

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.008

卵巢 sertoli-leydig 细胞瘤(SLCTs)伴网状结构及异源性成分的 临床病理学分析*

宋美玥 石 岩 姜 磊 陈 璐 李 娟 焦宇飞[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究卵巢 sertoli-leydig 细胞瘤(SLCTs)伴网状结构及异源性成分的病理学差异,为病理诊断及临床治疗提供依据。**方法:**收集哈医大二院 2010 年 1 月-2019 年 1 月手术切除的病例,病理诊断为 SLCTs 伴网状结构及异源性成分的病例共 4 例,观察这 4 例肿瘤的临床病理学特征。**结果:**对纳入研究的 4 例伴网状结构及异源性成分的卵巢 SLCTs 患者的研究结果显示:1).肿瘤均发生于单侧卵巢。2).患者年龄较年轻,平均年龄 21.7 岁。3).按照恶性肿瘤的病理分级:无高分化病例,中-低分化 SLCTs 3 例,低分化 SLCT 1 例。4).免疫组化结果显示:α-inhibin、Calretinin、MelanA、CK、Vimentin(+),细胞质着色,EMA、CD10、CD99 部分(+),细胞膜着色,ER、PR、WT-1 部分(+),细胞核着色,且四例肿瘤 α-inhibin 均呈阳性。5).2 例患者术前,睾酮水平平均升高,其中一例也伴有肿瘤标志物 CA125 升高,并于术后均下降至正常。6).术后对其中两例患者采用 B E P (博来霉素+依托泊苷+顺铂)进行联合化疗 3 个疗程。对这 4 例患者术后随访 3~36 个月,有一例复发。**结论:**伴网状结构及异源性成分的卵巢 SLCTs 十分罕见,对肿瘤的及时正确病理诊断对临床治疗、术后指导具有重要意义。

关键词:网状结构;异源性成分;Sertoli-Leydig 细胞瘤;临床病理

中图分类号:R-33;R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)18-3439-04

Clinicopathological Analysis of Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumor(SLCTs) with Reticular Structure and Heterogenous Components*

SONG Mei-yue, SHI Yan, JIANG Lei, CHEN Lu, LI Juan, JIAO Yu-fei[△]

(The second hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To study the pathological difference of ovarian SLCTs with reticular structure and heterogenous components, and to provide help for pathological diagnosis and clinical treatment. **Methods:** a total of 4 cases with SLCTs reticular structure and heterogenous components were collected from the second hospital of Harbin Medical University from January 2010 to January 2019. The clinicopathological characteristics of these 4 cases were observed. **Results:** 1. All occurred in unilateral ovary. 2. The average age of the patients was 21.7 years old. 3. According to the pathological classification of malignant tumors, there are no highly differentiated cases, 3 moderately to poorly differentiated SLCTs and 1 poorly differentiated SLCT. 4. Immunohistochemical results showed that α-inhibin, vimentin, calretinin, CK, Melanin cytoplasm (+), CD10, CD99, EMA cell membrane (+), WT-1, ER, PR, Ki-67 cell nucleus (+), and α-inhibin was positive in four tumors. 5. The level of testosterone was increased in two patients before operation, and CA125 was also increased in one of them, and decreased to normal after operation. 6. NO.Four patient was treated with BEP (bleomycin + etoposide + cisplatin) combined with chemotherapy for three courses. The 4 patients were followed up for 3 to 36 months, and one case recurred. **Conclusion:** Ovarian SLCTs with reticular structure and heterogenous components are very rare. The correct pathological diagnosis of the tumor plays an important role in the clinical guidance of postoperative treatment. The factors of poor prognosis of this kind of tumor may be related to age and no endocrine performance.

Key words: Reticular structure; Heterogenous component; Sertoli-Leydig cell tumor; Clinicopathology

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R737.31 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)18-3439-04

前言

卵巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor, SLCTs)是一种罕见的卵巢性索-间质肿瘤,由形态学上由类似于男性 Sertoli 细胞和 Leydig 细胞的细胞按照不同比例混合而

成,占原发性卵巢肿瘤的 0.5%^[1,2]。Meyer 提出这样的观点:这类肿瘤的起源是:在胚胎发育过程中,从卵巢髓质接近卵巢门处的原始辜丸样结构中保留下来的向男性分化的细胞,并对齐应用 PCR 技术检测杂合性丢失时发现,肿瘤性成分是 Sertoli-Leydig 细胞,而 Leydig 细胞则呈多克隆性增生^[3]。1/3 患者可出

* 基金项目:黑龙江省卫生计生委科研项目(2017-084)

作者简介:宋美玥(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:病理学,E-mail: 15114658755@163.com

△ 通讯作者:焦宇飞(1962-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:病理学,E-mail: yufei_jiao@126.com,电话:15004691062

(收稿日期:2020-03-06 接受日期:2020-03-30)

现男性化,表现为声嘶、多毛症、闭经、乳腺萎缩及阴蒂肥大。其余患者可出现高雄激素的表现,如月经量增多及女性假性早熟。约有 1/2 患者无内分泌表现,临床无特异性表现^[4]。由于其细胞成分和组织学结构较为复杂,且肿瘤类型特殊,以往的国内外文献对此类肿瘤的镜下形态描述很少。并且该肿瘤罕见并有多重临床表现及组织病理学多样,其免疫组化常表现不特异,因此在冰冻诊断及石蜡切片中的确诊常会对病理及临床医师造成困扰。而伴有网状结构及异源性成分的 SLCTs 更为罕见。而此类肿瘤多发生于年轻患者,一旦误诊即有可能引起严重后果。可见正确的病理诊断对此类肿瘤至关重要。在此,我们报告 4 例病例,病理诊断为 SLCTs 伴网状结构及异源性成分,分析其临床病理特征及其在临床治疗过程中遇到的问题、以及预后的特点,从而提高对此类肿瘤的认识,减少误诊及漏诊,为病理工作者积累经验。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集哈尔滨医科大学附属第二医院 2010 年 1 月至 2019 年 1 月妇科手术切除的卵巢肿瘤,病理诊断为伴网状结构及异源性成分 SLCTs 共 4 例,病理诊断由两位资深病理医师完成。肿瘤诊断标准依据 2014 版 WHO 女性生殖系统肿瘤。回顾性分析患者的年龄、肿瘤的大小与性质,肿瘤病理学类型及病理学分级、临床症状及体征、实验室检查、手术方式、术后辅助治疗及电话随访结果等。

1.2 方法

回顾性分析这 4 例伴网状结构及异源性成分 SLCTs 患者的冰冻切片、石蜡切片及免疫组化切片。哈尔滨医科大学附属第二医院所有病理标本采用 4%中性甲醛固定,常规石蜡包埋,切片厚度为 4 μm ,HE 染色并进行光镜观察。免疫组化采用 EnVision 两步法,高压高温抗原修复,选取免疫标记抗体包括: α -inhibin、Calretinin、MelanA、CK、Vimentin、EMA、CD10、CD99、ER、PR、WT-1 分别购自福州迈新生物技术有限公司及罗氏诊断公司,染色步骤按相关说明书进行。

2 结果

2.1 年龄特点

本次研究中这 4 例患者年龄分别为 7、15、28、37 岁,平均年龄为 21.7 岁。大多数伴网状结构及异源性成分的卵巢 SLCTs 患者较年轻,与 Meyer 提出的观点一致。

2.2 肿物大小与大体表现

本次研究这 4 例肿瘤的体积分别为 5×3×3 cm、4×4×3 cm、10×7×4 cm、21.5×19×15 cm,肿物的最大径平均值为 10.1 cm。2 例为实性包块,肿物切面灰白,部分切面灰黄,局灶灰红色,体积较大者切面可见坏死;2 例为囊实性肿物,实性区灰白、灰黄,质地中,囊性区多房,且可见胶冻样物。

2.3 免疫组化结果

免疫组化染色阳性信号为黄色或棕黄色。 α -inhibin、Calretinin、MelanA、CK、Vimentin(+),细胞质着色。EMA、CD10、CD99 部分(+),细胞膜着色。ER、PR、WT-1 部分(+),细胞核着色,且四例肿瘤 α -inhibin 均呈阳性。

2.4 临床表现

病变部位:本研究 4 例卵巢 SLCTs 均发生于单侧卵巢;内分泌表现:2 例患者有高雄激素表现:阴毛浓密,阴蒂增大,喉结增大,音调低沉,其余两例无明显内分泌表现;腹痛:2 例患者自觉偶有下腹坠胀伴隐痛。

2.5 组织病理学

病理肿瘤诊断标准如下:

分类标准为:2014 版 WHO 女性生殖系统肿瘤,根据 Sertoli 细胞成分呈管状的分化程度(随级别升高而减少)和原始性腺间质细胞的数量(随级别升高而增多),将 SLCTs 分为高、中和低分化三种分化程度。本组 4 例病例中,无高分化病例,中-低分化 SLCTs 3 例,低分化 SLCTs 1 例。

2.6 实验室检查

患者性激素水平及血清中肿瘤标志物水平:本组 4 例患者中,性激素水平检查结果:2 例患者血清睾酮素升高,在这两例中其中一例也伴有肿瘤标志物 AFP 升高,术后均降至正常;其余 2 例患者因无明显内分泌紊乱的临床症状。

2.7 手术方式

仅一例采取全子宫+双附件+盆腔淋巴结及大网膜,阑尾清扫,其余 3 例由于患者年龄小,采取保留生育功能的单侧附件切除。

2.8 辅助治疗与转归

本研究中有 2 例患者术后接受 BEP (博来霉素+依托泊苷+顺铂)联合化疗,化疗共计 3 个疗程,其中一例保留生育功能的患者于术后 2 个月,月经恢复正常,门诊复查血清肿瘤标志物、睾酮水平及超声检查,均未见明显异常。其余两例患者年龄较小,术后未采取辅助化疗,其中 1 例患者 24 个月后复发,另一例患者 36 个月后复发。

3 讨论

卵巢 SLCTs 罕见,仅占卵巢原发性肿瘤的 0.1%~0.5%^[1,2]。该肿瘤组织病理学形态表现多样,WHO (2014) 将 SLCTs 分为高、中、低分化及网状型和伴异源性成分的 Sertoli-Leydig 细胞瘤 5 种类型^[3]。

在此,我们报告 4 例伴网状成分及异源性成分的 SLCTs。SLCTs 是一种罕见的肿瘤,Young 等研究了 207 例 SLCTs 患者,并对其统计分析而得知,SLCTs 好发于中青年女性,年龄多在 10~30 岁之间(平均年龄为 25 岁),青春期前及绝经后发生 SLCTs 罕见^[4]。我们的病例平均年龄 21.7 岁,SLCTs 伴网状结构及异源性成分患者的平均发病年龄比 SLCTs 患者要小。

SLCTs 的肿物直径大小在 2-35 cm 之间,可能是实性、囊实性、囊性的肿瘤少见。显微镜下,高分化和中分化肿瘤最常见^[5,6]。

约 50% 的患者首要临床症状是出现男性化,并进行性加重,特征如:痤疮增多、多毛、声音变粗、闭经、阴蒂变大等高雄激素体征,这些特征性改变在伴网状成分及异源性成分的 SLCTs 也可见,本研究有 2 例患者出现高雄激素表现。随肿瘤切除后,这 2 位患者雄激素水平基本都能迅速恢复正常。本研究有 2 例患者以腹痛、腹胀或腹部肿块为首要临床表现,而不是因内分泌改变症状就诊的。另外,有文章指出约 20% 的 SLCTs 可伴有血清 AFP 升高^[6-9]。本研究 4 例病例中则有 1 例

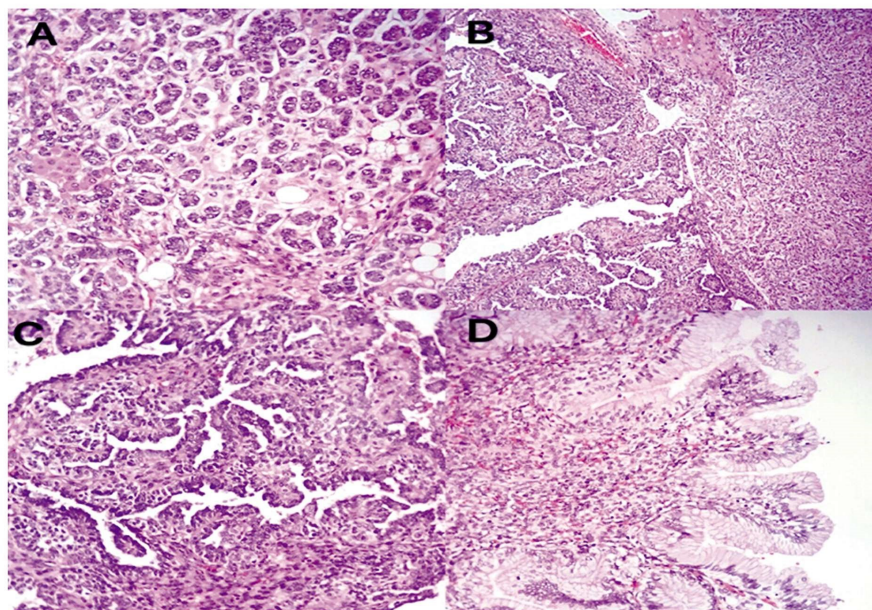


图1 伴网状结构及异源性成分 SLCTS 的病理组织学形态

Fig.1 Histopathological morphology of SLCTS with reticular structure and heterogenous components

注:A 显示中分化的肿瘤,有未成熟支持细胞的小管和间质细胞簇(HE×200);

B、C 肿瘤中的网状、乳头状结构,乳头纤细,反复分支;乳头被覆单层立方细胞,细胞核深染,细胞质稀少(B×200, C×400);

D SLCTS 伴肠上皮分化(×200)

Note: Fig.A Microscopic examination of tumor showing intermediate differentiation with presence of tubules of immature Sertoli cells and clusters of Leydig cells (×200); Fig.B, C hereticular, papillary structure in the tumor, the papillae are thin and repeatedly branched; the papillae are covered with a single cubic cell, with hyperchromatic nucleus and few cytoplasm(B×200, C×400); Fig. D SLCTS with intestinal epithelial differentiation(×200)

肿瘤标志物 AFP 大幅度升高。

高分化 SLCTS 镜下特征:由 Sertoli 细胞组成的实心或空心小管组成,这些 Sertoli 细胞缺乏明显的核异型性^[3,10,11]。Leydig 细胞可见于纤细的纤维间质中,呈小簇状、索状,单独排列^[3,12,13]。有五分之一的中-低分化肿瘤含有异源性成分,异源性成分包括上皮性组织及间叶性组织,异源性上皮成分最常见的是胃型或肠型的黏液上皮,形态学可为良性、交界性甚至为低级别腺癌;异源性间叶性成分少见,通常为平滑肌组织、软骨或横纹肌组织^[4,6,14-17]。

SLCTS 通常预后良好,然而,需要充分取材在显微镜下寻找异源性成分及网状结构。伴异源性成分的病例还可合并卵巢黏液性囊腺瘤、Brenner 瘤、浆液性囊腺瘤等^[18]。SLCTS 的预后尽管和分化程度有关,但总体预后良好^[7,8,12,13]。Young 和 Scully 的研究指出,19%的具有异源性成分肿瘤有恶性肿瘤的生物学行为^[9],并报道 SLCTS 的发生与 FOXL2 和 DICER1 这两种基因突变相关^[19-23]。60%的肿瘤伴有 DICER1 基因突变。胚系 DICER1 基因突变与很多综合征有关,如胸膜肺母细胞瘤、囊性肾细胞瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、Wilms 瘤、结节性甲状腺肿等。SLCTS 和甲状腺癌共同发生高度提示该患者为 DICER 综合征^[24]。

目前缺乏对 SLCTS 的标准治疗方案,临床医生主要依据肿瘤的临床分期及肿瘤的病理分级来确定治疗方案。外科手术为最主要的治疗方法。对于 FIGO 分期 I 期且高分化的肿瘤,采取保留生育功能的手术治疗即切除患侧附件的保守手术治疗,对于低分化伴网状型异源性成分的 SLCTS,建议进行辅助

化疗^[9,25,26]。虽然在中分化患者中也发现伴有异源性成分^[3],但是,由于缺乏这方面的研究数据,这些病例的确切病程目前尚不清楚。此类病例在临床表现可能为恶性,因此,我们要强调在基础病理与临床方面还需要进行更多的探讨研究,并对这些病例进行规律的随访。这可能有助于确定在这种情况下具体应用辅助治疗方案。SLCTS 复发相对较早(在最初诊断的 2-3 年内)^[4,7,28,29],因此,密切随访那些预后不良肿瘤的病例变得非常重要,有助于早期发现以及预防复发。

综上所述,卵巢 SLCTS 伴网状结构及异源性成分十分罕见,发病率极低,术前对此类肿瘤确诊困难,手术切除为主要治疗手段,手术方案建议参照 NCCN 指南。此类肿瘤术后要密切随访:超声检查为重要的辅助检查,术前伴高雄激素临床表现以及血清标志物升高的患者,可结合血清肿瘤标志物及患者睾酮水平综合判断肿瘤是否复发,亦可作为协助诊断、监测复发及预后的重要指标。卵巢 SLCTS 的发生与其余卵巢良、恶性肿瘤的发生是否有关尚不明确。对于未生育者,可行保留生育功能手术;对于合并中至高危因素者,可于术后辅助化疗,其余患者术后可予以密切观察随访。患者超声诊断下的单侧附件肿块伴有高雄激素临床表现及血清中肿瘤标志物升高,这些联合的临床表现有助于提高对卵巢 SLCTS 的术前诊断率。

参考文献(References)

- [1] Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al. Anderson MC. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract [M]. 2nd ed. London, UK: Churchill Livingstone, Ltd, 2002. 956
- [2] Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract[M]. 5th ed. New York: Springer; 2002.2693-2698

- [3] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 336-338
- [4] Young RH, Scully RE. Ovarian sertoli-leydig cell tumours. A clinicopathological analysis of 207 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1985, 9 (8): 543-569
- [5] Nouriani M, Felix JC, Dubeau L. Histogenesis and histopathological characteristics of Sertoli-Leydig cell tumors [J]. CME J Gynecol Oncol, 2002, 7: 114-20
- [6] Virk R, Lu D. Mucinous adenocarcinoma as heterologous element in intermediately differentiated sertoli-leydig cell tumor of the ovary[J]. Pathol Res Pract, 2010, 206(7): 489-492
- [7] Lantzsch T, Stoerer S, Lawrenz K, et al. Sertoli Leydig cell tumor[J]. Arch Gynecol Obstet, 2001, 264: 206-8
- [8] Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, et al. Sex cord stromal and steroid cell tumors of the ovary[J]. Radiographics, 1998, 18: 1523-46
- [9] Gui T, Cao D, Shen K, Yang J, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2012, 127: 384-9
- [10] Li Liang, Andrew Menzin, John Louis Lovecchio, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with predominant heterologous mucinous differentiation and foci of Hepatocytic differentiation: Case report and review of the literature [J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2015, 45(3): 348-351
- [11] Priyadarshini Mona, Dixit Jagannath, Ramaswamy Veena, et al. Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumor with Estrogenic Manifestations in a Postmenopausal Lady: a Case Report [J]. Indian journal of surgical oncology, 2019, 19(9): 499-501
- [12] Young R, Clement PB, Scully RE. Surgical pathology of the ovaries [M]. New York: Raven Press, 1989: 1687
- [13] Zhang Anmin, Wang Jinjin, Wang Xiao, et al. One case of ovarian reticular Sertolite Leydig cell tumor with heterologous components and literature review[J]. Journal of Diagnostic Pathology, 2003, 1(4): 248-250
- [14] Li Liang, Andrew Menzin, John Louis Lovecchio, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with predominant heterologous mucinous differentiation and foci of Hepatocytic differentiation: Case report and review of the literature [J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2015, 45(3): 348-351
- [15] Sahoo TK, Kar T, Kar A, et al. Poorly differentiated sertoli-leydig cell tumour of ovary with heterologous elements [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(5): XD01-XD02
- [16] W Glenn McCluggage, Robert H. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors)[J]. Am J SurgPathol, 2007(31): 592-597
- [17] Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: Germ cell and sexcord-stromal tumors[J]. Gynecol Oncol, 1994(55): S62-72
- [18] Zhou Yuhua, Jin Mei, Ma Xiaobo, et al. A case of ovarian poorly differentiated Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous components and Brenner tumors[J]. Chin J Pathol, 2016, 45(3): 1-2
- [19] Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C, et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary [J]. Am J Surg Pathol, 2011(35): 484-494
- [20] de Kock L, Terzic T, McCluggage WG, et al. DICER1 mutations are consistently present in moderately and poorly differentiated sertoli-leydig cell tumors[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(9): 1178-1187
- [21] Conlon N, Schultheis AM, Piscuoglio S, et al. A survey of DICER1 hotspot mutations in ovarian and testicular sex cord-stromal tumors [J]. Mod Pathol, 2015, 28(12): 1603-1612
- [22] Fuller PJ, Leung D, Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors[J]. Clin Genet, 2017, 91 (2): 285-291
- [23] Iizuka T, Sakai F. Anti-nMDA receptor encephalitis clinical manifestations and pathophysiology [J]. Brain Nerve, 2008, 60 (9): 1047-1060
- [24] Emeline Durieux, Francoise Descotes, Claire Mauduit, et al. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome [J]. Virchows Arch, 2016(468): 631-636
- [25] Zhou SX, Yang YM. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with occult ovarian teratoma: a case report [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (11): 15474-15478
- [26] ZhouX, SunD, Feng L, et al. Ovarian teratoma associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a report of 5 cases and review of the literature [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2014, 49 (4): 281-286
- [27] Abdul-Rahman Z M, Panegyres P K, Roeck M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with an imaging-invisible ovarianteratoma: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 296
- [28] Watanabe T, Yamada H, Morimura Y, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous gastrointestinal epithelium as a source of alpha-fetoprotein: A case report [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2008 (34): 418-421
- [29] Chen L, Tunnell CD, De Petris G. Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous element: A case report and a review of the literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014(7): 1176-1181