

肿瘤个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002727

子宫内膜去分化癌 1 例及免疫表型分析

尹闻科¹, 宋晓艳²

(1. 川北医学院病理教研室, 南充 637100; 2. 南充市东方医院妇科, 南充 637000)

A case of dedifferentiated endometrial carcinoma and immunophenotypic analysis

Yin Wenke¹, Song Xiaoyan²

(1. Teaching and Research Section of Pathology, North Sichuan Medical College;

2. Department of Gynecology, Nanchong Oriental Hospital)

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-04-18

子宫内膜去分化癌(dedifferentiated endometrial carcinoma, DEC)是一类罕见恶性肿瘤,国内外文献少见此类报道。现报道川北医学院附属医院 2019 年 11 月收治的 1 例 DEC,并结合相关文献对其临床资料、影像学改变、组织学及免疫组化特征、临床治疗与预后进行综合分析,以加深对此类肿瘤诊断、治疗的认识。

1 材料与方法

1.1 病例资料

女性患者,54 岁,因“不规则阴道流血 1 年,腹胀 2 个月”入院。患者既往月经规则,月经周期(2~4)/25 d,量少,无痛经,末次月经 2018 年 10 月。1 年前无明显诱因出现阴道流血,呈淡血性液体,量少,无异味,无畏寒发热,无腹痛腹胀。9 个月前患者于当地人民医院就诊,自述 B 超检查未见异常,未予特殊处理,上述症状持续存在,未见明显缓解。2 个月前患者症状加重并出现腹胀,无腹痛、尿频、便秘等不适,遂于当地妇幼保健院就诊。B 超检查显示:宫腔异常回声,右附件区包块,建议上级医院就诊,为进一步治疗来川北医学院附属医院妇科就诊。自发病以来,患者精神饮食及睡眠尚可,大小便正常,体质量无明显改变。入院查体:宫体前位,增大如 2 个月孕大小,质地中等,活动度欠佳,无压痛;子宫右后方触及巨大包块,大小约 12 cm × 8 cm × 7 cm,质地中等,活动度尚可,无压痛。

作者简介:尹闻科, Email: ywk19830128@163.com,

研究方向:神经退行性病变及妇科肿瘤的诊断及相关机制。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210105.1400.012.html>
(2021-01-06)

1.2 方法

采用腹部 B 超及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查见盆腔巨大肿块,并行盆腹腔肿瘤减灭术,术后标本采用 10% 中性福尔马林溶液浸泡后常规取材,石蜡包埋,HE 染色切片,同时行免疫组织化学染色,免疫组织化学染色步骤采用 SP 法,观察并分析肿瘤的肉眼及镜下特征,结合其免疫表型及临床资料收集相关文献进行综合分析。

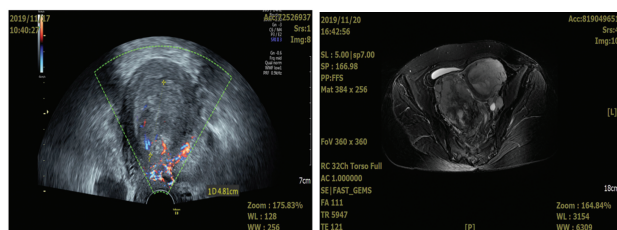
2 结果

2.1 影像学检查结果

B 超:子宫前位,增大饱满,宫腔内见 50 mm × 48 mm × 28 mm 中等回声区,边界不清,内见星点状、短条状血流信号,前壁见 52 mm × 40 mm 中低回声区,边界不清,部分突向宫腔,内见星点状血流信号,盆腔内见 121 mm × 78 mm 实性中等回声团,内见星点状、短条状血流信号(图 1A)。MRI:子宫前位,子宫体积增大,子宫肌壁信号不均,子宫内见一团块状异常信号影,大小约 67 mm × 58 mm × 46 mm,其内信号不均,T1 加权像(T1 weighted imaging, T1WI)呈稍低、等信号,T2 加权像(T2 weighted imaging, T2WI)呈稍高、低信号,扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)呈明显高信号,增强扫描明显不均匀强化;子宫右后方见一不规则信号团块影,边界不清,大小约 118 mm × 92 mm × 63 mm, T1WI 呈稍低、等及稍低信号, T2WI 呈稍高、等及稍低信号, DWI 呈明显高信号,增强扫描明显不均匀强化,病灶与子宫右后壁及部分直肠壁分界欠清(图 1B)。

2.2 实验室检查结果

肿瘤标记物 CA-125 128.6 U/mL, CA19-9 40.9 U/mL;白细胞计数 12.8×10^9 个/L, 血红蛋白 98 g/L, 白蛋白 25 g/L, 血小板计数 342×10^9 个/L。



A. B 超显示宫腔占位

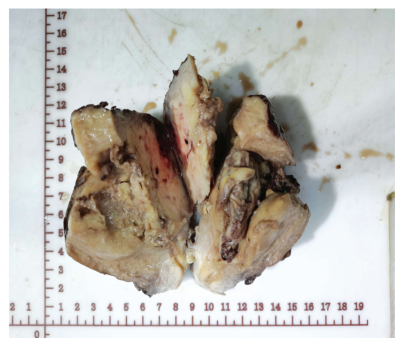
B. MRI 显示宫腔及盆腔占位

图 1 影像学图片

2.3 病理检查结果

结合影像学检查结果及盆腔包块术中冰冻提示恶性肿瘤,遂行经盆腹腔肿瘤减灭术,术中所见:子宫增大如孕 12 周大小,右侧附件区见 1 个直径约 12 cm 包块,未见卵巢结构,包块与子宫后方紧密粘连侵蚀,占据盆腔,活动度差,与右侧盆侧壁、直肠前方粘连侵蚀,直肠子宫陷凹内布满肿瘤,右侧输卵管表面覆盖多个结节,左附件外观未见明显异常。小肠系膜及小肠浆膜面见多个白色结节,台下剖视子宫见宫腔内布满鱼肉样组织,侵及子宫肌层 $>1/2$,左附件未见明显异常。术后病理显示肿块位于宫腔内,呈菜花状,大小约 $7.8\text{ cm} \times 6.3\text{ cm} \times 4.7\text{ cm}$,切面灰白灰红,实性质脆,肉眼侵犯肌层(图 2),镜下肿瘤组织由低级别子宫内膜样癌组织和高级别子宫内膜样癌组织及未分化癌组织构成(图 3A),3 种癌组织界限清楚,低级别子宫内膜样癌组织可见腺腔结构,偶见鳞化(图 3B),细胞呈高柱状,复层排列;高级别子宫内膜样癌呈实性片状,细胞呈多角型或圆形等上皮样形态,偶见腺腔结构;未分化癌组织呈 2 种生长模式:细胞黏附性较差,散在分布,细胞体积较小,胞质较丰富(图 3C);细胞黏附性较好,呈片状分布,细胞体积大,异型性明显,细胞核呈泡状(图 3D),并可见病理性核分裂象。免疫组化:细胞角蛋白(cytokeratin, CK)(低级别癌强+,高级别癌中度+,未分化癌弱+)(图 4A、B)、 β -连环蛋白(β -catenin)(低级别癌膜+,高级别癌核+,未分化癌细胞质点状+)(图 4C),白细胞分化抗原 56(cluster of differentiation 56, CD56)局灶(+)(图 4D)、P16 及 P53 均散在(+),波形蛋白(Vimentin)散在(+),突触素(synaptophysin, SYN)(-),锌指结构转录因子 4(zinc finger transcription factor 4, SALL4)(-),白细胞共同抗原(leukocyte common antigen, LCA)(-),Wilm's 肿瘤基因(wilm's tumor gene, WT-1)WT-1(-),S-100(-),白细胞分化抗原 34(cluster of differentiation 34, CD34)(-),结蛋白(desmin)(-),白细胞分化抗原 10(cluster of differentiation 10, CD10)(-), α -抑制素(α -inhibin)(-),配对盒基因 8(paired box gene-8, PAX-8)(内膜样癌+,未分化癌-)(图 4E)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)(-),Ki-67(+,未分化癌区域约 60%,宫内膜癌区域约 20%)(图 4F)。免疫组化评分标准参考 Yu J 等^[1]的研究成果,以肿瘤细胞的胞膜和(或)胞浆染色为基准,0 为肿瘤细胞无染色或 $<10\%$ 的肿瘤细胞浅染;1+为 $>10\%$ 的肿瘤细胞浅染;2+为肿瘤细胞中度染色;3+为肿瘤细胞强染。0 为阴性,1+为弱阳

性,2+为中度阳性,3+为强阳性。免疫组化的观察及评分均由 3 位川北医学院病理学教研室具有诊断资质的病理医师各自单独进行,得出统一的免疫组化评分。结合临床相关资料、HE 染色及免疫组化特点病理学诊断:子宫内膜去分化癌,FIGO 分期为 IVB 期。右侧附件区肿块为碎组织,大小约 $10.8\text{ cm} \times 7.6\text{ cm} \times 3.2\text{ cm}$,切面灰白、灰黄实性质软,局灶见坏死组织,镜下肿瘤组织形态类似宫腔内肿瘤组织,肿瘤细胞黏附性较好,细胞异型性明显,核呈泡状。免疫组化:CK(弱+), β -catenin(胞质点状+),ER(-),PR(-),PAX-8(-),WT-1(-),S-100(-),CD34(-),CD10(-),desmin(-), α -inhibin(-),P16 及 P53 均散在(+),Vimentin 散在(+),Ki-67(+,阳性细胞约 70%),考虑为子宫内膜去分化癌累及,术后抗感染、对症、支持治疗 2 周后予以 TP 方案化疗(紫杉醇 210 mg 静脉滴注 D1、奈达铂 100 mg 腹腔灌注 D2、奈达铂 40 mg 腹腔灌注 D6,患者体质量 55 kg),患者病情稳定,于化疗 2 周后出院,目前随访中。



注:大体观肿瘤呈菜花状

图 2 肿瘤大体观图片

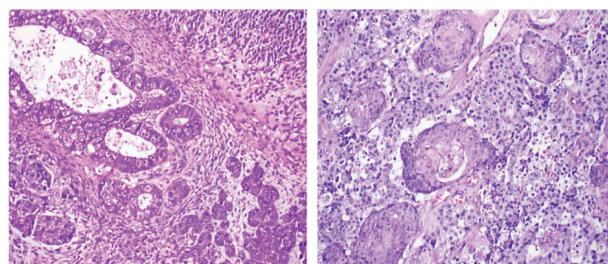
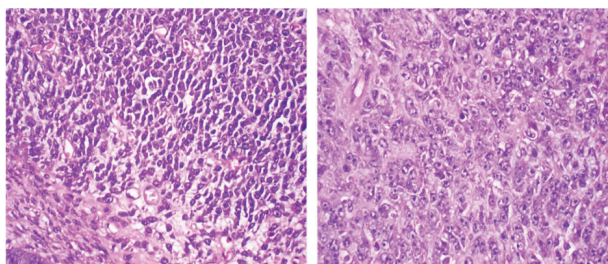
A. 肿瘤组织内见低级别癌(左上),高级别癌(右下)和未分化癌(右上)(200 $\times$)B. 肿瘤组织局灶鳞化(200 $\times$)C. 部分未分化癌细胞体积较小,缺乏黏附性,胞质丰富(400 $\times$)D. 部分未分化癌细胞体积较大,黏附性较好可见泡状核,核仁明显(400 $\times$)

图 3 肿瘤 HE 染色结果

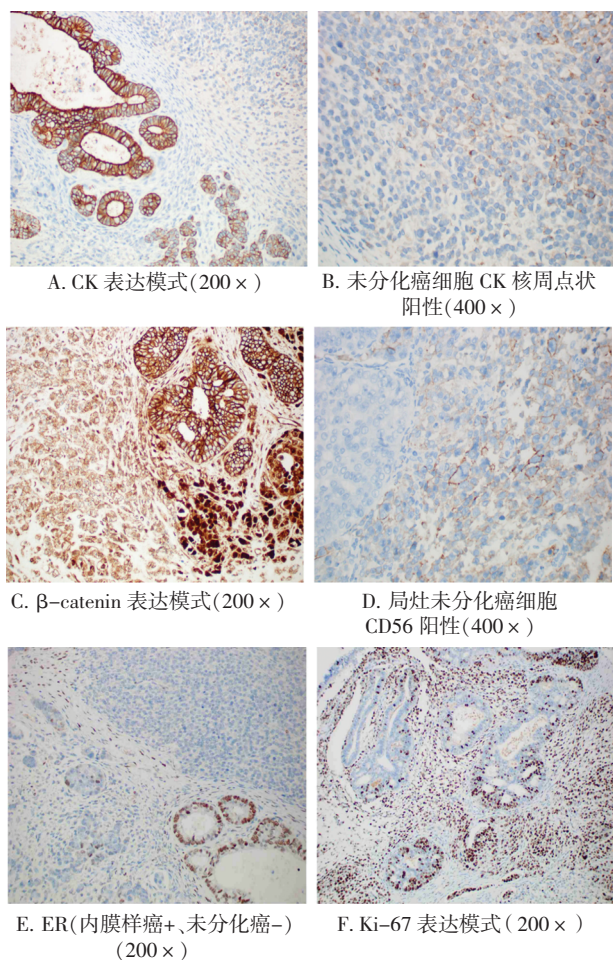


图4 肿瘤免疫组化染色结果

3 讨论

3.1 DEC 的病理学特点

子宫内膜癌是来源于子宫内膜上皮细胞的恶性肿瘤^[2],常见类型包括内膜样癌、浆液性癌、黏液性癌、透明细胞癌等。去分化癌罕见,2006 年 Silva EG 等^[3]首次提出某些 FIGO I 级或 II 级子宫内膜样癌中伴有形态及生物学行为均呈侵袭性的未分化癌区域,并发现此类肿瘤与 FIGO III 级子宫内膜癌有显著区别。WHO 2014 年分类将其确定为一类正式的肿瘤范畴,其发病率较低,约占子宫内膜癌的 9%^[4]。

DEC 患者多为绝经后女性,大多数患者首发症状为绝经后阴道流血,就诊时晚期患者占比约 37.5%^[5],其肉眼形态常为占据宫腔的菜花样肿块,并侵犯子宫肌层,镜下形态常为低级别子宫内膜样癌成分和未分化癌成分混杂出现,低级别子宫内膜样癌可见明显腺管结构,细胞呈高柱状复层排列,未分化癌成分由黏附性差的小到中等大小细胞构成,无明显小梁和腺体形成,部分细胞体积小,胞质丰富可似浆细胞瘤,部分可似大细胞淋巴瘤^[6],免疫组化提示低级别子宫内膜样癌区域 CK、EMA、ER、PR 阳性表达,未分化癌区域 CK、EMA、ER、PR 呈弱阳性至阴性表达,且 CK 和 EMA 呈现核周点状阳性表达^[7], β -catenin 呈胞质颗粒状阳性表达或阴性表达^[8],P53 呈

失活型表达^[9]。本例表达符合上述特点,且本例同时包含低级别子宫内膜样癌、高级别子宫内膜样癌及未分化癌成分,并出现 CD56 异常表达,同时 β -catenin 在低级别子宫内膜样癌区域呈现膜阳性表达,在高级别子宫内膜样癌区域呈现核阳性表达,而在未分化癌区域呈胞质颗粒状表达。CK 表达模式则是从低级别子宫内膜样癌、高级别子宫内膜样癌至未分化癌,染色强度依次减弱,这可能体现了肿瘤细胞从高分化到去分化的连续谱系病变过程。在临床病理诊断实践中,可以利用这一规律对 DEC 作出准确诊断。

既往研究表明,DEC 的发生与 POLE 突变相关,并可出现伴有 MLH1 及 PMS2 蛋白缺失为主要特征的微卫星不稳定现象^[10],而 DEC 常出现 β -catenin 核内聚集异常,而出现胞质点状阳性表达。这和本研究发现的 β -catenin 表达模式吻合^[8]。引起这种现象的主要原因可能是肿瘤组织中 β -catenin 发生突变,导致其结构改变影响核内聚集,引起胞质表达^[11]。子宫内膜样癌常出现 PTEN 失活、PI3KCA 基因突变及 WNT 信号异常激活,可导致 PI3K-Akt 及 Wnt/ β -catenin 信号通路激活。大量 β -catenin 在核内激活,但子宫内膜样癌尤其是 Lynch 综合征的患者同样可以出现微卫星不稳定现象^[12],且 CK 的表达水平明显高于未分化癌^[13]。这提示 DEC 和子宫内膜样癌的发生机制既有关联也有区别。本例从蛋白水平检测出了 CK 和 β -catenin 的表达模式,符合 DEC 的诊断特点,但具体发生机制还有待进一步研究。

3.2 DEC 的鉴别诊断

3.2.1 高级别子宫内膜样癌 高级别子宫内膜样癌及未分化癌均可出现实性巢团排列,而高级别子宫内膜样癌局灶可见腺腔结构,细胞黏附性好,未分化癌未见腺腔分化,细胞黏附性差,甚至可见小圆细胞形态^[5]。免疫组化:高级别子宫内膜样癌大部分肿瘤细胞 ER、PR、 β -catenin 呈阳性表达,间质细胞 CK 呈阴性表达。

3.2.2 子宫原发神经内分泌癌 细胞形态类似于肺小细胞神经内分泌癌的肿瘤细胞形态,细胞胞质稀少呈裸核状,核质深染或呈椒盐状,肿瘤组织坏死明显。免疫组化:SYN、CD56 等神经内分泌标记强阳性。

3.2.3 癌肉瘤 肿瘤组织内可见上皮巢和肉瘤组织,形态极易与 DEC 混淆,但癌肉瘤中的肉瘤组织上皮标记阴性,而相关的肉瘤标记物阳性,且 P53 呈突变型表达^[14]。

3.2.4 未分化子宫内肌肉瘤 肿瘤组织坏死广泛,异型性大,可见螺旋小动脉,但无上皮性肿瘤细胞及其形成的腺腔结构。免疫组化:CD10 可阳性。而其他肿瘤包括生殖细胞肿瘤,淋巴造血系统肿瘤均可通过形态及免疫组化相关结果得到鉴别。其影像学改变具有一定的参考意义。MRI 检测显示 DWI 呈高信号且 T2WI 呈不均匀稍高信号^[15],增强扫描呈轻度不均匀强化信号,侵犯周边组织时,可发现正常结构遭到破坏。B 超检测可发现子宫内膜不规则增厚甚至出现肿块,肿块内血流信号丰富,回声不均质^[16]。本例患者 54 岁,临床症状表现为不规则阴道流血,结合形态学观察、影像学检查结果及免疫组化染色,最终诊断为 DEC。

3.3 DEC 的治疗及预后

DEC 属于高侵袭性恶性肿瘤,预后极差,且转移概率高,相当数量的患者就诊时已属晚期(FIGO III/IV 期)。治疗方案

包括子宫附件全切术+盆腔淋巴结清扫,术后主要辅以铂类化疗药物+紫杉醇联合应用,也可辅助盆腔照射。ER、PR 表达情况及脉管内癌栓、FIGO 分期、年龄等因素都是 DEC 的预后相关因素^[17],目前临床已经开展对具有微卫星不稳定的 DEC 展开靶向治疗,其有效性有待进一步观察^[18]。

综上所述,本研究报道了 1 例伴有神经内分泌特征的 DEC,此类肿瘤在临床上罕见,具有特殊的形态学改变和免疫组化标记特征,FIGO III/IV 期患者平均生存期为 13.3 个月,其余 FIGO 分期中位生存期为 50 个月^[19]。早期此类肿瘤病变隐匿,可无任何首发症状或仅类似宫内膜癌表现为绝经后阴道流血^[20],配合相应影像学检查发现肿瘤浸润破坏组织的证据,早期检出率则可相应提高,但此类肿瘤极易发生漏诊和误诊,正确诊断肿瘤组织中的未分化癌成分与预后密切相关^[21]。本研究发现 β -catenin 和 CK 的特征性表达模式及 CD56 的异常表达为准确诊断子宫内未分化癌提供了更多的诊断思路,国内外文献尚无类似报道,但具体的诊断率及准确率还有待大样本临床病理研究支持。

参 考 文 献

- [1] Yu J, Kane SS, Wu J, et al. Mutation-specific antibodies for the detection of EGFR mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(9): 3023-3028.
- [2] 李玉林,步宏,李一雷,等. 病理学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:284-285.
- [3] Li YL, Bu H, Li YL, et al. Pathology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:284-285.
- [4] Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, et al. Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma?[J]. Int J Gynecol Pathol, 2006, 25(1): 52-58.
- [5] Yokomizo R, Yamada K, Iida Y, et al. Dedifferentiated endometrial carcinoma: a report of three cases and review of the literature[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 7(6): 1008-1012.
- [6] 王 昀,晋 薇,宋 欣,等. 子宫内未分化及去分化癌 8 例临床病理特点[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(4): 252-257.
- [7] Wang Y, Jin W, Song X, et al. Clinicopathologic characteristics of undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma[J]. Chin J Diagn Pathol, 2017, 24(4): 252-257.
- [8] Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, et al. Blaustein 女性生殖道病理学[M]//薛德彬,邢宝玲,李 青,等译. 6 版. 北京:北京科学技术出版社,2012:413-414.
- [9] Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, et al. Blaustein's pathology of the female genital tract[M]//Xue DB, Xing BL, Li Q, et al. translate. 6th ed. Beijing: Beijing Science and Technology Publishing House, 2012: 413-414.
- [10] Han J, Ki EY, Rha SE, et al. Dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus: report of four cases and review of literature[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 17.
- [11] Onder S, Taskin OC, Sen F, et al. High expression of SALL4 and fascin, and loss of E-cadherin expression in undifferentiated/dedifferentiated carcinomas of the endometrium[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(10): e6248.
- [12] Espinosa I, Lee CH, D'Angelo E, et al. Undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(8): 1121-1128.
- [13] Giordano G, D'Adda T, Bottarelli L, et al. Two cases of low-grade endometrioid carcinoma associated with undifferentiated carcinoma of the uterus (dedifferentiated carcinoma): a molecular study[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(2): 523-528.
- [14] Tanwar PS, Zhang LH, Kaneko-Tarui T, et al. Mammalian target of rapamycin is a therapeutic target for murine ovarian endometrioid adenocarcinomas with dysregulated Wnt/ β -catenin and PTEN[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20715.
- [15] Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 576.
- [16] Yiğit S, Ekinci N, Hayrullah L, et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma: clinicopathologic and immunohistochemical features of five cases[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2018, 19(3): 132-136.
- [17] Saijo M, Nakamura K, Ida N, et al. Histologic appearance and immunohistochemistry of DNA mismatch repair protein and p53 in endometrial carcinosarcoma: impact on prognosis and insights into tumorigenesis[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(11): 1493-1500.
- [18] Jiang JX, Zhao JL, Zhang Q, et al. Endometrial carcinoma: diffusion-weighted imaging diagnostic accuracy and correlation with Ki-67 expression[J]. Clin Radiol, 2018, 73(4): 413.e1-413.e6.
- [19] 周纯武,王 爽,王 铸,等. 肿瘤影像诊断图谱[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:528-531.
- [20] Zhou CW, Wang S, Wang Z, et al. Imaging diagnostic atlas of tumor[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010:528-531.
- [21] 许俊晖,曲芃芃. 子宫内未分化癌与低分化癌的临床预后比较[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 617-620.
- [22] Xu JH, Qu PP. Clinicopathologic and prognosis of dedifferentiated endometrioid carcinoma and FIGO grade 3 endometrioid adenocarcinoma[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2018, 34(8): 617-620.
- [23] Murali R, Delair DF, Bean SM, et al. Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(2): 201-209.
- [24] 于运运,杨建萍,严淑萍,等. 子宫内未分化癌病例报道 5 例及文献复习[J]. 河南医学研究, 2019, 28(6): 981-985.
- [25] Yu YY, Yang JP, Yan SP, et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma: a report of 5 cases and review of literature[J]. Henan Med Res, 2019, 28(6): 981-985.
- [26] 王昀子,龙汉安,肖秀丽,等. 子宫内未分化癌 1 例及文献复习[J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1274-1276.
- [27] Wang YZ, Long HA, Xiao XL, et al. Dedifferentiated endometrioid carcinoma: a case report and review of literature[J]. Chongqing Med, 2017, 46(9): 1274-1276.
- [28] 雷青艳,王 玲,王博蔚,等. 子宫内未分化癌患者的临床诊治和预后分析(附 12 例报告)[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(3): 688-691.
- [29] Lei QY, Wang L, Wang BW, et al. Clinical diagnosis and prognosis analysis of patients with endometrial dedifferentiated carcinoma: a report of 12 cases[J]. J Jilin Univ Med Ed, 2019, 45(3): 688-691.

(责任编辑:唐秋姗)