

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.039

卵巢囊性颗粒细胞瘤的临床病理学特征、诊断及鉴别诊断 *

宁佩芳 陈立群 刘 君 孟 晓 李 墨 张 勇[△]

(辽宁省肿瘤医院病理科 辽宁 沈阳 110042)

摘要 目的:探讨卵巢囊性颗粒细胞瘤的临床病理学特征、诊断和鉴别诊断要点。**方法:**复习 1 例卵巢囊性颗粒细胞瘤患者的临床资料、肿物的大体以及镜下病理组织学特征、免疫组化染色特征。**结果:**患者左侧单房囊性颗粒细胞瘤,大小为 14.6 cm× 18.9 cm× 9.8 cm,囊壁厚薄不均一;镜下可见内壁由颗粒细胞组成,细胞层数不一,可见典型的 Call-Exner 小体;免疫组化染色可见 α-inhibin, Vimentin, CD99 均阳性。**结论:**卵巢囊性颗粒细胞瘤可依据镜下发现不典型增生的颗粒细胞、典型的 Call-Exner 小体和核沟等特征性的组织形态学作出诊断。

关键词:卵巢;囊性颗粒细胞瘤;病理诊断

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-152-03

Clinicopathologic Features, Diagnosis and Differential Diagnosis of Ovarian Cystic Granulosa Cell Tumor*

NING Pei-fang, CHEN Li-qun, LIU Jun, MENG Xiao, LI Mo, ZHANG Yong[△]

(The pathology department, Liaoning province tumor hospital, Shenyang, Liaoning, 110042, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinicopathologic features, diagnosis and differential diagnosis of ovarian cystic granulosa cell tumor. **Methods:** The clinical data of one case of ovarian cystic granulosa cell tumor were reviewed. And the gross and histological features of the tumor were studied. **Results:** The patient had a left-sided unilocular cystic granulosa cell tumor, with the size of 14.6 cm× 18.9 cm× 9.8 cm and uneven thickness of capsule wall. Under the microscope, the wall was consisted of granule cell, and the cell layer was visible. The typical Call-Exner bodies were also found under the microscope. Immunohistochemical staining results indicated that the alpha - inhibin, vimentin and CD99 were positive. **Conclusion:** The cystic granule cell tumor of the ovary could be diagnosed on the base of the histological characteristics like microscopic finding of atypical proliferation of granulosa cells, typical Call-Exner bodies and nuclear grooves.

Key words: Ovary; Cystic granulosa cell tumor; Pathological diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-152-03

前言

卵巢颗粒细胞瘤(granulosa cell tumor, GCT)是由单纯的颗粒细胞组成或者在纤维卵泡膜样间质背景下形成的一种低度恶性的卵巢性索-间质肿瘤,可分为幼年型和成人型两种亚型,临床上较少见。多数卵巢 GCT 表现为实性或者实性伴囊性变,少见的可表现为单房性或多房性的囊肿,称囊性 GCT。本文复习于本院就诊且确诊为卵巢囊性 GCT 的患者 1 例,通过对肿物的大体观察、镜下病理特征、免疫学特征、患者临床表现等方面总结其临床病理学特征、诊断以及鉴别诊断要点。

1 资料与方法

1.1 病史回顾

1.1.1 一般状况 患者女性,35 岁。近 2 个月自觉下腹部肿胀,且触及下腹部包块为主诉,于 2015 年 4 月来我院就诊。患者自述长期月经不规律,量极少,偶有下腹部胀痛感。专科查体见下腹部膨隆,左下腹触及约 15 cm× 20 cm 的肿物。妇科彩超检查于左附件区发现囊性肿块,大小约 15 cm× 20 cm× 11 cm,边界清晰,表面光滑,与周围组织无粘连;子宫后方见游离液体,周边无丰富的血流信号。

1.1.2 手术治疗 对患者行左侧附件切除术,并进行淋巴结取样,包括髂总淋巴结、髂外淋巴结、髂内淋巴结、闭孔淋巴结四组,同时对各组中肿大的淋巴结进行病理活检。术后对患者进行随访一年,妇科常规检查以及妇科彩超均未见异常。

1.2 研究方法

对手术切除的左侧附件肿物标本进行检查。首先对肿物进

* 基金项目:辽宁省科技攻关项目(2012225016)

作者简介:宁佩芳(1976-),女,博士,副主任医师,研究方向:胃肠道肿瘤、淋巴瘤,E-mail:woydyz@163.com,电话:024-84316802

△ 通讯作者:张勇(1972-),男,博士,副教授,研究方向:肺癌的分子标记物的研究,E-mail:arine@126.com,电话:024-85316152

(收稿日期:2016-06-30 接受日期:2016-07-10)

行大体标本的观察。再次,对肿物进行病理学检查:标本用4%中性甲醛进行固定,石蜡包埋,4 μm 切片,HE 染色。同时,采用 EvVison 法进行免疫组化染色标记,一抗 CK、CK7、CK20、CD99、Vimentin、Fli-1、S-100、CgA、Syn、PGP 9.5、p53、Ki-67、EMA、 α -inhibin 等,均采购自中杉金桥生物技术公司和 Dako 公司。

2 结果

2.1 大体观察

见单房囊性肿物1个,大小14.6 cm $\times$ 18.9 cm $\times$ 9.8 cm,单房内容物流出后,见肿物内壁较光滑,呈暗红色、灰白色,囊壁呈粗颗粒状,部分肿物呈明显水肿状态,囊壁厚薄不均,厚度为0.2~1.3 cm。肿物上附一同手术切除的左侧输卵管,管长9.1 cm,直径0.5 cm。

2.2 光镜下观察

肿物囊壁的上皮结构不均一:部分囊壁上被覆几层至十几层不等的复层的颗粒细胞,部分囊壁未见被覆上皮细胞,呈现出为囊状结构,部分囊壁可见成片的颗粒瘤细胞。其中瘤细胞呈圆形或类圆形,部分包浆透亮(图1),部分可见核沟,瘤细胞围绕着小圆腔呈花环状放射排列,形成 Call-Exner 小体(图2)。

2.3 免疫组化与病理诊断

瘤细胞肿瘤细胞 α -inhibin(+)(图3),CD99(+)(图4),CK(+),CK7(-),CK20(-),EMA(-),S-100(-),Vimentin(+),p53(+),Ki-67(+).

病理诊断:卵巢囊性颗粒细胞瘤。

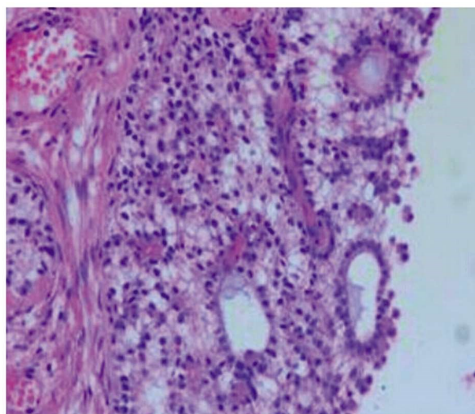


图1 卵巢囊性颗粒细胞瘤

Fig. 1 Cystic ovarian granule cell tumor

低倍镜下,HE 染色。可见大量颗粒细胞,包浆透亮。

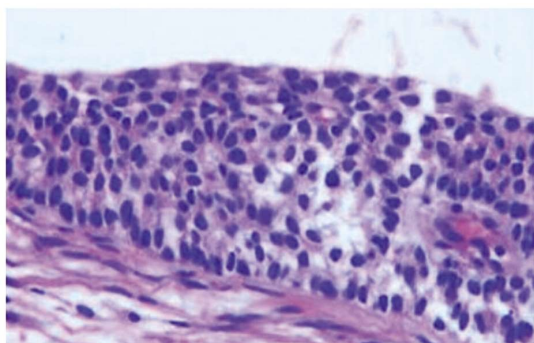


图2 卵巢囊性颗粒细胞瘤

Fig. 2 Cystic ovarian granulosa cell tumor

可见复层颗粒细胞,典型 Call-Exner 小体。

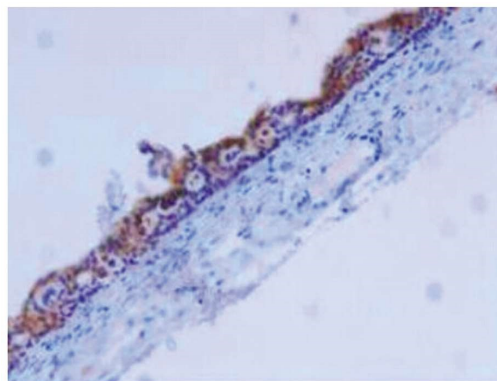


图3 卵巢囊性颗粒细胞瘤

Fig. 3 Cystic ovarian granulosa cell tumor

En Vision 法。可见 α -inhibin (+)。

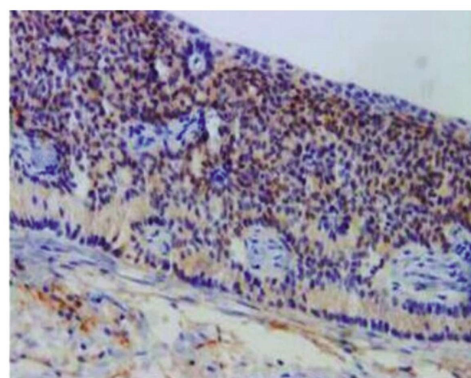


图4 卵巢囊性颗粒细胞瘤

Fig. 4 Ovarian cystic granulosa cell tumor

En Vision 法,可见 CD99(+).

3 讨论

3.1 临床表现

卵巢囊性 GCT 是一种较罕见的卵巢恶性肿瘤,大多数患者属于临床 I 期。据国外文献的报道,其仅占有卵巢恶性肿瘤的 2.0%~5.0%^[1],占有卵巢肿瘤的 1.5%~3.0%^[2]。国内的文献也多为单一病例的报道^[3-5]。其发病的年龄为 6~60 岁,平均年龄 34 岁,一般为单侧发病,双侧发病暂未见报道。多数囊性 GCT 为有内分泌功能的肿瘤,多为雌激素性,少数为雄激素性,也有部分肿瘤没有激素活性。雌激素性的囊性 GCT 中,青春期前患者可表现为假性性早熟,出现子宫内膜增生、子宫出血等症状;生育期妇女可表现为月经不调,月经量少,子宫内膜增生等;绝经后妇女则可表现为阴道不规则出血。本病例中,患者长期月经不调,虽未以其为主诉就诊,但亦是其肿瘤导致的内分泌紊乱的表现。随着肿瘤的生长膨大,患者可出现肿物的占位症状,专科检查可触及下腹部的肿块,影像学检查如彩超、CT、MAR 可见盆部肿块。患者可表现为腹痛、腹胀、下肢水肿、腹水^[6,7]等症状,甚至出现肛门坠胀感、里急后重等消化道症状;也可压迫肺组织,出现呼吸困难、端坐呼吸等症状。晚期患者可为恶液质,出现恶性贫血、机体状况极为虚弱,最终可导致患者死亡。本病例中的患者即是由于瘤体的长大占位,出现下腹部肿胀感,并且能自行触及下腹部肿块以就诊。

3.2 大体特点

卵巢囊性 GCT 的大小不等,直径为 6~68 cm,平均直径达 25 cm,多见多房性,单房性肿瘤较少见;囊内可见大量的囊内液,囊内液可为浆液性透明清亮的液体到血色或棕黄则的液体。肿瘤的切面光滑,质地中等。囊壁通常较薄,内壁光滑,呈灰白色或暗红色,偶见出血;囊外壁可为颗粒状或凹凸不平状,部分囊壁可出现水肿带。本病例中,肿瘤为少见的单房性,囊内液体多大约 650 mL,为淡黄色的清亮液体,无异味,囊内壁光滑,呈暗红色和灰白色,囊壁厚薄不均一,厚度为 0.2~1.3 cm,外壁呈颗粒状,肿瘤整体质地较柔软。

3.3 镜下特点

囊壁的上皮结构不均一,有的囊壁上被覆几层至十几层不等的复层的颗粒细胞,有的囊壁未见被覆上皮细胞,呈现出为显微囊状结构,有的囊壁可见成片的颗粒瘤细胞。部分患者的标本中能找到典型的具有诊断意义的 Call-Exner 小体,为团索排列的瘤细胞围绕小圆腔形成的花环状的放射状排列的瘤细胞团。镜下瘤细胞体积小,呈圆形或类圆形或不规则形状,形状单一一致,边界不清;胞浆稀少,部分胞质淡染或透亮;核大深染,部分细胞核可出现核沟或核折叠,呈现"咖啡豆"样外观。黄素化时,瘤细胞胞浆中可呈丰富的嗜酸性或空泡状,瘤细胞核变圆,可不见明显核沟。本病例的病理标本中也出现了囊壁上皮结构不均一的现象,找到了典型的 Call-Exner 小体,其组织学形态和众多文献报道的一致,但瘤细胞未见明显的黄素化。

3.3 免疫组化特点

卵巢囊性 GCT 和普通型 GCT 在免疫组化生具有相似的表达。瘤细胞恒定表达 α -inhibin, Vimentin, CD99 和滤泡调节蛋白^[8]。瘤细胞 α -inhibin, Vimentin, CD99, CK, calretinin, S-100 和 SMA 免疫反应呈阳性,而 CK7 和 EMA 免疫反应呈阴性。其中, α -inhibin 诊断 GCT 最常用的抗体,但敏感性和特异性不高,可能存在假阴性或假阳性的结果,给免疫组化的诊断上带来困难,需要结合 Vimentin 和 CD99 的阳性结果才有诊断价值和应用意义^[9]。所以建议临床上 α -inhibin, Vimentin, CD99 联合应用于 GCT 的免疫组化染色。

3.4 鉴别诊断

3.4.1 滤泡囊肿 囊性 GCT 最容易引起误诊的病变是滤泡囊肿。囊性 GCT 在术后标本中找到典型的 Call-Exner 小体容易与其他病变相区别。但在穿刺细胞学上,诊断则较为困难。在卵巢囊性肿物中穿刺抽取囊内液进行细胞学的检查中,虽然 Call-Exner 小体较少出现,但一旦出现也可以作为诊断的依据,其颗粒细胞常呈聚集状态,形成花环状或显微囊状。而滤泡囊肿一般内层被覆颗粒细胞且颗粒细胞层数较少,外层为卵泡膜细胞层,分布均一,少见或无细胞的异质性,无 Call-Exner 小体的出现。

3.4.2 卵泡膜细胞瘤 卵泡膜细胞瘤也同样是卵巢性索间质细胞肿瘤的一种,其绝大多数为良性且预后良好,可见于任何年龄但多见于绝经后的妇女^[10],青春期前发病极其罕见。不同于囊性 GCT,囊性 GCT 分为幼年型和成年型,幼年型可见于青春期前,且有假性早熟等相关的内分泌症状。且卵巢膜细胞瘤的多有内分泌功能^[11,12],其分泌雌激素量比 GCT 要大,患

者雌激素紊乱的症状相对更严重。CT 上可见卵泡膜细胞瘤密度更为均一,边缘光滑^[13]。临床上的鉴别诊断的确证依据依然是以病理诊断为基础,卵巢囊性 GCT 可在病理标本上找到 Call-Exner 小体即可诊断。

3.4.3 孤立性黄素化卵泡囊肿 卵巢单房性囊性 GCT 与产后或妊娠时所发的孤立性黄素化卵泡囊肿不易区分。其中,后者的病理标本可见多层或单层的均匀一致的黄素化细胞,核大深染,且肿物不具有内分泌性,患者无内分泌紊乱的症状^[14-16]。而单房囊性 GCT 的黄素化细胞多不均匀,且肿物具有内分泌性,镜下找到 Call-Exner 小体即可作为诊断依据。

3.4.4 卵巢颗粒细胞非肿瘤性增生 可由于颗粒细胞的增生而产生和 GCT 相似的内分泌症状,镜下可见小团状弥漫分布的颗粒细胞,与成人型 GCT 相似。但其颗粒细胞多不具有异性性,多为均匀一致增生的颗粒细胞。

3.4.5 类癌 镜下可见成片生长的成岛状或条索状的颗粒细胞群,且同样可出现内分泌紊乱症状,与囊性 GCT 容易混淆。但类癌细胞具有亲银性或嗜银性,细胞边界清晰,包浆有嗜酸性颗粒,核呈类圆形,没有 GCT 特征性的"咖啡豆"样核。类癌的免疫组化染色可出现神经内分泌标志物如 Syn、CgA, NSE 等阳性,而囊性 GCT 则表现为阴性。

3.5 治疗

卵巢囊性 GCT 多为低度恶性肿瘤,大多数患者属于临床 I 期,罕有淋巴结转移,可有局部侵犯、转移和复发等恶性表现^[17]。临床上都以手术治疗为主。对于早期患者,可行全面分期手术治疗,而复发患者可行全面分期手术并进行盆腔以及腹主动脉旁淋巴结清扫。复发为 GCT 的特征之一,近期内的复发常常为恶性程度高且核异型性以及核分裂较明显者,远期复发则为常见于恶性程度低且核异型性和核分裂较低者。

参考文献(References)

- [1] Kavuri S, Kulkarni R, Reid-Nicholson M. Granulosa cell tumor of the ovary: cytologic findings[J]. Acta Cytol, 2010, 54: 551-559
- [2] Murkey B, Nadkarni T, Bhalariao S, et al. Delayed menopause due to granulosa cell tumor of the ovary [J]. J Midlife Health, 2011, 2: 86-89
- [3] Wang Gong-wei, Dan-hua Shen, Xie Jun-ling, et al. Cystic ovarian granulosa cell tumor clinical pathological observation [J]. Chinese journal of obstetrics and gynecology clinical, 2009, 10(6): 436-438
- [4] Li Qiumei, Yu Shijia, Wang Xinlu, et al. Ovarian granulosa cell tumor imaging findings and clinical pathologic contrast analysis [J]. China medical imaging technology, 2010, 26(7): 1328-1330
- [5] Zou Yu-jian, Zheng Xiao-lin, Li Jian-peng. Relationship of MRI and CT Characteristic Manifestations to Pathology in Ovarian Granulosa Cell Tumor[J]. Chinese journal of CT and MRI, 2015, (7): 87-91
- [6] Anandpara KM, Aswani Y, Thakkar H, et al. Juvenile Granulosa Cell Tumour of the Ovary with Unilocular Pure Cystic Presentation: A Case Report and Review of Literature [J]. Pol J Radiol, 2016, 81: 120-124
- [7] Ashnagar A, Alavi S, Nilipour Y, et al. Massive ascites as the only sign of ovarian juvenile granulosa cell tumor in an adolescent: a case report and a review of the literature [J]. Case Rep Oncol Med, 2013: 386725

(下转第 151 页)

- colorectal cancer produces better short-term outcomes with similar survival outcomes in elderly patients compared to open surgery[J]. Cancer Med, 2016 Feb 29
- [10] Nakao T, Shimada M, Yoshikawa K, et al. Propensity score-matched study of laparoscopic and open surgery for colorectal cancer in rural hospitals[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016 Feb 19
- [11] Zhou XC, Su M, Hu KQ, et al. CT pelvimetry and clinicopathological parameters in evaluation of the technical difficulties in performing open rectal surgery for mid-low rectal cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 31-38
- [12] Zhao D, Li Y, Wang S, Huang Z. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of 3-year follow-up outcomes[J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31(4): 805-811
- [13] Bhama AR, Wafa AM, Ferraro J, Collins SD, et al. Comparison of Risk Factors for Unplanned Conversion from Laparoscopic and Robotic to Open Colorectal Surgery Using the Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC) Database[J]. J Gastrointest Surg, 2016 Feb 3
- [14] Malehi AS, Rahim F. Prognostic classification index in Iranian colorectal cancer patients: Survival tree analysis [J]. South Asian J Cancer, 2016, 5(1): 23-26
- [15] Suraweera N, Mouradov D, Li S, et al. Relative telomere lengths in tumor and normal mucosa are related to disease progression and chromosome instability profiles in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2016 Apr 26
- [16] Clouston HW, Shaker H, Duff S, et al. PO-09 - Incidence of pre-operative and post-operative deep vein thrombosis in colorectal cancer surgery. Interim results of a prospective clinical study [J]. Thromb Res, 2016, 140 (Suppl 1): S179-180
- [17] Parodi A, De Ceglie A, De Luca L. Endoscopic stenting as bridge-to-surgery (BTS) in left-sided obstructing colorectal cancer: Experience with conformable stents [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, S2210-7401(16)30047-X
- [18] Foster JD, Miskovic D, Allison AS, et al. Application of objective clinical human reliability analysis (OCHRA) in assessment of technical performance in laparoscopic rectal cancer surgery [J]. Tech Colo-proctol, 2016, 6
- [19] Kawashima K, Kato K, Tomabechi M. Clinical evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT using point spread function reconstruction for nodal staging of colorectal cancer [J]. Br J Radio, 2016, 5
- [20] Adelaide Murray AC, Pasam R, Estrada D, et al. Risk of Surgical Site Infection Varies Based on Location of Disease and Segment of Colorectal Resection for Cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(6): 493-500

(上接第 154 页)

- [8] Ying-nan Wang, GuYi-qun, Wang Ai-chun. Cystic ovarian granulosa cell tumor pathological observation [J]. Journal of clinical diagnostic pathology journal, 2013, 20(8): 466-468, 473
- [9] Sierra-Avenida JA, García-Pino R, Pérez-García GE. A twelve-years-old girl with multiloculated gynandroblastoma CD99 negative: case report[J]. Arch Argent Pediatr, 2014, 112(4): e142-6
- [10] Li X, Zhang W, Zhu G, et al. Imaging features and pathologic characteristics of ovarian thecoma [J]. J Comput Assist Tomogr, 2012, 36: 46-53
- [11] Kim C-Y, Choi J-W, Lee J Y, et al. Intracranial growing teratoma syndrome: Clinical characteristics and treatment strategy [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2011, 101(1): 109-115
- [12] Zhou Shang-jun, Huang Zhao-hui, Wang Xian-yu et al. Ovarian granulosa cell tumor of the clinical, pathologic and CT performance [J]. Journal of oncology, 2014, 20(1): 78-80
- [13] Gershon R, Aviel Ronen S, Korach J, et al. FOXL2 C402G mutation detection using MALDI-TOF-MS in DNA extracted from Israeli granulosa cell tumors.[J]. Gynecologic Oncology: An International Journal, 2011, 122(3): 580-584
- [14] Jue Wang, Syed A, Jaffar Kazmi. Teratoma with Malignant Transformation: A Case Report with Pathological, Cytogenetic, and Immunohistochemistry Analysis [J]. Sarcoma, 2011, 2011 (RegularIssue.): 450743-450747
- [15] Yu Shuiping, Zhou Xueling, Hou Binzong, et al. Metastasis of the liver with a granulosa cell tumor of the ovary: A case report [J]. Oncology letters, 2015, 9(2): 816-818
- [16] Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary [J]. Gynecologic Oncology: An International Journal, 2014, 132(1): 28-32
- [17] Akahane Kazuhisa, Kato Kazuo, Ogiso Seiji, et al. Malignant granular cell tumor of the breast: case report and literature review[J]. Breast cancer: the journal of the Japanese Breast Cancer Society, 2015, 22(3): 317-323