

· 论著 · 罕见病 ·

子宫内膜中肾样腺癌一例并文献复习

尹莉¹ 袁丹^{2*} 喻永林² 杜勇军³ 张江芸⁴ 吕小艳¹

1.德江县人民医院病理科(贵州 铜仁 565200)

2.遵义医科大学附属医院病理科(贵州 遵义 563000)

3.德江县人民医院脊柱外科(贵州 铜仁 565200)

4.德江县人民医院超声科(贵州 铜仁 565200)

【摘要】目的 探讨子宫内膜中肾样腺癌的临床病理学特征。**方法** 回顾分析1例子宫内膜中肾样腺癌(MLA), 对其HE、免疫组化染色进行解读, 并复习相关文献分析该类疾病临床病理学特征。**结果** 患者, 女, 69岁, 以“绝经后无明显诱因阴道出血1周”为主要症状, 行宫腔诊刮, 病理呈现多种组织学形态表现: 腺管状、小管状、网状、乳头状、裂隙状结构与实性区域交织排列, 部分管腔内可见到浓稠的嗜酸性分泌物, 部分腺管融合呈筛状, 部分腺腔内上皮增生呈乳头状、部分呈囊性扩张。免疫组化显示: GATA-3与TTF-1表达互斥, CD10腔缘阳性, P53(野生型), P16呈斑驳阳性表达, Ki-67约30%。PAS染色示管腔内分泌物呈紫红色。患者随访11月, 患者带病生存。**结论** MLA与多种子宫内膜癌形态学相似, 且形态温和, 易被误认为是其它低级别癌, 应警惕, 较强的侵袭性生长方式与温和的组织学形态不匹配, 应考虑到该病的可能性, 结合特征性的免疫组化可以确诊。

【关键词】 中肾样腺癌; 中肾管腺癌; 子宫内膜癌**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.004

Mesonephric-like Adenocarcinoma in Endometrium: a Case Report and Literature Review

YIN Li¹, YUAN Dan^{2*}, YU Yong-lin², DU Yong-jun³, ZHANG Jiang-yun⁴, LV Xiao-yan¹.

1.Department of Pathology, Dejiang County People's Hospital, Tongren 565200, Guizhou Province, China

2.Department of Pathology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

3.Department of Spinal Surgery, Dejiang County People's Hospital, Tongren 565200, Guizhou Province, China

4.Department of Ultrasound, Dejiang County People's Hospital, Tongren 565200, Guizhou Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical and pathological characteristics of renal adenocarcinoma in the endometrium. **Methods** A retrospective analysis was conducted on a case of mesonephric like adenocarcinoma (MLA) in the endometrium, and its HE and immunohistochemical staining were interpreted. Relevant literature was reviewed to analyze the clinical and pathological characteristics. **Results** The patient, a 69 year old female, presented with the main symptom of "vaginal bleeding for one week without obvious cause after menopause". After uterine cavity examination and curettage, various histological manifestations were observed: glandular tubular, small tubular, reticular, papillary, and fissured structures interwoven with solid areas. Thick eosinophilic secretions could be seen in some ducts, some ducts fused into a sieve shape, some glandular epithelial hyperplasia in a papillary shape, and some cystic dilation. Immunohistochemistry showed that GATA-3 and TTF-1 expression were mutually exclusive, CD10 was positive at the luminal margin, P53 (wild-type), P16 showed mottled positive expression, and Ki-67 was approximately 30%. PAS staining showed that the secretions inside the lumen were purple red in color. The patient was followed up for 11 months and survived with the disease. **Conclusion** MLA is morphologically similar to various endometrial cancers and has a mild morphology, which can easily be mistaken for other low-grade cancers. Therefore, should be taken care off. The strong invasive growth pattern does not match the mild histological morphology, and the possibility of this disease should be considered. Combined with characteristic immunohistochemistry, a diagnosis can be made.

Keywords: Mesonephric like Adenocarcinoma; Mesonephric Adenocarcinomas; Endometrial Cancer

子宫内膜中肾样腺癌(mesonephric-like adenocarcinoma, MLA)是近年来发现的一种罕见、具有强侵袭性的恶性肿瘤, 其组织形态学与其他类型子宫内膜癌重叠, 且组织形态看似温和, 易被诊为低级别癌, 尤其是活检标本。临床及病理医师对其认识尚浅, 本文报道1例并对相关文献进行复习, 以期提高对此类疾病的认知, 减少误诊。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾分析2023年1月本院存档的子宫内膜MLA1例的临床资料, 该病例经陆军军医大学第一附属医院(西南医院)病理科会诊。

1.2 方法 标本经10%中性缓冲福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 3~5 μ m切片, HE染色。免疫组化染色采用EnVision法, 一抗包括GATA-3、TTF-1、CD10、P53、P16、Pax-2、PTEN、Pax-8、 β -catenin、Ki-67、ER、PR、CEA及Napsin A等。PAS特殊染色。抗体、试剂盒均购自广州安必平公司。

【第一作者】 尹莉, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 女性生殖系统肿瘤。E-mail: 1005870312@qq.com**【通讯作者】** 袁丹, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 女性生殖系统肿瘤。E-mail: 284234442@qq.com

2 结果

2.1 临床特征 患者女性, 69岁, 因“绝经后无明显诱因阴道出血1周”入院。患者绝经19年, 入院前1周无明显诱因阴道出血。妇科检查: 阴道通畅, 内见少量暗红色血液, 宫颈无明显异常, 子宫正常大小, 活动可、压痛, 双附件区未扪及包块、无压痛。经阴道彩超: 子宫腔内见液性暗区, 范围约24mm×9mm, 透声差, 内见絮状回声, 内膜厚约2mm, 宫颈管内见一低回声, 约14mm×11mm, 边界尚清, 内回声不均质。血清学: CEA、CA125、CA19-9均在正常值范围。人乳头状瘤病毒检测阴性; 宫颈薄层液基细胞学检查示大量深染细胞团, 呈乳头状排列, 细胞拥挤、大小不一、核型不规则, 核仁不明显。

2.2 病理特征 大体: 宫腔刮出物: 灰褐碎组织一堆, 大小: 2.5cm×2.5cm×0.3cm; 宫颈管刮出物: 灰褐碎组织一堆, 大小: 0.5cm×0.5cm×0.3cm。镜检: 组织形态学(图1A~图1L): 宫腔刮出物: 低倍镜下, 宫腔刮出碎组织中见肿瘤呈腺管状、小管状、网状、乳头状、裂隙状结构与实性区域交织排列, 部分

管腔内可见到浓稠的嗜酸性分泌物, 部分腺管融合呈筛状, 部分腺腔内上皮增生呈乳头状、部分呈囊性扩张; 高倍镜下, 肿瘤细胞具有一定程度异型性, 呈卵圆形或胖梭形, 细胞排列拥挤、重叠, 核型不规则, 可见核沟, 核仁不明显(似甲状腺乳头状癌核特点); 实性区核分裂像多见; 间质纤维组织增生、玻变硬化伴钙化, 间质可见灶状泡沫细胞聚集, 周围见少许残留的子宫内 膜间质。宫颈管刮出物: 低倍镜下, 血凝块中散在少许乳头状结构, 高倍镜下, 肿瘤形态学同宫腔刮出物乳头状结构区域。宫颈脱落细胞薄层液基制片: 低倍镜下, 可以发现呈乳头状排列的三维立体结构细胞团, 细胞核排列紧密, 细胞核呈椭圆形, 深染。

2.3 免疫表型 GATA-3与TTF-1表达互斥, CD10腔缘阳性, P53(野生型), P16呈斑驳阳性表达, Pax-2、PTEN(部分缺失), Pax-8部分阳性表达, β -catenin呈细胞膜阳性表达, Ki-67约30%。ER、PR、CEA及Napsin A均为阴性。PAS染色示管腔内分泌物呈紫红色。

2.4 治疗及预后 本例患者因反复肺部感染, 未进一步行手术治疗、放疗等, 随访8月, 目前带病生存。

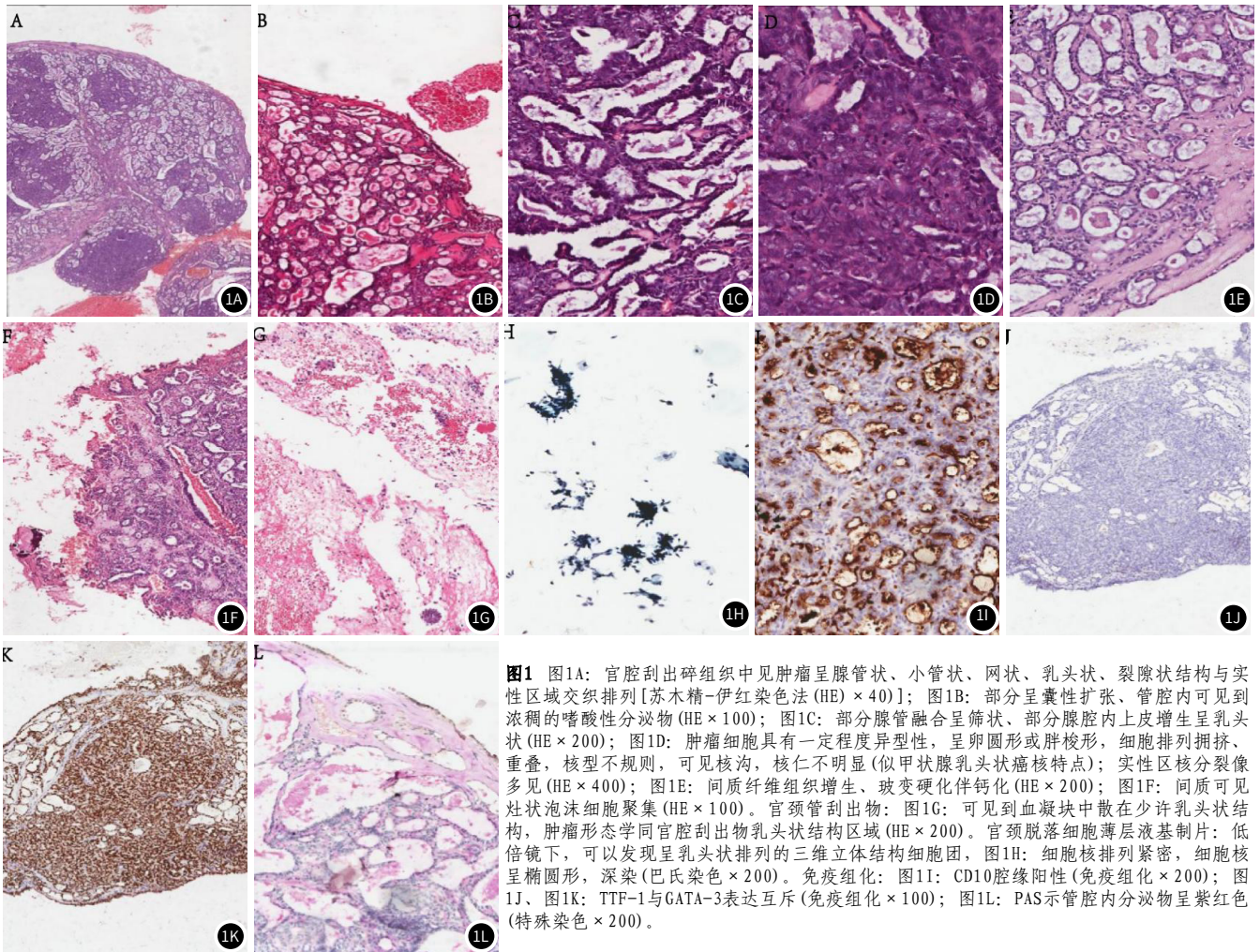


图1 图1A: 宫腔刮出碎组织中见肿瘤呈腺管状、小管状、网状、乳头状、裂隙状结构与实性区域交织排列[苏木精-伊红染色法(HE)×40]; 图1B: 部分呈囊性扩张, 管腔内可见到浓稠的嗜酸性分泌物(HE×100); 图1C: 部分腺管融合呈筛状, 部分腺腔内上皮增生呈乳头状(HE×200); 图1D: 肿瘤细胞具有一定程度异型性, 呈卵圆形或胖梭形, 细胞排列拥挤、重叠, 核型不规则, 可见核沟, 核仁不明显(似甲状腺乳头状癌核特点); 实性区核分裂像多见(HE×400); 图1E: 间质纤维组织增生、玻变硬化伴钙化(HE×200); 图1F: 间质可见灶状泡沫细胞聚集(HE×100)。宫颈管刮出物: 图1G: 可见到血凝块中散在少许乳头状结构, 肿瘤形态学同宫腔刮出物乳头状结构区域(HE×200)。宫颈脱落细胞薄层液基制片: 低倍镜下, 可以发现呈乳头状排列的三维立体结构细胞团, 图1H: 细胞核排列紧密, 细胞核呈椭圆形, 深染(巴氏染色×200)。免疫组化: 图1I: CD10腔缘阳性(免疫组化×200); 图1J、图1K: TTF-1与GATA-3表达互斥(免疫组化×100); 图1L: PAS示管腔内分泌物呈紫红色(特殊染色×200)。

3 讨论

子宫内中肾样腺癌(mesonephric-like adenocarcinoma, MLA)是子宫体癌中一类罕见(约1%)、强侵袭性的亚型^[1], 由McFarland于2016年首次提出, 因其组织学形态、免疫组织化学特点与中肾管腺癌(mesonephric adenocarcinomas, MA)相似, 但发生部位不同, 因此将其命名为中肾样腺癌^[2], 2020年纳入第5版女性生殖系统肿瘤世界卫生组织(world health organization, WHO)分类^[3]。

MA发生于中肾管残余部位(阴道、宫颈等); MLA常发生于子宫体、卵巢, 也可发生于输卵管、结直肠系膜及泌尿道等部位。MA来源于残余的中肾管癌变, 但关于MLA的组织学起源并未达成共识, 多项研究发现MLA可同时合并其他苗勒管来源的病变, 如: 子宫卵黄囊瘤、子宫腺肌病及子宫内膜异位症等^[4-7]。Silva等对MLA及MA病例进行分子检测发现, MLA基因突变基因与苗勒管源性肿瘤类似, 推测MLA可能来源苗勒管并向中肾管方向分化^[8]。

3.1 临床特征 MLA发生的年龄比较广泛(18~91岁), 但主要发生在围绝经期及绝经后女性^[9,20]。主要症状为绝经后阴道出血、不规则阴道出血, 少部分患者以腹痛为首发症状或者在做检查时偶然发现盆腔包块、子宫内膜增厚等^[9-10]。本例患者70岁, 以绝经后阴道出血为主要表现与报道相符。血液检查并无特征性的肿瘤标记物升高, 个别报道中可发现CEA、CA19-9、CA125升高, 与卵巢肿瘤有相似的血清学改变^[11], 本例未发现相关肿瘤标志物升高。影像学检查在子宫内膜病变的诊断中占据重要位置, 但是MLA的影像学并无特异性, 多表现为子宫内膜增厚, 部分可见边界不清肿块, 与其他类型的子宫内膜癌无法区分^[12-13], 确诊必须依靠病理组织学及免疫组化。

3.2 大体 肿瘤最大径1cm~20cm不等, 切面呈灰白/灰黄, 质脆或者糟脆, 边界不清的囊实性/乳头状结节, 可伴出血、坏死^[14-16]。

3.3 病理特征 MLA组织结构多样, 可呈小管状、腺管状、筛状、网状、乳头状、裂隙样、实性排列, 部分可见肾小球样结构, 同一患者可有两种或以上的形态混合出现。细胞核呈立方形、扁平、柱状、泡状、圆形、椭圆形、胖梭形, 细胞核排列紧密、重叠, 细胞浆较少, 可以见到类似甲状腺乳头状癌的特征(核沟、假包涵体, 核排列拥挤), 小管状或腺管状结构区域的管腔内可见浓稠的嗜酸性分泌物, 细胞存在一定程度的异型性, 核仁不明显, 部分病例可见小核仁^[17-18], 核分裂像多少不等, 可伴或不伴坏死^[14-15]。MLA不伴有鳞状上皮化生、纤毛柱状化生、黏液化生, 肿瘤周围通常无中肾管残留^[9], 肿瘤间质可出现硬化^[15]。研究^[19]显示子宫内膜癌的发生与肥胖和代谢综合征密切相关, 本例血脂检查提示高脂血症, 病灶间质内见较多泡沫细胞。免疫组化: MLA一般阳性表达PAX8、CD10、GATA3/TTF-1, 通常不表达ER、PR。GATA-3与TTF-1互斥表达具有特征性, 两者表达呈负相关(即表达GATA3的肿瘤区域不表达或弱表达TTF-1), 此特征在本例也得到了体现, 反之亦然; CD10通常在小管或者腺管腔缘阳性表达, 管腔内的浓稠嗜酸性分泌物PAS阳性。P53野生型表达, P16斑驳阳性表达, 错配修复蛋白完整, Ki-67指数5%~80%不等。分子检

测: 85%MLA病例检测出KRAS突变, 突变的位点包括G12V、G12D、G12C、G12A、L53W、Q61H, 在部分病例中还可以同时检测出PIK3CA、CTNNB1、MYCN、SPOP、NOTCH1/2等基因错义突变及PTEN基因移码突变。

3.4 鉴别诊断 MLA与子宫内膜样癌、透明细胞癌、浆液性癌和/或癌肉瘤等的形态学重叠, 临床与病理医师认知有限, 因此, 正确识别该病具有挑战性。

(1)子宫内膜样癌(endometrioid carcinoma, EEC): 两者均可以有腺管状和小管状结构, 但EEC通常由柱状细胞组成可伴有鳞状、纤毛柱状或黏液分化, 而MLA肿瘤细胞通常无此类分化, MLA可见嗜酸性浓稠分泌物, EEC无此特征; EEC是激素依赖型子宫内膜癌, 其ER、PR阳性, GATA3、TTF-1阴性, MLA通常ER、PR阴性, GATA3、TTF-1呈反向表达。

(2)透明细胞癌(endometrial clear cell carcinoma, ECC): 两者均可有乳头状结构, ER、PR阴性, 但ECC不显示梭形细胞形态, 且Napsin A、HNF1 β 在前者肿瘤细胞中表达阳性, 可有p53突变, 而后者通常不显示透明细胞改变或靴钉细胞, Napsin A、HNF1 β 阴性, p53为野生型。

(3)浆液性癌(serous carcinoma of the uterus, USC): 两者均具有乳头状结构和实性区域, 可以出现裂隙, 但是USC乳头粗大, 具有显著的核异型, 胞浆稀少, 核分裂多, 部分患者肿瘤区域可以有纤毛和砂砾体出现。USC肿瘤细胞p53为突变型, p16弥漫阳性, WT-1阳性, 而MLA肿瘤细胞p53是野生型, p16斑驳阳性, 两种亚型均不依赖激素, ER/PR阴性或局灶弱阳性。大部分的USC病变中存在子宫内膜上皮内癌。

(4)癌肉瘤: 两者均可表现为实性、梭形细胞核肉瘤样特征。癌肉瘤可有异源性分化, p53表达为突变型; MLA缺乏异源性分化, p53表达为野生型。

3.5 治疗 目前, 临床主要行手术切除, 通常切除全子宫、双附件、种植或转移病灶、盆腔淋巴结清扫和/或腹主动脉旁淋巴结清扫, 术后可辅助治疗(放疗、化疗、激素治疗)但方案却不同。报道的病例中多辅以铂类联合紫杉醇等化疗, 也可以根据实际情况采用靶向药物以及放疗等。多个研究团队^[4-5,18]分子检测常常提示KRAS突变, 因此, 相关靶向药物治疗为患者提供更多的选择。佴婷^[20]研究中发现MLA肿瘤细胞不能从抗HER-2靶向治疗中获益。目前国内外文献报道病例数较少, 相关数据有限, 治疗尚无统一方案, 还需更多病例进一步研究。

3.6 预后 中肾样腺癌具有高度侵袭性, 与其他类型的子宫内膜癌相比, 中肾样腺癌发现的期别更晚, 发现时多数已为中晚期, 常见的转移部位为肺、肝、盆腹腔, 预后也更差^[21-23], 部分研究显示患者在术后2年内可出现复发和转移。Kolin^[24]团队研究的4例中2例处于晚期, 复发病例伴远处转移, Pors^[21]等的研究显示子宫体MLA术后5年复发率为59%。Horn^[25]报道40例子宫内膜MLA患者, 在平均24.7个月的随访期间51.4%的患者出现复发或死亡。Euscher^[26]研究了21例子宫内膜MLA, 有17例患者在确诊后的4~84个月随访中并未达到缓解甚至出现复发, 其中7例因该疾病死亡, 该团队同时统计了子宫内膜癌的中位无进展生存期为183个月, 其中MLA仅18.2个月, 较

子宫内膜浆液性癌(67.1个月)更短,且MLA的中位总生存期(70.6个月)远远小于子宫内膜浆液性癌(139.1个月),提示MLA较子宫内膜浆液性癌有更差的预后。本例患者因反复肺部感染未进一步治疗,随访8月阴道间断少许血性分泌物,目前带病生存,笔者将继续观察患者疾病进展情况。

综上所述,MLA在子宫内膜癌中罕见,临床症状及影像学并无显著的特征性,确诊依靠组织病理学及免疫组化。MLA组织学呈多态性,但形态温和,易被误认为是其它低级别癌,应警惕,但较强的侵袭性生长方式与温和的组织学形态不匹配,应考虑到该病的可能性,结合特征性的免疫组化可以确诊。该肿瘤常常存在KRAS基因突变,其恶性程度较高,预后差,疾病进展迅速,目前治疗尚无统一标准,以手术为主,辅以放化疗,由于报道病例较少,需要大样本量及长时间随访的进一步研究。

参考文献

- [1] Kolin DL, Costigan DC, Dong F, et al. A combined morphologic and molecular approach to retrospectively identify KRAS-mutated mesonephric-like adenocarcinomas of the endometrium[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(3): 389-398.
- [2] McFarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas[J]. *Histopathology*, 2016, 68(7): 1013-1020.
- [3] WHO Classification of tumours Editorial Board. Female genital tumours[M]. International Agency for Research on Cancer, 2020: 264-265.
- [4] 俞婷, 王海星, 周先荣, 等. 伴有卵黄囊瘤成分的子宫中肾样腺癌1例[J]. *中华病理学杂志*, 2024, 53(2): 198-200.
- [5] 石洪爽, 王威, 李梦娇, 等. 卵巢中肾样腺癌合并子宫腺肌病1例并文献复习[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(22): 4234-4238.
- [6] 申世举. 卵巢子宫内膜异位症相关肿瘤的临床病理学特征研究[D]. 吉林大学, 2023.
- [7] 张莹, 李静, 谭彩云, 等. 卵巢中肾样腺癌一例并文献复习[J]. *罕见疾病杂志*, 2024, 31(10): 9-11.
- [8] da Silva EM, Fix DJ, Sebastiao APM, 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(8): 1570-1587.
- [9] 王世凤, 林文毅, 周杨, 等. 子宫体中肾样腺癌临床病理特征分析1例[J]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 4(1): E02660-E02660.
- [10] 许跃, 严淑萍, 陈奎生. 8例子宫内膜中肾样腺癌临床病理分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2023, 36(4): 313-317.
- [11] 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.
- [12] 叶鹏飞, 张恒. 子宫中肾样腺癌1例[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(1): 71-72.
- [13] 刘俊红, 金晓蕾, 陈尚凡, 等. 不同b值磁共振扩散加权成像在子宫内膜恶性病变中的鉴别价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2025, 23(8): 129-132.
- [14] 梁云, 阮华娟, 王文珊, 等. 女性生殖道具有中肾形态特征的腺癌七例临床病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(7): 5.
- [15] 樊静华, 任新瑜, 霍真. 卵巢中肾样腺癌1例[J]. *诊断病理学杂志*, 2022(7): 29.
- [16] 杨莹. 子宫底中肾样腺癌病例分析及文献复习[D]. 南昌大学医学部, 2023.
- [17] 张惠斌, 林建松, 傅建辉, 等. 子宫具有中肾形态特征的腺癌4例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(3): 356-359.
- [18] 磨娜, 金玉兰. 女性生殖系统中肾样腺癌临床病理及分子遗传学研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2023, 52(2): 194-198.
- [19] 薛丽芳, 王丽莹, 蔡良知. 绝经前后子宫内膜样癌与代谢综合征相关性研究[J]. *中国医药*, 2023, 21(14): 26-29.
- [20] 佺婷. HER2、p53在子宫内膜癌中的表达及临床意义[D]. 湖北: 三峡大学, 2023.
- [21] Pors J, Segura S, Chiu DS, 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(4): 498-506.
- [22] Pors J, Cheng A, Leo JM, 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(12): 1596-1606.
- [23] Mao W, Wei S, Yang H, et al. Clinicopathological study of organ metastasis in endometrial cancer[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(10): 525-540.
- [24] Kolin DL, Costigan DC, Dong F, et al. A combined morphologic and molecular approach to retrospectively identify KRAS-mutated mesonephric-like adenocarcinomas of the endometrium[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(3): 389-398.
- [25] Horn LC, Höhn AK, Krücken I, et al. Mesonephric-like adenocarcinomas of the uterine corpus: report of a case series and review of the literature indicating poor prognosis for this subtype of endometrial adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(4): 971-983.
- [26] Euscher ED, Bassett R, Duose DY, et al. Mesonephric-like carcinoma of the endometrium: a subset of endometrial carcinoma with an aggressive behavior[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(4): 429-443.

(收稿日期: 2024-12-15)

(校对编辑: 韩敏求)

(排版编辑: 刘维嘉)