

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217(2018) 02 - 0157 - 04

32 例卵巢交界性上皮性肿瘤临床病理分析

严敏琴¹, 李佳嘉¹, 汪向明², 何莲芝¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 妇产科; 2. 病理科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨卵巢交界性上皮性肿瘤(BOTs) 的分类及临床病理特征、预后情况。**方法:** 回顾性分析弋矶山医院妇科 2006 年 3 月 ~ 2016 年 3 月收治的 32 例 BOTs 患者的临床病理资料, 比较复发率及影响因素。**结果:** 32 例 BOTs 患者平均初诊年龄为 (41.0 ± 3.8) 岁。病理类型浆液性交界性肿瘤 16 例, 黏液性交界性肿瘤 11 例, 子宫内膜样交界性肿瘤 2 例, 交界性 Brenner 瘤 2 例, 交界性透明细胞腺纤维瘤 1 例。运用免疫组化 SP 法检测 32 例 BOTs 组织中 CA125、CA199 和 P53 的表达水平, 并与 16 例卵巢上皮性良性肿瘤(浆液性 7 例, 黏液性 4 例, 良性子宫内膜样 2 例, 良性 Brenner 瘤 2 例, 透明细胞样 1 例) 和 6 例子官平滑肌瘤患者正常卵巢组织中 CA125、CA199 和 P53 的表达水平进行比较。免疫组化结果示 CA125、CA199 和 P53 在 32 例 BOTs 组织表达分别为 15.6% (5/32)、9.4% (3/32)、6.3% (2/32), CA125、CA199 和 P53 在 16 例卵巢良性肿瘤组织中的表达分别为 0 (0/16)、6.3% (1/16)、0 (0/16), 在正常 6 例正常卵巢组织中无表达。FIGO 分期 I a 期 25 例 (78.1%), I b 期 6 例 (18.8%), I c 期 1 例 (3.1%)。保守性手术治疗的病例中, 1 例 I b 期患者于术后半年复发, 另 1 例 I c 期患者于术后 2 年复发; 1 例根治性手术治疗患者术后 1 年复发。10 例患者术后化疗, 未复发。**结论:** BOTs 患者较年轻, 发现时多为早期。卵巢交界性上皮性肿瘤预后较好, 诊断依靠病理诊断, 手术是主要治疗方式, 化疗是否有益尚有争议, 随访是发现肿瘤复发、提高生存率的重要手段。

【关键词】 卵巢交界性上皮性肿瘤; 临床病理; CA125; CA199; P53

【中图分类号】 R 737.31 **【文献标志码】** A

【DOI】 10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.017

Clinicopathological analysis on the features of borderline epithelial ovarian tumor in 32 cases

YAN Minqin, LI Jiajia, WANG Xiangming, HE Lianzhi

Department of Obstetrics & Gynecology, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the classification, clinicopathological features and prognosis of borderline epithelial tumors of ovary. **Methods:** Clinicopathological information was obtained in 32 cases of borderline epithelial ovarian tumor treated in our department between March of 2006 and 2016, and retrospectively analyzed to compare the recurrence rate and factors affecting the relapse. **Results:** The average age at initial diagnosis was (41.0 ± 3.8) years. Pathological types included serous borderline ovarian tumor in 16 cases, mucous borderline tumor in 11, endometrial borderline tumor in 2, Brenner borderline tumor in 2, and transparent cystic neoplasm in 1. Immunohistochemical SP method was used to determine the expression levels of CA125, CA199 and P53 in 32 cases of borderline epithelial ovarian tumor. The levels were compared with those in 16 cases of benign ovarian tumor (7 serous cystadenoma tumor, 4 mucous cystadenoma tumor, 2 endometrium tumor, 2 Brenner tumor, 1 transparent cystic neoplasm) and in the normal ovarian tissues obtained from 6 cases of leiomyoma of uterus. The results indicated that CA125, CA199 and P53 expression levels were 15.6% (5/32), 9.4% (3/32) and 6.3% (2/32) in the borderline epithelial ovarian tumors, 0 (0/16), 6.3% (1/16) and 0 (0/16) in the 16 benign cases, respectively, and free in the normal ovarian tissues. By FIGO stage, 25 cases (78.1%) were I a, 6 (18.8%) I b, and 1 (3.1%) was I c. (1/32). Relapse occurred in one case of I b, and another 1 of I c, six months and two years after radical surgery, respectively. One patient had relapse one year after the radical surgery. No relapse occurred in 10 cases undergone postoperative chemotherapy. **Conclusion:** Borderline epithelial ovarian tumor can be found in younger age and early diagnosed. This tumor has better prognosis, and its diagnosis primarily relies on pathology and treatment option on surgery. However, chemotherapy is controversial. Careful follow-up can reveal the tumor recurrence and improve the survival rate.

【Key words】 borderline epithelial ovarian tumor; clinicopathology; CA125; CA199; P53

基金项目: 安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(全科医学临床科研课题) (2016QK055)

收稿日期: 2017-07-19

作者简介: 严敏琴(1991-), 女, 2015 级硕士研究生, (电话) 15255328042, (电子信箱) 15255328042@163.com;

汪向明, 男, 副主任医师, 副教授, (电子信箱) bbbwxc666@163.com, 通信作者。

卵巢交界性上皮性肿瘤(borderline of epithelial ovarian tumors, BOTs)是一种介于良恶性间的肿瘤,1971年被国际妇产科联盟(FIGO)列入卵巢肿瘤分类^[1]。该肿瘤好发于育龄期妇女,其中I~II期患者约占89.9%^[2]。BOTs相对卵巢癌发病早,预后好。然近年其手术范围及术后化疗对其治疗及预后的影响存在争议。本研究收集弋矶山医院妇科2006年3月~2016年3月收治的32例BOTs患者临床病理资料,探讨其临床病理结果、临床特征、诊断手段、治疗方法及影响预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2006年3月~2016年3月BOTs患者202例,其中具有完整临床病理资料及随访资料者:BOTs32例,卵巢上皮性良性肿瘤16例(浆液性7例,黏液性4例,子宫内膜样2例,Brenner瘤2例,透明细胞样1例),子宫平滑肌瘤患者正常卵巢组织6例。根据WHO卵巢交界性上皮性肿瘤分类法^[3]并辅以FIGO卵巢肿瘤手术-病理分期标准^[4],32例BOTs患者,平均初诊年龄(41.0±1.8)岁,>35岁者22例,≤35岁者10例。

1.2 临床资料 32例BOTs患者术前CA125异常(>35 U/mL)者26例,CA125正常者6例。

1.3 病理检查方法

1.3.1 大体检查及HE切片制作 肉眼标本观察,记录肿瘤原发部位、大体形态、最大径等。10%中性福尔马林固定标本,石蜡包埋,4 μm厚切片,苏木精-伊红(HE)染色,镜下观察。

1.3.2 免疫组化法 SP染色法检测BOTs组织CA125、CA199、P53的表达,PBS代替一抗为阴性对照,已知阳性片为阳性对照。染色结果经两位病理科专家共同判读。

1.3.3 试剂 免疫组化试剂鼠抗人单克隆抗体CA125、CA199、P53(北京中杉试剂公司)。

1.3.4 结果判定标准 CA125:胞质出现棕黄色细颗粒为(+)。CA199:胞质或胞膜出现棕黄色细颗粒为(+)。P53:胞核出现棕黄色细颗粒为(+)。阳性依据:肿瘤细胞染色强度及阳性细胞百分数评

价。以免疫组化半定量积分方法计数阳性细胞数,每张切片在400倍镜下随机计数10个视野区域,每个视野区域计数100个细胞。第1种按阳性细胞百分数打分:阳性细胞数<5%为0分,5%~25%为1分,26%~50%为2分,>50%为3分;第2种按染色强度打分:基本不着色为0分,淡黄色为1分,棕色为2分,深棕色为3分;以上两种评分相乘得出最终免疫组化结果:0~1分为(-),2~3分为(+/-),4分及以上为(+)

1.4 治疗方法 BOTs患者均行手术治疗。有生育要求者行保守性手术,无生育要求者行全子宫切除+双附件切除术甚至全面分期手术。无精确手术分期,组织上属预后不良类型,中、低分化肿瘤,Ic期,肿瘤周围有粘连等其中1个以上高危因素的BOTs患者予以术后化疗。

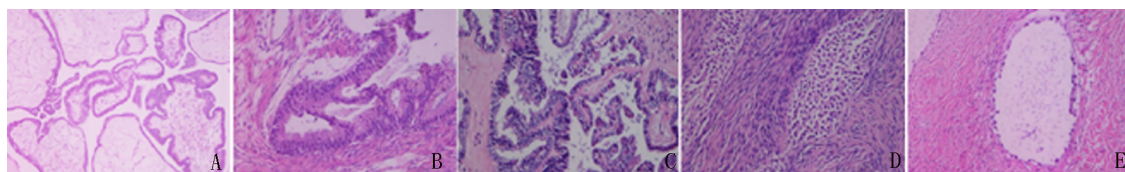
1.5 随访 所有患者均行门诊复查、电话询问,随访3~126个月。

1.6 统计学方法 采用SPSS 18.0软件包行统计学分析。计数资料采用Fisher精确检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规病理检查 BOTs位于单侧20例,位于双侧12例;肿瘤最大径8~25 cm(≥19 cm者10例,<19 cm者22例);肉眼观18例表面光滑,14例卵巢肿瘤表面可见细乳头状结构。

交界性浆液性肿瘤细胞核排列拥挤,极性消失,细胞轻-中度异型性,核仁不明显,核分裂像少见(图1A)。交界性黏液性肿瘤上皮细胞呈复层,极性消失,核染色深,可见核分裂像,细胞轻-中度异型性(图1B)。子宫内膜样肿瘤异位灶内出现非典型性增生,细胞轻-中度异型性,核分裂像少见,无间质浸润(图1C)。Brenner瘤细胞排列拥挤且呈折叠状,细胞呈不同程度的核分裂活动和非典型性改变(图1D)。透明细胞样肿瘤上皮示不同程度增生和非典型特征,核染色质呈粗团块状,核仁明显,核分裂像常见(图1E)。

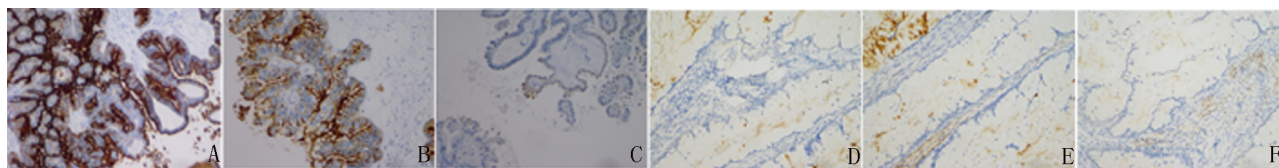


A. 浆液性交界性乳头状囊腺瘤(HE×200); B. 黏液性交界性乳头状囊腺瘤(HE×200); C. 交界性子官内膜样肿瘤(HE×200); D. 交界性Brenner瘤(HE×200); E. 交界性透明细胞样肿瘤(HE×200)。

图1 BOTs病理图

2.2 免疫组化 与正常卵巢及卵巢良性肿瘤相比, BOTs CA125、CA199 和 P53 较高表达, 分别为

15.6% (5/32) 、9.4% (3/32) 、6.3% (2/32) , 见图 2A ~ F。



A. CA125 在 BOTs 中的表达 (SP × 100) ; B. CA199 在 BOTs 中的表达 (SP × 100) ; C. p53 在 BOTs 中的表达 (SP × 100) ; D. CA125 在卵巢良性肿瘤中的表达 (SP × 100) ; E. CA199 在卵巢良性肿瘤中的表达 (SP × 100) ; F. p53 在卵巢良性肿瘤中的表达 (SP × 100) 。

图 2 免疫组化图

2.3 结果 32 例 BOTs 全部为 FIGO 分期 I 期, 其中 I a 期 25 例, I b 期 6 例, I c 期 1 例。本组 BOTs 患者初治行保守性手术, 即行患侧卵巢肿瘤剥除但保留卵巢 8 例, 患侧附件切除 24 例; 术后补充化疗 10 例。随访 3 ~ 126 个月, 中位随访时间 48 个月, 至随访截止无肿瘤原因死亡病例。BOTs 预后与临床病理特征之间的关系分析结果示(表 1) : 肿瘤分期 I c 期、微浸润及保守性手术(保留卵巢) 的复发率分别较肿瘤分期 I a / I b 期、无浸润及根治性手术(全子宫 + 双附件切除术, 标准分期手术) 的复发率高($P = 0.027, P = 0.0149, P = 0.0003$) , 其余各组肿瘤复发率差别无统计学意义($P > 0.05$) 。

表 1 BOTs 预后与临床病理特征之间的关系

类别	n	复发情况 [n(%)]	P
年龄			0.224*
≤35 岁	10	2(20.00)	
>35 岁	22	1(4.54)	
生长部位			0.165*
单侧	20	2(10.00)	
双侧	12	4(33.33)	
术前 CA125/(U/mL)			0.382*
>35	26	3(11.50)	
≤35	6	0(0)	
手术范围			0.0003*
保守性手术(保留卵巢)	8	4(0.50)	
根治性手术	24	1(0.04)	
临床分期			0.027
I a 期	25	2(8.00)	
I b 期	6	2(33.30)	
I c 期	1	1(1.00)	
病理类型			0.788
交界性浆液性囊腺瘤	16	3(27.27)	
交界性黏液性囊腺瘤	11	2(12.50)	
交界性子宫内膜样肿瘤	2	1(50.00)	
交界性 Brenner 瘤	2	0(0)	
交界性透明细胞样肿瘤	1	0(0)	
微浸润			0.0149*
有	6	3(50.00)	
无	26	1(3.84)	
微乳头			0.568*
有	14	2(14.29)	
无	18	1(5.55)	
术后化疗			0.534*
有	10	0(0)	
无	22	3(13.64)	

* Fisher 精确检验。

3 讨论

有研究示 BOTs 生长缓慢, 晚期可复发, 转移率较低及发病年龄年轻化^[5], 与本研究结果一致。本资料中 26 例 BOTs 患者术前血清 CA125 不同程度升高, 与先前研究结果一致。Tiwari 等^[6] 研究发现, 术前检测 CA125 对手术方式的选择具有重要意义, 故 CA125 可作为 BOTs 重要监测指标^[7]。

本研究中 32 例 BOTs 患者病理类型为: 交界性浆液性肿瘤 16 例, 交界性黏液性肿瘤 11 例, 子宫内膜样 2 例, Brenner 瘤 2 例, 透明细胞样肿瘤 1 例。有学者发现交界性浆液性囊腺瘤比黏液性更易复发, 黏液性与乳头状结构复发时更倾向恶性^[8-9]。CA125 检测现已广泛应用于卵巢肿瘤的诊断^[10]。CA199 在卵巢肿瘤诊断和疗效监测中也具有一定意义^[11]。本资料中 CA125 和 CA199 阳性表达率约达 60%, 具有高度一致性。P53 可通过刺激细胞过度增殖致肿瘤发生, 在 BOTs 组织中也有较高阳性率。本研究中, 与正常卵巢及卵巢良性肿瘤比较, CA125、CA199 和 P53 在 BOTs 肿瘤组织中较高表达, 故检测免疫标志物可协助 BOTs 的确诊。

关于 BOTs,美国国立综合癌症网络^[12]指南建议可行保留生育功能手术 + 全面分期手术,有研究示保留卵巢是影响 BOTs 复发的高危因素^[13]。本研究中复发高危因素包括肿瘤分期 I c 期、微浸润及保守性手术。3 例复发患者的共同特点是术中行卵巢囊肿剥离手术,与文献报道相同。

BOTs 为低度恶性肿瘤,多为 I 期^[14],对晚期 BOTs 患者,方秀丽等^[15]研究示术后辅助化疗有效。本资料中 10 例行术后辅助化疗无复发; 22 例未行化疗,术后 3 例复发,两者的复发率比较无统计学意义($P = 0.534$),提示术后是否行化疗并不影响复发率,但本研究中资料有限,仍需更多更大样本的随机对照来评估术后化疗的利弊。

总之,随着对 BOTs 的不断认识,需更多证据规范及完善现有诊疗方案,据诊断结果选择合理术式及术后治疗方案,从而改善预后,提高 BOTs 患者生存率。

【参考文献】

[1] 李小飞,张帆,顾倩,等. 卵巢交界性肿瘤中 b-FGF 的表达及其与微血管密度的关系 [J]. 皖南医学院学报,2012,31(4): 284 - 287.

[2] DU BOIS A, EWALD-RIEGLER N, DE GREGORIO N, et al. Borderline tumors of the ovary: A cohort of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie(AGO) Study Group [J]. European Journal of Cancer, 2013, 48(8) : 1905 - 1914.

[3] RIOPEL JK, MARIA LC, SIMON H, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs [M]. 4th ed. Geneva: WHO Press, 2014: 18 - 33.

[4] 李仲均,黄丽珊,黄素然,等. B 细胞易位基因 1 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其对卵巢癌细胞株增殖和凋亡的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35(15) : 2396 - 2399.

[5] 陈慧,王晶. 卵巢交界性肿瘤的临床特征及诊治进展 [J]. 现代

肿瘤医学, 2015, 23 (17) : 2525 - 2528.

[6] TIWARI RK, SAHA K, MUKHOPADHYAY D, et al. Evaluation of Preoperative Serum Levels of CA 125 and Expression of p53 in Ovarian Neoplasms: A Pr-ospersive Clinicopathological Study in a Tertiary Care Hospital [J]. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 2016, 66(2) : 107 - 114.

[7] LEARY A, PETRELLA MC, PAUTIER P, et al. Adjuvant platinum -based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants [J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1) : 23 - 27.

[8] UZAN C, NIKPAYAM M, RIBASSIN-MAJED L, et al. Influence of histological sbtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments [J]. Ann Oncol, 2014, 25(7) : 1312 - 1319.

[9] BLACK JD, ALTWERGER GH, RATNER E, et al. Management of Borderline Ovarian Tumors Based on Patient and Tumor Characteristics [J]. Gyneco Obstet Invest, 2015, 81(10) : 1495 - 1502.

[10] SKATES SJ, GREENE MH, BUYS SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk-Combined Results from Two Screening Trials [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14) : 3628 - 3637.

[11] 熊娟. 探讨肿瘤标志物(CA153、CA199、CA125、CEA) 联合检测对乳腺癌、卵巢癌和结直肠癌的诊断价值 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(1) : 93 - 94.

[12] 程晓东, 谢幸. 妇科恶性肿瘤手术围手术期特殊管理 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(11) : 846 - 849.

[13] KANAT-PEKTAS M, OZAT M, GUNGOR T, et al. Fertility outcome after conser-vative surgery for borderline ovarian tumors: a single center experience [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(5) : 1253 - 1258.

[14] CHANG C, CHEN J, CHEN W A, et al. Assessing the risk of clinical and pathologic factors for relapse of borderline ovarian tumours [J]. Journal of Obstetrisand Gynaecology, 2016, 58(7) : 1 - 5.

[15] 方秀丽, 李娜, 李云华. 卵巢上皮型交界性肿瘤 50 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(29) : 4793 - 4796.