

卵巢Brenner瘤的临床特点

徐亚楠¹, 孔 琰², 王 宁^{2*}

¹青岛大学第一临床医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月3日

摘 要

卵巢Brenner瘤是一种较为罕见的肿瘤, 其占有卵巢上皮性肿瘤的不到5%。目前, 卵巢Brenner瘤的起源仍不清楚, 最近研究提示BT通过输卵管浆膜间皮和输卵管上皮交界处起源于输卵管, 并具有雄激素刺激的额外作用。卵巢Brenner瘤多为良性肿瘤, 恶性肿瘤不到2%。大多良性Brenner瘤为术前体检偶然发现, 其临床表现亦无特异性。诊断主要通过病理学检查。影像学检查中钙化是其特征性表现。治疗方法主要是手术治疗, 恶性患者术后可辅以化疗。紫杉醇 + 铂类是首选方案。晚期恶性患者复发较常见。对于恶性Brenner瘤的转化通路, 目前已提出的有FGFR3和MDM2/TP53。其具体作用机制仍需进一步研究。

关键词

Brenner瘤, 临床特点

Clinical Characteristics of Brenner Tumors of the Ovary

Yanan Xu¹, Yan Kong², Ning Wang^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 1st, 2023; accepted: Feb. 25th, 2023; published: Mar. 3rd, 2023

Abstract

Brenner tumor (BT) of the ovary is a rare tumor, accounting for less than 5% of all epithelial tu-

*通讯作者 Email: qdwangn@126.com

文章引用: 徐亚楠, 孔琰, 王宁. 卵巢 Brenner 瘤的临床特点[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 2985-2994.

DOI: 10.12677/acm.2023.133423

mors of the ovary. Currently, the origin of Brenner tumor (BT) of the ovary remains unclear, but recent studies suggest that BT originates from the fallopian tube through the serosal mesothelial and epithelial junction of the fallopian tube, with the additional effect of androgen stimulation. Brenner tumor of the ovary is mostly benign and less than 2% malignant. Most benign Brenner tumors were found accidentally by preoperative physical examination, and their clinical manifestations were nonspecific. Diagnosis is mainly through pathological examination. Calcification was the characteristic feature of imaging examination. The main treatment method is surgical treatment, malignant patients can be supplemented by chemotherapy. Paclitaxel and Platinum is the preferred solution. Relapse is more common in advanced malignant patients. For the transformation pathway of malignant Brenner tumors, FGFR3 and MDM2/TP53 have been proposed. The specific mechanism of action still needs further study.

Keywords

Brenner Tumor, Clinical Characteristics

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Brenner 肿瘤(BT)是一种较为罕见的卵巢肿瘤, 约占所有上皮性卵巢肿瘤的 5% [1]。大多数 BT 是小而良性的, 多是由于其他原因在卵巢中偶然发现。BT 的交界性和恶性改变非常罕见, 恶性 BTs (MBTs) 占有 BTs 的不到 5%。1907 年弗里茨·布伦纳首次发现 Brenner 瘤并对其组织学特征进行了描述, Brenner 依次最早是由 Robert Meyer 在 1932 年首次使用的, 他将 Brenner 瘤与颗粒细胞瘤相区分, 将其正式命名为 Brenner 瘤。根据 WHO 第五版肿瘤分类将卵巢 Brenner 肿瘤分为良性、交界性和恶性。

2. 发病机制及起源

1907 年弗里茨·布伦纳首次发现 Brenner 瘤并认为它是由颗粒滤泡细胞发展而来的。然而, PATRICIA A. CUMMINS 等人通过电子显微镜下的研究并不支持布伦纳肿瘤是由滤泡细胞发展而来的这一观点。并通过与正常膀胱上皮, 膀胱移行细胞乳头状瘤, 两个 Walthard 巢, 卵巢表面上皮和滤泡颗粒细胞的超微结构进行比较, 提示 BT 起源于泌尿上皮化生的卵巢表面上皮(ovarian surface epithelium, OSE), 或来自卵巢门的泌尿生殖嵴起源结构。目前, 普遍接受的 BT 组织发生理论是通过卵巢表面上皮化生[2]。然而, 最近 Kuhn 等提出 BT 通过输卵管浆膜间皮和输卵管上皮交界处(管腹膜交界处)起源于输卵管, 并具有雄激素刺激的额外作用[3]。他们通过免疫组化发现 BT 并不表达穆勒标记物 PAX2 和 PAX8, 但是 BT 和输卵管上皮中纤毛的形成表明与穆勒上皮相关。并且当纤毛在卵巢表面上皮中表现时, 一种象征输卵管上皮的标记物也会表达, 这提示纤毛上皮可能是由在卵巢表面植入输卵管上皮引起的[4]。因此, 我们认为 BT 来源于输卵管表面上皮(fallopian tube epithelium, FTE), 在转分化为移行细胞上皮时, 失去了其穆勒表型。当化生移行上皮(TM)被植入卵巢时, 激素刺激可能导致纤毛的重新获得[5]。Lucy Wang 等人[6]观察到良性 Brenner 瘤(BBT)和交界性 Brenner 瘤(BdBT)中的纤毛细胞, 以及 BBT、BdBT 和 MBT 中 ER、PAX8 和 calretinin 的缺乏表达与 Kuhn 等人提出的输卵管上皮起源一致。研究报道 AKR1C3 它通过与前列腺和乳腺组织各自的核受体结合, 调节前列腺和乳腺组织中雄激素、雌激素和孕激素的局部产

生。Kuhn [3]等人研究发现 AKR1C3 在 FTE、TM 和 BTs 中高表达,表明它们具有合成雄激素的能力。这进一步证明了 TM 和 BTs 与 FTE 相关,因为 OSE 和腹膜间皮都不表达 AKR1C3。此外,在各种激素受体中,AR 在分泌细胞、TM 和 BTs 中的表达量始终高于 ER 和 PR。这些发现和 CYP19 的缺失表明雄激素在 BTs 的发展中比雌激素发挥更重要的作用[7]。综上所述,移行化生上皮植入卵巢后,卵巢基质可能被激活产生类固醇激素,然后可能被上皮和基质转化为雄激素,并进一步刺激上皮基质生长,导致 BT 的发展。

此外,还有研究提示 Brenner 肿瘤可能起源于 Walthard 巢。Walthard 巢是良性的过渡上皮巢,见于输卵管旁区。Andres A. Roma MD 等人的研究中 40% 的 Brenner 肿瘤发生在邻近或对侧输卵管中有 Walthard 巢的患者中。且 Brenner 瘤和 Walthard 巢缺乏 Müllerian (PAX8 和 PAX2)和生殖细胞肿瘤标记物 (SALL4)染色,仅表达 GATA3。卵巢 Brenner 瘤和 Walthard 巢具有相似的形态特征,包括巢中央有小腔管或囊肿,内衬有移行细胞,囊性结构内衬有移行或鳞状上皮,囊内有蛋白质物质[8]。Brenner 瘤和 Walthard 巢的相似的形态和免疫图谱提示这两种病变之间存在联系。有研究表明,该区域的细胞发生移行化生并形成 Walthard 巢,Walthard 巢可植入卵巢并与卵巢结合,在卵巢中发展为 Brenner 瘤[7] [9]。这些发现还表明,Walthard 巢中 Müllerian 标记物 PAX8 的缺失可能是勃勒纳瘤发生前的一个步骤[8]。

Brenner 肿瘤最初被称为卵巢的移行细胞瘤,因为它们的组织学上与尿路上皮相似。然而,尽管有明显的形态学和免疫学相似性,Brenner 瘤在免疫表型上不同于尿路上皮细胞的增殖。虽然大多数研究显示与尿路上皮表型具有共性,如细胞角蛋白 7 (CK7)、CA19-9、CEA、尿凝蛋白 III 和血栓调节蛋白表达模式相似[10] [11] [12],但也报道了细胞角蛋白 20 (CK20)和 WT1 在尿路上皮中的表达差异。CK20 在移行细胞肿瘤中可能呈阳性,但在所有卵巢 Brenner 肿瘤中几乎没有阳性,而 CK7 在两种肿瘤中均呈阳性,CEA 也可能在两种肿瘤中表达。由于形态学和免疫组化的重叠,MBT 最初被认为与原发卵巢移行细胞瘤和高级别膀胱尿路上皮癌有关。然而,最近多项免疫组化和分子研究已经明确表明,卵巢移行细胞瘤存在 p53 突变,并与高级别卵巢浆液性癌相关。因此,它与 MBT 不同,MBT 缺乏 p53 突变。此外,MBT 也被证明在 TERT 启动子区域缺乏突变,这在尿路上皮癌中很常见[11] [13]。

3. 临床特征

卵巢 Brenner 瘤占全部卵巢肿瘤的 2%~5%,其中良性占 95%,恶性发病率低于 1%,主要集在 50~60 岁,良性好发于 40~50 岁女性,交界性及恶性的好发年龄偏大[14],BdBT 的发病年龄从 30 岁到 84 岁不等,但在老年患者中更常见,超过 80% 的患者年龄在 50 岁以上[15]。MBT 主要发生在围绝经期和绝经后期。卵巢 Brenner 瘤多为单侧发病,双侧病变见于 5%~14% 的病例[16] [17]。目前大多数报道认为良性、交界性 Brenner 瘤体积较小;而恶性较大。但也有研究表明卵巢 Brenner 瘤大小与肿瘤的良好恶性无明确关系[18]。卵巢 Brenner 瘤通常无明显临床症状,常于因其他疾病进行手术探查时或术后病理偶然发现。交界性及恶性 Brenner 瘤与其他卵巢上皮肿瘤具有相似的临床症状。最常见的临床表现有腹痛、腹胀,一些病人可能有盆腔包块、月经紊乱、绝经后阴道流血或者无明显临床症状。25%~50% 的晚期卵巢癌患者可表现为恶性肠梗阻的特征[19]。在我们的病例中 1 例 MBT 患者后期出现了肠道转移及肠梗阻。多个病例系列报道卵巢 MBT 表现为腹部症状,包括疼痛和腹胀[20]。MBT 通常是中位大小为 10 厘米的大肿瘤。这些肿瘤多为单侧,局部扩散,在晚期和复发病例中有远处转移到肺、肝和脑[21]。Ryback 等[22]研究报道 MBT 患者平均年龄为 60 岁,多为绝经后伴腹部症状,单侧腹盆腔肿块,只有 1 例为双侧肿块。在之前的一项研究中,作者报道,组织学证实的子宫内膜增生在患有布伦纳瘤的女性中共存 4%~14% [23]。此外,在另一项研究中,有几例报告有异常阴道出血和子宫内膜增生[24]。肿瘤细胞可能分泌激素,干扰局部雌孕激素比例导致阴道出血,甚至合并子宫内膜病变。

4. 诊断

4.1. 影像学特征

在影像学和组织病理学检查中, BTs 以实性为主, 但在与同一卵巢的另一个表面上皮病变相关的病例中, 可描述纯囊性和混合囊性形式, 主要是粘液性肿瘤, 可发生在高达 30% 的病例中[14]。卵巢 Brenner 瘤的典型 B 超表现为“蛋壳征”[14]样变化, 即瘤体前部呈强回声肿块, 后部伴有明显的回声衰减。但这一表现并不是特异的, 其他卵巢实行肿瘤也会有此表现。Brenner 瘤与其他肿瘤相似, 良性一般形态规整, 轻度或浅分叶状, 交界性或恶性因其组织分化程度差, 肿瘤生长活跃, 病灶成分相对较为复杂, 病灶表现为轮廓不光整, 边缘凹凸不平, 分叶明显[25]。卵巢 Brenner 瘤 CT 主要表现为边界清楚、边缘光滑的圆形、卵圆形、分叶状或不规则形肿块, 良性 Brenner 瘤是典型的带有小囊肿的小实体瘤(10)。组织学上, 固体肿块中常可见微小的囊性改变、坏死和不同程度的钙晶体。在实体部分可见有明显无定形钙化, 可呈斑点状、结节状、云絮状; 轻度或中度强化是典型的 CT 表现。在以前的一些研究中, 在 CT 和超声中特别提到了其相对较高的频率, 通常包括少量患者, 报道的发生率为 56%~86% [25] [26] [27]。Brenner 瘤强化特点是其另一个重要特征。通常卵巢肿瘤实性成分增强后强化显著, 而良性及交界性 Brenner 瘤中新生血管少, 增强扫描轻微强化, 恶性 Brenner 瘤的细胞分化不佳, 新生血管增多, 且血管内皮结构不完整, 所以强化显著[28]。尽管卵巢 Brenner 瘤没有特异性的超声特征, 但 MRI 中 t2 加权图像上极低和超高强度实体成分的混合可能表明 Brenner 瘤向恶性 Brenner 瘤的转变[29]。Brenner 瘤的鉴别诊断包括纤维瘤、囊腺癌、Krukenberg 瘤。纤维瘤表现为均匀实性肿块, 边缘光滑, 强化程度极低, 但偶有囊性改变和坏死钙化[30]。囊腺癌表现为附件囊实性肿块, 边界不清, 囊实性边界不清, 囊壁不均匀增厚, 多发结节和间隔, 常伴有腹膜腔植入转移[25]。Krukenberg 瘤通常为双侧肿瘤, 伴原发性恶性肿瘤, 常伴有腹腔和盆腔积液或转移[31]。平滑肌瘤表现为少量的点状或蛋壳状钙化, 其强化程度与 Brenner 瘤相似[32]。

4.2. 病理学特征

良性 Brenner 瘤边界清楚, 切面质韧、灰白色、略分叶状, 有时黄色或黄棕色。约 50% 的病例报告间质内钙化灶[33]。有时因钙化切面呈砂砾样, 常可见小囊腔, 偶尔可为囊性。仅 7%~8% 的良性 Brenner 瘤为双侧性。良性 Brenner 瘤的组织病理学特征是在纤维瘤间质中有温和的过渡型上皮巢。细胞核中有“咖啡豆”样核沟。上皮细胞非典型性和核分裂像少见。大约三分之一的 BBT 与良性粘液性肿瘤有关, 偶尔病例与畸胎瘤有关[28] [34]。

交界性 Brenner 瘤(BdBT): 典型的交界性 Brenner 瘤直径可达 23 cm (平均 15 cm), 大多数具有光滑的外表面, 单聚或多聚, 囊性区和实性区混合, 囊性区通常有平滑的内层, 局灶增厚, 含有水状或轻微粘液状液体。一些交界性肿瘤可在囊性区显示结节区和乳头状赘生物[35]。交界性 Brenner 瘤的组织学特征: 镜下, 肿块由大而不规则的移行型细胞巢组成, 上皮细胞的增殖超出 BBT 的范围, 周围有纤维瘤基质。肿瘤细胞巢类似于低级别、非侵袭性尿路上皮肿瘤, 可表现为囊性改变[36] [37]。确定 Brenner 瘤为交界性的细胞学表现如下: 过渡上皮中的粘液或鳞状化生, 小乳头状突起的存在, 复杂的腺形成, 核非典型性包括核深染, 粗染色质团块, 核仁突出, 有丝分裂活性增加[38]。与良性 Brenner 瘤比较, 交界性 Brenner 瘤的上皮巢组织结构更加复杂; 与恶性 Brenner 瘤比较, 最重要的一点是无间质浸润; 其次核分裂像、坏死少见。恶性 Brenner 瘤的表现明显的间质浸润, Hull 等人提出了 MBT 的组织学诊断标准, 1) 同时存在恶性和良性/交界性 Brenner 瘤成分, 仅存在恶性 Brenner 瘤成分而不存在良性或交界 Brenner 瘤成分则符合移行细胞癌(TCC)的标准; 2) 恶性上皮成分的基质侵袭和 3) 其他类型的肿瘤, 如粘液囊腺

瘤必须不存在或应与 MBT 的良性和恶性成分明确分开[21]。

4.3. 免疫表型

BT 上皮在形态上与尿路上皮相似,并具有几种尿路上皮癌免疫组化标记物的表达,包括 CK7, p63, GATA3, uroplakin III (尿溶蛋白 III), 血栓调节蛋白和 S100p。它缺乏 Müllerian 标记物 PAX2 和 PAX8, 生殖细胞标记物 SALL4 和性索基质标记物 calretinin 和 inhibin 的表达[7] [8] [10]。Kondi-Pafiti 等[28]对 30 例卵巢 Brenner 肿瘤进行免疫组化分析,发现所有病例均表达 CK7,不表达 CK20, WT-1 (5/30)局灶阳性。Cuatrecasas 等[11]报道卵巢良性和交界性 Brenner 瘤中 p63 阳性;p16 和 p53 在交界性和恶性 Brenner 瘤中均阴性。Roma 等[8]对 32 例 Brenner 肿瘤进行分析,免疫酶标结果显示所有病例中 GATA-3 均弥漫阳性, Pax-8 和 SALL4 均阴性。大系列研究检测了 uroplakin III 单克隆抗体对尿路上皮癌的特异性,结果表明其特异性接近 100%,但敏感性较低。先前的两项研究记录了 Brenner 肿瘤中 uroplakin III 的表达,并得出结论,它们确实显示出真正的尿路上皮分化[39] [40]。Shevchuk 等人[41]对 Brenner 瘤的超微结构研究表明,当细胞接近巢的中心时, Brenner 上皮“成熟”,这与移行上皮中间层的情况相似。然而,Ordóñez 和 Mackay [42]等发现在 BT 上皮中发现 CK20 和 THR 免疫组织化学标记物缺乏表达,这些标记物通常由尿路上皮和尿路上皮肿瘤表达。泌尿系统移行细胞癌通常 CK7、CK20 均阳性,而卵巢恶性 Brenner 瘤通常 CK7 阳性、CK20 阴性。因此卵巢 Brenner 瘤与尿路上皮癌的相似并不能完全信服, Brenner 上皮和尿路上皮之间的超微结构相似性。Brenner 肿瘤中 URO III 的表达是否真实地反映了尿路上皮中所注意到的不对称单位膜样结构的存在仍有待研究。

MBT 和 BdBT 与 BBT 密切相关,支持恶性转化的谱系,从 BBT 开始通过非侵入性 BdBT 到 MBT。对于 BT 的恶性转化,目前有多种通路被验证。CDKN2A 的纯合性缺失和 FGFR3 的激活改变是恶性 Brenner 瘤中最常见的基因组改变。p16 (INK4a)是 CDKN2A 的产物,CDKN2A 是一种肿瘤抑制基因,已被证明在各种人类恶性肿瘤中通过启动子高甲基化和纯合缺失而失活。Kuhn 等[43]在他们对非典型增殖性(交界性) BTs 的研究中,通过荧光原位杂交发现免疫组化(IHC)中 p16 染色的缺失与 CDKN2A 基因的纯合缺失之间存在很强的相关性。Lucy Wang 等[6]发现在所有 BBT 中 p16 表达保留,而在 BdBT 和 MBT 中 p16 表达缺失,这支持了 Kuhn 等的观点,即 CDKN2A 缺失在 BBT 向 BdBT 或 MBT 的进展中起作用。此外, E. Kuhn 等[43]研究已经证明在 7 例交界性 Brenner 瘤中存在 CDKN2A 纯合缺失,但在 13 例良性 Brenner 瘤中没有缺失。这些结果表明, CDKN2A 的纯合缺失发生在恶性 Brenner 瘤的发病机制早期,可能发生在良性 Brenner 瘤转化为交界性、恶性 Brenner 瘤中。同样, PIK3CA 突变可能发生在良性 Brenner 瘤向交界性 Brenner 瘤发展的早期。在 7 例边缘性 Brenner 瘤中有 2 例(29%)检测到 PIK3CA 激活突变,但在良性 Brenner 瘤中未检测到[43]。这些结果也被另一项研究证实,该研究在 3 个良性 Brenner 瘤中未发现 PIK3CA 突变,但在 1 个复发性交界 Brenner 瘤和 1 个恶性 Brenner 瘤中存在。分子研究表明, MBT 源于 EGFR 信号通路的刺激和下游 Ras-MAPK 和 PIK3CA-AKT 通路的共激活[11]。RAS 突变在两种非典型增生性(交界性) Brenner 瘤中均被发现(在一例恶性 Brenner 瘤中也被发现 PIK3CA 突变),但在良性 Brenner 中未被发现。在 MBT 和非典型增生性(交界性) Brenner 瘤中都发现了 RAS 突变,这表明增生性更强的表型与 RAS 基因的改变有关。检测到的两个 PIK3CA 突变(p.H1047R 和 p.C420R)都被认为是激活突变[44]。这些发现(以及基因变异重叠的高度一致性)表明 RAS 突变,以及可能在较小程度上的 PIK3CA 突变,在卵巢 Brenner 瘤进展和发病机制中发挥作用。EGFR 激活信号转导途径,如那些涉及 Ras 基因导致 Cyclin D 的合成和稳定[45]。Cuatrecasas 等[46]在 13 例 BT 患者中观察到相同的 cyclin D1 表达模式。在乳腺癌中,细胞周期蛋白 D1 强烈且弥漫性(超过肿瘤核的三分之一)染色与 CCND1 基因扩增密切相关。Tafe 等[34]报道了一例存在 CCND1 扩增的 BT 病例,提示这种异常是反复出现的,频率可能在 6%左右

(2/33)。Lucy Wang 等[6]的研究中 MBT 病例在超过 50%的细胞中有强烈的 cyclin D1 核染色,并通过 NGS 扩增 CCND1 支持他们的发现。在 MBT 中较强的 cyclin D1 染色,与同一肿瘤中的边缘和良性成分相比,提示 cyclin D1 过表达/CCND1 扩增在 BT 恶性转化中的作用。在 Miriam Cuatrecasas [11]的研究中, Ras 和 Cyclin D1 的免疫反应都随着程度的增加而增加。并且发现 EGFR、Cyclin D1 和 Ras 蛋白在 Brenner 肿瘤中的免疫反应强于 TCC,且免疫反应与恶性程度平行。

Douglas I. Lin 等人[47]的研究表明通过改变 1) FGFR3 或 2) MDM2/TP53 来改变卵巢恶性 Brenner 瘤的两种替代遗传途径。这些选择途径可能发生在交界性 Brenner 瘤走向恶性肿瘤的后期。例如,先前报道的在 21 例交界性、恶性肿瘤的 Brenner 瘤中 FGFR3 突变缺失[48]。

FGFR3 (成纤维细胞生长因子受体 3)编码一种可靶向受体酪氨酸激酶,通常通过激活下游信号通路,包括 RAS-MAPK 和 AKT 来促进细胞周期进展和血管生成。众所周知,FGFR (成纤维细胞生长因子受体)家族的特定基因组改变是某些癌症类型的特征性驱动事件,例如原发性膀胱尿路上皮癌中的 FGFR3 突变和原发性肝内胆管癌中的 FGFR2 融合[49]。基于卵巢恶性 Brenner 瘤与膀胱尿路上皮癌的形态学和分子相似性,FGFR3 突变的恶性 Brenner 瘤也可能对 FGFR 抑制剂敏感。

p53 是一种抑癌基因,它可以使细胞停滞在 G1/G2 期,引起细胞凋亡、DNA 的错配修复等,MDM2 和 TP53 在同一基因组和信号轴内,MDM2 与 P53 具有反式激活活性的 N 端结合,抑制 p53 介导的转录激活功能。此外,MDM2 作为泛素化 E3 连接酶,通过泛素化-蛋白酶体途径使 P53 泛素化和蛋白酶的水解。MDM2 编码一种同名的蛋白质,该蛋白质负向调节 p53 的肿瘤抑制活性,从而促进肿瘤进展[50] [51] [52]。MDM2 扩增在去分化脂肪肉瘤中很常见,它被认为在肿瘤进展中起重要作用。Pfarr 等[13]也报道了他们用靶向 NGS 检测的 4 例 MBT 中的 3 例 MDM2 扩增。在他们的研究中,17 个 BBT 和 2 个 BdBT 都没有出现 MDM2 扩增。L. Wang 等[6]人发现在一例 MDM2 扩增的恶性 Brenner 病例中,MDM2 蛋白在恶性肿瘤中过表达,但在良性和边缘前体成分以及另外 5 例良性 Brenner 中均为阴性。研究还表明,MAPK 信号编码基因、染色质修饰因子和细胞周期调节因子的异常在良性 BTs 中发病率较低,但在边缘性和恶性病例中可能更为常见,这表明从良性肿瘤到恶性肿瘤的一系列遗传事件并不一定遵循单一的特定突变基因级联,而是涉及不同基因的复发生物学主题。此外,具有 MDM2 扩增/TP53/TERT 三重组合的基因型可以帮助疑难病例的鉴别诊断,MDM2 可能是选定患者的药物靶点[13]。

GATA 结合蛋白 3 是一种锌指转录因子,具有多种生物学作用,包括 T 细胞发育、乳腺发育、调节和必需的肾管(Wolffian)形态发生以及引导中肾管[53]。它是一种免疫组织化学标记物,主要在乳腺和尿路上皮癌中表达。GATA3 是最近公认的重要的尿路上皮相关免疫组织化学标志物之一。在对 6 项已发表研究的 618 例尿路上皮癌的联合回顾中,76%的报告为 GATA3 阳性[54] [55] [56] [57]。最近的研究表明 GATA3 与乳腺癌的发生有关。此外,研究表明 GATA3 的缺失与乳腺癌更强的侵袭性行为有关,这表明 GATA3 可能是一种乳腺肿瘤抑制因子[58]。GATA3 在其他肿瘤中也有表达,如绒毛膜癌、卵黄囊肿瘤、自主神经系统肿瘤、约一半的灰色性肾细胞癌和间皮瘤[59] [60]。GATA3 在 BBT 和 BLBT 中通常呈阳性,但在一例 MBT 中呈阴性[46]。由于 GATA3 缺乏特异性,所以无法用于判断肿瘤组织起源,但对于一些不常见的肿瘤有一定的指导意义。

5. 治疗与预后

卵巢 Brenner 瘤的治疗以手术为主。肿瘤切除术和患侧附件切除术是希望保留卵巢的良性 Brenner 瘤患者的首选手术[61]。而对于绝经的、无生育要求的患者,可尽量行附件加子宫切除术。交界性 Brenner 瘤多采用子宫加双附件切除术,术后多不进行预防性化疗。恶性患者手术方式的选择与其他卵巢上皮恶性肿瘤相似,其中对于晚期患者,应行肿瘤细胞减灭术,尽可能切除病灶。清扫淋巴结不能改善预后,

因为这些肿瘤中只有 5% 表现为淋巴扩散。因此目前对于恶性的患者是否常规行淋巴结清扫术是存在争议的。恶性 Brenner 瘤的术后辅助治疗与卵巢上皮恶性肿瘤相似, 以化疗为主, 且暂未发现特异性化疗方案。有学者发现, 恶性患者术后进行紫杉醇加卡铂(TC)化疗, 其完全反应率可达 90%。因此紫杉醇联合铂类的化疗方案是目前卵巢恶性 Brenner 瘤的首选化疗方案。但复发很常见。Gezginc 等人报道, 接受卡铂-紫杉醇方案的 10 例患者中有 9 例完全缓解, 这也可能归因于化疗前完成的手术减肿。然而, 其中 7 例患者在平均 23.8 个月的时间内出现疾病复发[20]。同样, 在另一项研究中, 所有接受铂紫杉醇基础化疗的患者(6 例)均获得完全缓解, 但在中位时间为 11 个月的 4 例患者中观察到复发[62]。全身化疗对局部复发的 MBT 患者也是有益的[62]。靶向放射治疗是复发性卵巢 MBT 的一种选择。据报道, I 期 MBT 的 5 年疾病特异性生存率为 94.5%, 而额外卵巢疾病的生存率降至 51.3% [21]。对于恶性 Brenner 瘤的特异性化疗方案有待研究, 而其他术后辅助治疗需进一步临床实践。良性 Brenner 瘤和交界性 Brenner 瘤的患者预后大多良好, 恶性 Brenner 瘤患者的预后与其发病年龄、身体状况、肿瘤分级、临床分期密切相关。

综上所述, 卵巢 Brenner 瘤临床较少见, 目前起源尚不明确, 最近提出的卵巢 Brenner 瘤起源于输卵管浆膜间皮和输卵管上皮交界处(管腹膜交界处)得到了广泛认可。Brenner 瘤多为良性, 且单侧多发, 临床特点无特异性, 多是术中偶然发现。影像学检查中 B 超、MR 对其诊断价值较大, 但目前仍未发现其特有影像学表现, 只能依靠术后病理确诊。其治疗以手术为主, 恶性可术后辅助其他治疗, 以化疗为主, 现无特异性化疗方案, 以紫杉醇及铂类为首选化疗药, 其辅助治疗有待进一步研究。对于恶性 Brenner 瘤的激活通路, 目前已发现的有 CDKN2A 的纯合性缺失和 FGFR3 的激活, 以及 MDM2/TP53 通路。对于卵巢 Brenner 肿瘤的起源以及各种临床特点和恶性 Brenner 瘤的进展还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Albu, D.F., *et al.* (2016) Borderline Brenner Tumors Associated with Ovarian Cyst-Case Presentation. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **57**, 893-898.
- [2] Shevchuk, M.M., *et al.* (1980) Histogenesis of Brenner Tumors, I: Histology and Ultrastructure. *Cancer*, **46**, 2607-2616. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19801215\)46:12<2607::AID-CNCR2820461213>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19801215)46:12<2607::AID-CNCR2820461213>3.0.CO;2-Q)
- [3] Elisabetta, K., *et al.* (2013) Ovarian Brenner Tumour: A Morphologic and Immunohistochemical Analysis Suggesting an Origin from Fallopian Tube Epithelium. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, **49**, 3839-3849. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.011>
- [4] Auersperg, N. (2013) Ovarian Surface Epithelium as a Source of Ovarian Cancers: Unwarranted Speculation or Evidence-Based Hypothesis? *Gynecologic Oncology*, **130**, 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.021>
- [5] Hagiwara, H., Ohwada, N. and Takata, K. (2004) Cell Biology of Normal and Abnormal Ciliogenesis in the Ciliated Epithelium. *International Review of Cytology*, **234**, 101-141. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(04\)34003-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(04)34003-9)
- [6] Wang, L., Allison, D. and Shukla, P.S. (2020) Amplification of MDM2 and Loss of p16 Expression: Do They Have a Role in Malignant Transformation of Ovarian Brenner Tumor? *American Journal of Clinical Pathology*, **154**, 133-141. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa033>
- [7] Kuhn, E., *et al.* (2013) Ovarian Brenner Tumour: A Morphologic and Immunohistochemical Analysis Suggesting an Origin from Fallopian Tube Epithelium. *European Journal of Cancer*, **49**, 3839-3849. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.011>
- [8] Roma, A.A. and Masand, R.P. (2014) Ovarian Brenner Tumors and Walthard Nests: A Histologic and Immunohistochemical Study. *Human Pathology*, **45**, 2417-2422. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.08.003>
- [9] Seidman, J.D. and Khedmati, F. (2008) Exploring the Histogenesis of Ovarian Mucinous and Transitional Cell (Brenner) Neoplasms and Their Relationship with Walthard Cell Nests: A Study of 120 Tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **132**, 1753-1760. <https://doi.org/10.5858/132.11.1753>
- [10] Logani, S., *et al.* (2003) Immunoprofile of Ovarian Tumors with Putative Transitional Cell (Urothelial) Differentiation Using Novel Urothelial Markers: Histogenetic and Diagnostic Implications. *The American Journal of Surgical Pathology*, **27**, 1434-1441. <https://doi.org/10.1097/00000478-200311000-00005>
- [11] Cuatrecasas, M., *et al.* (2009) Transitional Cell Tumors of the Ovary: A Comparative Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Analysis of Brenner Tumors and Transitional Cell Carcinomas. *The American*

- Journal of Surgical Pathology*, **33**, 556-567. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318188b84c>
- [12] Soslow, R.A., *et al.* (1996) Transitional Cell Neoplasms of the Ovary and Urinary Bladder: A Comparative Immunohistochemical Analysis. *International Journal of Gynecological Pathology*, **15**, 257-265. <https://doi.org/10.1097/00004347-199607000-00011>
- [13] Pfarr, N., *et al.* (2017) Mutational Profiles of Brenner Tumors Show Distinctive Features Uncoupling Urothelial Carcinomas and Ovarian Carcinoma with Transitional Cell Histology. *Genes Chromosomes Cancer*, **56**, 758-766. <https://doi.org/10.1002/gcc.22480>
- [14] Green, G.E., *et al.* (2006) Brenner Tumors of the Ovary: Sonographic and Computed Tomographic Imaging Features. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **25**, 1245-1251. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.10.1245>
- [15] Woodruff, J.D., *et al.* (1981) Proliferative and Malignant Brenner Tumors. Review of 47 Cases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **141**, 118-125. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)32577-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32577-7)
- [16] Balasa, R.W., *et al.* (1977) The Brenner Tumor: A Clinicopathologic Review. *Obstetrics & Gynecology*, **50**, 120-128.
- [17] Jorgensen, E.O., *et al.* (1970) Clinicopathologic Study of 53 Cases of Brenner's Tumors of the Ovary. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **108**, 122-127. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(70\)90215-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(70)90215-2)
- [18] Nemeth, A.J. and Patel, S.K. (2003) Meigs Syndrome Revisited. *Journal of Thoracic Imaging*, **18**, 100-103. <https://doi.org/10.1097/00005382-200304000-00009>
- [19] Woodruff, R. (2016) The Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th Edition. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, **30**, 335-336. <https://doi.org/10.1080/15360288.2016.1246509>
- [20] Gezginç, K., *et al.* (2012) Malignant Brenner Tumor of the Ovary: Analysis of 13 Cases. *International Journal of Clinical Oncology*, **17**, 324-329. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0290-7>
- [21] Nasioudis, D., *et al.* (2016) Malignant Brenner Tumors of the Ovary: A Population-Based Analysis. *Gynecologic Oncology*, **142**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.538>
- [22] Ryback, B.J., Ober, W.B. and Bernacki Jr., E.G. (1981) Malignant Brenner Tumor of the Ovary. Report of Three Cases. *Diagnostic Gynecology and Obstetrics*, **3**, 61-74.
- [23] Seldenrijk, C.A., *et al.* (1986) Malignant Brenner Tumor. A Histologic, Morphometrical, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study. *Cancer*, **58**, 754-760. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860801\)58:3<754::AID-CNCR2820580324>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860801)58:3<754::AID-CNCR2820580324>3.0.CO;2-1)
- [24] Fox, H., Agrawal, K. and Langley, F.A. (1972) The Brenner Tumour of the Ovary. A Clinicopathological Study of 54 Cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, **79**, 661-665. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1972.tb14220.x>
- [25] Moon, W.J., *et al.* (2000) Brenner Tumor of the Ovary: CT and MR Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **24**, 72-76. <https://doi.org/10.1097/00004728-200001000-00015>
- [26] Weinberger, V., *et al.* (2018) Brenner Tumor of the Ovary-Ultrasound Features and Clinical Management of a Rare Ovarian Tumor Mimicking Ovarian Cancer. *Ginekologia Polska*, **89**, 357-363. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0061>
- [27] Dierickx, I., *et al.* (2012) Imaging in Gynecological Disease (7): Clinical and Ultrasound Features of Brenner Tumors of the Ovary. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **40**, 706-713. <https://doi.org/10.1002/uog.11149>
- [28] Kondi-Pafiti, A., *et al.* (2012) Clinicopathological Features and Immunoprofile of 30 Cases of Brenner Ovarian Tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **285**, 1699-1702. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2182-5>
- [29] Takeuchi, M., *et al.* (2008) Malignant Brenner Tumor with Transition from Benign To Malignant Components: Computed Tomographic and Magnetic Resonance Imaging Findings with Pathological Correlation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **32**, 553-554. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181506643>
- [30] Jung, S.E., *et al.* (2002) CT and MR Imaging of Ovarian Tumors with Emphasis on Differential Diagnosis. *Radiographics*, **22**, 1305-1325. <https://doi.org/10.1148/rg.226025033>
- [31] Imaoka, I., *et al.* (2006) Developing an MR Imaging Strategy for Diagnosis of Ovarian Masses. *Radiographics*, **26**, 1431-1448. <https://doi.org/10.1148/rg.265045206>
- [32] Bristow, R.E. and Montz, F.J. (2001) Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata and Ovarian Brenner Tumor Associated with Tamoxifen Use. *International Journal of Gynecological Cancer*, **11**, 312-315. <https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200107000-00010>
- [33] Vemavarapu, L., Alatassi, H. and Moghadamfalahi, M. (2011) Unusual Presentation of Benign Cystic Brenner Tumor with Exuberant Psammomatous Calcifications. *International Journal of Surgical Pathology*, **19**, 120-122. <https://doi.org/10.1177/1066896910387601>
- [34] Tafe, L.J., *et al.* (2016) Molecular Genetic Analysis of Ovarian Brenner Tumors and Associated Mucinous Epithelial Neoplasms: High Variant Concordance and Identification of Mutually Exclusive RAS Driver Mutations and MYC

- Amplification. *The American Journal of Pathology*, **186**, 671-677. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.008>
- [35] Roth, L.M., Dallenbach-Hellweg, G. and Czernobilsky, B. (1985) Ovarian Brenner Tumors. I. Metaplastic, Proliferating, and of Low Malignant Potential. *Cancer*, **56**, 582-591. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850801\)56:3<582::AID-CNCR2820560327>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850801)56:3<582::AID-CNCR2820560327>3.0.CO;2-E)
- [36] Hallgrímsson, J. and Scully, R.E. (1972) Borderline and Malignant Brenner Tumours of the Ovary. A Report of 15 Cases. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica. Supplement*, **233**, 56-66.
- [37] Uzan, C., *et al.* (2012) Management and Prognosis of Borderline Ovarian Brenner Tumors. *International Journal of Gynecological Cancer*, **22**, 1332-1336. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318267db2f>
- [38] Miles, P.A. and Norris, H.J. (1972) Proliferative and Malignant Brenner Tumors of the Ovary. *Cancer*, **30**, 174-186. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197207\)30:1<174::AID-CNCR2820300125>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197207)30:1<174::AID-CNCR2820300125>3.0.CO;2-D)
- [39] Ogawa, K., Johansson, S.L. and Cohen, S.M. (1999) Immunohistochemical Analysis of Uroplakins, Urothelial Specific Proteins, in Ovarian Brenner Tumors, Normal Tissues, and Benign and Neoplastic Lesions of the Female Genital Tract. *The American Journal of Pathology*, **155**, 1047-1050. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65206-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65206-6)
- [40] Riedel, I., *et al.* (2001) Brenner Tumors but Not Transitional Cell Carcinomas of the Ovary Show Urothelial Differentiation: Immunohistochemical Staining of Urothelial Markers, Including Cytokeratins and Uroplakins. *Virchows Archiv*, **438**, 181-191. <https://doi.org/10.1007/s004280000315>
- [41] Shevchuk, M.M., Fenoglio, C.M. and Richart, R.M. (1980) Histogenesis of Brenner Tumors, I: Histology and Ultrastructure. *Cancer*, **46**, 2607-2616. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19801215\)46:12<2607::AID-CNCR2820461213>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19801215)46:12<2607::AID-CNCR2820461213>3.0.CO;2-Q)
- [42] Ordóñez, N.G. and Mackay, B. (2000) Brenner Tumor of the Ovary: A Comparative Immunohistochemical and Ultrastructural Study with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Ultrastructural Pathology*, **24**, 157-167. <https://doi.org/10.1080/01913120050132895>
- [43] Kuhn, E., *et al.* (2014) The Pathogenesis of Atypical Proliferative Brenner Tumor: An Immunohistochemical and Molecular Genetic Analysis. *Modern Pathology*, **27**, 231-237. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.142>
- [44] Gymnopoulos, M., Elsliger, M.A. and Vogt, P.K. (2007) Rare Cancer-Specific Mutations in PIK3CA Show Gain of Function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 5569-5574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701005104>
- [45] Lo, H.W. and Hung, M.C. (2006) Nuclear EGFR Signalling Network in Cancers: Linking EGFR Pathway to Cell Cycle Progression, Nitric Oxide Pathway and Patient Survival. *British Journal of Cancer*, **94**, 184-188. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602941>
- [46] Roma, A.A. and Masand, R.P. (2015) Different Staining Patterns of Ovarian Brenner Tumor and the Associated Mucinous Tumor. *Annals of Diagnostic Pathology*, **19**, 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.12.002>
- [47] Lin, D.I., *et al.* (2021) Recurrent Urothelial Carcinoma-Like FGFR3 Genomic Alterations in Malignant Brenner Tumors of the Ovary. *Modern Pathology*, **34**, 983-993. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00699-1>
- [48] van Rhijn, B.W., *et al.* (2002) Frequent FGFR3 Mutations in Urothelial Papilloma. *The Journal of Pathology*, **198**, 245-251. <https://doi.org/10.1002/path.1202>
- [49] Gust, K.M., *et al.* (2013) Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Is a Rational Therapeutic Target in Bladder Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **12**, 1245-1254. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1150>
- [50] Haupt, Y., *et al.* (1997) Mdm2 Promotes the Rapid Degradation of p53. *Nature*, **387**, 296-299. <https://doi.org/10.1038/387296a0>
- [51] Momand, J., *et al.* (1992) The mdm-2 Oncogene Product Forms a Complex with the p53 Protein and Inhibits p53-Mediated Transactivation. *Cell*, **69**, 1237-1245. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90644-R](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90644-R)
- [52] Freedman, D.A. and Levine, A.J. (1998) Nuclear Export Is Required for Degradation of Endogenous p53 by MDM2 and Human Papillomavirus E6. *Molecular and Cellular Biology*, **18**, 7288-7293. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.12.7288>
- [53] Grote, D., *et al.* (2006) Pax 2/8-Regulated Gata 3 Expression Is Necessary for Morphogenesis and Guidance of the Nephric Duct in the Developing Kidney. *Development*, **133**, 53-61. <https://doi.org/10.1242/dev.02184>
- [54] Raspollini, M.R., *et al.* (2011) Plasmacytoid Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: Clinicopathologic, Immunohistochemical, Ultrastructural, and Molecular Analysis of a Case Series. *Human Pathology*, **42**, 1149-1158. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.11.011>
- [55] Gulmann, C., *et al.* (2013) Immunohistochemical Profile to Distinguish Urothelial from Squamous Differentiation in Carcinomas of Urothelial Tract. *Human Pathology*, **44**, 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.018>
- [56] Zhao, L., *et al.* (2013) Is GATA3 Expression Maintained in Regional Metastases? A Study of Paired Primary and Metastatic Urothelial Carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, **37**, 1876-1881.

- <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31829e2525>
- [57] Higgins, J.P., *et al.* (2007) Placental S100 (S100P) and GATA3: Markers for Transitional Epithelium and Urothelial Carcinoma Discovered by Complementary DNA Microarray. *The American Journal of Surgical Pathology*, **31**, 673-680. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213438.01278.5f>
- [58] Li, Y., *et al.* (2014) GATA3 in the Urinary Bladder: Suppression of Neoplastic Transformation and Down-Regulation by Androgens. *American Journal of Cancer Research*, **4**, 461-473.
- [59] Khazaeli Najafabadi, M., *et al.* (2021) Role of GATA3 in Tumor Diagnosis: A Review. *Pathology Research and Practice*, **226**, Article ID: 153611. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153611>
- [60] Miettinen, M., *et al.* (2014) GATA3: A Multispecific but Potentially Useful Marker in Surgical Pathology: A Systematic Analysis of 2500 Epithelial and Nonepithelial Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, **38**, 13-22. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182a0218f>
- [61] Roth, L.M., Gersell, D.J. and Ulbright, T.M. (1993) Ovarian Brenner Tumors and Transitional Cell Carcinoma: Recent Developments. *International Journal of Gynecological Pathology*, **12**, 128-133. <https://doi.org/10.1097/00004347-199304000-00007>
- [62] Han, J.H., *et al.* (2015) Intensive Systemic Chemotherapy Is Effective against Recurrent Malignant Brenner Tumor of the Ovary: An Analysis of 10 Cases within a Single Center. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **54**, 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.008>