

恶性中胚叶混合瘤 6 例临床病理学特征

吴玲玲¹, 夏燕¹, 封扬¹, 胡怀远²

(1. 宿州市立医院病理科, 安徽 宿州 234000; 2. 皖北煤电集团总医院病理科, 安徽 宿州 234000)

摘要:目的 探讨卵巢、子宫体及子宫颈恶性中胚叶混合瘤(MMMT)的临床病理学特征。方法 收集 6 例 MMMT 的临床资料、影像学表现, 回顾性分析其临床病理学特征。结果 MMMT 的组织学癌为中-低分化浆液性腺癌、高-中分化子宫内膜样腺癌、低分化鳞状细胞癌及未分化癌; 肉瘤同源者为纤维肉瘤、低级别子宫内膜间质肉瘤、平滑肌肉瘤及未分化高级别多形性肉瘤, 异源性为软骨肉瘤。免疫组化: 癌表达细胞角蛋白(CK); 肉瘤表达波形蛋白(Vim)、肌动蛋白(SMA)、结蛋白(Desmin)、肌动蛋白结合蛋白(Calponin)、S-100 蛋白、CD10、CD68、CD99。结论 MMMT 属于高度侵袭性肿瘤, 诊断主要依据组织学形态并结合免疫组化染色。

关键词:恶性中胚叶混合瘤; 卵巢; 子宫; 子宫颈; 病理学特征

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.017

Malignant mullerian mixed tumor: a clinicopathological features of 6 cases

WU Lingling¹, XIA Yan¹, FENG Yang¹, HU Huaiyuan²

(1. Department of Pathology, Municipal Hospital of Suzhou, Suzhou, Anhui 234000;

2. Department of Pathology, General Hospital of Wanbei Coal Group, Suzhou, Anhui 234000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathological features of malignant mullerian mixed tumor (MMMT) in ovary, uterus, cervix. **Methods** The clinicopathological and imaging features of 6 cases diagnosed MMMT were retrospectively analyzed. **Results** MMMT epithelial components appeared in the poorly differentiated serous adenocarcinoma, high-differentiation in endometrioid adenocarcinoma, poorly-differentiated squamous cell carcinoma, undifferentiated carcinoma. Mesenchymal components appeared in fibrosarcoma, low grade endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma, undifferentiated high-level pleomorphic sarcoma and heterologous chondrosarcoma. Immunohistochemistry showed that CK expression in epithelium, and Vim, SMA, Desmin, Calponin, S-100, CD10, CD68, CD99 expression in sarcoma. **Conclusions** MMMT as a highly invasive tumor was diagnosed, according to immunohistochemistry combination with the pathological imaging characteristics.

Key words: Malignant mullerian mixed tumor; Ovary; Uterus; cervix; Pathological features

恶性中胚叶混合瘤(MMMT)属于恶性上皮和间叶成分的混合性肿瘤, 约占女性生殖系统恶性肿瘤的 2%~5%^[1], 属于高侵袭型肿瘤, 又称癌肉瘤或间变性癌。我们回顾性分析 6 例 MMMT, 结合相关文献复习, 探讨该肿瘤的临床病理学特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集宿州市立医院 2012 年 6 月—2016 年 2 月诊断 MMMT 6 例(其中 2 例为门诊会诊病例), 发病年龄 51~77 岁, 平均为 67 岁, 均为绝经后妇女。右侧卵巢 1 例, 以腹痛腹胀 2 个月, 加重 5 d 入院, 核磁共振显示盆腔巨大分叶状、不规则、不均匀信号影, 大小 90 mm × 100.5 mm × 140.5 mm, 子宫及膀胱受压、移位, 肿瘤完整切除, 临床诊断考虑为卵巢癌。子宫 4 例、子宫颈 1 例, 均以阴道不规则流血、流液入院, 其中 1 例为宫腔清宫术标本, 其余均行全子宫+双附件切除(表 1)。本研究得到了宿州市立医院医学伦理委员会批准, 病人或其近亲属均签署了知情同意书。

1.2 方法 标本固定、取材、脱水、包埋、制片、HE 染色及镜下观察。免疫组化选用一抗为细胞角蛋白(CK)、P53、波形蛋白(Vim)、肌动蛋白(SMA)、结蛋白(Desmin)、肌调节蛋白(MyoD1)、肌细胞生成素(Myogenin)、肌动蛋白结合蛋白(Calponin)、CD10、CD68、S-100 蛋白、CD99 对肿瘤的表达情况。所用标记均来自广州安必平生物技术有限公司, 阴性对照片采用 PBS 缓冲液代替一抗。免疫组化阳性结果判定: 肿瘤细胞膜、细胞质或细胞核内出现棕黄色或棕褐色颗粒。

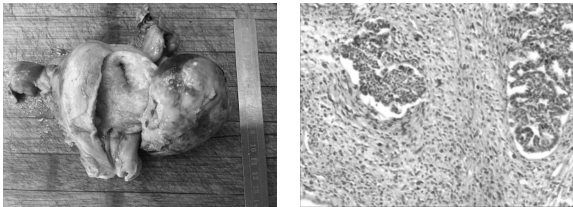
2 结果

2.1 巨检 右侧卵巢标本, 结构不清难以辨认, 肿瘤直径 16 cm, 切面囊性部分见血性液体溢出, 实性部分灰白、质地细腻、鱼肉状, 可伴坏死。3 例子宫切除标本, 分别见宫腔内实性肿物, 直径 10、7.5 和 7 cm, 切面灰白实性, 伴出血坏死(图 1), 侵及肌层。1 例子宫颈菜花样质硬肿物, 直径 3 cm, 切面灰黄, 侵及深肌层。1 例为子宫腔清宫标本, 送检血性碎

组织一堆,总径 2 cm。

2.2 镜检 发生在卵巢的恶性上皮为中-低分化浆液性腺癌(图 2);肉瘤为纤维肉瘤、未分化高级别多形性肉瘤。子宫恶性上皮为高-中分化子宫内膜样腺癌 3 例、中-低分化浆液性腺癌 1 例、未分化癌 1 例(图 3);肉瘤为纤维肉瘤 5 例、低级别子宫内膜间质肉瘤 1 例、未分化高级别多形性肉瘤 1 例、平滑肌肉瘤 2 例、软骨肉瘤 1 例。1 例子宫颈恶性上皮为低分化鳞状细胞癌;肉瘤为纤维肉瘤。恶性上皮排列成腺管样、筛状及巢团状,细胞为立方形或柱状、不规则;有的可见细胞间桥、细胞内角化珠;有的细胞质透亮,细胞核大、深染质粗,可见明显核仁及核分裂像易见。肉瘤成分分化较差,细胞增生活跃,排列致密,异型明显,并见较多瘤巨细胞及丰富的病理性核分裂像,也可见核碎裂,间质可见黏液变。1 例未见子宫肌层侵犯;1 例肿瘤组织浸润子宫肌层 <1/2;1 例肿瘤浸润肌层为 2/3;1 例肿瘤组织浸润子宫颈肌层 >2/3。3 例行盆腔淋巴结清扫,1 例淋巴结见肿瘤转移。

2.3 免疫组化标记结果 浆液性腺癌 CK7、P53 阳性,子宫内膜样腺癌 CK8、ER、PR 阳性,鳞状细胞癌 CK5/6 及 P63 阳性,未分化癌仅 CK 阳性;平滑肌肉瘤表达 SMA、Calponin、Vim,子宫内膜间质肉瘤表达 CD10、Vim,未分化高级别多形性肉瘤 Vim 阳性、部分 SMA、DES、CD68、CD99 阳性,软骨肉瘤表达 S-100 蛋白(图 4)。



注:子宫腔内见游离性肿物,7 cm×5.5 cm×5 cm,表面伴出血,切面灰红灰白,质地细腻。

图 2 中-低分化浆液性腺癌(×200)

图 1 子宫标本

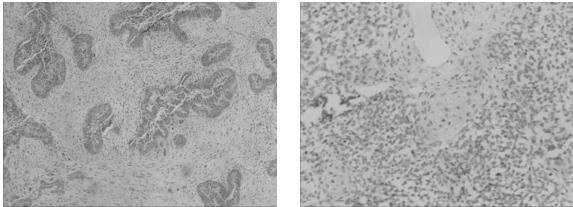


图 3 高-中分化子宫内膜样腺癌(×200)

图 4 软骨肉瘤显示 S-100 阳性(SP 法×200)

2.4 随访 6 例病人均予以随访,其中发生与卵巢病人,术后加化疗 2 年后肿瘤转移至腹壁,并复发 2 次,半年后死亡。其余 5 例病人中,1 例术后加化疗 24 个月后,肿瘤复发 1 次,半年后行随访为失访;1 例术后加化疗 6 个月,肿瘤复发伴肺部转移;子宫内膜诊刮术病例为失访;2 例术后辅助化疗至今分别 17 和 6 个月,未发现肿瘤复发和转移,目前继续随访(表 1)。

表 1 6 例病人临床资料及随访结果

年龄/岁	临床表现	肿瘤部位	影像学表现	手术方式	肿瘤浸润范围	随访
64	腹痛腹胀 2 个月,加重 5 d	右卵巢	MRI 及 CT 显示盆腔巨大分叶状、不规则、不均信号影,大小 9 mm×105 mm×145 mm	右卵巢肿瘤+子宫+双附件	肿瘤侵及双侧输卵管	术后 2 年复发 2 次,半年后死亡
75	阴道流血 7 个月,流血 2 个月	子宫	超声显示子宫腔内见低回声实质结构,大小 86 mm×77 mm×67 mm	全子宫+双附件	肿瘤位于宫腔,肌层未见肿瘤	术后 24 个月随访,复发 1 次,半年后再次随访为失访
76	阴道流血流血 20 d 余	子宫	超声显示宫腔内见混合回声结构,36 mm×31 mm×26mm	子宫内膜诊刮术	刮宫组织无法明确浸润范围	失访
51	异常阴道流血 2 个月	子宫	超声显示宫腔内见不均质回声结构,大小约 58 mm×51 mm×47 mm	广泛全子宫+双附件、盆腔淋巴结清扫	肿瘤组织侵及子宫肌层 <1/2,脉管内见肿瘤	术后 6 个月,肿瘤复发伴肺部转移
60	阴道不规则出血 3 个月	子宫	超声显示宫腔内见 29 mm×23 mm×37 mm 不均质包块,与肌层分界不清	全子宫+双附件+盆腔淋巴结清扫	肿瘤组织侵及子宫肌层 2/3	术后 17 个月,未见肿瘤复发
77	阴道不规则出血半年余,渐加重 2 个月	子宫颈	子宫内见低回声区	广泛全子宫+双附件+盆腔淋巴结清扫	肿瘤组织侵及子宫肌层 >2/3	术后 6 个月,未见肿瘤复发

3 讨论

恶性中胚叶混合瘤也称癌肉瘤,目前对 MMMT 发生病因和机制尚不清楚,有报道其发生可能来源于子宫内膜原始间质细胞^[2],属于中胚叶成分,分化增殖能力强,可以发生双向分化,即分化成癌和肉瘤,或者为癌肉瘤。也有相关报道^[3],在胚胎发育过程中,一些活跃的幼稚细胞在中肾管下降时被带到苗勒管内,出生后受到外界因素的刺激与干扰后发生肿瘤性改变。发生在子宫的 MMMT 来源苗勒管衍生物中分化组织,一方面它能够分化成上皮组织、结缔组织、平滑肌及横纹肌、软骨组织,另一方面分化成恶性的(癌与肉瘤),其中肉瘤成分起源为子宫原有的组织成分,如纤维、平滑肌及子宫内膜间质,即为同源性恶性中胚叶混合瘤,肉瘤成分为横纹肌、软骨、骨、脂肪等组织,即为异源性恶性中胚叶混合瘤。发生在卵巢的 MMMT 原因不祥,有学者认为^[4],可能起源于卵巢表面上皮及间质细胞增殖、分裂演变而来,或者于卵巢子宫内膜异位有关。个别病例也报道伴黑色素、卵黄囊分化及原始神经外胚层结构^[5]。

显微镜下肿瘤由上皮(癌性)成分和间叶(肉瘤)成分组成,呈特征性的双相表现,它们向苗勒上皮分化成腺癌,无论是子宫内膜样、乳头状浆液性、黏液性还是透明细胞性等,通常肿瘤分化较差,为高级别肿瘤。肉瘤成分在同源性肿瘤中,可以由类似纤维肉瘤或平滑肌肉瘤的梭形细胞构成,或者类似于子宫内膜间质细胞的圆形细胞构成。在异源性肿瘤中,可以演化为分化差的横纹肌、骨及软骨肉瘤等,当肿瘤细胞有横纹肌或免疫组化证实横纹肌标记阳性,才可提示有横纹肌肉瘤成分。这种肉瘤样成分并不明显,易被遗漏或误诊为腺癌,在伴有转移灶间质成分较少时,这种肉瘤样成分较典型^[6],本组研究中虽然异源成分未见横纹肌肉瘤,MyoD1 及 Myogenin 呈阴性表达,而卵巢病例术后 2 年伴腹壁种植转移,调取转移病灶切片及蜡块,并对应原发病灶,同时加做横纹肌标记,发现腹壁转移灶内肉瘤成分中显示 MyoD1 部分阳性,该结论恰好证实了以上的观点。

MMMT 在临床工作中比较少见,病人病史不典型,容易被误诊,因此我们病理学诊断工作中,需将 MMMT 与以下几种类型肿瘤做鉴别:(1)畸胎瘤:MMMT 通常为老年女性病人,镜下缺乏成熟分化的皮肤附属器、神经胶质、甲状腺等组织,与未成熟性畸胎瘤而言,MMMT 不会发生胚胎性器官样结构(如幼稚的胚胎性软骨),个别情况下,MMMT 也含

有神经外胚层成分^[5],因此,病理诊断工作中,我们应当对标本进行全面充分的取材,查找其它成熟的中胚叶成分,方可诊断该肿瘤。(2)葡萄糖状肉瘤:主要发生于儿童或青少年的宫颈或阴道内,显微镜下可见大量骨骼肌或横纹肌母细胞分布,缺乏癌性成分。(3)低分化子宫内膜样腺癌:上皮细胞呈实性片状生长,可以形成梭形细胞样结构,呈“假肉瘤”样改变,甚至也可以出现分化成熟的骨、软骨、脂肪等结构,但免疫组化标记 CK、EMA 阳性、不表达间叶标记。(4)腺肉瘤:是由良性上皮和恶性间叶成分混合组成,有时与乳腺叶状肿瘤非常类似,表面被覆子宫内膜上皮。间叶成分主要是内膜间质,具有肉瘤样特征,分布在腺体周围较密集,多数腺肉瘤的间叶成分为同源性,少数病例中可以出现异源性成分。

MMMT 多见于绝经后妇女,临床常表现为异常阴道出血、排液或块状物排出,伴有下腹坠胀,体检可扪及下腹包块,部分在行阴道镜检查时,会发现子宫腔息肉样物脱出,并存在大量坏死组织。卵巢 MMMT 肿瘤标记物 CA125、CA199 可升高。有研究发现^[7-8],MMMT 转移与上皮细胞有关,可能与癌中微血管密度成分高于肉瘤样成分有关;MMMT 浸润与肉瘤样细胞更具有侵蚀性行为有关。仅伴有同源间质成分的 MMMT 其预后要比伴有异源成分者好,治疗时应当选择广泛全子宫+双侧附件+盆腔淋巴结清扫术,并行放化疗,但常出现盆腔扩散、淋巴管和血管侵犯及远处器官转移。若肿瘤侵犯子宫壁至浆膜层,预后较差;若仅局限于子宫肌层的内 1/2,病人预后较好^[9]。因此病理医师应当对子宫标本进行全面取材。本组研究中,除 1 例为宫腔清宫术标本,其余 5 例行手术扩大切除,并辅助治疗,但肿瘤对放化疗的反应通常较差,常经血道转移,肺和腹腔最常见的复发部位^[10],该组 1 例子宫经手术切除,半年后发现肺部多发转移灶。

参考文献

- [1] HOMAEI SHANDIZ F, KADKHODAYAN S, HSANZADE MOFRAD M, et al. Prolonged survival of a patient with pelvic recurrence of ovarian malignant mixed mullerian tumor after chemoradiotherapy [J]. Iran Red Crescent Med J, 2014, 16(9): e14919.
- [2] CHUNG YC, WW HJ. Clinical experience of sutureless closed hemorrhoidectomy with ligaSure [J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(1): 87-92.
- [3] CHIU SY, TWU NF, LAI CH, et al. Primary malignant mixed mullerian tumor of the ovary [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2010, 49(1): 87-90.