

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.038>

卵巢微囊性间质肿瘤 1 例

李佳美, 陈敏, 李奕锋, 孙平丽

(吉林大学第二医院病理科, 长春 130022)

[摘要] 对1例卵巢微囊性间质肿瘤(microcystic stromal tumor, MCST)患者进行临床、病理回顾性分析。患者, 女, 65岁, 检查发现右侧卵巢肿物, 肿物直径约12 cm, 包膜光滑完整, 切面呈囊实性。镜下肿瘤主要由微囊区、实性细胞丰富区及胶原纤维间质构成。免疫表型: β -catenin, Vimentin, WT1, CD10弥漫阳性, ER, PR, α -inhibin, calretinin, EMA均为阴性, Ki-67小于1%。

[关键词] 卵巢微囊性间质肿瘤; β -连环蛋白; CTNNB1基因突变

Ovarian microcystic stromal tumor: A case report

LI Jiamei, CHEN Min, LI Yifeng, SUN Pingli

(Department of Pathology, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130022, China)

Abstract A clinical and pathological retrospective analysis was performed on a patient with microcystic stromal tumour (MCST), and the relevant literature was reviewed. A 65-year-old female, who was found to have a right ovarian mass and the tumor was about 12 cm, with smooth envelope and solid-cystic cut surface. Microscopically, microcysts, solid area and hyaline degenerated fibrous stroma were variably mixed. Immunophenotype: tumor cells were diffusely and strongly positive for β -catenin, Vimentin, WT1, CD10, however, ER, PR, α -inhibin, calretinin, EMA were mostly negative, Ki67 labeling index was less than 1%. MCST is a relatively rare disease.

Keywords microcystic stromal tumor; β -catenin; CTNNB1 gene mutation

卵巢微囊性间质肿瘤(microcystic stromal tumor, MCST)是Irving等^[1]于2009年首次报道的一种罕见肿瘤, 截至2019年5月, 国内外共发表57篇MCST相关的文献。虽然2014年第4版WHO女性生殖器官肿瘤将其归为纯间质肿瘤, 其独特的微囊性结构和免疫组织化学特征使其所属分类仍有争议, 有待于进一步研究证实。

目前大部分研究^[2-7]认为卵巢MCST与CTNNB1基因突变相关, 也有部分研究^[8-10]认为其发生可能与其他多种基因调控路径失调有关, 由于所报道的案例数量过少, 其遗传背景以及分子生物学特征仍不确定。本文现报道1例卵巢MCST, 同时总结相关文献, 以进一步加深对该疾病的认知。

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-25

通信作者 (Corresponding author): 孙平丽, Email: pinglisun@naver.com

基金项目 (Foundation item): 吉林省科技发展计划项目吉林省重点实验 (20170622006JC); 吉林省财政厅项目 (3D5177723429)。This work was supported by the Science and Technology Development Project of Jilin Province, Jilin Province Key Laboratory (20170622006JC) and Jilin Provincial Finance Department (3D5177723429), China.

1 临床资料

患者,女,65岁,2014年因自觉发现盆腔肿物就诊于吉林大学第二医院,自述2年前平卧可触及腹部肿块,无明显不适,未经任何治疗处理。体格检查示:盆腔靠左侧附件区可触及婴儿头大小的肿物,活动欠佳。妇科彩超示:盆腔正中见12.5 cm×7.8 cm的不均质低回声,形态尚规则,界限尚清。检查后行全子宫及双侧附件切除术。

1.1 标本处理及免疫组织化学染色

将手术标本固定于10%的中性甲醛缓冲液,并进行常规取材。将石蜡包埋的组织块切片(2~3 mm),并用苏木精和伊红染色。使用石蜡包埋的组织样品进行免疫组织化学染色,主要包括CK(AE1/AE3),EMA,Vimentin, β -catenin,ER,PR, α -inhibin,Ki-67,CD10,CD99,calretinin,WT1,PLAP,SALL-4,HCG,CD56,D2-40,CD117,CK7。免疫组织化学染色采用EnVision法,ER,PR标志物及试剂盒购自上海罗氏制药有限公司,其他标志物及试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 组织病理学表现

肉眼观:球形肿物1个,包膜完整,最大直径约12 cm,切面呈囊实性,灰黄灰红色,带有坏死(图1)。镜下观:肿瘤主要由微囊结构、实性的细胞丰富区和胶原纤维间质分隔3种成分构成,以微囊形态为主(图2A),有的区域相互融合成较大的不规则囊性结构(图2B);实性细胞丰富区域可见纤维间质分隔,伴玻璃样变性(图2C)。细胞质含有中等量纤细的颗粒状、淡嗜酸性细胞质,可见细胞质内空泡,核形态温和,圆形至卵圆形或梭形,有小而不清楚的核仁,局部区域可见有奇异形核(图2D)。核分裂象罕见。

1.3 免疫组织化学染色结果

染色结果示:肿瘤细胞Vimentin(图3A),WT1(图3B),CD10(图3C), β -catenin(图3D),CK(AE1/AE3)阳性表达,EMA,ER,PR, α -inhibin,calretinin,CD117,CK7,PLAP,SALL-4,HCG,D2-40阴性,CD56局灶阳性,CD99核旁点状阳性,Ki-67小于1%。

1.4 术后随访

患者术后随访4年2个月,未进行其他治疗,未见复发和转移。

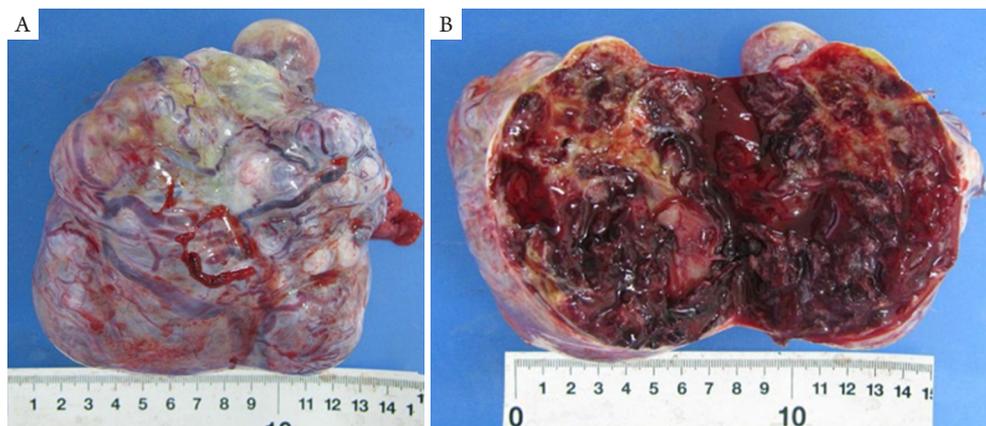


图1 肿物肉眼观

Figure 1 Gross observation of the tumor

(A)肿物为球形,包膜完整,最大直径约12 cm;(B)肿物切面灰黄灰红色,有坏死,呈囊实性。

(A) It was a spherical mass with a complete capsule with a maximum diameter of 12 cm; (B) The mass of the tumor is grayish-yellow-red, with necrosis, and cysts formation.

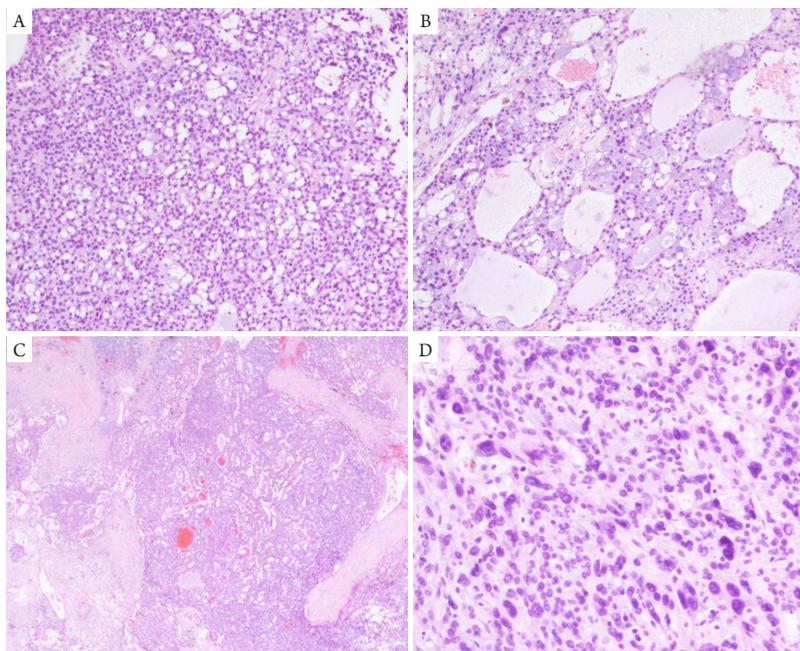
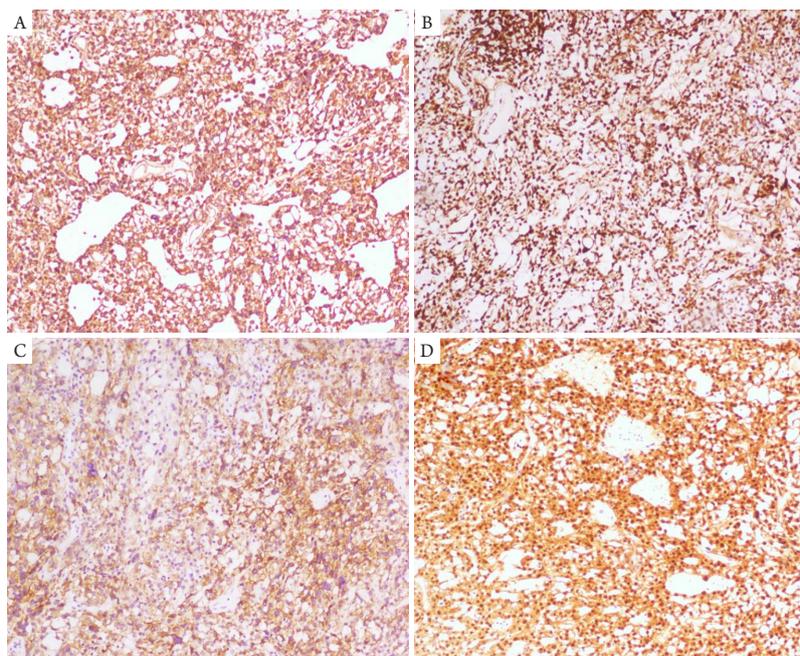


图2 肿物镜下观

Figure 2 Microscopic observation of the tumor

(A) 肿瘤表现典型的微囊性结构(HE, $\times 100$); (B) 在微囊性结构基础上, 有的区域相互融合成较大的不规则囊性结构(HE, $\times 100$); (C) 实性细胞丰富区域可见纤维间质分隔, 伴玻璃样变性(HE, $\times 20$); (D) 局部区域可见奇异型核(HE, $\times 200$)。

(A) Tumors with typical microcystic structures (HE, $\times 100$); (B) Based on microcystic structures, some regions fuse into larger irregular cystic structures (HE, $\times 100$); (C) Fibrous interstitial separation with solid-like cell-rich areas with hyaline degeneration (HE, $\times 20$); (D) Singular nucleus visible in local areas (HE, $\times 200$).

图3 肿瘤细胞免疫组织化学染色(EnVision, $\times 100$)**Figure 3 Immunohistochemical staining of tumor cells (EnVision, $\times 100$)**

Vimentin(A), WT1(B), CD10(C), β -catenin(D)均显示弥漫强阳性表达。

Vimentin (A), WT1 (B), CD10 (C) and β -catenin (D) all showed diffuse positive expression.

2 讨论

MCST患者年龄26~69岁,好发于单侧卵巢,主要表现为盆腔包块、卵巢或附件肿块,肿瘤直径2~27 cm,大体表现多为囊实性,局部可见出血及坏死。总结归纳相关文献[1,11-14],MCST的组织学特征包括:1)微囊性形态,合并有被纤维间质分隔呈分叶状的实性细胞区,纤维间质常有玻璃样变性;2)缺乏诊断任何性索-间质肿瘤的形态学特征;3)不存在上皮性成分;4)不存在畸胎瘤及其他生殖细胞肿瘤成分。本例报道肿瘤形态学特点与文献报告相符,形态学上符合MCST的诊断。肿瘤实性细胞区形态与性索-间质肿瘤相似,因而进行“微囊性间质肿瘤”的命名, Yang等^[15]从超微结构证实MCST的间质起源说。在2014年第4版WHO女性生殖器官肿瘤分类中,亦暂将其归为纯间质肿瘤。Murakami等^[16]对3例MCST标本进行FOXL2组织化学染色,均阳性表达,为其来源于纯间质肿瘤而非性索-间质肿瘤提供了进一步的验证。然而,仍有学者^[17]反对间质起源说,认为MCST缺乏激素表现,免疫组织化学染色 α -inhibin, calretinin均不表达,CK(AE1/AE3)常有阳性表达,均不支持其间质起源,考虑肿瘤细胞可能是一种多能干细胞,可暂时不进行归类或者归为来源未明确的一类肿瘤。

卵巢MCST免疫表型特点主要表现为所有检测病例^[1-10,12-13,15-18]的 β -catenin, CyclinD1, FOXL2, SF-1全部弥漫阳性,90%以上的病例Vimentin, WT1, CD10强阳性,部分病例CK, CD99局灶或点状阳性,ER, PR, α -inhibin, calretinin, SALL-4, PLAP, EMA多为阴性。本例免疫组织化学染色结果亦与此相符合,或可考虑将联合标记 β -catenin, CyclinD1, FOXL2, SF-1, Vimentin, WT1, CD10作为卵巢MCST诊断的免疫指标。

2011年Maeda等^[2]报道了2例MCST存在 β -catenin基因(*CTNNB1*)突变,并且 β -catenin免疫组织化学染色强阳性的报道。迄今为止报道病例中,共35例进行了基因检测,其中21例检测出*CTNNB1*突变,很但遗憾的是,本例患者并未进行基因检测。多数学者认为MCST的发生与Wnt/ β -catenin信号通路相关。 β -catenin是介导细胞间黏附和参与基因转录的一种蛋白质,在Wnt/ β -catenin信号通路, β -catenin起细胞内信号转导的作用,细胞质内的降解复合物通过靶向泛素化,降解 β -catenin,避免其过度积聚。而异常突变调节可减弱细胞质中降解复合物的稳定性,使其降

解作用中断, β -catenin在细胞质中浓聚并进入细胞核,与T细胞转录因子/淋巴样增强因子(LEF/TCF)相互作用,并激活下方靶基因。目前所有报道的文献[1-10,12-13,15-18],其免疫组织化学染色结果均显示 β -catenin细胞质和/或胞核的强阳性表达,进一步证实了存在Wnt/ β -catenin信号通路的异常表达。总结相关文献[3-4,6-7,9],发现尽管所有的病例 β -catenin免疫组织化学染色均显示强阳性,然而*CTNNB1*的基因突变率仅60%,提示Wnt信号通路的异常表达可能不是由单个突变导致,或可与其他Wnt/ β -catenin通路的组成相关。

CyclinD1作为Wnt/ β -catenin信号通路下方的靶基因之一,一些学者通过免疫组织化学染色的方式对其进行检测。文献[5,9,19-20]检测患者18例,均显示强阳性表达,然而其中存在*CTNNB1*突变的仅有9例。*CTNNB1*的基因突变率仅有50%,其中还有1例不存在*CTNNB1*突变但存在*APC*基因突变的病例^[8],进一步验证了MCST的发生可能与Wnt/ β -catenin通路其他基因突变相关,或者可能存在其他信号通路亦可致病。*APC*基因是Wnt/ β -catenin信号通路中降解复合物的组成之一,通过调控 β -catenin的磷酸化来抑制其增殖,若*APC*基因突变失去调节能力,则会导致 β -catenin的异常蓄积。同时*APC*基因也与家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)相关密切, Lee等^[8]则首次报道了1例MCST合并FAP的案例,认为MCST可能是FAP的一种肠外肿瘤表现。之后又陆续有学者^[9-10]在MCST患者标本中检测出*APC*基因突变,认为其可能与MCST的发生存在相关性,同时在检测过程中还发现了其他的突变基因,如*FANCD2*, *KRAS*等。至今MCST的发病机制仍不明确,需要大量病例资料进一步研究。

大多数研究者对MCST患者进行术后短期或长期的随访观察,几乎所有的MCST案例都未见复发和转移,表现良性生物学行为。然而, Zhang等^[10]报道了1例术后肿瘤复发转移的案例,考虑MCST存在其他未定的生物学潜能。患者因腹部不适入院,检查发现右侧卵巢肿物,合并多发性胃肠道息肉(管状腺瘤以及绒毛-管状腺瘤),手术切除卵巢肿物后未经其他处理。9年后,患者因不规则阴道流血再次入院治疗,发现存在子宫内膜非典型增生,行手术切除治疗,于术中发现患者右侧卵巢存在1个直径约为0.5 cm的肿物,对侧卵巢存在1个直径约为0.6 cm的肿物,双侧髂窝也发现转移灶。经临床病理学检测右侧卵巢的复发病灶及左侧卵巢、双侧髂窝的转移病灶组织形态学

和免疫表型与原发肿瘤一致。因考虑到MCST的发生与CTNNB1相关以及患者存在林奇综合征的可能性,对患者进行基因检测,发现该患者存在APC, KRAS突变,但是并不存在CTNNB1基因突变以及微卫星不稳定性。此病例卵巢MCST可能只是FAP的偶发肠外表现,或者是一种未知的临床综合征,与Lee等^[8]的研究结果相似,因此临床对于卵巢MCST的患者仅仅进行手术切除治疗,术后是否需要进一步处理就有待考证。由于病例数量有限,还需要多量临床数据及分子生物学研究来确定MCST的临床性质,以便更好地指导临床治疗。

MCST的发生和肿瘤性质尚不明确,因其独特的形态学特征和免疫组织化学特点,需与其他卵巢肿瘤进行鉴别诊断:1)卵泡膜细胞瘤。平均年龄较MCST大,好发于绝经后女性,雌激素水平增高和子宫出血常见,卵巢MCST很少出现激素表现。大体上卵泡膜细胞瘤通常为实性,可有囊性变,而MCST多表现为囊实性。组织学表现卵泡膜细胞瘤具有更明显的多边形细胞和梭形细胞,细胞边界不清,MCST细胞核形态温和一致,圆形至卵圆形,退变和奇异型细胞可见。免疫组织化学染色卵泡膜细胞瘤特征性表现 α -inhibin和calretinin阳性,CD10可出现微弱-中等强度阳性,而MCST α -inhibin和calretinin阴性,CD10弥漫强阳性。2)幼年型颗粒细胞瘤。好发于年轻患者,常有形状不一、大小不等的明显滤泡,周边实性区域的细胞特征性地含有丰富的嗜酸性胞质,核圆形,无核沟,核分裂象常见,这些肿瘤通常呈 α -inhibin, calretinin阳性,可于MCST鉴别。3)类固醇细胞瘤。好发年龄广泛,半数患者有多毛、痤疮、月经稀少或闭经等高雄激素表现。大体上,类固醇细胞瘤颜色更鲜明,可呈黄色、橘色或红色。镜下类固醇细胞瘤最常见弥漫性的生长模式,间质不明显,肿瘤细胞呈多角形,有丰富的细胞质, α -inhibin, calretinin, SF-1, Melan-A通常呈阳性,FOXL2多阴性。4)硬化性间质肿瘤。好发于年轻女性,单侧发生,大体上多为实性,切面黄色至白色,常伴水肿和囊肿形成。镜下呈富于细胞的假小叶结构,扩张的、有时分枝的薄壁血管是典型特征, α -inhibin和calretinin阳性。5)Sertoli-Leydig细胞瘤。可出现包含胶质样分泌物的大囊腔和类似微囊性间质肿瘤的微囊,但微囊仅散在分布,另外有不同构成比例的Sertoli和Leydig细胞是MCST没有的。6)卵黄囊瘤。微囊或网状结构经常是卵黄囊瘤的显著生长模式,发生在育龄期女性,因此,需要与MCST鉴别。两者

基本上都是单侧发病,肿瘤囊实性,但卵黄囊瘤大多数发生在20~30岁,几乎所有患者血清AFP均升高。镜下微囊和裂隙衬覆透明或扁平上皮细胞,可见Schiller-Duval小体、透明小体和无定形的基底膜样物质,肿瘤细胞AFP弥漫或局灶阳性。7)卵巢实性假乳头状瘤。虽然二者在形态学和免疫组织化学表达上有相似之处,但二者也存在一些显著差异。假乳头结构是卵巢实性假乳头状瘤的典型特征,MCST中并没有这种结构。免疫组织化学表达上也存在不同,卵巢实性假乳头状瘤多显示PR(+),CD56(+),WT1(-)的表达模式,MCST则多显示PR(-),CD56(-),WT1(+)的表达模式^[17],可兹鉴别。

卵巢MCST是一种罕见的临床疾病,目前对其组织学来源、发病机制、分子分型以及生物学潜能并未完全明确,虽然总结前者经验对其性质进行分析,逐步了解其形态学特征及免疫表型等,仍需大量、长期的临床数据资料对其进行分析完善。

参考文献

1. Irving JA, Young RH. Microcystic stromal tumor of the ovary: report of 16 cases of a hitherto uncharacterized distinctive ovarian neoplasm[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(3): 367-375.
2. Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, et al. Beta-catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(10): 1429-1440.
3. Bi R, Bai QM, Yang F, et al. Microcystic stromal tumour of the ovary: frequent mutations of beta-catenin (CTNNB1) in six cases[J]. *Histopathology*, 2015, 67(6): 872-879.
4. Gunes P, Kir G, Yilmaz İ, et al. Coexistence of microcystic stromal tumor of the ovary with mutation of beta-catenin and contralateral mucinous cystadenoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34(6): 546-550.
5. Irving JA, Lee CH, Yip S, et al. Microcystic stromal tumor: a distinctive ovarian sex cord-stromal neoplasm characterized by FOXL2, SF-1, WT-1, Cyclin D1, and beta-catenin nuclear expression and CTNNB1 mutations[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(10): 1420-1426.
6. Poddaturi V, Tran T, Champion KJ, et al. Microcystic stromal tumor of the ovary: A case report of a newly described ovarian neoplasm with a beta-catenin (CTNNB1) G34E mutation[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34(6): 541-545.
7. Lee JH, Kim HS, Cho NH, et al. Genetic analysis of ovarian microcystic stromal tumor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 59(2): 157-162.

8. Lee SH, Koh YW, Roh HJ, et al. Ovarian microcystic stromal tumor: a novel extracolonic tumor in familial adenomatous polyposis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(6): 353-360.
9. Liu C, Gallagher RL, Price GR, et al. Ovarian microcystic stromal tumor: a rare clinical manifestation of familial adenomatous polyposis[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2016, 35(6): 561-565.
10. Zhang Y, Tao L, Yin C, et al. Ovarian microcystic stromal tumor with undetermined potential: case study with molecular analysis and literature review[J]. *Hum Pathol*, 2018, 78: 171-176.
11. 毕蕊, 杨文涛, 张廷缪. 卵巢微囊性间质肿瘤1例[J]. *中华病理学杂志*, 2010, 39(7): 482-483.
BI Rui, YANG Wentao, ZHANG Tingmiu. A case of ovarian microcystic stromal tumor[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2010, 39(7): 482-483.
12. 徐晓, 欧阳斌, 汪亮亮, 等. 卵巢微囊性间质肿瘤临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(5): 290-293.
XU Xiao, OUYANG Binshen, WANG Liangliang, et al. Microcystic stromal tumor of the ovary: a clinicopathological analysis[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2015, 22(5): 290-293.
13. 肖晓岚, 万珍玲, 何艾桦, 等. 卵巢微囊性间质肿瘤1例并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(7): 820-822.
XIAO Xiaolan, WAN Zhenling, HE Aihua, et al. A case of ovarian microcystic stromal tumor and literature review[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 32(7): 820-822.
14. 王富强, 谭改民. 卵巢微囊性间质瘤1例并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(1): 87-89.
WANG Fuqiang, TAN Gaimin. A case of ovarian microcystic stromal tumor and literature review[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 33(1): 87-89.
15. Yang M, Bhattacharjee MB. Ovarian microcystic stromal tumor: report of a new entity with immunohistochemical and ultrastructural studies[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2014, 38(4): 261-267.
16. Murakami M, Wroblewski J, Kawagoe H. Microcystic stromal tumor resected by laparoscopic surgery[J]. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2017, 6(3): 135-138.
17. Chen Q, Lu W, Lv W. Overlap of microcystic stromal tumor and primary solid pseudopapillary neoplasm of the ovary[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11792-11797.
18. 尹晓娜, 袁军, 任鹏. 卵巢微囊性间质肿瘤合并妊娠1例[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(3): 203-204.
YIN Xiaona, YUAN Jun, REN Peng. Microcystic stromal tumor of ovary with pregnancy: a case report[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, 46(3): 203-204.
19. Jeong D, Hakam A, Abuel-Hajja M, et al. Ovarian microcystic stromal tumor: Radiologic-pathologic correlation[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2018, 25: 11-14.
20. Zhu P, Duan Y, Ao Q, et al. Microcystic stromal tumor of testicle: first case report and literature review[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(4): 1452-1457.

本文引用: 李佳美, 陈敏, 李奕锋, 孙平丽. 卵巢微囊性间质肿瘤1例[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1847-1852. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.038

Cite this article as: LI Jiamei, CHEN Min, LI Yifeng, SUN Pingli. Ovarian microcystic stromal tumor: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1847-1852. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.038