

# Napsin A 在卵巢透明细胞癌中的表达及意义

赵 芳 魏建国 李天英

**摘 要** **目的** 探讨 Napsin A 在卵巢透明细胞癌(CCC)中的免疫组化表达及其临床意义,试图寻找一组与卵巢其他上皮性肿瘤诊断与鉴别诊断有用的抗体。**方法** 收集 18 例卵巢原发性 CCC、32 例高级别浆液性癌(HGSCs)、16 例交界性浆液性肿瘤(SBTs)、27 例子宫内膜的子宫内膜样腺癌(ECs)及 13 例卵黄囊瘤,利用免疫组化染色标记 Napsin A、PAX-8、WT-1 和 ER。**结果** 卵巢 CCC 中 100% (18/18)一致性弥漫表达 Napsin A 和 PAX-8;HGSCs 中 100% (32/32)一致性表达 PAX-8 和 ER, 91% (29/32)一致性表达 WT-1;SBTs 中 100% (16/16)一致性表达 PAX-8、WT-1 和 ER;ECs 中,96% (26/27)一致性表达 PAX-8,85% (23/27)一致性表达 ER;HGSCs、SBTs、ECs 和卵黄囊瘤均不表达 Napsin A。**结论** Napsin A 是诊断卵巢 CCC 极其敏感和特异的标志物,联合应用 Napsin A、PAX-8、WT-1 和 ER 在 CCC、HGSCs、SBTs、ECs 及卵黄囊瘤的鉴别诊断中具有重要的意义。

**关键词** 卵巢 透明细胞癌 Napsin A

**中图分类号** R737.31

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.032

**Expression and Significance of Napsin A in Clear Cell Carcinomas of the Ovary.** Zhao Fang, Wei Jianguo, Li Tianying. Department of Gynaecology and Obstetrics, Shaoxing Central Hospital, Zhejiang 312030, China

**Abstract** **Objective** To detect the expression and significance of Napsin A in Clear Cell Carcinomas of the Ovary, try to find a useful panel of antibodies in the differential diagnosis of other epithelial ovarian tumor. **Methods** We identified an archival series of ovarian clear cell carcinomas ( $n=18$ ), high-grade serous carcinomas ( $n=32$ ), serous borderline tumors ( $n=16$ ), endometrial endometrioid adenocarcinomas ( $n=27$ ), and yolk sac tumor ( $n=13$ ), using standard immunohistochemical techniques to mark Napsin A, TTF-1, PAX-8, WT-1 and ER. **Results** Of the ovarian CCC, 100% (18/18) showed Napsin A and PAX-8 expression, with the vast majority showing uniform immunostaining. Of the HGSCs, 100% (32/32) showed uniform expression of ER and PAX-8, and 91% (29/32) of WT-1. Of the SBTs, 100% (16/16) showed uniform expression of PAX-8, WT-1 and ER. Of the ECs, 96% (26/27) showed expression of PAX-8 and 85% (23/27) showed expression of ER. None of the cases of HGSCs, SBTs, ECs and yolk sac tumor exhibited expression of Napsin A. **Conclusion** Our study showed that Napsin A is an extremely sensitive and specific marker of ovarian CCC. Napsin A, PAX-8, WT-1 and ER expressions have important significance in the differential diagnosis among CCC, HGSCs, SBTs, ECs and yolk sac tumor.

**Key words** Ovary; Clear cell carcinomas; Napsin A

Napsin A 是天冬氨酸蛋白酶家族的一员,在肺表面活性蛋白 B 的成熟过程中扮演重要的角色,存在于 2 型肺泡壁细胞和肺巨噬细胞的胞质中,另外在胎儿肾及成人近段肾小管中有表达。Napsin A 是诊断肺腺癌一种非常敏感的标志物,敏感度高达 87%,比 TTF-1 更加敏感<sup>[1-3]</sup>。目前研究发现,Napsin A 在大约 80%~90% 的乳头状肾细胞癌、33% 的肾透明细胞癌、10% 的肾上腺皮质肿瘤、6% 的甲状腺乳头状癌、子宫内膜的子宫内膜样腺癌(ECs)和肺的硬化性血管瘤中均有表达<sup>[4-7]</sup>。而在间皮瘤、乳腺癌、结

肠癌及胰腺癌中却没有表达。目前 Napsin A 在卵巢 CCC 中的表达及其临床意义国内尚未见相关报道。因此,笔者选取一组抗体,包括女性生殖道起源的 PAX-8 和 ER 抗体、浆液性标志物 WT-1、TTF-1 及 Napsin A,利用免疫组织化学法研究了它们在一组女性生殖道起源的上皮性肿瘤中的表达情况,包括卵巢 CCC、高级别浆液性癌(HGSCs)、交界性浆液性肿瘤(SBTs)、ECs 及卵黄囊瘤,评估 Napsin A 在女性生殖道起源的上皮性肿瘤的表达情况并探讨其在卵巢肿瘤诊断与鉴别诊断中的临床意义。

## 资料与方法

1. 材料:收集浙江省绍兴市人民医院和浙江省绍兴市中心医院病理科 2003 年 1 月~2014 年 2 月间诊

作者单位:312030 绍兴市中心医院妇产科(赵芳),病理科(李天英);312000 绍兴市人民医院病理科(魏建国)

通讯作者:魏建国,电子信箱:mickmouse88@163.com

断的原发于卵巢的上皮性肿瘤 93 例,其中 18 例为卵巢原发性 CCC、32 例为 HGSCs、16 例为 SBTs、27 例为 ECs;另选 13 例卵黄囊瘤作为对照研究。以上所有病例术前均未行放疗或化疗。所有病例均经过病理科两位主任医师进行重新阅片讨论。

2. 方法:以上所有手术切除的标本在离体 15min 内均用 10% 中性甲醛固定,组织经过充分脱水、透明后用石蜡包埋,4 $\mu$ m 厚度切片,最后行常规 HE 染色,在光镜下观察不同肿瘤组织的形态学特征,并行免疫组化标记检测(EnVision 法)标记 Napsin A、甲状腺转录因子-1(TTF-1)、配对盒基因-8(PAX-8)、WT-1 和雌激素受体(ER)抗体在不同肿瘤中的表达情况,以上抗体试剂均购自福州迈新公司。

### 结 果

18 例卵巢 CCC 中位发病年龄 40 岁(25~70 岁),6 例失访,其余 5 年生存率为 38%,根据国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)术后病理分期标准,I、II、III、IV 期者分别为 39%(7/18)、17%(3/18)、39%(7/18)、5%(1/18)。卵巢 CCC 的典型 HE 形态学特征表现为管状、囊状、实性片状、乳头状等结构,细胞胞质透亮,或呈靴钉样(图 1~图 4)。卵巢 CCC 中 100%(18/18)的一致性弥漫表达 Napsin A(图 5~图 7)和 PAX-8,另外 28%(5/18)的 CCC 局灶性或散在少许细胞表达 ER,分别有 6%(1/18)、28%(5/18)的 CCC 散在少许细胞表达 WT-1 和 TTF-1。SBTs 中 100%(21/21)一致性表达 ER、WT-1 和 PAX-8,均不表达 Napsin A 和 TTF-1。HGSCs 中 100%(37/37)一致性表达 PAX-8 和 ER,97%(36/37)一致性表达 WT-1,所有病例均不表达 Napsin A 和 TTF-1。ECs 中,100%(29/29)一致性表达 PAX-8,97%(28/29)一致性表达 ER,3%(1/29)局灶性表达 WT-1,

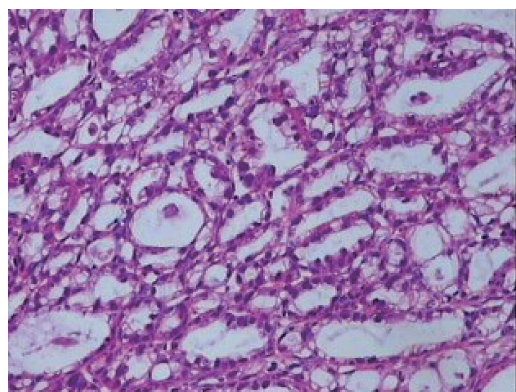


图 1 卵巢 CCC 呈小管样结构(HE, ×200)

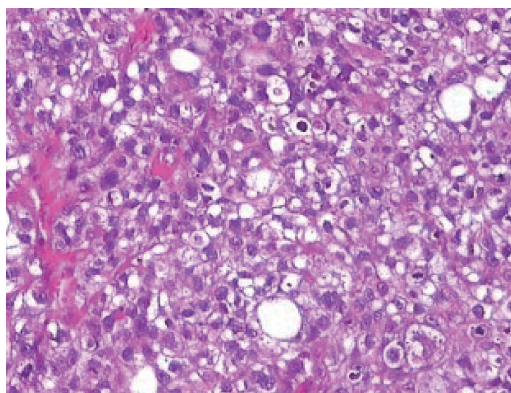


图 2 卵巢 CCC 呈实性片状生长(HE, ×200)

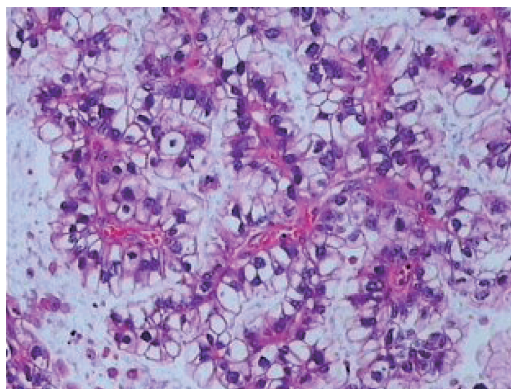


图 3 卵巢 CCC 呈乳头状结构,胞质丰富透亮(HE, ×200)

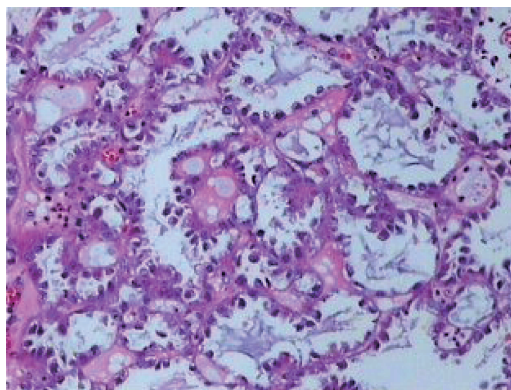


图 4 卵巢 CCC 细胞呈靴钉样改变(HE, ×200)

10%(3/29)局灶性表达 Napsin A,17%(5/29)表达 TTF-1(1 例一致性表达,4 例局灶性表达),TTF-1 阳性的 EC 中,有两例共表达 Napsin A(表 1)。

### 讨 论

卵巢透明细胞癌和卵巢其他亚型的上皮性癌相比,由于其与子宫内膜异位症和 Lynch 综合征相关,对以顺铂为基础的标准化疗方案不敏感,预后相对较差,因此精确的诊断卵巢透明细胞癌对临床选择合理

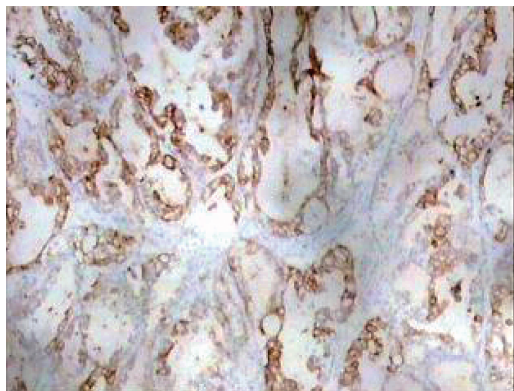


图5 Napsin A 在卵巢 CCC 小管样结构中阳性表达  
EnVision, 中倍放大

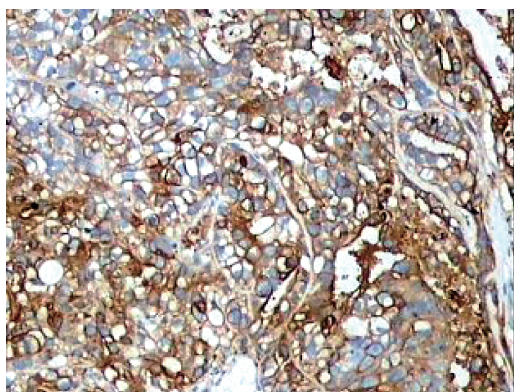


图6 Napsin A 在卵巢 CCC 实性片状区域阳性表达  
EnVision, 中倍放大

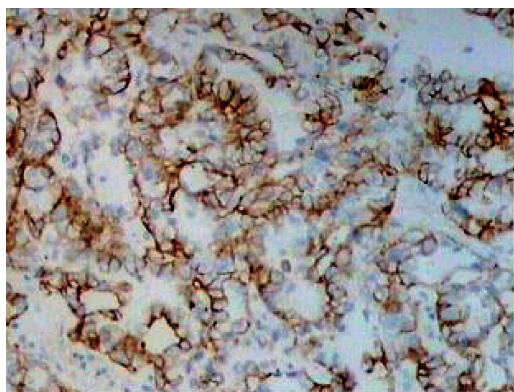


图7 Napsin A 在卵巢 CCC 乳头状结构区域阳性表达  
EnVision, 中倍放大

表1 免疫组化比较不同标志物在卵巢不同类型  
肿瘤中的表达情况

| 肿瘤类型  | n  | Napsin A | PAX-8   | ER      | WT-1    | TTF-1 |
|-------|----|----------|---------|---------|---------|-------|
| CCC   | 18 | 18(100)  | 18(100) | 5(28)   | 1(6)    | 5(28) |
| SBTs  | 21 | 0(0)     | 21(100) | 21(100) | 21(100) | 0(0)  |
| HGSCs | 37 | 0(0)     | 37(100) | 37(100) | 36(97)  | 0(0)  |
| ECs   | 29 | 3(10)    | 29(100) | 28(97)  | 1(3)    | 5(17) |

的治疗方案显得相当重要<sup>[8,9]</sup>。此外,卵巢癌不再被认为是一种单一的实体,目前人们逐渐意识到基于不同的形态学、免疫组化特点和分子遗传学,卵巢癌应该被分成两大类,正确的组织学分类能够为临床提供选择合理的治疗方案。卵巢透明细胞癌、低级别浆液性癌、子宫内膜样腺癌、黏液性癌和 Brenner 肿瘤均被认为是 I 型肿瘤,而高级别浆液性癌被认为是 II 型肿瘤。卵巢 CCC 因产生特异性的细胞因子和存在 Met 基因扩增,最近被认为是一个独立的卵巢癌亚型。尽管目前有许多关于 CCC 形态学特征描述,然而与其他类型的卵巢上皮性肿瘤有许多重叠<sup>[10]</sup>。ECs 伴糖原和分泌的鳞化区域常常胞质透亮,极易与 CCC 混淆;HGSCs 也可能有富含透明胞质的区域,特别是经过化疗后<sup>[11]</sup>;SBTs 的结构特征可能与乳头状变异亚型 CCC 难以区分。另外卵黄囊瘤与 CCC 在形态学有许多相似之处,且一部分 CCC 可以表达 AFP,因此利用一组抗体来鉴别二者显得很有必要。CCC 诊断主要建立在形态学的基础上,免疫组化对于卵巢癌的分型非常有意义,然而很多时候有重叠。

本研究所选择的卵巢肿瘤均表达 PAX-8,而 WT-1 和 ER 在不同的肿瘤中表达不同,CCC 中典型的 WT-1 和 ER 阴性,EC 中 ER 阳性而 WT-1 阴性,浆液性肿瘤(HGSCs 和 SBTs)典型的共表达 WT-1 和 ER。笔者研究结果显示,Napsin A 是卵巢 CCC 极其敏感的标志物,在肿瘤的评估中,100% 的 CCC 一致性表达 Napsin A。与 HGSC 和 SBT 鉴别时,特异性高达 100%;与 EC 鉴别时,其特异性也有 90%。尽管一些 EC 也有 Napsin A 的表达,然而其表达总是局灶性的,而不像 CCC 中,Napsin A 呈一致弥漫性的表达模式。部分 ECs 表达 Napsin A,推测 CCC 和 ECs 很有可能与子宫内膜异位症相关的共同发病机制有关,且二者均被认为是 I 型肿瘤,这也许能够解释 II 型肿瘤中的 HGSCs 却不表达 Napsin A 的原因。另外,ER 在鉴别 EC 和 CCC 时非常有价值。Fadare 等<sup>[12]</sup>采用组织芯片技术,研究发现 88% 的子宫内膜 CCC 和 8% 子宫内膜浆液性癌中表达 Napsin A,而子宫内膜 ECs 却不表达 Napsin A。另外,在另一项通过组织芯片技术的研究中,82% 的卵巢 CCC 和 5% 的 ECs 表达 Napsin A<sup>[13]</sup>。造成这些研究中 Napsin A 的敏感度低于笔者研究中 100% 的敏感度的原因很可能是由组织芯片含肿瘤组织少造成的。由于 Napsin A 在卵巢正常的表面上皮、输卵管上皮、鳞状上皮、宫颈上皮、子宫内膜及子宫内膜异位症中不表达。因此

笔者推测 Napsin A 在卵巢 CCC 与其他卵巢肿瘤的鉴别诊断中是一种非常敏感和特异的标志物。

在鉴别诊断中,卵巢 CCC 与转移性肾 CCC 在形态学和免疫表型特征上有很大的重叠,1/3 的透明细胞肾细胞癌表达 Napsin A,高达 80% 以上的乳头状肾细胞癌同样表达 Napsin A。另外,卵巢 CCC 与肾 CCC 均表达 PAX-8 和 HNF-1 $\beta$ ,而不表达 ER 和 WT-1<sup>[14]</sup>。因此实际工作中对于两者的鉴别诊断存在很大的挑战性。约 75% 的转移性肾 CCC 表达 PAX-2,而 PAX-2 在卵巢 CCC 却不表达<sup>[15]</sup>。尽管研究甚少,笔者推测 PAX-2 在卵巢的 CCC 和肾 CCC 的鉴别诊断中有一定的参考诊断价值。另外鉴别诊断中存在的另一个困难就是与伴透明细胞特征的肺腺癌的鉴别,笔者的研究发现 14% 的卵巢 CCC 表达 TTF-1,10% 的 ECs 表达 Napsin A,17% 的 ECs 表达 TTF-1,这与 Kandalaft 等<sup>[16]</sup>的研究结果类似,这提示在实际工作中应利用一组抗体来判定肿瘤是原发还是转移。另外 PAX-8 在原发性肺癌和卵巢 CCC 或 EC 的鉴别诊断中有极其重要的作用,因大多数的 CCC 和 EC 表达 PAX-8,而肺癌中却不表达 PAX-8<sup>[17,18]</sup>。

目前也有研究推荐使用多克隆羊抗 HNF-1 $\beta$  做免疫组化来鉴别卵巢上皮性肿瘤,卵巢 CCC 表达转录因子 HNF-1 $\beta$ ,和 HGSCs 鉴别时,其敏感度为 82%~100%,特异性高达 95%。同样在 9% 的 ECs 和子宫内膜异位症中可以表达 HNF-1 $\beta$ ,特别是与这些病变相关的 CCC 中 75% 表达 HNF-1 $\beta$ <sup>[19,20]</sup>。在诊断 CCC 时,与 HNF-1 $\beta$  相比,Napsin A 的敏感度似乎更高。CCC 与 HGSCs 鉴别时,Napsin A 比 HNF-1 $\beta$  的特异性更高;而 Napsin A 和 HNF-1 $\beta$  在 CCC 与 ECs 鉴别时,两者的特异性相似。因此笔者推荐在条件容许的情况下,建议各实验室和病理科在 CCC、HGSCs 和 ECs 的诊断或鉴别诊断时,推荐联合应用 Napsin A 和 HNF-1 $\beta$ 。与多克隆羊抗 HNF-1 $\beta$  相比,单克隆抗体 Napsin A 在各地综合性医院中目前已经被广泛的应用于肺腺癌的鉴别诊断中,只要认识到该抗体在卵巢 CCC 诊断中的价值意义,就很快能够应用于临床病理诊断的实践中。

总之,笔者的研究表明,Napsin A 在卵巢 CCC 的诊断中具有很高的敏感度和特异性,使用一组恰当的抗体在与 ECs、HGSCs 及 SBTs 的鉴别诊断中有着相当大的应用价值。另外 Napsin A 在女性生殖道来源的 CCC 和转移性肿瘤的鉴别诊断中亦有非常广阔的

应用前景。

## 参考文献

- El-Maqsoud NM, Tawfik ER, Abdelmeged A, *et al.* The diagnostic utility of the triple markers Napsin A, TTF-1, and PAX8 in differentiating between primary and metastatic lung carcinomas [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3123-3134
- Ao MH, Zhang H, Sakowski L, *et al.* The utility of a novel triple marker (combination of TTF1, napsin A, and p40) in the subclassification of non-small cell lung cancer [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(5): 926-934
- Iqbal J. Role of Napsin A and TTF1 as a diagnostic marker for lung adenocarcinoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(2): 155
- Ye J, Hameed O, Findeis-Hosey JJ, *et al.* Diagnostic utility of PAX8, TTF-1 and napsin A for discriminating metastatic carcinoma from primary adenocarcinoma of the lung [J]. *Biotech Histochem*, 2012, 87(1): 30-34
- Kadivar M, Boozari B. Applications and limitations of immunohistochemical expression of "Napsin A" in distinguishing lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013, 21(3): 191-195
- Ballard M, Sangoi A, McKenney JK, *et al.* Napsin A staining in adrenal cortical neoplasms [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(7): 883
- Rossi G, Cadioli A, Mengoli MC, *et al.* Napsin A expression in pulmonary sclerosing haemangioma [J]. *Histopathology*, 2012, 60(2): 361-363
- Takano M, Tsuda H, Sugiyama T. Clear cell carcinoma of the ovary: is there a role of histology-specific treatment? [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 53
- Chui MH, Gilks CB, Cooper K, *et al.* Identifying Lynch syndrome in patients with ovarian carcinoma: the significance of tumor subtype [J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(6): 378-386
- DeLair D, Oliva E, Köbel M, *et al.* Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(1): 36-44
- Chew I, Soslow RA, Park KJ. Morphologic changes in ovarian carcinoma after neoadjuvant chemotherapy: report of a case showing extensive clear cell changes mimicking clear cell carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2009, 28(5): 442-446
- Fadare O, Desouki MM, Gwin K, *et al.* Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(2): 189-196
- Fadare O, Zhao C, Khabele D, *et al.* Comparative analysis of Napsin A, alpha-methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, P504S), and hepatocyte nuclear factor 1 beta as diagnostic markers of ovarian clear cell carcinoma: an immunohistochemical study of 279 ovarian tumours [J]. *Pathology*, 2015, 47(2): 105-111
- Sangoi AR, Soslow RA, Teng NN, *et al.* Ovarian clear cell carcinoma with papillary features: a potential mimic of serous tumor of low malignant potential [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2): 269-274
- Ozcan A, de la Roza G, Ro JY, *et al.* PAX2 and PAX8 expression in