维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)02－0153－03

卵巢子宫内膜样腺癌:组织学起源分析和性激素受体状态检测

赵 涌,李圆圆,罗模珍

(重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨子宫内膜异位症(异位症)与卵巢上皮性癌(卵巢癌)的关系,以及雌、孕激素受体、雌激素调节蛋白 pS2 在卵巢宫内膜样癌组织中的表达及相关性。方法:对 63 例卵巢宫内膜样腺癌组织中合并内膜异位症的情况在光镜下进行回顾性观察分析,并用免疫组化对 63 例病变组织作 ER、PR 和 pS2 标记。结果:63 例卵巢子宫内膜样癌合并异位症者 8 例,有 1 例可直接观察到良性异位灶由非典型增生逐渐向宫内膜样腺癌过渡的形态。宫内膜腺癌合并有粘液腺癌者 3 例,浆液腺癌者 2 例。瘤组织中 ER、PR 和 pS2 阳性表达率分别为 38.1%(24/63)、46.2%(26/63)和 25.4%(16/63)。ER 和 pS2 蛋白阳性表达呈正相关($P<0.01$)。结论:卵巢宫内膜样癌主要来自卵巢生发上皮向子宫内膜方向分化,少数病例来自于异位症病灶恶变。激素与部分肿瘤的发生、发展有关。对肿瘤组织行 ER、PR、pS2 检测,有助于指导对该肿瘤的激素治疗。

【关键词】卵巢肿瘤;宫内膜样癌;子宫内膜异位症;ER;PR;pS2 蛋白

【中国图书分类法分类号】R737.31 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－07－15

Endometrioid adenocarcinoma of the ovary: an analysis of its histologic origin and sex steroid receptor status

ZHAO Yong, et al

(*Department of Pathology, College of Basic Medical Science, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To analyse the relationship between endometriosis and endometrioid adenocarcinoma of the ovary, and investigate the expression of ER, PR and pS2 proteins in endometrioid adenocarcinoma tissue. *Methods*: 63 cases of endometrioid adenocarcinoma of the ovary were observed retrospectively under the light microscope, and immunohistochemical staining for ER, PR and pS2 were performd in the tumor tissues. *Results*: Among the 63 cases, there were 8(12.7%)accompanied with endometriosis, of which 1 was observed having transitional lesions ranging from the benign endometriosis to malignant endometrioid carcinoma. Of the 63 cases, Admixtures of endometrioid carcinoma with mucinous were present in 3 cases, and with serous carcinoma in 2. Positive expression rates for ER, PR and pS2 protein in endometrioid carcinoma were 38.1%(24/63), 46.2%(26/63) and 25.4% (16/63), respectively. There was an apparent correlation between the expressions of ER and pS2 protein ($P<0.01$). *Conclusion*: Endometrioid carcinoma of the ovary originates mainly from the coelomic epithelium of the ovary, and few cases arise from the malignant transformation of endometriosis. The hormones must have some role in the development and growth of the carcinomas. The detection of ER, PR, and pS2 may be helpful in instructing hormone manipulation therapy to endometrioid carcinoma.

【Key words】 Ovarian neoplasms; Endometrioid carcinoma; Endometriosis; ER; PR; pS2 protein

关于部分卵巢子宫内膜样癌的组织发生可能与异位宫内膜恶变有关的问题,一直未取得完全认同。又因其组织学类型相似于子宫内膜癌,其发生发展是否同子宫内膜癌一样与雌激素刺激有关,是否有雌激素依赖性,术后加用孕激素类药物是否可以提高疗效,有关研究报道的资料很少。本研究通过对 63 例卵巢宫内膜样腺癌的病理组织学观察及 ER、PR 和 pS2 检测结果的分析,探讨其起源以及与性激素的相关关系。

作者介绍:赵 涌(1956－),男,副教授,
主要研究方向:肿瘤病理。

1 材料与方法

1.1 标本

收集重庆医科大学病理教研室 1982 年 1 月～2002 年 1 月间卵巢宫内膜样腺癌手术切除标本 72 例,仔细复查所有切片,其中 63 例为诊断正确的卵巢宫内膜样癌,另 9 例从本组病例中删除。所有肿瘤的石蜡包埋组织 5μm 厚连续切片分别行 HE 染色及免疫组化染色。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2 方法

1.2.1 肿瘤病理组织学观察 HE 切片每例 3～7 张,平均约 4 张,供光镜下观察。仔细查找肿瘤组织内有无宫内膜异位灶的存在以及与宫内膜样癌的关系(并存、移行、侵犯)。



图 1 卵巢宫内膜样腺癌(高分化)细胞核 PR 强阳性表达,S－P 法×200



图 2 卵巢宫内膜样腺癌(高分化)细胞浆 pS2 阳性表达,S－P 法×200

1.2.2 免疫组化染色 单克隆雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和 pS2 蛋白抗体及免疫组化染色试剂盒均购自福建 Maixin 生物技术开发公司。按 S－P 法常规进行免疫组化染色,DAB 显色。用已知 ER、PR、pS2 阳性的子宫内膜癌、乳腺癌作阳性对照,PBS 取代一抗作阴性对照。免疫组化结果判断,阳性信号为棕黄色颗粒,ER、PR 阳性反应物位于细胞核,pS2 阳性反应物主要存在于胞浆。阴性(－):无任何肿瘤细胞显色;弱阳性(＋):阳性细胞数＜25%;中度阳性(＋＋):阳性细胞数 25%～50%;强阳性(＋＋＋):阳性细胞数＞50%。

1.3 统计分析

采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 病理组织学观察

63 例肿瘤组织中伴有宫内膜异位者 8 例,占 12.7%。从本组伴有宫内膜异位的病例中,观察到异位宫内膜腺体被肿瘤破坏的现象,但明确的从正常异位宫内膜到非典型增生直至演变到宫内膜样癌者仅 1 例。宫内膜样癌瘤组织内合并有部分卵巢黏液癌 2 例、浆液性癌的病例有 2 例,透明细胞癌 1 例,共占 7.9%。

2.2 免疫组化染色

63 例宫内膜样癌中 24 例 ER 阳性表达,阳性率为 38.1%(24/63),其中弱阳性 4 例,中度阳性 14 例,强阳性 6 例。PR 阳性率 46.2%(26/63),其中弱阳性 7 例,中度阳性 12 例,强阳性 7 例,强阳性者肿瘤组织分化都较高(图 1)。pS2 阳性表达率 25.4%(16/63),其中弱阳性 2 例,中度阳性 7 例,强阳性 7 例(图 2)。ER 与 pS2 同时阳性表达者 14 例,ER 与 pS2 阳性表达呈明显的正相关关系(χ^2 值为 6.89,$P<0.01$,相关系数 $r=0.43$)。

3 讨 论

卵巢宫内膜样癌占卵巢癌的比例报道在 3.1%～24.4%不等,平均约占 15%[1～3],本组 63 例占同期卵巢恶性肿瘤 648 例的 9.7%。卵巢宫内膜样癌的组织学起源目前有二种学说,一种认为是卵巢生发上皮向子宫内膜方向分化,一种认为可能发生于子宫内膜异位灶的恶变[1]。文献报告多认为卵巢宫内膜样腺癌主要来自于卵巢生发上皮向子宫内膜样癌分化,因为在子宫内膜样癌肿瘤组织中,常可见时合并粘液腺癌、浆液腺癌、透明细胞癌等成分,有时存在性索间质成分,而真正从异位宫内膜恶变为癌的病例很罕见。本组病例观察发现宫内膜腺癌合并有粘液腺癌者 3 例,浆液腺癌者 2 例,透明细胞癌 1 例,提示是由多向分化潜能的生发上皮向子宫内膜方向分化的结果。因此我们较为赞同卵巢生发上皮起源向宫内膜分化的观点。子宫内膜异位症与卵巢宫内膜样癌的关系,多年来一直处于不断的争论和探索中。诊断由宫内膜异位恶变引起的卵巢宫内膜样腺癌需要:①良性异位的依据;②除外宫内膜癌转移;③内膜腺体和间质同时存在;④良性与恶性的移行过渡病变[1]。文献报道宫内膜样腺癌合并同侧卵巢或盆腔子宫内膜异位为 10%～28%不等[3],本组 63 例中,有 11 例异位症病灶与卵巢宫内膜样腺癌病灶共存,合并率为 12.7%(8/63),其中有 1 例可直接观察到良性异位灶由非典型增生逐渐向宫内膜样腺癌过渡的形态。癌变转化的机率为 1/63,与文献报道的 0.7%～1.0%较接近[3],提示少数宫内膜样腺癌的发生可能与卵巢宫内膜异位灶恶变有

维普资讯 http://www.cqvip.com

关。但异位内膜也可能因被生长旺盛的癌组织挤压或破坏,从而无法在病理切片上观察到它与宫内膜样癌的关系。因此有作者认为由内膜异位引起的卵巢宫内膜样癌的实际比例可能比检测到的更高。文献报告卵巢子宫内膜样癌 5 年生存率为 40% ~ 50%左右,预后较浆液性或粘液性癌为好[4]。

研究表明,子宫的内膜腺癌的发生发展可能与雌激素的刺激有关,卵巢子宫内膜样腺癌是否同子宫的内膜腺癌一样,受雌激素的作用而增生进而恶变,雌激素受体在卵巢宫内膜样腺癌的表达情况如何,这方面的研究甚少[5]。卵巢子宫内膜样癌的治疗目前同卵巢其他上皮性癌,但因其组织学类型相似于子宫内膜癌,故是否术后加用孕激素类药物以提高疗效,尚无临床系统的观察和总结。本组病例 ER、PR 和 pS2 蛋白表达显示,阳性率分别为 38.1%(24/63)、46.2%(26/63)和 25.4%(16/63)。证实了卵巢宫内膜样腺癌中的激素受体及相关蛋白的存在。由于雌激素与细胞核上的受体结合后会产生与分化和增生有关的细胞因子,引起细胞增生,因此较高水平的雌激素对上皮反复的刺激对本瘤的发生发展可能起一定作用。ER 阳性表达的肿瘤细胞的生理功能尚未完全丧失,对激素刺激可有反应,临床上对瘤组织 ER 阳性者术后施用内分泌治疗对病情可能有帮助。孕激素对雌激素的生物效应有拮抗作用,体外实验也证实孕激素对卵巢癌细胞株瘤细胞的增殖具有明显抑制作用[6]。有报道认为,孕激素使子宫内膜癌细胞分化趋向成熟,已癌变的子宫内膜沿分泌相变化,有丝分裂数明显减少,阻遏其进一步增生恶变[6,7],提示孕激素对癌细胞有直接抑制作用。本组病例中 PR 阳性表达者几乎都是分化高的宫内膜样癌,从另一方面支持孕激素对肿瘤上皮增生的抑制作用。孕激素可促使内膜细胞过度分泌后衰竭而导致上皮萎缩。因此对肿瘤组织的 ER、PR 检测有助于指导术后激素治疗。

pS2 基因定位于人 21q 染色体,有 3 个外显子和 2 个内含子组成,pS2 表达是在 ER 蛋白的转录水平下控制的,是 ER 的调节基因之一,现已知乳腺癌内分泌治疗 ER 阳性病例的客观有效性为 50% ~ 70%,而 ER 在肿瘤细胞的异质性和变异性使人们的注意力放在 pS2,以期通过 pS2 的表达代表一个更完全的 ER 机理。Hdieo 等[8]根据实验结果提出,pS2 与 ER 同时检测,对乳腺癌预后的预示作用优于目前任何一个因子。Foekens 等[9]对 205 例乳腺癌病人 pS2 表达情况进行了研究,ER、PR 均(+)的病人 5 年复发率、死亡率可因 pS2 不同表达而有显著差异,pS2(+)者 5 年复发率、死亡率分别为 15%、3%,而 pS2(-)者 5 年复发率、死亡率则分别为 50%、46%。pS2 在卵巢肿瘤中的表达还未见报告,本组病例 pS2 的阳性表达为 25.4%,且与 ER 表达呈正相关关系($P<0.01$),提示两者有着一定的内在联系。本组 pS2 阳性病例相应的 ER 表达多为中到强阳性,这是否意味着 pS2 阳性的病例对雌激素依赖性更强、对内分泌治疗更敏感,有待进一步证实。pS2 对卵巢癌复发和生存率的预示作用也是值得探讨的课题。

参 考 文 献

[1] 陈忠年,杜心谷,刘伯宁. 妇产科病理学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1996;210-211.

[2] McMeekin DS, Burger RA, Manetta A, et al. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis [J]. Gynecol Oncol, 1995;59:81-86.

[3] Sainz CR, Enchhorn JH, Rice LW, et al. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 1996;60:238-244.

[4] Tidy J, Mason P. Endometrioid carcinoma of the ovary [J]. Br J Obstet Gynecol, 1988;95:1165-1169.

[5] 韩守威,曹泽毅,何 斌,等. 人体正常卵巢和卵巢肿瘤中雌激素和孕激素受体的研究[J]. 华西医科大学学报,1989;20:253-255.

[6] 胡琢瑛,邓晓谷. 孕激素对人卵巢癌细胞株 HO8910 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中华妇产科杂志,2000;35:423-426.

[7] Saegusa M, Okayasu I. Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis [J]. Cancer, 1998;83:111-121.

[8] Hideo I, Hiroki K, Kaguyoshi M, et al. Diffrential distribution of ErbB-2 and pS2 proteins in ductal carcinoma in situ of the breast [J]. Breast Cancer Res Treat, 1996;37:89-94.

[9] Forkens JA, Rio MC, Edgerton SM, et al. Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status [J]. Cancer Res, 1990;50:3832-3842.