织学分类与分子病理学机制深度融合，为卵巢肿瘤的精准确诊与靶向治疗奠定了理论基础。

三、激素调控与卵巢肿瘤发生的关联及临床启示

（一）卵巢激素微环境的生理调控机制及其失衡的病理学基础

从卵巢内分泌功能维度分析，雌二醇、孕酮及睾酮等甾体激素的周期性合成与分泌，构成了维持卵泡发育、排卵及黄体功能的精密调控网络。颗粒细胞与卵泡膜细胞通过芳香化酶及系列羟化酶系的协同作用，完成胆固醇向活性激素的转化，这一过程受到下丘脑-垂体-卵巢轴的多层次反馈调节。就细胞信号传导层面而言，激素通过与细胞内特异性受体结合，激活 MAPK、PI3K/Akt 等关键通路，调控靶基因的转录与表达，从而维持卵巢细胞的增殖、分化与凋亡间的动态平衡。当这一调控网络出现持续性失衡，例如长期无对抗性雌激素暴露或孕激素相对不足，将直接改变卵巢上皮及间质细胞的微环境。

聚焦激素受体表达异常这一具体问题，研究发现卵巢表面上皮细胞、包涵囊肿上皮及异位子宫内膜组织中均存在雌激素受体与孕激素受体的差异性表达模式。在持续排卵假说与高促性腺激素假说的理论框架下，反复的卵巢表面上皮损伤修复过程，叠加局部雌激素优势微环境的长期刺激，可导致上皮细胞获得性基因突变累积。这种突变可能涉及 PTEN、PIK3CA 等与细胞周期调控密切相关的基因，从而削弱细胞对正常凋亡信号的应答能力，为肿瘤性转化提供了潜在的分子基础。从病理形态学角度观察，这种转化初期常表现为上皮增生与异型增生的连续谱系改变。

（二）不同类型卵巢肿瘤的激素依赖性特征及其分子病理关联

就上皮性卵巢肿瘤而言，其与激素调控的关联呈现显著亚型差异性。子宫内膜样癌与透明细胞癌在发病机制上与子宫内膜异位症密切相关，而后者本身被视为雌激素依赖性疾病。病理学研究证实，卵巢子宫内膜异位病灶中芳香化酶 P450 的异常高表达，导致局部雌激素合成增加，形成旁分泌与自分泌刺激环路。浆液性肿瘤与激素的关联则更为复杂，高级别浆液性癌常与 BRCA 基因突变相关的遗传背景联系，其激素依赖性相对较弱；而低级别浆液性癌则可能更密切地关联于促性腺激素的长期刺激。

黏液性肿瘤的激素关联研究相对有限，但其部分病例与宫颈管型黏液上皮的异位或化生相关，提示可能受宫颈-卵巢轴局部微环境的影响。从性索-间质肿瘤层面分析，此类肿瘤本身即具备激素分泌功能，其发生发展与激素调控网络

的紊乱存在直接因果关系。例如，颗粒细胞瘤可产生大量雌激素，导致患者出现相应的内分泌临床症状，其病理诊断常需结合抑制素、钙视网膜蛋白等标志物的免疫组化检测。支持-间质细胞瘤则可能分泌雄激素，引发男性化体征。此类肿瘤的发生，常与调控颗粒细胞或支持细胞分化的关键信号通路（如 FOXL2、DICER1 基因突变）的遗传学改变直接相关，这些改变破坏了正常激素合成细胞的终末分化程序，导致其持续增殖并保留激素分泌能力。

（三）激素调控机制对卵巢肿瘤临床病理实践的启示

激素调控理论为卵巢肿瘤的风险评估与预防策略提供了重要依据。从流行病学维度审视，长期口服避孕药（通过抑制排卵及调节激素水平）被证实可显著降低卵巢上皮性癌的总体风险，这一效应在子宫内膜样癌与透明细胞癌中尤为明显，这从人群层面印证了激素环境干预的有效性。对于携带 BRCA 等基因突变的遗传高风险人群，预防性输卵管-卵巢切除术是标准管理策略，而术后激素替代治疗的风险获益评估，则必须基于对残留肿瘤细胞潜在激素依赖性的精准判断。病理学报告在此时需提供详细的肿瘤分型、分级及激素受体状态，为临床决策提供关键依据。

就治疗策略选择层面而言，激素受体状态的病理检测已成为个体化治疗的重要组成部分。对于复发性低级别浆液性癌或子宫内膜样癌，若肿瘤组织表达雌激素受体和/或孕激素受体，内分泌治疗（如芳香化酶抑制剂、选择性雌激素受体调节剂或孕激素类药物）可作为重要的治疗选择。病理科通过免疫组织化学方法对 ER、PR、AR 等受体进行系统评估并量化评分，其结果直接指导临床用药。此外，针对某些性索-间质肿瘤，激素调控通路本身亦可成为治疗靶点，例如通过 GnRH 类似物调节促性腺激素水平以辅助控制肿瘤进展。

激素调控与卵巢肿瘤发生的关联是一个涉及局部微环境、全身内分泌轴及细胞内在信号通路的复杂网络。不同组织学类型的肿瘤在此网络中占据不同节点，表现为各异的激素依赖特征。这一认识不仅深化了对卵巢肿瘤发病机制的生物学理解，更通过指导风险干预、病理诊断细化及靶向治疗选择，深刻体现了基础研究与临床病理实践之间的双向转化价值。

第二节 世界卫生组织（WHO）卵巢肿瘤分类系统解读

一、WHO 卵巢肿瘤分类的核心原则与组织学划分依据

（一）WHO 分类系统的核心原则：从组织起源与生物学行为双重维度构建框架

世界卫生组织（WHO）卵巢肿瘤分类系统的核心原则，在于其构建了一个以组织起源为基石、同时整合肿瘤生物学行为的双重维度框架。这一原则彻底摒弃了单纯依赖形态描述的旧有模式，转向一个更具解释力和临床相关性的分类体系。从组织起源维度分析，该系统严格遵循胚胎学与组织发生学原理，将卵巢肿瘤划分为表面上皮-间质肿瘤、性索-间质肿瘤、生殖细胞肿瘤以及杂类肿瘤等几大主干类别。这一划分深刻反映了卵巢组织构成的复杂性，即卵巢并非单一器官实体，而是包含体腔上皮、生殖细胞及特异性间质等多种成分的复合体，其肿瘤发生必然溯源于这些不同的细胞谱系。

就分类的实践层面而言，这一核心原则确保了分类的逻辑自洽性与诊断的可重复性。例如，将浆液性、黏液性、子宫内膜样等肿瘤归入表面上皮-间质肿瘤范畴，正是基于它们共同起源于卵巢表面的生发上皮或其下的间质这一组织发生学共识。这种基于起源的分类，为理解各类肿瘤的形态学谱系、免疫表型特征乃至分子遗传学改变提供了统一的生物学背景。

同时，该系统并未止步于起源划分，而是进一步融入了对肿瘤生物学行为的考量，如明确区分良性、交界性（低度恶性潜能）和恶性类型，这一整合使得病理诊断能够直接与临床预后评估及治疗策略选择相衔接，体现了现代肿瘤病理学从纯形态描述向临床病理整合发展的必然趋势。

（二）组织学划分的具体依据：聚焦细胞形态、组织结构与分化方向的综合判定

在核心原则指导下，WHO 分类系统为每一类肿瘤的组织学划分提供了详尽而具体的形态学依据。这些依据主要聚焦于肿瘤细胞的形态特征、所形成的组织结构模式以及所指向的分化方向三个相互关联的层面。细胞形态学是诊断的起点，包括细胞大小、核浆比例、核染色质特性、核仁显著性以及核分裂活性等定量与定性指标。例如，在鉴别高级别与低级别浆液性癌时，细胞核的异型程度与核分

裂象计数是关键依据。组织结构模式则指肿瘤细胞在空间上的排列方式，如乳头状、腺管状、筛状、实性片状等，这些结构特征常具有类型特异性。从分化方向层面进行剖析，是理解组织学划分深层逻辑的关键。

病理学家通过辨识肿瘤细胞试图模拟的正常组织类型（如输卵管上皮、宫颈内膜上皮、肠上皮等）来确定其分化谱系。子宫内膜样癌呈现的腺体结构往往模拟增殖期子宫内膜腺体；而黏液性肿瘤的胞浆内黏液空泡及腺腔内分泌物则提示向宫颈管或胃肠上皮分化。这种对分化方向的判断，不仅依赖于常规苏木精-伊红（HE）染色下的形态观察，在现代病理实践中还需辅以免疫组织化学染色进行验证与精确定位。综合细胞形态、结构模式与分化方向的判定，构成了一个多参数、系统性的诊断矩阵，确保了即使在形态学存在重叠或变异的情况下，也能通过加权分析将其归入最恰当的 WHO 分类条目中，从而为临床提供精准的病理学信息。

（三）分类系统的临床病理联系价值：就诊断标准化与治疗指导意义而言

WHO 卵巢肿瘤分类系统最重要的价值之一，在于其建立了全球统一的诊断标准，并由此架起了病理学与临床医学之间坚实的桥梁。就诊断标准化层面而言，该系统通过明确各类肿瘤的定义性特征和诊断标准，极大地减少了诊断的主观性与异质性。无论病理实验室位于何处，只要遵循 WHO 分类的形态学准则，对同一肿瘤的归类与命名便能达成高度一致。这种标准化是进行多中心临床研究、比较不同治疗方案疗效以及准确评估流行病学数据的前提。例如，将“交界性肿瘤”作为一个独立类别明确界定，使其与典型的癌区分开来，直接改变了这类患者的临床处理策略，避免了过度治疗。

进一步从治疗指导意义分析，WHO 分类并非静止的形态学目录，而是动态整合了不同类型肿瘤的生物行为与分子特征。分类中蕴含的预后信息直接指导临床决策。例如，性索-间质肿瘤中的颗粒细胞瘤与纤维瘤，因其不同的生物学行为（前者具有复发潜能，后者通常为良性）而在术后管理上截然不同。随着分子病理学的进展，最新的 WHO 分类更是将诸如低级别与高级别浆液性癌在分子通路上的根本差异（分别与 KRAS/BRAF 和 TP53 突变相关）纳入分类考量，使其分类不仅反映形态，更揭示本质，从而能够预测对特定靶向治疗的可能反应。因此，该分类系统是临床制定个体化治疗方案不可或缺的病理学基石。

WHO 卵巢肿瘤分类系统以组织起源与生物学行为相结合为核心原则，通过综合细胞形态、组织结构与分化方向的具体依据进行精确划分，其最终价值体现在实现全球诊断标准化并为临床预后判断与治疗选择提供直接、可靠的病理学依据。这一系统是连接卵巢肿瘤微观形态与宏观临床管理的核心框架。

二、最新版 WHO 分类的更新要点与病理诊断意义

（一）分类框架的整合与简化及其对诊断逻辑的重塑

从分类学框架维度分析，最新版世界卫生组织分类系统对卵巢肿瘤的类别划分进行了显著整合与简化。这一修订并非简单的条目合并，而是基于近年来对卵巢肿瘤细胞起源、分子通路及临床行为的深入理解所进行的系统性重构。例如，旧版中部分基于形态学细微差别而设立的亚型被重新归类，其核心目的在于使分类体系更直接地反映肿瘤的生物学本质与临床管理需求。这种框架简化显著优化了病理诊断流程，促使病理医师在诊断时更侧重于具有明确临床意义的核心类别，而非过度纠结于形态学上的细微差异。

就诊断逻辑层面而言，新框架要求诊断思维从传统的纯形态描述向整合形态、免疫表型及分子特征的综合性诊断模式转变。聚焦于具体肿瘤类型，例如在性索-间质肿瘤类别中，分类的整合体现得尤为明显。新版分类将一些既往根据细胞形态或排列方式划分的、预后意义不明确的亚型进行了归并，强调了具有独特分子特征或明确临床行为的实体。这种调整直接影响了病理报告的书写重点与临床解读。病理医师在出具报告时，需更清晰地阐明肿瘤所属的整合后大类，并指出其关键的诊断特征与潜在的临床关联。对于临床医师而言，简化后的分类框架使其能更迅速地把握肿瘤的核心生物学类型，从而为制定治疗策略提供更清晰的病理学依据。这一变革从根本上提升了病理诊断与临床决策之间的衔接效率与精准度。

（二）分子病理学特征的深度融入与诊断标准的演进

就诊断标准演进层面而言，最新版分类系统的核心更新要点在于将分子病理学特征深度、有机地融入卵巢肿瘤的诊断标准之中。这标志着卵巢肿瘤病理诊断已从以形态学为金标准的时代，迈入形态-分子整合诊断的新阶段。此次修订并非简单地在传统分类后附加分子注释，而是将特定的分子改变提升为定义某些肿瘤实体的必要或重要标准。例如，在某些类型卵巢癌的分类中，特定的基因突变或分子谱已成为诊断分型的决定性因素之一，其权重与经典的形态学特征并重，

甚至在某些争议性或困难病例中具有更高的判别价值。从实践诊断维度分析，分子特征的融入对病理诊断流程产生了实质性影响。

它要求病理科室具备相应的分子检测能力或建立规范的样本外送流程，以确保诊断信息的完整性。以低级别浆液性癌与高级别浆液性癌的鉴别为例，新版分类更加强调了二者在分子通路上的根本差异（如 KRAS/BRAF 突变与 TP53 突变）这些分子特征不仅是分类依据，也深刻关联着患者的预后与靶向治疗选择。因此，病理报告必须系统地呈现相关的分子检测结果，并将其与形态学发现进行关联性解读。这一演进使得病理诊断的内涵极大丰富，诊断结论能够为临床提供关于肿瘤生物学行为、预后判断及治疗靶点的多维信息，真正实现了诊断从“是什么”到“为什么”以及“如何治”的跨越。

（三）新增实体与术语修订的临床病理联系

聚焦于新增肿瘤实体与术语修订，最新版 WHO 分类引入了一些新的诊断条目，并对部分既有术语进行了精确定义，这些变化均具有明确的临床病理联系。新增实体往往是基于对以往未能明确归类或认识不足的肿瘤群体的重新界定，其识别依赖于对独特形态学、免疫组化及分子特征的整合认识。例如，某些具有特殊分子特征的罕见肿瘤被确立为独立类型，这一方面促进了对此类疾病知识的积累，另一方面也警示临床此类肿瘤可能具有不同于常见类型的治疗反应与预后，避免将其纳入常规方案进行经验性治疗。

就术语修订层面而言，对现有术语的重新定义或弃用旨在提高诊断的准确性与一致性，减少因术语模糊导致的诊断歧义与临床误解。某些曾广泛使用但定义松散、涵盖过广的术语被更精确的表述所取代，这要求病理医师更新诊断词汇库，并在报告中采用标准化语言。从临床沟通角度审视，精确的术语是确保多学科团队有效讨论的基础。一个经过明确定义的新术语或修订术语，能够使肿瘤学家、外科医生与病理学家在讨论病例时指向同一明确的生物学实体，从而确保后续临床研究数据的同质性与治疗策略制定的针对性。

因此，这些看似细微的术语调整，实质上是强化病理诊断作为临床决策基石作用的关键环节。最新版 WHO 卵巢肿瘤分类的更新，通过框架整合、分子特征融入及实体与术语的优化，系统性地推动了病理诊断从描述性形态学向解释性生物学的范式转变。这一转变深刻重塑了诊断标准与流程，并显著增强了病理分型对临床预后评估与个体化治疗指导的精准价值。

三、分类系统中交界性病变的界定标准与临床争议

（一）交界性病变的病理形态学界定标准与诊断难点

从病理形态学维度分析，世界卫生组织分类系统对卵巢交界性肿瘤的界定，核心在于其兼具良性肿瘤的细胞学特征与恶性肿瘤的某些组织学结构，但缺乏明确的间质浸润。具体而言，诊断标准聚焦于上皮细胞的复层化、簇状生长、核异型性以及脱离的细胞簇，同时必须严格排除破坏性间质浸润。就浆液性交界性肿瘤而言，其典型特征包括乳头状结构的广泛分支、细胞出芽以及砂粒体的存在，而上皮细胞仅呈轻至中度异型。对于黏液性交界性肿瘤，则需区分肠型与宫颈内膜型，前者常呈现复杂的腺体结构、上皮复层和细胞异型，但腺体周围间质必须保持完整，无促纤维结缔组织增生反应。

然而，在实际病理诊断中，精确应用这些标准面临显著挑战。难点集中体现在对“微浸润”的识别与界定上。世界卫生组织分类将微浸润灶定义为单个或小簇肿瘤细胞侵入间质，其最大径线通常小于 5 毫米，且不伴有促纤维结缔组织增生反应。但在切片有限或病变不典型时，区分真正的微浸润与人工假象、间质内陷或活跃的炎症反应极为困难。此外，交界性肿瘤中常出现的“上皮内癌”或“重度细胞异型”区域，因其未突破基底膜，仍被归入交界性范畴，但这部分病例的生物学行为风险增高，给临床预后判断带来不确定性。这些形态学上的灰色地带，是导致病理医师间诊断不一致性的主要来源，也直接引发了后续的临床管理争议。

（二）交界性病变分类的临床争议与分子病理学进展

就临床管理层面而言，交界性肿瘤的现行分类所引发的争议，主要围绕其不确定性生物学行为与治疗策略的选择。传统上，交界性肿瘤被视为低度恶性潜能肿瘤，其预后远优于浸润性癌，但仍有复发风险，极少数可进展为浸润性癌或发生腹膜种植。争议焦点在于手术范围，对于年轻、有生育需求的患者，是否可行保留生育功能的保守性手术，需综合评估肿瘤类型、分期、是否存在微浸润或腹膜种植等因素。对于已完成生育的患者，全面分期手术是否为必需，以及术后辅助治疗（如化疗）的价值，均缺乏高级别循证医学证据支持，临床实践存在较大差异。

聚焦于分子病理学进展，近年来研究正试图从基因组层面为交界性肿瘤的界定与风险分层提供更客观的依据。研究发现，卵巢浆液性交界性肿瘤通常携带

BRAF 或 KRAS 基因突变，而与高级别浆液性癌常见的 TP53 突变和基因组不稳定性截然不同，这从分子层面支持了其作为一个独立疾病实体的分类。然而，在黏液性交界性肿瘤中，特别是伴有上皮内癌或微浸润的病例，其分子特征与浸润性黏液癌的界限则较为模糊，存在重叠。此外，关于非浸润性腹膜种植（特别是上皮型与促纤维结缔组织增生型）的分子特征及其与患者预后的关联，已成为研究热点。

这些分子发现正逐步挑战并有望 refine 纯粹依赖形态学的分类框架，推动交界性肿瘤的诊断与治疗向更精准的方向演进。世界卫生组织分类中交界性卵巢肿瘤的界定，在病理诊断标准的具体应用上存在显著的主观性与挑战性，这直接导致了临床处理策略的争议。未来分类系统的演进，必然需要深度融合经典的形态学评估与新兴的分子遗传学信息，以构建更具可重复性、且能更好预测临床转归的整合诊断模式，从而为患者提供个体化的精准管理方案。

第三节 卵巢肿瘤的病理诊断技术与方法

一、常规 HE 染色切片的病理观察要点与图谱分析

（一）常规 HE 染色切片在卵巢肿瘤病理诊断中的基础地位与观察原则

常规苏木精 - 伊红（HE）染色切片作为病理诊断的基石，在卵巢肿瘤的形态学评估中具有不可替代的核心价值。其技术流程的标准化，从组织固定、脱水、包埋到切片、染色，均直接影响后续观察的准确性。就诊断层面而言，HE 切片提供了肿瘤组织最直观的细胞与间质架构信息，是进行初步分类和鉴别诊断的首要依据。病理医师必须系统性地观察切片，遵循从低倍镜到高倍镜的扫描顺序，在低倍镜下评估肿瘤的组织结构模式、边界特征以及与周围卵巢组织的关系，这是避免因局部视野局限而导致误判的关键步骤。

聚焦于观察原则，需要强调全面性与代表性，确保所观察区域能够反映肿瘤的整体生物学特性，尤其对于具有显著异质性的卵巢肿瘤而言，多点观察至关重要。从观察的具体维度分析，低倍镜下的组织结构评估是诊断的起点。对于卵巢上皮性肿瘤，需明确其呈囊性、乳头状、实性或混合性生长；对于性索 - 间质肿瘤，则需辨识其呈弥漫性、结节状或梁索状排列。例如，浆液性肿瘤常呈现复

杂的分支乳头结构，而黏液性肿瘤则以大小不等的囊腔为主，间质可呈卵巢样间质。此阶段的观察需结合肿瘤的边界情况，浸润性生长与推挤性边界的鉴别对判断良恶性具有指向性意义。同时，需注意肿瘤与周围正常卵巢组织、输卵管以及包膜的关系，评估有无破裂或表面种植，这些发现与临床分期及预后直接相关。低倍镜下的宏观架构把握为后续深入的细胞学分析奠定了形态学背景框架。

（二）卵巢肿瘤 HE 切片中细胞学特征的精细辨析与图谱对应

在明确组织结构的基础上，高倍镜下的细胞学特征辨析是病理诊断的精髓所在。此层面要求病理医师对细胞的形态、排列、极性及核的特征进行精细化评估。就细胞形态而言，需详细描述细胞类型（如浆液性、黏液性、子宫内膜样、透明细胞等）、细胞大小、形状以及胞浆特性（包括染色性质、颗粒、空泡及透明样变）。例如，高级别浆液性癌的细胞常显示显著的多形性，胞浆嗜碱性增强；而透明细胞癌则以其胞浆丰富透明或嗜酸性颗粒状为特征。细胞的排列方式与极性也需重点关注，极性丧失、复层化及出芽式生长常提示恶性转化。

聚焦于细胞核的观察要点，核的大小、形状、染色质分布、核膜特征以及核仁的显著性构成诊断的核心参数。良性肿瘤通常表现为核大小一致、染色质细腻、核仁不明显；交界性肿瘤可见轻度至中度的核异型性；而恶性肿瘤则普遍显示显著的核多形性、深染、染色质粗糙、核膜不规则及大而明显的核仁。核分裂象的计数，尤其是在活跃增殖区域，是评估肿瘤增殖活性和分级的重要量化指标。这些细胞学特征必须与《卵巢肿瘤病理图谱》中的标准图像进行系统性比对，通过图谱的视觉参照，将抽象的文本描述转化为具体的形态学认知，从而实现对各类卵巢肿瘤，特别是形态学重叠病变的准确鉴别。

（三）基于 HE 切片的鉴别诊断思路与图谱分析整合策略

常规 HE 染色的最终目的是形成准确的病理诊断，这依赖于将前述观察要点整合到一套逻辑严密的鉴别诊断思路中。从诊断策略层面而言，需根据优势的组织结构模式（如腺管状、乳头状、实性巢状）和细胞类型划定一个初步的鉴别诊断范围。例如，遇到以乳头状结构为主的肿瘤，鉴别诊断需涵盖浆液性肿瘤、交界性肿瘤、癌以及转移性肿瘤；而以实性巢状或梁状结构为主的，则需考虑颗粒细胞瘤、支持-间质细胞瘤、类癌或转移性癌等。就整合分析而言，必须将特定的形态学细节与图谱进行深度关联。

例如，当观察到砂粒体时，应高度提示浆液性分化，并需在图谱中对照其在

不同性质肿瘤（良性、交界性、恶性）中的伴随特征。对于具有透明细胞特征的肿瘤，需在图谱指引下，仔细甄别其呈管囊状、乳头状还是实性排列，并寻找特征性的“靴钉样”细胞，以与转移性肾透明细胞癌或富于糖原的其他肿瘤相区分。此外，间质的反应性改变，如促纤维结缔组织增生、炎细胞浸润、黄素化或坏死，也是重要的辅助诊断线索。通过这种系统性、分步骤的观察与图谱比对，病理医师能够构建从宏观到微观、从模式到细节的完整诊断证据链，最终将形态学观察转化为规范的病理诊断报告，为临床治疗提供精准依据。常规 HE 染色切片的病理观察是一个融合系统性扫描、精细化辨析与整合性判断的严谨过程，其与标准病理图谱的紧密结合，是确保卵巢肿瘤诊断准确性与可重复性的根本保障。

二、免疫组织化学技术在卵巢肿瘤诊断中的应用规范

（一）免疫组织化学技术的基本原理与卵巢肿瘤诊断的适配性分析

免疫组织化学技术基于抗原 - 抗体特异性结合原理，通过显色系统对组织切片中的靶蛋白进行定位与半定量分析。就技术层面而言，该技术成功将形态学观察与分子表型分析相结合，为卵巢肿瘤的精准诊断提供了关键工具。卵巢肿瘤组织起源复杂，形态学重叠广泛，单纯依靠传统 HE 染色常难以明确诊断。聚焦于诊断适配性问题，免疫组织化学通过检测细胞特异性或谱系相关性标记物，能够有效揭示肿瘤细胞的表型特征，从而在细胞分化方向、组织来源判定及肿瘤分类中发挥决定性作用。

从技术流程维度分析，规范的免疫组织化学操作涵盖组织固定、抗原修复、抗体孵育及显色等多个环节，任一环节的标准化都是确保结果准确性与可重复性的基础。针对卵巢肿瘤富含浆液、黏液或纤维间质等复杂背景，尤其需要优化抗原修复条件与抗体稀释度，以最大程度降低背景染色并增强特异性信号，确保诊断判读的可靠性。

（二）关键抗体组合在卵巢上皮性肿瘤鉴别诊断中的规范化应用策略

卵巢上皮性肿瘤的病理诊断与分类高度依赖于免疫组织化学标记谱。就浆液性肿瘤与子宫内膜样肿瘤的鉴别而言，WT-1、p53、p16、ER、PR 及 PAX8 等抗体构成了核心组合。WT-1 在高级别浆液性癌中通常呈弥漫强阳性，而子宫内膜样癌多为阴性或局灶阳性；p53 的突变型表达模式（弥漫强阳性或完全阴性）强烈支持高级别浆液性癌，而野生型表达则多见于低级别浆液性癌或子宫内膜样癌。

从黏液性肿瘤的诊断层面分析，其首要任务是鉴别原发性卵巢黏液性肿瘤与胃肠道转移癌。规范应用 CK7、CK20、CDX2、SATB2 及 MUC 系列抗体至关重要。原发性卵巢黏液性肿瘤通常表现为 CK7 阳性 /CK20 阴性或局灶阳性，CDX2 常为阴性；而结直肠转移癌则呈 CK7 阴性 /CK20 阳性，CDX2 弥漫强阳性。此外，在鉴别卵巢透明细胞癌与高级别浆液性癌或子宫内膜样癌时，NapsinA 和 HNF-1 β 的阳性表达具有重要价值，但需注意其并非完全特异，需结合形态学与其他标记物综合判断。

（三）免疫组化在性索 - 间质肿瘤及生殖细胞肿瘤诊断中的特异性标记物选择与结果解读规范

对于性索 - 间质肿瘤，免疫组织化学是确认诊断不可或缺的手段。抑制素 α 、钙视网膜蛋白、SF-1、FOXL2 及 WT-1 等标记物具有重要价值。颗粒细胞瘤通常弥漫表达抑制素 α 、钙视网膜蛋白和 SF-1，成年型颗粒细胞瘤还特征性地表达 FOXL2（尤其在与 C134W 突变相关时）。就支持 - 莱狄细胞肿瘤而言，抑制素 α 和 SF-1 亦为阳性，但可选择性表达角蛋白。在鉴别诊断中，需注意这些标记物在部分上皮性肿瘤中也可能有表达，因此必须紧密结合经典的形态学特征。聚焦于生殖细胞肿瘤，其诊断同样依赖特异性标记物。卵黄囊瘤特征性表达 AFP 和 Glypican-3，SALL4 也呈弥漫阳性；胚胎性癌则表达 CD30 和 OCT3/4，且细胞角蛋白呈阳性；无性细胞瘤则典型地表达 OCT3/4、SALL4 和 D2-40，而 PLAP 的特异性相对较低。规范的结果解读要求病理医师深刻理解每种抗体的敏感性与特异性范围，认识到任何单一标记物均非绝对特异，必须依据形态学背景，采用合理的抗体组合进行综合分析诊断。

（四）标准化操作流程、质量控制及诊断报告整合的规范体系构建

免疫组织化学技术的诊断价值最终取决于其操作的标准化与质量的严格控制。从分析前变量控制维度，组织离体后的固定延迟、固定液类型（推荐使用 10% 中性缓冲福尔马林）、固定时间（通常 6-72 小时）以及组织处理流程均显著影响抗原保存状态。分析中变量则涉及自动化染色平台的校准、抗原修复方法（热修复的 pH 值、时间选择）、一抗克隆号选择、孵育条件及检测系统优化。每个实验室必须建立并严格遵守标准操作程序，并定期使用已知阳性和阴性的对照组织进行验证。就质量控制层面而言，内部质控需确保每批次染色包含组织内源性阳性对照、阴性对照及试剂对照；外部质控则通过参与能力验证计划来实现。

最终，免疫组织化学结果必须整合入完整的病理诊断报告中。报告应清晰列出所使用的抗体、染色结果（强度与分布）并阐述该结果如何支持或排除特定的诊断考虑，将免疫表型证据与形态学发现逻辑关联，形成诊断闭环，为临床治疗提供精准的病理学依据。

三、分子病理检测技术（PCR、NGS）的临床适配场景

（一）聚合酶链式反应技术在卵巢肿瘤诊断与分型中的精准应用场景

从分子诊断技术的临床应用维度分析，聚合酶链式反应技术因其高灵敏度与特异性，在卵巢肿瘤的特定临床病理场景中具有不可替代的价值。聚焦于卵巢生殖细胞肿瘤的病理诊断，PCR 技术能够高效检测诸如恶性畸胎瘤中可能存在的体细胞型恶性肿瘤成分相关的基因变异，为鉴别诊断提供分子依据。就浆液性肿瘤而言，PCR 可用于检测 BRAFV600E 等特定点突变，该突变在低级别浆液性癌中较为常见，而与高级别浆细胞肿瘤的分子特征存在差异，从而辅助进行精确的病理分级。

此外，在石蜡包埋组织样本的回顾性研究中，PCR 技术对 DNA 质量要求相对宽容，使其成为验证下一代测序结果或对已知热点突变进行快速筛查的可靠工具。进一步从临床治疗决策层面考量，PCR 技术在卵巢癌的伴随诊断中扮演着关键角色。例如，对于高级别浆液性癌，通过 ARMS-PCR 等方法检测 BRCA1/2 基因的特定胚系或体系突变，其结果直接关系到 PARP 抑制剂靶向治疗的适用性评估。在黏液性肿瘤的鉴别诊断中，PCR 检测 KRAS 基因突变有助于区分原发性卵巢黏液性癌与胃肠道转移癌，后者通常伴有不同的突变谱。该技术亦适用于监测治疗后微小残留病灶，通过追踪肿瘤特异性突变（如 TP53 突变）来评估疗效与复发风险，实现了分子病理与临床管理的紧密衔接。

（二）下一代测序技术在卵巢肿瘤分子分型与个体化诊疗中的整合性应用

就卵巢肿瘤分子谱系解析的广度与深度而言，下一代测序技术提供了前所未有的解决方案。通过靶向测序 panel，可一次性并行检测与卵巢肿瘤发生发展相关的数十至数百个基因的突变、拷贝数变异及部分基因融合事件。这对于卵巢癌，特别是高级别浆液性癌的分子分型至关重要，能够系统揭示其同源重组修复缺陷状态、TP53 突变模式以及其他协同性基因改变，从而构建超越传统形态学的分

子亚型分类。从临床病理联系的角度，NGS 所揭示的分子特征能够解释肿瘤的生物行为，例如，携带 CCNE1 扩增的肿瘤往往对铂类化疗敏感性较低，这一信息对预后判断具有指导意义。

聚焦于罕见或疑难卵巢肿瘤的鉴别诊断，NGS 展现出其独特优势。例如，在区分低级别浆液性癌与浆液性交界性肿瘤时，全面的基因变异谱分析可提供更客观的证据。对于形态学不典型的性索-间质肿瘤或具有肉瘤样成分的肿瘤，检测特定的基因融合（如 FOXL2 突变在成人型颗粒细胞瘤中的诊断价值）或突变谱系，能够提供决定性的诊断依据。此外，在肿瘤起源不明或疑似转移性癌的病例中，通过比较性基因组杂交或全外显子组测序获得的分子图谱，可与已知的卵巢原发肿瘤特征进行比对，为解决临床病理诊断难题提供关键线索。

（三）分子病理检测技术临床适配性的综合评估与选择策略

从技术适配性与临床效用整合的层面分析，PCR 与 NGS 在卵巢肿瘤病理诊断中的应用场景选择，需基于临床问题、样本条件、成本效益及报告时效性进行综合权衡。对于目标明确、已知单一热点突变的检测需求，如为确认 BRCA1/2 特定突变以指导 PARP 抑制剂用药，PCR 技术因其快速、经济、技术成熟度高而成为首选。尤其在样本量有限或 DNA 降解较为严重的福尔马林固定石蜡包埋样本中，针对短扩增子的 PCR 检测往往能获得更可靠的结果。该策略确保了在常规临床病理实践中，分子检测能够高效地服务于即时治疗决策。然而，就探索性诊断、全面分子分型或寻找潜在治疗靶点而言，NGS 技术则展现出更广泛的临床适配性。

面对组织学类型复杂、异质性显著的卵巢肿瘤，例如癌肉瘤或某些未分化癌，基于 NGS 的多基因检测能够一次性描绘其复杂的基因变异全景，不仅有助于明确诊断分类，更能识别出可干预的靶点，如 NTRK 基因融合、微卫星不稳定性状态或高肿瘤突变负荷。从临床病理联系的发展趋势观察，将 NGS 整合进卵巢肿瘤的常规病理诊断流程，正逐步成为实现精准肿瘤学的重要路径，其产生的海量数据亦推动着卵巢肿瘤分子分类体系的持续演进与完善。PCR 与 NGS 技术在卵巢肿瘤病理诊断中构成了互补的体系，其临床适配场景由检测目标的聚焦性与广度所决定。PCR 适用于已知驱动变异的快速验证与伴随诊断，而 NGS 则主导了系统性分子谱分析及疑难病例的解析。二者的合理应用深化了卵巢肿瘤形态学表型与分子遗传学改变之间的关联认知，为个体化治疗提供了坚实的病理学基础。

第四节 卵巢肿瘤病理报告的规范与解读

一、卵巢肿瘤病理报告的核心要素与书写规范

（一）患者信息与标本标识的精确性及其临床法律意义

从病理诊断工作的初始环节分析，患者身份信息与标本标识的精确性是确保后续所有诊断结论准确无误的基石。一份规范的卵巢肿瘤病理报告，其首要核心要素在于对患者姓名、性别、年龄、住院号/门诊号、送检科室及送检医师等基本信息的完整无误记录。就法律与医疗安全层面而言，这些信息构成了病理报告作为法定医疗文书的主体识别依据，任何错漏均可能导致严重的医疗差错。聚焦于标本标识，报告需清晰注明接收标本的日期与时间、标本类型（如全子宫及双侧附件切除标本、单侧卵巢囊肿剥除标本、腹腔镜活检组织等）以及唯一的病理编号。

此编号系统贯穿于从标本接收、处理、切片制作到诊断归档的全流程，是实现标本可追溯性的关键。在卵巢肿瘤多学科诊疗模式下，精确的标识确保了影像学、血清学检测结果与病理形态学观察能够准确对应，为临床制定个体化治疗方案提供可靠联结点。进一步从质量控制维度审视，标本的规范描述与处理是病理诊断准确性的物质前提。报告需详细记录送检标本的肉眼观察特征，包括卵巢的大小、重量、形状、表面光滑与否、有无破裂、与周围组织的关系等。对于囊性病变，需描述囊壁厚度、内壁是否光滑、有无乳头状突起、囊内容物的性质（浆液性、粘液性、血性等）。实性区域则需记录其颜色、质地、边界及有无坏死。

这些宏观信息并非孤立存在，而是与显微镜下观察相互印证。例如，一个表面光滑、单房、内含清亮浆液的薄壁囊肿，高度提示为浆液性囊腺瘤；而一个表面有乳头状赘生物、囊内为血性液体的肿瘤，则需警惕交界性或恶性肿瘤的可能。规范的描述为病理医师的镜下诊断提供了重要的宏观指向，也是临床外科医师了解手术所见与病理诊断是否吻合的重要渠道。

（二）病理诊断表述的层级化与标准化命名体系

就诊断结论的表述层面而言，卵巢肿瘤病理报告的核心在于构建一个清晰、层级分明且符合国际标准的诊断命名体系。世界卫生组织（WHO）女性生殖器官肿瘤分类为卵巢肿瘤的病理诊断提供了权威的术语学框架。一份规范的报告其

诊断部分应遵循从部位、侧别到病变性质的逻辑顺序。明确肿瘤位于左侧卵巢、右侧卵巢抑或双侧，此信息对于判断肿瘤性质（如某些性索-间质肿瘤常为单侧）及制定后续治疗与随访策略至关重要。诊断名称必须使用最新的 WHO 标准术语，避免使用易产生歧义的俗称或过时命名。例如，应使用“高级别浆液性癌”而非“浆液性乳头状囊腺癌”。

对于交界性肿瘤，需完整表述为“浆液性交界性肿瘤 / 非典型增生性浆液性肿瘤”并注明有无腹膜种植。从诊断的细化与补充维度分析，仅提供肿瘤类型名称往往不足以满足现代精准医疗的需求。报告需进一步对关键病理学参数进行描述与评估。对于上皮性癌，这包括组织学分级（如对于子宫内膜样癌采用 FIGO 分级）、手术病理分期（pTNM 或 FIGO 分期）所需的参数如肿瘤大小、有无包膜浸润、有无卵巢表面受累、输卵管及子宫受累情况、腹水或腹腔冲洗液细胞学检查结果等。对于需要辅助化疗的病例，报告应提供化疗反应评估的相关信息。此外，对于某些特定类型肿瘤，如颗粒细胞瘤，需注明核分裂象计数；对于黏液性肿瘤，需区分是肠型还是宫颈内膜型，并评估有无腹膜假黏液瘤的风险。这种层级化、结构化的诊断表述，确保了病理报告不仅给出疾病名称，更提供了与预后判断和治疗选择密切相关的详细信息体系。

（三）辅助检测结果的整合报告与临床解读关联

聚焦于现代病理诊断的综合性，免疫组织化学染色与分子病理学检测结果的整合已成为卵巢肿瘤病理报告不可或缺的核心要素。就鉴别诊断层面而言，免疫组化是区分形态学相似肿瘤的关键工具。例如，在鉴别高级别浆液性癌与低级别浆液性癌、子宫内膜样癌时，需系统报告 p53、WT-1、p16、ER、PR、NapsinA、PAX8 等抗体的表达模式。报告不应仅仅罗列阳性或阴性结果，而应结合形态学进行解读性描述，如“肿瘤细胞弥漫强阳性表达 p53（突变型表达模式）”、“WT-1 呈弥漫核阳性，支持苗勒管（浆液性）起源”。这种整合性描述将检测结果转化为具有明确诊断指向性的证据。

从预后预测与靶向治疗指导的维度深入探讨，分子病理学发现与病理报告的融合日益紧密。对于高级别浆液性癌，同源重组修复缺陷状态的评估（通过 BRCA1/2 基因突变检测或免疫组化检测 HRD 相关标志物）是报告的重要内容，直接关联 PARP 抑制剂治疗的适用性。对于子宫内膜样癌，需报告错配修复蛋白（MLH1，PMS2，MSH2，MSH6）的表达状态以筛查林奇综合征。其他如

KRAS、NRAS、BRAF 基因突变在黏液性及低级别浆液性肿瘤中的检测结果，也具有分类和预后意义。规范的报告需清晰注明检测方法、检测基因位点、具体结果及其临床意义解读，使临床医师能够明确知晓该结果对患者后续管理系统的影响。

将形态学、免疫表型与分子特征进行整合分析，最终形成一份信息全面、逻辑自洽的病理报告，是实现卵巢肿瘤个体化精准诊疗的病理学基础。卵巢肿瘤病理报告的核心要素与书写规范是一个系统性的工程，其严谨性贯穿于从标本接收到最终诊断整合的全过程。它要求病理医师不仅具备扎实的形态学诊断功底，还需深刻理解各项观察指标与检测结果的临床意义，并通过标准化的语言进行清晰、分层级的表述，从而为临床决策提供不可替代的基石性依据。

二、病理报告中形态学描述与临床信息的对应关系

（一）形态学描述作为临床决策的客观依据

从诊断维度分析，病理报告中的形态学描述并非孤立存在的静态观察，其核心价值在于为临床诊疗决策提供客观、可追溯的形态学依据。就上皮性肿瘤而言，报告中关于腺体结构、细胞异型性、核分裂象计数及间质浸润模式的详尽描述，直接对应世界卫生组织分类标准，是区分良性、交界性与恶性肿瘤的基石。例如，对浆液性肿瘤中乳头结构的复杂性、细胞出芽现象及砂粒体存在的描述，不仅指向浆液性囊腺瘤、交界性浆液性肿瘤或低级别浆液性癌的鉴别，更与患者预后及后续治疗强度密切相关。

聚焦于临床信息对应层面，手术医生提供的肿瘤大体特征（如囊实性、包膜完整性、有无腹水）需与镜下所见相互印证。若报告中描述“肿瘤囊壁内见乳头状赘生物，细胞呈复层排列伴中度异型”，而临床信息提及“腹腔冲洗液查见可疑细胞”，则二者结合极大强化了交界性或恶性肿瘤的诊断倾向，为决定是否进行分期手术提供了关键病理支持。进一步从治疗策略制定的层面审视，形态学描述的精确性直接关联个体化治疗方案的选择。

对于卵巢性索-间质肿瘤，如颗粒细胞瘤，病理报告中对细胞形态（Call-Exner 小体）、核沟特征及免疫组化（如 Inhibin- α 阳性）的描述，不仅确认了肿瘤的组织学来源，其对应的临床信息常包括激素水平异常（如雌激素升高引起的子宫内膜病变）。这种对应关系警示临床医生需进行子宫内膜评估，并影响术后随访

方案的制定。同样,在描述未成熟畸胎瘤时,对神经上皮成分的含量进行分级(1-3级)是与临床分期、患者年龄(尤其青少年)信息结合后,决定术后是否需要辅助化疗的核心依据。缺乏与临床信息的对应性,单纯的形态学分级将失去其指导治疗的精准性,可能导致治疗不足或过度。

(二) 关键形态学指标与临床分期及预后的量化关联

就预后评估层面而言,病理报告中的多项形态学指标与临床分期、复发风险及生存率存在明确的量化对应关系。其中,肿瘤的组织学类型与分级是最基础的对应要素。高级别浆液性癌的形态学描述常包括显著的多形性、大量病理性核分裂象和坏死,这些特征直接对应其侵袭性的临床行为、较高的腹腔播散倾向及对铂类化疗的特定反应模式。与之对比,低级别浆液性癌的描述强调轻度至中度的细胞异型性和惰性的乳头状生长,其对应的临床信息常表现为病程较长、进展缓慢,且对传统化疗相对不敏感,从而导向不同的临床管理策略,如考虑靶向治疗。

聚焦于具体微观特征,间质浸润的深度与模式、淋巴血管侵犯(LVI)状态以及淋巴结转移情况,是形态学描述与临床病理分期(FIGO分期)建立直接对应关系的核心环节。报告中明确指出“癌组织浸润卵巢间质深度超过5毫米”或“查见脉管内癌栓”,这些描述将直接导致分期升级,从临床角度对应更广泛的肿瘤减灭术范围、更积极的淋巴结清扫指征以及更强的辅助治疗必要性。此外,对于某些特定类型,如黏液性肿瘤,报告中关于“上皮内癌变”或“浸润性癌灶”的精确描述及其范围测量,是与临床探查中肿瘤是否破裂、是否局限于单侧卵巢等信息相结合,用以区分IA期与IC期、并据此判断预后差异的关键。这种对应关系确保了病理分期不仅是形态学的总结,更是临床预后判断的可靠标尺。

(三) 分子病理特征描述与临床靶向治疗的桥梁作用

从现代精准医学维度分析,病理报告中关于特定分子病理特征的形态学描述及辅助检测结果,构成了连接传统形态学与临床靶向治疗的关键桥梁。就高级别浆液性癌而言,报告中除常规形态描述外,对肿瘤细胞核的异型程度、分裂活性的评估,常提示其与同源重组修复缺陷(HRD)状态的可能关联。当形态学描述结合免疫组化结果显示“p53突变型表达(弥漫强阳性或完全阴性)”及“BRCA1/2免疫组化表达缺失”时,则与临床基因检测信息形成强力对应,为患者适用PARP抑制剂维持治疗提供坚实的病理学依据。聚焦于子宫内膜样癌和透明细胞癌,形态学描述中注意识别相关的特异性背景或结构至关重要。

例如，描述中提及“肿瘤与子宫内膜异位症病灶相邻”或“呈现鞋钉样细胞及透明细胞团”，这些特征对应着不同的分子通路改变（如 ARID1A 缺失、PIK3CA 突变等）。此类描述促使临床医生关注这些潜在的分子靶点，为参与相关临床试验或未来应用个体化靶向药物储备信息。此外，对于罕见类型如小细胞癌（高血钙型）其独特的形态学描述（小圆细胞、高核分裂象）直接对应着极具侵袭性的临床病程和不良预后，此对应关系警示临床需采取更为强化的多模式治疗方案。因此，病理报告中对形态学特征的深入描述，已成为指导临床进行分子检测、筛选潜在受益人群并实现精准治疗干预不可或缺的前置环节。

病理报告中的形态学描述与临床信息之间存在多层次、动态的对应关系，这种关系贯穿于诊断确立、治疗策略制定、预后评估及精准医疗实施的全程。精确的形态学描述是解读临床表象的生物学本质，而完整的临床信息则为形态学发现赋予确切的临床意义，二者协同是确保卵巢肿瘤患者获得规范化、个体化管理的病理学基础。

三、报告中不确定诊断的表述原则与临床沟通要点

（一）不确定诊断的病理学本质与标准化表述框架

从诊断确定性维度分析，病理报告中不确定诊断的表述，其核心病理学本质在于形态学特征的模糊性、交界性或有限性。这并非诊断能力的缺失，而是对肿瘤生物学行为连续谱及当前认知局限性的客观反映。就卵巢肿瘤病理诊断层面而言，此类情况常见于交界性肿瘤的倾向性判断、低级别与高级别浆液性癌的鉴别、某些罕见类型肿瘤的初次诊断，以及活检标本因组织量不足或挤压变形导致的诊断信息不全。聚焦表述原则问题，标准化框架要求病理医师必须采用清晰、无歧义的术语。

例如，使用“倾向于”、“符合”、“不除外”、“具有……特征，但不足以确诊”等限定性短语，并需在注释部分或诊断依据中简要说明导致不确定性的具体原因，如“细胞异型性轻微，但结构复杂，难以明确归入良性或交界性范畴”。建立此类标准化表述框架，旨在实现诊断信息的精确传递，避免临床医师产生非此即彼的误解。病理报告不应回避不确定性，而应将其结构化呈现，为临床决策提供风险分层依据。例如，对于形态学介于浆液性囊腺瘤与交界性浆液性肿瘤之间的病例，诊断表述为“浆液性上皮增生伴轻度异型，建议临床密切随访”较之

模糊的“不典型增生”更具指导意义。此框架的构建，依赖于对世界卫生组织分类标准的深刻理解，以及对诊断灰色地带的共识性描述语言的熟练运用，是病理报告规范化的高级体现。

（二）基于不确定诊断的临床沟通策略与多学科协作要点

就不确定诊断引发的临床沟通层面而言，有效的策略超越了报告文本本身，延伸至多学科协作的动态过程。首要沟通要点在于明确病理诊断的局限性及其临床含义。病理医师需主动向临床团队阐释“不确定”的具体指向：是肿瘤分类的模糊、分级的不明确，还是恶性潜能不能精确评估。例如，对于“非典型增生性浆液性肿瘤，低度恶性潜能待排”的表述，沟通中需具体说明支持与不支持交界性肿瘤的形态学指标，以及后续手术范围或随访策略的病理学依据。沟通应聚焦于不确定性对治疗决策的影响路径。临床沟通的核心目标是将病理学上的“不确定”转化为可执行的临床管理方案。

这通常需要通过多学科讨论平台实现。病理医师在此平台上的角色，是提供形态学细节、鉴别诊断列表、以及建议的辅助检测方案。例如，对于难以区分的卵巢转移性癌与原发癌，病理报告在表述不确定性的同时，应建议进行针对性的免疫组化套餐检测，并在沟通中说明各项标记物的预期结果及其诊断权重。这种基于证据链的沟通，能将静态的报告解读转化为动态的诊断进程管理。再者，沟通需涉及后续诊断信息的补充与更新机制。对于因标本局限导致的不确定诊断，病理医师应明确告知临床是否需要以及如何获取更有代表性的组织样本。

沟通要点包括活检的可行性、最佳取材部位，以及初次标本蜡块进行分子检测的剩余价值评估。通过建立这种前瞻性、迭代式的沟通模式，病理与临床团队能共同应对诊断不确定性，将报告解读融入患者个体化的诊疗全程，最终提升卵巢肿瘤整体诊治的精准性与安全性。卵巢肿瘤病理报告中不确定诊断的规范化表述与系统性临床沟通，是连接形态学观察与临床决策的关键桥梁。其通过标准化术语框架保障信息传递的准确性，并依托多学科协作的动态沟通策略，将诊断不确定性转化为分层管理的临床路径，体现了现代诊断病理学在卵巢肿瘤领域由单纯形态描述向整合性临床服务转化的核心价值。

第二章 卵巢上皮性肿瘤的病理与临床

第一节 浆液性肿瘤：从良性、交界性到高级别癌

一、良性浆液性肿瘤的病理图谱特征与临床病理特点

（一）良性浆液性肿瘤的宏观病理图谱与临床关联

从大体病理维度分析，良性浆液性肿瘤通常表现为单侧或双侧卵巢的囊性肿物，其直径范围可从数厘米至超过二十厘米。典型的大体特征为囊壁薄而光滑，内壁可见散在或簇状分布的乳头状突起，这些突起质地柔软，形态规则。囊内液体多呈清亮或淡黄色浆液性，此特征构成了其命名的病理学基础。就临床关联层面而言，此类肿瘤多见于育龄期及围绝经期女性，患者常因盆腔包块、腹部胀满或偶发腹痛就诊，影像学检查多提示为边界清晰、内部回声均匀的囊性结构，这与大体观察到的薄壁单房或多房囊肿特征高度吻合。部分体积较大的肿瘤可引发扭转等急腹症，成为手术干预的直接临床指征。

聚焦于组织病理学图谱，良性浆液性肿瘤的镜下结构具有诊断特异性。肿瘤囊壁及乳头表面被覆单层或假复层立方状或柱状上皮细胞，细胞核大小一致，呈圆形或卵圆形，位于细胞基底部，核仁不明显，核分裂象罕见或阙如。乳头轴心为富含血管的纤维结缔组织，间质疏松，偶可见砂粒体形成，但此现象并不具有恶性指向性。从鉴别诊断角度，此规整的上皮排列方式及温和的细胞学形态，是与交界性及恶性肿瘤进行区分的核心镜下依据。临床病理联系体现在，此类明确的良性形态学特征直接决定了其惰性的生物学行为，完整切除后预后极佳，几乎无复发风险，这为临床采取囊肿剔除或患侧附件切除等保留生育功能的术式提供了坚实的病理学支持。

（二）细胞学与免疫表型图谱特征及其诊断价值

深入细胞学层面，良性浆液性肿瘤的上皮细胞胞质通常嗜酸性或呈双嗜性，顶端可见纤毛结构，这是向正常输卵管上皮分化的形态学证据，进一步支持其来源于卵巢表面上皮或输卵管上皮包涵囊肿的学说。细胞排列极性保持良好，无

重叠或出芽现象。免疫组织化学图谱显示，肿瘤细胞恒定表达 PAX8、WT-1 及 CK7，同时不表达 CK20 和 NapsinA，此表型谱系有助于在疑难病例中与卵巢转移性腺癌（如胃肠道来源）进行有效区分。ER 和 PR 常呈阳性表达，提示其对激素环境可能存在反应性。就临床病理联系的深化而言，上述细胞学与免疫表型的稳定性具有双重意义。

其一，它为术中冰冻切片诊断提供了可靠的标准，尤其在评估囊壁乳头结构是否具有细胞异型性或复杂性增生时，稳定的良性指标可辅助病理医师做出准确判断，从而直接影响手术范围的决策。其二，在分子病理学背景下，良性浆液性肿瘤通常不伴有 TP53 基因突变或 BRCA 基因相关的基因组不稳定性，其分子图谱保持平静，这与高级别浆液性癌的基因组灾难性改变形成鲜明对比。这种从形态到分子的良性一致性，巩固了其作为独立疾病实体的分类地位，并提示其恶变潜能极低。

（三）特殊亚型与临床管理策略的病理学依据

除典型形态外，良性浆液性肿瘤存在若干特殊亚型，其病理图谱的细微差异关联着不同的临床考量。例如，浆液性表面乳头状瘤表现为卵巢表面外生性乳头状生长，而囊内结构简单，其病理关键在于确认乳头间质无浸润且被覆上皮保持良性特征。另一种亚型为浆液性腺纤维瘤，其特征为大量致密纤维间质中嵌有良性浆液性腺体结构，大体上质实，易与卵巢纤维瘤混淆，镜下识别腺体成分是诊断关键。从临床管理策略的制定维度，这些亚型的病理特征提供了直接依据。对于典型的囊腺瘤，腹腔镜下行囊肿剔除术是标准治疗，术后无需长期随访。

而对于表面乳头状瘤，因其可能为多中心发生或与腹膜良性病变并存，术中需仔细探查对侧卵巢及盆腹腔腹膜。腺纤维瘤则因质地坚实，在影像学上可能与实性肿瘤难以区分，其明确的良性病理诊断可避免不必要的扩大手术。所有亚型的最终临床处理均严格依赖于石蜡切片病理报告对良性性质的确认，这体现了病理诊断作为金标准在卵巢肿瘤个体化临床决策中的核心枢纽作用。良性浆液性肿瘤具备从大体、镜下到免疫表型的特征性病理图谱，其规整的形态与稳定的分子背景共同构成了诊断基石。这些病理特征直接对应着局限性的生物学行为与优异的临床预后，从而为实施创伤最小化的手术治疗提供了充分依据，并使其在卵巢上皮性肿瘤的谱系中成为一个预后明确、管理清晰的独立单元。

二、交界性浆液性肿瘤的诊断标准、分级依据及鉴别要点

（一）交界性浆液性肿瘤的形态学诊断标准与组织学特征

从诊断标准的核心维度分析，交界性浆液性肿瘤的确立主要依赖于对上皮增生与细胞异型性的精确评估，其形态学特征介于良性浆液性囊腺瘤与浸润性浆液性癌之间。世界卫生组织分类强调，诊断的关键在于存在明确的复层或筛状上皮细胞簇，伴有轻度至中度的细胞核异型性，但缺乏明确的间质浸润证据。就组织学层面而言，肿瘤通常呈现复杂的乳头状或微乳头状结构，乳头分支纤细且常伴有上皮出芽现象。细胞核呈轻度至中度异型，核分裂象少见。一个重要的诊断特征是常可观察到砂粒体形成，但其存在与否并非诊断必需。

聚焦于间质浸润的鉴别，交界性肿瘤必须严格排除破坏性间质浸润，即肿瘤细胞巢不规则地浸润间质并伴有促纤维结缔组织增生反应。然而，允许存在所谓的“微浸润”灶，即单个细胞或小于5毫米的细胞巢浸润间质，这通常不影响其交界性的本质分类，但需在病理报告中明确标注。进一步从结构复杂性层面剖析，交界性浆液性肿瘤可表现为经典型和微乳头型两种主要生长模式。经典型以逐级分支的纤维血管轴心乳头为特征，表面被覆复层异型上皮。微乳头型则表现为直接从大乳头或囊壁表面发出的细长、无分支的微乳头，其长度常超过宽度的五倍，此型与更高的复发风险和可能存在的腹膜种植相关。

就细胞学异质性而言，肿瘤细胞可呈现嗜酸性、透明或鞋钉样等多种形态，但核浆比通常仅轻度增高，核仁不明显。这些形态学标准的严格应用，是避免将具有复杂结构但无浸润的肿瘤过度诊断为癌，或将早期浸润癌漏诊为交界性肿瘤的根本保障，对临床治疗策略的选择具有决定性影响。

（二）分级依据的病理学参数与临床预后关联

就分级依据的病理学参数而言，目前交界性浆液性肿瘤本身并未像高级别浆液性癌一样采用明确的数字分级系统，但其风险评估与临床预后紧密关联于一系列形态学与分子病理学指标。从传统病理参数分析，微乳头型/筛状型生长模式、腹膜种植的存在与否及其类型（浸润性与非浸润性）、以及是否存在微浸润灶，是评估其生物学行为的关键依据。其中，浸润性腹膜种植被视为最重要的不良预后指标，其病理形态类似于低级别浆液性癌，与疾病进展和复发风险显著增高相关。就分子病理学层面而言，KRAS、BRAF 和 ERBB2 基因的突变频率较高，

且与特定的临床病理特征存在联系。

例如，**BRAF** 突变常见于早期、预后较好的病例，而 **KRAS** 突变可能与较晚期的疾病相关。聚焦于临床预后关联，上述病理学参数直接指导着患者的风险分层与管理。具有经典型生长模式、无微浸润、无非浸润性腹膜种植的肿瘤，其临床过程通常呈惰性，十年生存率极高。反之，若存在微乳头结构、微浸润（尤其范围超过 5 毫米）、或更关键的浸润性腹膜种植，则提示肿瘤具有更高的进展为低级别浆液性癌的风险，需要更密切的随访甚至考虑辅助治疗。从治疗决策联系的角度看，准确的病理分级依据为临床提供了区分“低风险”与“高风险”交界性肿瘤的框架。对于高风险患者，全面的手术分期、彻底的肿瘤细胞减灭术以及术后可能的激素维持治疗或靶向治疗（如 **MEK** 抑制剂）显得尤为重要，这凸显了病理诊断与分级在个体化医疗中的基石作用。

（三）与良性及恶性浆液性肿瘤的鉴别诊断核心要点

鉴别诊断的核心要点聚焦于精准区分交界性浆液性肿瘤与良性浆液性囊腺瘤及各级别浆液性癌，此过程需综合评估结构、细胞学及间质反应等多重维度。与良性浆液性囊腺瘤的鉴别，首要在于上皮增生的程度与复杂性。良性肿瘤乳头结构简单，被覆单层或假复层立方或柱状上皮，细胞无异型性，核分裂象罕见。而交界性肿瘤必须具备明确的复层上皮（通常超过三层）并形成细胞簇或出芽，伴有可识别的细胞核异型性。就细胞增殖活性层面而言，**Ki-67** 增殖指数在交界性肿瘤中通常呈现低至中等水平，显著高于良性肿瘤但远低于高级别癌，可作为辅助鉴别指标。

从与恶性浆液性肿瘤，特别是低级别浆液性癌的鉴别而言，关键在于识别是否存在破坏性间质浸润。低级别浆液性癌表现出明确的、不规则的上皮细胞巢浸润于间质中，常伴有促纤维结缔组织增生或炎症反应。相比之下，交界性肿瘤即便结构复杂，其上皮细胞巢与间质分界清晰，无破坏性生长模式。与高级别浆液性癌的鉴别则相对明确，后者以显著的细胞核多形性、高频核分裂象（通常 $>12/10\text{HPF}$ ）、明显的核仁以及广泛的坏死为特征，其细胞异型程度远超交界性范畴。

此外，**p53** 的免疫组化染色模式（交界性通常为野生型表达，而高级别癌多为突变型过表达或完全缺失）和 **p16** 的弥漫强阳性表达（支持高级别癌）是重要的辅助鉴别工具。对于微浸润灶的界定需格外审慎，必须测量其最大径线并评估

细胞形态，以排除早期浸润癌的可能性。交界性浆液性肿瘤的诊断与鉴别是一个基于严格形态学标准、并整合分子特征的精细化过程。其诊断标准的确立、风险分级依据的把握以及与良恶性肿瘤的清晰界分，共同构成了临床制定个体化随访与治疗方案的病理学基石，直接影响患者的预后与生存质量。

三、高级别浆液性癌的形态学特征与浸润模式图谱分析

（一）高级别浆液性癌的细胞与结构异质性图谱分析

从细胞形态学维度审视，高级别浆液性癌呈现出显著的异质性特征。肿瘤细胞通常表现为高度多形性，细胞核体积显著增大，核浆比例严重失调，核膜不规则且常呈锯齿状。核染色质呈现粗糙或空泡状分布，核仁大而显著，常为嗜酸性，这些特征在病理图谱中构成诊断高级别分化的核心依据。细胞排列方式极具多样性，可形成乳头状、腺样、实性片状或筛状结构，同一肿瘤内常混合存在多种生长模式。聚焦细胞增殖活性层面，核分裂象异常活跃，每高倍视野常超过 12 个，并可见病理性核分裂象，这直接关联其侵袭性生物学行为。细胞质嗜碱性或双嗜性，部分病例可见胞质内黏液空泡，但并非主要特征。

图谱分析需特别注意与低级别浆液性癌的鉴别，后者细胞异型性轻微，核分裂象稀少，两者在形态学谱系上分属不同范畴。就组织结构层面而言，高级别浆液性癌的浸润模式在病理图谱中呈现复杂图谱。肿瘤常破坏卵巢正常结构，形成不规则浸润性癌巢，癌巢周边间质反应明显，包括促纤维结缔组织增生和炎细胞浸润。乳头状结构常表现为粗大、融合的纤维血管轴心，表面被覆多层高度异型上皮，并常见乳头间质内微小钙化（砂粒体）但其分布不如低级别癌广泛且规则。实性片状区域细胞密集，坏死灶常见，呈地图状或粉刺样，此特征与肿瘤快速生长导致的缺血缺氧密切相关。腺样结构常呈裂隙状或不规则形，腔内可见坏死碎片。图谱分析必须系统评估不同结构模式的比例及空间分布，因其与分子亚型及治疗反应存在潜在联系，例如以实性生长为主者可能提示更具侵袭性的临床病程。

（二）间质浸润与转移模式的病理图谱关联分析

聚焦间质浸润模式这一核心问题，高级别浆液性癌的浸润行为在病理图谱中具有特征性表现。浸润前沿通常呈推挤式与浸润式混合存在，癌巢以不规则锯齿状或单个细胞索条状深入卵巢间质。促纤维结缔组织增生性间质反应是识别间质浸润的重要线索，癌巢周围胶原纤维增生并包绕肿瘤细胞。淋巴血管侵犯在图谱

中检出率高，表现为肿瘤细胞团块明确位于内皮衬覆的管腔内，常与管壁黏附，此发现是预测淋巴结转移及腹膜播散的关键形态学指标。

腹膜种植是其主要扩散途径，图谱中种植灶形态可与原发灶相似或呈现更显著的乳头状或腺样结构，常伴有大量砂粒体形成，形成所谓的“砂粒体癌”外观，但此形态不改变其高级别的本质分类。从转移模式与形态学关联维度深入分析，高级别浆液性癌的远处播散具有特定病理图谱对应关系。大网膜、腹膜、肠系膜等腹膜表面广泛种植是其典型表现，种植结节常伴中心坏死及钙化。淋巴结转移灶常保留原发肿瘤的结构特征，但有时分化可能更差。其转移模式与特定的细胞形态存在关联，例如具有显著核多形性及大量核分裂象的区域更易发生早期血行或淋巴道播散。

图谱分析需整合原发灶与转移灶的形态对比，评估克隆异质性及可能的治疗耐药表型演变。此外，肿瘤浸润深度、双侧卵巢受累情况以及卵巢表面有无破溃等宏观特征，均需在病理图谱中详尽记录，这些要素共同构成评估肿瘤分期及预后的完整形态学证据链。高级别浆液性癌的病理图谱系统揭示了其高度异型的细胞形态、复杂的结构模式及侵袭性浸润特征，这些形态学指标与临床分期、治疗反应及患者预后存在明确的因果与关联逻辑，为精准诊断与个体化临床管理提供了不可或缺的形态学依据。

第二节 黏液性肿瘤：肠道型与宫颈管型的鉴别诊断

一、肠道型黏液性肿瘤的病理形态与免疫表型特征

（一）肠道型黏液性肿瘤的宏观病理与组织学构型特征

从宏观病理维度审视，肠道型黏液性肿瘤通常呈现为体积较大的单房或多房囊性肿物，囊内充盈黏稠或稀薄的黏液样物质。囊壁内表面多光滑，但可见乳头状或结节状突起区域，这些区域常提示上皮增生或潜在恶性转化。切面观察可见囊腔大小不一，分隔厚薄不均，若存在实性区域或坏死灶，则需高度警惕交界性或恶性可能。就组织学构型层面而言，其典型特征为囊壁内衬类似于结肠黏膜的上皮细胞，形成规整的腺体或隐窝样结构。这些上皮细胞主要为高柱状黏液细胞，胞质富含黏液，将细胞核挤压至基底部，形成“杯状细胞”样形态。

腺体结构可呈现不同程度的复杂性，从简单的管状腺体到分支状、乳头状结构，其间质为纤维血管轴心。在良性及交界性病变中，细胞异型性轻微，核分裂象罕见；而当进展为癌时，则出现明显的腺体拥挤、背靠背、筛状结构或间质浸润，细胞层次增多，核异型性显著，核仁明显，病理性核分裂象易见。聚焦于细胞学与结构异质性问题，肠道型黏液性肿瘤的上皮成分并非单一。除了占主导的杯状细胞外，常混杂潘氏细胞、嗜银细胞以及少量吸收细胞，这种细胞多样性是模拟肠道黏膜分化的直接证据。潘氏细胞胞质内含有显著的嗜酸性颗粒，位于腺体基底部；嗜银细胞则需通过特殊染色如 Grimelius 染色予以证实。

这种多向分化的组织学表现，是区别于其他类型黏液性肿瘤的关键形态学依据。此外，肿瘤的间质成分亦值得关注，通常为纤维结缔组织，可伴有不同程度的炎症细胞浸润。在发生间质浸润的癌中，浸润灶常表现为促纤维增生性反应或黏液湖中漂浮的恶性上皮细胞团，后者是黏液腺癌的典型特征，对预后判断具有重要价值。

（二）肠道型黏液性肿瘤的免疫组织化学表型谱系分析

就免疫表型诊断与鉴别诊断层面而言，肠道型黏液性肿瘤表达一系列与下消化道上皮分化相关的标志物，构成其特定的免疫谱系。此类肿瘤细胞通常弥漫强阳性表达细胞角蛋白 20（CK20）和尾型同源盒转录因子 2（CDX2）。CK20 的阳性表达集中于肿瘤细胞的胞质，而 CDX2 作为肠道分化的关键核转录因子，其核阳性表达具有高度的特异性与敏感性，是证实肠道分化的核心指标。相比之下，细胞角蛋白 7（CK7）的表达模式多变且常为局灶弱阳性或完全阴性，这种 CK20+/CDX2+/CK7- 的免疫表型组合，是区别于宫颈管型黏液性肿瘤（通常为 CK7+/CK20-/CDX2-）最可靠的依据。进一步从分子表型关联性分析，其他具有辅助诊断价值的标志物包括 MUC2、MUC5AC、SATB2 等。

MUC2 是肠型黏液的核心蛋白，其表达与肿瘤细胞内黏液的类型直接相关，阳性支持肠道分化。MUC5AC 作为胃型黏蛋白，在部分肠道型肿瘤中亦可共表达，提示其分化上的重叠性。SATB2 是近年来备受关注的结肠直肠分化标志物，其在细胞核中的阳性表达为肠道特异性分化提供了又一有力证据。此外，肿瘤细胞一般不表达雌激素受体（ER）和孕激素受体（PR）这与米勒管起源的肿瘤显著不同。p53 的异常表达（弥漫强阳性或完全缺失）与 Ki-67 增殖指数增高，更多见于高级别或恶性转化区域，可用于评估肿瘤的生物行为及潜在恶性风险。

（三）临床病理联系与诊断实践中的整合应用

在临床病理诊断实践中，整合形态学与免疫表型特征至关重要。肠道型黏液性肿瘤的生物学行为谱系宽广，涵盖良性、交界性及恶性。良性囊腺瘤预后极佳，完整切除即可治愈。交界性肿瘤以上皮细胞增生、层次增加（通常不超过3层）、轻度至中度核异型性但无间质浸润为特征，其临床行为惰性，但存在复发风险，完整的手术分期与长期随访是必要的。当明确存在间质浸润时，则诊断为浸润性黏液腺癌，其预后与分期、浸润范围及分级密切相关。从鉴别诊断的核心挑战分析，首要任务是严格区分肠道型与宫颈管型黏液性肿瘤，因两者在起源、免疫表型、遗传背景及临床处理上存在差异。

如前所述，免疫组化CK7、CK20、CDX2组合是关键工具。需与卵巢转移性结直肠腺癌进行鉴别，后者常为双侧性，伴有更显著的促纤维增生性间质反应、更复杂的“脏坏死”以及更广泛的淋巴血管侵犯，临床病史和影像学检查具有决定性意义。尽管免疫表型可能高度重叠，但SATB2在原发性肠道型黏液癌中阳性率低于转移性结直肠癌，且结合临床背景可资区分。还需警惕与卵巢其他产生黏液的肿瘤，如黏液性类癌、腺癌纤维瘤等相鉴别，这需要更广泛的免疫标志物组合及对特征性组织结构的精准识别。肠道型黏液性肿瘤的病理诊断是一个基于经典组织形态学，并经由特异性免疫表型谱系验证的系统性分析过程。其独特的肠道上皮分化特征，不仅体现在杯状细胞、潘氏细胞等组成的复杂组织构型上，更通过CK20+/CDX2+/CK7-等免疫标志物组合得到精准界定。在临床病理联系中，准确的分类与分级是指导临床制定个体化治疗方案与判断预后的基石。

二、宫颈管型黏液性肿瘤的图谱特点与起源探讨

（一）宫颈管型黏液性肿瘤的宏观与微观图谱特征

从宏观病理维度分析，宫颈管型黏液性肿瘤通常表现为单侧性、多房囊性肿瘤，囊腔大小不一，内壁光滑，囊内充满黏稠或稀薄的黏液性物质。与肠道型肿瘤相比，其囊壁乳头状结构相对少见且更为纤细，恶性转化时可见实性区域或坏死灶。肿瘤切面常呈多房蜂窝状，房内液体性状是重要的初步鉴别点，其黏液性状更接近于宫颈管黏液，即相对稀薄、透明或略带血性。聚焦于微观组织学层面，宫颈管型黏液性肿瘤的特征性图谱表现为高柱状上皮细胞，胞质富含透明或嗜碱性黏液，细胞核位于基底部，呈现规则的栅栏状排列。这种细胞形态学与正常宫

颈管内膜上皮及宫颈管型黏液腺癌具有高度同源性。

肿瘤上皮常形成简单的腺体或乳头结构，乳头分支较肠道型更为纤细，间质轴心可能含有炎性细胞浸润。当出现上皮内瘤变或浸润性癌时，细胞核异型性增大，极性消失，可见病理性核分裂象，但通常仍保留一定的宫颈管上皮分化特征，如黏液分泌特性。

（二）免疫组化与分子图谱在起源探讨中的关键作用

就免疫表型层面而言，宫颈管型黏液性肿瘤的免疫组化图谱为其 Müllerian 起源提供了强有力的证据。该类肿瘤通常表达 CK7、ER、PR 以及 PAX8，而 CK20、CDX2 和 SATB2 等肠道标志物呈阴性或局灶弱阳性。此免疫谱系与子宫内膜及宫颈管上皮高度一致，显著区别于表达肠道标志物的肠道型黏液性肿瘤。PAX8 作为 Müllerian 管起源的标志物，其阳性表达是支持其来源于卵巢表面上皮向宫颈管型黏液上皮化生的重要依据。从分子遗传学维度深入探讨，宫颈管型黏液性肿瘤的分子图谱进一步揭示了其独特的发病通路。现有研究提示，其与 Lynch 综合征相关的错配修复基因缺陷关联性较弱，而更常涉及 KRAS 基因突变，尤其是在交界性及恶性病例中。

此外，其基因组不稳定性模式与高级别浆液性癌不同，通常不伴有 TP53 的广泛突变。这些分子特征不仅辅助其与肠道型肿瘤（常伴 RNF43 等基因突变）及原发性卵巢黏液腺癌的鉴别，更从基因层面支持其为一类具有独立起源和发展路径的肿瘤实体，即起源于卵巢内可能存在的 Müllerian 上皮储备细胞向宫颈管型上皮的分化。

（三）临床病理联系与起源学说的整合分析

将图谱特点与临床病理背景相联系，宫颈管型黏液性肿瘤的起源探讨需整合其临床行为与病理发现。该型肿瘤好发于相对年轻的女性，常与子宫内膜异位症或粘液性囊腺纤维瘤背景共存，这一临床关联性暗示其发生可能与卵巢内 Müllerian 化生性病变的微环境密切相关。其良性、交界性至恶性的谱系发展过程，在病理图谱上呈现细胞异型性、结构复杂性和间质浸润的渐进性变化，但始终保留核心的宫颈管型上皮分化特征。

综合宏观形态、微观结构、免疫表型及分子特征，现有证据强有力地支持宫颈管型黏液性肿瘤起源于卵巢的 Müllerian 上皮成分，具体而言，是卵巢表面上皮或其包涵囊肿上皮向宫颈管内膜样上皮的化生。这一起源路径决定了其独特

的病理图谱，并深刻影响其临床生物学行为，如较低的双侧发生率和特定的前驱病变模式。明确此起源对于指导其诊断、鉴别诊断及理解其临床预后具有根本性意义。

三、两种亚型黏液性肿瘤的鉴别诊断要点与误诊分析

（一）肠道型与宫颈管型黏液性肿瘤的组织形态学鉴别要点

从组织形态学维度分析，肠道型黏液性肿瘤的鉴别诊断首要聚焦于其上皮成分的异质性。该亚型肿瘤通常呈现复杂的腺体及乳头状结构，其内衬上皮表现出明确的肠上皮分化特征，可见到形态清晰的杯状细胞，部分病例中还可辨认出潘氏细胞甚至神经内分泌细胞。这种细胞类型的多样性是其区别于宫颈管型的关键组织学标志。就腺体结构层面而言，肠道型肿瘤的腺体轮廓常不规则，可出现分支状或锯齿状结构，腺腔内的黏液物质通常较为稀薄且分布不均。聚焦于宫颈管型黏液性肿瘤，其组织形态学特征则呈现出显著的单形性。

肿瘤上皮为高柱状黏液上皮，细胞核整齐地排列于基底部，胞浆内富含稠厚的黏液，整体形态学上高度模拟正常的宫颈管内膜上皮。腺体结构通常较为规则，多呈简单的管状或囊状，缺乏复杂的乳头状结构和显著的细胞类型多样性。在高级别病变或癌变区域，宫颈管型虽可出现结构复杂性和细胞异型性，但其细胞形态仍保持相对一致，缺乏杯状细胞等肠上皮特征性成分。这两种截然不同的组织学构象为病理医师在常规 HE 染色切片上进行初步鉴别提供了最直接的形态学依据。

（二）免疫组织化学标记物在鉴别诊断中的应用策略与陷阱

就免疫表型层面而言，免疫组织化学检测是区分这两种亚型不可或缺的辅助工具，其应用策略需建立在形态学评估基础之上。肠道型黏液性肿瘤通常表达 CDX2 和 CK20，而 CK7 的表达常呈阴性或局灶弱阳性，这种 CK7-/CK20+/CDX2+ 的免疫谱系是其肠上皮分化的有力佐证。此外，MUC2（一种分泌性黏液蛋白）在杯状细胞中呈阳性表达，而 MUC5AC（一种凝胶形成性黏液蛋白）的表达模式则较为多变。反观宫颈管型黏液性肿瘤，其免疫表型特征截然不同，典型表现为 CK7 弥漫强阳性，而 CK20 和 CDX2 多为阴性。MUC5AC 在该型肿瘤中呈弥漫性强阳性表达，这与宫颈管内膜上皮的黏液特性相符，而 MUC2 通常为阴性。然而，免疫组化鉴别中存在明确的诊断陷阱需予以警惕。

部分肠道型肿瘤可异常表达 CK7，而少数宫颈管型肿瘤也可能出现 CDX2 或 CK20 的局灶阳性。因此，必须强调免疫标记物的联合应用及与形态学的紧密结合，单一抗体的结果并不可靠。PAX8 在部分宫颈管型肿瘤中的阳性表达有助于提示其苗勒管起源，但在肠道型中通常阴性，这为鉴别提供了另一条线索。

（三）临床病理联系与常见误诊模式分析

从临床病理联系维度深入探讨，两种亚型的鉴别诊断直接关系到治疗策略的选择与预后评估，误诊可能导致临床处理失当。肠道型黏液性肿瘤更常为单侧发生，体积巨大，且与卵巢黏液性囊腺瘤和腹膜假黏液瘤的关联性备受关注，其生物学行为需结合肿瘤分级及有无浸润进行综合判断。宫颈管型则更多见于双侧卵巢，肿瘤体积相对较小，常与子宫内膜异位症伴发，其交界性肿瘤与微浸润癌的界定具有独特的诊断标准。聚焦于常见误诊模式，首要问题在于对高分化肠道型黏液性癌与宫颈管型交界性肿瘤的混淆。

前者虽分化良好，但存在明确的间质浸润，若仅关注其规则的腺体而忽略浸润灶，并因上皮形态单一而误判为宫颈管型，将严重低估其恶性潜能。另一种典型误诊是将伴有显著炎症反应或间质反应的宫颈管型肿瘤误判为肠道型，因其复杂的间质背景可能掩盖上皮的单形性本质。此外，在活检或冰冻切片等样本有限的情况下，因无法观察到肿瘤全貌及特征性细胞类型，误诊风险显著增高。充分认识这些误诊模式，要求病理医师在诊断时系统性地整合大体特征、组织形态、免疫表型及临床信息。

肠道型与宫颈管型黏液性肿瘤的鉴别是一项基于多参数的系统性诊断过程，其核心在于对特征性组织形态的精准识别，并辅以合理的免疫组化验证，同时必须将病理发现置于具体的临床情境中加以诠释，以规避诊断陷阱，实现精准的病理分型，从而为临床个体化治疗提供坚实依据。

第三节 子宫内膜样癌与透明细胞癌的病理特征

一、卵巢子宫内膜样癌的病理形态与子宫内膜异位症关联

（一）卵巢子宫内膜样癌的病理形态学特征及其诊断标准

从组织病理学维度分析，卵巢子宫内膜样癌的典型形态特征表现为腺体与乳头结构的增生，其细胞形态与子宫内膜的腺癌高度相似。肿瘤细胞通常呈柱状或假复层排列，核呈卵圆形，具有不同程度的核异型性。就结构层面而言，可观察到筛状结构、腺体融合以及实性片状生长等多种模式。细胞质常呈嗜酸性，部分病例可见鳞状分化，形成桑葚体，这是其重要的诊断线索之一。聚焦于鉴别诊断问题，需与高级别浆液性癌、黏液性癌及转移性结直肠癌进行严格区分，免疫组织化学染色中，肿瘤细胞通常表达 ER、PR、vimentin，而 WT-1 和 p53 多为阴性或野生型表达模式，这对确立诊断具有关键价值。

肿瘤的分级主要依据腺体形成的比例及核异型性程度，参照子宫内膜癌的 FIGO 分级系统。低级别肿瘤以形成良好的腺体结构为主，核分裂象少见；高级别肿瘤则呈现显著的实性生长区域、高度核异型性及活跃的核分裂活动。从分子病理学层面审视，部分卵巢子宫内膜样癌可检测到 CTNNB1（ β -catenin）基因突变、微卫星不稳定性以及 PTEN、ARID1A 等基因的失活改变。这些分子特征不仅与特定的形态学表现（如鳞状分化）相关联，也为理解其发病机制提供了生物学依据。因此，对其病理形态的精准评估，必须整合组织学结构、细胞学细节及辅助的免疫表型与分子信息，形成一个多维度的诊断框架。

（二）子宫内膜异位症作为癌前病变的病理生物学联系

就病因与发病机制层面而言，卵巢子宫内膜样癌与子宫内膜异位症之间存在已被广泛证实的紧密关联。大量临床病理学研究数据显示，相当比例的卵巢子宫内膜样癌病例其同侧或对侧卵巢伴有子宫内膜异位症病灶，或在癌组织周围可见到异位子宫内膜上皮向不典型增生乃至癌变的移行过渡区域。这一连续的形态学谱系强烈提示，子宫内膜异位症可作为卵巢子宫内膜样癌的癌前病变基础。从病理生物学角度分析，异位的子宫内膜组织在卵巢这一异质微环境中长期存在，经历反复的出血、吸收、修复与纤维化过程，其持续的增殖活性与局部炎症反应构成了肿瘤发生的“土壤”。

聚焦于恶性转化过程，慢性炎症微环境释放的细胞因子与活性氧物质可导致基因组不稳定。关键基因的累积性突变，如 ARID1A 的失活突变在卵巢子宫内膜异位症相关子宫内膜样癌中检出率极高，常最早出现于异位内膜的不典型增生区域。PTEN 抑癌基因功能的丧失亦是常见的早期事件。这些分子事件驱动异位腺上皮经历不典型子宫内膜异位症、子宫内膜样上皮内瘤变等癌前阶段，最终进展为浸润性癌。因此，识别卵巢子宫内膜异位症病灶中的细胞异型性及结构复杂性，对于评估其恶变风险具有重要的临床预警意义。

（三）临床病理联系与鉴别诊断的综合考量

在临床病理联系层面，卵巢子宫内膜样癌伴发子宫内膜异位症这一现象具有双重内涵。它直接影响诊断思路。当在卵巢肿瘤标本中发现典型的子宫内膜样癌形态时，病理医师应有意识地广泛取材，寻找并存的子宫内膜异位症或非典型性病变，这能为诊断提供有力的背景支持，并提示其可能的起源。这一关联具有预后提示价值。总体而言，与高级别浆液性癌相比，卵巢子宫内膜样癌（尤其低级别者）预后相对较好，而由子宫内膜异位症恶变而来的病例，其生物学行为可能更趋于惰性，但具体仍需结合肿瘤分级、分期等综合判断。从鉴别诊断的核心问题出发，首要需排除子宫内膜原发癌的卵巢转移。

这需要紧密结合临床信息，如子宫腔内是否存在独立原发癌灶，以及通过详细的病理学比较。原发于卵巢者，其背景中的子宫内膜异位症、肿瘤局限于卵巢且形态更“单纯”的子宫内膜样特征，是重要的鉴别点。此外，还需与卵巢透明细胞癌鉴别，后者虽也常与子宫内膜异位症相关，但其独特的鞋钉样细胞、透明细胞、嗜酸性细胞及乳头状结构，与子宫内膜样癌的腺体形态截然不同。免疫组化染色（如 NapsinA、HNF-1 β 在透明细胞癌中阳性）在此处扮演关键角色。综合形态、免疫表型与临床背景，方能实现精准诊断。卵巢子宫内膜样癌的病理形态学评估，必须置于与子宫内膜异位症密切关联的背景下进行审视。

从形态谱系、癌前病变的识别到分子事件的累积，二者构成了一个从良性异位组织到恶性增殖的连续生物学过程。这一关联不仅深化了对该肿瘤起源与发展的病理生物学认识，也为临床诊断、鉴别诊断及患者风险评估提供了至关重要的依据。

二、透明细胞癌的典型病理图谱与特殊形态变异

（一）透明细胞癌的经典组织学构型与细胞形态图谱

从组织构型维度分析，卵巢透明细胞癌呈现出高度特征性的生长模式，其经典形态可归纳为管囊状、乳头状和实性片状三种基本构型，且常混合存在。管囊状结构表现为大小不一的腺腔或囊腔，内衬单层或复层肿瘤细胞，腔内常可见嗜酸性均质分泌物或嗜碱性黏液样物质，此构型与子宫内膜异位症背景关联密切。乳头状结构则通常为简单、粗短的纤维血管轴心，表面被覆鞋钉样或扁平状肿瘤细胞，乳头分支较少，缺乏浆液性癌的复杂分支乳头特征。

实性片状区域由多边形透明细胞或嗜酸性粒细胞紧密排列构成，细胞边界清晰，胞质丰富透亮或呈细颗粒状，此区域需与高级别浆液性癌或转移性肾透明细胞癌进行鉴别。聚焦于细胞形态学层面，透明细胞癌的命名即源于其最具代表性的透明细胞成分。此类细胞体积较大，呈多边形，胞界清晰，胞质内富含糖原而呈现空泡状透明外观，PAS 染色呈阳性且可被淀粉酶消化，此特性是重要的诊断依据。细胞核通常呈中重度异型，核仁明显，常偏位贴附于细胞膜，形成特征性的“鞋钉样”细胞，尤其在乳头或管囊结构的腔缘排列显著。

除透明细胞外，嗜酸性粒细胞亦为常见成分，其胞质内含大量线粒体而呈深染嗜酸性颗粒状，核特征与透明细胞相似。两种细胞常以不同比例混合存在，其分布模式与肿瘤的分化程度及预后并无明确线性关联，但实性片状结构中嗜酸性粒细胞比例增高可能提示更强的侵袭性生物学行为。

（二）特殊形态变异谱系及其诊断陷阱

就形态变异谱系而言，卵巢透明细胞癌存在若干特殊亚型或变异形态，这些变异可能掩盖其经典特征，构成诊断上的主要挑战。其中，嗜酸细胞亚型几乎全部由嗜酸性粒细胞构成，透明细胞稀少或缺失，细胞排列成实性巢、腺管或乳头状，高倍镜下可见胞质内显著的嗜酸性颗粒。此亚型需与卵巢肝样癌、嗜酸细胞类肿瘤及转移性甲状腺嗜酸细胞癌等进行鉴别，免疫组化显示 HNF-1 β 阳性、NapsinA 阳性及 WT-1 阴性有助于确立诊断。

另一重要变异为伴有奇异巨细胞的透明细胞癌，在经典形态背景中散在分布多核或单核的怪异型巨细胞，其核深染、形态不规则，但核分裂象罕见，此现象可能与退行性变或炎症反应相关，并不一定代表更高的组织学分级。从诊断陷阱

层面深入剖析，透明细胞癌的某些形态易与其他卵巢原发或转移性肿瘤混淆，精准辨识依赖对细微形态差异的把握及免疫组化的合理应用。例如，富含糖原的透明细胞区域需与转移性肾透明细胞癌区分，后者通常具有更丰富的血管网、胞质更透明且 HNF-1 β 通常阴性。

当透明细胞癌以高分化的管囊状结构为主时，可能与良性或交界性透明细胞腺瘤混淆，此时核的异型性是关键鉴别点。此外，少数透明细胞癌可产生大量细胞内或细胞外透明小体，或出现显著的间质玻璃样变、基底膜样物质沉积，这些继发性改变可能干扰对主要组织学构型的判断。免疫表型上，HNF-1 β 和 NapsinA 的高表达是重要的支持证据，但需注意它们在卵巢其他癌型中亦有少量表达，因此必须紧密结合形态学背景进行综合判读。透明细胞癌的病理图谱以经典管囊状、乳头状及实性片状构型为核心，辅以特征性的透明细胞与鞋钉样细胞。

其特殊形态变异，如嗜酸细胞亚型及伴奇异巨细胞型，拓展了该肿瘤的形态学谱系，同时也引入了复杂的鉴别诊断问题。准确诊断依赖于对典型与变异形态的系统性认知，并结合必要的免疫组化标记，以在形态相似的肿瘤群体中实现精准辨识，为临床治疗策略的制定提供可靠的病理学依据。

三、两癌种的免疫组化鉴别指标与分子特征差异

（一）子宫内膜样癌与透明细胞癌的免疫组化谱系鉴别

从免疫表型维度分析，子宫内膜样癌与透明细胞癌展现出具有诊断价值的差异化抗体表达谱。子宫内膜样癌通常表达典型的雌激素受体与孕激素受体，其阳性率可高达 70%-90%，这一特征与子宫内膜起源的肿瘤保持高度一致性，支持其可能来源于子宫内膜异位症的理论。同时，细胞角蛋白 7 呈弥漫性强阳性，而细胞角蛋白 20 一般为阴性，WT-1 蛋白的表达通常为阴性或局灶弱阳性，这有助于与高级别浆液性癌进行区分。聚焦于 p53 的异常表达模式，除少数高级别病例外，多数低级别子宫内膜样癌呈现野生型表达模式，即散在弱至中度阳性，而非弥漫性强阳性或完全阴性。

就透明细胞癌层面而言，其免疫组化特征呈现显著独特性。该肿瘤激素受体表达通常为阴性或仅局灶弱阳性，这与子宫内膜样癌形成鲜明对比。透明细胞癌恒定表达 NapsinA 和 HNF-1 β ，其中 NapsinA 的敏感性与特异性均较高，是关键阳性标志物。HNF-1 β 虽敏感性高，但在其他类型卵巢癌中亦可表达，需结

合其他指标综合判读。p53 同样多呈野生型表达模式，而 p16 通常呈斑片状阳性，而非弥漫性强阳性，有助于与浆液性癌鉴别。上述免疫组化指标的联合应用，为病理医师在日常诊断实践中区分这两种形态学有时重叠的癌种提供了客观依据。

（二）两癌种分子遗传学特征的深度解析

聚焦于分子遗传学层面，子宫内膜样癌与透明细胞癌的基因组改变存在本质性差异，这些差异构成了其不同生物学行为及临床治疗反应的深层基础。子宫内膜样癌最显著的分子特征是高频率的微卫星不稳定性以及 PTEN、PIK3CA、ARID1A 和 CTNNB1 等基因的突变。其中，CTNNB1 突变导致 β -catenin 核积聚，与低级别、预后较好的亚型相关。ARID1A 基因的失活突变常见于伴有子宫内膜异位症背景的病例，提示其在该癌种发生中的早期驱动作用。此外，POLE 超突变型作为一类特殊分子亚型，虽占比不高，但因其卓越的预后特征而备受关注。相比之下，透明细胞癌的分子图谱则以 ARID1A 失活突变、PIK3CA 激活突变以及 HNF-1 β 通路异常为核心特征。ARID1A 突变率极高，常与 PIK3CA 突变共存，共同促进肿瘤发生。

透明细胞癌罕见 TP53 突变和 BRCA1/2 突变，这与高级别浆液性癌截然不同。值得关注的是，透明细胞癌中 HNF-1 β 的过表达不仅是免疫组化标志，其背后常涉及基因水平的调控异常。从基因组稳定性角度观察，透明细胞癌多属于拷贝数稳定型肿瘤，这与浆液性癌的高拷贝数变异特征形成对比。这些分子特征不仅解释了其独特的形态与免疫表型，也为开发靶向治疗策略提供了潜在方向。

（三）鉴别诊断的整合策略与临床病理联系

就临床病理整合诊断层面而言，单纯依赖形态学或单一指标均存在局限性，必须构建基于免疫组化与分子特征的综合性鉴别诊断策略。在实际工作中，当遇到具有腺管、乳头或实性结构的卵巢上皮性恶性肿瘤时，应系统性地应用免疫组化套餐。初始筛查可包括 ER、PR、NapsinA、WT-1 和 p53，其中 ER/PR 阳性且 NapsinA 阴性强烈支持子宫内膜样癌诊断，反之则提示透明细胞癌可能。在疑难病例中，需加做 HNF-1 β 、p16 等标志物以辅助鉴别。进一步从治疗与预后维度分析，明确的鉴别诊断具有直接的临床指导价值。子宫内膜样癌因其激素受体高表达，可能从内分泌治疗中获益，且其分子分型与预后密切相关，例如 POLE 超突变型预后极佳。

透明细胞癌则对传统铂类化疗相对不敏感，预后常较同期别其他类型卵巢癌

差，其独特的分子特征提示了针对 PI3K/AKT/mTOR 通路等靶向治疗的潜在可能性。因此，精准的病理鉴别不仅是学术分类问题，更是实现个体化临床管理、选择适宜治疗方案的基石。综合而言，通过整合形态学、免疫表型与分子遗传学信息，能够实现对卵巢子宫内膜样癌与透明细胞癌的精准鉴别，从而为临床提供更具预测价值的病理诊断报告。

四、两癌种的临床病理特点与预后差异分析

（一）子宫内膜样癌的临床病理特点与预后关联性分析

从临床流行病学维度分析，卵巢子宫内膜样癌患者年龄分布呈现双峰特点，主要集中于围绝经期及绝经后妇女，部分年轻患者常合并子宫内膜异位症或子宫内膜增生性疾病。其临床症状多表现为盆腔包块、腹痛或异常子宫出血，约 20%-30% 病例可同时检出子宫内膜癌，提示需进行全面的子宫内膜评估。就病理形态学层面而言，该肿瘤以形成类似增生期或分泌期子宫内膜的腺体结构为特征，腺体常呈背靠背排列，可伴有鳞状分化、黏液分泌或纤毛细胞化生。细胞核异型性程度不一，依据国际妇产科联盟分级标准，高分化肿瘤预后显著优于低分化者。

分子病理学研究揭示，其分子特征与 I 型子宫内膜癌高度相似，常伴有 PTEN 失活、PIK3CA 突变及微卫星不稳定性，这些分子改变不仅参与肿瘤发生，也为其靶向治疗提供了潜在方向。聚焦于预后影响因素，肿瘤分期是决定预后的核心参数。局限于卵巢的 I 期患者五年生存率可达 80%-90%，而晚期病例预后急剧恶化。组织学分级与预后呈明确负相关，高级别肿瘤更易出现深部间质浸润与淋巴血管侵犯。此外，合并子宫内膜异位症的患者通常表现出更为惰性的生物学行为，可能与肿瘤微环境的差异有关。手术病理分期是否完整、初次肿瘤细胞减灭术后的残留病灶大小，是影响晚期患者无进展生存期与总生存期的关键临床变量。综合评估上述临床与病理参数，是制定个体化辅助治疗方案及判断预后的基石。

（二）透明细胞癌的临床病理特点与预后关联性分析

就临床特征层面而言，卵巢透明细胞癌与子宫内膜异位症的关联性较子宫内膜样癌更为显著，高达 50%-70% 的病例背景中可见子宫内膜异位囊肿。患者常因较大盆腔肿物就诊，部分病例可伴发副肿瘤综合征，如高钙血症。其病理构型

具有高度特征性，主要包括管囊状、乳头状及实性片状生长模式。细胞学上以富含糖原的透明细胞及靴钉样细胞为诊断要点，后者胞核突出于腺腔或乳头表面。间质常呈现特征性的透明样变性或基底膜样物质沉积。分子遗传学层面，该癌种以 ARID1A 基因失活突变及 PIK3CA 基因激活突变最为常见，HER2 基因扩增罕见，这使其分子谱系显著区别于高级别浆液性癌。

从预后角度进行剖析，透明细胞癌的预后呈现明显的分期依赖性，但其整体预后被认为较同期别高级别浆液性癌更差，尤其在晚期病例中。I 期患者预后相对良好，五年生存率约为 80%，然而一旦进展至 III - IV 期，其对以铂类为基础的标准化疗方案反应率低，易产生化疗耐药，导致生存率显著下降。肿瘤大小、是否存在脉管浸润及手术切缘状态是重要的病理预后指标。其独特的分子特征，如高频率的 PIK3CA 突变，提示 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂可能具有治疗潜力，这为改善晚期及复发患者的不良预后提供了新的研究思路。

（三）两癌种临床病理特点与预后的系统性比较分析

对两癌种进行系统性比较，从病因与背景疾病关联性观察，两者均与子宫内膜异位症密切相关，但透明细胞癌的关联强度与频率更高。在形态学谱系上，子宫内膜样癌模拟正常子宫内膜腺体，而透明细胞癌则呈现更为独特的细胞形态与结构组合。分子发病机制的通路存在交叉，如 PIK3CA 突变在两者中均常见，但突变谱与频率存在差异，子宫内膜样癌更常涉及 PTEN/MSI 通路，而透明细胞癌则以 ARID1A 突变和 HNF-1 β 过表达为标志。聚焦于预后差异的核心，尽管两者早期阶段预后均较好，但晚期透明细胞癌的化疗耐药性更为突出，导致其远期生存结局劣于晚期子宫内膜样癌。这种差异可能根植于其迥异的分子生物学本质与肿瘤微环境。

例如，透明细胞癌中普遍存在的 ARID1A 缺失可能通过影响染色质重塑和 DNA 损伤修复，导致其对 DNA 损伤类药物反应不佳。此外，两者在复发模式与转移倾向上亦有所不同，透明细胞癌更易发生肝实质等远处转移。因此，在临床病理实践中，准确鉴别此二者，并依据其各自的病理分期、分级及分子特征进行精细化风险评估与治疗策略选择，对于改善患者预后具有决定性意义。卵巢子宫内膜样癌与透明细胞癌在临床背景、病理形态、分子特征及预后转归上均存在本质性差异。这些差异深刻影响其临床管理策略与患者生存结局，凸显了基于精确病理诊断与分子分型进行个体化预后评估与治疗的必要性。

第四节 上皮性肿瘤的免疫组化与分子病理学进展

一、上皮性肿瘤免疫组化核心指标的选择与结果判读标准

（一）核心免疫组化指标在卵巢上皮性肿瘤鉴别诊断中的选择策略

从卵巢上皮性肿瘤的病理诊断维度分析，免疫组化核心指标的选择并非孤立进行，而是紧密围绕肿瘤的组织学亚型鉴别这一核心临床需求展开。浆液性癌与子宫内膜样癌的鉴别常需联合应用 PAX8、WT-1 及 p53 等指标。PAX8 在绝大多数苗勒管来源的上皮性肿瘤中呈弥漫强阳性，是确认肿瘤为卵巢原发的重要标志之一。WT-1 在高级别浆液性癌中阳性率较高，而在子宫内膜样癌中多为阴性或局灶阳性，这一差异为区分两者提供了关键依据。p53 的异常表达模式（弥漫强阳性或完全阴性）是 TP53 基因突变的替代标志，多见于高级别浆液性癌，其在鉴别低级别浆液性癌与浆液性交界性肿瘤时亦具参考价值。

因此，指标选择的首要原则是针对特定的鉴别诊断对，构建具有互补性和特异性的抗体组合。就黏液性肿瘤的鉴别诊断层面而言，其核心挑战在于区分原发于卵巢的黏液性肿瘤与胃肠道转移癌。此场景下，CK7、CK20、CDX2、SATB2 及 PAX8 构成了核心判别组合。原发性卵巢黏液性癌通常表现为 CK7 阳性、CK20 阴性或局灶阳性，CDX2 和 SATB2 多为阴性，而 PAX8 可呈阳性。相反，结直肠癌转移则典型表现为 CK7 阴性、CK20 弥漫强阳性，并伴有 CDX2 和 SATB2 的弥漫核阳性，PAX8 为阴性。对于疑为阑尾来源的低级别黏液性肿瘤转移，其免疫表型可能与原发卵巢黏液性肿瘤重叠，此时需紧密结合临床影像学及手术所见进行综合判断。该组合的应用显著提升了诊断的精确性，避免了将转移癌误诊为原发癌所致的临床治疗策略偏差。

（二）免疫组化结果判读的标准化与临床病理联系

聚焦于免疫组化结果的判读标准问题，其标准化是确保诊断可重复性及临床指导意义的关键。判读需从染色强度、阳性细胞比例及亚细胞定位三个维度进行系统评估。以 p53 为例，其判读已形成明确共识：完全阴性（即“零”表达，阳性细胞 <1%）或弥漫强阳性（>80% 的肿瘤细胞核强染色）被视为异常模式，提示 TP53 基因突变，支持高级别浆液性癌的诊断。而任何程度的散在或斑片状阳性则被视为野生型模式。对于激素受体（ER/PR）的判读，则通常采用半定量计

分系统（如 H-score）综合评估阳性细胞百分比和染色强度，其结果为评估肿瘤内分泌治疗敏感性提供重要参考。

进一步从分子病理学进展的视角审视，免疫组化指标的判读已超越单纯的形态学辅助角色，成为连接传统病理与分子分型的桥梁。例如，错配修复蛋白（MLH1、PMS2、MSH2、MSH6）的缺失表达，不仅用于林奇综合征的筛查，更将肿瘤导向具有特定分子特征的子宫内膜样癌亚型，这类肿瘤可能对免疫检查点抑制剂治疗产生应答。BRCA1/2 的免疫组化检测虽不能替代基因测序，但 BRCA1 的核表达缺失可提示其功能失活，与同源重组修复缺陷状态相关联。因此，现代免疫组化判读必须整合分子背景知识，其报告应明确阐述染色模式、生物学意义及其对临床治疗（如 PARP 抑制剂适用性）的潜在提示价值。卵巢上皮性肿瘤免疫组化核心指标的选择是一个基于鉴别诊断逻辑的精准决策过程，而标准化、整合分子信息的判读体系则是将染色结果转化为有效临床病理信息的核心环节，二者共同构成了现代卵巢肿瘤病理诊断的基石。

二、HRD、TP53 等分子标志物的检测与临床应用价值

（一）HRD 状态检测的病理学机制与临床分型意义

从基因组不稳定性维度分析，同源重组修复缺陷（HRD）是高级别浆液性癌等卵巢上皮性肿瘤的核心分子特征。其病理学机制根植于 BRCA1/2 等同源重组修复通路基因的胚系或体细胞突变，导致 DNA 双链断裂修复功能丧失，进而引发基因组广泛的不稳定性，表现为染色体片段缺失、端粒等位基因失衡等可量化的基因组瘢痕。就检测技术层面而言，当前临床病理实践主要依托于基于下一代测序的基因组不稳定性评分，该评分通过量化基因组杂合性缺失、端粒等位基因失衡及大片段迁移等三类标志，从而对肿瘤 HRD 状态进行客观判定。

聚焦于临床分型意义，HRD 状态的明确将卵巢高级别浆液性癌进一步细分为 HRD 阳性与 HRD 阴性两大亚群，这一分型超越了传统的形态学分类，直接与肿瘤的生物学行为、治疗反应及预后预测相关联。HRD 检测的临床应用价值体现在对 PARP 抑制剂治疗疗效的精准预测上。大量临床研究数据证实，HRD 阳性肿瘤对 PARP 抑制剂表现出高度敏感性，其无进展生存期获益显著优于 HRD 阴性患者。因此，在晚期卵巢癌的一线维持治疗及铂敏感复发后的治疗决策中，HRD 状态已成为不可或缺的生物标志物。从预后评估层面而言，HRD 阳

性通常与更长的无铂间期和相对较好的总体生存趋势相关，尽管其内在机制与对铂类化疗的敏感性存在重叠。这一分子标志物的应用，推动了卵巢癌治疗模式从基于组织学分型的经验性治疗，向基于分子分型的精准靶向治疗深刻转变，为个体化治疗方案的制定提供了坚实的病理学依据。

（二）TP53 基因突变检测的病理诊断价值与临床启示

聚焦于肿瘤抑制基因 TP53，其突变是卵巢高级别浆液性癌近乎普遍存在的分子事件，发生率超过 96%，这一特征使其成为该亚型定义性的分子病理学标志。就病理诊断价值而言，在形态学不典型或难以明确分类的卵巢上皮性肿瘤中，TP53 突变状态的检测具有关键的辅助诊断意义。例如，在鉴别高级别浆液性癌与某些形态相似的低级别浆液性癌或子宫内膜样癌时，TP53 的突变型表达（通常表现为免疫组化 p53 的弥漫强阳性或完全阴性）强烈支持前者的诊断。此外，TP53 的特定突变模式，如错义突变导致的 p53 蛋白过表达，与无义突变、移码突变导致的 p53 蛋白完全缺失，其免疫组化表现迥异，但均指示 TP53 基因功能失活。

从临床预后与治疗策略层面深入分析，TP53 突变本身虽非直接的药物靶点，但其作为基因组守护者的失活，是导致肿瘤基因组不稳定性增加、加速恶性演进的关键驱动因素。TP53 突变状态与肿瘤的侵袭性、化疗耐药性的发展存在复杂关联。某些特定的 TP53 突变亚型可能与更差的预后相关。更为重要的是，TP53 突变背景下的基因组不稳定性，可能创造了对某些靶向治疗的脆弱性，例如与 HRD 状态存在部分交集，或与细胞周期检查点抑制剂等新兴疗法的敏感性相关。因此，TP53 突变检测不仅巩固了病理诊断的精确性，也为理解肿瘤的生物学本质、探索新的治疗组合策略提供了分子层面的核心启示。

HRD 与 TP53 作为卵巢高级别浆液性癌中具有基石意义的分子标志物，其检测已深度整合于现代病理诊断与临床决策体系。HRD 状态直接指导 PARP 抑制剂的临床应用并细化预后分层，而 TP53 突变则是核心的诊断佐证与理解肿瘤恶性生物学表型的基础。二者共同构成了从形态描述到分子机制阐释的桥梁，显著提升了卵巢上皮性肿瘤，尤其是高级别浆液性癌的诊疗精准度。

三、上皮性肿瘤分子分型的最新进展与诊断意义

（一）基于高通量测序技术的分子分型体系构建与核心特征解析

从基因组学与转录组学整合分析维度，卵巢上皮性肿瘤的分子分型已超越传统组织学分类，形成了以高通量测序数据为支撑的精细分层体系。TCGA（癌症基因组图谱）计划对高级别浆液性癌的系统研究确立了奠基性分型框架，即分为间质型、免疫反应型、增殖型和分化型四个亚型。间质型以间质反应基因高表达为特征，常伴有 CA125 水平显著升高；免疫反应型则显示大量肿瘤浸润淋巴细胞及免疫检查点分子表达，提示其对免疫治疗可能具有潜在敏感性；增殖型与细胞周期相关基因的异常活化密切相关，临床常表现为更高的增殖指数；分化型则部分保留了输卵管上皮的分子特征。

就临床病理联系层面而言，此分型不仅揭示了肿瘤的细胞起源与微环境差异，更将形态学相似的肿瘤群体依据其内在驱动机制进行了本质区分，为后续的预后评估与治疗靶点筛选提供了分子蓝图。聚焦于各分子亚型对应的关键信号通路异常，其诊断意义在于将抽象的基因表达谱转化为可理解的病理生物学行为。例如，间质型中高频出现的 TGF- β 通路激活与肿瘤促纤维结缔组织增生反应直接相关，这解释了该亚型在影像学上常表现为大量癌性纤维间质增生的现象。

免疫反应型中干扰素- γ 信号通路及相关趋化因子基因集的富集，在病理切片上可对应观察到显著的淋巴细胞浸润，甚至可形成三级淋巴结构，这为病理医师在常规诊断中结合免疫组化（如 CD8、PD-L1）评估肿瘤免疫微环境提供了理论依据。增殖型亚型核心特征为 CCNE1 扩增及 RB1 功能丧失，其肿瘤细胞核异型性往往更为突出，Ki-67 增殖指数普遍偏高，临床进程更具侵袭性。这些通路层面的解析，使得分子分型从单纯的分类工具，演进为连接肿瘤形态、细胞功能与临床行为的桥梁。

（二）分子分型在预后预测与精准治疗决策中的整合应用价值

就预后评估层面而言，不同分子亚型展现出显著的生存差异，这构成了其核心临床价值之一。多项独立队列验证研究证实，免疫反应型高级别浆液性癌患者通常具有更长的无进展生存期和总生存期，其良好的预后可能与活跃的抗肿瘤免疫监视有关。相反，增殖型与间质型往往提示预后不良，尤其是伴有特定基因组不稳定特征的增殖型亚群。在诊断实践中，整合分子分型信息能够对传统 FIGO

分期、残余病灶大小等临床参数形成重要补充，实现更个体化的复发风险分层。

例如，即使处于相同手术病理分期的患者，其所属分子亚型的不同可能导致辅助治疗强度与随访策略的差异化调整，这体现了分子病理学从辅助诊断向临床决策支持角色的深刻转变。聚焦于治疗靶点挖掘与精准治疗引导，分子分型直接揭示了潜在的治疗敏感性与耐药机制。对于同源重组修复缺陷（HRD）状态阳性的肿瘤，其多归属于特定基因组不稳定性高的亚型，对 PARP 抑制剂治疗高度敏感，这使得 HRD 检测成为该类患者治疗前必要的分子病理学评估项目。免疫反应型亚型中 PD-L1 等免疫检查点分子的高表达，为免疫检查点抑制剂的应用提供了理论依据，相关临床试验正针对该亚群患者进行疗效验证。

此外，针对间质型中活跃的血管生成通路或增殖型中异常的细胞周期调控通路，已有相应的靶向药物进入临床研究阶段。因此，分子分型的诊断意义已从静态的分类描述，动态延伸至治疗反应预测，推动卵巢上皮性肿瘤的管理模式进入以分子特征为导向的精准医学时代。卵巢上皮性肿瘤的分子分型进展深刻重构了其病理诊断与临床评估体系。通过整合多组学数据构建的分型框架，不仅揭示了肿瘤的异质性本质，更在预后判断与治疗选择层面提供了超越传统形态学的关键决策依据，标志着该领域诊疗模式向个体化与精准化的实质性演进。

四、分子病理技术在疑难上皮性肿瘤诊断中的应用

（一）分子病理技术对卵巢上皮性肿瘤疑难分类的鉴别诊断价值

从肿瘤起源与分化谱系鉴别的维度分析，分子病理技术为传统形态学难以明确分类的卵巢上皮性肿瘤提供了关键的诊断依据。例如，在高级别浆液性癌与子宫内膜样癌的鉴别中，两者均可呈现腺样或实性结构，尤其在分化较差时形态学重叠显著。此时，TP53 基因突变状态与 ARID1A 蛋白表达缺失的检测具有决定性意义。TP53 的普遍突变是高级别浆液性癌的分子标志，而 ARID1A 的失活则高度提示子宫内膜样癌。此外，针对具有透明细胞特征的肿瘤，分子检测可辅助区分透明细胞癌与具有透明细胞变的其它类型。透明细胞癌常伴有 ARID1A 突变和 PIK3CA/AKT 通路异常，而卵巢子宫内膜样癌伴透明细胞变则可能保留 PTEN 等子宫内膜样癌相关基因改变。

这种基于特定分子谱的鉴别，超越了单纯依赖细胞形态和排列方式的局限性，显著提升了诊断的客观性与准确性。就临床病理联系层面而言，精准的分子分型

直接关联治疗策略的选择与预后评估。例如，明确诊断为低级别浆液性癌（常伴有 KRAS、BRAF、ERBB2 等基因突变）与高级别浆液性癌（以 TP53 突变和基因组不稳定性为特征）其生物学行为、对化疗的敏感性及患者预后存在系统性差异。分子病理技术通过揭示这些内在的基因型差异，为解释肿瘤的临床异质性提供了生物学基础，使得病理诊断报告不仅停留于形态描述，更能转化为指导个体化临床管理的有效信息。

（二）分子标志物在交界性上皮性肿瘤与浸润癌鉴别中的应用

聚焦于卵巢交界性肿瘤（BOT）与微浸润癌或早期浸润癌的鉴别这一临床难点，分子病理技术提供了重要的辅助诊断工具。传统上，诊断依赖于对间质浸润的形态学识别，但在早期或微小浸润灶中，判断常存在主观性和不确定性。从分子演进的角度分析，检测特定的基因改变有助于揭示肿瘤的恶性转化潜能。例如，在浆液性交界性肿瘤中，BRAFV600E 突变常见于典型病例且可能与较好的预后相关；而部分进展为低级别浆液性癌的病例，则可能检测到 KRAS 突变或出现额外的染色体不稳定性。对于粘液性肿瘤，鉴别胃肠道型交界性肿瘤与浸润性癌时，KRAS 突变频率在癌中显著增高，且可伴随 RNF43 等基因的失活。

深入而言，应用比较基因组杂交（CGH）或二代测序（NGS）技术，能够系统评估交界性肿瘤的基因组拷贝数变异情况。典型的交界性肿瘤通常保持基因组相对稳定，而一旦获得浸润性克隆，则可能检测到特定染色体区域（如 1q、7p、8q 增益或 9p、22q 缺失）的异常。这种分子层面的不稳定性证据，可作为支持浸润性诊断的客观补充。因此，整合形态学评估与分子异常检测，能够为那些处于“灰色地带”的病例提供更为精准的风险分层，从而影响手术范围确定及术后随访策略的制定。

（三）靶向测序与基因表达谱在指导个体化治疗中的核心作用

分子病理技术的应用已从单纯的诊断鉴别，延伸至直接指导临床治疗决策的层面，这在疑难或复发性卵巢上皮性肿瘤的处理中尤为重要。通过靶向测序 Panel 对肿瘤组织进行检测，可以系统性地揭示可靶向的基因变异。例如，在高级别浆液性癌中，检测 BRCA1/2 的胚系或体细胞突变，不仅有助于评估遗传风险，更是患者能否从 PARP 抑制剂治疗中获益的关键预测指标。对于非 BRCA 突变的肿瘤，同源重组修复缺陷（HRD）状态的评估（通过基因组瘢痕分析）同样具有重要的治疗指导价值。此外，基因表达谱分析为卵巢癌分子分型提供了更精细

的框架。

基于转录组特征的研究将高级别浆液性癌进一步分为间质型、免疫反应型、增殖型等亚型，这些亚型在肿瘤微环境、免疫细胞浸润及潜在治疗靶点上存在差异。例如，免疫反应型可能对免疫检查点抑制剂治疗更为敏感。对于化疗耐药或难治性病例，通过分子病理技术全面分析其驱动基因变异（如 PIK3CA、AKT、RAS 通路激活）及耐药机制（如多药耐药基因表达）可为后续的靶向治疗或临床试验入组提供直接依据。这使得病理诊断报告成为连接肿瘤生物学特征与临床精准治疗方案的桥梁。分子病理技术通过揭示卵巢上皮性肿瘤内在的基因型与表型关联，为疑难病例的精确分类、生物学行为预测及个体化治疗靶点筛选提供了不可或缺的客观依据，深刻重塑了现代妇科肿瘤病理学的诊断范式与实践内涵。

第五节 少见类型上皮性肿瘤的识别与诊断

一、Brenner 瘤（移行细胞肿瘤）的病理图谱与鉴别诊断

（一）Brenner 瘤的组织病理学图谱特征与诊断标准

从组织形态学维度分析，Brenner 瘤的病理图谱呈现高度特征性。肿瘤由散在分布的实性上皮细胞巢构成，这些细胞巢被大量致密的纤维间质所包绕。上皮细胞巢内细胞形态温和，呈多边形或卵圆形，胞质丰富且嗜酸性或透明，细胞边界清晰。细胞核特征显著，常见特征性的纵行核沟，呈“咖啡豆”样外观，核仁通常不明显。细胞巢中央可见囊性变或出现腔隙，内衬移行上皮样细胞，偶可化生为黏液上皮或鳞状上皮。间质成分通常为致密的纤维结缔组织，可伴有玻璃样变性或钙化。

免疫组织化学染色图谱显示，上皮细胞成分通常表达 CK7、CK19、EMA、GATA3 及 p63，而 UroplakinIII 的表达具有特异性但敏感性不一，WT1 与 PAX8 通常为阴性，此免疫表型谱系有助于确立其移行细胞分化方向。就诊断标准层面而言，典型的 Brenner 瘤诊断依赖于上述经典组织学三联征：边界清晰的上皮细胞巢、富含核沟的温和细胞核以及丰富的纤维性间质。然而，诊断实践中需警惕其形态学谱系。部分病例中上皮成分可显著增生形成乳头状或腺样结构，细胞可出现轻度非典型性，此时需与交界性或恶性 Brenner 瘤进行谱系内区分。此外，

当肿瘤以囊性成分为主时,需注意识别囊壁内衬的移行上皮特征,避免误诊为单纯性浆液性或黏液性囊腺瘤。诊断的完整性要求对肿瘤充分取材,以排除任何隐匿的恶性成分,并评估间质有无黄素化或 Leydig 细胞增生等伴随改变,这些改变可能与激素活性相关。

(二) Brenner 瘤的鉴别诊断路径与临床病理联系

聚焦于鉴别诊断问题, Brenner 瘤需与多种卵巢肿瘤及瘤样病变进行区分。首要鉴别对象是卵巢的移行细胞癌,后者缺乏 Brenner 瘤典型的纤维间质背景,上皮巢相互融合,细胞异型性显著,核分裂象易见,并呈浸润性生长模式。免疫组化上,移行细胞癌的 CK20 阳性率较高,而 GATA3 和 p63 的表达模式与 Brenner 瘤有重叠,需结合形态学综合判断。需与卵巢纤维瘤或卵泡膜细胞瘤鉴别,当 Brenner 瘤间质成分过度增生而上皮巢稀少时易混淆,但通过仔细寻找典型上皮巢及免疫组化 CK 阳性可资区别。与子宫内膜样腺癌伴鳞化或实性生长的鉴别要点在于,后者腺癌成分表达 PAX8、ER、PR,且缺乏核沟特征。从临床病理联系维度深入探讨, Brenner 瘤的生物学行为与其病理亚型紧密关联。

绝大多数为良性,常为单侧、体积较小的偶然发现,预后极佳。交界性 Brenner 瘤罕见,诊断依据为上皮成分呈现乳头状或绒毛腺状增生,细胞层次增加伴轻度至中度非典型性,但无间质浸润,其临床行为亦呈惰性。恶性 Brenner 瘤则必须确认存在明确的间质浸润,常与良性或交界性成分共存,其侵袭性行为与浸润程度和细胞分级相关。病理诊断报告中明确分型对于指导临床治疗至关重要:良性者仅需单纯切除;交界性者需完整切除并长期随访;恶性者则需按卵巢癌进行分期手术及辅助治疗。此外, Brenner 瘤常与黏液性囊腺瘤或囊腺癌并存,病理检查时应全面评估所有成分,因其可能影响最终诊断与预后判断。 Brenner 瘤的诊断建立于特征性的组织学图谱,其鉴别诊断需系统性地排除形态学重叠的肿瘤,而准确的病理分型是连接显微镜下表现与患者临床管理决策的核心桥梁。

二、浆黏液性肿瘤的病理特征与临床病理联系

(一) 浆黏液性肿瘤的病理形态学特征与组织学分型

从组织形态学维度分析,浆黏液性肿瘤构成了一类兼具浆液性与黏液性上皮分化特征的独特肿瘤谱系。其核心病理特征在于肿瘤细胞同时呈现浆液性(输卵管上皮样)与黏液性(宫颈内膜样或肠型)分化,两者常以不同比例混合存在,

形成复杂的腺体及乳头状结构。典型镜下表现为囊性或实性区域中，可见内衬复层上皮的腺体，上皮细胞群内既可见富含嗜酸性胞浆、核圆居中的浆液样细胞，亦可见胞浆透亮或嗜碱性、核位于基底的黏液样细胞，两种细胞可独立成区或相互移行。

国际妇产科联盟与世界卫生组织分类强调，依据细胞异型性、核分裂象及有无间质浸润，可进一步将其划分为良性、交界性与恶性（浆黏液性癌）三类。良性者腺体结构规则，细胞异型性轻微；交界性肿瘤则呈现上皮细胞簇状增生、出芽及中度核异型，但无破坏性间质浸润；浆黏液性癌的诊断关键在于确认明确的间质浸润，常表现为不规则腺体杂乱浸润或促纤维结缔组织增生反应。聚焦于超微结构与免疫表型层面，浆黏液性肿瘤的特征进一步明晰。电镜下，同一肿瘤内可同时观察到浆液性细胞顶端的纤毛与微绒毛，以及黏液性细胞胞质内的高电子密度黏液颗粒。

免疫组织化学染色具有重要的辅助诊断价值，其表型常呈“马赛克”式分布。浆液性分化区域通常表达 PAX8、WT-1 及 ER/PR，而黏液性分化区域则更倾向于表达 CK7、CDX2（部分肠型分化者）及 MUC5AC，但 MUC2、MUC6 的表达模式多变。p53 蛋白的表达模式多为野生型（散在弱至中度阳性）与高级别浆液性癌的全然阴性或弥漫强阳性截然不同，此点有助于鉴别诊断。KRAS 基因突变在此类肿瘤中较为常见，尤其在交界性与恶性病例中，提示其可能遵循不同于典型浆液性癌的分子发病途径。

（二）浆黏液性肿瘤的临床病理联系与鉴别诊断要点

就临床病理联系层面而言，浆黏液性肿瘤的生物行为与临床预后与其组织学分级及分期紧密关联。良性浆黏液性肿瘤预后极佳，完整切除后罕见复发。交界性浆黏液性肿瘤虽具潜在低度恶性潜能，但总体预后良好，五年生存率高，其复发风险与临床分期、是否存在腹膜种植以及种植灶的组织学类型（浸润性抑或非浸润性）相关。浆黏液性癌作为恶性类型，其侵袭性通常被认为介于高级别浆液性癌与黏液性癌之间，预后因素包括 FIGO 分期、残留病灶大小、淋巴结转移状态以及肿瘤的增殖指数（如 Ki-67 标记指数）。

临床处理策略需综合病理诊断与分期结果，交界性肿瘤以全面分期手术为主，而恶性肿瘤则需辅以以铂类为基础的联合化疗。深入鉴别诊断维度，精准识别浆黏液性肿瘤需与数种形态重叠的卵巢上皮性肿瘤严格区分。首要需与混合性上皮

性肿瘤鉴别，后者要求不同分化类型的肿瘤成分明确分离、独立存在，而非浆黏液性肿瘤中两种上皮的密切混合与移行。需与高级别浆液性癌伴细胞内黏液或印戒细胞分化区分，后者 p53 异常表达率高，且 WT-1 通常弥漫强阳性，临床进程更为凶险。再者，与原发黏液性肿瘤的鉴别要点在于后者缺乏明确的浆液性上皮成分，且免疫表型上 WT-1 通常阴性。

此外，还需警惕转移性腺癌（特别是胃肠道来源）的可能性，临床病史、双侧卵巢受累、CK20/CDX2 的弥漫强阳性及 CK7 阴性或局灶阳性等特征更支持转移性。浆黏液性肿瘤作为一种形态学上兼具双相分化的独特实体，其病理诊断依赖于对混合性上皮特征的细致观察与免疫表型的合理解读。其临床管理及预后评估严格遵循从良性、交界性到恶性的谱系划分，精准的病理诊断是指导个体化临床治疗与判断患者预后的基石。

三、未分化癌与去分化癌的形态学识别与诊断要点

（一）未分化癌的形态学特征与诊断标准

从组织形态学维度分析，卵巢未分化癌呈现出显著的上皮性起源但缺乏明确分化方向的病理特征。肿瘤细胞通常呈实性片状、巢状或梁索状排列，间质成分稀少，常见广泛坏死区域。细胞学上，肿瘤细胞具有高度异型性，表现为细胞核多形性显著、核浆比增高、核仁明显且常见病理性核分裂象。一个关键的诊断要点在于肿瘤细胞缺乏任何特异性分化证据，例如不产生黏液、不形成腺管或乳头状结构，免疫组织化学染色仅表达上皮性标志物如细胞角蛋白（CK）和上皮膜抗原（EMA）而缺乏针对其他类型卵巢癌的特异性标记物。

该肿瘤需与高级别浆液性癌、癌肉瘤等实体型生长的肿瘤进行鉴别，后者虽可呈实性生长，但通常能找到微小的腺体或乳头状分化灶，或存在异源性间叶成分。聚焦于诊断实践层面，未分化癌的确诊高度依赖病理医师对形态学的细致观察并结合免疫组化套餐的辅助。诊断过程中必须充分取材，以排除任何可能存在的局灶性分化区域。就鉴别诊断而言，与高级别浆液性癌的区分尤为重要，后者常伴有 TP53 基因的突变表达模式，且可能存在微乳头或砂粒体等结构线索。

此外，还需排除由其他部位转移至卵巢的低分化癌，特别是淋巴瘤或黑色素瘤等非上皮性肿瘤，这需要借助更广泛的免疫组化标记物谱系进行排查。未分化癌的明确诊断对临床治疗决策具有直接影响，因其预后极差且对常规化疗方案的

反应性可能不同于其他类型卵巢上皮癌。

（二）去分化癌的病理学概念与识别策略

就病理学定义层面而言，去分化癌是指在一种明确分化的癌成分基础上，出现另一种截然不同的、分化极差或未分化的癌成分的肿瘤。在卵巢病理语境下，最常见的模式是在低级别浆液性癌、子宫内膜样癌或黏液性癌等分化较好的癌组织中，突然且截然地出现未分化癌区域。这两种成分之间通常界限清晰，缺乏过渡形态，形成鲜明的“双相性”结构。识别去分化成分的形态学标准与前述未分化癌一致，即呈现为实性片状的高度异型性细胞巢，完全丧失原有分化特征。这种“分化-去分化”的并存现象是其最核心的诊断依据。从诊断策略角度深入探讨，对去分化癌的准确识别要求病理医师具备系统性的观察流程。

需要在低倍镜下扫描肿瘤全貌，寻找是否存在两种截然不同的组织学结构区域。当发现可疑的未分化区域时，应在高倍镜下确认其缺乏腺体、黏液或鳞化等分化证据。免疫组织化学在此扮演关键角色，分化好的区域会表达相应的特异性标记物（如 WT-1、PAX8 用于浆液性癌，ER/PR 用于子宫内膜样癌）而去分化区域则通常丢失这些分化相关标记，仅保留广谱上皮标志物。这种免疫表型的突然丢失是支持去分化诊断的有力证据。该诊断的成立排除了肿瘤整体为原发未分化癌或两种独立肿瘤碰撞的可能性。

（三）未分化癌与去分化癌的临床病理联系及诊断陷阱

聚焦于临床病理联系问题，未分化癌与去分化癌明确诊断具有深刻的临床意义。两者均与侵袭性强的生物学行为相关，患者常表现为晚期疾病，预后显著差于单纯的高分化或中分化卵巢癌。从分子病理学层面观察，未分化癌常伴有 SMARCA4 等染色质重塑复合物基因的缺失或突变，这一特征也可出现在去分化癌的去分化成分中，为诊断提供了潜在的分子佐证。临床处理上，识别出去分化成分至关重要，因为其主导了肿瘤的侵袭行为，治疗方案需针对其高度恶性的本质进行强化。就诊断陷阱与挑战而言，病理实践中主要存在两方面困难。

其一为取材局限性，若活检组织仅取自未分化或去分化区域，极易误诊为单纯的未分化癌，从而遗漏其可能存在的分化性癌背景，影响肿瘤的完整分类与起源判断。其二为与高级别转化现象的鉴别，例如低级别浆液性癌进展为高级别浆液性癌是一个连续谱系，细胞异型性逐渐增加但仍保留某些结构特征；而去分化是突然的、质的转变，两者在治疗与预后上存在差异。此外，还需警惕伴有实性

生长的癌肉瘤，其恶性间叶成分可通过免疫组化与未分化癌区分。因此，充分的组织取样、细致的形态学比对以及合理的免疫组化应用是避免误诊的关键。

未分化癌与去分化癌作为卵巢上皮性肿瘤中侵袭性极强的少见类型，其准确识别依赖于对特征性形态学模式的把握，即前者为纯粹的无分化证据的高度恶性上皮性增殖，后者为分化性癌与未分化癌的截然并存。诊断过程需系统排除形态学相似的其他高级别肿瘤，并借助免疫组化明确分化状态的缺失或突变，其最终诊断结论直接关联于患者的预后评估与临床治疗策略的制定。

第三章 卵巢生殖细胞与性索-间质肿瘤的病理诊断

第一节 畸胎瘤（成熟与未成熟）的病理图谱与分级

一、成熟畸胎瘤的典型病理图谱与特殊亚型表现

（一）成熟畸胎瘤的宏观病理图谱与组织学构成特征

从宏观病理维度审视，成熟畸胎瘤通常表现为边界清晰、包膜完整的囊性肿物。切面观以单房大囊为主，囊内充盈油脂样物与毛发，囊壁常见特征性的头结节隆起，该结节是多种分化成熟组织集中呈现的区域。镜下观察，其核心病理学特征在于包含至少两个或三个胚层来源的、完全分化成熟的组织结构。外胚层组织最为常见且显著，以鳞状上皮及其附件结构（如毛囊、皮脂腺、汗腺）为代表，常构成囊壁的主要衬覆上皮。中胚层成分包括成熟的脂肪组织、平滑肌、骨与软骨组织。内胚层成分则可见呼吸道上皮、胃肠道腺上皮及甲状腺组织等。

这些组织不仅分化成熟，且排列紊乱，无器官样结构，此点是与未成熟畸胎瘤鉴别的根本。聚焦于组织学构成的异质性，不同病例间各胚层组织的比例与种类存在显著差异，但任何成分均无细胞异型性或核分裂活性，这是界定其“成熟”性质的金标准。

（二）特殊亚型：成熟性囊性畸胎瘤伴继发性肿瘤形成的病理表现

就临床病理联系层面而言，成熟畸胎瘤虽属良性，但其内任何组织成分均存在继发恶性转化的潜在风险，此为该类肿瘤最重要的临床生物学行为特征之一。病理诊断需高度关注囊壁头结节或囊壁局灶区域的异常增厚与实性变。最常见的继发性肿瘤为鳞状细胞癌，其发生率约占 1-2%。镜下可见在典型的良性鳞状上皮背景中，出现巢状、片状浸润性生长的异型鳞状上皮细胞团，伴有角化珠形成及细胞间桥，核分裂象易见。为类癌，通常起源于囊壁内的胃肠道或呼吸道上皮，肿瘤细胞呈岛状、梁状排列，细胞形态一致，染色质细腻，免疫组化显示神经内

分泌标志物如 Syn、CgA 阳性。其他少见类型包括腺癌、肉瘤（如平滑肌肉瘤）及黑色素瘤等。病理诊断报告必须明确标注继发肿瘤的类型、分级、浸润深度及范围，因其直接决定临床分期与治疗策略，预后显著差于单纯的成熟畸胎瘤。

（三）特殊亚型：卵巢甲状腺肿与类癌的独立病理诊断要点

聚焦于单一胚层高度分化的特殊亚型，卵巢甲状腺肿与类癌具有独特的病理图谱与临床意义。卵巢甲状腺肿定义为畸胎瘤中甲状腺组织成分超过 50% 或完全由甲状腺组织构成。大体上可呈实性或囊实性，切面棕红色，胶质感明显。镜下与正常甲状腺组织或结节性甲状腺肿相似，由大小不一的滤泡构成，内衬单层立方上皮，腔内含嗜酸性胶质。关键诊断要点在于需排除甲状腺组织的非典型增生或恶变，后者极为罕见但确实存在，其诊断标准与原发性甲状腺癌相同。原发性卵巢类癌则多起源于畸胎瘤中的胃肠道或呼吸道上皮成分。

镜下主要分为岛状型和梁状型，岛状型细胞巢周边常有栅栏状排列，梁状型呈细长弯曲的带状或索条状结构。细胞形态温和，核染色质呈典型的“椒盐”样。此类肿瘤虽具低度恶性潜能，但多数呈惰性病程，病理诊断需结合免疫组化（神经内分泌标志物阳性）并与转移性类癌严格鉴别。

（四）成熟畸胎瘤的罕见成分与病理鉴别诊断核心

从鉴别诊断维度分析，成熟畸胎瘤中某些罕见成分或形态变异可能引发诊断困惑。例如，罕见的黑色素细胞成分、视网膜原基组织或神经胶质组织的广泛存在需与相应原发或转移性肿瘤区分。广泛存在的成熟神经胶质组织（卵巢胶质瘤病）可能被误认为转移性或原发神经外胚层肿瘤，但其细胞形态完全成熟，无异型性，且混杂其他胚层成分，可资鉴别。另一个重要问题是与未成熟畸胎瘤的界限划定，核心在于寻找未成熟的神经外胚层组织（如神经管样结构、细胞密度高且核分裂活跃的神经上皮菊形团）。成熟畸胎瘤中绝对不应出现此类成分。

此外，当囊壁破裂导致内容物溢出引发严重的肉芽肿性炎和纤维化时，可能掩盖原有结构，需多取材、仔细寻找残存的典型畸胎瘤成分，如角化物或毛干，以避免误诊。成熟畸胎瘤的病理诊断远非简单的“三胚层成熟组织”确认，其图谱涵盖从典型宏观形态到复杂的组织学构成，并需深入辨识甲状腺肿、类癌等特殊亚型及继发恶性转化等关键变异。精准的病理评估依赖于对各类成分分化成熟度的严格把握、对罕见形态的认知以及对继发病变的警觉，此为链接其良性本质与潜在临床风险、指导个体化临床管理的病理学基石。

二、未成熟畸胎瘤的组织学分级标准与图谱依据

（一）未成熟畸胎瘤分级系统的病理学基础与核心原则

未成熟畸胎瘤的组织学分级是评估其生物学行为、指导临床治疗及判断预后的核心病理学指标。该分级系统的构建，紧密依赖于对肿瘤内未成熟神经上皮成分的定量与定性分析。从组织发生学维度审视，未成熟畸胎瘤的本质在于包含源于三个胚层、且分化程度不等的组织，其中未成熟的神经外胚层组织（如神经管、神经上皮菊形团）是分级的关键靶点。其分级核心原则在于，通过系统评估这些未成熟成分在肿瘤组织中所占的比例，从而将肿瘤划分为不同的风险等级。

世界卫生组织（WHO）分类及 Norris 分级系统被广泛采纳，其共识在于：分级高低与未成熟神经组织的含量呈正相关，高级别肿瘤意味着更高的增殖活性与转移潜能。这一病理学基础的确立，使得显微镜下的形态学观察得以转化为具有明确临床意义的标准化诊断语言，为后续治疗策略的制定提供了不可替代的客观依据。聚焦于分级的具体形态学标准，病理医师需在全面取材的基础上，于显微镜下寻找典型的未成熟神经上皮结构。这些结构通常表现为细胞密集、核深染、排列成管状或菊形团的原始神经上皮，有时伴有核分裂象。分级过程实质上是对这些成分在整个肿瘤切片中进行半定量评估的过程。

需要强调的是，评估应排除那些类似未成熟组织的过度生长的成熟神经胶质组织，后者不具分级意义。此分级系统的严谨性，正体现在对“未成熟”这一形态学特征的精确界定与一致识别上，这要求诊断者具备扎实的神经病理学知识背景，并能准确区分模仿性病变，从而确保分级结果的可靠性与可重复性，为临床提供稳定的风险分层信息。

（二）基于图谱的各级别未成熟畸胎瘤形态学特征解析

就具体分级层面而言，未成熟畸胎瘤传统上被划分为三个级别，每一级别均有其对应的、可在病理图谱中明确展示的形态学图谱依据。一级未成熟畸胎瘤的特征在于，未成熟神经上皮组织仅局灶性存在，且在任意一张切片中其所占面积均少于一个低倍镜视野（通常指 4 倍物镜视野）。图谱中常表现为散在的、小簇状的神经管结构，镶嵌于大量成熟的胶质组织、上皮或间叶成分之中。此级别的肿瘤生物学行为相对惰性，预后良好，其图谱特征强化了“少量”未成熟成分的视觉标准。二级未成熟畸胎瘤的图谱依据显示，未成熟神经上皮组织的含量显著

增加，但在任意一张切片中，其比例通常不超过三个低倍镜视野。

显微镜下，可见到更多、更融合的未成熟神经上皮区域，可能形成片状或结节状，细胞异型性及核分裂活性较一级更为明显，但仍可见广泛的成熟组织背景。这一级别的图谱强调了未成熟成分的“中等量”聚集状态，是区分低级别与高级别肿瘤的关键形态学节点。三级未成熟畸胎瘤在图谱中呈现为未成熟神经上皮成分占绝对优势，在多数切片中呈弥漫性生长，常超过三个低倍镜视野的范围，甚至整个视野均为未成熟组织。原始神经外胚层成分丰富，可见大量神经管、菊形团及富于细胞的原始间叶组织，成熟成分稀少或难以寻觅。细胞异型性显著，核分裂象易见，有时伴有坏死。此级别的图谱直观揭示了肿瘤的高度未成熟性与侵袭性潜能，是与高级别临床风险直接对应的形态学表现。

（三）分级实践中的挑战、注意事项及与预后的临床病理联系

在分级实践过程中，病理诊断面临若干挑战与必须严格遵守的注意事项。首要挑战在于取材的充分性与代表性。未成熟成分在肿瘤内可能分布不均，因此广泛、充分的取材是避免低估分级的前提，通常要求对肿瘤进行最大限度的切片检查，尤其需针对实性、鱼肉样区域重点取材。需警惕某些模仿未成熟神经上皮的假象，例如，过度增生的成熟胶质组织可能呈现细胞密集的外观，但其细胞形态成熟、无异型性，不形成真正的神经管结构；此外，一些活跃增生的间叶组织也可能造成误判。因此，诊断必须严格依据明确的神经上皮分化证据。从临床病理联系维度分析，组织学分级与患者预后密切相关。

大量临床随访数据证实，一级未成熟畸胎瘤的预后极佳，单纯手术切除后复发风险极低；二级肿瘤的预后仍然较好，但存在一定的复发风险，尤其是当肿瘤破裂或分期较晚时；三级肿瘤则具有明确的恶性潜能，复发和转移风险显著增高，常需辅以术后化疗。对于儿童及青少年患者，即使为高级别未成熟畸胎瘤，其预后也常优于成人同类肿瘤，这提示年龄本身是一个独立的预后因素。此外，肿瘤分期、是否完整切除、血清 AFP 水平（提示可能存在卵黄囊瘤成分）等因素也与预后交互影响，病理分级需结合这些临床参数进行综合评估。

未成熟畸胎瘤的组织学分级是一个以未成熟神经上皮定量评估为核心的标准化病理学流程，其各级别的图谱依据为诊断提供了直观的形态学标尺。准确的分级依赖于充分的取材、对特征性结构的精确识别以及对模仿性病变的谨慎排除。该分级系统与患者的治疗方案选择及预后判断形成了紧密且证据确凿的临床病理

联系，是卵巢生殖细胞肿瘤诊疗体系中不可或缺的一环。

三、畸胎瘤恶变的病理特征与临床预后评估

（一）畸胎瘤恶变的组织病理学谱系与诊断标准

从组织发生学维度分析，畸胎瘤恶变指成熟性或未成熟性畸胎瘤中，某一胚层来源的体细胞成分发生恶性转化，形成明确的继发性恶性肿瘤。病理诊断的核心在于准确识别恶性成分的组织学类型及其与原发畸胎瘤的关联性。最常见的恶变形式为鳞状细胞癌，其通常起源于囊性成熟畸胎瘤内衬的鳞状上皮，镜下可见浸润性生长的鳞癌巢团，伴有角化珠形成及细胞异型性。为腺癌，可源于呼吸道上皮或胃肠道上皮，诊断需排除转移性可能。其他少见类型包括类癌、肉瘤（如平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤）以及恶性黑色素瘤等。

诊断恶变必须满足严格标准：肿瘤主体为畸胎瘤，恶性成分与畸胎瘤内良性组织存在移行或明确关联，并排除其他部位原发肿瘤转移至此。免疫组织化学染色在鉴别诊断中至关重要，例如鳞癌表达 p40、CK5/6，腺癌表达 CK7、CDX2 等，有助于明确恶性成分的谱系来源。就诊断实践层面而言，广泛而充分的组织取材是避免漏诊的关键。对于大体检查发现实性区、乳头状突起、坏死或出血区域的畸胎瘤，必须重点采样。镜下评估需系统观察所有胚层衍生成分，警惕任何区域的细胞异型性增高、异常核分裂象及浸润性生长模式。

未成熟畸胎瘤本身包含未分化的原始神经外胚层成分，需与真正的恶性转化（如继发性原始神经外胚层肿瘤）进行谨慎区分，后者通常表现为更具侵袭性的形态和更高的增殖指数。此外，病理报告应详尽描述恶变成分的类型、分级、范围（镜下灶性抑或广泛）以及是否侵犯包膜或脉管，这些信息构成后续临床预后评估的病理学基础。

（二）恶变畸胎瘤的临床病理联系与预后影响因素

聚焦于临床预后评估问题，畸胎瘤恶变的生物学行为及患者结局存在显著异质性，主要受一系列临床病理参数调控。首要影响因素是恶变成分的组织学类型与分级。例如，继发的鳞状细胞癌或腺癌若局限于囊内（即“原位癌”或微浸润）其预后显著优于具有明确包膜外浸润或广泛播散的病例。高级别肉瘤或神经内分泌癌等侵袭性强的类型，通常预示着快速进展和不良结局。恶变成分的范围与分期直接相关。国际妇产科联盟分期是评估预后的基石，肿瘤是否局限于卵巢、有

无腹膜种植、淋巴结或远处转移，是决定治疗策略和生存率的核心临床指标。

从治疗反应与分子特征层面分析，恶变畸胎瘤的预后还与其对化疗的敏感性及潜在的分子改变相关联。例如，某些继发性腺癌可能携带可靶向的分子变异。临床管理中，完整的手术切除（包括患侧附件切除、全面分期手术或肿瘤细胞减灭术）是治疗基石。术后是否需辅助化疗取决于恶变类型、分期及手术彻底性。与原发性卵巢上皮性癌相比，畸胎瘤恶变总体发生率低，但因其病理类型多样，缺乏统一的治疗指南，个体化治疗策略的制定极度依赖于精准的病理诊断和全面的风险评估。长期随访至关重要，监测内容包括肿瘤标志物（如 SCC-Ag 对于鳞癌）和影像学检查，以早期发现复发。

（三）病理评估在临床决策与预后分层中的整合应用

将病理特征整合入临床决策框架，是实现畸胎瘤恶变个体化精准管理的关键路径。病理报告所提供的详细信息，包括恶变的具体类型、组织学分级、浸润深度、切缘状态、脉管侵犯及淋巴结转移情况，共同构成了预后分层的多维矩阵。例如，一个局限于成熟囊性畸胎瘤囊壁内、高分化、无脉管侵犯的微小浸润性鳞癌，其复发风险极低，术后可能仅需观察。反之，一个包含未成熟畸胎瘤背景、并发高级别肉瘤成分且伴有腹膜播散的病例，则属于高危范畴，需采取积极的综合治疗。就多学科协作层面而言，病理医师与妇科肿瘤医师、影像科医师及肿瘤内科医师的密切沟通不可或缺。

术前影像学发现畸胎瘤内实性成分快速增大或出现强化，应警惕恶变可能，指导术中冰冻病理检查的针对性取材。术后病理的最终诊断直接决定辅助治疗方案制定与强度。此外，随着分子病理学的发展，对某些特定恶变成分（如继发性恶性黑色素瘤）进行 BRAF 等基因检测，可能为晚期或复发患者提供靶向治疗机会。因此，病理学不仅是诊断工具，更是连接肿瘤生物学行为与临床治疗结局的桥梁，其评估的深度与精度直接影响患者的生存质量与长期预后。畸胎瘤恶变是一个病理谱系复杂、临床预后多样的病变实体。

其精准诊断依赖于对畸胎瘤背景中恶性成分的系统识别与严格界定，而预后评估则是一个整合了组织学类型、疾病分期、分子特征及治疗反应的多因素分析过程。深入理解其病理特征与临床行为的联系，对于制定合理的治疗策略和实现准确的预后判断具有决定性意义。

第二节 无性细胞瘤、卵黄囊瘤与胚胎性癌的鉴别诊断

一、无性细胞瘤的病理形态、免疫表型与临床特征

（一）无性细胞瘤的经典病理形态学特征

从组织构型维度分析，无性细胞瘤呈现特征性的巢状、片状或条索状排列，肿瘤细胞被富含淋巴细胞的纤维间质所分隔，这种间质反应是重要的诊断线索。肿瘤细胞体积大且形态一致，胞质丰富、透亮或呈细颗粒状，富含糖原，PAS 染色呈阳性反应。细胞核位于中央，呈圆形或卵圆形，核膜清晰，染色质呈空泡状，可见一至多个明显的核仁。部分病例中可见合体滋养层巨细胞分化，表现为散在的多核巨细胞，其胞质嗜酸性增强，此形态特征与血清人绒毛膜促性腺激素水平升高相关，但并非诊断必需。

就生长方式层面而言，肿瘤通常边界清晰，但可呈浸润性生长，罕见情况下可出现出血、坏死或囊性变，这些继发性改变可能干扰对基础形态的识别。聚焦于细胞学细节，高倍镜下肿瘤细胞的单一性是其关键特征。核分裂象通常易见，但数量差异较大，不能作为良恶性判别的唯一标准。间质中的淋巴细胞浸润程度不一，有时可形成典型的淋巴滤泡，这种宿主免疫反应可能与相对良好的预后存在关联。少数病例可伴有肉芽肿性反应，需注意与感染性或其它肉芽肿性疾病相鉴别。肿瘤细胞的胞质透亮源于糖原含量丰富，在固定不佳的标本中，细胞可能收缩呈“铺路石”样外观，此现象在诊断中需予以考虑，避免误判。

（二）无性细胞瘤的免疫组织化学表型谱系

就免疫表型诊断层面而言，无性细胞瘤表达一系列特征性标志物，为鉴别诊断提供决定性依据。肿瘤细胞核呈高频率的 OCT3/4 (POU5F1) 强阳性，此标志物在原始生殖细胞中表达，是其最敏感且特异的指标之一。同时，细胞膜弥漫性强阳性表达 CD117 (c-KIT) 是另一核心特征，该表型与潜在的 KIT 基因突变相关，也为靶向治疗提供了理论基础。胎盘碱性磷酸酶 (PLAP) 亦常呈胞膜和 / 或胞质阳性，但其特异性相对较低，可在其它生殖细胞肿瘤中表达。从补充标志物维度分析，肿瘤细胞通常表达 SALL4 (一种生殖细胞标志物) 和 D2-40 (podoplanin)。细胞角蛋白 (CK) 常为阴性或仅呈局灶弱阳性，此点有助于与上皮性肿瘤及部分非无性细胞瘤类生殖细胞肿瘤 (如胚胎性癌) 相区分。

针对间质中的淋巴细胞,免疫组化可证实其为T淋巴细胞为主。若存在合体滋养层巨细胞,则其呈人绒毛膜促性腺激素(hCG)阳性,而周围的肿瘤细胞为阴性,此表型印证了其局部分化现象。该免疫表型谱系是区别于卵黄囊瘤、胚胎性癌等其它恶性生殖细胞肿瘤的基石。

(三) 无性细胞瘤的临床病理联系与生物学行为

从临床特征维度审视,无性细胞瘤好发于儿童、青少年及年轻女性,中位诊断年龄约为20岁。最常见的临床表现是腹部包块或腹胀,可伴有腹痛。肿瘤生长迅速,但因其对放疗和化疗高度敏感,总体预后极佳,五年生存率可达90%以上。就肿瘤发生部位而言,绝大多数为单侧性,仅约10%-15%的病例为双侧卵巢受累,此点在手术规划及生育功能保留策略中至关重要。血清学检查方面,乳酸脱氢酶(LDH)水平常显著升高,可作为有用的肿瘤标志物;若伴有合体滋养层巨细胞,则血清hCG水平可升高,但甲胎蛋白(AFP)水平通常正常。聚焦于治疗反应与预后因素,无性细胞瘤的生物学行为与其纯形态学构成密切相关。纯型无性细胞瘤预后最佳。

肿瘤分期是影响预后的最主要因素,局限于卵巢的I期患者治愈率接近100%。即使对于晚期或复发病例,以铂类为基础的化疗也显示出卓越疗效。从分子病理层面而言,部分病例存在KIT基因激活突变,这不仅解释了CD117的强表达,也提示了伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂作为潜在治疗选择的理论可能性。此外,肿瘤细胞高表达程序性死亡配体1(PD-L1)的发现,揭示了其免疫微环境特征,为探索免疫检查点抑制剂治疗提供了新方向。无性细胞瘤作为一种原始的恶性生殖细胞肿瘤,其诊断依赖于特征性的组织形态、富含淋巴细胞的间质以及OCT3/4、CD117等标志物构成的典型免疫表型。该肿瘤与特定年龄组密切相关,且尽管具有恶性潜能,但因对放化疗高度敏感而预后良好。精准的病理诊断是指导临床实施保留生育功能手术并选择有效辅助治疗方案的先决条件。

二、卵黄囊瘤的典型病理图谱与AFP相关性分析

(一) 卵黄囊瘤的典型组织学构型与病理图谱特征

从组织发生学维度分析,卵黄囊瘤是模拟原始卵黄囊分化方向的高度恶性生殖细胞肿瘤。其病理图谱的核心特征在于组织结构的极端多样性,这构成了诊断与鉴别诊断的形态学基石。典型构型包括网状微囊结构、内胚层窦样结构

（Schiller-Duval 小体）、实性细胞巢、腺样与腺泡样结构以及多泡性卵黄囊样结构等。其中，内胚层窦样结构被视为最具诊断特异性的特征，其表现为中央的纤维血管轴心被覆立方或柱状肿瘤细胞，外围以不规则腔隙，整体形态模拟胚胎期卵黄囊与母体血窦的关系。在病理图谱的呈现上，这些结构常以不同比例混合存在，且肿瘤细胞具有显著的异型性，核分裂象易见。

聚焦于细胞病理学层面，卵黄囊瘤的肿瘤细胞呈现双向分化的特点。一类细胞为原始的上皮样细胞，胞质稀少，核大深染；另一类则为胞质透明或嗜酸性的扁平、立方或鞋钉样细胞，常衬覆于各种腔隙表面。细胞外间质中常见嗜酸性、PAS 染色阳性的玻璃样小体，这是细胞内合成的甲胎蛋白（AFP）等物质在细胞外沉积的结果，是重要的镜下线索。免疫组织化学图谱显示，肿瘤细胞弥漫强阳性表达 AFP、Glypican-3、SALL4 及广谱细胞角蛋白（如 CK8/18）而 OCT3/4、CD30 等胚胎性癌标志物通常为阴性，这一免疫表型谱系是将其与无性细胞瘤、胚胎性癌进行精准区分的核心依据。

（二）血清与组织内 AFP 表达的病理生理学基础及其诊断价值

就生物标志物层面而言，甲胎蛋白（AFP）与卵黄囊瘤的相关性分析，必须深入其病理生理学起源。AFP 是由胎儿肝脏及卵黄囊细胞合成的一种糖蛋白，在生理情况下，胚胎发育早期卵黄囊是其主要来源。卵黄囊瘤作为向卵黄囊方向分化的肿瘤，其肿瘤细胞重新激活并维持了合成与分泌 AFP 的功能。这一生物学特性决定了患者血清 AFP 水平显著升高成为该肿瘤最具特征性的临床生化指标，其动态监测对于诊断、疗效评估及复发预警具有不可替代的作用。从诊断病理学实践角度分析，AFP 的表达具有双重定位价值。

在血清学层面，术前显著升高的 AFP 水平（常超过 1000ng/mL）是强烈提示卵黄囊瘤的重要临床证据，尤其在影像学发现卵巢实性或囊实性肿块相结合时。在组织病理学层面，通过免疫组织化学方法在肿瘤细胞胞质内明确检测到 AFP 表达，是确诊卵黄囊瘤的“金标准”之一。需要指出的是，AFP 的表达强度与肿瘤的分化程度及组织学亚型可能存在一定关联，例如，以肝样分化或内胚层窦结构为主的区域往往呈现更强的 AFP 免疫反应性。然而，约有 10%-20% 的病例可能呈现局灶性或弱阳性表达，因此必须结合 Glypican-3、SALL4 等其他标志物进行综合判读。

（三）基于病理图谱与 AFP 的鉴别诊断策略及临床病理联系

聚焦于鉴别诊断问题，将卵黄囊瘤的典型病理图谱与 AFP 表达特征置于“无性细胞瘤、卵黄囊瘤与胚胎性癌的鉴别诊断”框架下进行系统性对比，是避免误诊的关键。与无性细胞瘤相比，后者由单一、一致的大圆形细胞构成，胞质丰富透明，核仁显著，缺乏卵黄囊瘤复杂的腺样、网状或窦样结构，且免疫表型上表达 OCT3/4、D2-40 及 PLAP，而 AFP、Glypican-3 及 CK 通常为阴性，血清 AFP 亦无升高。相较于胚胎性癌，两者虽同属高度恶性生殖细胞肿瘤，且均可表达 SALL4，但胚胎性癌的组织学图谱表现为更原始的、呈片状或腺样排列的上皮样细胞，细胞异型性更为突出，常见大量凋亡及坏死，缺乏典型的 Schiller-Duval 小体等卵黄囊分化结构。

其免疫表型特征为 OCT3/4 和 CD30（膜阳性）强阳性，而 AFP 通常为阴性或仅极个别细胞阳性。因此，病理诊断需整合形态学图谱、免疫组化标志物谱（AFP+/Glypican-3+/OCT3-4-/CD30-）及血清 AFP 水平，形成多维度的证据链。从临床病理联系维度总结，卵黄囊瘤的病理诊断并非孤立地依赖于显微镜下的形态学图谱，而是与血清 AFP 这一重要的生物学标志物紧密关联、相互印证的系统性过程。典型的组织学构型是诊断的形态学基础，而 AFP 在血清及组织中的特异性表达则为诊断提供了关键的生物学佐证。这种形态 - 功能相结合的诊断模式，不仅确保了诊断的准确性，也为临床制定以铂类为基础的联合化疗方案及监测疗效提供了坚实的依据，深刻体现了病理学在连接肿瘤生物学行为与临床诊疗决策中的桥梁作用。

三、胚胎性癌的形态学特点与免疫组化鉴别要点

（一）胚胎性癌的经典组织学形态与结构特征

从组织发生学维度分析，胚胎性癌作为原始生殖细胞向胚体方向分化的恶性肿瘤，其形态学核心特征在于模拟早期胚胎的未分化上皮成分。肿瘤细胞通常排列成实性片巢状、腺样或乳头状结构，这三种基本构型常以不同比例混杂存在。实性区域由大片原始未分化上皮细胞构成，细胞边界模糊，呈合体样生长；腺样结构则呈现不规则、裂隙状或原始卵黄囊样腔隙，内衬细胞具有显著异型性；乳头状结构虽相对少见，但其轴心常为疏松的原始间叶组织，表面被覆多层恶性上皮细胞。

就细胞学层面而言，肿瘤细胞体积大且多形性显著，胞质丰富、嗜双色性或透亮，核大而不规则，核膜粗糙，染色质呈空泡状或凝集状，一个或多个突出的嗜酸性核仁是其典型标志。核分裂象极为活跃，病理性核分裂易见。肿瘤内常出现特征性的“胚胎样小体”，即由胚胎性癌细胞围绕形成的类似早期胚盘结构的细胞团，此结构虽非诊断必需，但具有高度提示意义。肿瘤间质成分复杂，可包含原始黏液样间质或梭形细胞成分，常伴有广泛出血坏死，这些继发性改变有时可能会掩盖肿瘤的主体结构，需在多切片观察中辨识典型区域。聚焦于结构异质性问题，胚胎性癌的形态谱系并非单一。

部分病例可显示显著的合体滋养层细胞分化，表现为散在或簇状的多核巨细胞，胞质嗜酸性增强，常与出血灶密切相关，此种形态学表现易与绒毛膜癌成分混淆，需通过免疫组化加以甄别。另一些病例则可能呈现类似卵黄囊瘤的网状结构或嗜碱性黏液样基质，但缺乏典型的 S-D 小体或透明小体。此外，胚胎性癌与畸胎瘤成分共存的现象亦不少见，尤其在混合性生殖细胞肿瘤中，识别出原始的、未分化的胚胎性癌区域是避免将其误判为成熟或未成熟畸胎瘤中神经上皮成分的关键。这种形态多样性要求病理医师在诊断时需广泛取材，全面评估肿瘤的组织构型谱系，尤其注意寻找最具代表性的原始上皮样区域。

（二）胚胎性癌的关键免疫组化标记谱系及其鉴别诊断价值

就免疫表型层面而言，胚胎性癌表达一系列与多能性及原始上皮分化相关的标记物，其组合模式对于同其他生殖细胞肿瘤，特别是无性细胞瘤和卵黄囊瘤的鉴别具有决定性意义。核心标记物 OCT3/4（POUSF1）与 NANOG 的细胞核强阳性表达是胚胎性癌最特异且敏感的指标，二者均与维持胚胎干细胞多能性相关，在绝大多数病例中呈弥漫阳性。相比之下，CD30（Ki-1 抗原）的细胞膜和高尔基区点状阳性是另一极具特征的表达模式，其阳性率虽略低于 OCT3/4，但特异性较高，尤其在区分形态不典型的胚胎性癌与低分化癌或淋巴瘤时至关重要。细胞角蛋白（如 CK8/18、AE1/AE3）亦常呈阳性，通常为胞质弥漫着色，证实其上皮属性。

从鉴别诊断维度深入分析，此免疫标记谱系是区分胚胎性癌与无性细胞瘤、卵黄囊瘤的核心依据。无性细胞瘤同样表达 OCT3/4 和 NANOG，但几乎不表达 CD30 与细胞角蛋白，而恒定表达 c-KIT（CD117）与 D2-40（podoplanin）此表型与胚胎性癌形成鲜明对比。卵黄囊瘤则呈完全不同的谱系：其阴性表达

OCT3/4、NANOG 及 CD30，而特征性表达甲胎蛋白（AFP）、Glypican-3 以及 SALL4（虽 SALL4 在多种生殖细胞肿瘤中阳性，但在卵黄囊瘤中常与 AFP/GPC3 共表达）。此外，胚胎性癌中常出现的合体滋养层样细胞会表达人绒毛膜促性腺激素（hCG）与人类胎盘催乳素（HPL）而细胞滋养层细胞标记物如 p63 则为阴性，借此可与绒毛膜癌区分。在混合性生殖细胞肿瘤中，免疫组化可清晰勾勒出不同成分的界限，例如 OCT3/4+/CD30+ 的胚胎性癌区域与 AFP+ 的卵黄囊瘤区域相邻存在。

（三）胚胎性癌的鉴别诊断实践与陷阱规避

聚焦于临床病理联系中的诊断实践，胚胎性癌的鉴别诊断需构建一个层次分明的分析框架。首要步骤是基于 HE 形态识别出原始未分化上皮性肿瘤，并怀疑生殖细胞来源。随后，免疫组化第一线组合（OCT3/4、CD30、SALL4、CK）的应用可快速确认胚胎性癌并排除大部分非生殖细胞来源的未分化癌或肉瘤。在确定为生殖细胞肿瘤后，第二线鉴别则需借助更特异的标记物谱：利用 CD30 阳性、c-KIT 阴性以区别于无性细胞瘤；利用 OCT3/4 阳性、AFP 阴性以区别于卵黄囊瘤；利用 hCG 仅局限于散在合体滋养层样细胞、缺乏双相分化的特征以区别于绒毛膜癌。就陷阱规避层面而言，需特别注意若干特殊情况。

其一，少数胚胎性癌可因固定不佳或退变导致 CD30 表达减弱甚至缺失，此时应依赖 OCT3/4 的强核阳性，并结合 SALL4 的广泛核阳性及 CK 阳性来支持诊断。其二，胚胎性癌可发生体细胞型恶性转化，如转化为肉瘤或癌，此时转化区域可能丢失原始生殖细胞标记（如 OCT3/4）而获得相应的分化标记，充分取材寻找经典的胚胎性癌区域是正确诊断的前提。其三，在含有合体滋养层样细胞的胚胎性癌中，血清或肿瘤局部 hCG 水平可能升高，不应仅凭此单项指标误诊为绒毛膜癌，必须结合整体形态与免疫表型（缺乏细胞滋养层成分）进行综合判断。

其四，发生于性腺外的胚胎性癌，其形态与免疫表型与卵巢原发者一致，但诊断时需排除转移性未分化癌的可能，临床影像学信息与生殖细胞标记物的全面应用至关重要。胚胎性癌的诊断依赖于其特征性实性、腺样、乳头状混杂结构及原始大细胞学形态的识别，并通过 OCT3/4、NANOG、CD30 及 CK 的典型免疫表型组合予以证实。在鉴别诊断体系中，该谱系能有效将其与无性细胞瘤、卵黄囊瘤及其他 mimics 区分，而警惕免疫表型变异及肿瘤异质性则是避免诊断失误的关键环节。

四、三种肿瘤的临床病理差异与鉴别诊断策略

（一）从组织形态学维度剖析三种肿瘤的病理构型差异

无性细胞瘤、卵黄囊瘤与胚胎性癌在组织形态学上呈现截然不同的构型特征，这是进行初步病理鉴别诊断的首要依据。无性细胞瘤的典型构型表现为由单一、一致的原始生殖细胞构成，细胞体积大、胞质丰富透亮、核仁显著，常呈巢状或片状排列，间质中常见淋巴细胞浸润并可能形成肉芽肿结构。这种相对“单纯”的形态学表现，与卵黄囊瘤和胚胎性癌的复杂多样性形成鲜明对比。聚焦于卵黄囊瘤，其核心特征在于重现胚胎期卵黄囊的分化结构，镜下可见网状、微囊状、内胚层窦样（Schiller-Duval 小体）及嗜酸性透明小球等多种形态混合存在，这种多形性结构是其诊断的关键线索。

胚胎性癌的组织学构型则更为原始且具有上皮样特征，肿瘤细胞呈实性片状、腺样或乳头状排列，细胞异型性极为显著，核分裂象多见，常见合体滋养层样巨细胞混杂其中。从细胞学细节层面分析，无性细胞瘤的细胞核相对规则，而胚胎性癌的细胞核则表现出极度的多形性、深染及核膜不规则。卵黄囊瘤虽具多形性，但其特异性结构（如 S-D 小体）和细胞外基底膜样物质（透明小球）的存在，为鉴别提供了明确指向。因此，深入掌握这三种肿瘤各自独特且相对稳定的组织构型谱系，是构建准确鉴别诊断框架的形态学基石。

（二）就免疫表型标记物层面阐述特异性诊断标志物的应用价值

免疫组织化学标记在鉴别无性细胞瘤、卵黄囊瘤与胚胎性癌中扮演着决定性角色，其应用价值在于能够揭示肿瘤细胞的分化方向，从而弥补形态学重叠带来的诊断困境。无性细胞瘤的免疫表型具有特征性，肿瘤细胞恒定表达原始生殖细胞标志物 OCT3/4、SALL4 及 PLAP，同时常表达 c-KIT（CD117）而 CK 呈点状或弱阳性，AFP 与 hCG 均为阴性。这一标记谱系清晰地将其与另外两种肿瘤区分开来。卵黄囊瘤的免疫表型则以表达甲胎蛋白（AFP）和 Glypican-3 为核心特征，SALL4 也为阳性，但 OCT3/4 通常为阴性，这与它向卵黄囊分化的特性相符。此外，CK 和 α 1-抗胰蛋白酶也常呈阳性表达。胚胎性癌的免疫表型则兼具原始性与向胚体分化的潜能，它强阳性表达 OCT3/4、SALL4 及 CD30（膜阳性）CK 呈弥漫强阳性。

CD30 的阳性表达对于区分胚胎性癌与无性细胞瘤尤为重要，因为后者

CD30 为阴性。同时, 胚胎性癌可局灶性表达 AFP 或 hCG, 提示其存在向卵黄囊或滋养细胞分化的倾向, 但这种表达通常是局灶且不占优势的。从诊断策略层面而言, 联合应用上述标志物 (如 OCT3/4、SALL4、CD30、AFP、Glypican-3) 组成一个小的抗体套餐, 能够高效、特异性地对三者进行鉴别。例如, OCT3/4+/CD30+ 支持胚胎性癌, OCT3/4+/CD117+ 支持无性细胞瘤, 而 AFP+/Glypican-3+/OCT3/4- 则强烈指向卵黄囊瘤。

(三) 聚焦临床病理联系与生物学行为差异指导个体化诊疗策略

三种肿瘤的临床病理差异不仅限于显微镜下, 更深刻体现在患者的临床表现、血清学标志物、预后及治疗策略上, 这些联系是病理诊断必须整合的关键信息。从发病年龄与临床表现分析, 无性细胞瘤好发于青少年及年轻女性, 常表现为单纯的卵巢肿块, 血清 LDH 可能升高, 但 AFP 和 hCG 通常正常。卵黄囊瘤是儿童和年轻女性中最常见的恶性生殖细胞肿瘤, 血清 AFP 水平显著升高是其极具特征的临床关联, 为诊断和疗效监测提供了重要血清学依据。胚胎性癌相对罕见, 患者血清中既可能检测到 AFP 升高, 也可能因含有合体滋养层细胞成分而出现 hCG 水平升高。就生物学行为与治疗策略层面而言, 三者差异显著。

无性细胞瘤对放射治疗极为敏感, 化疗效果亦佳, 预后在三种肿瘤中最好。卵黄囊瘤恶性度高、生长迅速、早期即可发生转移, 但对以铂类为基础的联合化疗反应敏感, 血清 AFP 是监测病情变化的可靠指标。胚胎性癌同样具有高度侵袭性, 其治疗也主要依靠根治性手术联合积极化疗。病理诊断的精确性直接关系到临床治疗方案的制定: 将卵黄囊瘤误诊为无性细胞瘤可能导致化疗强度不足, 而将含有合体滋养层细胞的胚胎性癌误判为绒癌则会引发完全不同的治疗路径。

因此, 病理诊断必须将形态、免疫表型与临床血清学指标 (AFP、hCG、LDH) 进行系统性关联, 形成一份整合性报告, 从而为临床提供精准的肿瘤分类、预后评估及个体化治疗靶点。无性细胞瘤、卵黄囊瘤与胚胎性癌的鉴别诊断是一项整合形态学精细观察、特异性免疫组化标记谱系解析以及临床 - 血清学信息关联的系统性工作。唯有通过这种多维度、分层次的诊断策略, 才能实现精准分类, 为临床制定最有效的个体化治疗方案奠定坚实的病理学基础。

第三节 颗粒细胞瘤与支持-间质细胞瘤的病理特征

一、颗粒细胞瘤（成人型/幼年型）的病理图谱与激素特征

（一）成人型颗粒细胞瘤的病理形态学图谱与诊断要点

从宏观病理维度分析，成人型颗粒细胞瘤通常表现为单侧卵巢的实性或囊实性肿块，切面呈灰黄色或灰白色，常伴有出血及囊性变区域。肿瘤体积差异显著，直径范围可从数厘米至超过二十厘米不等。囊性区域可能内含血性液体，这一特征与肿瘤的内分泌活性及继发性改变密切相关。大体标本的细致检查对于评估肿瘤的边界及有无包膜侵犯具有初步提示价值，但确诊仍需依赖显微镜下的特征性表现。聚焦于组织病理学层面，成人型颗粒细胞瘤的经典构型包括微滤泡型、巨滤泡型、梁索型、岛状型及弥漫型等。

其中，微滤泡型因含有特征性的 Call-Exner 小体而具有重要诊断意义，这些小体表现为由颗粒细胞环绕的嗜酸性物质腔隙，其内可含有浓缩的细胞核碎片或玻璃样物质。肿瘤细胞通常呈圆形或多角形，胞质稀少且边界不清，核呈圆形或卵圆形，常见典型的核沟，即所谓“咖啡豆样”核，核分裂象通常稀少。细胞的异型性一般较轻，但少数病例可呈现明显的核异型，这并不一定与恶性行为直接对应，却提示需要更谨慎的临床评估。

（二）幼年型颗粒细胞瘤的病理图谱鉴别与临床关联

就形态学鉴别层面而言，幼年型颗粒细胞瘤与成人型存在显著差异，其诊断要点在于识别独特的组织学构象。肿瘤通常以实性结节或弥漫片状生长为主，混合大小不一的滤泡结构，这些滤泡腔隙多呈不规则形，腔内含嗜酸性或嗜碱性黏液样物质，极少出现典型的 Call-Exner 小体。肿瘤细胞具有丰富的嗜酸性或空泡状胞质，细胞核深染且缺乏成人型中常见的纵行核沟，核分裂象通常较为活跃，这一特点易与高级别恶性肿瘤混淆，需结合临床背景进行区分。从临床病理联系角度深入探讨，幼年型颗粒细胞瘤绝大多数发生于青春期前少女和年轻女性，其病理特征与特定的内分泌临床表现紧密关联。

肿瘤产生雌激素的能力常导致患儿出现性早熟症状，如乳房发育、阴道出血等。病理诊断中观察到黄素化细胞灶的出现，进一步印证了其激素活性。与成人型相比，幼年型在生物学行为上更具侵袭性潜能，尽管多数病例仍属临床 I 期且

预后良好，但其复发风险，尤其是在诊断后最初三年内，要求病理报告必须精确描述肿瘤的破裂状态、切缘情况及有无淋巴血管侵犯，这些要素是指导术后管理和预后判断的关键病理参数。

（三）颗粒细胞瘤的激素特征及其病理生理基础

聚焦于内分泌功能维度，颗粒细胞瘤作为功能性性索-间质肿瘤的典型代表，其激素分泌特征构成了临床与病理联系的桥梁。无论是成人型还是幼年型，肿瘤细胞均具备合成与分泌雌激素（主要为雌二醇）的病理生理能力。这一功能的形态学基础在于肿瘤细胞保留了颗粒细胞分化的特性，能够表达抑制素、钙视网膜蛋白等标志物。过量的雌激素持续刺激子宫内膜，可导致子宫内膜增生甚至子宫内膜样腺癌，因此在病理诊断颗粒细胞瘤的同时，评估子宫内膜状态成为不可或缺的临床病理环节。就分子病理机制层面分析，颗粒细胞瘤的激素活性与特定的分子事件密切相关。

绝大多数成人型颗粒细胞瘤可检测到 FOXL2 基因 c.402C>G (C134W) 体细胞点突变，该突变导致转录因子功能异常，被认为是驱动肿瘤发生并影响其激素分泌谱系的关键分子事件。幼年型颗粒细胞瘤则通常不伴有此突变，其分子通路可能涉及 AKT1、GNAS 等基因的改变。这些分子特征的差异不仅为两类肿瘤的鉴别提供了辅助依据，也从更深层次解释了其不同的病理形态、临床行为及激素输出模式，体现了分子病理学在传统形态学诊断基础上的深化与补充。颗粒细胞瘤的病理图谱精确描绘了其形态学谱系，而对其激素特征的深入解析则将镜下所见与临床内分泌紊乱、并发症风险及潜在分子机制有机串联，构成了该肿瘤诊断与管理的完整知识框架。

二、支持-间质细胞瘤的组织学形态与分级标准

（一）支持-间质细胞瘤的组织学形态谱系与细胞学特征

从组织形态学维度分析，支持-间质细胞瘤呈现为一种双向分化的肿瘤性增生，其核心特征在于重现了胚胎期睾丸组织的分化轨迹。肿瘤由比例不同的支持细胞成分和间质细胞成分构成，二者以不同形式组合，形成了从高分化到低分化的连续谱系。高分化肿瘤中，支持细胞成分通常形成界限清晰的实性或空心小管结构，管腔内偶见嗜酸性分泌物，其细胞核呈卵圆形至梭形，染色质细腻，核沟不明显，胞质淡染。这些管状结构被富含莱迪格样间质细胞的纤维性间质所分隔，

间质细胞体积较大，胞质丰富嗜酸性，常含有脂褐素颗粒，核圆形居中，可见显著核仁。

就细胞学层面而言，支持细胞与间质细胞的形态学辨识是诊断的基础。支持细胞在光镜下通常表现为一致性较好的上皮样细胞，其排列方式具有诊断指向性。而在中低分化区域，支持细胞可排列成条索状、巢状或弥漫片状，细胞异型性随之增加。间质细胞成分则作为激素活性的主要来源，其胞质内脂质空泡与 Reinke 结晶的存在虽具特征性，但并非在所有病例中均能观察到。部分肿瘤中可出现异源性成分，如胃肠型黏液上皮或软骨组织，这通常与特定的临床病理亚型相关联，并可能影响生物学行为的评估。

（二）基于组织架构与细胞异型性的病理分级标准

聚焦于病理分级问题，当前普遍采纳的是基于肿瘤组织架构分化程度与细胞异型性的三级分级系统，该标准与患者的预后存在明确相关性。高分化支持-间质细胞瘤（即 Sertoli-Leydig cell tumor, well differentiated）的诊断要点在于其高度有序的组织结构。肿瘤几乎完全由形态良好的支持细胞小管和成簇的间质细胞构成，细胞异型性轻微至中度，核分裂象罕见（通常 $<5/10\text{HPF}$ ）。此类肿瘤的生物行为多为良性或交界性，局部复发风险极低。中分化支持-间质细胞瘤构成了最常见的亚型，其分级依据在于原始间叶样间质与上皮成分的混合程度及细胞异型性。组织学上表现为支持细胞形成的界限不清的条索、巢团散在于富于细胞的原始间叶性间质中。

支持细胞可保留部分小管形成倾向，但结构明显紊乱。细胞异型性从中度至显著不等，核分裂象活跃度增加（通常 $5-15/10\text{HPF}$ 或更高）。间质细胞簇可散在分布，但可能被丰富的梭形细胞间质所掩盖。此级别的肿瘤已具备明确的恶性潜能，可出现局部浸润甚至远处转移。低分化支持-间质细胞瘤的诊断核心在于显著的肉瘤样形态。在此级别中，支持细胞的上皮样特征几乎完全丧失，肿瘤主要由高度异型的梭形细胞构成，呈肉瘤样生长模式，仅能通过局灶性残存的微小管状结构或免疫组化表达支持细胞标志物（如抑制素、钙视网膜蛋白）来提示其谱系来源。细胞异型性显著，核分裂象极易见（常 $>15/10\text{HPF}$ ）并可见病理性核分裂象。

此型肿瘤侵袭性最强，复发与转移风险显著增高。分级过程需全面评估肿瘤不同区域，以最高级别区域为准进行最终分级。支持-间质细胞瘤的组织学形态

呈现从有序管状结构到肉瘤样生长的连续谱系，其病理分级严格依赖于对组织架构分化程度与细胞异型性的综合评估。这一分级体系不仅是形态学描述的框架，更是预测肿瘤生物学行为、指导临床治疗决策的关键病理学依据。

三、两种肿瘤的免疫组化标志物与分子特征

（一）颗粒细胞瘤的免疫组化标志物谱系与分子遗传学特征

从免疫表型维度分析，颗粒细胞瘤表达一系列特征性标志物，其中抑制素 α （inhibin- α ）、钙视网膜蛋白（calretinin）与类固醇生成因子-1（SF-1）构成其核心诊断组合。抑制素 α 作为糖蛋白激素，在超过 95% 的成人型颗粒细胞瘤中呈强阳性表达，其染色定位于肿瘤细胞胞质，是鉴别颗粒细胞瘤与形态相似的上皮性肿瘤（如子宫内膜样癌）的关键依据。钙视网膜蛋白作为钙结合蛋白，其表达范围较抑制素更广，敏感性高但特异性相对较低，常与抑制素联合应用以提高诊断准确性。SF-1 作为核转录因子，在性索-间质分化中起调控作用，其核阳性表达进一步支持肿瘤的性索起源。

此外，CD99、波形蛋白（vimentin）常呈阳性，而上皮膜抗原（EMA）与细胞角蛋白（CK）通常为阴性或局灶弱阳性，这一“阳性谱”与“阴性谱”的结合，为病理医师在复杂病例中确立诊断提供了坚实的免疫组化证据基础。聚焦分子遗传学层面，成人型颗粒细胞瘤最显著的分子特征是 FOXL2 基因 c.402C>G（p.C134W）点突变的存在。该突变导致 FOXL2 蛋白第 134 位半胱氨酸被色氨酸取代，影响其转录调控功能，在超过 95% 的成人型病例中可被检出，已成为该肿瘤的分子诊断金标准。这一突变与肿瘤的发生发展密切相关，可能通过扰乱颗粒细胞正常分化与凋亡途径驱动肿瘤形成。

相比之下，幼年型颗粒细胞瘤通常不携带 FOXL2 突变，而更常涉及 AKT1、GNAS 等信号通路基因的激活突变，提示其与成人型具有不同的发病机制。此外，端粒酶逆转录酶（TERT）启动子突变在少数复发性或侵袭性成人型颗粒细胞瘤中被发现，可能与肿瘤进展相关。这些分子特征的阐明，不仅深化了对颗粒细胞瘤生物学行为的理解，也为未来潜在的靶向治疗提供了理论线索。

（二）支持-间质细胞瘤的免疫组化表达模式与分子病理学进展

就免疫组化标志物表达模式而言，支持-间质细胞瘤的免疫表型反映了其双向分化的特点。支持细胞成分通常表达抑制素 α 、SF-1、钙视网膜蛋白以及类

固醇激素合成相关酶（如细胞色素 P450c17）这与颗粒细胞瘤有重叠，但支持细胞往往还表达广谱细胞角蛋白（如 CKpan）且 EMA 多为阴性。间质细胞（Leydig 细胞）成分则强阳性表达抑制素 α 、钙视网膜蛋白、Melan-A（A103）以及类固醇激素合成酶，其中 Melan-A 在鉴别间质细胞与其它梭形细胞或上皮成分时具有重要价值。 β -连环蛋白（ β -catenin）在部分肿瘤的细胞核/胞质中异常积累，这与 Wnt/ β -catenin 信号通路激活有关。

这种免疫表型的组合，特别是支持细胞与间质细胞成分各自标志物的共表达与定位差异，有助于在形态学不典型时确认诊断，并评估肿瘤的分化程度。从分子病理学进展角度探讨，支持-间质细胞瘤的分子特征研究虽不及颗粒细胞瘤深入，但已取得关键发现。最具特征性的改变是 CTNNB1 基因（编码 β -连环蛋白）的激活突变，该突变导致 β -catenin 蛋白稳定性增加，使其在细胞核内异常聚集并激活下游靶基因转录。这一突变在支持-间质细胞瘤中检出率较高，尤其常见于分化较好的亚型，是区别于其它卵巢间质肿瘤的重要分子标志。

此外，涉及 DICER1 基因的胚系或体细胞突变在部分病例，特别是伴有 Sertoli-Leydig 细胞瘤成分的病例中被报道，提示其可能与特定的遗传易感综合征相关。FOXL2 突变在此类肿瘤中通常缺如，这构成了其与颗粒细胞瘤在分子层面的主要鉴别点。对肿瘤全基因组或外显子组的初步分析还揭示了其它潜在驱动基因的异常，但尚需大样本验证。这些分子特征的揭示，正逐步勾勒出支持-间质细胞瘤独特的发病机制图谱。颗粒细胞瘤与支持-间质细胞瘤虽同属性索-间质肿瘤，但其免疫组化标志物谱系与分子遗传学特征存在系统性差异。前者以 FOXL2 突变为核心分子事件，后者则与 Wnt/ β -catenin 通路异常激活密切相关；免疫表型上既有重叠又各具侧重。这些差异为两者的精准病理诊断与鉴别提供了不可或缺的客观依据，并为其生物学行为的异质性提供了分子层面的解释。

第四节 生殖细胞与性索－间质肿瘤的临床病理联系

一、生殖细胞肿瘤的发病年龄分布与临床表现特点

（一）生殖细胞肿瘤的发病年龄分布特征及其生物学基础

从流行病学维度分析,卵巢生殖细胞肿瘤呈现出显著的年龄依赖性分布特征。此类肿瘤绝大多数发生于儿童及年轻女性群体,其中约 60% 的病例诊断年龄小于 20 岁,超过 90% 的病例年龄在 30 岁以下。这一年龄分布特点与肿瘤的细胞起源密切相关,生殖细胞肿瘤被认为起源于胚胎发育过程中迁移至性腺的原始生殖细胞,其发病高峰与生殖细胞的活跃增殖期相吻合。就具体亚型而言,不同肿瘤的年龄分布亦存在差异:无性细胞瘤好发于 10-30 岁;卵黄囊瘤和胚胎性癌多见于儿童和青少年;未成熟性畸胎瘤则常见于年轻女性,平均诊断年龄约为 18 岁。

相比之下,成熟性囊性畸胎瘤(皮样囊肿)虽可见于任何年龄,但其在育龄期女性中更为常见,且多为良性病程。这种年龄分布的差异,深刻反映了各类生殖细胞肿瘤在细胞分化潜能、增殖动力学以及遗传不稳定性等方面的内在生物学异质性。聚焦于高龄女性发病的罕见性,必须警惕其潜在的诊断陷阱与临床意义。尽管生殖细胞肿瘤在绝经后女性中极为罕见,约占所有病例的不足 3%,但一旦发生,其临床行为可能更具侵袭性,或需与更常见的上皮性肿瘤进行鉴别。

此类病例常与体细胞型恶变相关,例如成熟性畸胎瘤恶变为鳞状细胞癌或腺癌,其发病机制涉及长期存在的良性肿瘤内特定细胞克隆获得额外的遗传学异常。因此,对于任何年龄段的卵巢肿瘤,病理诊断均需结合形态学、免疫组化标记物(如 OCT4、SALL4、AFP、Glypican-3)进行精确分类,年龄是重要的参考因素,但并非绝对诊断依据。深入理解年龄分布背后的生物学逻辑,是构建精准诊断框架和个体化治疗策略的基石。

（二）生殖细胞肿瘤的临床表现谱系及其与病理类型的关联

就临床表现层面而言,卵巢生殖细胞肿瘤的症状与体征呈现多样化谱系,其特点与肿瘤的病理类型、生长速度、大小、有无扭转或破裂以及内分泌活性密切相关。多数患者因盆腔或腹部包块、腹胀、腹痛就诊,急性腹痛常提示肿瘤蒂扭转或包膜破裂,这在中等大小、重心偏于一侧的实性或囊实性肿瘤(如未成熟畸胎瘤、无性细胞瘤)中更为常见。从内分泌维度审视,部分非畸胎瘤类生殖细胞

肿瘤可产生激素,引起特异性症状:例如,部分卵黄囊瘤可分泌甲胎蛋白(AFP)胚胎性癌可产生人绒毛膜促性腺激素(hCG)导致青春期前患者出现性早熟,或育龄期患者出现月经紊乱、妊娠试验假阳性等表现。

深入分析临床表现与病理亚型的联系,可见其具有一定的对应规律。无性细胞瘤常表现为单侧、实性、质韧的包块,生长相对缓慢,早期症状不典型;而卵黄囊瘤则通常生长迅速,易早期发生腹腔播散,常伴有血清AFP显著升高,腹水也较为常见。未成熟畸胎瘤临床表现取决于其不成熟成分的比例(病理分级)高级别者生长快、易复发和转移。成熟性囊性畸胎瘤作为最常见类型,多因缓慢增大的包块、偶发的蒂扭转或影像学偶然发现而就诊,其内含油脂、毛发等成分的特征也为诊断提供了线索。此外,罕见的单胚层畸胎瘤(如卵巢甲状腺肿)可因产生甲状腺激素引发甲亢症状。

因此,临床医生需将患者的年龄、症状、体征、血清肿瘤标志物(AFP, hCG, LDH)与影像学发现进行整合分析,为病理诊断提供关键的临床背景信息,而病理诊断则最终确认肿瘤性质,解释临床表现,并指导临床分期与治疗。生殖细胞肿瘤的发病年龄分布具有鲜明的生物学时代特征,其临床表现则是肿瘤病理本质在机体层面的直接映射。精确掌握年龄与症状的规律性联系,是实现临床与病理高效对话、避免误诊漏诊、并最终实施规范化个体治疗的关键前置环节。

二、性索-间质肿瘤的激素相关症状与临床诊断线索

(一) 性索-间质肿瘤的内分泌功能谱系与临床表现的病理生理学基础

从内分泌病理学维度分析,卵巢性索-间质肿瘤的激素相关症状根植于其细胞起源与异常分化所导致的功能性内分泌活动。此类肿瘤起源于胚胎期的性索及原始间质,保留了向颗粒细胞、卵泡膜细胞、支持细胞或间质细胞分化的潜能,从而具备合成与分泌甾体激素的异常能力。颗粒细胞瘤和卵泡膜细胞瘤通常表现为雌激素活性过高,其病理生理基础在于肿瘤性颗粒细胞能够将卵泡膜细胞产生的雄烯二酮芳香化为雌激素,导致外周血与局部微环境中雌激素水平持续升高。反之,支持-间质细胞瘤则常呈现雄激素分泌亢进,源于肿瘤性支持细胞或间质细胞过度产生睾酮等雄激素。

这种功能谱系的差异,直接塑造了患者迥异的临床内分泌综合征表现,为临床诊断提供了首要的生物学线索。肿瘤的激素分泌模式并非绝对单一,部分肿瘤

可呈现混合性内分泌功能或功能静止状态，这增加了临床评估的复杂性，需结合详细的病理形态学与免疫组化标记进行综合判断。就激素分泌的时空动态层面而言，肿瘤的体积、细胞构成比例及分化程度深刻影响临床症状的强度与出现时机。功能性肿瘤在较小时期即可通过分泌的激素引起显著的全身性内分泌紊乱，而临床症状的出现往往早于影像学可明确检出的占位效应。

例如，成人型颗粒细胞瘤引起的异常子宫出血或绝经后出血，可能在其影像学表现仍不典型时即已出现。因此，对于出现原因不明的性激素相关症状的患者，即使盆腔检查或初期影像学未见明确肿块，亦需将卵巢性索-间质肿瘤纳入鉴别诊断范畴，并进行针对性的激素水平检测与密切随访。肿瘤的内分泌活性与其恶性潜能并无直接线性关系，但持续的内激素刺激本身（如长期无对抗的雌激素暴露）可能成为诱发子宫内膜增生甚至癌变的独立风险因素，这构成了此类肿瘤临床管理中必须关注的继发性病理联系。

（二）雌激素相关症状作为颗粒-卵泡膜细胞肿瘤诊断的核心临床线索

聚焦于雌激素活性肿瘤的临床诊断线索，颗粒细胞瘤与卵泡膜细胞瘤所引发的症状构成了极具指向性的诊断前哨。在育龄期女性，临床常表现为月经紊乱，如月经过多、经期延长或周期缩短，其病理基础是子宫内膜在持续雌激素刺激下发生增生性改变。更为特征性的表现见于青春期前女童，肿瘤分泌的雌激素可诱发假性性早熟，出现乳房发育、阴道流血、阴毛生长等第二性征提前显现，但无排卵发生。对于绝经后妇女，异常的雌激素分泌可导致子宫内膜复苏，临床表现为绝经后阴道流血，并常伴有乳房胀痛等雌激素效应症状。

这些症状的出现，强烈提示存在卵巢功能性肿瘤的可能性，是启动深入诊断程序的关键临床扳机。从临床病理联系的角度深入剖析，上述症状与肿瘤的病理类型及分化程度存在一定关联。典型的成人型颗粒细胞瘤因其较强的雌激素分泌能力，更易引起明显的子宫内膜增生甚至子宫内膜样腺癌，临床出血症状也更为突出。而卵泡膜细胞瘤的雌激素活性相对温和，但其常伴有黄素化，可能产生孕激素，使得临床表现有时不典型。部分纤维瘤可因伴随的间质卵泡膜细胞增生而表现出轻度雌激素活性。

因此，临床医生在评估这些症状时，需意识到其并非颗粒细胞瘤所独有，但高度的警惕性结合血清抑制素 B、抗苗勒管激素（AMH）等相对特异的肿瘤标志物检测，能显著提升诊断的指向性。影像学发现实性或囊实性卵巢肿块与特征

性内分泌症状相结合，应高度怀疑此类肿瘤，并最终依靠术后病理检查，包括特征性的组织学结构（如 Call-Exner 小体）及免疫组化标记（如抑制素 α 、SF-1、FOXL2 突变检测）予以确诊。

（三）雄激素相关症状在支持-间质细胞瘤诊断与鉴别中的价值

就雄激素优势型肿瘤的临床识别而言，支持-间质细胞瘤所引起的男性化症状构成了其最具鉴别意义的临床表象。临床症状的演变通常遵循一个渐进过程：初始表现为去女性化，如月经稀发、闭经、乳房萎缩；随后出现明显的男性化体征，包括声音低沉、痤疮、多毛、阴蒂肥大及颞部脱发。这些症状的病理生理核心是肿瘤细胞，尤其是莱迪细胞，过度合成与分泌睾酮等雄激素，导致血清雄激素水平显著升高。此类临床表现的出现，尤其在年轻女性中，是提示支持-间质细胞瘤存在的强有力信号，其诊断特异性远高于单纯的盆腔肿块体征。然而，在临床诊断路径中，必须进行审慎的鉴别诊断。

聚焦于鉴别诊断层面，其他可引起高雄激素血症的疾病，如多囊卵巢综合征、肾上腺皮质增生或肿瘤、以及罕见的门细胞增生等，均需逐一排除。支持-间质细胞瘤的诊断线索整合了临床、生化与影像学发现：典型的进行性男性化症状、血清睾酮水平异常升高（通常显著高于多囊卵巢综合征患者）、以及影像学发现的卵巢实性肿块。病理诊断是金标准，镜下可见分化程度不等的支持细胞形成小管结构及间质中的莱迪细胞，免疫组化显示抑制素、钙视网膜蛋白、SF-1 等阳性表达。低分化者可能激素分泌活性较低，临床症状不典型，诊断更具挑战。

因此，雄激素相关症状不仅是诊断的起点，其严重程度与演变过程也为评估肿瘤的细胞分化程度及生物学行为提供了间接的临床参照。性索-间质肿瘤的激素相关症状是其功能活性最直接的临床外化表现，构成了连接临床表象与病理本质的关键桥梁。雌激素与雄激素两类症状谱系，分别指向不同的肿瘤细胞类型与分化方向，为临床前期诊断提供了高度指向性的线索。准确识别与解读这些内分泌症状，并深入理解其背后的病理生理机制及与肿瘤组织学特性的内在关联，是实现早期诊断、指导病理学检查重点并制定个体化临床管理策略的基石。

三、两类肿瘤的治疗方案选择与病理参数指导意义

（一）生殖细胞肿瘤治疗方案选择与关键病理参数指导

聚焦卵巢生殖细胞肿瘤的治疗决策，其核心病理参数对治疗方案的选择具有

决定性指导意义。从肿瘤组织学亚型维度分析,不同亚型其生物学行为与治疗敏感性存在显著差异。例如,无性细胞瘤对放射治疗高度敏感,而卵黄囊瘤则对以铂类为基础的联合化疗反应良好。因此,精确的病理分型是制定初始治疗策略的基石。就临床分期层面而言,病理报告中对肿瘤范围(局限于卵巢或存在腹膜、淋巴结转移)的准确描述,直接决定了手术的彻底性要求以及术后辅助治疗的强度。对于渴望保留生育功能的年轻患者,肿瘤是否局限于单侧卵巢(FIGOIA期)是实施保留生育功能手术的绝对病理学前提。

此外,病理评估中肿瘤破裂与否、腹水细胞学状态等参数,虽不改变分期,但影响复发风险评估与后续治疗强度选择。进一步从分子病理学层面探讨,某些生物标志物的检测为个体化治疗提供了新依据。例如,卵黄囊瘤患者血清甲胎蛋白(AFP)水平与肿瘤负荷及治疗反应密切相关,是疗效监测与复发预警的关键指标。畸胎瘤中若发现未成熟神经上皮成分,其分级(通常采用Norris分级系统)直接关联于恶性潜能与复发风险,高级别者需考虑更积极的术后化疗。对于罕见的非妊娠性绒毛膜癌,其产生的人绒毛膜促性腺激素(hCG)不仅是诊断标志物,更是监测病情变化的敏感指标。这些由病理诊断衍生的定量或定性参数,共同构建了生殖细胞肿瘤风险分层模型,使得治疗从传统的“一刀切”模式,向基于精确病理评估的个体化、分层管理策略演进。

(二) 性索-间质肿瘤治疗方案选择与病理形态学指导

卵巢性索-间质肿瘤的治疗方案选择,更紧密地依赖于病理诊断对肿瘤类型、细胞形态及生物学行为的细致评估。就肿瘤分类层面而言,颗粒细胞瘤(成人型与幼年型)、支持-间质细胞瘤、纤维瘤等不同亚型,其临床进程与恶性潜能迥异,治疗策略因而分化。例如,绝大多数纤维瘤为良性,单纯手术切除即可治愈;而成人型颗粒细胞瘤虽属低度恶性,但具有晚期复发的特性,因此初次手术的彻底性及长期随访至关重要。

病理报告中对核分裂象计数、细胞异型性程度等指标的量化描述,是评估肿瘤增殖活性与潜在侵袭性的核心依据,尤其对于形态学介于良恶性之间的交界性病例,这些参数是决定是否需行分期手术或辅助治疗的关键。从临床病理联系角度深入分析,某些特定的病理学发现对治疗具有直接指导价值。对于支持-间质细胞瘤,病理分化为高、中、低分化,其与临床侵袭行为呈明确负相关。低分化者复发及转移风险显著增高,常需考虑更广泛的手术切除及术后辅助化疗。

此外，肿瘤大小、是否破裂、有无脉管侵犯等病理参数，虽非性索-间质肿瘤分期的正式组成部分，但在多因素分析中已被证实与患者预后相关，是临床制定个体化随访计划和考虑干预时机的重要参考。对于罕见的伴环状小管的性索肿瘤（常与 Peutz-Jeghers 综合征相关）其病理诊断本身即提示需要对患者进行全面的胃肠道筛查与长期监测，体现了病理诊断对整体临床管理的超越局部治疗的指导意义。

（三）病理参数在综合治疗决策与预后评估中的整合应用

综合两类肿瘤的临床管理，病理参数的指导意义最终整合体现于个体化综合治疗决策与精准预后评估体系之中。从多学科诊疗（MDT）的实践维度出发，病理医生提供的不仅是诊断名称，更是一系列结构化的风险预测信息。这些信息包括但不限于：组织学亚型与分级、手术病理分期（FIGO）、切缘状态、淋巴结受累情况、脉管侵犯、以及特定的免疫组化与分子标志物表达谱。例如，在生殖细胞肿瘤中，检测到等臂染色体 12p[i(12p)] 可支持非精原细胞瘤型生殖细胞肿瘤的诊断，并提示其对标准化疗方案可能敏感。

在性索-间质肿瘤中，FOXL2 基因 C402G 位点突变在成人型颗粒细胞瘤中的高检出率，不仅有助于鉴别诊断，其未来在靶向治疗开发中的潜力也正在探索。就预后评估层面而言，病理参数是构建和验证预后模型的基础变量。一个完整的病理报告，应系统性地呈现这些与治疗与预后相关的要素，使临床医生能够依据国际公认的指南（如 NCCN、ESGO 指南）进行风险分层。例如，对于早期生殖细胞肿瘤，根据病理确认的亚型与分期，可精准区分出仅需手术观察、需辅助化疗或需更强治疗方案的患者群体。

对于性索-间质肿瘤，病理诊断结合手术分期，能够有效识别出那些具有高危因素（如肿瘤破裂、低分化、晚期）需要密切随访或考虑辅助治疗的患者。这种基于深度病理信息的决策过程，最大限度地平衡了治疗获益与潜在毒性，优化了患者的长期生存质量与生存结局。卵巢生殖细胞肿瘤与性索-间质肿瘤的治疗方案选择，是一个高度依赖精确病理参数指导的决策过程。病理诊断所提供的组织学分类、分期信息及一系列微观形态与分子特征，是临床进行风险分层、制定个体化手术与辅助治疗策略、以及评估预后的根本依据。两类肿瘤因其独特的生物学特性，所需关注的病理参数侧重点虽有不同，但共同指向了将形态学诊断转化为可指导临床行动的有效信息的核心目标，体现了病理学在妇科肿瘤精准医疗实践中的基石作用。

第四章 卵巢转移性肿瘤及瘤样病变的病理识别

第一节 常见卵巢转移性肿瘤（库肯勃瘤等）的病理特点

一、库肯勃瘤的病理形态、来源与免疫表型特征

（一）库肯勃瘤的经典病理形态学特征

从宏观病理维度分析，库肯勃瘤通常表现为双侧卵巢受累，肿瘤体积呈不对称性增大，外形多保持肾脏或分叶状轮廓，表面光滑但常因瘤内出血、坏死而呈现暗红色或灰黄色区域。切面观察可见特征性的胶冻样或黏液样外观，质地软而富有弹性，常伴有大小不等的囊性变区域，其内充满黏稠液体。这种大体形态虽非特异性，但结合双侧性特点，为临床提示转移性可能提供了重要的初步诊断线索。聚焦于组织病理学层面，库肯勃瘤最核心的诊断性特征是在印戒细胞。这些细胞因胞质内大量黏液积聚将细胞核挤压至边缘，形成典型的“印戒”样形态。

肿瘤细胞常呈条索状、小簇状或腺管状弥漫浸润于卵巢间质中，间质成分通常呈现显著的促纤维结缔组织增生反应，导致卵巢原有结构被广泛破坏。黏液染色，如阿尔新蓝或黏液卡红染色，可清晰显示细胞内及间质中弥漫分布的酸性黏液，这是确认其黏液腺癌性质的关键组织化学证据。

（二）肿瘤细胞来源与转移路径的病理学辨析

就肿瘤来源与播散途径而言，库肯勃瘤本质上是卵巢的转移性黏液腺癌，其原发灶绝大多数位于胃肠道，尤以胃窦部最为常见，为结肠、阑尾及胆道系统。病理诊断中识别其为转移性病变，而非卵巢原发黏液性肿瘤，具有至关重要的临床意义。从转移机制分析，肿瘤细胞主要经由腹膜播散、淋巴道转移或血行转移途径抵达卵巢。腹膜种植是主要途径，癌细胞脱落后随腹腔液循环种植于卵巢表面，继而向皮质及髓质内浸润生长。病理形态上，转移性病变与原发性肿瘤的鉴别要点在于其生长模式与背景间质反应。

库肯勃瘤的浸润模式更为弥漫和促纤维增生性，常缺乏卵巢原发黏液性肿瘤常见的囊性扩张和乳头状结构。此外，双侧卵巢受累是强有力的转移性证据，因卵巢原发黏液性肿瘤多为单侧发生。仔细寻找印戒细胞及显著的间质反应，并结合临床病史寻找胃肠道原发灶，是完成准确病理诊断与来源推断不可或缺的环节。

（三）免疫组织化学表型在诊断与鉴别诊断中的核心价值

免疫表型分析为库肯勃瘤的精准识别与鉴别诊断提供了决定性依据。从抗原表达谱系观察，库肯勃瘤细胞通常表达细胞角蛋白（CK）尤其是CK7与CK20的表达模式具有重要鉴别价值。典型的胃来源库肯勃瘤常表现为CK20阳性、CK7阴性或弱阳性；而结直肠来源者则多为CK20强阳性、CDX2核阳性，且CK7通常为阴性。这种表达谱有助于与卵巢原发黏液性肿瘤（常为CK7阳性/CK20阴性）进行有效区分。进一步聚焦于其他免疫标记物，肿瘤细胞常不表达雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）以及WT-1，这与卵巢原发黏液性肿瘤或浆液性癌的免疫表型存在显著差异。此外，黏蛋白核心蛋白如MUC2的表达在印戒细胞中常呈阳性，而MUC5AC的表达模式则可能提示特定的原发部位。

应用免疫组化组合套餐（如CK7、CK20、CDX2、SATB2、PAX8等）进行系统评估，能够极大提高病理诊断的准确性，明确转移灶的潜在来源，从而为临床制定个体化治疗方案提供坚实的病理学基础。库肯勃瘤的病理诊断是一个综合评估其双侧性大体特征、印戒细胞形态、促纤维间质反应以及特异性免疫表型的系统过程，其核心在于与卵巢原发肿瘤的精准鉴别，并尽可能提示原发部位，这一病理判断直接关系到临床治疗策略的选择与患者预后评估。

二、胃肠道来源转移性肿瘤的卵巢病理表现与鉴别

（一）胃肠道腺癌卵巢转移的宏观与组织病理学特征

从宏观病理维度分析，胃肠道来源腺癌的卵巢转移灶常呈现双侧性受累，此特征具有重要提示意义。肿瘤体积通常较大，剖面多呈实性或囊实性，质地可从质韧至胶冻样不等，这与原发肿瘤的分泌特性密切相关。黏液腺癌转移时常见囊腔内充满胶冻样物质，而印戒细胞癌则可能使卵巢呈纤维化外观伴散在黏液湖形成。组织学层面，转移性腺癌通常保留其原发部位的形态特征，例如肠型腺癌可见特征性的杯状细胞和潘氏细胞分化，腺体结构往往呈现“脏坏死”现象，即腺腔中央充斥坏死碎屑。

就浸润模式而言,转移灶常表现为促纤维增生性间质反应,肿瘤细胞以不规则腺体或单个细胞形式浸润卵巢间质,此与原发性卵巢黏液性肿瘤通常界限相对清晰存在差异。聚焦于鉴别诊断问题,胃肠道腺癌卵巢转移与原发性卵巢黏液性肿瘤的区分是病理诊断的核心挑战之一。原发性卵巢黏液性肿瘤通常为单侧发生,且常伴有良性、交界性及恶性区域的移行,呈现明显的异质性。而转移性病灶则多表现为相对单一的恶性形态,缺乏从良性到恶性的谱系演变。免疫组织化学检测在此环节具有关键价值,转移性胃肠道腺癌通常表达 CDX2、SATB2 等肠源性标志物,CK20 阳性而 CK7 阴性或局灶阳性的表型支持结直肠来源。与之相对,原发性卵巢黏液性癌常表达 CK7、PAX8,而 CDX2 通常阴性或仅弱阳性。此外,MUC2 在肠型腺癌中常呈阳性,而 MUC5AC 则在部分卵巢原发肿瘤中表达,这些分子标志物的组合应用能有效提高鉴别准确性。

(二) 印戒细胞癌及库肯勃瘤的特殊病理表现与诊断陷阱

就特殊组织学亚型层面而言,印戒细胞癌的卵巢转移,即经典的库肯勃瘤,具有独特的病理学表现。大体上,卵巢可能保持正常大小或仅轻度增大,常呈肾形或分叶状,切面实性、质硬,呈灰白色,黏液丰富时可呈胶冻样。镜下特征以弥漫浸润的印戒细胞为核心,这些细胞胞质内充满酸性黏液将细胞核挤压至边缘,呈典型的“印戒”形态。肿瘤细胞常呈条索状、簇状或单个散在分布于显著增生的纤维间质中,间质细胞可呈梭形或星芒状,伴有明显的胶原沉积。这种促结缔组织增生性反应是库肯勃瘤的典型特征,但需注意与卵巢纤维瘤等间质肿瘤进行区分,后者缺乏恶性上皮成分。

深入分析其鉴别诊断中的陷阱,印戒细胞癌的卵巢转移易与原发性卵巢黏液性癌伴印戒细胞分化、卵巢硬化性间质瘤甚至重度水肿等病变混淆。原发性卵巢印戒细胞癌极其罕见,诊断需极度谨慎,必须排除转移可能。免疫组化谱系同样至关重要,转移性印戒细胞癌常表达 CDX2、CK20,胃癌来源者可能表达 MUC5AC,而 PAX8 通常阴性。部分转移性印戒细胞癌可因间质反应极其显著而导致上皮成分稀少,造成诊断困难,此时多切片寻找典型印戒细胞及应用上皮标志物(如 EMA、Ber-EP4)有助于识别隐匿的上皮成分。此外,临床病史的获取,包括胃肠道内镜检查及影像学资料,对于确立转移性诊断具有不可替代的整合价值。

（三）分子病理学进展与临床病理联系整合

从分子病理学进展维度审视，近年来研究揭示了胃肠道癌卵巢转移的一些特征性遗传学改变，为鉴别诊断提供了新的工具。例如，结直肠癌卵巢转移常伴有 APC、KRAS、TP53 等基因的突变，以及微卫星不稳定性（MSI）或 CpG 岛甲基化表型（CIMP）等分子特征。通过比较原发灶与转移灶的分子谱，可以发现其克隆相关性。这些分子信息不仅有助于确认肿瘤起源，在部分案例中，当形态学与免疫组化结果模棱两可时，分子检测能提供决定性证据。例如，检测到 BRAFV600E 突变更支持结直肠来源，而 ARID1A 突变在卵巢原发黏液性癌中亦有报道，需结合其他指标综合判断。

就临床病理联系整合层面而言，准确识别胃肠道来源的卵巢转移瘤对患者治疗策略及预后评估具有决定性影响。此类转移通常意味着肿瘤已进入晚期阶段，预后较原发性卵巢癌更差。病理诊断报告除明确肿瘤性质与可能来源外，还应评估转移灶的范围、间质反应程度及脉管侵犯情况，这些均为重要的预后指标。病理医师与临床医师的密切沟通至关重要，需提示进行全面的胃肠道检查以寻找原发灶。将病理形态、免疫表型、分子特征与临床影像及病史相结合，构建多维度的诊断框架，是避免误诊、实现精准医疗的基础，最终服务于个体化治疗方案的制定。

胃肠道来源卵巢转移性肿瘤的病理识别依赖于对其特征性宏观形态、组织学结构、免疫表型谱及分子遗传背景的系统性分析，并与原发性卵巢肿瘤进行多参数、多层次比较。诊断过程需高度整合临床信息，其精确性直接关系到临床分期、治疗选择及预后判断，体现了外科病理学在肿瘤诊疗体系中的枢纽作用。

三、乳腺、子宫内膜来源转移性肿瘤的病理特点

（一）乳腺来源转移性肿瘤的病理形态学特征与鉴别诊断要点

从组织形态学维度分析，乳腺来源的卵巢转移性肿瘤，尤其是浸润性小叶癌的转移，呈现出极具特征性的病理学图像。其典型模式为弥漫性、单行条索状或“印第安兵列”样排列的肿瘤细胞浸润于卵巢间质中，常围绕正常卵泡结构呈同心圆式生长。细胞形态通常较为一致，体积小至中等，胞质稀少，核呈圆形或卵圆形，异型性相对不明显，核分裂象通常较少。这种浸润模式与卵巢原发的性索-间质肿瘤，特别是成人型颗粒细胞瘤的弥漫型，可能产生形态学重叠。

然而,后者肿瘤细胞核常具特征性核沟,且免疫表型上表达抑制素、钙视网膜蛋白等性索-间质标志物,而乳腺来源转移癌则强阳性表达 GATA3、GCDFP-15 和 Mammaglobin,且雌激素受体、孕激素受体的表达模式与原发乳腺肿瘤一致,这些免疫组化标记构成了关键的鉴别诊断依据。就鉴别诊断层面而言,除需与原发卵巢肿瘤区分外,还需警惕与胃肠道来源的转移癌,特别是印戒细胞癌的混淆。乳腺小叶癌亦可出现印戒样细胞,但其背景中典型的单行条索状排列、以及相对一致的细胞学形态,有助于与弥漫浸润的、间质反应更显著的胃肠道印戒细胞癌进行区分。

此外,全面的临床病史询问至关重要,包括患者是否有乳腺癌病史、治疗史以及双侧卵巢受累的影像学特征,均是支持转移性病变的重要线索。病理医师在评估卵巢肿瘤时,必须将形态学观察置于广阔的临床病理联系框架内,避免陷入孤立诊断的误区。

（二）子宫内膜来源转移性肿瘤的病理特点及其与卵巢原发双癌的辨析

聚焦于子宫内膜来源的卵巢转移性肿瘤,其病理识别核心在于与原发卵巢子宫内膜样癌的精准区分。子宫内膜样腺癌转移至卵巢时,常表现为双侧卵巢受累,形成囊实性结节,镜下形态可高度模拟原发卵巢子宫内膜样癌,包括腺管状、乳头状结构,常伴有鳞状分化。从病理联系角度审视,两者均可出现相似的腺体结构及间质反应,使得单纯依靠形态学进行起源判定极具挑战性。此时,深入分析肿瘤的分布模式与细微形态差异成为关键:转移性病变通常表现为卵巢门部或皮质浅层的多结节性生长,且卵巢间质内可见淋巴管血管侵犯;而原发者多为单侧、膨胀性生长,常与子宫内膜异位症背景相关联。

就诊断策略层面而言,建立系统的鉴别诊断流程至关重要。需详细评估子宫内膜状况,若子宫内膜存在独立的高级别或深肌层浸润癌灶,则卵巢病变为转移的可能性显著增高。分子病理学与免疫组化检测提供重要辅助。子宫内膜来源的转移癌与原发卵巢子宫内膜样癌可能共享某些分子改变,但全面的免疫组化套餐仍有助益。例如,转移性子宫内膜癌可能更频繁地表达 PAX8、ER/PR,且 p53 异常表达模式(突变型)在高级别病例中更为常见。然而,最可靠的区分仍需整合临床手术-病理分期信息,若卵巢肿瘤体积较小、双侧性、且伴有卵巢外广泛播散,则强烈支持转移性。此辨析过程深刻体现了临床病史、手术所见、病理形态与辅助检测技术多维信息整合在精准诊断中的决定性价值。

（三）免疫组化与分子检测在确定肿瘤来源及指导治疗中的核心作用

在乳腺与子宫内膜来源卵巢转移性肿瘤的病理诊断体系中，免疫组化标志物的合理应用构成了不可或缺的技术支柱。对于乳腺来源转移，一组包含 GATA3、GCDFP-15、Mammaglobin、ER、PR 的抗体组合具有高度特异性与敏感性。GATA3 作为乳腺上皮细胞分化的关键转录因子，在绝大多数乳腺来源癌中呈强阳性表达，是其极为可靠的谱系标志。GCDFP-15 和 Mammaglobin 则对乳腺来源，特别是小叶癌具有较好的特异性。这些标志物的联合应用，能有效排除卵巢原发癌及来自其他部位的转移癌。就子宫内膜来源转移的鉴定而言，免疫组化同样扮演关键角色。

PAX8 在苗勒管上皮来源肿瘤中广泛表达，包括子宫内膜癌和卵巢子宫内膜样癌，因此其价值更多在于确认肿瘤的苗勒管属性而非具体起源部位。ER、PR 的表达情况需结合形态学与临床背景解读。NapsinA 在卵巢原发透明细胞癌中阳性率高，而在子宫内膜样癌中通常阴性，可作为有用的阴性标志物之一。在分子层面，二代测序技术的应用日益广泛，通过检测特定的基因突变谱（如 PTEN、PIK3CA、ARID1A 等在子宫内膜样癌中的常见突变；CDH1 突变与乳腺小叶癌的关联）可为肿瘤的克隆起源分析提供更为深入的证据，尤其在鉴别卵巢原发与转移的双癌病例时，分子谱系对比能提供决定性信息。

乳腺与子宫内膜来源的卵巢转移性肿瘤的病理识别，是一项整合了经典形态学分析、系统性免疫组化检测、分子遗传学信息以及详尽临床病理联系的综合性诊断实践。其核心挑战与诊断精髓在于，必须超越卵巢局部的病理图像，将其置于患者全身肿瘤病史与生物学行为的宏观背景下进行解读，从而为临床制定个体化治疗策略提供最为精准的病理学依据。

第二节 子宫内膜异位症相关病变的病理诊断

一、卵巢子宫内膜异位症的病理图谱与诊断标准

（一）卵巢子宫内膜异位症的基本病理学特征与诊断基石

从组织病理学维度分析，卵巢子宫内膜异位症的本质是功能性子宫内膜腺体和间质在卵巢实质内的异位存在。其病理图谱的识别核心在于确认两种成分：即

具有管状或囊状结构的子宫内膜样腺体，以及围绕腺体分布的、富含梭形细胞的子宫内膜样间质。腺体上皮通常呈现为柱状，形态学上可表现为增殖期、分泌期或不活跃状态，偶见核分裂象。间质成分是诊断的关键，其特征性的致密小细胞形态，常伴有不同程度的出血及含铁血黄素沉积，是区别于其他卵巢囊性病变的重要依据。

就诊断标准层面而言，国际公认的病理诊断基石是必须同时观察到这两种成分，仅见腺体或仅见含铁血黄素吞噬细胞不足以确立诊断。聚焦于大体标本的识别，卵巢子宫内膜异位症常表现为单侧或双侧卵巢的囊性增大，囊内充满特征性的巧克力样黏稠褐色液体，故临床常称之为“巧克力囊肿”。囊壁通常厚薄不均，内壁粗糙，可见铁锈色或黄褐色区域。镜下观察，囊壁内衬可能并非典型的子宫内膜上皮，常因反复出血和炎症反应而被压扁或破坏，此时诊断需依赖于囊壁纤维组织中寻找残存的子宫内膜样腺体与间质。这种大体与镜下表现的对应关系，是临床病理联系中指导标本取材和避免漏诊的重要实践环节。

（二）卵巢子宫内膜异位症的形态学变异与鉴别诊断要点

就形态学变异层面而言，卵巢子宫内膜异位症并非呈现单一静态图谱。其腺上皮可发生化生，如输卵管上皮样、纤毛细胞、鞋钉样或嗜酸性化生，增加了诊断的复杂性。间质成分亦可出现显著的反应性改变，包括纤维化、平滑肌化生及大量吞噬含铁血黄素的巨噬细胞聚集。在长期病程或激素影响下，异位的子宫内膜组织同样可经历周期性变化，出现类似在位子宫内膜的增殖期、分泌期甚至蜕膜样变，尤其在妊娠期患者中，间质细胞肥大、胞质丰富红染的蜕膜样变颇为常见，需警惕勿误判为其他肿瘤性病变。

从鉴别诊断维度深入分析，首要需与卵巢子宫内膜样囊肿（单纯性囊肿内衬子宫内膜样上皮但缺乏间质）进行区分，后者不符合严格病理诊断标准。需与出血性黄体囊肿鉴别，后者囊壁可见颗粒黄体细胞层，缺乏子宫内膜样腺体与间质。更为重要的是，必须警惕子宫内膜异位症背景上发生的肿瘤性转化，特别是卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌。当异位腺体出现细胞层次增多、核异型性显著、筛状或实性结构等恶性形态时，应广泛取材以排除癌变。与转移性腺癌的鉴别则依赖于临床病史、双侧性、间质促纤维反应以及免疫组化标记物（如 PAX8、CK7、ER/PR）的表达谱系分析。

（三）临床病理联系与诊断陷阱的规避策略

聚焦于临床病理联系问题，病理诊断需紧密结合患者年龄、症状（如痛经、不孕）、影像学发现（附件区囊性占位）及血清 CA125 水平（常轻度升高）。然而，这种联系具有双向性：病理诊断确认了临床症状的根源，而临床信息亦能警示病理医师关注不典型病例。例如，在绝经后妇女中出现的卵巢子宫内膜异位症可能缺乏周期性变化，间质纤维化显著，腺体萎缩，易被忽略；若此时囊肿壁出现实性结节或乳头状突起，则强烈提示继发肿瘤的可能性，需进行充分取材。就诊断陷阱规避策略而言，规范化的标本处理与系统取材是基础。

对于所有卵巢囊性病变，尤其是内含巧克力样液体的囊肿，必须对囊壁进行充分、多点的取材，以寻找具有诊断意义的区域。当镜下仅见含铁血黄素沉积和纤维组织时，应使用普鲁士蓝铁染色证实含铁血黄素，并仔细搜寻可能埋藏在纤维组织中的微小腺体簇。免疫组织化学染色可作为有价值的辅助工具，CD10 在子宫内膜样间质中通常呈特征性阳性，而 CK、EMA 可标记上皮成分，ER、PR 的表达模式亦有助于支持诊断。对于不典型或疑难病例，多学科讨论是整合临床、影像与病理信息，最终达成精准诊断的关键环节。

卵巢子宫内膜异位症的病理诊断建立在对特征性腺体与间质成分的准确识别之上，其形态学谱系广泛且常伴各种反应性与化生性改变。诊断过程需系统性地结合大体观察、镜下评估与必要的辅助技术，并始终在临床病理联系的框架内进行审慎鉴别，以规避常见诊断陷阱，并为临床治疗与预后评估提供确切的病理学依据。

二、子宫内膜异位囊肿的恶变路径与病理特征

（一）子宫内膜异位囊肿恶变的病理学基础与流行病学关联

从病因学维度分析，子宫内膜异位囊肿恶变是一个多步骤、多因素参与的病理过程。其核心基础在于异位子宫内膜腺体与间质在卵巢这一特殊微环境中的长期慢性刺激。持续存在的周期性出血、含铁血黄素沉积以及由此引发的局部炎症反应与氧化应激，共同构成了基因组不稳定的背景。就分子层面而言，相关研究已揭示 PTEN、ARID1A 等肿瘤抑制基因的失活性突变，以及 KRAS、PIK3CA 等癌基因的活化性突变，在此类恶变早期事件中扮演关键角色。这些遗传学改变导致细胞增殖与凋亡失衡，为后续的克隆性演化奠定了基础。

聚焦流行病学联系，子宫内膜异位囊肿恶变的风险虽总体较低，但其作为特定类型卵巢癌前病变的地位已获确认。大量病例对照与队列研究数据表明，长期存在的卵巢子宫内膜异位囊肿，特别是囊肿直径较大或患者年龄较长的病例，其恶变风险显著增高。恶变最常关联的肿瘤类型为子宫内膜样癌和透明细胞癌，这两种类型占有与子宫内膜异位症相关卵巢癌的绝大部分。这一流行病学特征强烈提示，在临床病理诊断中，对于符合高危特征的子宫内膜异位囊肿标本，需保持高度警惕并进行充分取材，以排查潜在的早期恶变病灶。

（二）恶变过程的形态学谱系与诊断病理特征

就形态学演变层面而言，子宫内膜异位囊肿的恶变通常遵循从良性异位内膜上皮，经不典型子宫内膜异位症，最终进展为浸润性癌的序列。不典型子宫内膜异位症被视为重要的癌前病变，其诊断要点在于异位子宫内膜腺体上皮细胞出现细胞学非典型性，表现为核增大、深染、多形性以及核仁明显，但尚未突破基底膜构成间质浸润。病理医师在诊断时需与反应性增生及化生仔细鉴别，后者虽可见核增大与层次增多，但缺乏显著的核多形性与染色质异常。深入至浸润性癌的病理特征，当恶变发生时，肿瘤细胞通常呈现与子宫内膜样癌或透明细胞癌一致的组织学形态。

子宫内膜样癌区域可见筛状、绒毛腺管状结构的恶性腺体，细胞核呈柱状、有不同程度异型，常伴有鳞状分化。透明细胞癌则特征性地由富含糖原的透明细胞、嗜酸性粒细胞及鞋钉样细胞构成，呈管囊状、乳头状或实性片状排列。一个关键的诊断线索是，在癌组织周边或同一切片中，常能发现背景性的良性或非典型子宫内膜异位症成分，这种“毗邻”关系是确立恶变来源于子宫内膜异位囊肿的重要形态学依据。病理报告中需详尽描述这两种成分的关联，并评估癌组织的分级、分期及浸润范围。

（三）免疫组化与分子辅助诊断在鉴别中的应用价值

从辅助诊断技术维度分析，免疫组织化学染色在确认恶变性质及鉴别诊断中具有不可或缺的价值。当形态学存在疑问时，一系列标志物可提供关键信息。典型的与子宫内膜异位症相关的卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌，其免疫表型常与对应的子宫原发肿瘤相似。例如，雌激素受体和孕激素受体在子宫内膜样癌中常呈阳性表达，而在透明细胞癌中多为阴性；NapsinA 和 HNF-1 β 则对透明细胞癌有较高的特异性和敏感性。此外，ARID1A 蛋白的丢失性表达，作为其基因失活

突变的替代标志，在良恶性交界区域及癌组织中的表达缺失，能为恶变转化提供有力的分子病理学支持。

聚焦于鉴别诊断层面，首要需排除卵巢原发其他类型肿瘤及转移性肿瘤。例如，高级别浆液性癌通常 WT-1 和 p53 呈特征性表达模式，可与子宫内膜样癌 / 透明细胞癌区分。转移性结直肠癌可能形态类似，但 CDX2 和 CK20 阳性而 CK7 阴性有助于鉴别。对于不典型子宫内膜异位症与早期癌变的鉴别，关键在于寻找确切的间质浸润证据，有时需借助连续切片或免疫组化染色显示基底膜完整性破坏。整合形态学细致观察与合理的免疫组化套餐应用，是确保诊断准确、避免过度诊断或漏诊的核心路径。子宫内膜异位囊肿的恶变是一个具有特定形态学演进序列与分子基础的病理过程。

其病理诊断依赖于对不典型子宫内膜异位症这一癌前病变的敏锐识别，以及对后续形成的子宫内膜样癌或透明细胞癌的准确分类。诊断过程中，紧密结合临床病史，充分利用免疫组化等辅助工具，并仔细寻找良性背景与恶性成分的过渡证据，是建立明确诊断、指导临床精准治疗的关键所在。

三、子宫内膜异位症相关腺癌的诊断与鉴别要点

（一）子宫内膜异位症相关腺癌的病理形态学谱系与诊断标准

从组织形态学维度分析，子宫内膜异位症相关腺癌的诊断基石在于确认恶性上皮成分与良性子宫内膜异位症间质或上皮存在直接且连续的过渡关系。这种过渡关系在病理切片上通常表现为，在典型的子宫内膜异位症病灶（包含腺体与间质）旁，出现细胞学具有异型性的腺体，其结构复杂性增加，呈现筛状、乳头状或实性生长模式，并可见间质浸润。就细胞学层面而言，恶性转化区域的细胞核显著增大、深染，核仁明显，核浆比例失调，核分裂象易见。聚焦于诊断标准，世界卫生组织分类强调，诊断需满足以下核心条件：其一，癌与子宫内膜异位症共存于同一病灶；其二，能观察到从良性异位内膜到癌的形态学移行。

其三，需排除其他原发部位（如结直肠、宫颈）癌转移至卵巢的可能性。这一诊断框架是区分原发于异位内膜的腺癌与卵巢原发或其他部位转移性癌的关键。进一步从组织亚型谱系探讨，子宫内膜异位症相关腺癌最常见为子宫内膜样腺癌，其形态常模拟子宫内的对应肿瘤，可伴有鳞状分化。为透明细胞癌，其以鞋钉样细胞、透明细胞及嗜酸性细胞构成管囊状、乳头状或实性结构为特征。较

少见的类型包括浆液性癌和未分化癌。识别这些亚型依赖于对细胞形态、排列方式及免疫表型的综合分析。例如，子宫内膜样腺癌通常表达雌激素受体、孕激素受体和 PAX8，而 p53 多为野生型表达模式；透明细胞癌则特征性表达 NapsinA 和 HNF-1 β 。这些形态与免疫表型的结合，为精准诊断提供了多维证据。

（二）关键鉴别诊断的病理学策略与辅助技术应用

就鉴别诊断层面而言，首要任务是区分卵巢原发性子宫内膜样腺癌 / 透明细胞癌与起源于卵巢外子宫内膜异位症的转移性癌。尽管两者组织学形态可完全一致，但临床意义迥异。若癌组织完全局限于卵巢子宫内膜异位囊肿壁内，且卵巢实质无受累，更支持其起源于卵巢内的异位内膜。反之，若发现卵巢外（如盆腔腹膜、直肠阴道隔）存在广泛子宫内膜异位症病灶并与卵巢癌相连，则需综合判断原发部位。另一个核心鉴别点是卵巢原发性黏液性癌与由肠道子宫内膜异位症恶变而来的黏液腺癌。

后者罕见，诊断需证实癌与肠壁内的异位内膜有移行，并需通过免疫组化排除结直肠原发（如 CK20、CDX2 阳性，CK7 阴性）或卵巢原发黏液性肿瘤。聚焦于辅助诊断技术的应用，免疫组织化学在其中扮演了至关重要的角色。除了前述的谱系标记物（ER、PR、PAX8、NapsinA 等）外，在鉴别转移性结直肠癌时， β -catenin 的核阳性、CK7 阴性 / CK20 阳性模式具有提示意义。而 WT-1 的弥漫强阳性更倾向于卵巢原发高级别浆液性癌，而非子宫内膜异位症相关的子宫内膜样癌或透明细胞癌。分子病理学检测亦提供辅助信息，例如，子宫内膜异位症相关卵巢癌中常可检测到 ARID1A 基因失活突变及 PIK3CA 基因激活突变，这与卵巢原发高级别浆液性癌以 TP53 突变为为主的基因谱存在显著差异。整合形态学、免疫表型及有限的分子特征，是构建精准鉴别诊断路径的核心策略。

（三）临床病理联系与诊断实践中的挑战

从临床病理联系维度审视，子宫内膜异位症相关腺癌的诊断直接影响肿瘤分期与治疗策略。根据妇科肿瘤学分期原则，若癌变确认为起源于卵巢内的子宫内膜异位症，则应按卵巢癌进行分期；若起源于盆腔其他部位的异位内膜，则可能涉及不同的原发部位认定。这要求病理医师在诊断报告中清晰阐述诊断依据及与子宫内膜异位症的关联性。就预后评估层面而言，相较于高级别浆液性癌，起源于子宫内膜异位症的子宫内膜样癌和透明细胞癌通常预后相对较好，但其预后仍与 FIGO 分期、组织学分级及是否伴发林奇综合征密切相关。在诊断实践中所面

临的挑战主要集中于几个方面。

其一，当癌组织生长旺盛，完全破坏并取代原有子宫内膜异位症结构时，寻找确切的移行证据极为困难。其二，晚期病例中，广泛的癌组织浸润可能掩盖其起源线索。其三，罕见组织学类型或混合性癌的诊断更为复杂。应对这些挑战，需要病理医师系统性地检查所有送检组织，特别是囊肿壁和粘连组织，寻找任何残留的异位内膜线索；并与临床充分沟通，了解患者有无子宫内膜异位症病史及其他部位肿瘤病史。最终诊断应基于形态学基础，辅以恰当的免疫组化，并在多学科讨论框架下审慎做出。子宫内膜异位症相关腺癌的诊断是一个基于形态学移行证据、结合免疫组化与分子特征进行系统鉴别排除的综合性病理判断过程，其结论对患者的临床管理、分期及预后评估具有决定性影响。

第三节 卵巢非肿瘤性囊肿与增生性病变的鉴别

一、功能性囊肿（卵泡囊肿、黄体囊肿）的病理与临床特点

（一）卵泡囊肿的病理形态学特征与临床关联

从组织发生学维度分析，卵泡囊肿本质上是成熟卵泡未能按时破裂或闭锁卵泡持续扩张形成的潴留性囊肿。病理标本大体观通常呈现单房、薄壁、内含清亮浆液的囊性结构，直径多在3至8厘米之间，罕见超过10厘米。囊壁内衬细胞具有明确的形态学谱系：最常见者为颗粒细胞层，其细胞呈圆形或多角形，胞质稀少，核染色质细腻，排列成数层；当囊肿持续存在时，内衬细胞可能被压扁呈扁平状，或完全脱落仅剩纤维结缔组织壁，此时需与单纯性浆液性囊肿进行鉴别。囊腔内液体通常为稀薄、淡黄色浆液，若伴有出血则呈血性。

聚焦于显微镜下诊断要点，卵泡囊肿的确认依赖于识别其内壁残留的颗粒细胞层或卵泡膜细胞层。颗粒细胞通常表达抑制素 α 、钙网膜蛋白等标志物，而卵泡膜细胞则对SF-1、FOXL2等呈阳性反应，这些免疫组化特征有助于在细胞形态不典型时明确诊断。需要警惕的是，当囊肿内衬细胞出现显著复层化、核异型性或实性增生结节时，应排除颗粒细胞瘤等肿瘤性病变的可能性。囊肿周围卵巢间质常表现为水肿或黄素化反应，这种间质反应可能与囊肿分泌的雌激素效应相关。就临床病理联系层面而言，卵泡囊肿的临床表现与其内分泌活性及机械

效应直接相关。

多数功能性囊肿无症状，常在影像学检查或手术中偶然发现。有功能的囊肿因持续分泌雌激素，可导致子宫内膜增生、月经紊乱（如经间期出血、经期延长）或青春期性早熟。较大的囊肿可能因扭转或破裂引发急腹症，表现为突发性下腹痛，此时病理检查常可见囊壁出血、坏死及炎细胞浸润。临床处理通常采取保守观察，因为多数囊肿可在 2 至 3 个月经周期内自行消退，持续存在或症状显著者方考虑手术干预。

（二）黄体囊肿的病理演变过程与鉴别诊断

黄体囊肿的形成源于排卵后黄体腔内异常积液或出血，其病理形态随病程阶段呈现动态演变。急性期囊肿大体表现为单侧卵巢增大的囊性结构，囊壁常因富含血管而呈金黄色，腔内充满血液或血性液体，直径多在 3 至 6 厘米。组织学上，早期黄体囊肿壁由特征性的颗粒黄体细胞和卵泡膜黄体细胞构成，这两种细胞均富含脂质，胞质空泡状或嗜酸性，排列成皱褶状结构。颗粒黄体细胞体积较大，核圆居中，而卵泡膜黄体细胞较小，位于囊肿外周。

从病理演变维度审视，随着时间推移，囊内血液逐渐吸收，代之以清亮液体，囊壁黄体细胞发生玻璃样变和纤维化，最终形成纤维组织包裹的陈旧性囊肿，内衬细胞可能完全消失。这一过程解释了为何不同时期手术标本的病理表现差异显著。免疫组化染色中，黄体细胞强阳性表达抑制素、钙视网膜蛋白及 Melan-A，其中颗粒黄体细胞还表达细胞色素 P450 芳香化酶，这些标记物对确认黄体来源及区分其他黄素化囊肿具有关键价值。囊肿周围卵巢间质常见显著水肿及淋巴细胞浸润。聚焦于临床鉴别诊断，黄体囊肿需与异位妊娠黄体、妊娠黄体瘤及囊性颗粒细胞瘤等病变严格区分。

异位妊娠黄体在形态上与黄体囊肿相似，但临床有妊娠证据且常伴有输卵管妊娠病灶。妊娠黄体瘤为实性结节性增生，细胞核更具多形性且缺乏典型囊腔结构。黄体囊肿破裂是妇科急腹症的常见原因，病理检查可见囊壁断裂处有新鲜出血及纤维蛋白渗出，腹腔积血中有时可找到脱落的黄体细胞团。临床处理强调个体化，无症状者观察，急性破裂出血者需紧急手术，病理诊断的准确性直接关系到治疗策略的选择。

（三）功能性囊肿的临床管理决策与病理评估依据

从临床决策支持层面分析，病理诊断在功能性囊肿的管理中扮演着基石性角

色。对于手术切除的囊肿标本,病理报告需明确囊肿类型(卵泡囊肿或黄体囊肿)、大小、壁厚、内衬细胞特征、有无出血坏死及周围卵巢组织状态。这些信息为判断囊肿性质(生理性抑或病理性)、评估复发风险及制定随访计划提供了客观依据。例如,囊肿直径大于8厘米、囊壁厚薄不均或内衬细胞完全缺失伴广泛纤维化者,其自然消退的可能性降低,临床随访需更为密切。就病理评估技术而言,常规苏木精-伊红染色足以诊断大多数典型病例,但在复杂情况下需辅以特殊染色和免疫组化。

网织纤维染色有助于勾勒囊肿壁的结构轮廓,区分颗粒细胞层与卵泡膜细胞层。当囊肿内衬细胞呈现不典型增生或微小乳头状结构时,需加做WT-1、p53、Ki-67等标记物以排除交界性或恶性浆液性肿瘤。对于绝经后妇女出现的卵巢囊肿,即使形态学符合功能性囊肿,也需持更审慎的态度,因为此年龄段生理性囊肿发生率极低,需警惕转移性肿瘤或原发肿瘤的囊性变。从治疗与预后关联角度总结,功能性囊肿本质上属于良性、自限性病变,其病理特征与临床转归高度一致。完整切除后复发罕见,预后极佳。

病理诊断的核心价值在于通过精确的形态学描述和必要的辅助检测,将这类非肿瘤性病变与具有恶性潜能的肿瘤性囊肿清晰区分,从而避免过度治疗。同时,病理报告中对囊肿内分泌活性(通过内衬细胞类型及间质反应推断)的评估,能为解释患者临床症状(如异常子宫出血)提供直接证据,实现了形态学改变与临床表型的有效衔接。最终,病理与临床的深度融合确保了诊疗策略的精准性与科学性。

二、炎症性囊肿与增生性病变的病理形态识别

(一) 炎症性囊肿的病理形态学特征与诊断要点

从组织发生学维度分析,卵巢炎症性囊肿主要源于输卵管或盆腔炎症的继发性累及,其本质是包裹性积液而非真性肿瘤。病理形态识别的核心在于囊壁结构的观察。大体上,此类囊肿通常表现为单房性薄壁囊性结构,囊内液体多呈清亮或淡黄色,囊壁内表面光滑,缺乏乳头状或结节状突起。镜下诊断的关键依据在于囊壁的组成成分:典型者囊壁由纤维结缔组织构成,内衬单层扁平或立方上皮,该上皮常因炎症压迫而萎缩甚至缺失。更具诊断特异性的表现是囊壁周围存在慢性炎细胞浸润,以淋巴细胞、浆细胞为主,可伴纤维组织增生及含铁血黄素沉积。

当炎症急性发作时，囊壁或周围卵巢间质可见中性粒细胞浸润甚至微脓肿形成。与子宫内膜异位囊肿的鉴别要点在于缺乏子宫内膜样上皮、间质及含铁血黄素吞噬细胞构成的典型“三联征”。此外，囊壁若发现输卵管黏膜上皮样皱襞或纤毛细胞，则强烈提示为输卵管卵巢囊肿，即输卵管伞端粘连闭锁形成的渗出液积聚。聚焦于鉴别诊断层面，炎症性囊肿需与卵巢单纯性浆液性囊肿及囊性萎缩卵泡严格区分。单纯性浆液性囊肿内衬上皮为输卵管型或卵巢表面上皮，细胞形态一致，无纤毛或仅有少量纤毛，囊壁无炎细胞浸润或纤维化等继发改变。

囊性萎缩卵泡虽可因闭锁而体积增大，但其囊壁内层可见颗粒细胞层残余或卵泡膜细胞层，且无慢性炎症背景。就病理诊断实践而言，充分取材以观察囊壁全层结构至关重要，尤其在囊壁上皮不完整时，周围卵巢组织的炎症改变、输卵管粘连或盆腔其他部位的炎性病变证据，均可为炎症性囊肿的诊断提供重要佐证。免疫组织化学染色在此类病变中应用有限，但细胞角蛋白可标记残存上皮，CD138 等浆细胞标记物可辅助确认慢性炎症的存在。

（二）增生性病变的病理形态谱系及其与炎症性囊肿的鉴别

就病变性质层面而言，卵巢增生性病变涵盖了一系列从反应性、修复性到交界性的形态学谱系，其与炎症性囊肿的根本区别在于存在明确的上皮或间质细胞增生。最常见的类型为卵巢表面上皮包涵囊肿伴增生，常作为慢性炎症的伴随改变或修复性反应出现。病理形态上，此类病变表现为皮质内出现微小囊腔，内衬增生的卵巢表面上皮或其化生上皮（如输卵管样、子宫内膜样、黏液样）上皮细胞可呈复层排列，甚至形成简单乳头，但细胞异型性轻微，核分裂象罕见。间质常伴纤维化及慢性炎细胞浸润，此点与炎症性囊肿相似，但关键在于存在明确的上皮成分增生。

另一种需重点识别的增生性病变为结节性间质增生，表现为卵巢间质内出现界限不清的梭形细胞结节，细胞丰富，但无异型性，可伴玻璃样变或水肿，其发生亦可能与局部慢性炎症或激素刺激相关。从鉴别诊断的核心难点分析，区分重度炎症背景下的上皮反应性增生与低级别浆液性肿瘤是关键。反应性增生通常局限于包涵囊肿内，细胞虽有复层化但极性保持良好，缺乏真正的纤维血管轴心乳头和上皮簇状出芽，间质炎症明显。而低级别浆液性肿瘤即使体积小，也具备更复杂的乳头分支结构和更明确的细胞上皮簇。

此外，旺炽型间质增生需与纤维瘤或低度恶性潜能的梭形细胞肿瘤鉴别，前

者缺乏明确的肿瘤性肿块，细胞形态温和，且与周围正常间质有移行。病理诊断中，需结合大体所见（是否为弥漫性间质增厚而非孤立性结节）、镜下细胞密度、核异型性及核分裂活性进行综合判断。对于疑难病例，免疫组化如抑制素、钙视网膜蛋白可用于排除性索间质来源肿瘤，而 WT-1、PAX8 则有助于确认苗勒管上皮来源的增生。

（三）临床病理联系与综合诊断策略

聚焦于临床病理联系维度，炎症性囊肿与增生性病变的准确识别直接关乎临床治疗策略的制定。炎症性囊肿患者常有慢性盆腔痛、不孕或反复盆腔感染病史，其病理诊断为临床抗感染治疗或必要时的手术粘连松解提供了确凿依据。影像学上，此类囊肿多表现为壁薄光滑的无回声区，但缺乏特异性，最终诊断依赖病理。而增生性病变，特别是那些具有复杂乳头或一定细胞非典型的病变，虽属良性或交界性范畴，但其长期风险评估需病理医师提供精确描述，如增生程度、范围及有无微小浸润灶等，这直接影响临床是否采取更积极的随访或局部切除范围。

因此，病理报告不应仅停留于诊断名称，应详细描述囊肿大小、囊壁特征、上皮类型与增生程度、间质反应及炎症范围等关键形态学指标。就综合诊断策略而言，病理医师需建立系统性分析框架。结合患者年龄、临床症状及影像学特征进行初步判断。在大体检查时仔细评估囊肿的数目、位置、囊内容物性质及囊壁是否光滑。镜下诊断应遵循层次分析法：先确认病变基本性质（囊性 / 实性，炎症 / 增生 / 肿瘤）再分析囊壁内衬上皮的有无、类型及增生形态，继而评估间质反应（炎症、纤维化、水肿）寻找可能存在的特异性诊断依据（如砂粒体、含铁血黄素吞噬细胞、纤毛等）。

对于交界性病例，建议与临床医师充分沟通，必要时建议行术中冰冻切片以指导手术范围，或建议术后密切随访。最终诊断应基于形态学主体特征，并认识到炎症与增生常共存且相互促进，在诊断中需明确何者为优势病变。炎症性囊肿与增生性病变的病理识别，本质是对卵巢组织在慢性刺激下反应性改变的形态学谱系的精确解析。其诊断依赖于对囊壁结构、上皮形态及间质背景的系统性评估，并需在临床病史与大体标本特征的语境下进行整合分析，方能实现从形态描述到临床意义阐释的跨越，为个体化临床管理奠定基石。

三、非肿瘤性病变与良性肿瘤的鉴别诊断要点

（一）从组织形态学维度辨析囊肿内衬上皮特征

非肿瘤性囊肿与良性肿瘤在组织形态学层面的差异，聚焦于囊肿内衬上皮的细胞学特征与组织结构。卵巢非肿瘤性囊肿，如滤泡囊肿、黄体囊肿及表面上皮包涵囊肿，其内衬上皮通常表现为单层、扁平至立方状的细胞形态，细胞核大小一致，染色质均匀，缺乏明显的核仁与核分裂象。例如，滤泡囊肿内衬的颗粒细胞层数稀少且无增生迹象，黄体囊肿则内衬黄素化的颗粒细胞与卵泡膜细胞，结构虽可略显复杂但无非典型性。

相比之下，良性浆液性囊腺瘤或黏液性囊腺瘤的内衬上皮虽也呈单层排列，但细胞形态更具特征性：浆液性囊腺瘤为纤毛柱状上皮，黏液性囊腺瘤为高柱状黏液上皮，细胞核常呈基底位排列，且上皮可能形成简单的乳头状结构。这种结构上的分化倾向是非肿瘤性囊肿所不具备的。此外，从上皮的增生活性分析，非肿瘤性病变的上皮层保持静止状态，而良性肿瘤的上皮虽属良性范畴，但其固有的克隆性增生属性使得上皮细胞在形态上展现出更明确的定向分化，此为鉴别的重要组织学基点。

（二）就病变结构与周围组织关系层面进行鉴别

鉴别诊断需进一步深入分析病变的宏观与微观结构及其与周围卵巢实质的互动关系。非肿瘤性囊肿通常边界清晰，但缺乏真正的纤维性包膜，其囊壁主要由受压的卵巢间质构成，囊壁内偶见黄素化间质细胞反应，但无复杂性分隔或实性区域。囊肿与周围卵巢组织分界清楚但非浸润性，卵巢的正常结构（如初级卵泡、白体等）常在囊肿旁得以保存。反观良性上皮性肿瘤，如良性囊性畸胎瘤或上述囊腺瘤，往往具有更明确的纤维性包膜，肿瘤组织与周围卵巢实质分界截然。特别是黏液性囊腺瘤，其囊内可见纤细的纤维血管间隔，形成多房结构，此为非肿瘤性黏液性囊肿（如宫颈样囊肿）所罕见。

从病变的膨胀性生长方式审视，良性肿瘤表现为对周围组织的推挤而非破坏，但其结构独立性更强。此外，子宫内膜异位囊肿虽属瘤样病变，但其囊壁内含铁血黄素沉积的巨噬细胞及子宫内膜样间质，此特征性组合可与单纯性出血性囊肿或良性肿瘤内出血相区分，体现了结合病变整体结构背景进行鉴别的重要性。

（三）聚焦免疫表型与分子标志物的辅助诊断价值

在形态学鉴别存在重叠或疑难时，免疫组织化学标记可提供关键的辅助诊断信息。从上皮分化标志物维度分析，良性浆液性肿瘤表达 PAX8、WT-1 等苗勒管起源标志物，且常呈弥漫强阳性；而非肿瘤性浆液性包涵囊肿虽也可弱表达这些标志物，但阳性程度和一致性通常较低。对于黏液性病变，良性黏液性囊腺瘤表达 CK7、CK20、MUC5AC 等，其表达谱有助于与来自胃肠道的转移性黏液腺癌（常为 CK7-/CK20+）鉴别，但更重要的是，与非肿瘤性宫颈样囊肿相比，后者免疫表型可能相似，此时必须紧密结合形态学。

就增殖活性而言，Ki-67 增殖指数在非肿瘤性囊肿内衬上皮中通常极低（<1%）而在良性肿瘤上皮中虽也较低，但可能略高于前者，尤其在存在乳头状结构的区域。此外，抑制素 α 在黄体囊肿的黄素化细胞中呈阳性，有助于确认其功能性来源，而此标记在大多数上皮性良性肿瘤中为阴性。分子层面，良性肿瘤可能携带特定的基因改变（如 KRAS 突变见于部分黏液性囊腺瘤）但常规鉴别诊断中并非必需；其价值更体现在当怀疑病变为交界性或恶性时的进一步分层。卵巢非肿瘤性病变与良性肿瘤的鉴别是一个整合宏观、微观形态特征、组织结构关系及辅助技术的系统性诊断过程。核心在于精准识别内衬上皮的本质（反应性 / 静止性 versus 肿瘤性克隆性增生）、评估病变的结构复杂性及其与卵巢背景组织的生物学边界，并在必要时借助免疫表型厘清细胞谱系与增殖状态，从而达成准确的病理学分类，为临床管理提供确凿依据。

第四节 转移瘤与原发瘤的鉴别诊断策略

一、转移瘤与卵巢原发上皮性癌的形态学鉴别要点

（一）从组织构型与细胞排列模式维度辨析形态学差异

转移性肿瘤在卵巢实质内常呈现特征性的浸润性生长模式，其组织构型多与原发部位肿瘤保持一致，此点为鉴别诊断的首要线索。例如，胃肠道来源的转移性腺癌，尤其是印戒细胞癌，倾向于形成散在或呈条索状、小簇状分布的细胞巢，广泛浸润于卵巢间质中，常伴有显著的促纤维结缔组织增生反应，此形态与卵巢原发的黏液性癌或子宫内膜样癌的腺管状、乳头状结构存在显著区别。卵巢原发

上皮性癌，如高级别浆液性癌，则典型地表现为复杂的乳头状分支、实性细胞巢或腺样结构，细胞异型性显著，核分裂象易见。

聚焦于细胞排列的极性，原发肿瘤往往在腺体或乳头结构中保留一定程度的极性，而转移瘤细胞排列常更为紊乱，且其分布常与卵巢的正常解剖结构（如皮质、髓质）关系不密切，呈现“植入性”或“替代性”生长。进一步从细胞学细节层面剖析，细胞形态与胞浆内产物的性质是另一关键鉴别点。卵巢原发黏液性癌的肿瘤细胞内含丰富的细胞内黏液，可将细胞核挤压至一侧，形成杯状细胞样外观，但通常仍形成明确的腺腔。相比之下，来自胃肠道的转移性印戒细胞癌，其细胞内黏液将细胞核挤压至边缘呈新月形，细胞弥漫散在分布，极少形成腺样结构，此所谓“印戒”形态具有高度提示性。

对于浆液性分化，卵巢原发高级别浆液性癌的细胞常具有嗜酸性胞浆，可见砂粒体，而来自乳腺、肺或腹膜的原发浆液性乳头状癌转移至卵巢时，其细胞形态可能极为相似，此时必须结合生长方式与免疫表型综合判断。因此，细致观察细胞的分泌产物、核的位置及细胞间的黏附方式，是避免误诊为卵巢原发肿瘤的重要环节。

（二）就间质反应与脉管侵犯特征层面进行鉴别分析

肿瘤间质的反应性改变是反映其生物学行为及起源的重要形态学窗口。卵巢转移性肿瘤，特别是来自消化道的癌，常诱发卵巢间质产生显著的促纤维结缔组织增生反应，表现为致密的胶原纤维增生并包绕不规则分布的癌巢，形成所谓“促结缔组织增生性间质反应”。这种间质反应在卵巢原发上皮性癌中虽可见，但程度通常较轻，且与原发癌的腺体或乳头结构关系更为协调。原发癌的间质可能表现为水肿、炎症细胞浸润或黄素化，尤其在交界性肿瘤或低级别癌中更为常见。

深入分析间质内成分，转移瘤有时可见到卵巢皮质内特有的嗜酸性纤维组织或滤泡结构被癌组织包绕或破坏的景象，此乃肿瘤为外来的直接证据。脉管侵犯，尤其是淋巴管血管侵犯的评估，在鉴别诊断中具有特殊价值。转移性肿瘤累及卵巢时，常可于卵巢门部或肿瘤边缘的淋巴管内见到明确的癌栓，这一发现强烈支持转移性病变。因为卵巢原发上皮性癌虽然晚期也可发生脉管侵犯，但其在肿瘤诊断初期即于卵巢实质内广泛出现淋巴管癌栓的情况相对少见，更多表现为局灶性。

此外，观察侵犯的模式，转移瘤可能呈现为脉管腔内的细胞团块与原发部位

肿瘤形态一致，而原发癌的脉管侵犯则与卵巢内主要肿瘤的形态学完全相同。结合肿瘤在卵巢内的分布特点——转移瘤常为双侧性、表面种植性生长且体积相对较小而保持卵巢外形，而原发癌多为单侧、体积较大且卵巢结构被彻底破坏——这些间质与脉管层面的特征共同构成了鉴别诊断的立体框架。

（三）聚焦特殊形态学陷阱与免疫组织化学的协同诊断策略

某些特定类型的转移瘤与卵巢原发癌在常规形态学上可表现出惊人的相似性，构成诊断陷阱，此时必须引入免疫组织化学作为形态学观察的必要延伸与验证。例如，结直肠腺癌转移至卵巢可形成类似卵巢原发子宫内膜样癌的腺管状结构，甚至出现鳞状分化，仅凭形态学极易混淆。然而，结直肠来源的转移瘤腺体常呈现“脏坏死”即腺腔内充满坏死碎片，细胞核呈长杆状、假复层排列，这些细微差别需在高倍镜下仔细甄别。与之对应的免疫表型，CK7 阴性 /CK20 阳性 /CDX2 阳性模式高度支持结直肠起源，而卵巢原发子宫内膜样癌通常表现为 CK7 阳性 /CK20 阴性。

另一个经典陷阱是乳腺小叶癌转移至卵巢，其细胞呈单行线状或靶环状浸润于卵巢间质中，可模拟卵巢的原发性粒层细胞瘤或淋巴瘤。从细胞形态看，乳腺小叶癌的细胞通常较小且一致，胞浆内可见空泡（印戒样细胞）而粒层细胞瘤可见 Call-Exner 小体及核沟。免疫组织化学在此处具有决定性作用：乳腺小叶癌表达 GATA3、GCDPF-15 和 E-cadherin（通常阴性或膜表达缺失）而粒层细胞瘤表达抑制素、SF-1、FOXL2。因此，面对形态学重叠病例，诊断策略应遵循“形态学初判 - 免疫表型验证 - 临床影像学关联”的递进原则，避免孤立依赖单一指标。

转移瘤与卵巢原发上皮性癌的形态学鉴别是一个多层次、系统性的分析过程，需整合宏观生长方式、微观组织构型、细胞学细节、间质反应及脉管侵犯模式进行综合判断。在形态学存在重叠或疑难的病例中，针对性应用免疫组织化学标志物 panel 是达成准确诊断不可或缺的步骤，最终诊断必须与临床病史及影像学发现紧密联系，以构建完整的临床病理诊断闭环。

二、免疫组化面板在转移瘤与原发瘤鉴别中的应用

（一）免疫组化标志物选择的基本原则与策略

从诊断应用维度分析，免疫组化面板的构建并非标志物的简单叠加，而需遵循系统性原则。首要原则是明确鉴别诊断的具体方向，即针对特定的临床与

形态学疑问，选择具有指向性的抗体组合。例如，当形态学提示可能为胃肠道转移的卵巢黏液性肿瘤时，面板应同时包含支持胃肠道来源的标志物（如 CK20、CDX2、SATB2）以及用于排除卵巢原发黏液性肿瘤的标志物（如 PAX8 通常阴性）。需遵循“阴阳结合”的策略，即同时采用预期阳性与预期阴性的标志物，通过双向验证提高诊断特异性。

就技术层面而言，抗体的选择需考虑其敏感性、特异性以及在福尔马林固定石蜡包埋组织中的表达稳定性，并优先选用经过大量文献验证、诊断效能明确的抗体。进一步聚焦于抗体组合的优化问题，实践中常采用分级或阶梯式检测策略。第一线面板通常包含广谱角蛋白（如 AE1/AE3）以确认上皮源性，并辅以少数几个关键鉴别标志物。若一线结果仍存疑，则启动二线更为特异性的面板。例如，在鉴别高级别浆液性癌时，一线可使用 PAX8、WT-1 与 ER，若需与乳腺癌转移鉴别，则二线可加用 GATA3、GCDFP-15 与 Mammaglobin。这种策略在保证诊断效率的同时，也兼顾了成本效益与组织资源的节约。此外，必须认识到任何单一标志物均非绝对特异，其表达谱存在重叠与例外，因此综合判读多个标志物的表达模式，远比依赖单一指标更为可靠。

（二）针对常见原发部位的特异性免疫组化面板构建

就卵巢转移性肿瘤的常见原发部位而言，胃肠道与乳腺是两大主要来源，其免疫组化鉴别面板的构建具有典型意义。对于疑似胃肠道来源的转移癌，尤其是结直肠腺癌，核心阳性标志物包括 CK20、CDX2 和 SATB2，它们通常呈弥漫强阳性表达；而 CK7、PAX8 及 ER 则多为阴性，此表达模式与卵巢原发黏液性癌或子宫内膜样癌（常为 CK7+/CK20-、PAX8+）形成鲜明对比。当遇到形态学呈印戒细胞样或低黏附性生长的肿瘤时，需加用 HNF1 β 、MUC6 等标志物以协助鉴别胃起源，并联合使用雌激素受体相关标志物以排除卵巢原发肿瘤。聚焦于乳腺来源转移癌的鉴别，其面板构建需着重与卵巢原发的高级别浆液性癌及子宫内膜样癌区分。

乳腺标志物 GATA3、GCDFP-15 和 Mammaglobin 具有较高特异性，其中 GATA3 敏感性最佳。而卵巢原发的高级别浆液性癌通常强阳性表达 PAX8 与 WT-1，且多数表达 ER，但 GATA3 等乳腺标志物为阴性。少数乳腺癌亦可表达 ER 甚至 GATA3，而部分卵巢浆液性癌可表达 GATA3，因此必须依赖组合判读。对于三阴性表型的癌，需加用 AR、SOX10 等标志物辅助鉴别乳腺起源，并与卵

巢原发的少见类型如恶性 Brenner 瘤等相区分。

（三）免疫组化结果的判读陷阱与综合诊断思路

从诊断病理学实践层面审视，免疫组化结果的判读存在诸多陷阱，要求病理医师具备批判性思维。首要陷阱是标志物表达的不典型性或异常丢失。例如，部分结直肠癌可异常表达 CK7，而少数卵巢原发黏液性癌可能表达 CDX2；同样，部分乳腺癌可能不表达 GATA3，而某些卵巢浆液性癌可因克隆性丢失导致 WT-1 表达缺失。肿瘤的异质性可导致标志物表达呈局灶性或异质性，若取材局限或仅凭小块活检组织可能得出误导性结论。此外，既往治疗史，特别是新辅助化疗，可能显著改变肿瘤细胞的免疫表型，导致预期标志物表达下调或出现非特异性染色。

因此，最终的鉴别诊断必须建立在免疫组化结果与临床信息、影像学发现及常规组织形态学特征的整合分析之上。免疫组化面板应被视为一种强大的辅助工具，而非独立的诊断金标准。病理医师需将免疫表型置于完整的临床病理背景中解读，当免疫组化结果与形态学或临床特征明显矛盾时，应重新评估染色技术质量、考虑扩大抗体组合或建议临床进一步检查以探寻隐匿的原发灶。这种综合诊断思路是确保卵巢转移性肿瘤准确识别、避免误诊为原发瘤或反之的关键所在。免疫组化面板在卵巢转移瘤与原发瘤的鉴别中发挥着不可替代的作用，其价值体现在系统性、针对性的标志物选择与组合，以及对结果审慎、整合性的专业判读之中。

三、临床病史与影像学信息对鉴别诊断的辅助价值

（一）临床病史信息在鉴别诊断中的基础性导向作用

临床病史信息的系统性收集与分析，是构建卵巢转移性肿瘤鉴别诊断逻辑框架的基石。从诊断路径的初始维度审视，一份详尽、准确的病史能够为病理医师提供超越形态学表象的关键导向性线索。这尤其体现在对患者既往恶性肿瘤病史的追溯上，例如明确的胃肠道腺癌、乳腺癌或子宫内膜癌病史，当患者出现卵巢占位时，应首要高度怀疑转移性可能。病史信息不仅包括原发肿瘤的诊断类型与时间，还需涵盖具体的治疗历程，如手术范围、化疗方案及疗效评估，这些信息直接影响对肿瘤生物学行为的预判。

例如，一位曾接受根治性胃癌切除术多年后出现双侧卵巢实性肿瘤的患者，

其病变性质为转移的概率显著高于原发。此外，患者的年龄、生育史、临床症状（如腹胀、腹痛、消化道或异常子宫出血）的时序性与特点，亦能提供重要参考。聚焦于病史的细节分析，可有效缩小鉴别诊断的范围，避免病理诊断陷入单纯形态学相似的困境，从而提升诊断的精准性与效率。

（二）影像学特征在定位与定性诊断中的多维印证价值

影像学检查，包括超声、计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）及正电子发射断层扫描（PET-CT）为卵巢转移瘤与原发瘤的鉴别提供了形态、功能及代谢层面的多维空间信息印证。就定位诊断层面而言，影像学能清晰显示肿瘤的数量、侧别、大小、位置及其与周围组织器官的毗邻关系。典型的转移性肿瘤常表现为双侧性、肾形、外生性生长且保持卵巢轮廓的实性肿块，此特征与许多原发卵巢肿瘤（如浆液性癌常为单侧囊实性）存在差异。MRI 凭借其优异的软组织分辨率，在显示肿瘤内部结构（如坏死、出血）、评估间质成分以及判断盆腔腹膜、大网膜有无种植转移方面具有独特优势，这些征象是提示转移的重要间接证据。

从定性诊断的辅助角度深入分析，影像学特征可与病理形态产生深度对话。例如，卵巢转移性印戒细胞癌（常来源于胃）在 MRI 上可能呈现特征性的“卵巢纤维瘤样”外观，即 T2 加权像上低信号的实性成分，这与富含纤维间质的病理改变相对应。PET-CT 则通过显示肿瘤的葡萄糖代谢活性，不仅能提示卵巢病变的恶性性质，更能通过探查全身是否存在其他高代谢病灶，为寻找隐匿原发灶或确认多发性转移提供关键依据。因此，影像学信息并非孤立存在，而是与临床病史、病理大体标本观察及镜下形态构成一个相互印证、相互补充的立体诊断网络，极大地增强了鉴别诊断的客观性与可靠性。

（三）整合性分析策略对提升诊断准确性的核心意义

将临床病史与影像学信息进行整合性分析，是构建精准鉴别诊断策略的核心环节。这一过程要求病理医师主动介入临床 - 影像 - 病理的多学科讨论，而非被动接收标本。聚焦于具体病例，整合分析意味着需要将病史中提示的特定原发瘤谱系（如结直肠癌的病史）与影像学显示的特定模式（如双侧实性、伴坏死）以及后续镜下可能观察到的特定形态（如“污秽”坏死、腺体“栅栏状”排列）进行逻辑串联。这种串联构建了一个从临床疑诊到影像学提示，再到病理学确认或排除的连贯证据链。

例如，对于无明确恶性肿瘤病史的患者，若影像学提示卵巢双侧实性肿瘤伴肝脏多发占位、腹膜增厚，则强烈指向转移性，并指导病理检查中优先使用CK7、CK20、CDX2等抗体组合以探寻胃肠道来源可能。就决策层面而言，整合性分析能有效规避诊断陷阱。某些原发卵巢肿瘤（如黏液性癌）可能与转移性腺癌形态高度相似，单纯依靠镜下观察极易误判。此时，若临床病史提示有胰腺或阑尾黏液性肿瘤，或影像学显示原发器官存在可疑病变，则能为病理诊断提供决定性方向，指导更有针对性的免疫组化检测与分子检测，从而做出最终鉴别。临床病史与影像学信息的深度融入，使得卵巢转移瘤的病理诊断从单一的形态学判读，升华为一个基于多源信息融合的综合性临床病理分析过程，这是实现精准医学在卵巢肿瘤诊断领域应用的重要实践。

第五章 卵巢肿瘤病理与临床治疗及预后的联系

第一节 病理分期、分级与临床治疗决策

一、卵巢肿瘤 FIGO 病理分期标准与临床分期对应关系

（一）FIGO 病理分期标准作为临床分期的组织学基石

从肿瘤精准治疗维度分析，国际妇产科联盟（FIGO）制定的卵巢肿瘤病理分期标准，构成了临床分期的核心组织学基石。该标准并非孤立地描述肿瘤形态，而是系统性地将原发肿瘤范围（T）、区域淋巴结状态（N）及远处转移（M）三大要素，与显微镜下的病理发现进行精确对应。例如，在界定 I 期与 II 期的关键区别时，FIGO 标准严格依据肿瘤是否突破卵巢或输卵管包膜、是否累及盆腔腹膜或子宫等邻近器官的病理证据，而非单纯依赖术中肉眼观察。这种基于病理标本的系统评估，确保了临床分期的客观性与可重复性，为后续治疗策略的制定提供了不可动摇的解剖学依据。

就临床实践层面而言，外科医生术中探查所见与术后病理报告的有机结合，是准确完成临床分期的必经之路，任何一方的缺失都可能导致分期偏差，进而影响治疗决策的精准性。聚焦于分期标准的具体内涵，FIGO 分期体系深刻体现了肿瘤生物学行为与解剖学扩散路径的紧密联系。以 III 期为例，其核心定义是显微镜下证实的盆腔外腹膜转移或腹膜后淋巴结转移。病理学家通过系统检查大网膜、肠系膜、膈肌等腹膜表面活检组织，以及淋巴结清扫标本，来确认是否存在镜下种植灶或淋巴结内癌栓。

这一过程至关重要，因为即便是微小的腹膜种植（IIIB 期）与肉眼可见的大块转移灶（IIIC 期）在病理确诊后所对应的预后评估与辅助治疗强度也存在显著差异。因此，病理分期不仅是对疾病范围的静态描述，更是对肿瘤侵袭与转移潜能的动态评估，其结论直接关系到对患者预后的判断以及化疗、靶向治疗等后续方案的抉择。

（二）病理分期与临床治疗决策的多层次联动机制

就治疗决策层面而言，病理分期与临床分期之间的对应关系，直接启动了从手术范围到系统治疗的全链条决策程序。对于经病理确认的早期（I期）上皮性卵巢癌，其治疗决策高度依赖于病理亚分期与分级。例如，IA期、高分化（G1）的肿瘤，其预后极佳，可能仅需全面分期手术即可，从而避免了不必要的辅助化疗。反之，若是IC期（术中囊肿破裂或表面有肿瘤）或中低分化（G2/G3）的I期肿瘤，则需考虑辅助化疗以降低复发风险。病理分期在此起到了风险分层的关键作用，它将看似同属“早期”的群体进一步细分，从而实现了治疗方案的个体化与精准化，避免了治疗不足或过度治疗。

从晚期肿瘤治疗维度深入探讨，病理分期对临床治疗的指导作用更为凸显。对于FIGO III期及IV期的患者，病理学证实腹膜或远处器官的转移，决定了治疗模式必须以肿瘤细胞减灭术联合铂类为基础的全身化疗为核心。病理评估在此不仅确认了分期，更通过评估手术切缘状态、残留病灶大小（如达到R0切除与否）以及转移灶的组织学特征，为评估手术效果和预测化疗敏感性提供了关键信息。例如，病理证实达到R0切除（无肉眼残留）的IIIC期患者，其预后显著优于有肉眼残留者。

此外，某些特定的病理类型，如低级别浆液性癌或粘液性癌，其生物学行为和对化疗的反应性与高级别浆液性癌不同，这些病理诊断直接影响着靶向药物（如激素治疗、BEACON抑制剂等）的选择与应用时机。因此，病理分期是连接诊断与治疗、手术与药物的中枢环节，其结论贯穿于初始治疗、疗效评估与复发后治疗的全过程。卵巢肿瘤的FIGO病理分期标准通过提供客观、细致的组织学证据，与临床分期形成了严密且动态的对应关系。这一关系绝非简单的标签对应，而是深度介入并指导着从手术范围划定、辅助治疗必要性判断到具体治疗方案选择的每一个临床决策环节，是实现卵巢肿瘤个体化与精准化治疗的基石。

二、肿瘤组织学分级的判定标准与治疗方案选择

（一）肿瘤组织学分级的病理学判定标准及其生物学内涵

从卵巢肿瘤病理诊断的核心维度分析，组织学分级是评估肿瘤细胞与其来源的正常组织之间分化差异程度的关键量化指标。世界卫生组织分类系统及国际妇产科联盟相关指南为卵巢上皮性肿瘤，特别是高级别浆液性癌、子宫内膜样癌等

常见类型,提供了相对系统的分级框架。该框架主要依据肿瘤细胞的结构特征(如腺体形成比例与复杂性)、细胞核的异型性程度(包括核大小、形态、染色质分布及核仁显著性)以及核分裂象的计数。例如,在卵巢子宫内膜样癌中,通常采用三级分级系统,其中G1级肿瘤显示超过95%的实性生长区域由分化良好的腺体构成,细胞核异型性轻微,核分裂象罕见。

而G3级肿瘤则以实性片状生长为主,腺体结构少于50%,伴有显著的细胞核多形性及高频核分裂活动。这一病理学判定标准并非孤立的形态描述,其深层生物学内涵在于它间接反映了肿瘤的增殖活性、基因组不稳定性及潜在的侵袭转移能力,从而为后续治疗策略的制定提供了至关重要的生物学行为预测基础。聚焦于分级标准与肿瘤内在驱动机制的联系层面,高级别肿瘤所对应的显著细胞核异型性和高增殖指数,往往与TP53基因突变、同源重组修复缺陷等特定的分子通路异常密切相关。

这种形态与分子的关联性意味着,组织学分级在传统光镜评估之外,实质上充当了肿瘤内在侵袭性生物学表型的形态学代理指标。病理医师通过系统性地评估上述标准,将微观形态信息转化为具有预后意义的等级参数,这一过程是连接原始病理标本与临床治疗决策的桥梁。因此,准确且可重复的组织学分级判定,是确保后续治疗方案精准匹配肿瘤生物学风险的前提,其严谨性直接影响到个体化治疗策略的可靠性及患者的最终预后。

(二) 不同组织学分级导向的差异化临床治疗方案选择

就临床治疗决策层面而言,肿瘤组织学分级是制定初始治疗策略及辅助治疗方案的核心依据之一。对于早期卵巢癌,分级是决定是否进行术后辅助化疗的关键因素。例如,国际卵巢肿瘤协作组的多项前瞻性研究证实,IA期或IB期的G1级卵巢上皮性癌患者,其预后极佳,术后五年生存率接近100%,因此通常建议仅行全面分期手术而不进行辅助化疗。反之,同为I期但分级为G3级的患者,其隐匿转移和复发风险显著增高,指南普遍推荐在全面分期手术后接受以铂类为基础的辅助化疗,以清除可能存在的微转移灶。

这一差异化的处理原则深刻体现了病理分级对临床治疗强度选择的直接指导作用,旨在平衡治疗获益与潜在毒性,实现风险适配的治疗干预。进一步从晚期卵巢癌的治疗维度分析,组织学分级虽不改变以肿瘤细胞减灭术联合铂类-紫杉醇双药化疗为基石的一线治疗模式,但其对治疗反应预测及维持治疗策略的选择

具有重要影响。高级别肿瘤通常表现出对铂类药物更高的初始敏感性，但同时也伴随着更高的复发风险。近年来，随着靶向治疗与维持治疗的进展，组织学分级与分子分型的结合变得更为重要。

例如，高级别浆液性癌中，分级信息常与 BRCA 突变状态及同源重组修复状态评估相结合，用以筛选可能从 PARP 抑制剂维持治疗中显著获益的患者群体。对于低级别浆液性癌，其生物学行为更为惰性，对传统化疗相对不敏感，治疗策略则可能更早地转向激素治疗或 MEK 抑制剂等靶向途径。因此，组织学分级已成为整合治疗模式下，划分不同治疗路径和选择特异性靶向药物的初始筛选过滤器。

（三）分级判定中的挑战与临床病理整合的未来方向

尽管组织学分级体系已相对成熟，但在临床病理实践中仍面临若干挑战与观察者间差异，这直接影响到治疗方案选择的均质化。挑战之一在于某些卵巢肿瘤类型，如黏液性癌或低级别浆液性癌，其分级系统的标准化和可重复性仍需进一步优化。此外，传统分级主要依赖形态学，可能无法完全捕捉肿瘤的分子异质性。例如，少数形态学表现为 G1 级的子宫内膜样癌可能携带高风险分子改变，而部分高级别肿瘤却可能具有相对良好的预后。这种形态与分子表现的不完全一致性，提示单纯依赖传统分级可能存在风险分层上的局限。

为应对这些挑战，当前临床病理联系的发展方向聚焦于将传统的组织学分级与分子病理学特征进行深度整合，即构建形态 - 分子综合分型模式。例如，在卵巢子宫内膜样癌中，结合 POLE 基因超突变、微卫星不稳定性、TP53 突变等分子分型，能够对传统分级进行重要补充和修正，从而更精准地识别出那些在形态学上属于高级别但分子特征提示预后良好（如 POLE 突变型）而可能豁免强化疗的患者，以及那些形态学低级别但分子特征高危需要积极治疗的患者。

这种整合策略代表着从单纯形态评估向综合性生物行为评估的演进，旨在使临床治疗决策不仅基于肿瘤“看起来如何”，更基于其“本质上如何”，最终实现更个体化、更精准的风险评估与治疗资源配置。肿瘤组织学分级的病理判定标准是临床制定差异化治疗方案的基础性依据，其价值体现在从早期到晚期疾病的全周期管理之中。面对实践中的挑战，推动组织学分级与分子标志物的系统整合，是优化卵巢肿瘤临床病理联系、实现精准治疗决策的必然演进路径。

第二节 病理参数（如淋巴结状态、切缘）的预后意义

一、淋巴结转移状态的病理评估与预后关联分析

（一）淋巴结转移状态病理评估的技术规范与标准化

从病理技术操作层面分析，淋巴结转移状态的准确评估依赖于规范化的标本获取与处理流程。外科手术中淋巴结清扫的范围与数量是影响评估基础的关键前置变量，尤其对于上皮性卵巢癌，系统性盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫所提供的组织样本量直接关系到病理检查的全面性。病理实验室接收标本后，需遵循标准化固定、脱水、包埋程序，通常采用 10% 中性缓冲福尔马林固定以确保组织抗原性保存完好，为后续精确诊断奠定基础。就切片制备与染色而言，常规苏木精-伊红染色是初步筛查淋巴结内有无转移灶的金标准，但需注意微小转移灶或单个肿瘤细胞可能被遗漏。

聚焦于评估的微观形态学标准，病理医师需严格区分宏转移、微转移及孤立肿瘤细胞。宏转移指转移灶最大径大于 2 毫米，此标准已被广泛纳入肿瘤分期系统，其判定相对明确。微转移则界定为最大径介于 0.2 毫米至 2 毫米之间的肿瘤细胞团，而小于 0.2 毫米的分散细胞则归类为孤立肿瘤细胞。这种分级不仅具有形态描述意义，更与不同的生物学潜力和临床处理策略潜在相关。评估时需系统观察淋巴结被膜下窦、髓质等区域，注意肿瘤细胞与组织细胞、内皮细胞的鉴别，必要时需借助免疫组织化学染色进行确认。

（二）不同组织学类型卵巢肿瘤淋巴结转移的异质性及其预后价值

就卵巢肿瘤异质性层面而言，淋巴结转移的发生率、模式及预后意义在不同组织学类型间存在显著差异。高级别浆液性癌作为最常见的上皮性恶性肿瘤，其淋巴结转移率较高，且常伴有腹膜广泛播散，此时淋巴结阳性常作为全身性疾病的标志之一，其独立的预后价值有时被广泛的腹腔内病变所掩盖。然而，对于局限于盆腔的早期高级别浆液性癌，淋巴结状态是影响 FIGO 分期和后续辅助治疗决策的关键参数，阳性发现可将疾病分期提升至 IIIC 期，并强烈提示需要含铂类药物的系统化疗。相比之下，某些低度恶性潜能的肿瘤或特定组织学类型呈现不同的模式。

例如，黏液性癌的淋巴结转移相对少见，但一旦发生，往往提示侵袭性生物

学行为，并与不良预后明确相关。对于颗粒细胞瘤等性索-间质肿瘤，淋巴结转移罕见，其出现通常与晚期疾病和更高的复发风险挂钩，是重要的不良预后指标。此外，在恶性生殖细胞肿瘤中，如未成熟畸胎瘤或无性细胞瘤，淋巴结转移状态是临床分期和决定是否进行辅助化疗的核心依据。这种类型间的异质性要求病理报告必须精确标注肿瘤的组织学类型及淋巴结受累的具体情况，以便临床进行个体化风险评估和治疗规划。

（三）淋巴结转移负荷与解剖定位的深度预后解析

超越淋巴结转移的二元定性判断，从转移负荷与解剖定位维度进行深度分析，能提供更精细的预后分层信息。转移负荷通常通过阳性淋巴结数目、转移灶大小以及淋巴结外侵犯等参数来量化。多项回顾性研究证实，阳性淋巴结数目是独立的预后因素，阳性淋巴结数目越多，患者的总生存期和无进展生存期往往越短。例如，在晚期卵巢癌中，超过 10 枚阳性淋巴结与极差的预后相关。转移灶大小方面，宏转移相较于微转移，通常预示着更活跃的肿瘤增殖与播散能力，复发风险更高。就解剖定位层面而言，盆腔淋巴结与腹主动脉旁淋巴结转移可能具有不同的预后含义。

孤立性盆腔淋巴结转移与腹主动脉旁或更远处淋巴结转移所代表的疾病播散范围不同，后者可能暗示着更广泛的淋巴道或血行播散倾向。病理报告中明确记录阳性淋巴结的具体解剖分组，有助于临床判断疾病扩散路径和制定更精准的放疗靶区。此外，淋巴结被膜外侵犯是另一个被广泛关注的不良病理特征，它表明肿瘤已突破淋巴结的防御性结构，更易侵犯周围组织和血管，与术后更高的局部复发率和远处转移率显著相关。这些细致的病理参数共同构成了一个多维度的预后评估体系。

（四）淋巴结病理评估在现代卵巢癌多模式治疗中的决策整合

将淋巴结状态的病理发现置于现代多模式治疗框架下分析，其核心价值在于直接指导治疗策略的制定与调整。对于初次肿瘤细胞减灭术后的患者，淋巴结阳性状态是决定是否进行术后辅助全身化疗以及选择化疗方案的强有力指征。在全面分期手术中发现的淋巴结转移，使得疾病分期升级，从而明确了化疗的必要性。在新辅助化疗后接受间歇性肿瘤细胞减灭术的病例中，淋巴结的病理反应评估日益受到重视。化疗后淋巴结内是否仍有残存活性肿瘤细胞，或仅见治疗引起的纤维化、坏死及组织细胞反应，这些信息对于评估化疗敏感性、判断预后以及决定

后续是否需换用二线治疗方案至关重要。

聚焦于靶向治疗时代，淋巴结转移状态也可能影响特定药物的应用决策。例如，在存在同源重组修复缺陷的卵巢癌中，淋巴结转移负荷可能作为评估疾病侵袭性的一个参考因素。此外，对于复发性卵巢癌，既往淋巴结转移的病理记录是评估复发模式的重要依据。若复发部位主要位于淋巴结区域，则可能考虑局部放疗等针对性治疗。因此，病理报告所提供的关于淋巴结状态的详尽、标准化信息，已成为连接手术、化疗、放疗及靶向治疗的枢纽，是实现卵巢癌个体化、精准化全程管理不可或缺的基石。

总结而言，淋巴结转移状态的病理评估是一个从规范技术操作到精细形态解读，再到结合肿瘤异质性进行预后分层，并最终整合入临床治疗决策的连续过程。其预后意义并非孤立存在，而是与肿瘤组织学类型、转移负荷、解剖定位及治疗反应等多重因素交织，共同塑造卵巢肿瘤患者的疾病轨迹与治疗路径。

二、手术切缘状态的病理判定与临床预后影响

（一）手术切缘状态的病理判定标准与技术要点

从病理诊断的操作维度分析，手术切缘状态的判定是卵巢肿瘤外科病理评估的核心环节。其判定标准主要依据肿瘤细胞与手术切割边缘的最近距离，通常以显微镜下测量为准。对于上皮性卵巢癌，尤其是高级别浆液性癌，切缘阳性的定义通常为在墨染的切缘表面或1毫米范围内存在浸润性癌组织。而对于交界性肿瘤，判定则更为复杂，需明确是浸润性种植还是非浸润性种植累及切缘。病理技术层面，规范的标本处理是基础，包括对肿瘤最大径的剖面、不同方向切缘的系统性墨水标记以及垂直于切缘的全面组织包埋。这些步骤确保了在组织学切片上能够准确评估切缘与肿瘤的立体空间关系。

聚焦于技术要点，术中冰冻切片检查对于指导手术范围、争取R0切除具有即时价值，但其准确性受限于样本代表性及病理医师经验，最终仍需以石蜡切片诊断为准。就判定的精确性层面而言，现代病理学常借助免疫组织化学染色辅助鉴别诊断。例如，在怀疑切缘存在微小病灶或单个细胞浸润时，采用细胞角蛋白（如CK7、CK20）或间皮细胞标记（如Calretinin、WT-1）进行染色，有助于区分转移性癌、原位癌与反应性间皮增生。此外，对于黏液性肿瘤，判定切缘是否受累需警惕假黏液瘤腹膜播散的特殊性，其切缘阳性可能并非传统意义上的癌细

胞浸润，而是黏液湖内漂浮的少量上皮细胞，其预后意义截然不同。因此，病理报告必须详尽描述切缘受累的具体性质、范围及距离，为临床预后分层提供精细化依据。

（二）切缘状态与卵巢肿瘤患者临床预后的关联性证据

聚焦于临床预后关联，大量回顾性与前瞻性研究数据证实，手术切缘状态是影响卵巢肿瘤患者无进展生存期与总生存期的独立危险因素。就上皮性卵巢癌而言，实现肉眼无残留病灶的 R0 切除是改善预后的最关键外科因素。而病理证实的镜下切缘阳性（R1 切除）与肉眼残留（R2 切除）均预示着更高的局部复发风险与更差的生存结局。具体而言，切缘阳性意味着肿瘤细胞在局部区域的残留，成为术后复发和远处转移的潜在根源。特别是对于早期卵巢癌，初次手术获得阴性切缘是避免辅助化疗甚至实现治愈的前提。

从分子病理层面分析，切缘残留的肿瘤细胞可能具备更强的克隆增殖能力与化疗耐药特性，从而驱动疾病进展。进一步从肿瘤生物学行为探讨，切缘状态与肿瘤的侵袭模式密切相关。例如，低级别浆液性癌常表现为膨胀性生长，切缘相对清晰，阴性切缘的获得率较高且预后较好。相反，高级别浆液性癌呈浸润性生长，易造成组织平面模糊，即使达到肉眼 R0 切除，镜下切缘接近或阳性的风险显著增加，其预后也相应更差。此外，对于卵巢肉瘤或癌肉瘤等罕见类型，切缘状态对预后的影响更为突出，阳性切缘往往直接关联于早期腹腔内广泛复发与快速进展。这些证据共同确立了病理切缘状态作为卵巢肿瘤个体化预后评估及术后辅助治疗决策不可或缺的客观指标。

（三）基于切缘状态的临床治疗策略调整与病理沟通

基于前述预后意义，手术切缘状态的病理报告直接驱动后续临床治疗策略的调整。就早期病例而言，若术后病理报告切缘阴性，且其他危险因素不存在，患者可能仅需观察或接受简化疗程的辅助治疗。反之，若报告切缘阳性或接近（通常定义为 $<1\text{mm}$ ）临床医生则需考虑进行二次手术以扩大切除范围，或强化辅助治疗方案，如联合放疗（针对特定敏感类型）或延长化疗周期。从多学科诊疗层面，病理医师与妇科肿瘤医师的密切沟通至关重要。病理报告不应仅呈现“阳性”或“阴性”的二元结论，而应提供受累切缘的具体方位、肿瘤类型、分级及与切缘的精确距离，以便临床精准定位可能需干预的区域。

聚焦于新辅助化疗后的间隔性肿瘤细胞减灭术场景，此时切缘状态的判定更

具挑战性。化疗可能导致肿瘤纤维化、坏死及组织结构改变，使得残存肿瘤细胞的识别困难。病理评估需仔细鉴别活性肿瘤细胞与治疗反应性改变，此时免疫组化标记如 PAX8、Ki-67 等对确认活性残留至关重要。此情境下的切缘阳性，往往提示肿瘤对化疗相对不敏感或存在固有耐药，预后极差，临床需转而考虑更换二线化疗方案或参与临床试验。因此，病理与临床的深度整合，使得切缘状态从一个静态的形态学指标，转化为动态指导全程治疗管理的核心节点。

手术切缘状态的病理判定是一个融合了规范技术、精确诊断与临床解读的系统工程。其作为关键的病理参数，不仅深刻揭示了肿瘤的局部侵袭行为，更通过影响复发模式与生存结局，实质性地参与了卵巢肿瘤患者风险分层与个体化治疗路径的构建。持续优化切缘评估的标准化与精细化，是提升卵巢肿瘤整体诊疗水平的重要方向。

第三节 分子分型与靶向治疗、免疫治疗的病理基础

一、卵巢肿瘤分子分型与靶向治疗药物的匹配原则

（一）分子分型作为靶向药物筛选的病理生物学基础

从肿瘤发生发展的分子机制维度分析，卵巢肿瘤的分子分型超越了传统组织形态学的分类框架，揭示了驱动肿瘤增殖、存活、侵袭及治疗抵抗的核心信号通路异常。这些分型，例如基于基因表达谱区分的不同亚型（如间质型、免疫型、分化型等）或基于特定基因突变（如 BRCA1/2、同源重组修复相关基因）状态的分层，其本质是描绘了肿瘤细胞内在的病理生物学特征图谱。就临床应用层面而言，分子分型所提供的并非仅仅是诊断标签，而是识别潜在药物作用“靶点”的路线图。

例如，同源重组修复缺陷（HRD）表型与对 PARP 抑制剂的高度敏感性之间的关联，其病理基础在于“合成致死”效应：肿瘤细胞因固有的 DNA 修复通路缺陷，在 PARP 功能被药物抑制后，无法完成 DNA 单链断裂的修复，进而导致双链断裂累积和细胞死亡。因此，分子分型是实现“精准匹配”的先决条件，它将形态学上可能相似的肿瘤群体，依据其分子驱动力的异质性进行解构，为后续的靶向药物选择提供了坚实的理论依据和可操作的分类标准。聚焦于匹配原则的具体实

施，其核心在于建立分子标志物与药物作用机制之间的因果逻辑链。这一过程要求病理诊断从单纯的形态描述，深化为包含分子检测结果的整合性报告。

例如，对于高级别浆液性癌，检测 BRCA1/2 基因的胚系与体系突变，以及通过基因组瘢痕分析评估 HRD 状态，已成为标准流程。其匹配原则是明确的：存在 BRCA 突变或 HRD 阳性状态的肿瘤，与 PARP 抑制剂的治疗获益显著相关。另一个关键层面涉及抗血管生成药物的应用。肿瘤的分子分型中，血管生成相关信号通路（如 VEGF 高表达）的活跃程度，是匹配贝伐珠单抗等药物的病理基础。通过免疫组织化学或基因表达分析评估肿瘤微血管密度或相关因子水平，能够筛选出更可能从抗血管生成治疗中获益的患者亚群。因此，匹配原则并非简单的一一对应，而是基于对特定分子通路在肿瘤发生发展中权重和依赖性的深刻理解，进行分层次的、证据等级分明的药物推荐。

（二）基于分子通路依赖性的靶向治疗匹配策略与实践

就临床转化层面而言，将分子分型与靶向药物匹配的原则应用于实践，需要构建系统化的决策路径。首要策略是区分“驱动性变异”与“伴随性变异”。匹配的优先级应赋予那些经功能学研究证实为肿瘤发生所必需、且存在相应靶向药物的驱动基因改变。例如，在罕见卵巢肿瘤类型如低级别浆液性癌中，MAPK 信号通路（KRAS、BRAF、NRAS 突变）的激活是关键驱动事件。针对 BRAFV600E 突变，匹配 BRAF 抑制剂或 BRAF/MEK 抑制剂联合疗法，具有明确的病理基础，即通过阻断异常活化的 MAPK 通路，抑制肿瘤细胞的增殖信号。这一匹配策略体现了从分子分型（MAPK 通路激活型）到特异性靶向治疗的直接逻辑延伸。匹配原则需考虑肿瘤的克隆构成与时空异质性。

肿瘤的分子分型在初治与复发时可能发生演变，导致靶点丢失或新靶点出现。因此，动态的分子病理评估成为优化匹配的关键。例如，对 PARP 抑制剂获得性耐药的患者，其肿瘤可能通过恢复同源重组功能（如 BRCA 逆转突变）或激活旁路信号通路而产生新的分子特征。此时，基于复发肿瘤样本的分子分型，是匹配下一线靶向治疗（如 ATR 抑制剂、抗血管生成药物联合免疫治疗等）的必需步骤。从治疗时机角度分析，匹配原则也引导了新辅助治疗与维持治疗场景下的应用。在新辅助治疗前进行分子分型，可筛选出对特定靶向药物可能高度敏感的病例，尝试进行靶向药物联合化疗的缩瘤治疗。

而在维持治疗阶段，根据初始分子分型（如 BRCA 突变状态）匹配 PARP

抑制剂，能显著延长无进展生存期。这揭示了匹配原则贯穿于疾病全程管理，其有效性高度依赖于病理学所提供的持续、准确的分子分层信息。卵巢肿瘤分子分型与靶向药物的匹配，是一个以病理生物学机制为基石、以临床证据为支撑的精细化决策过程。该原则强调将分子异常置于其功能学背景下解读，并依据通路依赖性的强弱、克隆动态变化及治疗阶段，实施分层与动态的匹配策略，从而最大化靶向治疗的临床效益，是实现卵巢癌精准医疗的核心环节。

二、PARP 抑制剂治疗的病理与分子生物学基础

（一）同源重组修复缺陷作为 PARP 抑制剂治疗的核心病理分子基础

从分子病理学维度分析，PARP 抑制剂在卵巢肿瘤治疗中的应用，其根本前提在于肿瘤细胞存在同源重组修复缺陷。同源重组修复是细胞应对 DNA 双链断裂这一致命损伤的核心修复通路，其功能完整性依赖于 BRCA1、BRCA2 等一系列基因产物的协同作用。当 HRR 通路因基因突变、表观遗传沉默或功能异常而失活时，细胞将转而依赖以 PARP1 蛋白为核心的单链断裂修复等替代通路。病理诊断实践中，通过免疫组织化学检测相关蛋白表达缺失、或通过分子病理技术检测 BRCA1/2 等基因的胚系与体系突变，是识别 HRD 状态的关键。

这种缺陷状态构成了“合成致死”效应的生物学基础，即同时抑制 PARP 功能与 HRR 通路，将导致 DNA 损伤的不可修复性积累，从而选择性诱导 HRD 肿瘤细胞凋亡。因此，卵巢肿瘤的病理分型与分子分型，特别是高级别浆液性癌这一最常见亚型中 HRD 的高发生率，直接决定了 PARP 抑制剂的目标患者群体。病理科提供的精准 HRD 状态评估，是临床实施靶向治疗不可或缺的决策依据。聚焦于 HRD 的检测与判读层面，其病理评估已从单一的 BRCA 突变检测，发展为涵盖基因组不稳定性评分的综合体系。就检测技术而言，下一代测序能够全面揭示 BRCA1/2 的点突变、小片段插入缺失以及大片段重排。

更为重要的是，HRD 导致的基因组不稳定性会在全基因组范围内留下特征性“疤痕”，即基因组杂合性缺失、端粒等位基因失衡及大片段迁移。通过计算这些特征的综合评分，可以更广泛地识别出存在 HRD 表型但无 BRCA 突变的肿瘤，这部分患者同样可能从 PARP 抑制剂治疗中获益。病理科在组织样本处理、DNA 质量控制和结果解读中扮演核心角色，确保检测结果的可靠性，从而将分子表型与治疗反应可能性紧密联系起来。这一综合评估体系深化了对 PARP 抑制

剂敏感人群的理解，推动了治疗策略从基于单一生物标志物向基于功能性缺陷表型的演进。

（二）PARP 抑制剂耐药机制的病理与分子生物学关联

从治疗反应与预后维度审视，原发性与获得性耐药是限制 PARP 抑制剂临床疗效的关键问题，其背后涉及复杂的病理生物学过程。耐药机制可大致归纳为 HRR 功能恢复、药物外排泵激活、PARP 蛋白表达或功能改变以及复制叉保护增强等几个方面。就 HRR 功能恢复而言，最为典型的机制是 BRCA1/2 基因发生二次突变，导致阅读框恢复，从而重新产生有功能的蛋白，使 HRR 通路得以部分或全部重建。此外，涉及 HRR 通路其他关键基因的突变也可能导致类似后果。病理学通过监测治疗前后肿瘤组织的分子特征演变，能够为识别这些耐药机制提供直接证据。

例如，对复发或进展病灶进行活检和分子检测，可能发现新的基因突变谱或蛋白表达模式改变，这些改变从分子层面解释了临床治疗失败的原因。深入分析肿瘤微环境与细胞内在适应性层面，耐药性还涉及药物外排转运蛋白的过表达，以及 PARP1 蛋白本身的突变或表达下调，后者可能削弱药物与靶点的结合。更为重要的是，复制叉稳定性的调节异常近年来被证实是重要的耐药机制之一，即使 HRR 功能缺失，肿瘤细胞仍能通过稳定停滞的复制叉来维持基因组稳定性并存活。这些机制共同构成了一个动态的、多因素的耐药网络。

临床病理联系体现在，对耐药机制的深入理解正推动着新型生物标志物的探索，并指导联合治疗策略的开发。例如，针对存在特定耐药机制的患者，联合使用其他靶向药物或化疗药物，可能克服或延缓耐药的发生。因此，病理学不仅服务于初始治疗的生物标志物筛选，更在监测疾病演进、揭示耐药机制和指导后续治疗中持续发挥不可替代的作用。PARP 抑制剂在卵巢肿瘤治疗中的应用，根植于对 HRD 这一特定分子病理状态的精准识别，其疗效与耐药性均与肿瘤细胞内在的 DNA 损伤应答网络密切相关。病理学通过整合形态学、免疫表型和分子遗传学信息，为靶向治疗的精准实施、疗效预测及耐药机制解析提供了坚实的生物学基础。

三、免疫治疗的生物标志物（PD-L1）检测与临床应用

（一）PD-L1 作为免疫检查点分子的病理生物学基础

从肿瘤免疫逃逸的分子机制维度分析，程序性死亡配体 1（PD-L1）是卵巢肿瘤微环境中至关重要的免疫调节分子。PD-L1 主要表达于肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞（如肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞）以及部分间质细胞的表面。其病理生物学功能在于，通过与 T 淋巴细胞表面的程序性死亡受体 1（PD-1）相结合，传递抑制性信号，从而负向调控 T 细胞的活化、增殖与效应功能，最终导致肿瘤特异性 T 细胞耗竭与功能失活，为肿瘤细胞创造免疫豁免的微环境。就卵巢癌的病理层面而言，PD-L1 的表达呈现显著的时空异质性，这种异质性不仅存在于原发灶与转移灶之间，也体现在同一肿瘤组织的不同区域。

大量临床病理研究证实，高级别浆液性癌、子宫内膜样癌及部分透明细胞癌中均可检测到不同程度的 PD-L1 表达，且其表达水平与特定的肿瘤微环境特征，如淋巴细胞浸润密度、肿瘤突变负荷以及干扰素- γ 信号通路活化状态等，存在复杂的关联性。聚焦于 PD-L1 表达的调控网络，其表达上调受多重机制驱动，包括内在的致癌信号通路激活（如 PI3K/AKT、MAPK、JAK/STAT 通路）和外在的炎症因子刺激（主要为干扰素- γ ）。在卵巢肿瘤组织病理切片中，PD-L1 的阳性染色模式（膜性、胞质或兼有）及其分布范围（肿瘤细胞阳性比例、免疫细胞阳性比例）是评估其病理意义的关键形态学指标。

这种表达模式的多样性，直接反映了肿瘤与免疫系统相互作用的动态过程，也为后续的检测标准化与临床解读带来了挑战。因此，深入理解 PD-L1 在卵巢肿瘤中的病理生物学基础，是将其转化为可靠生物标志物的首要前提，其表达状态构成了连接肿瘤免疫微环境特征与免疫治疗临床决策的核心病理环节。

（二）PD-L1 检测的病理技术规范与结果判读标准

就检测方法学层面而言，PD-L1 的生物标志物检测高度依赖于免疫组织化学技术。目前，伴随不同免疫检查点抑制剂临床试验的推进，多种经过验证的 PD-L1 检测抗体平台（如 22C3、SP142、SP263、28-8 等）及相应的判读标准并存。在卵巢肿瘤的病理实践中，确保检测的准确性与可重复性，必须建立严格的技术规范。这涵盖从组织标本的前处理（固定时间、固定液类型）、切片制备、抗原修复、抗体孵育到显色复染的全流程质量控制。尤其需要注意的是，卵巢癌标本

常来源于腹水细胞块或穿刺活检小标本，其组织量有限且可能伴有治疗后的形态学改变，这对检测的标准化提出了更高要求。

从结果判读的标准化维度分析，PD-L1 表达的评估主要聚焦于两个核心参数：肿瘤细胞阳性比例分数和肿瘤浸润免疫细胞阳性比例分数。不同的临床试验和伴随诊断试剂盒定义了各异的阳性阈值（如联合阳性分数、肿瘤比例分数等）。病理医师在进行判读时，必须严格遵循特定检测平台所对应的评分指南，精确区分特异性膜染色与非特异性背景着色，并注意肿瘤内异质性对评分的影响。例如，某些判读标准要求计算阳性肿瘤细胞占所有存活肿瘤细胞的百分比，而另一些则需综合评估肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞的染色情况。

这种判读标准的差异，直接导致了不同研究间数据可比性的困难，也凸显了在卵巢癌领域建立统一或可等效转换的 PD-L1 检测与判读共识的紧迫性。规范的检测与精准的判读，是 PD-L1 作为生物标志物能够有效指导临床治疗并实现个体化精准医疗的病理技术基石。

（三）PD-L1 表达与卵巢癌免疫治疗临床应答的关联及挑战

聚焦于 PD-L1 表达状态与免疫治疗临床结局的关联性，现有证据表明，PD-L1 阳性表达通常与免疫检查点抑制剂（尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂）在部分卵巢癌患者中更高的客观缓解率和更持久的临床获益存在正相关。从预测性生物标志物的功能层面而言，PD-L1 检测有助于筛选更可能从免疫单药或联合治疗中获益的潜在人群。例如，在复发性卵巢癌的二线或后线治疗中，肿瘤细胞或免疫细胞 PD-L1 高表达的患者，其接受帕博利珠单抗等药物治疗的无进展生存期和总生存期改善趋势更为明显。这种关联性强化了 PD-L1 作为卵巢癌免疫治疗重要入口生物标志物的临床价值。

然而，就临床应用所面临的复杂性与挑战而言，PD-L1 并非一个完美的预测标志物。其预测价值存在边界，部分 PD-L1 阴性的患者同样可能从免疫治疗中获益，反之亦然，这提示肿瘤免疫微环境的调控具有多重冗余机制。PD-L1 表达具有动态演变特性，初治与复发转移灶、治疗前与治疗后的表达状态可能发生显著改变，这要求临床决策需基于最新获得的病理标本进行评估。再者，免疫治疗常与化疗、抗血管生成药物或 PARP 抑制剂联合应用，在这种多模式治疗背景下，PD-L1 的独立预测效能可能被修饰或整合，需要探索更复合的生物标志物模型。

检测方法、判读标准与阳性阈值的非统一性，依然是阻碍其大规模标准化临

床应用和跨研究数据整合的主要障碍。PD-L1 作为卵巢癌免疫治疗的关键生物标志物，其病理检测与临床应用建立在对其免疫生物学功能的深刻理解、标准化检测技术的严格实施以及对表达异质性与动态变化的审慎评估之上。未来需通过前瞻性临床研究，进一步明确其在卵巢癌各亚型、各治疗线数及联合治疗方案中的最佳预测阈值与临床适用场景，并推动检测体系的标准化，从而更精准地指导免疫治疗策略的制定，改善患者预后。

第四节 病理学在疗效评估与复发监测中的作用

一、化疗后卵巢肿瘤的病理缓解标准与评估方法

（一）化疗后卵巢肿瘤病理缓解的形态学评估标准体系

从肿瘤细胞退行性变维度分析，化疗后卵巢肿瘤的病理缓解体现于肿瘤细胞的直接形态学改变。这些改变包括肿瘤细胞核固缩、核碎裂以及细胞质空泡化或嗜酸性增强，最终导致细胞凋亡或坏死。在高级别浆液性癌等常见类型中，化疗有效的区域常出现广泛的肿瘤细胞消失，代之以纤维组织增生、慢性炎症细胞浸润及组织细胞反应，有时可见含铁血黄素沉积。评估时需系统观察残余肿瘤细胞的活性，活性细胞通常表现为核大、深染、核仁明显及核分裂象易见。

病理缓解的深度评估不仅关注肿瘤细胞本身，还需综合评估肿瘤-间质交界区的改变，例如促纤维增生性反应的强度与成熟度，这是机体对治疗产生反应的重要形态学标志。就评估的量化层面而言，建立客观、可重复的病理缓解分级系统至关重要。目前临床病理实践中，多采用“化疗反应评分”等半定量系统。该系统通过对肿瘤实性区域进行多点取样，在显微镜下评估残余肿瘤的百分比与分布特征。完全病理缓解定义为在全部检查组织中未见任何形态学可识别的存活肿瘤细胞。部分病理缓解则根据存活肿瘤细胞所占的比例进行进一步分级，例如将存活肿瘤细胞占比小于 10% 定义为显著缓解。这种量化评估需要病理医师在充分取材的基础上，进行系统性镜检，并注意鉴别治疗引起的反应性间质细胞增生与残留的少量散在肿瘤细胞，避免将前者误判为肿瘤持续存在。

（二）基于分子病理标志物的疗效评估与微小残留病变监测

聚焦于分子层面，病理学评估已超越传统形态学，整合分子标志物检测以更

精准地界定病理缓解与监测微小残留病变。对于接受新辅助化疗的卵巢癌患者，即使达到形态学上的完全缓解，通过高灵敏度方法如二代测序技术对腹腔灌洗液或可疑病灶进行循环肿瘤 DNA 检测，仍可能发现分子水平的微小残留病变。这种分子残留病变与更高的临床复发风险显著相关，提示形态学完全缓解可能并非生物学治愈。

此外，治疗前后肿瘤组织分子谱的动态对比分析，能够揭示化疗压力下的克隆演化，例如某些基因突变丰度的下降或消失可能指示对应克隆被清除，而新出现或丰度增加的突变则可能提示耐药克隆的选择性扩增。从治疗靶点表达变化的角度分析，病理评估需关注化疗前后预测性生物标志物状态的改变。例如，在同源重组修复缺陷相关的卵巢癌中，化疗可能通过诱导基因组不稳定性加剧而影响 HRD 评分状态。免疫组化检测诸如 p53、Ki-67 等蛋白的表达水平在治疗前后的变化，也可作为评估肿瘤细胞增殖活性与治疗反应的辅助指标。

化疗可能导致肿瘤异质性发生改变，原发灶与复发灶、或同一肿瘤不同区域的生物标志物表达可能不一致，因此疗效评估时的取材代表性至关重要。基于多重荧光免疫组化或空间转录组学等新技术，能够在组织原位分析肿瘤微环境中免疫细胞亚群构成及功能状态的变化，为评估免疫调节性化疗的效果提供更丰富的病理学依据。化疗后卵巢肿瘤的病理缓解评估是一个多维度、整合性的诊断过程，其核心在于将经典的形态学观察标准与前沿的分子病理学技术有机结合。精确的病理评估不仅为判定即刻疗效提供金标准，更能通过识别形态学与分子水平的微小残留病变，为预后分层及后续治疗策略的调整提供不可或缺的客观依据，从而在卵巢癌个体化全程管理中发挥基石作用。

二、复发卵巢肿瘤的病理特征与原发肿瘤的差异分析

（一）复发肿瘤与原发肿瘤的组织学分化差异分析

从组织学分化维度审视，复发卵巢肿瘤常呈现去分化趋势。相较于原发肿瘤，复发灶中高级别浆液性癌的比例显著增高，其典型病理特征表现为更显著的细胞异型性、更活跃的核分裂象以及更广泛的坏死区域。就细胞层面而言，复发肿瘤的细胞核多形性更为突出，核仁显著且常呈嗜酸性，染色质呈现粗糙团块状分布。这种分化程度的改变，直接关联肿瘤细胞克隆的演化与筛选压力。聚焦于化疗压力下的肿瘤微环境，残留的肿瘤干细胞或耐药克隆亚群获得增殖优势，导致复发

肿瘤在组织学表型上趋于更具侵袭性的形态。

此外，原发为低级别浆液性癌或交界性肿瘤的病例，在复发时可能转化为高级别形态，这一转化过程涉及 MAPK 等信号通路的持续激活与基因突变谱系的累积性改变，其病理诊断对于后续靶向治疗策略的选择具有决定性意义。病理评估中需系统比较原发与复发标本的腺体结构、乳头状结构及实性区域的占比变化。复发肿瘤常表现为腺体结构更不规则，乳头分支更复杂且间质浸润更广泛，这些细微但关键的形态学差异是判断肿瘤生物学行为演进的重要依据。对细胞黏附性的病理学观察亦至关重要，复发灶中细胞间连接往往更为松散，这与其增强的迁移和侵袭潜能存在病理生理学联系。

（二）复发灶与原发灶的分子病理特征演变分析

就分子病理层面而言，复发卵巢肿瘤展现出动态演变的基因组与蛋白组景观。与原发肿瘤相比，复发灶的基因突变谱可能发生显著漂移，例如 BRCA1/2 的二次突变导致同源重组修复功能恢复，从而引起对铂类药物及 PARP 抑制剂的获得性耐药。从肿瘤异质性角度分析，原发肿瘤内存在的多个克隆亚群在治疗压力下经历选择性扩增，致使复发肿瘤的主导克隆可能并非原发肿瘤中的优势克隆，其驱动基因突变、拷贝数变异及基因融合事件可能呈现全新组合。TP53 突变在高级别浆液性癌中几乎普遍存在，但在复发过程中可能伴随等位基因频率的变化或获得新的协同突变。蛋白表达谱的差异同样构成关键的病理鉴别点。

通过免疫组织化学技术系统评估，可发现复发肿瘤中 Ki-67 增殖指数通常较原发灶显著升高，提示细胞增殖活性增强。与化疗耐药及细胞存活相关的蛋白，如 P-糖蛋白、BCL-2 家族成员、survivin 等的表达水平也常发生适应性上调。此外，涉及上皮-间质转化的标志物（如 E-cadherin 表达下调、N-cadherin 及 Vimentin 表达上调）在复发灶中更为常见，这为解释其更具侵袭性的临床行为提供了分子病理学基础。对激素受体（ER、PR）状态的重评估亦不可或缺，因其表达丢失可能预示内分泌治疗敏感性的改变。

（三）肿瘤微环境在复发过程中的病理重构比较

聚焦于肿瘤微环境这一整体维度，复发卵巢肿瘤的间质成分与免疫景观相较于原发肿瘤常发生深刻重构。病理学观察可见，复发灶的肿瘤间质通常表现为更显著的纤维增生反应，胶原沉积更为致密，这种促纤维化微环境不仅为肿瘤细胞提供物理屏障，亦通过分泌多种细胞因子和生长因子促进其存活与耐药。就免疫

浸润层面分析,复发肿瘤中肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的密度与组成往往发生改变,常见表现为 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞相对耗竭或数量减少,而调节性 T 细胞(Tregs)及髓源性抑制细胞(MDSCs)等免疫抑制性细胞群体比例增加,形成免疫抑制性微环境。血管生成模式的差异亦是重要的病理特征。

复发肿瘤常诱导形成更多结构异常、功能不全的新生血管,其病理表现为内皮细胞排列紊乱、基底膜不完整,这些特征可通过 CD31、CD34 等血管内皮标志物染色进行半定量评估。这种异常血管化既导致肿瘤内部缺氧,进一步驱动基因组不稳定性与侵袭表型,也影响化疗药物的有效输送。此外,癌相关成纤维细胞(CAFs)的活化状态在复发灶中通常更为显著,其分泌的细胞外基质成分及旁分泌信号构成了支持肿瘤再生长与转移的生态位。对原发与复发配对样本的肿瘤微环境进行系统性病理学对比,是理解治疗抵抗机制与探索新型治疗靶点的关键环节。

复发卵巢肿瘤在组织学分化、分子遗传特征及肿瘤微环境构成上均可能呈现出与原发肿瘤显著或细微的病理学差异。这些差异并非孤立存在,而是相互关联、共同演化的结果,精准识别与阐释这些差异是进行个体化疗效评估、耐药机制解析及制定后续治疗策略的病理学基石。

三、病理活检在复发监测中的应用时机与诊断价值

(一) 病理活检在复发监测中的核心应用时机分析

从临床诊疗路径维度分析,病理活检在卵巢肿瘤复发监测中的应用时机具有明确的阶段性特征。初次治疗后的首次疑似复发阶段构成关键应用节点,当影像学检查提示盆腔或腹腔出现新发占位性病变,或肿瘤标志物如 CA125 出现进行性升高时,临床即需考虑获取病理组织以明确诊断。此阶段的活检价值在于鉴别真性肿瘤复发与治疗后良性增生、炎性假瘤或放射性纤维化等非肿瘤性病变,这些病变在影像学上可能呈现相似特征,但治疗策略与预后截然不同。就监测策略层面而言,对于完成规范化治疗且处于临床完全缓解状态的患者,常规随访并不推荐进行预防性活检。

然而,当出现孤立性可疑病灶,尤其是位置表浅可及或可通过微创手段安全获取时,适时活检能为后续治疗提供决定性依据。聚焦于晚期或难治性病例,病理活检的应用时机进一步拓展至多线治疗间的疾病再评估阶段。当患者对当前治

疗方案出现原发性或继发性耐药，临床表现为肿瘤标志物反弹或病灶增大时，活检成为必要手段。此时机下的病理学评估旨在探查肿瘤克隆演化情况，识别可能出现的组织学转型或新的分子病理学特征。例如，部分高级别浆液性癌复发时可能呈现去分化现象，或出现新的基因突变谱，这些信息对于转换靶向治疗或参与临床试验具有直接指导意义。因此，病理活检的时机选择紧密关联于疾病动态演变与治疗决策的关键转折点，其应用并非机械定时，而是基于临床、影像及血清学变化的整合性判断。

（二）复发灶病理活检的诊断价值与临床意义阐释

就诊断特异性与精确性层面而言，复发灶病理活检的首要价值在于实现组织学确认与分型再评估。通过对复发肿瘤组织的显微镜下观察，病理医师能够明确病变是否为原卵巢肿瘤的转移或复发，并核实其组织学类型与分级。部分卵巢肿瘤在复发过程中可能发生组织学特征的变化，例如低级别浆液性癌向高级别转化，或癌肉瘤中肉瘤成分的优势生长，这些变化仅凭细胞学或循环肿瘤 DNA 检测难以全面捕获。活检获得的组织标本可进行完整的免疫组织化学染色套餐复核，例如 PAX8、WT-1、p53 等标志物的表达模式可能与原发灶对比，为判断肿瘤的克隆起源与生物学行为演变提供直接证据。

从指导个体化治疗维度深入分析，复发灶活检的诊断价值延伸至分子病理学检测领域。获取的肿瘤组织可用于进行二代测序，检测同源重组修复状态、BRCA1/2 基因突变情况以及其他可靶向的基因变异。相较于利用原发肿瘤组织进行预测，复发灶的分子谱可能因治疗选择压力而发生改变，例如获得性 BRCA 逆转突变可能导致对 PARP 抑制剂耐药。因此，基于复发灶活检的实时分子分型，是制定精准后续治疗方案，尤其是选择靶向药物与免疫检查点抑制剂的基础。此外，活检组织还可用于评估肿瘤微环境特征，如肿瘤浸润淋巴细胞密度、PD-L1 表达水平等，这些信息对于评估免疫治疗潜在疗效具有参考价值。

（三）活检技术选择与病理评估对复发管理的综合影响

聚焦于技术方法学问题，复发监测中病理活检的实施需综合考虑技术可行性、安全性与诊断效能。对于浅表可触及的转移结节（如腹壁切口种植结节、浅表淋巴结）穿刺活检或切除活检是首选。对于深部病灶，则需依赖影像引导下的经皮穿刺活检（如 CT 或超声引导）或通过腹腔镜、胸腔镜等微创手术获取。技术选择直接影响标本的充足性与代表性，进而关系到病理诊断的准确性。病理评估时，

需充分认识到复发灶可能存在的肿瘤异质性，活检标本应尽可能反映病灶最具侵袭性的成分，避免因取样偏差导致对肿瘤分级或增殖活性的低估。

从临床病理联系与预后判断层面总结，系统性的复发灶病理评估构成了连接疾病生物学行为与临床管理决策的核心桥梁。完整的病理报告不仅应涵盖组织学诊断与分级，还需整合免疫表型与必要的分子检测结果，形成一份多维度的病理学档案。这份档案使得临床医师能够超越“复发”这一笼统概念，精确把握当前疾病状态的具体病理生物学特性，从而制定出更具针对性的治疗策略，如二次肿瘤细胞减灭术的可行性评估、化疗方案的选择或靶向治疗的启用。最终，基于精准病理诊断的复发管理，有助于在控制治疗毒性的同时，最大化延长患者的无进展生存期与总生存期，改善晚期卵巢癌患者的生存质量。

参考文献

- [1] 回允中. 女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [2] 曹登峰, 郭东辉. 卵巢肿瘤病理诊断图谱[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [3] 中华医学会病理学分会. 卵巢肿瘤病理诊断规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [4] 沈丹华, 周先荣. 妇科与产科病理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2022.
- [5] 李甘地. 病理学(第4版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [6] 陈乐真. 妇产科诊断病理学(第3版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2021.
- [7] 步宏, 李一雷. 病理学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [8] 王强修, 张艳. 卵巢少见肿瘤病理诊断与鉴别诊断[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2023.
- [9] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract (5th ed)[M]. Lyon: IARC Press, 2020.
- [10] 张祥盛, 张红英. 免疫组织化学在妇科肿瘤诊断中的应用[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(3): 278-282.
- [11] 刘爱军, 周巧云. 卵巢高级别浆液性癌的分子病理特征与临床意义[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(2): 133-137.
- [12] 李青, 陈杰. 卵巢生殖细胞肿瘤的病理诊断进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(4): 465-468.

