

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.037>

· 临床病例讨论 ·

女性Wolffian附件肿瘤临床病理分析并文献复习

刘璐, 樊峰, 沈铭红, 吕京滢

(南京医科大学附属苏州医院, 苏州市立医院本部病理科, 江苏 苏州 215002)

[摘要] 对1例右输卵管系膜区Wolffian附件肿瘤(Wolffian adnexal tumor, WAT)进行HE、免疫组织化学及特殊染色检测, 分析其病理特征, 并复习相关文献。该病例肿瘤为体检中发现, 无其他临床症状。镜下肿瘤由上皮样、椭圆形至梭形细胞组成, 形成实质区、紧密排列的中空小管或网状结构。肿瘤细胞无异型性, 核分裂象少见。免疫组织化学示CKpan, CK18, CR阳性, Vimentin, SMA局灶阳性, ER, PR, Inhibin, CD10, CK7, Desmin, HBME-1均阴性, Ki-67少数细胞散在阳性。WAT是一种罕见的具有低度恶性潜能的肿瘤, 需与一系列其他妇科肿瘤相鉴别, 并应对病人进行长期随访。

[关键词] Wolffian附件肿瘤; 临床病理特征; 免疫组织化学; 鉴别诊断

Clinicopathological characteristic of female Wolffian adnexal tumor and literature review

LIU Lu, FAN Feng, SHEN Minghong, LÜ Jinghuan

(Department of Pathology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou Jiangsu 215002, China)

Abstract One case of Wolffian adnexal tumor was treated with HE, immunohistochemistry and special staining. The pathological features were analyzed and the related literatures were reviewed. The tumor was found in the physical examination with no other clinical symptoms. Microscopically, the tumor is composed of epithelioid cell, and oval to spindle cells, forming a parenchyma, closely spaced hollow tubules or reticular structures. Tumor cells had no atypia, and mitotic was rare. CKpan, CK18, CR were positive, Vimentin and SMA were partial positive, ER, PR, Inhibin, CD10, CK7, Desmin and HBME-1 were negative, and Ki-67 was sporadic positive. Wolffian adnexal tumor is a rare tumor with low malignant potential, and should be differential diagnosed with other gynecological tumors and closely followed-up long-term.

Keywords Wolffian adnexal tumor; clinicopathological characteristic; immunohistochemistry; differential diagnosis

Wolffian附件肿瘤(Wolffian adnexal tumor, WAT)是一种罕见的发生于女性附件区的肿瘤, 目前世界范围内大约有70多例相关病例的文献报

道。Wolffian肿瘤曾经被认为是良性病变, 然而, 随访过程中发现大约有10%的病例显示出侵袭性的临床行为, 主要表现为复发。因此, 最新版WHO

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-13

通信作者 (Corresponding author): 吕京滢, Email: jinghuanlv@hotmail.com

妇科肿瘤分类将其归为低度恶性潜能的肿瘤, 其预后不良因素尚无定论^[1]。笔者对工作中发现的1例输卵管系膜WAT的临床表现、病理特点、免疫表型、特殊染色等临床病理特征进行分析, 并复习相关文献, 探讨此类肿瘤的诊断、鉴别诊断、预后及分子机制研究进展, 为今后更好地认识、治疗该疾病提供依据和线索。

1 病例资料

患者, 女性, 46岁, 10年前体检发现子宫肌瘤, 单发, 直径1~2 cm, 后每年规律随访, 肌瘤逐年增大, 2015年B超示子宫体右后壁见一大小约52 mm × 54 mm × 55 mm回声, 向外凸出, 形状类圆形, 内部回声分布欠均匀, 边缘可见包膜回声, 超声显示: 子宫肌瘤。遂于苏州市立医院行腹腔镜下全子宫+双附件切除术+盆腔粘连松解

术, 术中所见: 子宫底左侧外凸明显, 右输卵管系膜下方也见一肿瘤。

1.1 标本处理方法

手术标本经4%甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋切片, HE染色, 光镜下观察。同时连续切片行免疫组织化学染色, 采用EnVision法, 抗体包括ER, PR, CKpan, CK18, CR, Vimentin, SMA, Inhibin, CD10, CK7, Desmin, HBME-1, Ki-67等。抗体及EnVision试剂盒均购自广州深达生物制品技术有限公司。

1.2 大体观察

右输卵管系膜见一结节状肿块, 最大径5 cm, 表面光滑, 有包膜, 切面灰黄灰白色, 实性, 质地较嫩, 无明显坏死(图1)。子宫肌壁间肌瘤数枚, 直径1~4 cm。

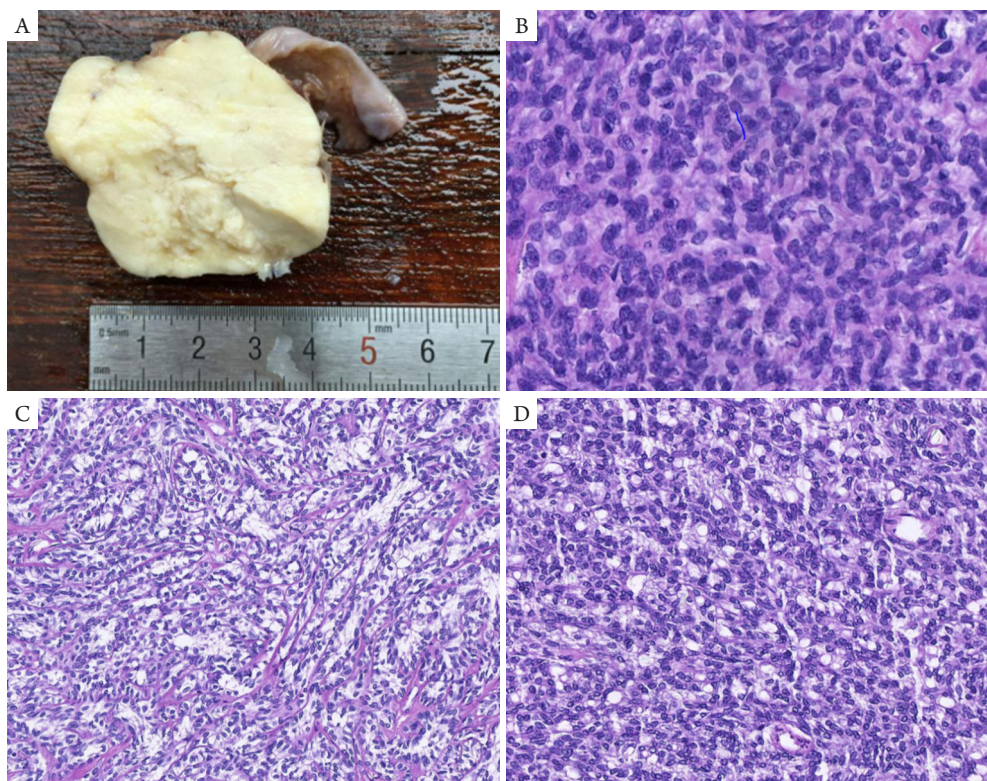


图1 肿瘤大体形态及组织形态

Figure 1 General morphology of the tumor and its tissue

(A) 肿瘤边缘光滑, 切面呈灰白灰黄色, 质地细腻, 实性; (B) 肿瘤局部区域呈实性片状排列, 细胞较密集, 卵圆形, 界限不清(HE, × 400); (C) 部分区域呈小管、腺管、梁状结构(HE, × 200); (D) 部分区域呈特征性的筛孔状结构(HE, × 200)。

(A) The tumor has smooth edges, the cross section is in pale grayish yellow with a tender texture, solid; (B) part of the tumor is solid and patchy and the cells are dense in oval shape with unclear boundaries (HE, × 400); (C) some areas have tubular, glandular and trabecular structures (HE, × 200); (D) some areas show distinctive sieve-like structure (HE, × 200).

1.3 显微镜观察

肿瘤由弥漫实性、管状结构及筛状结构混合而成。肿瘤部分区域由椭圆形至梭形细胞形成实质区, 细胞呈弥漫片状排列, 或其间夹杂大小不一的筛状腔隙, 腔隙内附扁平上皮, 部分扩张呈囊状; 肿瘤部分区域见紧密排列的中空小管或网状结构, 小管被覆复层柱状或立方上皮, 部分管腔内衬高柱状上皮, 胞质透亮, 形态似支持细胞。小管腺管弯曲, 分支相互吻合, 管腔内可见嗜伊红色的胶样物质, 管周有清晰的基底膜样结

构, 周围可见少许纤维间隔成分, 细胞核圆形至椭圆形, 无明显异型性, 核分裂象少见, 未见病理性核分裂象(图1)。

1.4 免疫表型及特殊染色

肿瘤细胞 CKpan, CK18, CR 阳性, Vimentin, SMA局灶阳性, ER, PR, Inhibin, CD10, CK7, Desmin, HBME-1均阴性, Ki-67少数细胞散在阳性。PAS特殊染色见小管周围有完整基底膜(图2)。

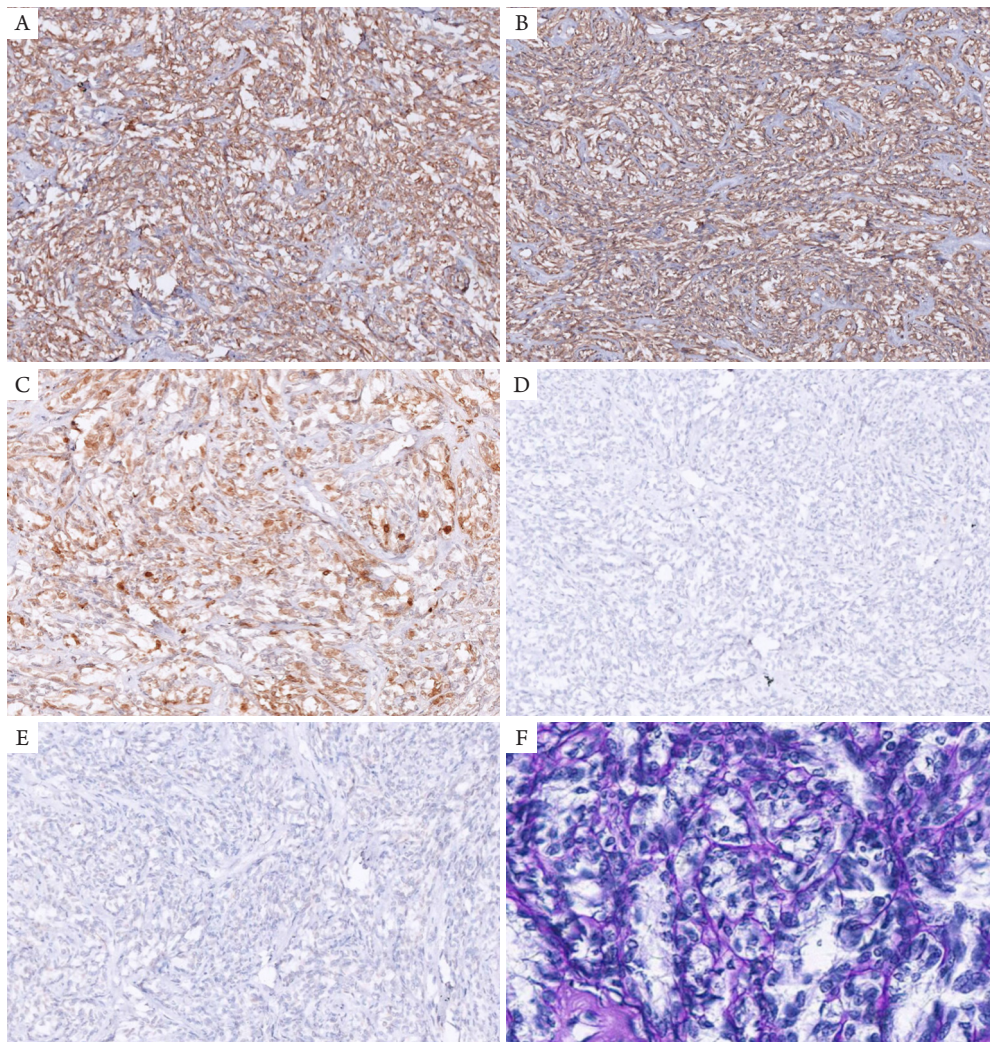


图2 肿瘤免疫组织化学及特殊染色

Figure 2 Immunohistochemistry (IHC) and specific stain of tumor

(A)肿瘤细胞CKpan阳性(EnVision, $\times 200$); (B)肿瘤细胞Vimentin(EnVision, $\times 200$); (C)肿瘤细胞CR阳性(EnVision, $\times 200$); (D)肿瘤细胞CD10阴性(EnVision, $\times 200$); (E)肿瘤细胞Inhibin阴性(EnVision, $\times 200$); (F)小管周围有完整基底膜(PAS, $\times 400$)。

(A) Tumor cells showed CKpan positive (EnVision, $\times 200$); (B) tumor cells showed Vimentin (EnVision, $\times 200$); (C) tumor cells showed CR Positive (EnVision, $\times 200$); (D) tumor cells showed CD10 negative (EnVision, $\times 200$); (E) tumor cells showed Inhibin negative (EnVision, $\times 200$); (F) A complete basement membrane around the tubules (PAS, $\times 400$).

1.5 病理诊断

右侧输卵管系膜中肾管残件肿瘤(WAT), 恶性潜能未定, 建议临床密切随访; 子宫肌壁间多发性平滑肌瘤。

1.6 治疗与随访

患者术后未采取其他治疗, 于术后6个月复查1次, 2017年4月中旬体检一次(18个月), 目前(20个月)未发现肿瘤复发及转移。

2 讨论

女性WAT是一种罕见的妇科肿瘤, 1973年由Kariminejad等^[2]发现并报道, 命名为“可能为午非管起源的女性附件肿瘤(female adnexal tumor of probable Wolffian origin, FATWO)”。这些肿瘤多位于富含午非管残留组织的阔韧带或输卵管系膜, 也可见于卵巢门部和后腹膜等处^[3]。2014年版WHO女性生殖系统肿瘤中该肿瘤名称为WAT。

文献[4-5]报道该肿瘤患者发病年龄11~90(中位50)岁, 多表现为非特异性腹腔肿块, 常由健康体检或因其他疾病就诊检查时发现, 偶有患者有腹痛、腹胀、腹部包块、阴道出血等症状。肿瘤一般为单侧, 最典型的生长方式是: 位于阔韧带内, 或以蒂悬挂于阔韧带或输卵管上。本例患者无自觉症状, 为体检中发现, 伴发多发性肌壁间子宫平滑肌瘤。

大体切面主要为实性, 直径0.5~18 cm, 切面可含有大小不等的囊腔, 实性组织从灰白色、褐色或黄色不一。实质区质地硬或韧, 偶有出血坏死区, 囊腔内可见液体成分。镜下表现混合型结构居多, 包括: 1)弥漫实性结构; 2)有良好管腔的小管结构; 3)实性小管或梁状结构; 4)特征性的“网状”或“筛状”结构等。或以以上某种形态为主。肿瘤细胞含少量嗜酸性胞质, 典型者呈上皮样, 偶可呈梭形或纺锤形。核均匀一致, 几乎不见核分裂象。少数肿瘤可见局部非典型肿瘤细胞, 同时伴核分裂活性增高, 可能提示为恶性。Sivridis等^[6]曾提出关于恶性WAT的诊断标准: 肿瘤直径>10 cm, 富于细胞, 囊壁浸润, 囊壁破裂并有可证实的种植或转移。本例组织形态为混合型, 几种结构均可见到, 细胞较温和, 未见分裂象, 无恶性表现。

根据报道, WAT一般表达CK, Calretinin, Inhibin, CD10及Vimentin, ER和PR从强阳性表达达到阴性变化不等, 不表达EMA, CK20和CK7等。但由于肿瘤的罕见性, 报道大都为个案, 免疫表型也有较大的差异。目前最大宗的研究为Devouassoux-Shisheboran等^[3]的报道, 该研究分析

25例WAT病例, 肿瘤细胞均表达CK和vimentin, 91%的病例calretinin阳性, 68%的病例inhibin- α 阳性, 28%的病例ER阳性, 24%的病例PR阳性, 8%的病例CK20阳性, 88%的病例CK7局灶阳性, CEA阴性。其他如Tiltman等^[7]报道肿瘤细胞一般CKpan, CAM5.2, CK7和vimentin均呈阳性, EMA呈阴性。杨文涛等^[8]报道WAT一般为ER, PR阴性, 管状结构外的基膜物质呈层黏连蛋白(laminin)和PAS阳性。最近的研究对相对较新的抗体也进行了检测, Goyal等^[9]的研究发现8例FATWO中, PAX-8, PAX-2和GATA-3均为阴性, 有助于鉴别WAT与子宫内膜样腺癌及卵巢癌。Howitt等^[10]在6例FATWO中检测GATA-3, 仅有17%弱多灶性着色, 同样支持以上结论。本病例肿瘤细胞CKpan, CK18和CR阳性, Vimentin和SMA局灶阳性、Ki-67少数细胞散在阳性, ER, PR, Inhibin, CD10, CK7, Desmin及HBME-1均阴性, PAS小管外基膜样物质阳性, 与文献报道较一致。

鉴别诊断首先要充分取材, 然后仔细观察形态, 结合免疫组织化学等手段与其他女性生殖系统肿瘤加以鉴别。1)支持细胞肿瘤和支持-间质细胞肿瘤: WAT的管状、条索状或实质性结构与其类似, 但是支持-间质细胞瘤主要见于卵巢, 且临床上常有内分泌表现; 而WAT主要见于阔韧带和输卵管等卵巢以外的部位, 一般也不出现激素分泌症。并且, WAT缺乏Sertoli-Leydig细胞瘤腺体间的Leydig细胞。2)内膜样腺癌: 与WAT相似, 也可出现密集的腺体结构, 但其细胞异型性明显、核分裂多见, 有时会出现鳞化, 其免疫标志物ER, PR及EMA一般均阳性, 而calretinin阴性。3)浆液性癌: 网状型WAT可能误认为浆液性癌, 但缺乏细胞核异型, 核分裂活性不高, 因此也可排除。4)粒层细胞瘤: 粒层细胞肿瘤典型的细胞学特征、经典结构以及常见的雌激素表现有助于进行二者的鉴别诊断。5)腺瘤样瘤: 筛状或多囊的WAT与腺瘤样瘤结构相似, 二者可通过免疫组织化学进行鉴别, 腺瘤样瘤Inhibin阴性, 而EMA阳性。

WAT的生物学行为大部分为良性, 对于良性WAT患者一般采用单侧输卵管或附件切除术, 术后临床密切随访即可。也有出现复发及转移的报道, 曾有2例诊断时即发现转移^[11-12]。目前认为肿瘤直径>10 cm、细胞密度大、包膜破裂以及出现种植和转移可能是恶性Woffian肿瘤的评判标准, 细胞多形性、核分裂活跃、高增殖指数也是肿瘤恶性的重要指标。最近国内有1例恶性WAT报道^[13], 肿瘤原发于卵巢, 直径2 cm, 但形态呈菜花样, 核分裂象易见, Ki-67增殖指数较高(30%), 术后

10个月CT检查提示出现肠管及淋巴结转移,患者3年后死亡。另外,个别病例并无细胞多形性、核分裂象多的恶性特征,但同样出现肿瘤转移^[14]。因此,对所有Woffian肿瘤患者都应进行长期随访。当肿瘤的生物行为是恶性时,临床应采取积极的治疗方案;对于复发及转移的病例,放疗和化疗的效果均不明显,手术切除仍是最佳治疗方案。有报道^[15-16]显示在部分WAT中也发现c-kit阳性,口服格列卫靶向治疗可有效抑制复发肿瘤的体积,有一定的疗效。

以往对WAT的报道均局限于对其临床病理特征及免疫组织化学标记的观察,少有深入研究。近两年来有少数学者对其分子机制进行了一定程度的探讨。韩国的一项研究^[17]显示:在1例52岁女性患者恶性Woffian肿瘤中,可检测到O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶基因甲基化阳性,提示DNA甲基转移酶参与WAT的发生。Mirkovic等对包括WAT在内十余例中肾管来源肿瘤进行研究,对300个癌基因的全部外显子区,及35个基因的113个内含子区进行测序,并用FISH法检测染色体1p及1q。结果发现:研究对象中KRAS/NRAS突变概率较高,为81%(KRAS为12/16, NRAS为1/16),远高于子宫内膜癌的突变率(25%)。同时,染色体重塑基因ARID1A, ARID1B或SMARCA4的突变率为62%,并伴随着染色体1q拷贝数的增加^[18]。

参考文献

- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
- Kariminejad MH, Scully RE. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. A distinctive pathologic entity[J]. Cancer, 1973, 31(3): 671-677.
- Devouassoux-Shisheboran M, Silver SA, Tavassoli FA. Wolffian adnexal tumor, so-called female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): immunohistochemical evidence in support of a Wolffian origin[J]. Hum Pathol, 1999, 30(7): 856-863.
- Clement PB. Atlas of gynecologic surgical pathology[M]. London: Saunders, 2011: 264-265.
- Ramirez PT, Wolf JK, Malpica A, et al. Wolffian duct tumors: case reports and review of the literature[J]. Gynecol Oncol, 2002, 86(2): 225-230.
- Sivridis E, Giatromanolaki A, Koutlaki N, et al. Malignant female adnexal tumour of probable Wolffian origin: criteria of malignancy[J]. Histopathology, 2005, 46(6): 716-718.
- Tiltman AJ, Allard U. Female adnexal tumours of probable Wolffian origin: an immunohistochemical study comparing tumours, mesonephric remnants and paramesonephric derivatives[J]. Histopathology, 2001, 38(3): 237-242.
- 杨文涛, 陆洪芬, 张廷璆, 等. Wolffian附件肿瘤的临床病理观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(6): 659-662.
YANG Wentao, LU Hongfen, ZHANG Tingqiu, et al. Wolffian adnexal tumor: a pathological study of 3 cases[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2006, 22(6): 659-662.
- Goyal A, Masand RP, Roma AA. Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the Distinction Between Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian Origin and its Mimics[J]. Int J Gynecol Pathol, 2016, 35(2): 167-175.
- 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.
- Prasad CJ, Ray JA, Kessler S. Female adnexal tumor of wolffian origin[J]. Arch Pathol Lab Med, 1992, 116(2): 189-191.
- Rahilly MA, Williams ARW, Krausz T, et al. Female adnexal tumour of probable Wolffian origin[J]. Histopathology, 1995, 26(1): 69-74.
- 刘霞, 莫祥兰. 卵巢恶性Woffian肿瘤临床病理观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(3): 323-324.
LIU Xia, MO Xianglan. Clinicopathological observation of ovarian malignant Wolffian tumor[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 33(3): 323-324.
- Sheyn I, Mira JL, Bejarano PA, et al., Metastatic female adnexal tumor of probable Wolffian origin: a case report and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(3): 431-434.
- Syriac S, Durie N, Kesterson J, et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) with recurrence 3 years postsurgery[J]. Int J Gynecol Pathol, 2011, 30(3): 231-235.
- Steed H, Oza A, Chapman WB, et al. Female adnexal tumor of probable wolffian origin: a clinicopathological case report and a possible new treatment[J]. Int J Gynecol Cancer, 2004, 14(3):546-550.
- Kwon MJ, Yun MJ, Kim MK. A female adnexal tumor of probable Wolffian origin showing positive O-6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation[J]. Obstet Gynecol Sci, 2016, 59(4): 328-332.
- Mirkovic J, Sholl LM, Garcia E, et al. Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract[J]. Mod Pathol, 2015, 28(11): 1504-1514.

本文引用: 刘璐, 樊峰, 沈铭红, 吕京滢. 女性Woffian附件肿瘤临床病理分析并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2251-2255. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.037

Cite this article as: LIU Lu, FAN Feng, SHEN Minghong, LÜ Jinghuan. Clinicopathological characteristic of female Wolffian adnexal tumor and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(10): 2251-2255. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.037