

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.017

9 例卵巢恶性中胚叶混合瘤临床病理特点、鉴别诊断及预后分析

谭莫伟¹, 张乐星²

(1. 重庆市万州区第一人民医院病理科 404000; 2. 重庆三峡医药高等专科学校 404000)

[摘要] **目的** 探讨卵巢恶性中胚叶混合瘤(MMMT)临床病理特点、鉴别诊断及临床治疗和预后。**方法** 回顾性分析重庆市万州区第一人民医院 1985 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 9 例 MMMT 患者临床病理资料,行常规石蜡切片 HE 染色、特殊染色和免疫组织化学染色。**结果** B 超检查结果显示 8 例患者为一侧卵巢肿块,1 例患者为双侧卵巢肿块。组织学检查,上皮成分为子宫内膜样腺癌 5 例,透明细胞癌 3 例,黏液腺癌 1 例;间叶成分细胞呈梭形或不规则形,编织状或束状排列,或杂乱无章,其中 4 例可见骨肉瘤成分,2 例可见骨肉瘤成分;9 例患者腺上皮细胞角蛋白(CK)检测均为阳性+,间质成分波形蛋白(vimentin)检测均为+;其中有 3 例雌激素受体(ER)检测为+,2 例孕激素受体(PR)检测为+,2 例结蛋白(desmin)+;1 例高度糖基化的 i 型跨膜糖蛋白(CD34)检测为+。**结论** 组织学形态是 MMMT 诊断的主要依据,同时 B 超和 CA125 联合检查,能够使其临床诊断的准确率得到有效提高。

[关键词] 卵巢;混合瘤,中胚层;病理过程**[中图分类号]** R730**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)18-2496-03**The analysis of clinical features, differential diagnosis and prognosis of 9 cases with ovarian malignant mixed mesodermal tumor**Tan Mowei¹, Zhang Lexing²

(1. Department of Pathology Wanzhou First People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 404000, China;

2. Three Gorges Medical College of Chongqing City, Chongqing 404000 China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical pathologic features of ovarian malignant mesoderm mixed tumor (malignant mixed mesodermal tumor of uterus, MMMT), and its differential diagnosis, clinical treatment and prognosis. **Methods** A retrospective analysis of the clinicopathological data of 9 patients with MMMT in our hospital from January 1985 to December 1985 was performed, and the clinicopathological data included routine paraffin section of HE staining and special staining and immunohistochemical study. **Results** Results showed that 8 cases were examined by ultrasound with side ovarian tumor, 1 case of patients with bilateral ovarian tumors. Histological examination showed that there was 5 cases of endometrial carcinoma in epithelial components, 3 cases in clear cell carcinoma, 1 case in mucous adenocarcinoma. Composition of mesenchymal cells were fusiform or irregular shape, weaving or beam pattern, or chaotic, which 4 cases showed chondrosarcoma, 2 cases showed bone sarcoma component and glandular epithelial cell keratin and stromal elements vimentin (Cytokeratin, CK) of 9 cases were +, and estrogen receptor (estrogen receptor, ER) detection of 3 cases were +, Progesterone receptor (PR) detection of 2 cases were +, protein (desmin) of 2 cases were +; highly glycosylation type I transmembrane glycoprotein (CD34) of 1 case was +. **Conclusion** Histological appearance is the main detection methods of ovarian malignant germ layer in the diagnosis of mixed tumor, and B ultrasonic and CA125 inspection at the same time can efficiently improve the accuracy of clinical diagnosis.

[Key words] ovary; mixed tumor, mesodermal; pathological processes

卵巢恶性中胚叶混合瘤(malignant mixed mesodermal tumor of uterus, MMMT)又称卵巢恶性苗勒管混合瘤、卵巢癌肉瘤,为一种具有极高恶性程度的卵巢肿瘤^[1]。该病临床较为罕见,仅占卵巢恶性肿瘤的 1%~2%^[2]。MMMT 不仅具有恶性上皮性成分,同时具有间质恶性成分,对放射治疗敏感性较差。现对重庆市万州区第一人民医院收治的 9 例 MMMT 患者临床病理特点进行分析,以期为临床诊断治疗提供更为有利的证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析重庆市万州区第一人民医院 1985 年 1 月至 2013 年 12 月期间收治的 9 例卵巢 MMMT 患者临床病理资料,年龄 43~76 岁,平均(59.83±10.06)岁;所有患者均属于绝经妇女,从绝经至发病 2~17 年,平均(9.5±

3.1)年;9 例患者均无放疗史、家庭肿瘤史。EIGO^[3]分期:Ⅰ期 1 例,Ⅱ期 3 例,Ⅲ期 3 例,Ⅳ期 2 例。手术后患者存活时间 6~16 个月。9 例患者临床资料见表 1。

1.2 方法 采用 10% 中性甲醛对本标进行固定,常规脱水、石蜡包埋、切片,HE 染色,光镜观察。并采用 Envision 二步法进行免疫组织化学染色。细胞角蛋白(CK)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、波形蛋白(vimentin)、结蛋白(desmin)和高度糖基化的 i 型跨膜糖蛋白(CD34)Envision 即用型试剂均由福州迈新生物技术开发有限公司生产。

1.3 结果判定 阳性判定标准为肿瘤细胞质或细胞核内存在棕黄色颗粒。

表 1 9 例患者临床资料

序号	年龄(岁)	主要临床症 7 状	肿瘤直径(cm)	分期	治疗	存活时间(个月)
1	43	左侧卵巢肿块伴腹痛	5.0	I a	手术+CAP	16
2	44	右侧卵巢肿块伴腹部不适	5.5	II b	手术+CAP	16
3	65	左侧卵巢肿块伴腹部不适	4.2	III c	手术+CAP	10
4	58	左侧卵巢肿块伴腹痛	4.8	IV c	手术	7
5	62	右侧卵巢肿块伴腹痛	6.5	IV b	手术+CAP	8
6	60	右侧卵巢肿块伴腹部不适	7.2	III b	手术+CAP	10
7	61	左右两侧卵巢肿块伴腹部腹痛	5.8	III c	手术+CAP	8
8	57	左侧卵巢肿块伴腹痛	6.3	I c	手术+CAP	14
9	76	右侧卵巢肿块伴腹痛	7.1	IV c	手术	6

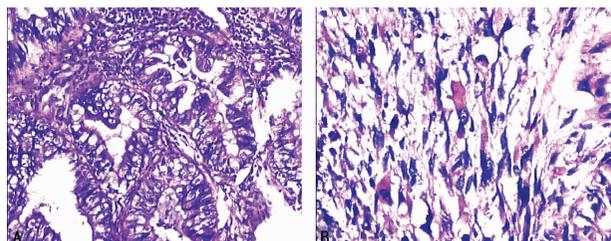
2 结 果

2.1 临床资料 该 9 例 MMMT 患者临床症状均表现为腹部包块,同时伴有腹部不适及腹痛。经 B 超检查结果显示其中 8 例患者为一侧卵巢肿块,另外有 1 例患者为双侧卵巢肿块。4 例患者糖类抗原(CA125)检测大于 75 μmol/mL,5 例患者 CA125 检测小于 75 μmol/mL。

2.2 病理检查

2.2.1 巨检 8 例一侧卵巢存在肿瘤的患者中,发生于左侧的有 5 例,右侧有 3 例;另外 1 例患者为双侧卵巢同时存在肿瘤。肿瘤形状为圆形或卵圆形,有不完整包膜;直径 4.2~7.6 cm,平均(5.96±1.05)cm。多数肿瘤切面为灰褐色或灰红色,质软、脆,有的质地细嫩呈鱼肉状。2 例可见软骨或骨样组织。1 例有囊性变,囊内充满血性液体。

2.2.2 镜检 组织学图像较为复杂,恶性上皮成分和间叶成分混合分布。上皮成分中子宫内膜样腺癌 5 例,透明细胞癌 3 例,黏液腺癌 1 例,见图 1A。癌组织呈实性片团状或乳头状、腺管状。细胞呈不规则形或方形、柱状,细胞核大而深染,核仁明显,易见核分裂象。肿瘤的间叶成分,细胞呈梭形或不规则形,大小不一,边界不清,分布不均匀,且易见核分裂象,编织状或束状排列,或杂乱无章。部分间叶组织分化较好,类似子宫内膜样间质、胚胎性黏液样细胞、横纹肌细胞、平滑肌细胞等,也可见少量软骨、骨样组织,软骨肉瘤,横纹肌肉瘤,见图 1B。本组病例中,可见软骨肉瘤成分的有 6 例,可见骨肉瘤成分的有 2 例,可见血管肉瘤成分的有 1 例。

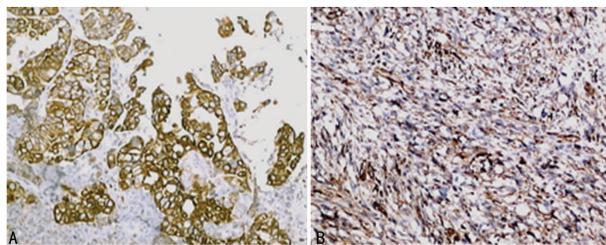


A:腺癌成分;B:横纹肌肉瘤成分。

图 1 卵巢 MMMT 组织病理学照片图(HE×200)

2.2.3 特殊染色及免疫组织化学 嗜银纤维染色可见网状纤维包绕上皮性癌巢周围,而肉瘤样区域则包绕瘤细胞,过碘酸雪夫(PAS)染色显示腺体含中性黏液,Mallory 磷钨酸苏木精(PTAH)染色部分间叶成分显示横纹。本研究中,9 例患者上皮成分 CK 检测均为阳性(+),见图 2A,间质成分 vimentin 检

测均为+,见图 2B;其中有 3 例上皮成分 ER 检测为+,2 例上皮成分 PR 检测为+;2 例 desmin +,1 例 CD34 检测为+。上皮及间叶成分 p53 +,软骨成分 S-100 +。



A:CK8(+);B:vimentin(+).

图 2 CK8 和 vimentin 蛋白表达情况(免疫组织化学×200)

2.3 治疗 本组所有患者均采用手术治疗,行双侧附件+全子宫切除 4 例,双侧附件+全子宫切除+盆腔淋巴结清扫的患者 5 例,行淋巴结清扫者均发现淋巴结肿瘤转移,其转移性肿瘤成分多数为癌,少数伴有少量肉瘤成分。术后采用环磷酰胺、阿霉素及顺铂(CAP 方案)进行全身化疗的患者 7 例,另外 2 例患者放弃术后治疗。所有患者均予以随访,平均存活时间为 9.3 个月,其中,手术+化疗组患者存活时间为 8 个月 2 例,10 个月 2 例,14 个月 1 例,16 个月 2 例;单纯手术治疗的,存活时间为 6 个月 1 例,7 个月 1 例。直接死因,1 例患者因感冒引起多器官衰竭死亡,其余患者因肿瘤转移导致死亡。

3 讨 论

MMMT 属于一种含有上皮和间叶两种成分的高度恶性肿瘤,常发生于子宫,发生于卵巢的 MMMT 极为少见,仅占卵巢恶性肿瘤的 1%~2%。有学者认为,恶性细胞主要是来源于生殖脊内苗勒结节,但在胚胎发生过程中,其最终来源于中胚层[4]。

目前,对于 MMMT 的起源存在着较多争论,其中有 3 种较为公认的学说[5]:(1)联合学说:认为一种具有多潜能分化的细胞是该肿瘤的起源,当这种细胞受到外界刺激时,会向肿瘤发生转化,同时能够向上皮和间叶两个方向进行转化;(2)碰撞学说:认为该肿瘤分别起源于 2 种或 2 种以上干细胞,并且能够同时向癌细胞和肉瘤细胞发生分化,这一学说的证据是在部分病例中能够看到上皮和间叶成分二者之间存在明显分界;(3)转化学说:这一理论其实属于联合学说的一种变形,认为 MMMT 是通过一种肿瘤细胞转化为另一种肿瘤细胞,同时这种转化过程是由癌转化为肉瘤[6]。

关于该肿瘤的分期,美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2011 版卵巢癌临床实践指南中指出,大部分病理学家认为 MMT 属于分化差的卵巢上皮性癌^[7]。因此,MMT 分期也可采用原发性腹膜癌和卵巢上皮性癌分期系统。

在对 MMT 进行诊断过程中,应当采用临床与病理结合的方式进行。肿瘤在绝经后老年女性最为多发,临床主要表现为腹痛、腹胀、阴道出血、腹部包块,给予其 B 超和 CA125 联合检查,能够使卵巢肿瘤临床诊断的准确率得到有效提高。病理组织学检查,光镜能够看见上皮和间叶两种成分,上皮成分通常为腺样结构,可类似于子宫内膜,也可是非子宫内膜样,如透明细胞型、浆液性,甚至鳞状细胞癌。上皮成分常呈巢团状、条索状分布。间叶成分是子宫内膜间质肉瘤、平滑肌肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤等^[8],各种肉瘤成分可混合存在。本研究中,癌性成分大部分为子宫内膜腺癌或透明细胞癌及浆液腺癌,肉瘤性成分大部分为梭形细胞,异源性分化表现为横纹肌肉瘤、软骨肉瘤及骨肉瘤。与国内研究报道一致。

在病理诊断中,应当加强 MMT 与未成熟畸胎瘤之间的鉴别诊断,其鉴别关键点主要为查找是否含有以不成熟成分为特点的三胚层分化证据,后者除中胚层外,还有内胚层和外胚层成分,且肿瘤中总会存在着一定数量的良性胚胎性成分^[9]。MMT 相比未成熟畸胎瘤而言,其仅为简单的多种恶性上皮和间叶成分二者的混合,并不会向三胚层分化,不会发生未成熟的胚胎性器官样结构改变^[10]。MMT 上皮成分不是肠、胃型等胚胎性上皮,一般是分化较低的浆液性腺癌、子宫内膜样癌或腺鳞癌;间叶成分不是幼稚软骨等胚胎性间叶组织,一般是软骨肉瘤、平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤,不会看见胚胎性软骨分化为成熟软骨的各种中间形态^[11],同时,最为重要的是不会见未成熟畸胎瘤的神经管等胚胎性神经外胚叶分化。此外,在临床实践中,应当全面充分对卵巢的标本进行取材^[12],由此方可对肿瘤全貌尽览,避免因取材不够充分,未查见苗勒管上皮成分,仅表现为单一的肉瘤成分而造成误诊为卵巢肉瘤。MMT 还应与卵巢腺肉瘤鉴别,因为前者为高度恶性,后者为低度恶性,二者预后有很大不同。在组织学上,腺肉瘤由良性的上皮成分和恶性的间叶成分组成。腺肉瘤的上皮成分最常见的是子宫内膜样上皮,也可为宫颈管或输卵管型上皮,被覆于囊腔内或裂隙内,常伴有鳞化或黏液化生。MMT 恶性程度很高,其临床过程一般是进展性的,预后很差,大多数患者会在短期内死亡,平均存活期仅为 11~12 个月。有研究表明^[13],不含软骨成分的患者,其生存期明显短于含有软骨成分的患者。70% 患者会在 1 年内发生死亡。预后与病理类型、CA125 水平、临床分期、手术方式以及术后残留肿瘤大小等存在着明确关系。若同源性、早期及 CA125 检测小于或等于 75 μmol/mL、残留肿瘤小于或等于 1 cm,则预后较好。目前,临床对 MMT 治疗的有效手段仍然是手术治疗,术后同时给予辅助化疗,大部分化疗采用含铂类药物联合化疗。有学者证明,采用手术配合放、化疗能够使患者的生存时间得到延长^[14]。本组病例中,经化学治疗的患者,2 例患者存活时间为 8 个月,2 例患者存活时间为 10 个月,1 例患者存活时间为 14 个月,2 例患者存活时间为 16 个月;未经化疗的患者中,1 例患

者存活时间为 6 个月,1 例患者存活时间为 7 个月。表面上看,手术配合化疗能够使患者的生存时间得到延长,但仔细分析,未化疗者存活时间较短与患者分期较高也有明显的关系。由于本组病例较少,未能进行统计分析。

综上所述,组织学形态是 MMT 诊断的主要依据,同时 B 超和 CA125 联合检查,能够使其临床诊断的准确率得到有效提高,但临床需要注意与未成熟畸胎瘤等肿瘤的鉴别诊断。

参考文献

- [1] Zorzou MP, Markaki S, Rodolakis A, et al. Clinicopathological features of ovarian carcinosarcomas: a single institution experience[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(1): 136-142.
- [2] Lee SH, Kim J, Kim JH, et al. Malignant mixed müllerian tumor of the cervix including components of a rhabdomyosarcoma: case report and literature review [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(4): 462-466.
- [3] Bashour BN, Rancer K, Rance CP. Malignant mixed müllerian tumor(MMT) of the cervix following cyclophosphamide therapy for nephritic syndrome [J]. *J Pediatr*, 1973, 82(2): 292-293
- [4] Cantrell LA, Van Le L. carcinosarcoma of the ovary a review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2009, 64(10): 673-680.
- [5] Chiu SY, Twu NF, Lai CH, et al. Primary malignant mixed müllerian tumor of the ovary [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2010, 49(1): 87-90.
- [6] Goldman NA, De LM, Jones JG, et al. Malignant mixed müllerian tumor of the uterus in a patient taking raloxifene [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(5 Pt 2): 1278-1280.
- [7] 吕国庆. 卵巢恶性中胚叶混合瘤临床病理观察 [J]. *中外健康文摘*, 2012, 9(1): 221-223.
- [9] 陆怡, 吴红阳, 彭万仁, 等. 子宫多发性恶性中胚叶混合瘤 1 例报道并文 [J]. *罕少疾病杂志*, 2011, 18(1): 40-43.
- [10] 张立华, 李帅, 刘剑羽. 子宫恶性中胚叶混合瘤的 MRI 表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(2): 139-142.
- [11] Gupta N, Dudding N, Smith JH. Eight cases of malignant mixed Müllerian tumor (carcinosarcoma) of the uterus: findings in SurePath? cervical cytology [J]. *Diagn Cytopathol*, 2014, 42(2): 165-169.
- [12] Chao KC, Wang PH, Chang CC, et al. Establishment and characterization of a cell line, MT-213-VGH, isolated from a mixed müllerian tumor of the uterus [J]. *Acta Cytol*, 2001, 45(5): 683-690.
- [13] 王海霞, 赵俊红, 解其贵, 等. 17 例子宫恶性中胚叶混合瘤临床病理特征及 PRA、PKB 蛋白表达及其意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(10): 740-743.
- [14] 朱丽丽, 周颖, 朱敏, 等. 卵巢恶性苗勒氏管混合瘤 1 例 [J]. *大连医科大学学报*, 2013, 35(5): 506-508.