

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240914.1531.002\(2024-09-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240914.1531.002(2024-09-14))

卵巢透明细胞癌 30 例临床病理特征分析

柳秋月¹, 张荣君^{1△}, 汤须崇²

(1. 晋江市医院/上海市第六人民医院福建医院病理科, 福建晋江 362200;

2. 华侨大学先进碳转化技术研究院, 厦门 350305)

[摘要] **目的** 研究卵巢透明细胞癌的临床病理特征, 为明确是否起源于内膜样囊肿的鉴别诊断提供依据。**方法** 收集 2009 年 1 月至 2022 年 12 月在晋江市医院接受治疗的 30 例卵巢透明细胞癌患者作为研究对象。将非起源于内膜样囊肿的患者纳入对照组($n=15$), 起源于内膜样囊肿的患者纳入观察组($n=15$)。采用巨检、镜检、苏木精-伊红染色、免疫组织化学染色进行临床病理特征分析, 统计和分析两组患者一般资料及病理检查结果。**结果** 两组患者中, 透明细胞 22 例(73.33%)、鞋钉样细胞 3 例(10.00%)、两种细胞各占约一半者 2 例(6.67%)、出现透明小体或嗜酸性细胞 3 例(10.00%); 天冬氨酸肽酶-A(Napsin-A) 阳性 27 例(90.00%), 肝细胞核因子-1 β (HNF-1 β) 阳性 29 例(96.67%)。分期、腹水、淋巴结转移、腹/盆腔转移、CA125、并发内膜样囊肿、囊内含咖啡色液体、囊壁厚薄不均、月经紊乱、不孕症均为卵巢透明细胞癌源于内膜样囊肿的影响因素($P<0.05$)。**结论** 相关病理特征能为卵巢透明细胞癌是否起源于内膜样囊肿的临床鉴别诊断提供重要参考依据, 对提升卵巢透明细胞癌检出率有重要意义。

[关键词] 卵巢透明细胞癌; 内膜样囊肿; 临床病理特征; 鉴别诊断**[中图法分类号]** R737.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)21-3295-05

Analysis on clinicopathological features in 30 cases of ovarian clear cell carcinoma

LIU Qiuyue¹, ZHANG Rongjun^{1△}, TANG Xuchong²

(1. Department of Pathology, Jinjiang Municipal Hospital/Fujian Hospital, Shanghai Municipal Sixth People's Hospital, Jinjiang, Fujian 362200, China; 2. Institute of Advanced Carbon Conversion Technology, Huaqiao University, Xiamen, Fujian 350305, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinicopathological features of ovarian clear cell carcinoma to provide a basis for the differential diagnosis of whether it originates from endometrioid cyst. **Methods** A total of 30 patients with ovarian clear cell carcinoma receiving treatment in Jinjiang Municipal Hospital from January 2009 to December 2022 were collected as the research subjects. The patients not originating from endometrioid cysts were included in the control group ($n=15$) and the patients originating from endometrioid cysts were included in the observation group ($n=15$). Macroexamination, microscopic examination, hematoxylin-eosin staining and immunohistochemical staining were used to analyze the clinicopathological characteristics. The general data and pathological examination results of the two groups were statistically analyzed. **Results** Among the two groups, there were 22 cases (73.33%) of clear cells, 3 cases (10.00%) of shoe-tack like cells, 2 cases (6.67%) with about half of each cell type, and 3 cases (10.00%) of hyaline bodies or eosinophils. There were 27 cases (90.00%) of aspartic acid peptidase A (Napsin-A) positive and 29 cases (96.67%) of hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) positive. Staging, ascites, lymph node metastasis, abdominal/pelvic metastasis, CA125, complicating endometrioid cyst, coffee-colored fluid in the sac, uneven thickness of the cyst wall, menstrual disorders and infertility all were the influencing factors of ovarian clear cell carcinoma originating from endometrioid cyst ($P<0.05$). **Conclusion** The relevant pathological features could provide an important reference base for the clinical differential diagnosis of whether ovarian clear cell carcinoma originates from endometrioid cysts, and it is of great significance to improve the detection rate of ovarian clear cell carcinoma.

[Key words] ovarian clear cell carcinoma; endometrioid cysts; clinicopathologic features; differential diagnosis

近年来,我国卵巢癌的发病人数明显增加,卵巢癌已经成为我国女性肿瘤相关死亡的第五大原因。大约 70% 的初诊卵巢癌患者伴有腹膜种植转移,其病死率较高,对患者生命健康构成严重威胁^[1]。根据组织学来源的不同,卵巢癌通常可以分为上皮源性肿瘤、生殖源性肿瘤、性索间质肿瘤、转移性肿瘤等。其中,上皮源性肿瘤最为常见,根据病理类型的不同,还可以进一步分为浆液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、黏液性癌等^[2-4]。卵巢透明细胞癌是卵巢癌中的一种特殊组织学类型,具有异质性疾病的不同基因组特征。其起源于卵巢表面上皮,早期症状不明显,确诊时患者多已发展到中晚期,错过最佳的治疗时机^[5-8]。卵巢透明细胞癌发病率占卵巢癌的 5%~25%,易产生化学耐药,复发率和病死率较高^[9-11]。研究表明,卵巢透明细胞癌的发生与内膜样囊肿有密切关系^[12]。卵巢内膜样囊肿伴较高基因突变和肿瘤细胞异常增殖风险,可能与遗传和环境等因素相关^[13-15]。本研究通过检测卵巢透明细胞癌的临床病理特征,并对患者的一般资料进行比较,探讨卵巢透明细胞癌的临床病理特征及来源,为卵巢透明细胞癌的鉴别诊断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2022 年 12 月在晋江市医院接受治疗的 30 例卵巢透明细胞癌患者作为研究对象,年龄 28~68 岁,平均(48.75±6.12)岁;BMI 18.49~27.55 kg/m²,平均(23.02±1.84)kg/m²;入院时主要症状有盆腔包块 12 例、下腹疼痛 8 例、腹胀 4 例、静脉血栓 3 例和高钙血症 3 例;病理分期为 I 期 4 例、II 期 11 例、III 期 12 例和 IV 期 3 例。将非起源于内膜样囊肿的患者纳入对照组($n=15$),起源于内膜样囊肿的患者纳入观察组($n=15$)。对照组诊断标准:参考《NCCN 卵巢癌包括输卵管癌和原发腹膜癌临床实践指南》^[16],符合卵巢透明细胞癌诊断标准,有盆腔包块、腹痛等症状,影像学检查、病理学检查符合卵巢透明细胞癌。观察组诊断标准:符合起源于内膜样囊肿的卵巢透明细胞癌诊断标准,镜下见囊壁被覆子宫内膜腺体及间质并与卵巢透明细胞癌有明确移行关系。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)被诊断为原发性卵巢透明细胞癌;(3)基本资料齐全;(4)意识、认知清晰;(5)接受病理学检查。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)复发卵巢透明细胞癌;(3)处于精神病发作期;(4)合并急性心脑血管疾病或其他严重器质性疾病;(5)中途退出本研究或失访。本研究经晋江市医院伦理委员会批准(审批号:jjsyyyxl-2021118),所有患者和家属已知情并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

标本经 10% 甲醛固定,常规石蜡切片,苏木精-伊

红(HE)染色;免疫组织化学染色采用 SP 法;一抗/二抗(福州迈新生物技术开发公司)操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素采用 logistic 回归线性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 巨检情况

30 例患者中,单侧 27 例(90.00%);肿物呈囊性及囊实性;直径 4.3~8.1 cm;囊内壁粗糙,可见乳头状隆起;实性区切面质硬、呈灰白、灰红、灰黄。

2.2 镜检情况

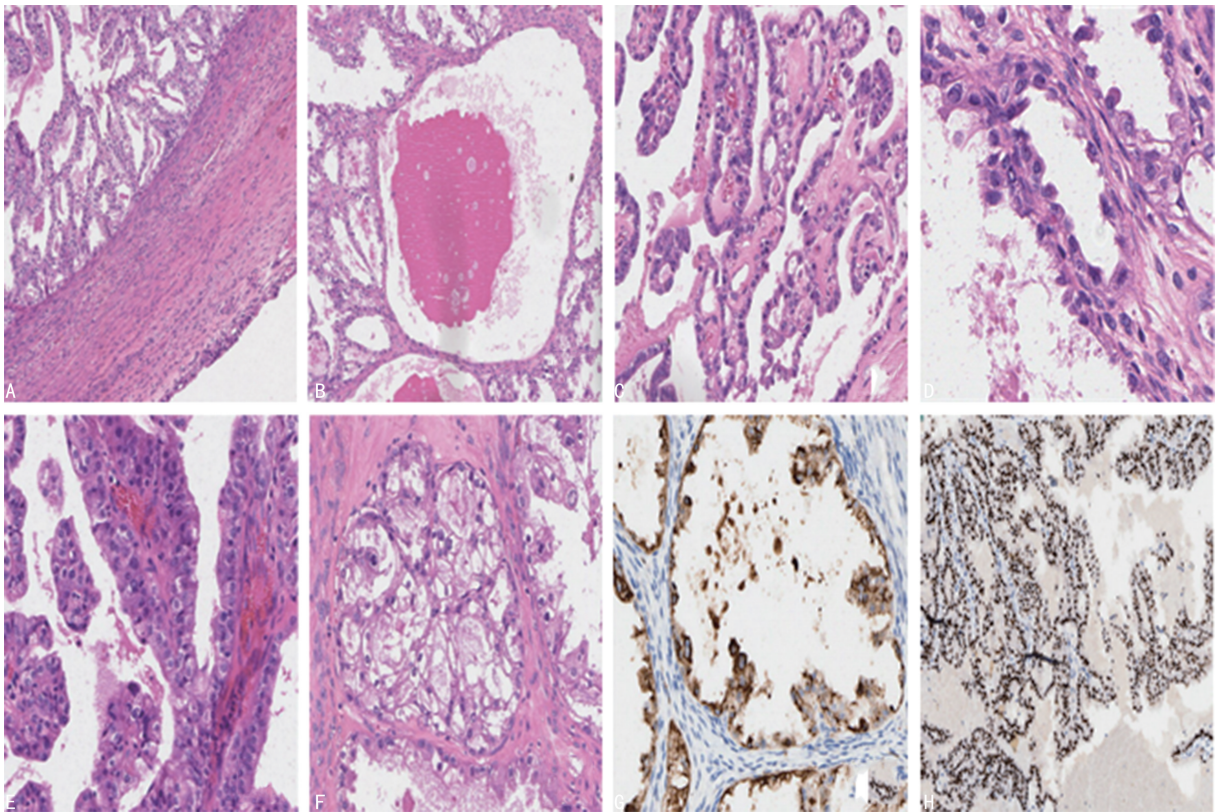
两组患者中,透明细胞 22 例(73.33%)、鞋钉样细胞 3 例(10.00%)、两种细胞各占约一半者 2 例(6.67%)、出现透明小体或嗜酸性细胞 3 例(10.00%)。观察组患者的镜检可见肿瘤细胞与内膜样囊肿移行(图 1A),肿瘤细胞呈圆形、卵圆形及多边形,细胞边界清晰,排列呈多种形状,如管状、囊状、乳头状、实性巢状等。其中,管囊状结构多为大小不等的管状,囊状结构(图 1B);乳头状形态小而规则(图 1C),从乳头、腺管或囊腔突起呈鞋钉样外观(图 1D);细胞核多样,呈圆形、多角形,可见核仁,细胞质透亮或含颗粒状嗜酸性细胞质(图 1E);实性区见透明细胞质的多边形细胞分隔呈片状、巢团状,其间含数量不等的血管纤维性间质(图 1F);间质可见出血、坏死和间质淋巴细胞浸润。

2.3 免疫表型

两组患者中,细胞角蛋白(cytokeratin,CK)pan 阳性 26 例(86.67%),配对盒基因 8(paired box 8,PAX8)阳性 30 例(100.00%),CK7 阳性 30 例(100.00%),CD15 阳性 11 例(36.67%),上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)阳性 24 例(80.00%),天冬氨酸胺酶 A(Napsin-A)阳性 27 例(90.00%,图 1G),肝细胞核因子-1 β (hepatocyte nuclear factor-1 β ,HNF-1 β)阳性 29 例(96.67%,图 1H),CD10 阳性 7 例(23.33%),p53(突变型)7 例(23.33%);CK20、肾母细胞瘤基因-1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3、雌激素受体、孕激素受体、甲胎蛋白、胎盘碱性磷酸酶均为阴性。

2.4 两组一般资料及病理比较

两组年龄、BMI、病灶位置、肿瘤直径比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组分期 I~II 期、无腹水、无淋巴结转移、无腹/盆腔转移、有并发内膜样囊肿、囊内含咖啡色液体、月经紊乱、不孕症的患者例数高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);观察组囊壁厚薄不均例数和 CA125 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。



A:肿瘤细胞与内膜样囊肿移行,HE 染色;B:肿瘤细胞呈管状、囊状,HE 染色;C:肿瘤细胞呈乳头状,HE 染色;D:肿瘤细胞呈鞋钉样排列,HE 染色;E:肿瘤细胞呈嗜酸性改变,HE 染色;F:肿瘤实性透亮细胞巢,HE 染色;G:肿瘤细胞 Napsin-A(+),SP 法;H:肿瘤细胞 HNF-1β(+),SP 法。

图 1 病理图片(20×)

2.5 病理特征与卵巢透明细胞癌起源的关系分析

以卵巢透明细胞癌源于内膜样囊肿作为因变量,将表 1 中差异有统计学意义的项目作为自变量纳入 logistic 回归线性分析,自变量赋值见表 2。结果显示,分期、腹水、淋巴结转移、腹/盆腔转移、CA125、并发内膜样囊肿、囊内含咖啡色液体、囊壁厚薄不均、月经紊乱、不孕症均为卵巢透明细胞癌源于内膜样囊肿的影响因素($P<0.05$)。

表 1 两组恶性肿瘤检出结果比较

项目	观察组 (n=15)	对照组 (n=15)	χ^2/t	P
年龄(n)			3.707	0.06
<50 岁	7	5		
≥50 岁	8	10		
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.97±1.81	23.07±1.87	0.150	0.88
病灶位置(n)			2.464	0.12
单侧	13	14		
双侧	2	1		
肿瘤直径($\bar{x}\pm s$,cm)	6.13±1.12	6.34±1.24	0.487	0.63
分期(n)			43.543	<0.01
I~Ⅱ期	11	4		
Ⅲ~Ⅳ期	4	11		
腹水(n)			31.048	<0.01
有	1	6		
无	14	9		
淋巴结转移(n)			11.181	<0.01
有	2	5		
无	13	10		

续表 1 两组恶性肿瘤检出结果比较

项目	观察组 (n=15)	对照组 (n=15)	χ^2/t	P
腹/盆腔转移(n)			43.543	<0.01
有	4	11		
无	11	4		
CA125($\bar{x}\pm s$,U/mL)	36.46±2.87	42.87±3.11	5.866	<0.01
并发内膜样囊肿(n)			174.988	<0.01
有	15	1		
无	0	14		
眼观(n)				
囊内含咖啡色液体	14	2	128.570	<0.01
囊壁厚薄不均	2	9	46.898	<0.01
月经紊乱(n)	9	2	46.898	<0.01
不孕症(n)	7	1	40.906	<0.01

表 2 自变量赋值

自变量	赋值
分期	I~Ⅱ期=0;Ⅲ~Ⅳ期=1
腹水	无=0;有=1
淋巴结转移	无=0;有=1
腹/盆腔转移	无=0;有=1
CA125	≤40.0 U/mL=0;>40.0 U/mL=1
并发内膜样囊肿	无=0;有=1
囊内含咖啡色液体	无=0;有=1
囊壁厚薄不均	无=0;有=1
月经紊乱	无=0;有=1
不孕症	无=0;有=1

表 3 观察组病理特征的 logistic 回归分析

项目	β	S.E.	Wald	OR	95%CI	P
分期	1.558	0.401	15.094	4.749	1.521~7.977	<0.05
腹水	1.502	0.411	13.353	4.491	1.399~7.583	<0.05
淋巴结转移	1.377	0.421	10.695	3.963	1.379~6.547	<0.05
腹/盆腔转移	1.549	0.409	14.342	4.707	1.429~7.985	<0.05
CA125	1.348	0.425	3.172	3.850	1.374~6.326	<0.05
并发内膜样囊肿	-0.344	0.071	23.474	0.709	0.421~0.997	<0.05
囊内含咖啡色液体	-0.411	0.097	17.923	0.663	0.512~0.814	<0.05
囊壁厚薄不均	1.606	0.389	17.043	4.983	1.258~8.708	<0.05
月经紊乱	-0.485	0.121	16.065	0.616	0.442~0.790	<0.05
不孕症	-0.493	0.129	14.603	0.611	0.439~0.783	<0.05

3 讨 论

卵巢透明细胞癌的影响因素较多,与抑癌基因、原癌基因突变有密切联系^[17-18]。病因和类型的不同,可能会影响病情的发展进程和病理类型,从而影响临床治疗效果^[19-21]。卵巢透明细胞癌大部分起源于内膜样囊肿,少部分起源于透明细胞腺纤维瘤。有研究表明,起源于内膜样囊肿的卵巢透明细胞癌疾病进展相对缓慢^[22],这可能与内膜样囊肿的微环境有关,但目前存在争议。

卵巢透明细胞癌大体表现多发于单侧,以混合型为主,边界清晰、形态规则,多肿块体积偏大,由单房或多房囊肿构成。病理特征以圆形透明、鞋钉样这两种细胞为主,可能是因为糖原、脂肪在细胞内沉积,病理制片过程中糖原、脂质被溶解,使得肿瘤细胞呈透明状^[23]。卵巢透明细胞癌患者的 Napsin-A、HNF-1 β 检测多呈阳性,可能与癌变引起的相关基因突变有关,深入分析 Napsin-A、HNF-1 β 在卵巢透明细胞癌中的表达意义,有助于为免疫靶向治疗提供参考。Napsin-A 是卵巢透明细胞癌较特异的标志物,通过检测 Napsin-A 表达情况能为卵巢透明细胞癌诊断评估提供重要参考依据^[24-25];HNF-1 β 的表达与卵巢透明细胞癌发展程度呈正相关^[26-28]。本研究中巨检、镜检、免疫组织化学结果显示,30 例卵巢透明细胞癌中透明细胞 22 例(73.33%)、鞋钉样细胞 3 例(10.00%)、两种细胞各占约一半者 2 例(6.67%)、透明小体或嗜酸性细胞 3 例(10.00%);免疫组织化学结果显示,卵巢透明细胞癌特异度标志物 Napsin-A 阳性 27 例(90.00%)、HNF-1 β 阳性 29 例(96.67%)。

本研究对是否起源于内膜样囊肿的卵巢透明细胞癌患者的一般资料、病理检查结果进行比较,结果显示,观察组分期 I~II 期、无腹水、无淋巴结转移、无腹/盆腔转移、有并发内膜样囊肿、囊内含咖啡色液体、月经紊乱、不孕症的患者例数高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);观察组囊壁厚薄不均例数和

CA125 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),表明卵巢透明细胞癌起源的不同,其病理特征存在明显差异。其中,CA125 与卵巢癌病情发展有密切联系^[29-30]。

综上所述,起源于内膜样囊肿者的 I~II 期例数相对较多,提示病情发展缓慢,预后相对较好,CA125 水平更低,这可为卵巢透明细胞癌患者的病情鉴别诊断提供参考依据。

参考文献

[1] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会. 卵巢癌患者的营养治疗专家共识[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2020,7(4):418-420.

[2] ZAMWAR U M, ANJANKAR A P. Aetiology, epidemiology, histopathology, classification, detailed evaluation, and treatment of ovarian cancer[J]. Cureus,2022,14(10):e30561.

[3] 甘雅端,吕国荣,杨舒萍,等. 卵巢上皮性肿瘤超声鉴别特征及预测模型[J]. 中华超声影像学杂志,2020,29(6):534-539.

[4] HALEY T, DANIELLE C. Ovarian clear cell carcinoma: an overview of key histopathologic features[J]. Int J Gynecol Cancer,2023,33(5):843-844.

[5] ATIYA H I, FRISBIE L, GOLDFELD E, et al. Endometriosis-associated mesenchymal stem cells support ovarian clear cell carcinoma through Iron regulation[J]. Cancer Res,2022,82(24):4680-4693.

[6] ZHU C, ZHU J, QIAN L, et al. Clinical characteristics and prognosis of ovarian clear cell carcinoma: a 10-year retrospective study[J]. BMC Cancer,2021,21(1):322.

- [7] ANGIOLO G,FRANCESCO M,STEFANIA C,et al. Clear cell carcinoma of the ovary:Epidemiology,pathological and biological features,treatment options and clinical outcomes[J]. *Gynecol Oncol*,2021,162(3):741-750.
- [8] YAN L,FENG G,HONGYANG Z,et al. The impact of lymphadenectomy on ovarian clear cell carcinoma;a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*,2024,22(1):37.
- [9] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组. 卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022 年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2022,38(5):515-523.
- [10] SUN Y,LIU G. Endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma;a special entity? [J]. *J Cancer*,2021,12(22):6773-6786.
- [11] TIAN B Q,WANG S W,XU J Y,et al. Trends in survival of ovarian clear cell carcinoma patients from 2000 to 2015 [J]. *Front Oncol*,2024,14:1360663.
- [12] SIMILA-MAARALA J,SOOVARES P,PASANEN A,et al. TCGA molecular classification in endometriosis-associated ovarian carcinomas:novel data on clear cell carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*,2022,165(3):577-584.
- [13] ZHOU L,YAO L,DAI L,et al. Ovarian endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma;a 21-year retrospective study[J]. *J Ovarian Res*,2021,14(1):63.
- [14] 郑静,王登凤,张杰,等.《卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022 年版)》解读[J]. *肿瘤预防与治疗*,2022,35(10):887-891.
- [15] MAAYA O,MAYU F,KOJI Y,et al. Clinical significance of initial symptoms in endometriosis-associated ovarian cancer[J]. *Turk J Obstet Gynecol*,2024,21(1):28-36.
- [16] 罗祥美,林仲秋,饶丛仙.《2010 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌和原发腹膜癌临床实践指南》解读[J]. *国际妇产科学杂志*,2010,37(2):142-143.
- [17] 朱珏,张可,马胜林. ARID1A 基因在卵巢透明细胞癌发生中的作用[J]. *国际妇产科学杂志*,2015,42(3):256-259.
- [18] XIE Y K,KONG W M,LUO D,et al. Ovarian clear cell carcinoma:genomic characterization,pathogenesis and targeted therapy[J]. *Anticancer Res*,2023,43(8):3401-3410.
- [19] 岳燕娜. 卵巢透明细胞癌的临床特征及其预后影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*,2020,35(6):1039-1042.
- [20] KAITLYN E C,XIYIN W,YULIYA K,et al. Transcriptomic analyses of ovarian clear-cell carcinoma with concurrent endometriosis[J]. *Front Endocrinol*,2023,14:1162786.
- [21] ZHU C C,XU Z H,ZHANG T J,et al. Updates of pathogenesis,diagnostic and therapeutic perspectives for ovarian clear cell carcinoma[J]. *J Cancer*,2021,12(8):2295-2316.
- [22] WENDEL J R H,WANG X,HAWKINS S M. The endometriotic tumor microenvironment in ovarian cancer[J]. *Cancers*,2018,10(8):261.
- [23] 赵育英,毛新峰,刘东,等. 卵巢透明细胞癌的 CT、MRI 表现与病理对照分析[J]. *医学影像学杂志*,2021,31(6):1042-1046.
- [24] 付稳,张哲,陈东,等. 原发性卵巢透明细胞癌临床病理分析及 Napsin A 对其诊断价值研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2018,34(3):320-323.
- [25] CHAO X,WANG S,LANG J,et al. The application of risk models based on machine learning to predict endometriosis-associated ovarian cancer in patients with endometriosis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2022,101(12):1440-1449.
- [26] 屈玉玲,王晶,朱嘉晖,等. 卵巢透明细胞癌中 HNF-1 β 与 OPN 的相关性及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*,2021,37(2):214-217.
- [27] LIU F,ZHU X,JIANG X,et al. Transcriptional control by HNF-1:emerging evidence showing its role in lipid metabolism and lipid metabolism disorders[J]. *Genes Dis*,2021,9(5):1248-1257.
- [28] YAMAGUCHI K,KITAMURA S,FURUTAKE Y,et al. Acquired evolution of mitochondrial metabolism regulated by HNF1B in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Cancers*,2021,13(10):2413.
- [29] 冯绣程,黄奕,戴梦源,等. 卵巢透明细胞癌患者化疗期间血清 CA125 的临床价值[J]. *武汉大学学报(医学版)*,2022,43(1):76-80.
- [30] 周璐雅,汪晓曼,朱怡恬,等. 血清 miR-200c-3p、CA125 与组织 Id1 联合检测对卵巢癌早期筛查和诊断的临床价值[J]. *临床肿瘤学杂志*,2022,27(8):732-737.