

· 论著 ·

卵巢中肾样腺癌一例并文献复习

张莹 李静 谭彩云 刘田利 王林辉 丁宇 杜日昌*

广东省汕头大学医学院附属粤北人民医院病理科(广东 韶关 512000)

【摘要】目的 探讨卵巢中肾样腺癌的临床病理特点及诊断、鉴别诊断。方法 回顾性分析1例卵巢中肾样腺癌的临床资料、病理学特征及免疫组化、分子检测，并复习相关文献。结果 患者老年女性，组织学上肿瘤呈乳头状、腺管状及筛孔状、实性网状、囊状，腺管状区部分管腔内可见嗜伊红物质，细胞形态温和，核呈圆形或卵圆形，核染色质粗颗粒或空泡状，核仁不明显，部分见核沟。免疫组化：Vimentin、CK7、CD10、TTF1、PAX8、PAX2全部或部分阳性，GATA3、P16、CR、CEA、Inhibin- α 局灶或散在阳性，P53野生型，Ki-67约30%，ER、PR、WT-1、SF-1阴性。RT-PCR检测显示KRAS突变。结论 卵巢中肾样腺癌罕见，组织学形态多样，结合免疫组化及分子检测可明确诊断。术后需化疗，其预后尚需积累多中心大样本研究证实。

【关键词】卵巢；输卵管；中肾样腺癌；免疫组化；KARS

【中图分类号】R 737.3

【文献标志码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.004

Mesonephric-like Adenocarcinoma of the Ovary: A Case Report and A Review of the Literature

ZHANG Ying, LI Jing, TAN Cai-yun, LIU Tian-li, Wang Lin-hui, DING Yu, DU Ri-chang*.

Pathology Department, North Guangdong People's Hospital Affiliated to Shantou University Medical College, Shaoguan 512000, Guangdong Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the clinicopathologic features, diagnosis and differential diagnosis of the mesonephric-like carcinomas of ovary. *Methods* The clinical data, pathological features, immunohistochemical and molecular detection of 1 case of mesonephric-like carcinomas of ovary were analyzed retrospectively, and the relevant literature was reviewed. *Results* The patient was aged women. Histologically, the tumor was papillary, glandular tubular, ethmoidal, solid reticular, and cystic. Eosinophilic substances could be seen in some lumens of the glandular tubular area, the cell morphology was mild, the nuclei were round or oval, the nuclear chromatin was coarse granular or vacuolar, the nucleoli were not obvious, and some tumor cells had typical nuclear grooves. Immunohistochemical phenotype: Vimentin, CK7, CD10, TTF1, PAX8 and PAX2 were all or part positive, GATA3, P16, CR, CEA and Inhibin- α were focally or scattered positive, the expression of P53 was wild-type, the expression of Ki-67 was about 30%, ER, PR, WT-1 and SF-1 were negative. KRAS mutation was detected by RT-PCR. *Conclusion* The mesonephric-like carcinomas of ovary is rare, and it has various histological morphology, combined with immunohistochemical and molecular detection can be definite diagnosis. Postoperative chemotherapy is required, and its prognosis needs to be confirmed by multi-center and large sample studies.

Keywords: Ovary; Fallopian Tube; Mesonephric-like Carcinomas; Immunohistochemistry; KARS

卵巢中肾样腺癌是发生于卵巢的类似中肾腺癌的一种罕见肿瘤，为2020年第5版WHO女性生殖系统新增的组织学亚型^[1]，由McFarland^[2]等于2016年首次报道。迄今为止，国内外文献报道数量不多，查阅Pubmed数据库，发现国外共报道了65例卵巢中肾样腺癌^[2-14]。本文就我院病理科诊断的1例卵巢中肾样腺癌累及对侧输卵管的病例，分析其临床资料、组织学特征、免疫表型、分子检测并复习相关文献，以提高对该类肿瘤的认知。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者女，71岁。右下腹疼痛1月余，为阵发性隐痛，不伴异常阴道流血、流液，可忍受，放射至右侧大腿根部，平躺后自行缓解。MRI示盆腔右侧团块囊实性肿块影(9.1×7.3×10.7cm)，病灶与右侧髂血管局部关系密切，病灶与乙状结肠局部分界不清，考虑右侧卵巢恶性肿瘤，囊腺癌可能。专科检查：子宫右后方可扪及一直径10cm包块，质硬。实验室检查：CA199 437.54U/mL，CA125 98.15U/mL，CEA 65.60ng/mL。术中冰冻送检右侧附件，冰冻病理示：(右卵巢)恶性肿瘤，考虑分化差的腺癌。遂行卵巢肿瘤细胞减灭术：切除全子宫+左附件+大网膜+盆腔、腹主动脉淋巴结+部分腹膜。

1.2 方法

1.2.1 组织学 对手术切除的卵巢标本进行大小测量，垂直于卵

巢长轴书页状切开，冰冻取材2块，冷冻、切片、染色，光镜观察。之后使用10%中性福尔马林固定，取材，常规脱水、石蜡包埋，切片，HE染色，光镜观察。

1.2.2 免疫组化 采用Envision二步法，所用抗体ER、PR、TTF-1、P16、Ki67购于罗氏公司，Vimentin、CK7、PAX2、GATA3、CR、CEA、Inhibin- α 、P53、WT-1均购于中杉金桥公司，SF-1、Pax8、CD10、MSH2、MSH6、MLH1、PMS2购于福建迈新公司，具体步骤按照说明书进行，并设有阴性和阳性对照。

1.2.3 分子检测 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)进行KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA突变检测，试剂盒购自厦门艾德生物公司，按试剂盒说明书操作。

2 结果

2.1 巨检 (右侧附件)右卵巢肿物大小9.3×6.5×3.8cm，切面灰白色、大部分实性，质中，其中见多发囊腔，直径0.5-3cm，上输卵管长5.5cm见伞(图1)。

2.2 镜检 右卵巢低倍镜下形态多样，包括乳头状、腺管状及筛孔状、实性网状、囊状，肿瘤细胞呈单层立方或假复层柱状排列，腺管状区部分管腔内可见嗜伊红物质(图2-4)；高倍镜肿瘤细胞形态温和，核呈卵圆形，核染色质粗颗粒或空泡状，核仁不明显，

【第一作者】张莹，女，主治医师，主要研究方向：临床病理。Email: 529485364@qq.com

【通讯作者】杜日昌，男，主任医师，主要研究方向：临床病理。Email: durichang@163.com

部分见核沟,核分裂象少见(图5),灶性坏死,脉管内见癌栓(图6),局部合并子宫内膜样囊腺瘤(图7)。右输卵管未见异常。术后送检全子宫、左卵巢、腹膜、大网膜未见异常,淋巴结未见转移癌,但其中一块左输卵管肌层及浆膜见乳头状、腺管状及筛孔状结构,与右卵巢结构相似(图8)。腹腔冲洗液见癌细胞。

2.3 免疫组化 Vimintin、CK7、CD10(图9)、TTF1(图10)、PAX8、PAX2(图11)全部或部分阳性,GATA3(图12)、P16、CR、CEA、Inhibin- α 局灶或散在阳性,MSH2、MSH6、MLH1、

PMS2均表达,P53野生型,Ki-67约30%,ER、PR、WT-1、SF-1阴性(图6-9)。

2.4 分子检测 RT-PCR检测结果显示:KRAS(Exon 2)突变,包括p.G12C、p.G12R、p.G12V、p.G12A、p.G13C,NRAS、BRAF、PIK3CA基因均未突变。

2.5 病理诊断 右卵巢中肾样腺癌,累及左侧输卵管,TNM分期(2017年第8版)IIA期。

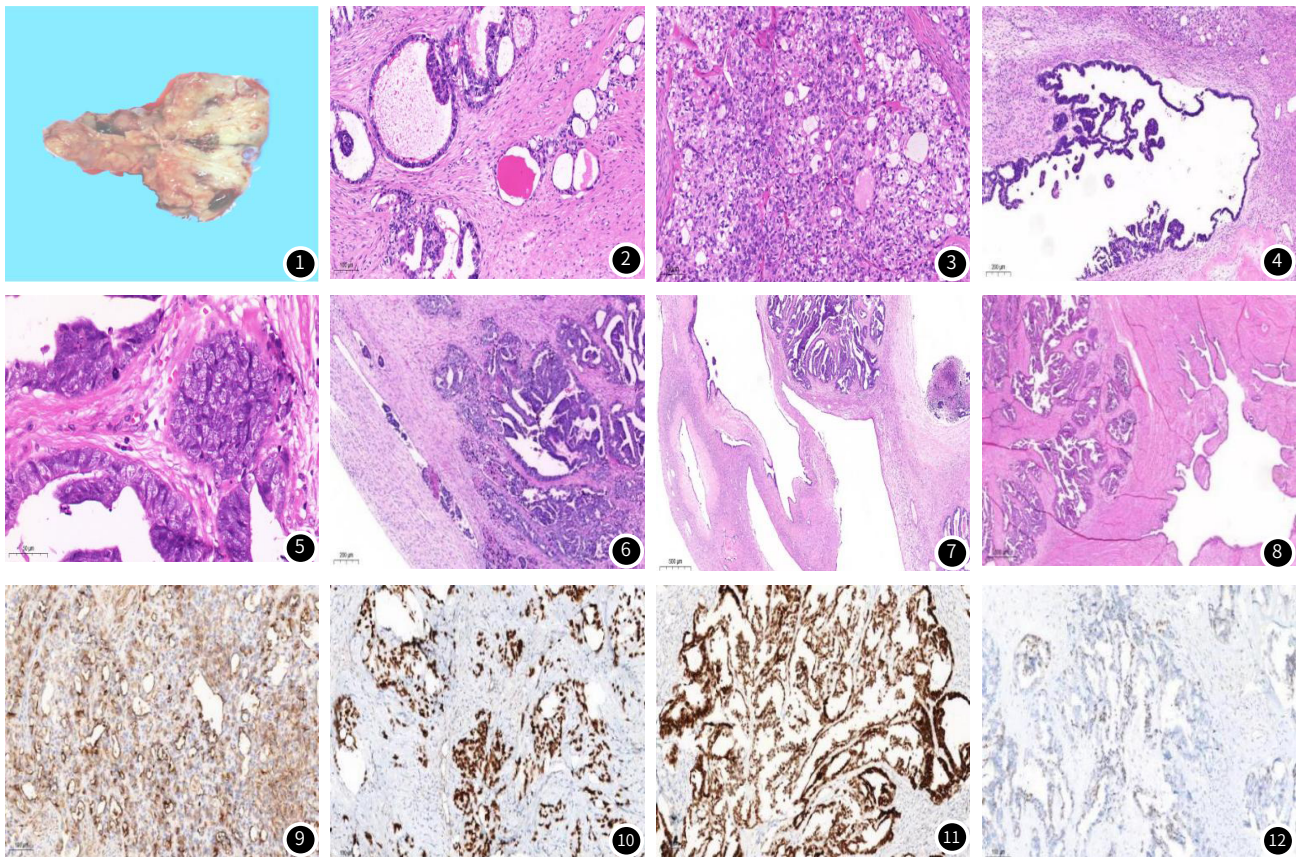


图1 卵巢中肾样腺癌大体图。图2 肿瘤呈腺管状、管状结构,管腔内见嗜酸性物质。图3 肿瘤呈实性网状结构。图4 肿瘤呈乳头状结构,表现为低级别浆液性癌。图5 肿瘤细胞核卵圆形,核膜不规则,可见核沟及病理性核分裂。图6 肿瘤呈筛孔状结构,脉管内见癌栓。图7 卵巢中肾样腺癌(右上方)合并子宫内膜样囊腺瘤(左下方)。图8 肿瘤累及输卵管。图9 肿瘤CD10阳性(腔缘着色) EnVision法。图10 肿瘤TTF-1阳性 EnVision法。图11 肿瘤Pax2阳性 EnVision法。图12 肿瘤GATA3阳性 EnVision法。

3 讨论

中肾腺癌是女性生殖道的一种罕见恶性肿瘤,它起源于中肾管的胚胎残余,通常位于宫颈和阴道^[3]。而发生于女性上生殖道的中肾腺癌则诊断为中肾样腺癌,如子宫体、附件及宫旁软组织,中肾样腺癌在组织形态学、免疫表型和分子水平上与中肾腺癌有相似之处^[2]。中肾样腺癌多见于子宫体,卵巢中肾样腺癌更为罕见。最新的研究认为,中肾样腺癌起源于苗勒氏管,并沿 wolffian/中肾线分化^[4]。

总结国外报道的65例卵巢中肾样腺癌,发病年龄29-81岁,大多数为绝经后女性,其主诉大多为骨盆痛、腹胀、偶然发现、盆腔肿块、子宫出血,其他还有腹痛、阴道分泌物改变、骨盆沉重伴多尿、急性腹痛伴肾积水及双侧胸腔积液、上腹部不适消失。肿瘤大小4.4-12.5cm,影像多表现为囊实性肿块,实验室检查CA125和CA199均升高^[2-14]。

组织学上,中肾样腺癌可以表现为多种形态的腺癌,如肉瘤样/梭形细胞成分的腺癌、低/高级别浆液性癌、透明细胞癌、子宫内膜样癌等,呈腺管样、乳头状、筛状、网状、肾小球样、性

索样、实性等多种结构混合存在,实性区可呈癌肉瘤样^[4,10]。肿瘤细胞呈立方状或柱状,细胞核圆形、卵圆形、扁平或成角,染色质粗颗粒至透明空泡状,核膜不规则、重叠,细胞核有凹槽,可显示核沟及假包涵体,类似于典型的甲状腺乳头状癌特征。在单个肿瘤中通常存在明显的异质性,并伴有不同的结构模式,虽然这在诊断中可能有用,但也可能导致误诊为各种其他肿瘤类型,特别是在小活检标本上^[10]。卵巢中肾样腺癌常伴有子宫内膜异位病灶。本例经充分取材发现子宫内膜样囊腺瘤。少见情况下,与浆/黏液性交界性肿瘤、腺纤维瘤等其他类型苗勒源性肿瘤合并发生^[5]。

中肾样腺癌多表达中肾标记物(GATA3, PAX2, TTF1和CD10),而WT1、ER、PR、CEA、P16阴性,P53野生型表达^[6]。GATA3是中肾样癌的最佳标志物,高敏感性(91%)和特异性(94%),GATA3与TTF1呈反向染色模式,表明当GATA3在怀疑中肾或中肾样癌的小活检中呈阴性时,TTF1可能有用^[7]。但本例GATA3散在弱阳性,TTF-1部分强阳性,未呈反向染色。遗传学上,中肾样腺癌含有各种类型的致病KRAS突变。KRAS突变可导

致丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活,导致参与细胞增殖、分化和生存的基因表达。因此MAPK抑制剂对中肾样腺癌患者的治疗意义值得研究^[6]。另外,部分中肾样腺癌存在苗勒源性肿瘤常见基因(如PIK3CA、PTEN、CTNNB1)的突变^[4,8,15]。

中肾样腺癌要和以下肿瘤鉴别:(1)浆液性癌:异型性更明显,核分裂象多见,无腔内嗜酸性分泌物,ER、PR、WT-1阳性,高级别癌P16弥漫阳性、P53突变型表达,无KRAS突变。(2)透明细胞癌:有丰富的嗜酸性胞质,细胞边界清晰,膨大的多形性核,突出的核仁,玻璃样或黏液样间质,常表达HNF-1 β 、NapsinA、P504S,而GATA3、TTF-1阴性。(3)子宫内膜样癌:可出现鳞化、黏液分化、纤毛分化及内膜非典型增生的前驱病变。(4)癌肉瘤:具有异源性分化,不表达TTF-1,可弱阳性表达GATA3,肉瘤区域表达相应的免疫组化标记,无KRAS突变。

目前由于没有可用的数据库来比较卵巢中肾样腺癌与其他组织学类型卵巢癌的预后,因此卵巢中肾样腺癌的生物学行为仍待验证。影像学联合肿瘤标志物对卵巢癌诊断、治疗方面有一定价值^[16-19]。既往报道的65例卵巢中肾样腺癌中可获得分期信息的患者中有一半(27/50,54%)为I期肿瘤,可获得生存数据的19例患者均存活^[2-3,6,9,12-14]。Pors^[10]等报道了25例卵巢中肾样腺癌,为目前为止最大样本的研究,认为卵巢中肾样腺癌患者的5年无进展生存率(PFS)为68%,其整体生存率和无进展生存率明显低于透明细胞癌和内膜样癌。Koh^[3]等认为相比子宫中肾样腺癌,卵巢中肾样腺癌可能是一种相对早期的疾病,预后更好,而大多数子宫中肾样腺癌患者最初表现为晚期肿瘤,并经常复发和肺转移^[7,15]。但Koh^[3]等随访发现一例未接受任何辅助治疗的IA期患者在术后13个月出现多次转移复发,因此无论分期如何,卵巢中肾样腺癌都应进行术后化疗。

综上,卵巢MLA罕见且诊断困难,组织学形态多样难以分类时,借助免疫组化及分子检测协助诊断。其病因、发病机制和预后尚需积累多中心大样本研究证实。本例卵巢术后予紫杉醇240mg+卡铂550mg化疗,最近一次CA199、CA125及CEA均降至正常,目前随访17个月未复发,继续随访。

参考文献

- [1]McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020) [J]. *Histopathology*, 2022, 80 (5): 762-778.
- [2]McFarland M, Quick C M, McCluggage W G. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: Report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas [J]. *Histopathology*, 2016, 68: 1013-1020.
- [3]Koh H H, Park E, Kim H S. Mesonephric-like adenocarcinoma of the ovary: clinicopathological and molecular characteristics [J]. *Diagnostics* (Basel), 2022, 12 (2): 326.
- [4]da Silva E M, Fix D J, Sebastiao A P M, et al. Mesonephric and mesonephric-like carcinomas of the female genital tract: Molecular characterization including cases with mixed histology and matched metastases [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34: 1570-1587.
- [5]McCluggage W G, Vosmikova H, Laco J. Ovarian combined low-grade serous and mesonephric-like adenocarcinoma: further evidence for a

- mulierian origin of mesonephric-like adenocarcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39: 84-92.
- [6]Dundr P, Gregova M, Nemejcova K, et al. Ovarian mesonephric-like adenocarcinoma arising in serous borderline tumor: A case report with complex morphological and molecular analysis [J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15 (1): 91.
- [7]Pors J, Cheng A, Leo J M, et al. A comparison of GATA3, TTF1, CD10, and calretinin in identifying mesonephric and mesonephric-like carcinomas of the gynecologic tract [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42: 1596-1606.
- [8]Mirkovic J, McFarland M, Garcia E, et al. Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations in mesonephric-like adenocarcinomas of the female genital tract [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42: 227-233.
- [9]Chapel D B, Joseph N M, Krausz T, et al. An ovarian adenocarcinoma with combined low-grade serous and mesonephric morphologies suggests a mulierian origin for some mesonephric carcinomas [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37 (5): 448-459.
- [10]Pors J, Segura S, Chiu D S, et al. Clinicopathologic characteristics of mesonephric adenocarcinomas and mesonephric-like adenocarcinomas in the gynecologic tract: A multi-institutional study [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45: 498-506.
- [11]Seay K, Akanbi T, Bustamante B, et al. Mesonephric-like adenocarcinoma of the ovary with co-existent endometriosis: A case report and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 34: 100657.
- [12]Chen Q, Shen Y, Xie C. Mesonephric-like adenocarcinoma of the ovary: a case report and a review of the literature [J]. *Medicine*, 2020, 99: e23450.
- [13]Deolet E, Arora I, Van Dorpe J, et al. Extrauterine mesonephric-like neoplasms: Expanding the morphologic spectrum [J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46: 124-133.
- [14]Kim H, Bae G E, Jung Y Y, et al. Ovarian mesonephric-like adenocarcinoma with multifocal microscopic involvement of the fimbrial surface: potential for Misdiagnosis of Tubal Intraepithelial Metastasis as Serous Tubal Intraepithelial carcinoma associated with ovarian high-grade serous carcinoma [J]. *In Vivo*, 2021, 35 (6): 3613-3622.
- [15]Lin D I, Shah N, Tse J Y, et al. Molecular profiling of mesonephric and mesonephric-like carcinomas of cervical, endometrial and ovarian origin [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 34: 100652.
- [16]巩丽丽. 超声、CT联合血清肿瘤标志物诊断卵巢肿瘤的临床价值 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (9): 132-134.
- [17]李倩, 贾红娥, 常贝, 等. 3D-CEUS联合CT在卵巢肿块定性诊断及治疗方案指导中的应用 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (1): 154-157.
- [18]徐正芝. 3. 0T磁共振成像联合血清CA72-4、CA125在卵巢肿瘤良恶性诊断中的应用 [J]. *罕少疾病杂志*, 2023, 30 (5): 66-67.
- [19]张占超, 王娟丽, 王晓丽, 等. CT联合超声检查对卵巢恶性肿瘤及临床分期的诊断价值 [J]. *罕少疾病杂志*, 2021, 28 (3): 77-78.

(收稿日期: 2023-03-25)

(校对编辑: 江丽华)