

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.036>

· 临床病例讨论 ·

3 例卵巢原发性类癌临床病理观察

赵莉莉, 庞有成, 陶陵, 赵凯东, 谭新宇

(北京丰台医院病理科, 北京 100070)

[摘要] 分析3例卵巢原发性类癌的临床及病理组织学特征和免疫表型特点, 并复习相关文献。3例患者发病年龄分别为61岁, 34岁和73岁, 病例1查体时发现卵巢实性肿物, 病例2剖腹产时发现卵巢囊实性肿物, 病例3因高血压、冠心病入院治疗, 行B超检查发现卵巢囊实性肿物。3例组织学类型分别为梁状型, 梁状型混合有岛状, 卵巢成熟性囊性畸胎瘤合并甲状腺肿类癌。肿瘤细胞免疫表型: 3例Syn(+); 2例CgA(+); 3例TTF-1(-); CDX2均(+)。卵巢原发性类癌属于低级别神经内分泌肿瘤, 具有低度恶性, 预后良好。诊断中应首先排除转移性类癌, 并与粒层细胞瘤、支持细胞瘤、卵巢甲状腺肿、卵巢甲状腺乳头状癌及卵巢甲状腺髓样癌相鉴别。

[关键词] 卵巢肿瘤; 类癌; 甲状腺肿类癌; 免疫组织化学

Clinicopathological observation of three cases of primary ovary carcinoid

ZHAO Lili, PANG Youcheng, TAO Ling, ZHAO Kaidong, TAN Xinyu

(Department of Pathology, Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100070, China)

Abstract The clinical and histological and immunohistochemical characteristics were observed and analyzed. And the relevant literature of 3 cases of primary ovary carcinoid was reviewed. The onset age was 61, 34, and 73 years old respectively. Two patients mainly presented as solid or cystic-solid mass of ovary when made a physical examination and 1 patient was found to have a cystic-solid mass of ovary during caesarean section. The histological types were trabecular type, mainly trabecular type mixed with insular type, and strumal carcinoid with mature teratoma of ovary. Immunohistochemical staining results showed that 3 cases were positive for synaptophysin and CDX2, 2 cases were positive for chromogranin A, and 3 cases were negative for TTF-1. Thyroid area of strumal carcinoid was positive for TTF-1 and thyroglobulin. Primary ovary carcinoid belongs to low-grade neuroendocrine tumors, which has low potential malignancy and good prognosis. It should be differentiated from metastatic carcinoid, granulosa cell tumor, sertoli cell tumor, and thyroid papillary carcinoma of ovary and medullary thyroid carcinoma struma ovarii.

Keywords ovary tumor; carcinoid; strumal carcinoid; immunohistochemistry

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-26

通信作者 (Corresponding author): 赵莉莉, Email: zll2004@aliyun.com

卵巢原发性类癌罕见, 在全身类癌中仅占0.5%~1.7%, 在卵巢恶性肿瘤中的比例<0.1%^[1]。根据WHO(2014)女性生殖系统肿瘤分类^[2], 卵巢原发性类癌被归类为单胚层畸胎瘤和起源皮样囊肿的体细胞型肿瘤相关的成人型畸胎瘤, 根据组织学形态可分为岛状型、梁状型、黏液型、甲状腺类癌。笔者对3例卵巢原发性类癌的临床及病理组织学特征、免疫表型进行分析, 并对其病理组织学鉴别诊断、生物学行为及预后进行讨论, 以进一步加深对该肿瘤的认识。

1 临床资料

病例1: 患者女, 61岁。绝经12年, 既往体健。体检发现盆腔肿物1个月, 无绝经后出血、排液。B超示: 左附件区域实性包块, 大小约4.3 cm×3.5 cm×2 cm。实验室检查未见异常。术中探查见: 子宫表面光滑; 双侧输卵管充血; 左卵巢实性结节样增大, 与周围无粘连; 右卵巢萎缩。行手术治疗, 切除双侧附件及子宫。大体灰黄色结节样肿物1枚, 大小约4.5 cm×4 cm×1.8 cm, 表面较光滑, 切面实性, 质中等, 淡黄色。镜下见肿瘤细胞呈梁状排列, 小梁由单排瘤细胞构成, 瘤细胞核长轴与小梁走向垂直, 小梁排列紊乱, 互相不规律衔接(图1)。

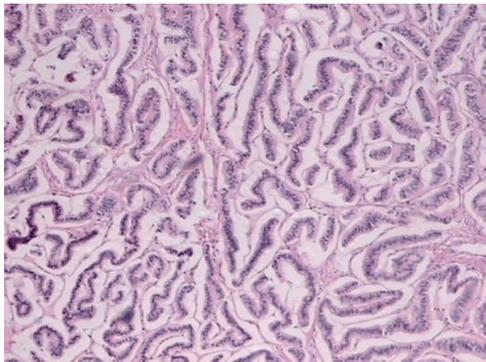


图1 卵巢类癌(梁状型)(HE, ×40)

Figure 1 Ovary carcinoid (trabecular type) (HE, ×40)

肿瘤细胞呈梁状排列, 小梁由单排瘤细胞构成, 瘤细胞核长轴与小梁走向垂直。

Tumor cells are arranged in trabeculae form; long axis of tumor nucleus is perpendicular to trabecular structure.

病例2: 患者女, 34岁。孕37周因边缘型前置胎盘行子宫下段剖宫产术, 子宫下段切口及膀胱反折缝合后术中探查双附件, 左侧附件无异常,

右侧卵巢可见1个约7 cm×6 cm×6 cm大小囊肿, 与周围组织无粘连, 予以完整剥除。术后患者于北京肿瘤医院进行全身检查, 并对其进行患侧输卵管及卵巢的切除术, 术后未进行放射治疗(以下简称放疗)和化学治疗(以下简称化疗)。大体灰黄色结节样肿物1枚, 大小约6.5 cm×5 cm×3.5 cm, 表面光滑, 切面大部分区域实性, 可见大小约2 cm×2 cm×1.7 cm的囊腔, 腔内流出灰褐色液体。镜下见大部分瘤细胞呈单层或双层细胞的缎带状及梁状, 瘤细胞呈短梭形或立方形, 与梁状长轴垂直; 近囊腔部分瘤细胞排列近似岛状或巢状, 大小不一, 形状不规则, 有时呈筛状, 瘤细胞较一致, 细胞核圆形或卵圆形居中, 细胞巢之间有多少不等的纤维组织(图2)。

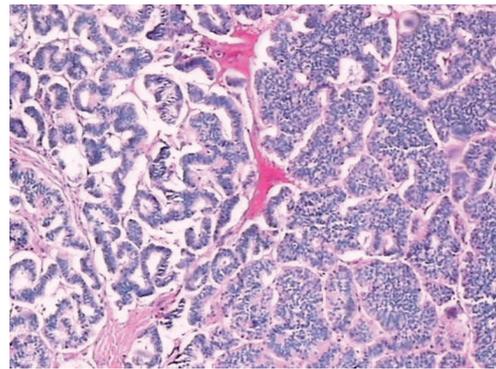


图2 卵巢类癌(梁状型混合有岛状结构)梁状类癌混合有岛状类癌(HE, ×40)

Figure 2 Trabecular carcinoid mixed with insular carcinoid (HE, ×40)

左侧部分肿瘤细胞呈缎带状及梁状, 瘤细胞呈短梭形或立方形, 与梁状长轴垂直; 右侧部分肿瘤细胞排列近似岛状或巢状。

Tumor cells in the left of figure manifest as ribbon and trabecular. The shapes of tumor cells are short spindle or cube, and tumor cells are perpendicular to trabecular structure. The tumor cells in the right of figure are arranged in insular and nesting forms.

病例3: 患者女, 73岁。绝经27年, 因高血压、冠心病入院治疗行B超检查发现盆腔包块1个月, 绝经后无不规则阴道出血及排液。北京丰台医院B超示: 左附件区囊实混合包块性质待查, 大小约5.9 cm×5.7 cm×3.6 cm。解放军总医院第一附属医院正电子断层扫描(positron emission tomography, PET)/CT示: 左侧附件区囊实性肿块影, 实性部分代谢增高。术中探查见: 子宫前

位、萎缩、表面光滑；双侧输卵管未见异常；左侧卵巢增大至7 cm×5 cm×3 cm，底部实性，实性部位上端呈灰褐色囊肿样；右侧卵巢萎缩。切除双侧附件及子宫。囊性肿物1枚，大小约7 cm×5 cm×3 cm，包膜完整，切开可见囊腔，囊壁较光滑，可见牙齿样物，局部囊壁可见粗乳头状隆起，色灰白，大小约1 cm×0.8 cm×0.8 cm，隆起区切面呈灰粉色，质软。镜下畸胎瘤部分可见皮肤、脂肪、平滑肌成分；粗乳头状隆起区可见类癌和甲状腺组织混合组成，甲状腺滤泡分化较好，内衬扁平、立方或柱状上皮，腔内有胶样物质，似正常甲状腺滤泡结构，类癌呈梁状。两种成分比例不等，相互混杂，部分区域存在过渡(图3)。

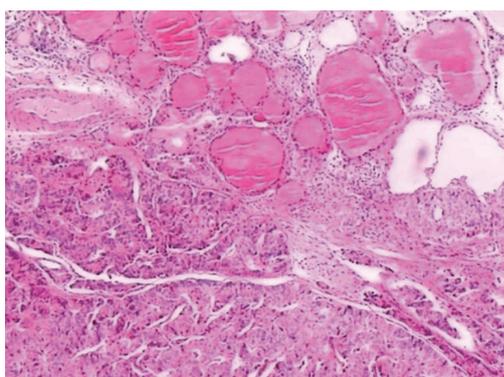


图3 卵巢类癌(甲状腺肿类癌)(HE, ×40)

Figure 3 Strumal carcinoid (HE, ×40)

类癌呈梁状，甲状腺组织近似正常甲状腺腺泡形态，两种成分比例不等，相互混杂。

Carcinoid manifests as trabecular type. Thyroid tissue is similar with normal thyroid acinar. The proportion of the two components differs from each other.

免疫组织化学：3例肿瘤细胞均呈现不同程度的神经特异性烯醇化酶(Syn)(+)(图4, 5)及同源异型框转录因子(CDX2)(+)(图6, 7)；3例病例中2例嗜铬素A(CgA)(+)，病例2的CgA(-)；3例甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1)均(-)，其中病例3甲状腺肿类癌的甲状腺区域TTF-1(+); 例1, 2, 3的Ki-67分别为5%, <2%, 5%。

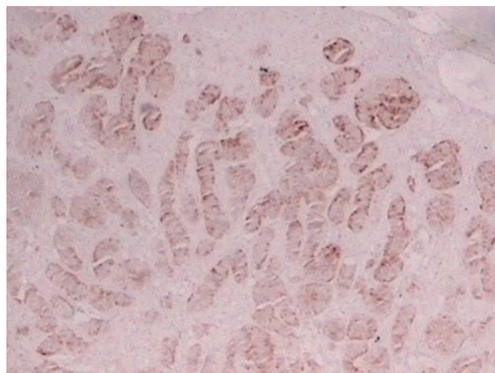


图4 梁状类癌部分肿瘤Syn(+)(IHC, ×40)

Figure 4 Partial trabecular cells are positive for Syn (IHC, ×40)

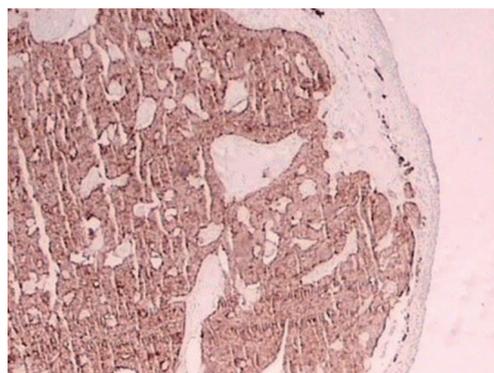


图5 甲状腺肿类癌Syn(+)(IHC, ×40)

Figure 5 Part of carcinoid cells are positive for Syn (IHC, ×40)

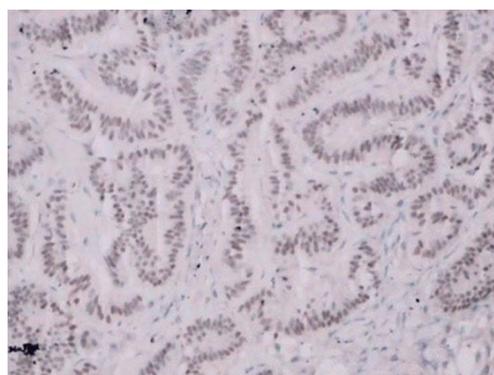


图6 梁状类癌CDX2(+)(IHC, ×100)

Figure 6 CDX2 is expressed by trabecular carcinoid (IHC, ×100)

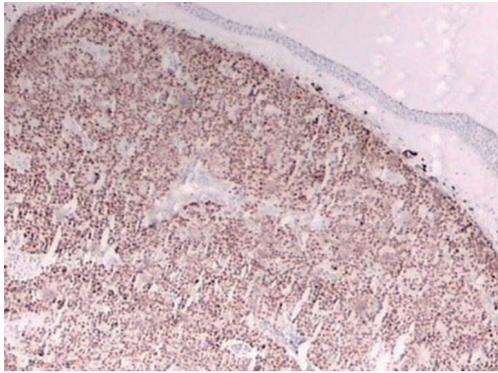


图7 甲状腺肿类癌CDX2(+) (IHC, ×40)

Figure 7 CDX2 is expressed by strumal carcinoid (IHC, ×40)

2 讨论

卵巢原发性类癌为神经内分泌肿瘤, 患者年龄14~79(平均53)岁^[1]。患者多无明显症状, 大多数卵巢原发性类癌在附件手术中被意外发现, 或在其他手术时意外发现或由于达到特定尺寸引发压力症状而被发现^[3], 部分患者以严重便秘为主要表现, 有报道^[4]称类癌产生的多肽YY激素与严重便秘有关。本文中病例2患者在怀孕后期出现严重便秘, 剖腹产及肿瘤剥除术后便秘症状消失, 但由于怀孕过程中会发生便秘, 因此不能肯定其与类癌相关。少数卵巢原发性类癌患者由于肿瘤产生5-羟色胺、组织胺、多巴胺等, 引发包括皮肤潮红、腹痛、腹泻及类癌心脏病在内的类癌综合征^[5], 其中类癌心脏病是指类癌产生的活性物质累及心脏, 引发以瓣膜和心内膜为主的病变(多发生于右心腔), 临床出现以三尖瓣关闭不全及狭窄、肺动脉狭窄的心脏疾病^[6]。本文病例3的甲状腺类癌患者虽有高血压、冠心病病史, 但其心脏彩超显示其并无心瓣膜和心内膜病变, 故不能认为其病史与卵巢甲状腺类癌相关。

卵巢原发性类癌分为岛状类癌、梁状类癌、黏液性类癌与甲状腺类癌亚型, 不同亚型可混合存在。其中岛状类癌是最常见的类癌, 其类癌细胞圆形, 细胞核大小、形态较一致, 胞质丰富、嗜酸性染色, 呈巢片分布, 被视为类似中肠起源的类癌^[7]。梁状亚型表现为被通常是致密纤维结缔组织基质等包绕的波浪状、条索状或平行的小梁状, 类似后肠或前肠来源的类癌^[3]。甲状腺肿类癌亚型多合并畸胎瘤成分, 由甲状腺与梁状型及岛状型类癌混合而成, 在WHO(2014)女性生殖系统肿瘤分

类^[2]中, 甲状腺肿类癌亚型肿瘤中2种成分均被认为是畸胎瘤内胚层起源。本文病例3即为卵巢畸胎瘤并发甲状腺肿类癌的病例, 送检的囊性畸胎瘤囊壁中, 附壁的粗乳头隆起区域可见甲状腺肿类癌, 故而临床送病理检查中对成熟性囊性畸胎瘤应广泛取材, 尤其注意附壁结节结构区域。原发性卵巢类癌的黏液型很少见, 形态与阑尾的杯状类癌类似。

本文3例卵巢原发性类癌均不同程度地表达Syn, 其中在梁状类癌混合有部分岛状结构的病例2中, 肿瘤实性区域主要表现为梁状类癌形态, 可见Syn表达, 而接近肿瘤囊性变区域肿瘤的组织学形态主要为岛状结构, 并不表达Syn。而病例1和病例3均不同程度表达CgA, 病例2无论是梁状亚型区域还是岛状亚型区域均不表达CgA。3例病例均不同程度地表达CDX2。病例1和病例2均不表达TTF-1。病例3的甲状腺肿类癌中甲状腺区域TTF-1阳性, 类癌区域TTF-1阴性; 结合甲状腺区域Syn, CgA阴性, 类癌区域Syn, CgA阳性, 与文献^[8-9]报道一致, 也支持WHO(2014)女性生殖系统肿瘤新分类中2种成分均为畸胎瘤内胚层起源, 而不是多能干细胞向甲状腺和类癌不同方向分化的理论。

卵巢原发性类癌须与以下疾病相鉴别。1) 诊断卵巢原发性类癌需先排除转移性类癌, 卵巢原发性类癌常合并畸胎瘤、单侧生长、肿瘤较小^[3], 而有肠道类癌病史、双侧性卵巢受累、肿瘤在卵巢中呈多结节形态, 以及有多发转移灶等支持为转移性类癌, 卵巢类癌切除后类癌综合征持续存在者也支持为转移性^[1]。此外Lin等^[10]研究认为: CDX2是肠道神经内分泌癌的标志物, 卵巢原发类癌病例中不表达CDX2, 但其研究的155例不同部位的类癌中, 仅1例是卵巢原发性类癌。Rabban等^[11]的研究显示: 原发性卵巢类癌可表达CDX2, 认为CDX2不能用于鉴别卵巢类癌是原发还是转移。本文中3例病例均不同程度的表达CDX2, 部分印证Rabban等^[11]的研究观点。但Reed等^[3]认为CDX2可在卵巢原发、肠源性、胰腺或胃源性的岛状类癌肿瘤和黏液性类癌肿瘤中存在表达, 同时指出CDX2在卵巢原发或肠源性的梁状类癌中不表达。本文病例1和病例2染色中可观察到梁状类癌或梁状类癌区域存在不同程度的CDX2表达, 这与Reed等^[3]的观点不符, 有待更多此类亚型病例的CDX2染色结果进一步确认。Hayashi等^[12]研究显示: TTF-1是肺神经内分泌癌的标志

物, 不表达于卵巢原发性类癌, 但在卵巢甲状腺类癌的甲状腺成分中可阳性表达。本文3例病例的TTF-1表达结果与此一致。2) 粒层细胞瘤。卵巢粒层细胞瘤典型的结构为微滤泡结构, 瘤细胞的排列似Call-Exner小体, 岛状亚型类癌中的腺泡样结构, 极易与Call-Exner小体混淆^[13]。但类癌染色质细腻、缺乏核沟、无黄素化改变, 故不同于粒层细胞瘤。免疫组织化学方面, 卵巢原发性类癌Syn, CgA阳性, 而粒层细胞瘤则表达抑制素- α (α -inhibin), CD99和/或钙结合蛋白(calretinin), 值得注意的是, 类癌中CD56可阳性, 但其在性索间质肿瘤中也可阳性表达, 因此CD56在鉴别卵巢类癌中作用有限^[3]。3) 支持细胞瘤由不同比例的支持细胞(Sertoli cell)和睾丸间质细胞(Leydig细胞)构成, 梁状型类癌中的梁状结构需与支持细胞瘤鉴别, 但支持细胞瘤除梁索状结构外还有特征性的小管结构, 瘤细胞核呈一端尖一端圆的所谓“葵花籽”样, 此外支持细胞瘤表达 α -inhibin, CD99和/或calretinin, 均可与卵巢类癌相鉴别。4) 卵巢甲状腺肿。当卵巢甲状腺肿在表现为梁状或实性排列, 由条索状立方小细胞组成、类似于胎儿型甲状腺肿时应注意与甲状腺类癌鉴别, 除在显微镜下寻找典型特征外, 甲状腺类癌的神经内分泌标志物阳性, 可予以区分二者。5) 卵巢甲状腺乳头状癌恶性甲状腺肿。卵巢甲状腺类癌与甲状腺乳头状癌其易混淆, 卵巢恶性甲状腺肿最多见的是乳头状癌, 但乳头状癌的毛玻璃样核、核沟及核内包涵体最具有诊断价值, 甲状腺类癌的神经内分泌标志物染色阳性, 均可对二者进行鉴别。6) 卵巢甲状腺髓样癌。由于卵巢甲状腺髓样癌中有时会形成巢状、梁状的排列, 甚至显示出类癌的组织学特征, 因此卵巢甲状腺类癌可与卵巢甲状腺髓样癌相混淆, 尽管卵巢甲状腺髓样癌的一些神经内分泌标志物也可以阳性, 但卵巢甲状腺类癌很少显示降钙素阳性, 且很少见淀粉样物质沉积, 上述特征均可鉴别卵巢原发性类癌与卵巢甲状腺髓样癌。

卵巢原发性类癌大多生长缓慢, 就诊时几乎所有的原发性梁状类癌和甲状腺类癌均为临床I期, 预后良好。目前多认为卵巢原发性类癌为低度恶性肿瘤, 生物学行为良善, 完整肿瘤切除并密切随访是比较合理的治疗方法。局限于一侧卵巢的I期类癌, 若患者年轻有生育要求, 可仅切除患侧卵巢; 对绝经期患者则行子宫及双附件切除术。而对于卵

巢原发性黏液型类癌的患者, 由于肿瘤可通过淋巴道发生, 故有必要采取网膜切除术和主动脉旁淋巴结清扫术进行治疗^[3]。本文中对病例1随访27个月, 患者无复发无转移, 随后患者失访; 病例2, 3至截稿时分别为术后6个月和7个月, 均无复发和转移。通过病理形态学特点和免疫组织化学染色对卵巢原发性类癌与粒层细胞瘤、支持细胞瘤和卵巢恶性甲状腺肿进行鉴别。在鉴别卵巢原发性、转移性类癌方面仅依赖形态学进行区分存在一定难度, 但一些临床特点, 如双侧卵巢发生、影像学检查发现其他器官存在原发灶、其他部位有转移灶等, 对判断转移性类癌具有较大价值, 一些免疫组织化学染色也有助于区分原发性抑或转移性, 但也存在一定程度的不确定性, 有待更多此类病例的相关免疫组织化学染色结果以进一步确认。

参考文献

1. 陈乐真. 妇产科诊断病理学[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 387-388.
CHEN Lezhen. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology[M]. 2nd ed. Beijing: People's Military Medical Press, 2010: 387-388.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs[M]. Lyon: IARC Press, 2014: 63-64.
3. Reed NS, Gomez-Garcia E, Gallardo-Rincon D, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for carcinoid tumors of the ovary[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9 Suppl 3): S35-S41.
4. Kawano K, Ushijima K, Fujimoto T, et al. Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33(3): 392-396.
5. Lagoudianakis EE, Markogiannakis H, Karantzikos G, et al. Primary insular carcinoid of the ovary[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2008, 29(5): 554-555.
6. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(7): 938-942.
7. 王春兰, 耿振宏, 胡莹莹, 等. 卵巢原发性类癌6例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2013, 20(3): 157-160.
WANG Chunlan, GENG Zhenhong, HU Yingying, et al. Primary carcinoid of the ovary: a clinicopathologic analysis of 6 cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2013, 20(3): 157-160.
8. 刘爱军, 宫庭钰, 李亚里, 等. 卵巢原发性类癌7例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2007, 14(6): 411-414.
LIU Aijun, GONG Tingyu, LI Yali, et al. Primary ovarian carcinoid: a clinicopathologic study of 7 cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2007, 14(6): 411-414.
9. 闫凤彩, 陈奕至, 周全, 等. 卵巢成熟性囊性畸胎瘤合并类癌2例临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(12): 761-764.

- YAN Fengcai, CHEN Yizhi, ZHOU Quan, et al. Ovarian carcinoid with mature teratoma of the ovary: report of two cases and literature review[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2015, 22(12): 761-764.
10. Lin X, Saad RS, Luckasevic TM, et al. Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2007, 15(4): 407-414.
 11. Rabban JT, Lerwill MF, McCluggage WG, et al. Primary ovarian carcinoid tumors may express CDX-2: a potential pitfall in distinction from metastatic intestinal carcinoid tumors involving the ovary[J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(1): 41-48.
 12. Hayashi T, Haba R, Kushida Y, et al. Cytopathologic characteristics of the primary strumal carcinoid tumor of the ovary: a case report with emphasis on differential diagnostic considerations[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(9): 812-816.
 13. Diaz-Montes TP, Rosenthal LE, Bristow RE, et al. Primary insular carcinoid of the ovary[J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(1): 175-178.

本文引用: 赵莉莉, 庞有成, 陶陵, 赵凯东, 谭新宇. 3例卵巢原发性类癌临床病理观察[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1579-1584. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.036

Cite this article as: ZHAO Lili, PANG Youcheng, TAO Ling, ZHAO Kaidong, TAN Xinyu. Clinicopathological observation of three cases of primary ovary carcinoid[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(7): 1579-1584. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.036