

Am J Surg Pathol 2018;42:1596–1606

A Comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract

汇报人：付欣

相关知识

1

GATA3

2

中肾管癌

3

中肾管样癌

相关知识:

1

GATA3

- 是GATA家族（包括GATA1-6)的成员之一,最常见表达于**乳腺、尿路上皮和T淋巴细胞**；
- 除此之外，GATA3还可表达于滋养层细胞、皮肤附属器肿瘤、间皮瘤、自主神经系统肿瘤、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺肿瘤以及涎腺肿瘤（涎腺导管腺癌、类似乳腺分泌性癌的涎腺肿瘤、嗜酸细胞腺瘤）；
- 最近有研究报道，GATA3也是女性生殖道中肾管癌特异且敏感的标记，而女性生殖道的其它肿瘤一般不表达；

相关知识:

2

中肾管癌

- 是女性生殖道罕见的一种源于中肾管残余的腺癌，与高危型 HPV 无关。
- 胚胎期中肾管在男性形成了附睾、输精管、精囊和部分前列腺和尿道，在女性，因为缺乏睾酮而退化。成年女性仅有无功能的中肾管残留，残留通常位于中位卵巢、阔韧带或宫颈侧壁或后壁，而阴道和子宫体少见。
- 中肾管癌常见于**宫颈**，而子宫、阴道和附件少见。
- ICD-0 编码 9110/3
- 临床特征：** 发病年龄广泛，平均年龄约50岁，不同部位临床表现不一。

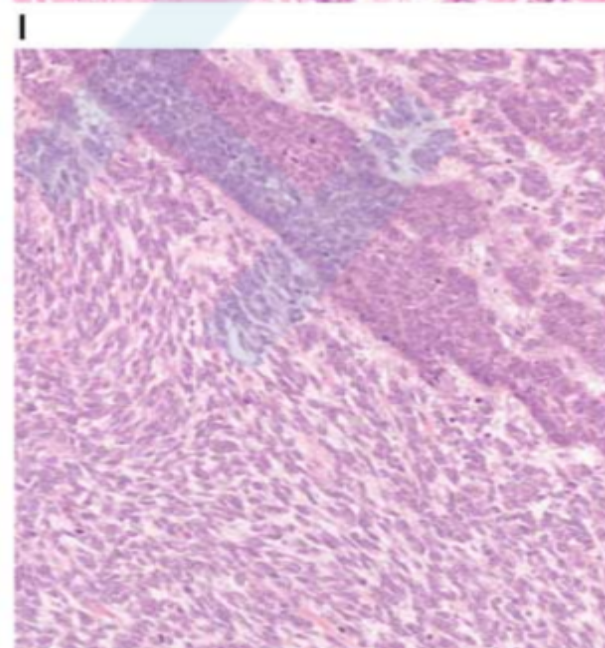
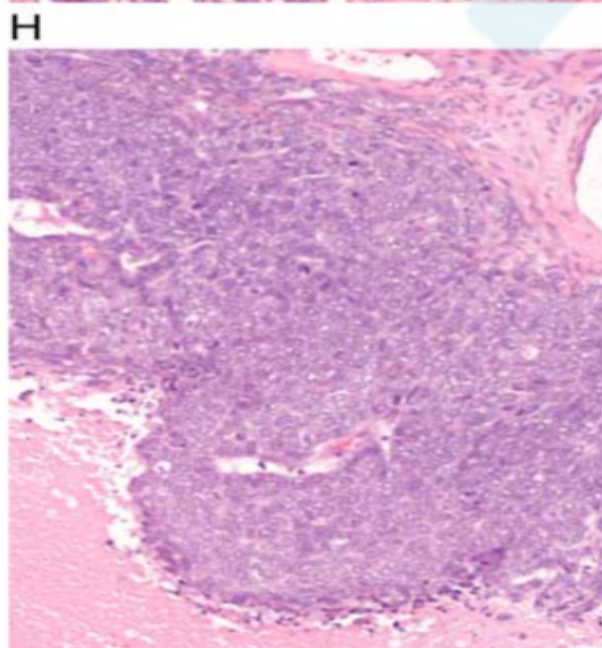
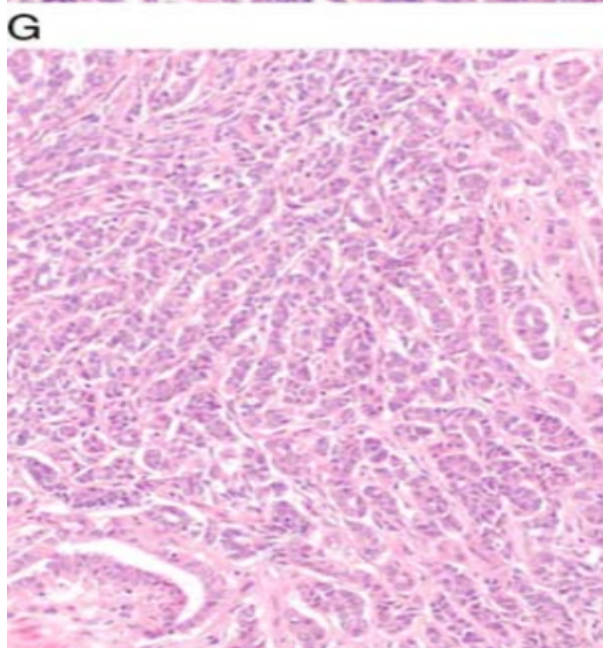
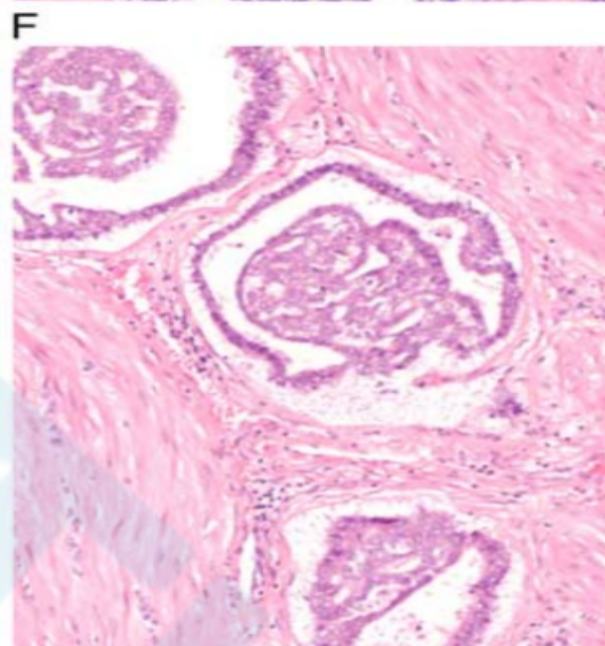
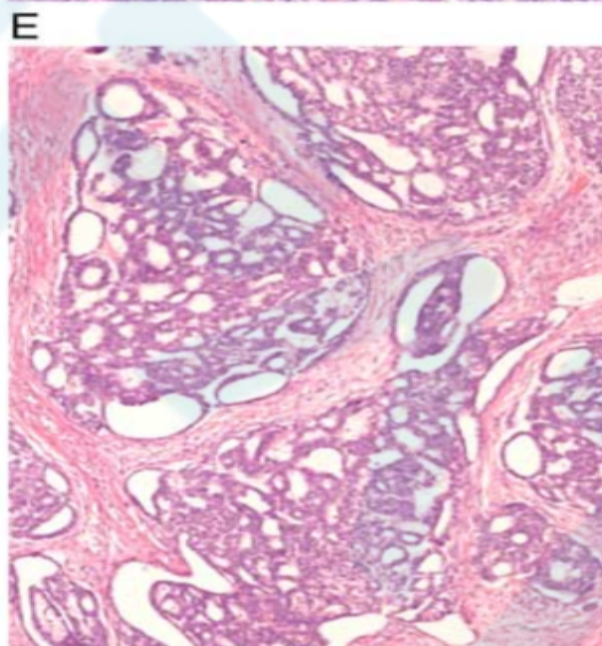
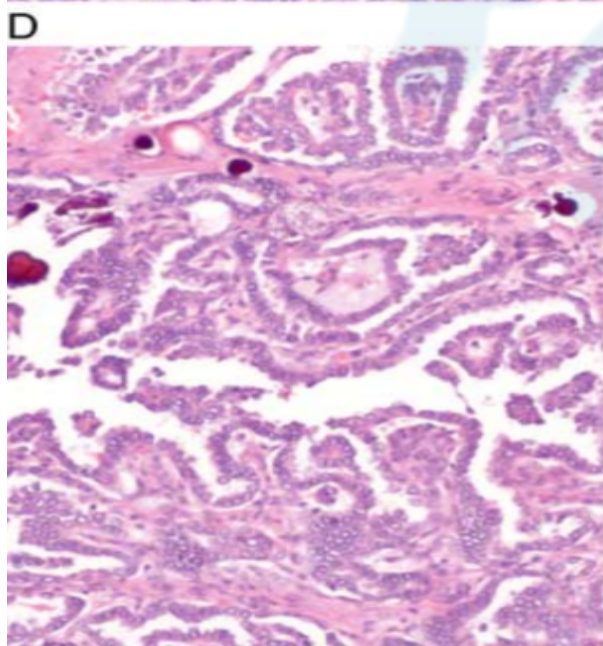
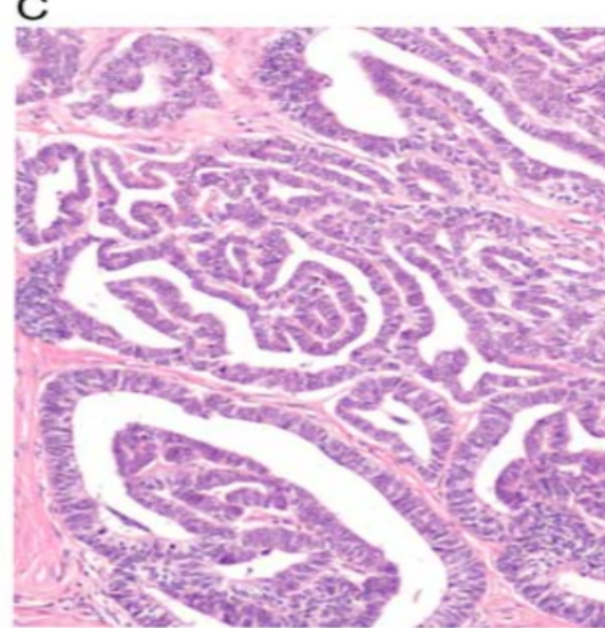
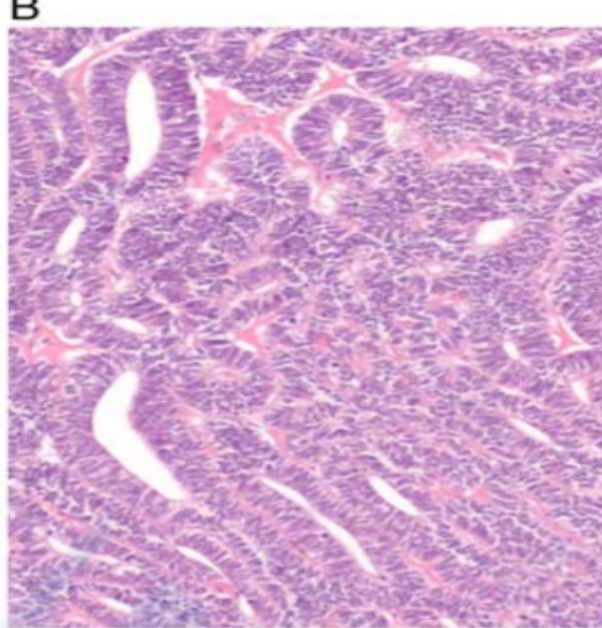
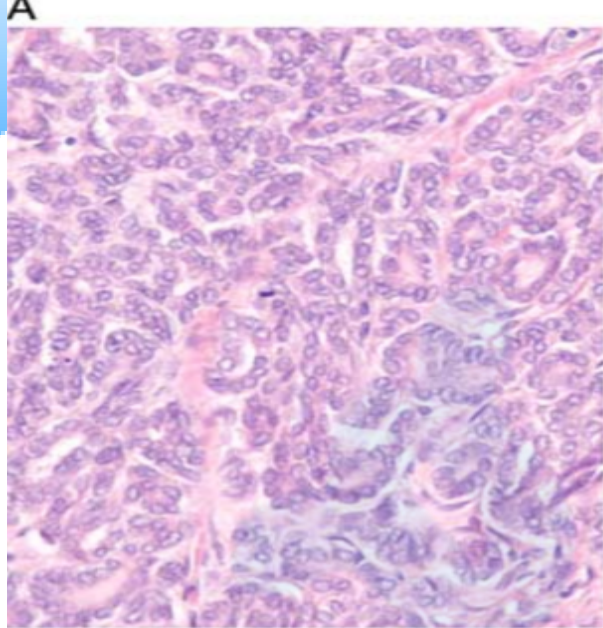
相关知识:

2

中肾管癌

- 显微镜下：中肾管癌具有多种结构模式，最常见的模式为小管状和腺管状结构，被覆无黏液立方上皮，腔内含有嗜酸性、透明分泌物。其它结构包括分支状、裂隙样空隙，伴有腔内纤维性乳头（网状）；以及实性、乳头状、导管样和梭形细胞，多种结构模式可以混合存在于一个肿瘤内。
- 免疫组化： 常表达CK、EMA、CR、Vimentin 和 CD10
不表达ER、 PR、 CEA

最近有研究报道， GATA3 也被认为是中肾管癌特异且敏感的标记，除此之外，有部分中肾管癌显示有TTF-1的表达；



相关知识:

2

中肾管癌

当中肾管癌以各种形态混合存在时，易于诊断，但当以某种成分为主时，易与其他肿瘤混淆，其常见鉴别诊断包括：

- **子宫内膜样癌**：以腺管状模式为主的中肾管癌需与子宫内膜样腺癌鉴别，前者肿瘤周围有中肾管残余且缺少鳞化，ER、PR、和CEA阴性；
- **浆液性癌**：核异型性更明显，且腔内无嗜酸性物质，p53、WT-1阳性，而GATA3、CD10阴性；

相关知识:

2

中肾管癌

- **卵巢的性索-间质肿瘤**：部位不同，中肾管癌多见于宫颈；卵巢的性索-间质肿瘤通常有一个界限清楚的推挤性边界且可向平滑肌等方向分化，同时缺乏中肾管癌的其它结构模式和中肾管残余，inhibin、calretinin阳性；
- **良性增生性中肾管病变（旺炽型中肾管增生）**：中肾管癌无小叶结构，细胞核异型性明显，常有血管或淋巴管侵犯及腔内坏死碎屑。中肾管增生几乎都是镜下偶然发现，常无大体的肿块。

Yap OW, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the cervix: A case report and review of the literature. [J] . Gynecol Oncol, 2006, 103(3) ;

Wu HX, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus. [J] . Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10) : 7012 — 7019

相关知识:

3

中肾管样癌

- 最近新发现的一个肿瘤亚型；
- 一种具有典型的中肾管癌组织学特征，同时显示与中肾管癌相似的免疫表型（ER阴性，CD10, calretinin, GATA3, TTF-1阳性）的肿瘤，但其发生却与中肾管残余无关；
- 因其起源不定，暂且称为“中肾管样癌”。

目的

01

比较新的标记物GATA3和TTF1与传统标记物calretinin和CD10在中肾、中肾管样癌与其他子宫和宫颈癌鉴别诊断中的应用。

02

有哪些妇科肿瘤GATA3阳性，PAX8阴性（乳腺癌表达模式）

材料与amp;方法

- 收集694例女性生殖道腺癌的案例：
 - 585例子宫腺癌
 - 96例宫颈腺癌，
 - 13例中肾管/中肾管样癌（子宫4例，宫颈7例，阴道1例，卵巢1例）
- 对所有病例进行GATA3, TTF1, PAX8, calretinin, CD10染色，对中肾管癌加染ER；
- 对所有GATA3和/或TTF1阳性的病例由一位妇科亚专科病理学家(L.H.)重新检查其阳性率，并重新评估肿瘤的形态学以确定是否存在中肾管癌的漏诊；
- 用在线统计器对GATA3, TTF1, CD10和calretinin的敏感性和特异性进行分析。

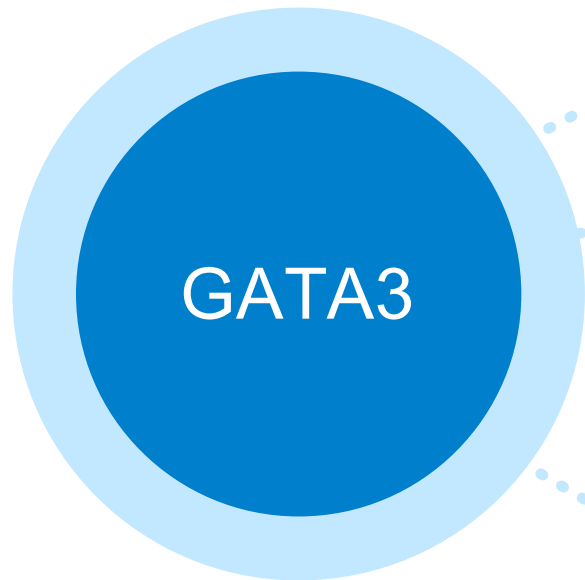
结果：临床与病理特征

(13例中肾管/中肾管样癌)

- 8例为中肾管癌/癌肉瘤（7例来自宫颈，1例阴道）
- 5例为中肾管样癌（4例位于子宫，1例卵巢）
- 患者年龄：31~91岁（平均年龄61岁）；
- 大约2/3的患者FIGO分期为 stage2以上；
- 组织学表现多样，以小管状、乳头状或导管结构最多见；

结果：免疫组化的表达模式

(13例中肾管/中肾管样癌)



12/13 (7/8中肾管癌, 5/5中肾管样癌) 表达, 其中3例为弱至中等的表达;

1例中肾管癌肉瘤中阴性 (Case5), 但邻近的中肾管残余阳性;

在有中肾管残余中病例中, 5例中肾管残余GATA3为弥漫性强阳性表达;

有1个病例中肾管残余GATA3阴性, 而邻近中肾管癌有5%的肿瘤细胞弱表达。

结果：免疫组化的表达模式

(13例中肾管/中肾管样癌)

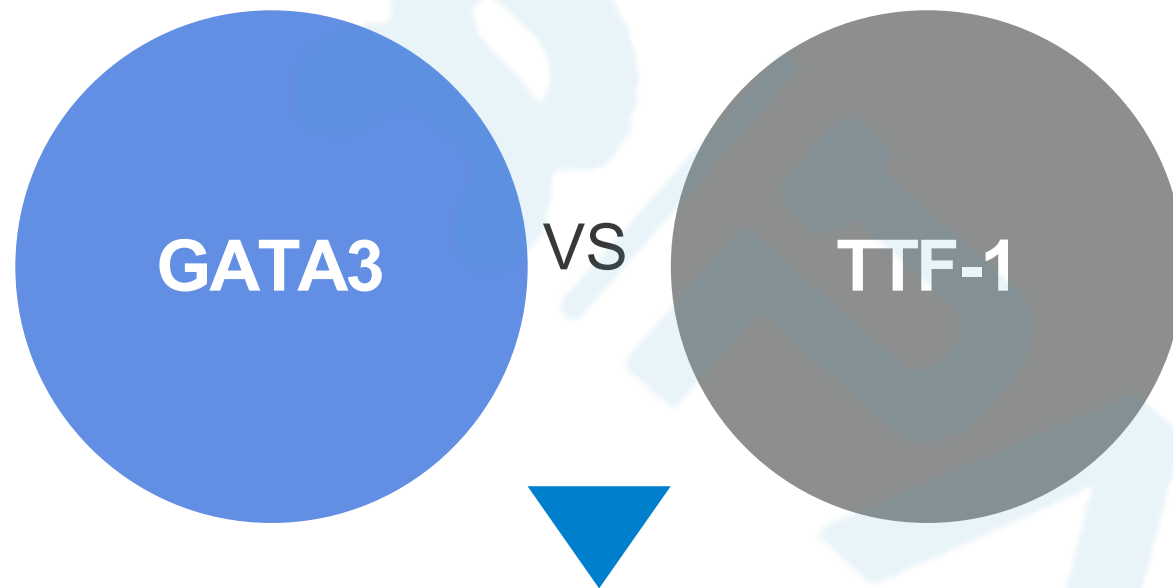
6/13（1/8中肾管癌，5/5中肾管样癌）表达；

TTF-1

TTF-1阳性强度和比例随解剖部位不同而不同：
4/4子宫中肾管样癌（60-90%肿瘤细胞）为中-强的表达；
1/1卵巢中肾管样癌中染色较强，但为局灶性（5-20%）
但1/7例宫颈中肾管癌中，有10%肿瘤细胞TTF-1阳性；

结果：免疫组化的表达模式

(13例中肾管/中肾管样癌)



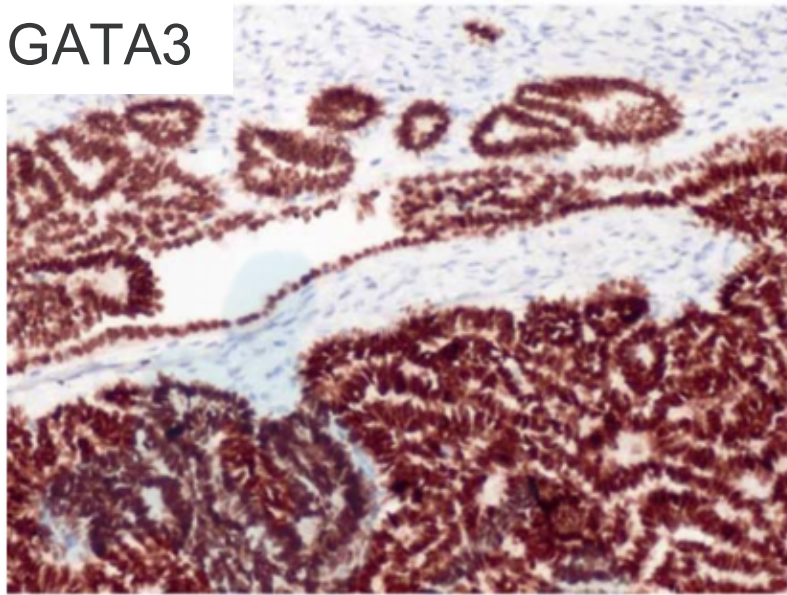
4/5例（3例子宫，1例卵巢）**中肾管样癌**GATA3与TTF-1的表达相反；而宫颈的中肾管癌无此表达模式；

所有**中肾管残余**GATA3弥漫阳性，而TTF-1阴性；

GATA3阳性区域，TTF-1阴性；

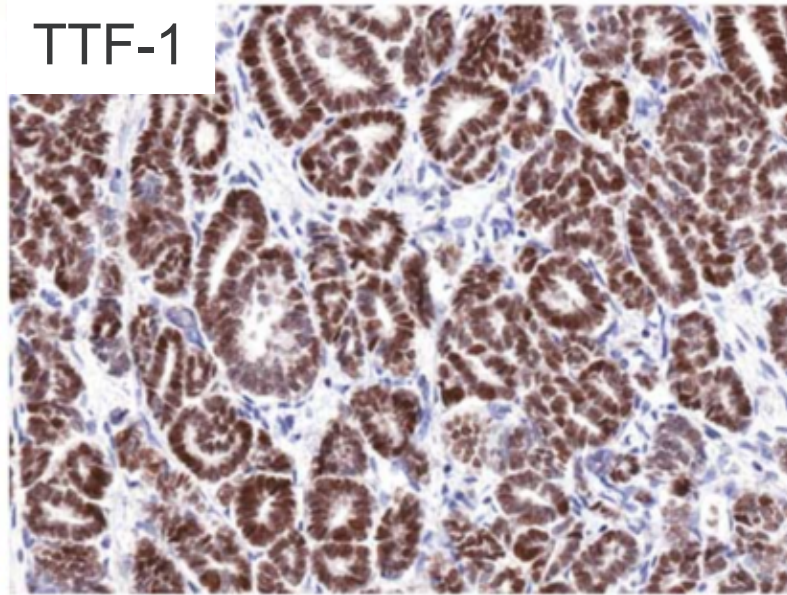
A

GATA3



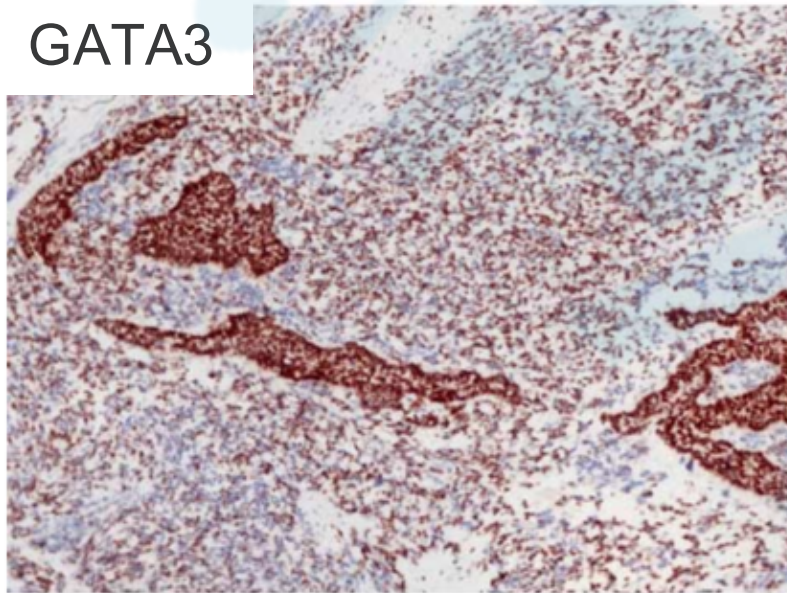
B

TTF-1



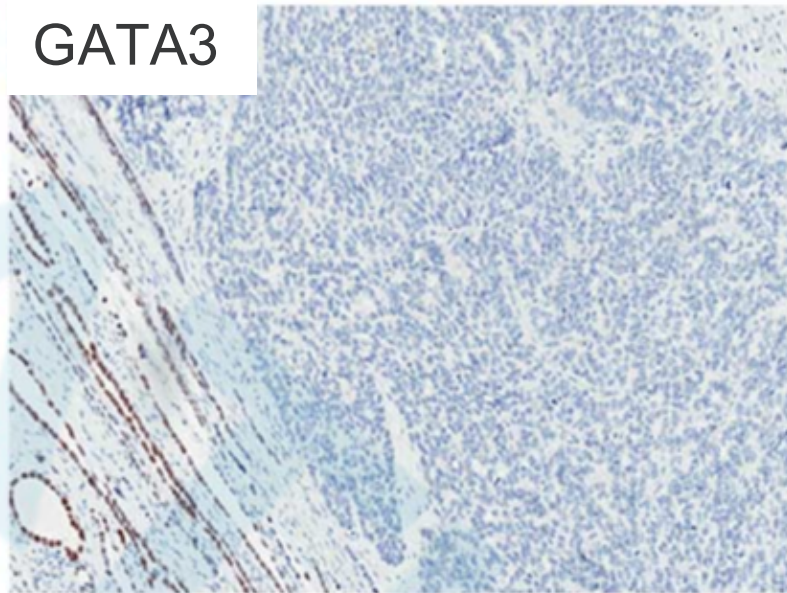
C

GATA3



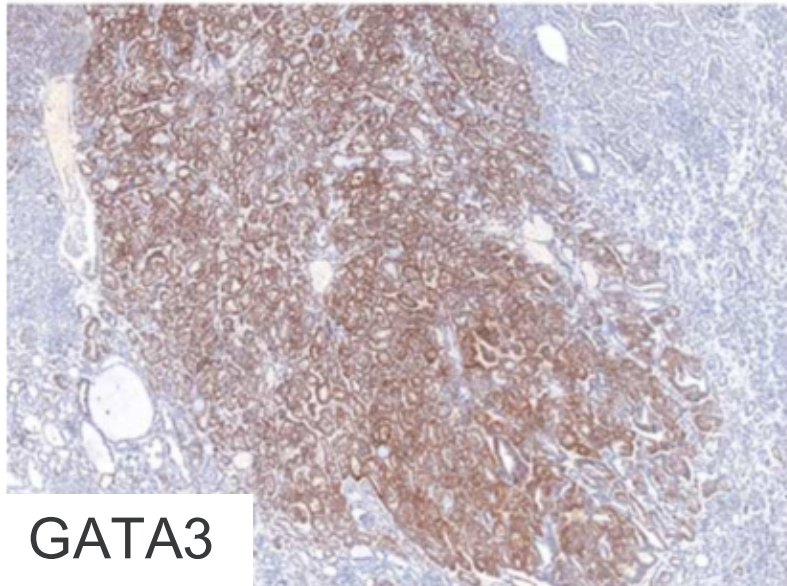
D

GATA3



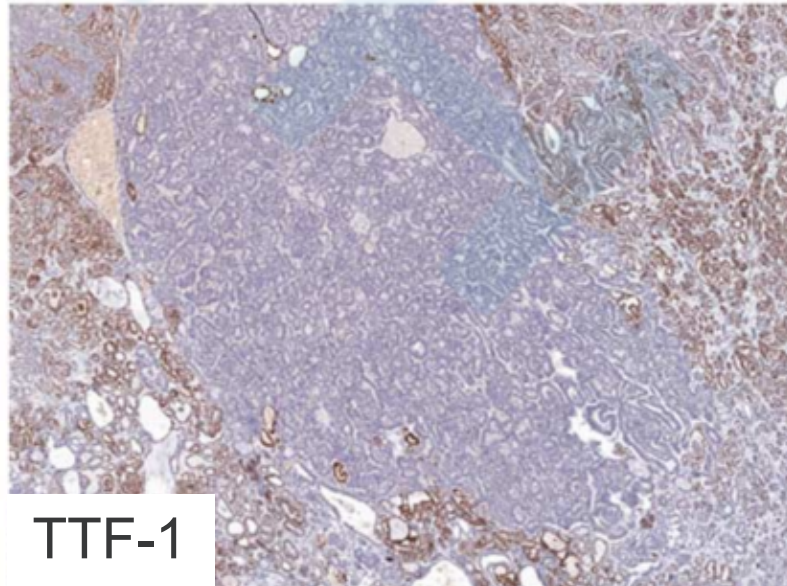
E

GATA3



F

TTF-1



结果： GATA3和TTF-1在子宫和宫颈其它腺癌中的表达

TABLE 3. GATA3 and TTF1 Immunohistochemical Staining in Uterine and Cervical Adenocarcinomas

Diagnosis	No. Cases	n (%)			
		GATA3(+) TTF1(+)	GATA3(+) TTF1(-)	GATA3(-) TTF1(+)	GATA3(-) TTF1(-)
Uterine carcinomas					
Endometrioid carcinoma, FIGO grade 1-2	193	0	1 (0.5)	1 (0.5)	191 (99)
Endometrioid carcinoma, FIGO grade 3	130	0	5 (4)	2 (2)	123 (94)
Serous carcinoma	95	0	4 (4)	1 (1)	90 (95)
Clear cell carcinoma	30	1 (3)	1 (3)	0	28 (94)
Carcinosarcoma		1 (0.9)	22 (19)	0	90 (80)
Mixed carcinoma		0	0	0	12 (100)
Other*		0	0	0	12 (100)
Cervical adenocarcinomas†					
HPVA—usual type		0	6 (10)	0	57 (90)
HPVA—villoglandular	5	0	0	0	5 (100)
HPVA—mucinous, NOS	17	0	0	0	17 (100)
HPVA—mucinous, intestinal type	3	0	0	0	3 (100)
HPVA—mucinous, signet ring cell type	0	0	0	0	0
HPVA—invasive SMILE	1	0	0	0	1 (100)
NHPVA—gastric type	4	0	0	0	4 (100)
NHPVA—minimal deviation adenocarcinoma	3	0	0	0	3 (100)
All mesonephric (uterine and cervical)‡	11	5 (45)	6 (55)	0	0
Total	692	7 (1)	45 (7)	4 (<1)	636 (92)

仅6/585子宫肿瘤中表达TTF-1；而宫颈癌均不表达TTF-1。

结果： GATA3和TTF-1在子宫和宫颈其它腺癌中的表达

TABLE 3. GATA3 and TTF1 Immunohistochemical Staining in Uterine and Cervical Adenocarcinomas

Diagnosis	No. Cases	n (%)			
		GATA3(+) TTF1(+)	GATA3(+) TTF1(-)	GATA3(-) TTF1(+)	GATA3(-) TTF1(-)
Uterine carcinomas					
Endometrioid carcinoma, FIGO grade 1-2	193	0	1 (0.5)	1 (0.5)	191 (99)
Endometrioid carcinoma, FIGO grade 3	130	0	5 (4)	0	125 (96)
Serous carcinoma	95	0	4 (4)	0	91 (96)
Clear cell carcinoma	30	1 (3)	1 (3)	0	28 (93)
Carcinosarcoma	113	1 (0.9)	22 (19)	0	111 (98)
Mixed carcinoma	12	0	0	0	12 (100)
Other*	12	0	0	0	12 (100)
Cervical adenocarcinomas†					
HPVA—usual type	63	0	6 (10)	0	57 (90)
HPVA—villoglandular	5	0	0	0	5 (100)
HPVA—mucinous, NOS	17	0	0	0	17 (100)
HPVA—mucinous, intestinal type	3	0	0	0	3 (100)
HPVA—mucinous, signet ring cell type	0	0	0	0	0 (0)
HPVA—invasive SMILE	1	0	0	0	1 (100)
NHPVA—gastric type	4	0	0	0	4 (100)
NHPVA—minimal deviation adenocarcinoma	3	0	0	0	3 (100)
All mesonephric (uterine and cervical)‡	11	5 (45)	6 (55)	0	0
Total	692	7 (1)	45 (7)	4 (<1)	636 (92)

585例子宫肿瘤中，共有35例表达GATA3，其中癌肉瘤23例

但在这23例GATA3阳性癌肉瘤中，仅5例（4%）显示有中至强阳性（>50%的细胞）；其余染色较弱，呈斑片状（<50%的细胞）

585例子宫肿瘤中，共有35例表达GATA3，其中癌肉瘤23例

但在这23例GATA3阳性癌肉瘤中，仅5例（4%）显示有中至强阳性（>50%的细胞）；其余染色较弱，呈斑片状（<50%的细胞）

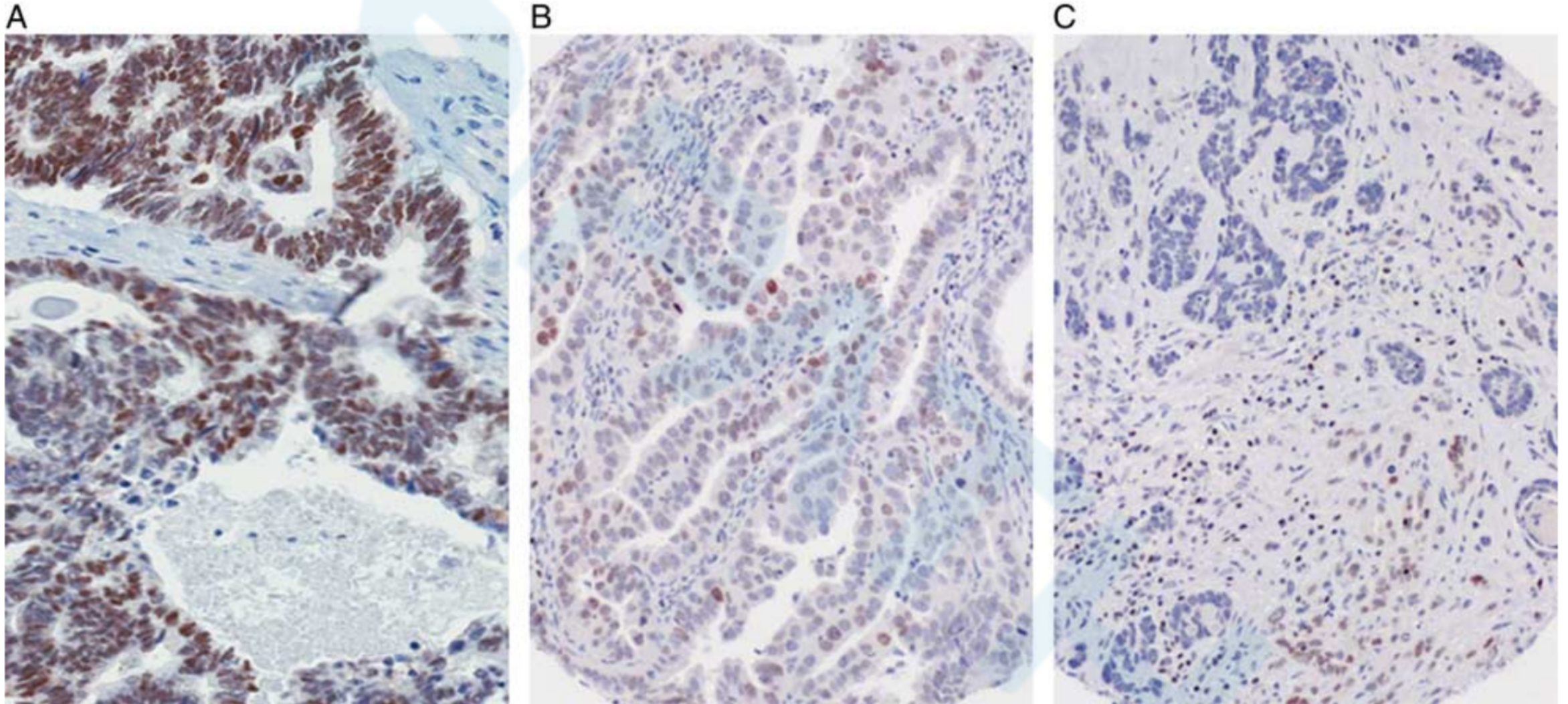
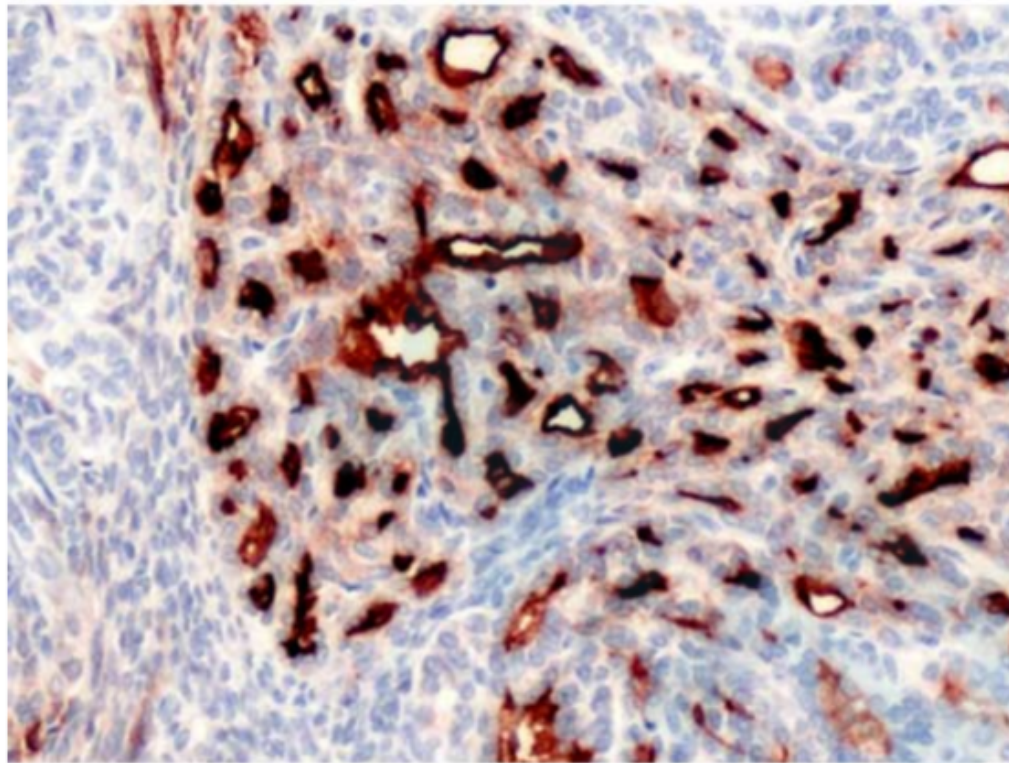


FIGURE 3. GATA3 staining in Müllerian carcinosarcomas. A minority of cases showed strong GATA3 staining (A), but in most cases GATA3 was weak (B). Müllerian carcinosarcoma showing GATA3 staining only in the sarcomatous component (C).

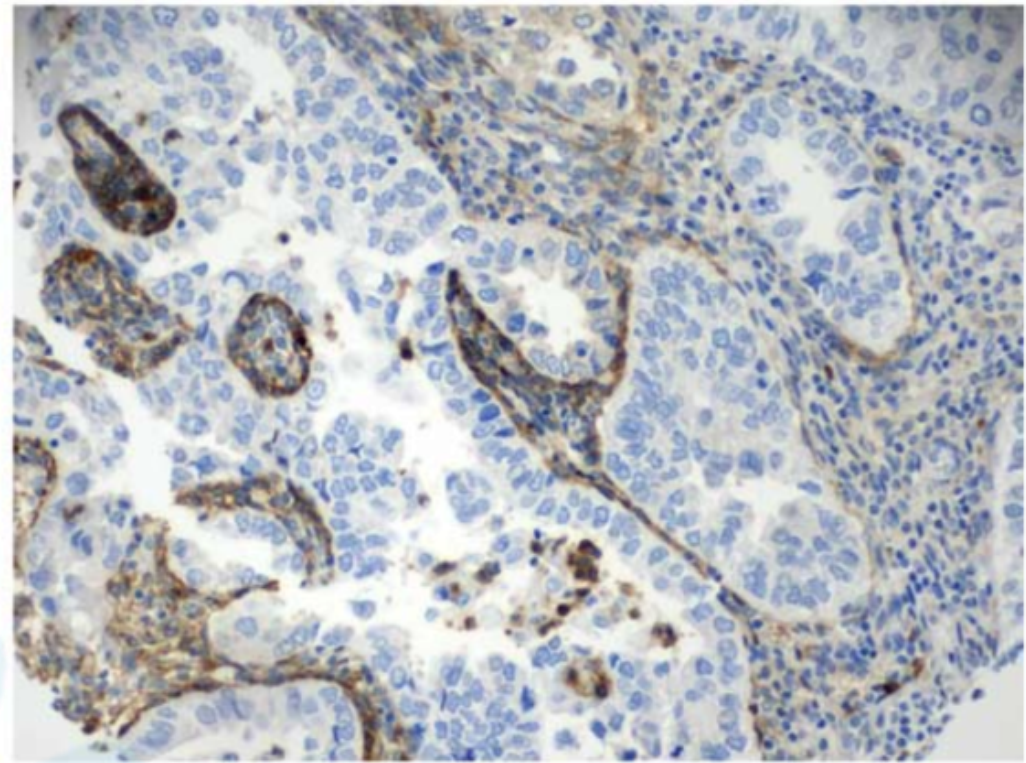
结果： 其它抗体表达情况（PAX8, ER,CD10, Calretinin）

抗体	中肾管或中肾管样癌 (共13例)	子宫体或宫颈腺癌
PAX-8	均阳性	90% 肿瘤中表达
ER	2例子宫中肾管样癌ER局灶性至中度阳性； 其余均为阴性；	
CD10	10例肿瘤（6/8中肾管癌、4/5中肾管样癌）呈阳性，常为局灶性； 而中肾管残余3/4阳性；	17% 肿瘤中表达
CR	4例肿瘤（4/8中肾管癌）阳性， 也是局灶性；	14%的子宫体腺癌表达，而宫颈腺癌均阴性

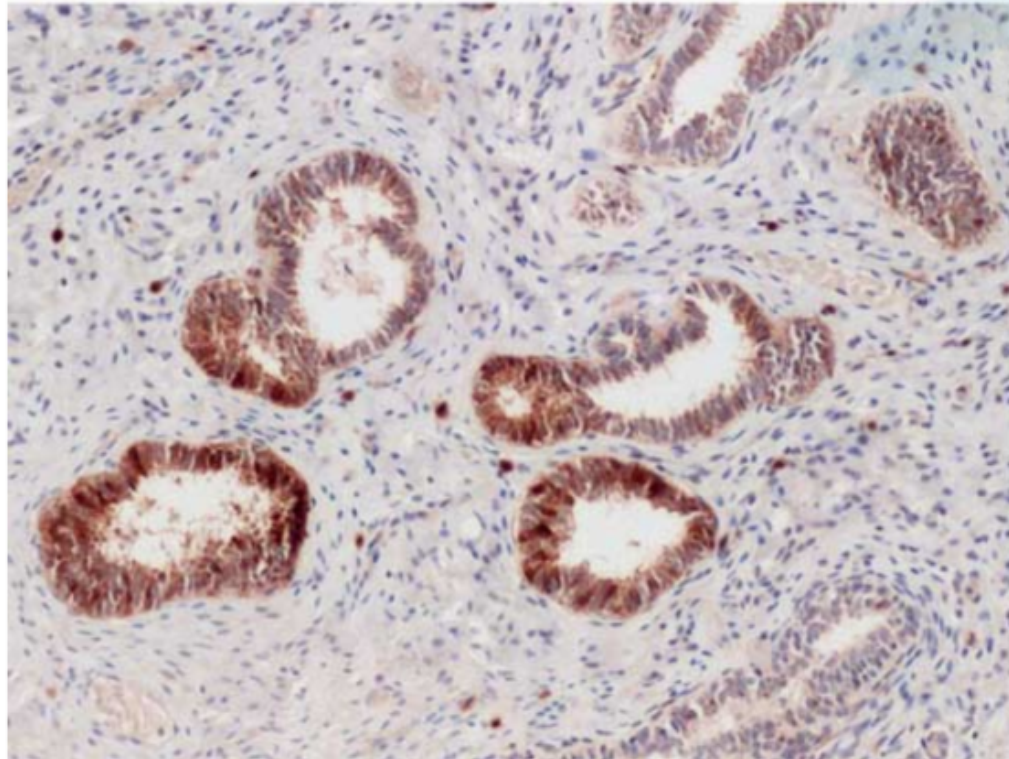
A



B



C



D

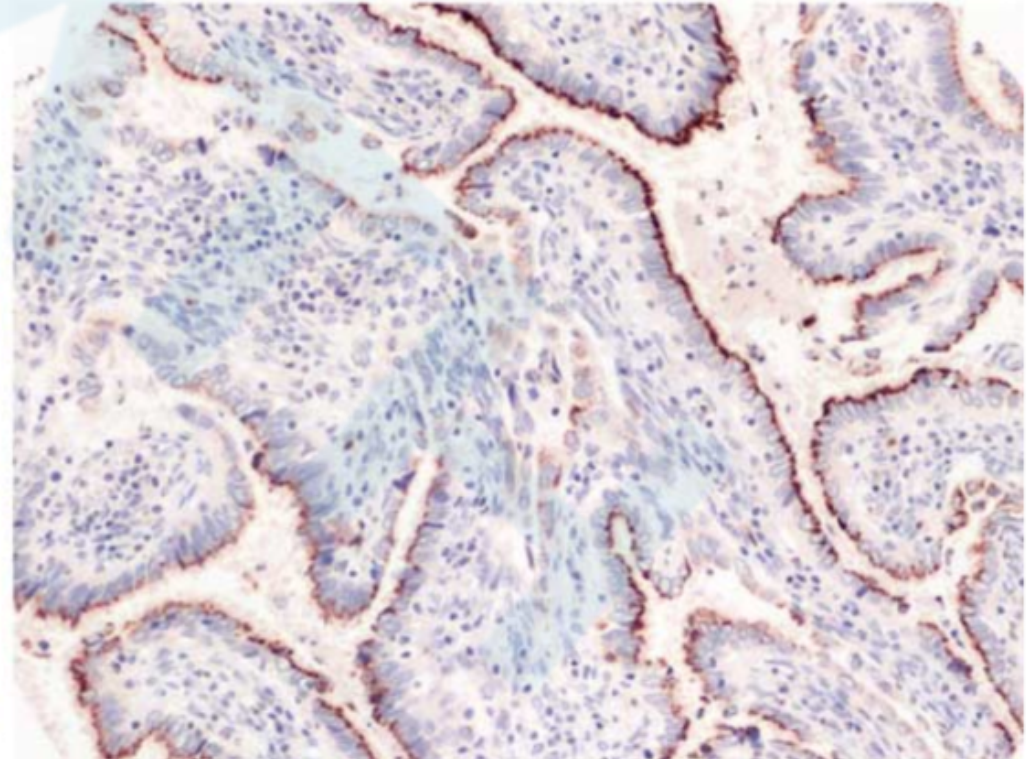


FIGURE 4. CD10 and calretinin staining in mesonephric carcinomas. A, CD10 showed cytoplasmic and luminal staining in most mesonephric carcinomas. B, Background CD10 staining of the endometrial stroma and smooth muscle made CD10 interpretation difficult. C, Calretinin staining was nuclear and cytoplasmic. D, Over half of all endocervical and endometrial adenocarcinomas showed nonspecific granular staining with calretinin, often accentuated at the apical surface.

结果： GATA3, TTF-1,CD10和Calretinin在鉴别中肾管癌与子宫及宫颈腺癌敏感性和特异性的比较

TABLE 4. Comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin Performance in Distinguish Mesonephric Carcinomas From Other Endometrial and Endocervical Adenocarcinomas*

	GATA3 (%)	TTF1 (%)	CD10 (%)	Calretinin (%)
Sensitivity	91	45	73	36
Specificity	94	99	83	89

*Excludes mesonephric carcinomas occurring in the vagina and ovary.

- TTF1的敏感性较GATA3低，但特异性更高；
- 与GATA3相比，CD10和Calretinin的特异性和敏感性都更低；
- Calretinin的敏感性是最低的，且在超过一半的子宫内膜腺癌中有非特异性胞浆顶端的颗粒状着色；

结果： 有多少子宫和宫颈腺癌GATA3+，PAX8-

- 4例子宫内膜样腺癌；
- 1例子宫透明细胞癌；
- 2例子宫癌肉瘤；
- 宫颈腺癌中均无此种表达模式；

讨论

- 在本文研究中，用于鉴别中肾管癌和中肾管样癌的标记物（GATA3, TTF-1, CD10, calretinin），**GATA3的敏感性和特异性是最好的**；
- GATA3在20%的Müllerian型癌肉瘤的也表达，这一发现以前没有报道过；因此，**GATA3不能用于明确癌肉瘤是中肾管还是苗勒系统起源**；
- 在本文研究中，**有一部分病例GATA3与TTF1之间呈反染表达模式**（即GATA3阳性，TTF-1阴性；或GATA3阴性，TTF-1阳性），因此，在小活检标本中若怀疑中肾管肿瘤，可先染GATA3，若阴性时，可加染TTF-1；
- <1 %的子宫和宫颈腺癌PAX8阴性、GATA3阳性**，类似于乳腺癌表达模式。

讨论

- ▶ **TTF1**几乎只在宫颈外（4/4子宫体，1/1卵巢）的**中肾管样**肿瘤中**表达**，而发生于宫颈典型的**中肾管癌**TTF-1是**阴性**，这与其它的文献报道相似，支持中肾管癌和中肾管样癌确实存在生物学的差异；
- ▶ 关于中肾管样癌存在的理论有两个：
 - Müllerian型癌的继发性转化（一种分子基础）：
 - Mirkovic等报道的16例**中肾管癌**中，有13例（81%）存在KRAS/NRAS，11例（69%）存在ARID1A/B、SMARCA4染色质重塑，12例（75%）存在1q获得；
 - 随后的研究：Na and Kim和 Mirkovic分别在卵巢和子宫的**中肾管样癌**中同样发现了KRAS的高突变率（83% and 100%）和1q获得（92% and 71%）；除此之外，还发现有PTEN（25%）和PIK3CA（43%）的突变（在子宫内膜中很常见），提示中肾管样癌与子宫内膜癌也有相似性；
 - 女性生殖道多能干细胞起源：
 - 近期的两个病例报道：1例为宫颈的中肾管癌和神经内分泌癌的混合性癌，另1例为卵巢的中肾管癌和低级别浆液性癌的混合癌，这两例报道中，这两种成分都有共同的遗传改变以及分子学证据。

总结

- 与TTF1、CD10和calretinin相比，GATA3是中肾管癌最好的一个标记物；
- TTF1几乎只在宫颈外的中肾管样肿瘤中表达，而发生于宫颈典型的中肾管癌TTF-1常阴性；
- 目前，我们对中肾管癌和中肾管样癌的认识还相当有限，但随着标记物的发展，我们可以做更大系列的研究来进一步认识这两者。



THANKS