

# 子宫体中肾样腺癌一例并文献复习

杨蕾 秦玉宁

华北理工大学临床医学院

DOI:10.12238/bmtr.v4i1.4794

**[摘要]** 中肾样腺癌(mesonephric-like adenocarcinoma, MLA)是一类罕见的妇科恶性肿瘤,它被认为是一种沿中肾管分化的苗勒腺癌。该肿瘤发病率极低,子宫体发生极少。子宫体中肾样腺癌(mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus,UCMA)无典型的临床症状,最常表现为阴道出血,故其常需多方面结合明确诊断,如细胞学、免疫组化及分子学特征等,当中GATA3为中肾管腺癌的特异性标记物。UCMA预后不良,治疗方法常为手术和辅助性放化疗。本文根据有关文献,报道一例诊刮病理提示为UCMA患者,以期进一步提高人们对该病的认识。

**[关键词]** 子宫肿瘤; 腺癌; 病例报告

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A

## Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Uterine Corpus: Report of A Case and Review of the Literature

Lei Yang Yuning Qin

School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology

**[Abstract]** Mesonephric-like adenocarcinoma (MLA) is a rare gynecological malignancy, which is considered as mullerian adenocarcinoma differentiated along the mesonephric ducts. The incidence of this tumor is extremely low, and occurrence in utero is rare. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus(UCMA) has no typical clinical symptoms and is most often manifested as vaginal bleeding. Therefore, it is often diagnosed by combining various aspects, such as cytology, immunohistochemistry and molecular characteristics, among which GATA3 is the specific marker of renal duct adenocarcinoma. UCMA has a poor prognosis and is usually treated with surgery and adjuvant chemoradiotherapy. This article reports a case of UCMA diagnosed by pathological examination and curettage according to relevant literature, in order to further improve people's understanding of this disease.

**[Key words]** uterine tumor; adenocarcinoma; case report

### 1 病例资料

患者,女性,62岁,病史因“绝经10年,阴道出血20天”而入院。病人52岁自然绝经,绝经后无异常阴道出血、排液。20多天前无明显诱因,患者出现阴道出血症状,暗红色,同月经量。无腹胀、腹痛,无腰酸、腰痛,无下腹坠胀感,大小便无改变。14天前患者就诊当地医院,查妇科超声提示:“子宫异常所见-考虑腺肌症,腺肌瘤可能,宫腔下段无回声-考虑宫腔积液”,宫颈HPV、TCT均未见异常。行诊刮术,病理提示:子宫内腺癌,建议免疫组化检查分型,就诊上级医院。

我院门诊以“子宫内腺癌”收入院。既往史:糖尿病10余年,血糖控制不理想。自诉33年前因“子宫肌瘤”行开腹手术治疗,因术中发现肌瘤类型为腺肌瘤(术中建议切除子宫,具体不详),患者家属要求保留子宫,遂未进行下一步操作,予关腹处理(具体不详)。婚育史:23岁结婚,配偶体健,0-0-1-0,自然流产1次。

入院查体: T36.5℃, P78次/分, R20次/分, BP111/74mmHg。妇科检查: 外阴发育正常,阴道通畅,粘膜无充血,内可见少许血液来自宫腔,宫颈光滑,呈萎缩状,各穹窿稍变浅,子宫前位,质中等,无

压痛,活动好,双侧附件区未触及明显异常。患者入院后完善相关检查及化验,盆腔核磁回报:子宫内腺信号异常,考虑子宫内腺癌(Ib)期,请结合诊刮。子宫肌层增厚并信号异常,不排除局限性子宫腺肌症,请结合超声。盆腔内及两侧腹股沟走行区淋巴结。两侧髋关节腔少量积液。我院病理会诊结果:(宫内物)分化差的癌,结合免疫组化结果符合中肾样腺癌。CD10(+), ER(弱), PR(-), Vimentin(+), P53(10%), WT-1(-), TTF-1(+), GATA-3(弱+), Ki-67(热点50%), NapsinA(-), HNF-1β(-), PAX-2(+), CEA(个别细胞

+) , P16(斑驳+) , CK(+) , Calretinin(-) , PAX-8(+). 初步诊断: 子宫内中肾样腺癌IB期。无手术禁忌症, 于2021年9月22日在全麻下行“筋膜外全子宫切除术、双附件切除术、大网膜切除术、阑尾切除术、盆腔淋巴结清扫术、腹主动脉旁淋巴结探查术”。术中见: 子宫前壁与膀胱尿道、后腹膜紧密广泛性黏连, 大网膜与前腹膜纵形黏连, 范围约10cmx1cm, 以电刀逐层分离大网膜周围粘连, 后游离大网膜, 以电刀逐层锐性分离子宫内周围粘连, 游离子宫, 恢复解剖结构, 洗手探查: 子宫增大, 如孕3个月大小, 表面未见明显肌瘤结节, 双侧附件外观未见明显异常, 术中诊断: 子宫内中肾样腺癌IB期, 遂行筋膜外全子宫切除术、双侧附件切除术、大网膜切除术、阑尾切除术、盆腔淋巴结清扫术、腹主动脉旁淋巴结探查术, 术后予检测血压、补液、止咳化痰、保护胃黏膜、防止感染等对症治疗。

术后恢复好, 术后病理回报: (1) 子宫内中肾样腺癌, 癌组织侵及肌层>1/2, 未累及颈管, 可见脉管瘤栓, 未见神经侵犯; 双侧输卵管、卵巢、网膜组织及双侧宫旁组织未见癌; 阴道残端净。(2) 送检淋巴结未见转移癌(0/16): (右髂总)0/3, (左盆)0/8, (右盆)0/5。(3) 慢性阑尾炎; 慢性宫颈炎。ER(-), Ki-67(热点区50%), MLH1(+), MSH2(+), MSH6(+), P16(斑驳+), P53(个别细胞+), PMS2(+), PR(-), Vimentin(+), PAX8(+), PAX-2(+), GATA-3(灶+), WT-1(-), CD10(+), calretinin/CR(-), TTF-1(+). 患者术后恢复良好, 术后转科行放疗治疗。

## 2 讨论

中肾腺癌(mesonephric adenocarcinoma, MNA)是一种极少见的妇科恶性肿瘤, 源于正常的中肾管残余组织以及残存组织的过度增殖。目前国内仅有极少数个案研究。在报道的病例中, 因为其罕见性而常被误诊为常见的腺癌以及良性中肾管增生。中肾腺癌可发生于各个年龄段, 临床表现以多次复发、盆腔转移和较低的长期生存率为特征<sup>[1]</sup>。子宫体中肾腺癌(mesonephric adenocarcinoma

of the uterine corpus, UCMA)是一类来源于子宫体内中肾组织所残留的腺癌, 是一类非常罕见的妇科恶性肿瘤。到目前为止的报道中, 绝大多数见于宫颈<sup>[1-2]</sup>, 少数见于卵巢, 极少见于阴道<sup>[2]</sup>和子宫体<sup>[2-9]</sup>, 只有少数来自卵巢<sup>[3-4]</sup>。因此, 中肾腺癌最常发生在宫颈, UCMA较罕见。由于本病罕见, 其病因及前体病变尚不清楚, 肿物的生物学行为、疾病诊断及管理尚不明确。

因UCMA罕见, 无典型临床表现, 最常见的临床症状为阴道出血, 初步即可明确诊断较为困难, 故常依赖于细胞学检查、活检、免疫组织化学和分子学特点。①在细胞学方面, 细胞核呈卵圆形或成角状, 核重叠现象较常见, 且存在核沟, 胞浆中含有稀薄嗜酸性的细胞质。缺乏鳞状细胞、黏液分化细胞及鞋钉细胞, 细胞异型性均为低级别, 细胞形态一般为立方或柱状<sup>[10]</sup>。②在组织学方面, 细胞表现出一系列的生长方式, 最常见的为导管、乳头状和管状结构, 较少见的类型有实状、梭形、网状、肾小球状和筛样, 通常密集成并形成形态异质性的上皮结构; 产生的间质透明区被肿瘤细胞包埋, 排列成索状和小梁状。偶尔的肿瘤细胞的导管囊性结构中偶分泌嗜酸性物质<sup>[10,14]</sup>。③免疫组化染色常表现为PAX8(+), GATA3(+)和CD10(+), ER(-), PR(-), P16(-)和野生型P53(-)。本病例中CD10阳性, P53个别细胞阳性, P16斑驳阳性, 与现有研究资料结果既有相符之处又有不符之处, 由此可见有关UCMA的免疫组化还需进一步研究。已有科学研究证实, 中肾管腺癌的特异性及敏感性标记物为GATA3, 除此之外, TTF-1对此癌的诊断也具有一定意义, TTF-1敏感性虽低于GATA3, 但TTF1的特异性与GATA3相当<sup>[14]</sup>。PAX8、CD10的阳性表达也是其与其他肿瘤相区别的特点之一<sup>[11]</sup>。GATA3、PAX8和CD10的联合阳性目前只在此种癌中出现, 故可能成为该癌的特异性诊断标准。由于具有乳头状和实性成分, 常被误诊为高级别癌, 如透明细胞癌、浆液癌或癌肉瘤<sup>[12]</sup>。MNA与内膜样癌及浆液性癌的最主要的区别在于上皮和内皮的结

构。MNA的上皮呈有限的假分层, 局部可见立方状的单层内皮; 内膜样癌和浆液性癌则表现为明显的假分层, MNA最典型的形态学特征是几乎所有病例的腔内都可见到浓稠的嗜酸性分泌物<sup>[12]</sup>。与透明细胞癌鉴别的要点包括组织学上无鞋钉样细胞、嗜酸性硬化间质和密集的淋巴浆细胞性炎症, 无明显的透明细胞变化和嗜酸性基质透明化, GATA3(+), PAX8(+)<sup>[13-14]</sup>。④分子学表现为KRAS重复突变、1q重复突变、PTEN缺失突变以及10号和12号染色体增加<sup>[15]</sup>。此外, 国外Na等学者<sup>[16]</sup>对子宫体中肾腺癌病理标本(12例)的研究结果显示: 16个基因中存在42个单核苷酸变异, 主要发生在KRAS(10/12)和ARID1A(9/12)。在16个基因组区域发现了CNV, 其中包括57个增益和10个缺失, 其中1q的重复突变(11/12)最为普遍。

以FIGO分期为标准, 与同分期宫颈中肾管腺癌患者相比, 同分期UCMA患者数量更多; 与同分期的子宫内中肾腺癌相比, UCMA患者预后更差。因此患者的手术治疗方案常为“全子宫切除术和双侧附件切除, 伴或不伴盆腔淋巴结或腹主动脉旁淋巴结切除术”, 并依据病人的分期结果和健康状况综合考虑决定是否开展辅助性治疗。辅助性治疗主要包括化疗和/或放疗, 紫杉醇/卡铂是化疗的首选方案, 一篇文章报道了一个复发的中肾腺癌病例, 对卡铂加紫杉醇化疗反应良好<sup>[17]</sup>。另一项研究中MNA中KRAS/NRAS突变的发现表明, 靶向RAS/MAPK通路抑制剂可能对中肾癌的治疗有用<sup>[15]</sup>。一项研究标明, 约50%的病人在手术之后出现了病情发展, 无明显进展生存期约为8个月~4+年; 有大约一半的病人发生转移性疾病, 最易转移的器官为肺, 其相关机理目前仍不明确, 肿瘤周围区域的血管侵袭现象表明血行播散可能是其转移途径<sup>[16]</sup>。此外, 肿瘤转移受多种因素影响, 包括肿瘤体积大(>4cm)、肿瘤无明显界限、凝固性肿瘤细胞坏死、肿瘤细胞有丝分裂活跃、存在淋巴管被侵犯现象和FIGO分期晚(III期-IV期)等。其余特征如结构模式、子宫外延伸、深部浸润、严重核异型性等与转移无明显关系。而10号染色

体的增加可能是导致肿瘤出现侵袭性生物学行为的原因之一。根据统计学分析,FIGO分期晚(III期-IV期)、有丝分裂活跃以及存在淋巴脉管浸润作为3个独立因素,影响疾病的进展及转移。而UCMA的水平预后也可由预测子宫内膜转化风险的病理学特点来评价<sup>[16]</sup>。

综上所述,由于UCMA临床特点并不明显,且预后差,故未来需要更多的研究资料及深入研究,为患者提供更加准确的诊疗。

#### [参考文献]

[1]Dierickx A, Göker M, Braems G, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the cervix: case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:7-11.

[2]Bagué Silvia and Rodríguez Ingrid M and Prat Jaime. Malignant mesonephric tumors of the female genital tract: a clinicopathologic study of 9 cases. [J]. *The American journal of surgical pathology*, 2004, 28(5): 601-7.

[3]McFarland M, Quick CM, McCulluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. *Histopathology* 2016;68: 1013-20.

[4]Chapel DB, Joseph NM, Krausz T, et al. An ovarian adenocarcinoma with combined low-grade serous and mesonephric morphologies suggests a Müllerian origin for some mesonephric car-

cinomas. *Am J Gynecol Pathol* 2017. [Epub ahead of print].

[5]Yamamoto Y, Akagi A, Izumi K, et al. Carcinosarcoma of the uterine body of mesonephric origin. *Pathol Int* 1995; 45:303-9.

[6]Ordi J, Nogales FF, Palacin A, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1540-5.

[7]Marquette A, Moerman P, Vergote I, et al. Second case of uterine mesonephric adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1450-4.

[8]Ando H, Watanabe Y, Ogawa M, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus with intracystic growth completely confined to the myometrium: a case report and literature review. *Diagn Pathol* 2017;12:63-70.

[9]Na K, Kim HS. Clinicopathologic and molecular characteristics of mesonephric adenocarcinoma arising from the uterine body. *Am J Surg Pathol* 2017. [Epub ahead of print].

[10]Patel V, Kipp B, Schoolmeester JK. Corded and hyalinized mesonephric-like adenocarcinoma of the uterine corpus: report of a case mimicking endometrioid carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2019, 86:243-248.

[11]Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, et al. GATA3 Is a Sensitive and Specific

Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(10):1411-1419.

[12]Zhang L, Cai Z, Ambelil M, et al. Mesonephric Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: Report of 2 Cases and Review of the Literature [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38(3):224-229.

[13]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):398.

[14]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.

[15]Mirkovic Jelena et al. Targeted Genomic Profiling Reveals Recurrent KRAS Mutations in Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Female Genital Tract. [J]. *The American journal of surgical pathology*, 2018, 42(2):227-233.

[16]Na Kiyong and Kim Hyun-Soo. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Mesonephric Adenocarcinoma Arising From the Uterine Body. [J]. *The American journal of surgical pathology*, 2019, 43(1):12-25.