

子宫内膜异位症相关卵巢恶性肿瘤病理研究进展

王 琼, 刘爱军, 韦立新

解放军总医院 病理科, 北京 100853

摘要: 子宫内膜异位症恶变的主要病理类型有苗勒上皮性癌、子宫内膜样间质肉瘤等, 在卵巢中以子宫内膜样癌、透明细胞癌等最常见。子宫内膜异位症相关卵巢恶性肿瘤的发生发展可能涉及到多条分子通路如 Wnt/ β -catenin 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K/Akt/mTOR 信号通路等的改变, 通路中关键基因 β -catenin、MAPK、PIK3CA、ARID1A 等协同作用, 激活相应的下游信号通路, 促进肿瘤的发生发展。本文主要对子宫内膜异位症恶变及其相关卵巢恶性肿瘤的临床病理特征及分子病理特点进行综述。

关键词: 子宫内膜异位症; 卵巢癌; PIK3CA; ARID1A

中图分类号: R 365 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2017)01-0089-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.01.024

网络出版时间: 2016-11-17 09:22 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20161117.0922.002.html

Advances in pathology of endometriosis related ovarian cancers

WANG Qiong, LIU Aijun, WEI Lixin

Department of Pathology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WEI Lixin. Email: Weilx@163.com; LIU Aijun. Email: aliu301@126.com

Abstract: The main pathological types of malignant transformation of endometriosis are mullerian epithelial carcinoma, endometrioid stroma sarcoma, etc., and the most common entities in ovary are endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma. The development of endometriosis-related ovarian cancer may involve various molecular pathways, such as Wnt/ β -catenin signaling pathway, MAPK signaling pathway, PI3K/Akt/mTOR signaling pathways and so on. The synergy effect among key genes on pathways, such as β -catenin, MAPK, PIK3CA, ARID1A and others, activates the corresponding downstream signaling pathways, and promotes tumors development. Herein, the malignant transformation of endometriosis and its underlining molecular mechanism, the clinicopathological characteristics of endometriosis related ovarian malignancies will be reviewed and discussed.

Keywords: endometriosis; ovarian cancer; PIK3CA; ARID1A

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是以病灶出现异位子宫内膜组织为特征的妇科疾病, 易引起盆腔疼痛、痛经和不孕等, 见于5%~10%的育龄期妇女和3%~5%的绝经后妇女。EM病变广泛、形态多样, 且有浸润、转移和复发等恶性生物学行为, 可侵犯和损害组织, 促进血管生成并扩散到远处器官^[1]。研究显示, 约1%的子宫内膜异位症会发生恶变, 即在EM基础上发生恶性肿瘤, 其中最常见恶变部位是卵巢内EM病灶^[2]。恶变的病理类型主要分为3类: 1) 苗勒上皮性癌, 如子宫内膜样癌、透明细胞癌、浆液黏液性癌等; 2) 苗勒型肉瘤, 如子宫内膜样间质肉瘤等; 3) 苗勒型腺肉瘤^[3]。在此, 我们总结复习EM恶变及EM相关卵巢恶性肿瘤发生发展的分子病理机制, 以期对该类疾病临床病理特点及研究进展有更全面的认识。

1 子宫内膜异位症恶变

EM是一种受遗传、表观遗传、环境和种族等多因素

收稿日期: 2016-08-09

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助(2014N562609); 解放军总医院科研扶持基金-临床特色优势技术项目(2016FC-TSYS-1036) Supported by China Postdoctoral Science Foundation(2014N562609)

作者简介: 王琼, 女, 硕士, 主管技师。研究方向: 肿瘤的分子病理。Email: qwang301@163.com

通信作者: 韦立新, 男, 硕士, 主任医师, 教授, 名誉主任。Email: Weilx@163.com; 刘爱军, 女, 博士, 主任医师, 副教授, 副主任。Email: aliu301@126.com

影响的慢性疾病, 虽然子宫内膜异位症不属于癌前疾病, 但流行病学、病理学和分子遗传学等均表明其具有恶性潜能。1925年, Sampson^[4]首先报道子宫内膜异位症恶变为卵巢癌的现象。后来, 有学者提出了非典型子宫内膜异位症(atypical endometriosis, aEM)的概念, 其组织学特征是异位的子宫内膜样腺体出现细胞或结构的明显异型性^[5]。近年来, 有研究阐述了EM与aEM的关系, 指出没有异型性的EM上皮是二倍体DNA, 重度非典型EM上皮具有非整倍体DNA, 而DNA非整倍体是肿瘤性增生的证据, 所以aEM可能是卵巢子宫内膜异位症恶变的前驱病变^[6]。

EM发病机制不清, 目前仍以腹腔的子宫内膜种植学说作为EM病理机制的主导理论。子宫内膜细胞需要完成黏附-侵袭-血管形成的过程, 进一步促进肿瘤的恶变转移。子宫内膜异位是一个类似肿瘤性的过程, 有众多的诱发因素, 如特定染色体的基因异常等, 其中癌基因的激活和抑癌基因的失活与子宫内膜异位关系密切。研究显示, 卵巢癌和相邻的子宫内膜异位病灶有共同的基因改变, 表明可能存在恶性转化的基因谱^[7]。同时在疾病的进展过程中涉及多条信号转导通路之间的相互协调, 如Wnt/ β -catenin信号通路、MAPK信号通路、PI3K/Akt/mTOR信号通路等。通路上的各种关键性调控基因的突变或相应蛋白表达的改变, 均能激活相应的下游信号通路, 促进肿瘤的发生和进

展^[8-11]。经手术标本病理检查证实,内异症中恶变的比例大于10%。常见的EM恶变类型是腺癌和肉瘤,其中卵巢常见病理类型是子宫内膜样癌和透明细胞癌,卵巢外常见病理类型是透明细胞癌和腺肉瘤^[12]。

2 子宫内膜异位症相关卵巢恶性肿瘤

2.1 卵巢的苗勒上皮性癌

EM患者发生上皮性卵巢癌的风险较高。相较浆液性和黏液性肿瘤,子宫内膜异位症与卵巢的子宫内膜样癌和透明细胞癌的关联更紧密。

卵巢子宫内膜样癌:卵巢子宫内膜样癌(ovarian endometrioid adenocarcinoma, OEC)占卵巢上皮性肿瘤的10%,既往研究认为OEC是卵巢生发上皮向子宫内膜样癌分化的原发性肿瘤,可以合并黏液性癌、浆液性癌、透明细胞癌等成分,但也有研究表明异位子宫内膜增生,尤其是非典型增生为其前驱病变。OEC可有多种组织学类型,常见不规则的腺体出芽和密集腺腔,亦可见筛状或绒毛状的结构,低分化的OEC肿瘤细胞大量增生,形成片状弥漫性的团块。免疫组化研究显示,异位病灶及癌变病灶雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)均呈阳性,说明较高水平雌激素的持续刺激一定程度上促进了疾病的发生、发展^[13]。该病预后主要与临床分期有关。

OEC的发生发展与连环蛋白- β 1(catenin-beta 1, CTNNB1)突变、 β -连环素(β -catenin)突变、人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)表达缺失和高频微卫星不稳定(high-frequency MSI, MSI-H)表型有关^[14]。研究表明,12%~20%的OEC存在磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸肌醇3激酶催化亚单位 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha, PIK3CA)基因功能性获得突变,这可能激活了PI3K/AKT/mTOR信号通路,从而促进肿瘤的进展。此外,研究显示30%的OEC中存在AT丰富结合域1A(the AT-rich interactive domain 1A, ARID1A)基因突变,同时还发现在与肿瘤组织相邻的内膜异位组织内存在ARID1A基因突变及其编码蛋白BAF250a的表达缺失^[8]。另有研究显示ARID1A基因与p53相互作用,共同调节细胞周期和肿瘤的生长^[15]。

卵巢透明细胞癌:卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma, OCCC)占卵巢恶性肿瘤的5%~11%,常伴有子宫内膜异位症,也常与其他卵巢上皮性肿瘤同时存在。该病变的组织结构主要为囊管型和乳头状型,实性型和混合型次之。常见透明多边形或扁平细胞、嗜酸性细胞和鞋钉样细胞。18%~54%的OCCC组织中可伴发子宫内膜异位。OCCC有2种类型,非囊性和囊性。前者源自非囊性的子宫内膜异位(即子宫内膜样腺纤维瘤);后者主要与卵巢的子宫内膜异位囊肿有关。研究表明,61%的非囊性OCCC和43%的囊性OCCC中可见ARID1A基因失活,并且相应的OCCC中ARID1A表达缺失,但是癌组织毗邻的异位子宫内膜上皮细胞和距离癌较远的异位内膜上皮均存在ARID1A的表达。目前ARID1A表达缺失的机制不十分清楚,可能在围绕

内膜的微环境中丰富的铁诱导的自由基,内膜的不断损伤和修复导致异位内膜到癌的恶性转化^[9]。

OCCC除了具有较高的ARID1A基因突变率之外,同时还伴随丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT2)的扩增,PTEN表达的缺失以及天冬氨酸蛋白酶A(novel aspartic proteinase A, NapsinA)的表达。有研究显示,PIK3CA和ARID1A基因突变是EM相关OCCC癌变的早期事件,可能参与了EM恶变的启动过程,激活了下游的信号通路。此外,非囊性透明细胞癌激活了血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)通路,促进肿瘤的恶化^[8,16]。另有研究表明肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor-1 β , HNF-1 β)在OCCC的发生过程中有重要作用,该基因依赖的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin, RAS)信号通路对细胞凋亡的调节、细胞周期的调控及糖原合成和化疗耐药具有重要作用,同时该基因参与的氧化应激过程在OCCC的发病机制中也发挥了一定的作用^[17]。

卵巢浆液黏液性癌:卵巢浆液黏液性癌是2014版WHO肿瘤组织学分类从卵巢黏液性癌中分离出来的新类型^[18],主要由恶性浆液性上皮和子宫颈管型黏液性上皮组成,常伴有透明细胞癌和(或)子宫内膜样癌等混合型苗勒上皮成分。该病的发生率不到卵巢恶性肿瘤的1%。常与EM病灶并存,在组织学上可以观察到子宫内膜异位囊肿到恶性肿瘤区域的过渡,上皮细胞逐渐由扁平、黏液化生进展到混合型上皮乳头状增生。免疫组化结果显示ER、PR、共同型急性淋巴细胞性白血病抗原(common acute Lymphoblastic Leukemia antigen, CALLA or CD10)染色阳性,提示子宫内膜间质成分的存在,说明子宫内膜异位症可能是其基础或前驱病变。浆液黏液性癌与子宫内膜样肿瘤的基因谱更相似。高频KRAS突变和PTEN突变在子宫内膜异位到浆液黏液性癌的过程中可能具有重要的作用^[19-20]。

2.2 卵巢子宫内膜样间质肉瘤

子宫外子宫内膜样间质肉瘤的最好发部位是卵巢。该肿瘤属于低级别卵巢肉瘤。临床症状多数为盆腔肿物或腹痛。多数卵巢子宫内膜样间质肉瘤(ovarian endometrioid stromal sarcoma, OESS)呈实性,部分呈囊性或囊实性,镜下可见弥漫性增生的肿瘤细胞,形态类似于增生期子宫内膜间质细胞,约半数伴有子宫内膜异位症。需要与转移性子宫内膜间质肉瘤、卵巢性索-间质肿瘤、硬化性间质瘤等鉴别诊断^[21-22]。

OESS的起源主要有两个假设,一是与EM有关,二是“第二苗勒系统”学说。研究表明OESS的免疫表型呈CD10、波形蛋白、ER、PR、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor, PDGFR)阳性;表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在部分病例中阳性;结蛋白灶性阳性,CD34阴性。提示针对PDGFR、VEGF等的靶向药物在OESS的治疗中可能起到重要的作用^[22-23]。OESS最常见的遗传学异常是t(7;17)(p15;q21),研究显示在OESS中,染色体7的两个锌指蛋白JAZF1-JJAZ1基因融合,这种异常只会在ESS中存在。此外,肿瘤抑制基因的杂合

性丢失和 Wnt 信号通路的失调也促进了肿瘤的发生^[24]。

2.3 卵巢腺肉瘤 Müllerian腺肉瘤(Müllerian adenocarcinoma, MA)是一种少见的含有良性苗勒型上皮成分及肉瘤样间叶成分的病变,组织学特征和生物学行为介于良性腺纤维瘤和高度恶性的癌肉瘤之间。MA最常发生于子宫,其次是宫颈,较少发生在卵巢、盆腔等女性生殖道的外部。研究表明,卵巢MA来源于子宫内膜异位^[25-27]。被覆子宫内膜样上皮的腺体或乳头结构通常呈良性或轻度的非典型性增生,但无明显恶性特征;间质中可见异源性成分和性索样成分,免疫组化染色可见间质成分表达CD10、ER和PR。肿瘤通常是低级别的,但也可呈高度恶性伴高核分裂活性,与子宫内膜样间质肿瘤相似。有时混合其他类型的肿瘤成分,如合并OCCC及异源的横纹肌肉瘤。卵巢MA患者5年生存率约64%,10年生存率为46%,较发生在子宫的MA预后差。

免疫组化显示伴有肉瘤过度生长的MA p53阳性且有较高的Ki-67指数,但PR、CD10常阴性。内膜样或非特异苗勒型腺体的存在和子宫内膜样间质成分的出现是MA的诊断线索^[28-30]。MA分子遗传学研究显示,位于8号染色体上的MYBL1存在扩增,可能促进MA的发生,但是8q13异常的机制还有待进一步研究^[30]。全基因组学研究发现,苗勒型腺肉瘤进展过程中有染色体12q的扩增,其中含有潜在的药理学靶基因位点。伴随着肉瘤的过度生长,染色体不稳定和染色体碎裂频繁发生。但通常与癌症相关的基因如周期素依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)、鼠类双微体2(murine double minute 2, MDM2)、羧肽酶M(carboxypeptidase M, CPM)、YEAT包含域4(YEATS domain containing 4, YEATS4)、DNA损伤诱导转录因子3(DNA damage inducible transcript 3, DDIT3)、胶质瘤相关的癌基因同源体1(glioma-associated oncogene homolog 1, GLI1)、高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)及信号转导和转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)等与肉瘤过度生长状态无关^[31]。

3 结语

总之,EM相关的卵巢恶性肿瘤的发生是一个多基因、多因素、多阶段的复杂过程,其中可能涉及到各种癌前病变和多种信号通路的激活,加之微环境和相关基因的改变构成了复杂的协同作用信号网络,促进了肿瘤化进程。EM相关的卵巢恶性肿瘤可能有共同的发生、发展机制,由于该类肿瘤相对较少见,还需要进一步积累资料,对其潜在的分子机制进行深入探讨和验证,以便为临床精准治疗奠定基础。

参考文献

- 1 Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, et al. Endometriosis-associated Malignancy [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016, 76 (2): 176-181.
- 2 Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (25): 2389-2398.
- 3 Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, et al. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94 (5): 1627-1631.
- 4 Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1925, 9 (1): 111-114.
- 5 Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes [J]. *Obstet Gynecol*, 1979, 53 (3): 318-323.
- 6 Ballouk F, Ross JS, Wolf BC. Ovarian endometriotic cysts - an analysis of cytologic atypia and dna-ploidy patterns [J]. *Am J Clin Pathol*, 1994, 102 (4): 415-419.
- 7 Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma [J]. *J Pathol*, 2011, 225 (2): 189-194.
- 8 Mabuchi S, Kuroda H, Takahashi R, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137 (1): 173-179.
- 9 Takeda T, Banno K, Okawa R, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35 (2): 607-613.
- 10 Acien P, Velasco I, Acien M, et al. Epithelial ovarian cancers and endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79 (2): 126-135.
- 11 Worley J, Liu SB, Hua YY, et al. Molecular changes in endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (13): 1831-1842.
- 12 Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review [J]. *https://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/140310*.
- 13 Prat J. New insights into ovarian cancer pathology [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (Suppl 10): x111-x117.
- 14 Huang HN, Lin MC, Tseng LH, et al. Ovarian and endometrial endometrioid adenocarcinomas have distinct profiles of microsatellite instability, PTEN expression, and ARID1A expression [J]. *Histopathology*, 2015, 66 (4): 517-528.
- 15 Takeda T, Banno K, Okawa R, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35 (2): 607-613.
- 16 Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 130 (1): 27-30.
- 17 Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama SA, et al. The role of hepatocyte nuclear factor-1 beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (3): 471-479.
- 18 Longacre TA, Bell DA, Malpica A, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 25-29.
- 19 Kim KR, Choi J, Hwang JE, et al. Endocervical-like (Müllerian) mucinous borderline tumours of the ovary are frequently associated with the KRAS mutation [J]. *Histopathology*, 2010, 57 (4): 587-596.
- 20 Moriya T, Mikami Y, Sakamoto K, et al. Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: clinicopathological features and electron microscopic findings [J]. *Med Electron Microsc*, 2003, 36 (4): 240-246.
- 21 Oliva E, Egger JF, Young RH. Primary endometrioid stromal sarcoma of the ovary: a clinicopathologic study of 27 cases with morphologic and behavioral features similar to those of uterine low-grade endometrial stromal sarcoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38 (3): 305-315.
- 22 Lan C, Huang X, Lin S, et al. Endometrial stromal sarcoma arising from endometriosis: a clinicopathological study and literature review [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74 (4): 288-297.

(上接91页)

- 23 Il Jung S, Shin SS, Choi C, et al. Endometrial stromal sarcoma presenting as prevesical mass mimicking urachal tumor [J] . J Korean Med Sci, 2009, 24 (3) : 529–531.
- 24 Amador–Ortiz C, Roma AA, Huettner PC, et al. JAZF1 and JAZ1 gene fusion in primary extrauterine endometrial stromal sarcoma [J] . Hum Pathol, 2011, 42 (7) : 939–946.
- 25 Song T, Choi CH, Lee YY, et al. Endocervical–Like versus intestinal–Type mucinous borderline ovarian tumors : a large retrospective series focusing on the clinicopathologic characteristics [J] . Gynecol Obstet Invest, 2013, 76 (4) : 241–247.
- 26 Patrelli TS, Gizzo S, Di Gangi SA, et al. Cervical mullerian adenosarcoma with heterologous sarcomatous overgrowth : a fourth case and review of literature [J] . BMC Cancer, 2011, 11 (11) : 236.
- 27 Yang C, Oh HK, Kim D. Mullerian adenosarcoma arising from rectal endometriosis [J] . Ann Coloproctol, 2014, 30 (5) : 232–236.
- 28 Patel T, Gupta A, Trivedi P, et al. Osteoid differentiation in mesodermal (mullerian) adenosarcoma of ovary [J] . J Cancer Res Ther, 2013, 9 (3) : 529–531.
- 29 Daskalaki A, Xenaki S, Athanasakis E, et al. Advanced Mesodermal (Mullerian) Adenosarcoma of the Ovary : Metastases to the Lungs, Mouth, and Brain [J/OL] . [https : //www.hindawi.com/journals/cris/2015/403431](https://www.hindawi.com/journals/cris/2015/403431).
- 30 Howitt BE, Dal Cin P, Nucci MR, et al. Involvement of Chromosome 8 in Mullerian Adenosarcoma [J/OL] . [http : //journals.lww.com/intjgynpathology/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=99414&type=abstract](http://journals.lww.com/intjgynpathology/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=99414&type=abstract).
- 31 Lee JC, Lu TP, Changou CA, et al. Genomewide copy number analysis of Mullerian adenosarcoma identified chromosomal instability in the aggressive subgroup [J] . Mod Pathol, 2016, 29 (9) : 1070–1082.