

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.042

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.042>

## 卵巢癌肉瘤伴神经内分泌分化1例并文献复习

王金文, 杨珍玉, 黄美园, 陈栋良

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院病理科, 湖南 株洲 412007)

**[摘要]** 卵巢癌肉瘤(ovarian carcinosarcoma, OCS)是较为罕见的女性生殖道恶性肿瘤, 该病预后极差。尽管有较多经典成分类型的OCS病例报道, 但目前国内尚未见伴有神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED)的OCS相关报道。现报道中南大学湘雅医学院附属株洲医院的1例患者, 48岁, 女性, 因腹部增大8个月入院, 影像学提示卵巢囊性癌, 病理结果示右侧OCS伴NED, 左侧卵巢浆液性乳头状囊腺癌。患者行彻底的卵巢肿瘤减灭术和辅助化疗, 随访8个月为无病生存状态且未见复发。

**[关键词]** 卵巢癌肉瘤; 神经内分泌分化; 预后

## Ovarian carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation: A case report and literature review

WANG Jinwen, YANG Zhenyu, HUANG Meiyuan, CHEN Dongliang

(Department of Pathology, Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College CSU, Zhuzhou Hunan 412007, China)

**Abstract** Ovarian carcinosarcoma is a rare tumor with a grim prognosis among gynaecological tumors. Although several canonical components have been described in ovarian carcinosarcomas, ovarian carcinosarcomas with neuroendocrine differentiation (NED) has not been reported in the Chinese literature. To raise awareness of the histological type in this tumor, we present a 48-year-old woman who admitted to the hospital with self-check increasing circumference of abdomen for 8 months gradually. CT imaging gave a cue that she might have ovarian cystic carcinoma. Pathological examination showed right ovarian carcinosarcoma with NED, and left ovary was plasma papillary carcinoma. She underwent completely ovarian tumor reduction surgery and adjuvant chemotherapy. The patient had been free of the disease and showed no evidence of recurrence 8 months after the operation.

**Keywords** ovarian carcinosarcoma; neuroendocrine differentiation; prognosis

---

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-12

通信作者 (Corresponding author): 陈栋良, Email: 1156080708@qq.com

基金项目 (Foundation item): 株洲市 2018 年度科技指导性计划项目 (201807)。This work was supported by Zhuzhou Science and Technology Guidance Plan Project, China (201807).

卵巢恶性肿瘤是女性生殖道最常见的恶性肿瘤之一, 病死率位列女性生殖道恶性肿瘤之首, 是严重威胁女性健康的疾病。女性生殖道癌肉瘤较罕见, 但其致死率高达16.4%<sup>[1]</sup>。该病依次好发于子宫、卵巢、输卵管及阴道, 卵巢癌肉瘤(ovarian carcinosarcoma, OCS)比子宫癌肉瘤的发病率约低3倍, 而预后相比子宫癌肉瘤更差<sup>[2]</sup>。

## 1 临床资料

患者, 女, 48岁, 因“腹部增大8个月”入院。外院行彩超示右侧附件区见大小约10.3 cm×9.2 cm低回声包块, 形态不规则, 边界尚清, 内部回声不均, 与右侧卵巢分界不清。入院行盆腔CT示: 双侧附件区囊实性肿块影, 考虑卵巢囊性癌, 腹腔积液。肿瘤标志物: CA125 743.6 U/mL, 异常增高。既往体健, 平素月经规律, 末次月经为2018年9月10日。患者于2018年11月2日行开腹探查术, 术中见右侧卵巢明显增大, 表面呈菜花状, 部分与肠管、阑尾粘连, 左侧卵巢增大。大网膜可见灰白转移病灶, 肝、胃及脾脏表面光滑, 腹腔内见淡红色腹水约1 000 mL。术中送检右侧卵巢肿块冰冻报告示: 低分化恶性肿瘤。予全子宫+双附件+大网膜+阑尾+部分结肠切除术及盆腔淋巴结、腹主动脉淋巴结清扫术。病理大体观察: 右侧卵巢肿块组织

较破碎, 大小约18 cm×16 cm×5 cm, 部分区域附少许囊壁, 囊壁厚0.1~0.2 cm, 切面灰白灰红, 质软, 部分区域见坏死、出血; 左侧卵巢大小切面见一灰白肿块, 大小为4 cm×3.2 cm×2.5 cm, 质中。镜下: 双侧卵巢肿块均见表现为低分化癌区域, 异型明显的瘤巨细胞; 右侧卵巢肿块主要由细胞密集区和稀疏区相间组成(图1A), 部分呈实性巢片状分布, 细胞圆形或椭圆形, 细胞质中等量、嗜酸性(图1B), 散在异源性软骨肉瘤成分及鳞状上皮分化(图1C), 细胞稀疏区间质疏松、水肿及黏液变性, 细胞呈星状、短梭形及梭形(图1D)。右侧卵巢肿块免疫表型: CK7(局灶+), CK-P(部分+), vimentin(部分+), S100(+), SMA(部分+), Ki-67(55%), CD10(-), TTF-1(小灶+), Inhinbin(-), PR(-), P53(-), CDX-2(-), CK20(-), CD34(血管+), CD56(部分+), Syn(部分+), CgA(部分+)(图2)。左侧卵巢肿块免疫表型: ER(40%), Ki-67(45%), PR(5%+), P53(-), CK7(+), vimentin(-), CA125(+)。病理诊断: 右侧OCS伴神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED), 结肠组织、大网膜及阑尾浆膜面均见癌肉瘤转移; 左侧卵巢中-低分化浆液性乳头状囊腺癌; 双侧输卵管、双子宫旁、腹主动脉及盆腔淋巴结均未见肿瘤转移。临床诊断: OCS IIIC期。患者术后予多西紫杉醇联合吉西他滨方案化疗7个周期。

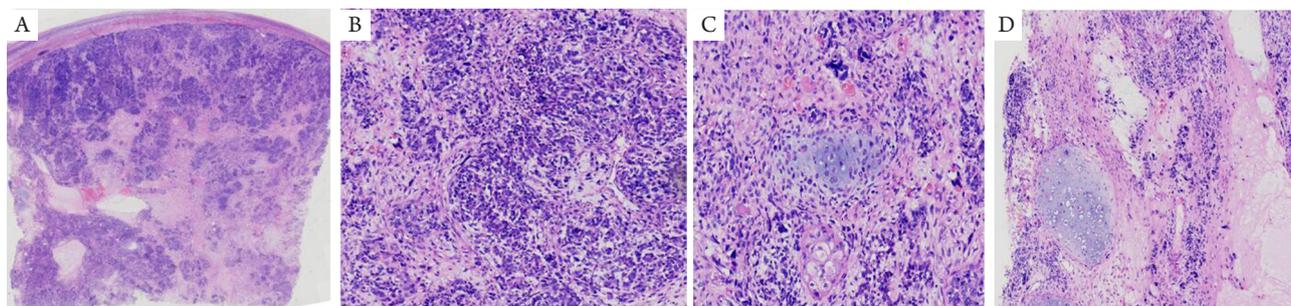


图1 右侧卵巢肿瘤镜下观

### Figure 1 Microscopic observation of the right ovarian tumor

(A) 右侧卵巢肿瘤镜下由细胞密集区和稀疏区相间组成(HE, ×10); (B) 密集区细胞巢片状排列, 呈上皮样、梭形及椭圆形, 核质比高(HE, ×200); (C) 病理性核分裂, 局灶鳞状上皮分化(HE, ×200); (D) 稀疏区间质疏松、水肿及黏液变性, 局部见软骨肉瘤(HE, ×100)。

(A) Right ovarian tumor microscopy showed composed of dense cell area and sparse cell area (HE, ×10); (B) Cell dense area is nested arrangement, consisting of epithelial, spindle and elongated shaped cells, the ratio of karyon and cytoplasm is high (HE, ×200); (C) Pathological karyokinesis and squamous metaplasia visible in local areas (HE, ×200); (D) Sparse cell area is showed stromal loose with edema and mucoid medial degeneration, chondrosarcoma also demonstrate (HE, ×100).

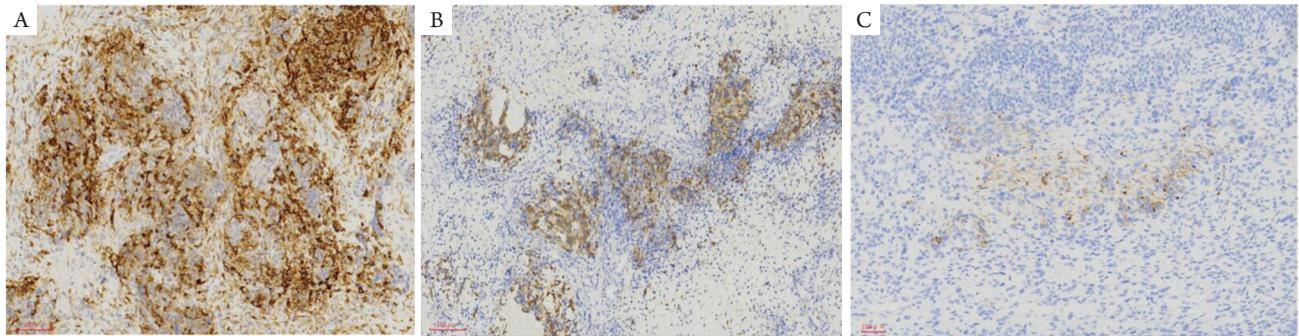


图2 神经内分泌细胞分化区域免疫组织化学染色(IHC, × 100)

Figure 2 Immunohistochemical staining of neuroendocrine differentiation areas (IHC, × 100)

CD56(A), Syn(B), CgA(C)均阳性。

CD56 (A), Syn (B), CgA (C) showed all positive expression.

## 2 讨论

根据WHO卵巢肿瘤组织学分类，OCS同义于卵巢恶性苗勒混合瘤，该病较为罕见，占卵巢恶性肿瘤2%<sup>[3]</sup>。OCS是指肿瘤组织由恶性上皮及间质混合组成的高度恶性肿瘤，其病理形态学特征如下：1)恶性上皮成分通常为浆液性、子宫内膜样，也可呈黏液性、透明细胞、鳞状分化；2)肉瘤成分一般为纤维肉瘤、子宫内间质肉瘤，异源性可表现为软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤；3)免疫组织化学上皮成分CK，EMA阳性，间叶成份vimentin弥漫阳性。

OCS发病机制尚不明确，通常不参与遗传性癌症综合征的发生发展。但2017年Carnevali等<sup>[4]</sup>报道了2例OCS分别与致病性BRCA1突变及Lynch综合征相关。结合本例患者的临床表现及无肿瘤家族史，此次发病不考虑与遗传性癌症综合征相关。文献[5-6]报道发病年龄在23~86岁，好发于绝经后妇女。临床上多以腹胀或腹部不适为主要表现。本例以自觉腹部增大而就诊，起病较隐匿，确诊主要依据病理检查，本例患者双侧卵巢均存在肿块，因此在诊断时应仔细辨认两侧病变肿瘤成分。主要与恶性畸胎瘤进行鉴别，后者好发于儿童和青年女性，以儿童多见，镜下可见不同比例的未成熟的神经上皮或原始神经管，部分可见未成熟骨、软骨细胞，而OCS通常无生殖细胞及其他成熟的胚层组织成分。

OCS的中位生存期为8~33个月<sup>[7-9]</sup>。预后与多个因素有关，文献[7,10]显示：肉瘤成分类型是肿瘤复发和生存期的预测指标，同源性肉瘤成分的

患者相比异源性肉瘤成分的患者，有着较好的无瘤生存期及总生存期。Kunkel等<sup>[11]</sup>回顾分析47例OCS患者，发现卵巢外存在肉瘤成分是一个重要的不良预后因素。该患者结肠组织、大网膜及阑尾见纤维肉瘤肿瘤成分转移，提示其预后不良。目前OCS参考卵巢上皮恶性肿瘤的治疗原则，以手术治疗为主，术后化疗的综合治疗。通常手术治疗是全面分期后给予根治术或卵巢肿瘤减灭术，做到最大限度切除肉眼肿瘤，包括转移灶。肿瘤减灭术可以提高患者生存率<sup>[12-15]</sup>。

值得关注的是本例存在较多形态学及免疫表型提示为NED细胞的区域。迄今仅国外报道过2例OCS伴NED，其中1例是Lim等<sup>[16]</sup>报道的69岁的左附件癌肉瘤伴NED患者，通过电镜意外观察到该患者标本部分腺上皮样细胞质内见到神经内分泌颗粒，患者予手术治疗后予联合化疗1次，随访4个月无病生存。另1例为Dittus等<sup>[17]</sup>报道1位60岁OCS患者，在恶性上皮肿瘤区域见较多Syn及CgA呈强阳性的神经内分泌细胞，给予手术治疗后患者拒绝继续治疗，未随访。多个恶性肿瘤的研究<sup>[18-20]</sup>显示：伴有NED患者预后更差。那么，在癌肉瘤肿瘤组织中出现NED可能具有同样重要的临床意义。Taube等<sup>[21]</sup>通过组织芯片回顾性研究178例卵巢高级别浆液性癌，生存分析显示伴有NED(阳性细胞>20%)的患者预后更差( $P<0.001$ )，通过多元分析还指出Syn的表达是独立于年龄、FIGO分期、术后肿瘤残留的重要预后因素(HR=10.82, 95%CI: 3.10~37.71,  $P<0.001$ )。George等<sup>[22]</sup>回顾性研究47例女性生殖道癌肉瘤中有8例存在NED，通过生存曲线分析显示伴NED的患者有83.3%在9个月内死亡。这提

示伴NED的患者病情进展更快。近期Karpithiou等<sup>[23]</sup>报道1例子宫内膜浆液性癌合并卵巢神经内分泌癌, 通过基因测序方法显示卵巢神经内分泌肿瘤组织中出现与子宫浆液性癌高度一致的致病基因位点的突变。这提示神经内分泌肿瘤可能是由恶性上皮组织发展而来。目前许多研究<sup>[24-25]</sup>支持OCS是由单一上皮细胞克隆发生, 通过上皮-间质转化而形成的理论。因此, 癌肉瘤出现NED是否为该疾病上皮细胞恶性进展的一种形式, 以及伴NED的组织学类型对OCS的预后、治疗的指导意义, 都值得进一步探讨。

综上所述, 该患者的预后差, 目前患者获得肿瘤减灭术及适当的辅助化疗, 治疗8个月未见复发, 但仍需长期随访来评估患者预后情况。

## 参考文献

- Bosquet JG, Terstriep SA, Cliby WA, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(3): 419-423.
- Garg G, Shah JP, Kumar S, et al. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(5): 888-894.
- Kurman R. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
- Carnevali IW, Cimetti L, Sahnane N, et al. Two cases of carcinosarcomas of the ovary involved in hereditary cancer syndromes[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2016, 36(1): 64-70.
- 李洪君, 石素胜, 章文华. 卵巢恶性中胚叶混合瘤12例临床分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 1998(6): 460.  
LI Hongjun, SHI Susheng, ZHANG Wenhua. Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary: a clinical analysis of 12 cases[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 1998(6): 460.
- Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(1): 22-29.
- Kim HJ, Lee HM, Kim MK, et al. Prognostic assessment of sarcomatous histologic subtypes of ovarian carcinosarcoma[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(4): 350-356.
- Hellström AC, Tegerstedt G, Silfverswärd C, et al. Malignant mixed müllerian tumors of the ovary: histopathologic and clinical review of 36 cases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1999, 9(4): 312-316.
- Harris MA, Delap LM, Sengupta PS, et al. Carcinosarcoma of the ovary[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(5): 654-657.
- Barakat RR, Rubin SC, Wong G, et al. Mixed mesodermal tumor of the ovary: analysis of prognostic factors in 31 cases[J]. *Obstet Gynecol*, 1992, 80(4): 660-664.
- Kunkel J, Peng Y, Tao Y, et al. Presence of a sarcomatous component outside the ovary is an adverse prognostic factor for primary ovarian malignant mixed mesodermal/müllerian tumors: a clinicopathologic study of 47 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(6): 831-837.
- Cantrell LA, Van LL. Carcinosarcoma of the ovary a review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2009, 64(10): 673-680.
- Ozguroglu M1, Bilici A, Ilvan S, et al. Determining predominating histologic component in malignant mixed müllerian tumors: is it worth it?[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(4): 809-812.
- Mok JE, Kim YM, Jung MH, et al. Malignant mixed müllerian tumors of the ovary: experience with cytoreductive surgery and platinum-based combination chemotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 101-105.
- Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(2): 316-324.
- Lim SC, Kim DC, Suh CH, et al. Malignant mixed Müllerian tumor (homologous type) of the adnexa with neuroendocrine differentiation: a case report[J]. *J Korean Med Sci*, 1998, 13(2): 207-210.
- Dittus C, Fountzilias C, Saha D, et al. A rare case of ovarian carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation[J]. *J Community Support Oncol*, 2014, 12(2): 71-74.
- Bosman FT. Neuroendocrine cells in non-endocrine tumors: what does it mean?[J]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1997, 81: 62-72.
- Gulubova M, Vlaykova T. Chromogranin A-, serotonin-, synaptophysin- and vascular endothelial growth factor-positive endocrine cells and the prognosis of colorectal cancer: an immunohistochemical and ultrastructural study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(10): 1574-1585.
- 陈美丽, 杨觅, 陈洁宇, 等. 伴神经内分泌分化胃癌的临床病理特征及预后分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(7): 615-620.  
CHEN Meili, YANG Mi, CHEN Jieyu, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer with neuroendocrine differentiation[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2018, 23(7): 615-620.
- Taube ET, Denkert C, Pietzner K, et al. Prognostic impact of neuroendocrine differentiation in high-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(3): 333-342.
- George E, Manivel JC, Dehner LP, et al. Malignant mixed müllerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation[J]. *Hum Pathol*, 1991, 22(3): 215-223.
- Karpithiou G, Matias-Guiu X, Mobarki M, et al. Ovarian neuroendocrine carcinoma of metastatic origin: clues for diagnosis[J]. *Hum Pathol*, 2018, 85: 309-312.
- Fujii H, Yoshida M, Gong ZX, et al. Frequent genetic heterogeneity in

the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1): 114-120.

toward mesenchymal differentiation during ovarian carcinosarcoma tumorigenesis[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(2): 372-377.

25. Amant F, Vloeberghs V, Woestenborghs H, et al. Transition of epithelial

本文引用: 王金文, 杨珍玉, 黄美园, 陈栋良. 卵巢癌肉瘤伴神经内分泌分化1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 1058-1062. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.042

Cite this article as: WANG Jinwen, YANG Zhenyu, HUANG Meiyuan, CHEN Dongliang. Ovarian carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 1058-1062. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.042

## 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织