

引用本文:黄勇杰,曾思红,黄彩燕,等.卵巢交界性子宫内膜样肿瘤4例临床病理观察[J].安徽医药,2022,26(4):801-804.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.036.



◇临床医学◇

卵巢交界性子宫内膜样肿瘤4例临床病理观察

黄勇杰^{1a},曾思红^{1b},黄彩燕²,周艳^{1a},罗枫^{1a}

作者单位:¹清远市人民医院,^a病理科,^b血液透析中心,广东 清远 511500;

²清远市妇幼保健院中医科,广东 清远 511500

摘要: **目的** 深入了解卵巢交界性子宫内膜样肿瘤(EBT)的临床病理特点、鉴别诊断、治疗和预后。**方法** 对清远市人民医院病理科2012年1月至2019年9月诊断的4例卵巢EBT的临床资料、组织学形态、免疫组化特点及预后进行分析总结,并复习相关文献。**结果** 4例因不规则阴道出血、下腹胀痛或发现盆腔占位入院,均行子宫及双附件切除术,其中3例行盆腔淋巴结清扫。镜下见排列紊乱、拥挤的子宫内膜样腺体,上皮细胞具有轻度或中度不典型性,部分区域上皮呈复层,腺体间见丰富的纤维间质;1例伴有子宫内膜样囊肿,腺体伴桑葚样鳞状化生;1例见上皮内癌及间质微浸润,且对侧卵巢及宫腔均见低级别子宫内膜样癌,术后多次化疗。肿瘤细胞角蛋白(CK)、角蛋白7(CK7)、糖类抗原(CA125)、雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)均(+),波形蛋白(Vimentin)部分(+),蛋白质53(P53)约5%~10%(+),增殖指数(Ki-67)约5%~25%(+),Wilms肿瘤蛋白1(WT-1)(-)。随访至今(7个月至7.5年),4个病例均处于无瘤生存状态,暂无复发转移迹象。**结论** 卵巢交界性子宫内膜样肿瘤少见,可与子宫内膜异位症或子宫内膜样癌并存,以手术治疗为主,预后良好。

关键词: 卵巢肿瘤; 角蛋白9; 抗原,肿瘤相关,碳水化合物; 受体,雌激素; 肿瘤蛋白质类; 交界性子宫内膜样肿瘤; 预后

Clinicopathological observation of 4 cases of ovarian borderline endometrioid tumor

HUANG Yongjie^{1a}, ZENG Sihong^{1b}, HUANG Caiyan², ZHOU Yan^{1a}, LUO Feng^{1a}

Author Affiliations:^{1a}Department of Pathology, ^{1b}Hemodialysis Center, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan,

Guangdong 511500, China;²Department of Traditional Chinese Medicine, QingYuan Maternal and Child Health Hospital, QingYuan, Guangdong 511500, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathological features, differential diagnosis, treatment and prognosis of ovarian endometrioid borderline tumor (EBT). **Methods** The clinical data, histological morphology, immunohistochemical characteristics and prognosis of 4 cases of ovarian EBT diagnosed in the Department of Pathology, Qingyuan People's Hospital from January 2012 to September 2019 were analyzed and summarized, and the relevant literature was reviewed. **Results** 4 cases were admitted to hospital because of irregular vaginal bleeding, abdominal distention or pelvic space occupying. All patients underwent hysterectomy and bilateral adnexectomy, 3 cases of them underwent pelvic lymph node dissection. Microscopically, there were disordered and crowded endometrioid glands. The epithelial cells were mildly or moderately atypical. The epithelium of some areas was stratified, and there was abundant fibrous stroma between the glands. One case was accompanied by endometrioid cyst, and the glands with mulberry-like squamous metaplasia; one case was seen with intraepithelial carcinoma and interstitial microinvasion, and the other side of ovary and uterine cavity were seen with low-grade endometrial carcinoma, and after operation, multiple chemotherapy was performed. Tumor cells were positive for Cytokeratin (CK), Cytokeratin 7 (CK7), Carbohydrate antigen 125 (CA125), estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), partially positive for Vimentin, protein 53 (P53, about 5% ~ 10%), and negative for Wilms tumor 1 (WT-1). Ki-67 index was about 5%~25%. Follow-up up to date (ranging from 7 months to 7.5 years), all the 4 cases were in tumor-free survival state, with no signs of recurrence or metastasis. **Conclusion** Ovarian endometrioid borderline tumors are rare and can coexist with endometriosis or endomet-rioid carcinoma. Surgery is the main treatment and the prognosis is good.

Key words: Ovarian neoplasms; Keratin-9; Antigens, tumor-associated, carbohydrate; Receptors, estrogen; Neoplasm proteins; Endometrioid borderline tumor; Prognosis

卵巢上皮性肿瘤分为良性、交界性及恶性三类。其中交界性肿瘤分为浆液性、黏液性、子宫内膜样肿瘤、透明细胞肿瘤、浆-黏液性肿瘤及Brenner

肿瘤等。卵巢交界性子宫内膜样肿瘤(endometrioid borderline ovarian tumour, EBT)少见,发病率在交界性肿瘤中处于第3位,约占卵巢所有上皮性肿瘤的

0.2%^[1]。生物学行为介于良性的子宫内膜样囊肿或子宫内膜样囊腺瘤与恶性的子宫内膜样癌之间。本研究通过对4例EBT的回顾性分析,并复习相关文献,借此加深认识,避免误诊及过度治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 清远市人民医院2012年1月至2019年9月诊断EBT共4例。4例病人因不规则阴道出血、下腹胀痛或发现盆腔占位入院。年龄范围37~75岁。其中3例为单侧(均为右侧)卵巢发病,1例双侧卵巢(左侧为EBT)及宫腔均见肿物。血清学检查提示CA125均升高,约35.9~1 832 U/mL(正常范围0~35 U/mL)。4个病例均行子宫及双附件切除术,其中3例行盆腔淋巴结清扫,术后标本均送病理科检查。见表1。

1.2 方法 标本均用10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,行常规HE染色,切片厚度约3 μm。免疫组化染色采用EnVision两步法。免疫组化一抗角蛋白(CK)、角蛋白7(CK7)、糖类抗原(CA125)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、波形蛋白(Vimentin)、蛋白质53(P53)、Wilms肿瘤蛋白1(WT-1)等均为北京中杉金桥生物技术有限公司产品,增殖指数(Ki-67)为罗氏公司产品。上述抗体均为即用型抗体,并设阴性和阳性对照。

1.3 结果分析 免疫组化阳性判定原则:根据各一抗抗体的着色位置不同,分别以胞质、胞膜或胞核出现棕黄色颗粒判断为阳性,否则为阴性。

2 结果

2.1 巨检 4例肿瘤长径范围为7.5~13.0 cm,囊性或囊实性,囊内可含灰褐色液体,实性区灰白、灰黄或者灰褐色,质中。

2.2 镜检 低倍镜下均可见丰富的纤维性间质,其内可见增生的子宫内膜样腺体,排列紊乱且拥挤,部分腺体背靠背,部分呈筛状结构,上皮细胞轻度或中度不典型性,部分区域腺上皮复层化。其中例1部分区域腺上皮呈小簇状或微乳头状增生。例2

可见多灶上皮重度不典型,局部区域腺体融合呈筛状结构,浸润间质,但范围尚不足5 mm,另见子宫内膜样腺纤维瘤区域;对侧卵巢及子宫宫腔均见低级别子宫内膜样癌。例3并发同侧卵巢子宫内膜样囊肿,腺体内见桑葚样鳞状化生灶,另见盆壁子宫内膜异位病灶。4个病例均切除子宫,其中例1合并子宫内膜单纯性增生症,例2合并子宫内膜样癌(无肌层浸润),例3合并子宫内膜息肉。例1、例2、例3送检盆腔淋巴结均未见肿瘤或癌转移。见表1,图1。

2.3 免疫组织化学 交界性肿瘤区域CK、CK7、ER、PR、CA125均(+),Vimentin部分(+),Ki-67约5%~25%(+);P53约5%~10%(+),WT-1(-)。

2.4 病理诊断及随访 4例随访时间范围为7个月至7.5年不等,其中例2因合并对侧卵巢及宫腔低级别子宫内膜样癌,故术后多次辅助化疗。目前4个病例均无复发转移迹象。见表1。

3 讨论

EBT或非典型增殖性子宫内膜样肿瘤(APET)不同于子宫内膜样癌,它通常缺乏破坏性的间质浸润和/或融合性生长的腺体。既往曾使用过低度恶性潜能的子宫内膜样肿瘤等术语^[1],借此区别于高分化的子宫内膜样癌,但目前已不推荐使用。临床上EBT少见,近五年国内外文献报道不多^[2-3],多发生于中老年妇女,年龄范围为42~62岁,但年轻未生育妇女亦可发病。临床症状常无特异性,大多表现为盆腔包块,亦可表现为阴道或子宫出血、腹部坠胀或腹痛等。但需注意的是,出血作为主诉症状可能比卵巢其他类型的交界性肿瘤出现的概率更大,这可能是常合并有子宫内膜病变的缘故^[4]。大多数肿瘤单侧卵巢发病,但仍有4%左右的病例双侧同时发病。EBT通常发生并局限于卵巢内,亦有发生于睾丸或输卵管系膜等^[5-6]。

形态学上,EBT包括腺纤维瘤样型和囊内生长期两个类型^[7],前者镜下可见大量增生的子宫内膜样腺体分布于丰富的纤维间质中,呈腺纤维瘤样结构,腺体显著增生时出现拥挤、背靠背等结构,但不呈现

表1 卵巢交界性子宫内膜样肿瘤(EBT)4例临床资料

编号	年龄/岁	肿块长径/cm	CA125/(U/mL)	病侧病理诊断	子宫及对侧卵巢情况	术式	随访
1	47	13.0	1 000	右卵巢EBT	子宫内膜单纯性增生症;左卵巢未见肿瘤	子宫双附件切除+盆腔淋巴结清扫	术后7.5年,无复发转移迹象
2	37	10.0	1 832	左卵巢子宫内膜样腺纤维瘤,部分区域呈EBT伴上皮内癌,间质微浸润(约4 mm)	右侧卵巢及宫腔低级别子宫内膜样癌	子宫双附件切除+盆腔淋巴结清扫	术后2.5年,无复发转移迹象
3	41	7.5	144.1	右卵巢子宫内膜样囊肿,部分区域呈EBT伴鳞状(桑葚样)化生	内膜息肉;盆壁子宫内膜异位;左卵巢未见肿瘤	子宫双附件切除+盆腔淋巴结清扫	术后2年,无复发转移迹象
4	75	12.0	35.9	右卵巢EBT	增生期样内膜;左卵巢未见肿瘤	子宫双附件切除	术后7月,无复发转移迹象

注:CA125正常范围为0~35 U/mL。

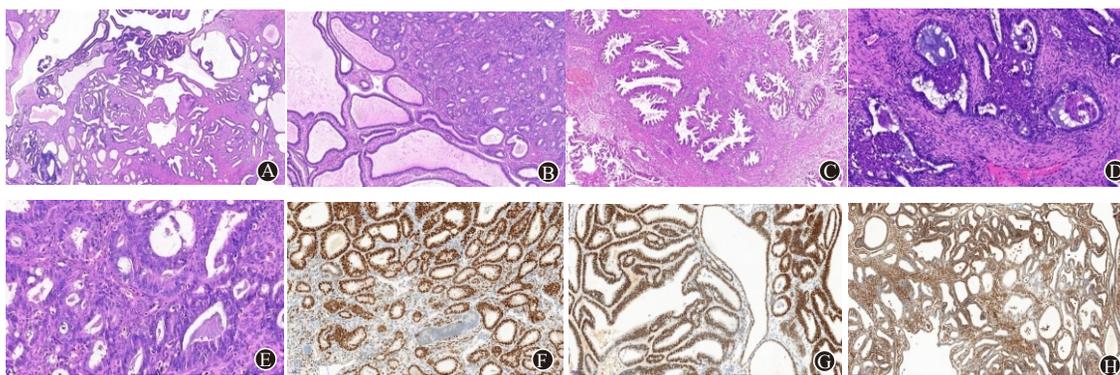


图1 EBT的组织病理形态及免疫组织化学:A为肿瘤内见丰富的纤维间质及增生的子宫内膜样腺体,腺体排列紊乱、拥挤,细胞具轻度或中度不典型性(HE×50);B为可见密集(右上)或稀疏(左下)区域(HE×100);C为部分区域腺上皮呈小簇状或微乳头状增生(例1,HE×100);D为腺体伴鳞状(桑葚样)化生(例3,HE×200);E为局灶区域腺体融合、成筛状结构,腺上皮细胞核大、圆形,可见核仁,呈上皮内癌变,并浸润间质,范围约4mm(例2,HE×400);F、G为腺上皮细胞PR、ER(+)(HE×200),H为肿瘤细胞Vimentin部分(+)(HE×100)

破坏性生长模式,腺上皮细胞具有轻度或者中度不典型性;后者腺上皮则呈绒毛状管状腺瘤样结构表现,可见宽大的纤维血管轴心,细胞复层化、层次不一^[8]。小部分病例上皮细胞可出现如核大而圆、核浆比明显增高、核分裂像易见等重度不典型增生的特点时,此时宜诊断为EBT伴上皮内癌。部分病例出现腺体融合或者筛状结构,但病灶限于5 mm以内,应诊断为EBT伴间质微浸润;若病灶5 mm以上,宜诊断为子宫内膜样癌。临床上,64%的病例可伴发卵巢子宫内膜样囊肿或者其他部位的子宫内膜异位症,39%的病例可伴有子宫内膜增生和(或)子宫内膜癌。增生的腺体内鳞状(桑葚样)化生常见,有时占据腺体面积大部分而呈现出实性结构,此时应与浸润性病灶鉴别,可借助于CK5/6、P63等免疫标志。免疫组化上,增殖的腺体CK、CK7、ER、PR及CA125均阳性,Vimentin表达不定,P53少数表达,WT-1阴性,增殖指数Ki-67不高(约5%~10%)。

EBT常并存卵巢子宫内膜异位症、子宫内膜样囊肿和子宫内膜样腺纤维瘤等^[1,9]。同样的情况亦可出现于低级别子宫内膜样癌中。本研究报道的4个病例中,有1例以子宫内膜样囊肿为主要背景,局部区域出现EBT;1例见子宫内膜样腺纤维瘤,部分区域见EBT伴上皮内癌,局部伴间质微浸润,且伴发对侧卵巢及子宫的低级别子宫内膜样癌。因此卵巢子宫内膜样肿瘤的发生发展过程中,可能存在“子宫内膜异位症伴上皮增生或子宫内膜样囊肿→不典型增生或交界性子宫内膜样肿瘤→高分化子宫内膜样癌”的转变过程^[10]。前者是后者的前驱病变,这一观点在基因水平上得到一定程度的证实。目前对子宫内膜样癌的基因研究报道较多,发现约16%~38%病例中, β -catenin介导的Wnt信号途径失调;14%~21%存在肿瘤抑制基因PTEN的失活突

变;20%出现PI3K信号激活、PIK3CA活化突变;30%发生ARID1A失活突变;13%~20%存在微卫星不稳定性,常伴有hMLH1或hMSH2的表达缺失。KRAS和BRAF的活化突变亦有报道。另外,P53突变同样见于超过60%的子宫内膜样癌中,但通常为高级别肿瘤。在对子宫内膜样癌及其相邻的形态正常的子宫内膜样囊肿上皮的研究中,均检测到ARID1A突变和PIK3CA突变以及PTEN杂合性缺失,提示这些基因改变在肿瘤发生中发挥重要作用。关于EBT基因改变的研究报道甚少,这与其发病率低有密切关系。Nakamura等^[11]对2例EBT进行分析报道,其中一例为腺纤维瘤样型,可观察到PTEN和ARID1A突变。另一例与子宫内膜异位症相关,未发现ARID1A突变,而PI3K/AKT信号通路仅在EBT区域被激活;但尽管如此,在交界性肿瘤及无上皮不典型增生的子宫内膜异位区域中均发现PTEN突变。从这一结果可猜测,PTEN突变可能是EBT肿瘤发生的早期事件,而其他基因的突变则在激活PI3K/AKT信号并诱导EBT向浸润性癌的发展过程中起必需作用。

鉴别诊断上,EBT需要与良性或恶性的上皮性肿瘤鉴别。(1)子宫内膜样囊肿:2014年WHO将其归类为肿瘤,呈囊性,表现为间质上方内衬覆子宫内膜样上皮,细胞通常异型性不明显;吞噬含铁血黄素的巨噬细胞、假黄瘤细胞和纤维化具有特征性。但EBT亦可伴有子宫内膜异位囊肿,因此需对送检标本进行充分观察与取材,排除局灶区域存在的交界性肿瘤病灶。(2)子宫内膜样囊腺瘤、腺纤维瘤和浆液性腺纤维瘤:大体形态与腺纤维瘤样型EBT相似,镜下见子宫内膜样腺体或浆液性腺体分布于丰富的纤维间质中,内衬单层立方或柱状上皮,上皮细胞无异型性,且不见核分裂和坏死。(3)

子宫内膜样癌、浆液性癌:肿瘤实性或囊实性,切面多彩状。腺上皮细胞明显异型,且乳头分支多,周围有破坏性的间质反应,通常易见核分裂像和坏死。当异型增生的腺体出现大于5 mm的破坏性生长范围时,则应诊断为浸润癌,不宜诊断EBT伴间质微浸润。(4)癌肉瘤:又称恶性苗勒混合瘤。是一种由高度恶性的上皮成分和间叶成分组成的双相性肿瘤。上皮成分以高级别浆液性癌居多,间质梭形细胞肉瘤成分不特异,可呈纤维肉瘤改变,或出现横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、骨肉瘤或软骨肉瘤等异源性成分。(5)胃癌或肠癌种植转移:通常有临床病史,且种植转移灶并不局限于卵巢,镜下见破坏性浸润性生长的上皮成分,细胞异型性大。

治疗上,主要以手术切除肿瘤为主,手术范围视年龄、生育要求及分期而定;对于单纯的EBT,术后临床分期基本为FIGO 1期^[12],极少出现复发转移等恶性生物学行为,预后良好^[13-14]。Uzan等^[4]报道和复习文献128例,绝大部分EBT病人(包括含有上皮内癌或间质微浸润的病例)均处于无病生存状态,仅1例无疾病证据下死亡,1例出现不寻常复发。截至目前为止,尚无影响病人生存期的独立因素报道。Zhang等^[15]在EBT的单因素分析中,发现年龄、绝经状态、CA125水平(临界值140 U/mL)、肿瘤大小等可能是影响病人无进展生存的重要因素。此外,是否并发子宫内膜异位症亦是预后因素之一^[16]。既往文献评估EBT病人的子宫内膜病变^[16-19],发现常伴发子宫内膜息肉、增生或不典型增生、癌等。本研究4例中有1例合并子宫内膜单纯性增生症,1例合并子宫内膜息肉,1例合并子宫内膜样癌。因此,若无生育要求,应同时行子宫切除术;有生育要求时,亦应行刮宫术,了解子宫内膜情况,指导进一步处理。对于是否行淋巴结清扫,目前仍存在较大的争议。多数学者认为临床早期阶段不推荐清扫淋巴结。本组例1和例3均无生育要求,由于肿瘤体积均较大、术前CA125升高较明显,权衡利弊后清扫盆腔淋巴结。术后2例病人,目前无瘤生存状态。

总之,卵巢EBT术后生存期较长,远期仍有一定的复发率,因而应加强随访观察,及时发现复发灶并治疗,提高存活率。

参考文献

[1] ROBERT JK, MARIA LUISA CARCANGIU, SIMMON HERINGTONC, et al. WHO classification of tumour of female reproductive organs[M]. Lyon, France: IARC Press, 2014: 15-39.
[2] 潘育, 周东华, 曾宪峰, 等. 卵巢交界性子宫内膜样肿瘤5例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(8): 902-904.

[3] NAKAGAWA E, ABIKO K, KIDO A, et al. Four cases of endometrioid borderline ovarian tumour: case reports and literature review[J]. BJR Case Rep, 2018, 4(1): 20170062. DOI: 10.1259/bjrcr.20170062.
[4] UZAN C, BERRETTA R, ROLLA M, et al. Management and prognosis of endometrioid borderline tumors of the ovary[J]. Surgical Oncology, 2012, 21(3): 178-184.
[5] OBLIERS A, HINZ R, ERBERSDOBLER A. Endometrioid borderline tumor of the testis. A rare cause of cystic neoplasia[J]. Pathologie, 2014, 35(5): 504-507.
[6] 邹亦庐, 郑秀, 王密. 输卵管系膜浆液性囊腺瘤合并交界性子宫内膜样肿瘤一例报告[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(19): 1519-1520.
[7] 陈友权, 魏清, 张玉荣, 等. 卵巢交界性肿瘤12例临床病理分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(23): 133-136, 封3.
[8] KIM KR, LEE HI, LEE SK, et al. Is stromal microinvasion in primary mucinous ovarian tumors with "Mucin Granuloma" true invasion?[J]. Am J Surg Pathology, 2007, 31(4): 546-554.
[9] FADAREOLUWOLE, PARKASHVINITA. Pathology of endometriosis and clear cell carcinoma of the ovary[J]. Surgical Pathology, 2019(12): 529-564.
[10] SEIDMAN J D. Prognostic importance of atypic and hyperplasia in endometriosis[J]. Int J Gynecol Pathol, 1996, 15(1): 1-9.
[11] NAKAMURA K, NAKAYAMA K, ISHIKAWA M, et al. Genetic analysis and phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway status in ovarian endometrioid borderline tumor samples[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 189-194.
[12] SEMCZUK A, GOGACZ M, SEMCZUK-SIKORA A, et al. The putative role of TP53 alterations and P53 expression in borderline ovarian tumors - correlation with clinicopathological features and prognosis: a mini-review[J]. J Cancer, 2017, 8(14): 2684-2691.
[13] 肖冰冰, 王英, 张晓明, 等. 卵巢内异症囊肿合并卵巢交界性子宫内膜样肿瘤一例报告及文献复习[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(6): 462-463.
[14] SNYDER R R, NORRIS H J, TAVASSOLI F. Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary[J]. American J Surg Pathology, 1988, 12(9): 661-671.
[15] ZHANG W, JIA S, XIANG Y, et al. Comparative study of endometrioid borderline ovarian tumor with and without endometriosis[J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 67.
[16] ORAL E, AYDIN O, KUMBAK BA, et al. Concomitant endometriosis in malignant and borderline ovarian tumours[J]. J Obstet Gynaecol, 2018, 38(8): 1104-1109.
[17] MATIAS-GUIU X, STEWART CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia[J]. Pathology, 2018, 50(2): 190-204.
[18] BELL KA, KURMAN RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(11): 1465-1479.
[19] ROTH LM, EMERSON RE, ULBRIGHT TM. Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(9): 1253-1259.

(收稿日期: 2020-01-08, 修回日期: 2020-01-22)