

卵巢类固醇细胞瘤1例并文献复习

盖晓静¹, 赵文萃¹, 于凤胜², 于 啸², 贺艺璇¹, 姚 鹤¹, 王文杰², 王言奎^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年11月12日; 录用日期: 2022年12月6日; 发布日期: 2022年12月14日

摘 要

目的: 通过分析卵巢类固醇细胞瘤(steroid cell tumor, SCT)的临床特点、临床表现、诊断与鉴别诊断及治疗与预后, 同时阅读最新文献, 总结最新诊疗方法, 以提高该疾病的诊疗水平。方法: 分析青岛大学附属医院收治的1例卵巢类固醇细胞瘤的诊治经过, 并复习国内外文献。结果: 患者张某, 因“停经8年, 下颌小须, 四肢多毛伴脱发3年余, 发现盆腔肿物1月”入院, 入院后完善相关辅助检查, 排除禁忌后行腹腔镜探查术, 术后病理: 右卵巢类固醇细胞瘤。结论: SCT是一种罕见的卵巢性索-间质肿瘤, WHO分为非特异性SCT和Leydig细胞瘤。最常见临床表现是血清睾酮升高, 出现男性特征。免疫组化 α -inhibin、calretinin阳性。治疗首选手术治疗。

关键词

卵巢类固醇细胞瘤, 高雄激素血症, 睾酮

Ovarian Steroid Cell Tumor: A Case Report and Literature Review

Xiaojing Gai¹, Wencui Zhao¹, Fengsheng Yu², Xiao Yu², Yixuan He¹, He Yao¹, Wenjie Wang², Yankui Wang^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 12th, 2022; accepted: Dec. 6th, 2022; published: Dec. 14th, 2022

Abstract

Objective: To analyze the clinical features, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis,

*通讯作者 Email: ykwqd@hotmail.com

文章引用: 盖晓静, 赵文萃, 于凤胜, 于啸, 贺艺璇, 姚鹤, 王文杰, 王言奎. 卵巢类固醇细胞瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11163-11168. DOI: 10.12677/acm.2022.12121609

treatment and prognosis of steroid cell tumor (SCT) of the ovary, read the latest literature, and summarize the latest diagnosis and treatment methods in order to improve the diagnosis and treatment of the disease. **Methods:** The diagnosis and treatment of 1 case of ovarian steroid cell tumor treated in the Affiliated Hospital of Qingdao University were analyzed, and the literatures at home and abroad were reviewed. **Results:** The patient, Zhang, was admitted due to “menopause for 8 years, small mandibular beard, hirsutism of four extremities with alopecia for more than 3 years, and pelvic mass for 1 month”. After admission, relevant auxiliary examinations were perfected, and laparoscopic exploration was performed after excluding contraindications. **Postoperative pathology:** steroid cell tumor of the right ovary. **Conclusion:** SCT is a rare sex cord-stromal tumor of the ovary, which is divided into nonspecific SCT and Leydig cell tumor by WHO. The most common clinical presentation is elevated serum testosterone, which presents with male characteristics. Immunohistochemistry was positive for α -inhibin and calretinin. Surgical treatment is the first choice for treatment.

Keywords

Ovarian Steroid Cell Tumor, Hyperandrogenism, Testosterone

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢类固醇细胞瘤(steroid cell tumor, SCT)属于卵巢性索-间质肿瘤,较罕见,占有卵巢肿瘤的不到0.1% [1] [2] [3]。大多为良性,但具有恶性潜能,约占25%~43% [4] [5]。预后较好,恶性病例易出现复发和转移[6]。转移性病变更通常发生在腹腔内,很少发生在远处[7]。2013年WHO将卵巢类固醇细胞瘤归入性索-间质肿瘤大类下的单纯间质肿瘤,并分为两类:Leydig细胞瘤和非特异性类固醇细胞瘤(steroid cell tumor, not otherwise specified, SCT-NOS) [2] [3]。SCT-NOS占卵巢SCT的80%,有良性及恶性;Leydig细胞瘤占20%,均为良性[3] [6]。SCT-NOS与Leydig细胞瘤的不同点在于,前者缺乏胞质Reinke晶体[6] [8]。SCT常发生于生育期妇女,绝经后女性和儿童罕见,儿童SCT在PubMed检索中仅发现约9例[9]。由于SCT既往报道较少,且多以病例报道为主,容易造成误诊[6]。原因首先是卵巢类固醇细胞瘤临床较为罕见,导致部分临床医师对其认识不足;其次为对该病病理表现认识不足或取材不准确[10]。现分析青岛大学附属医院收治的1例卵巢类固醇细胞瘤的诊治经过,并复习国内外文献,总结最新诊疗方法,以提高该疾病的诊疗水平。

2. 病历资料

患者于2022-09-23因“停经8年,下颌小须,四肢多毛伴脱发3年余”就诊于我院内分泌科,查血:睾酮20.4 nmol/L,行垂体MRI平扫及动态增强扫描、双侧肾上腺CT平扫未见异常,排除肾上腺来源,建议妇科就诊。遂于2022-10-22就诊于我院妇科,自诉绝经9年,体重72.5 kg,身高158 cm。查体:头发稀疏,面部痤疮,皮肤粗糙,唇周、下巴多毛,未发现喉结,乳房发育无异常,会阴多毛,外阴发育正常,无阴蒂肥大。阴道通畅,宫颈光滑,右附件区可触及5 cm实性肿物,活动欠佳,无压痛。妇科B超示:右附件区见5.3 × 5.2 × 3.9 cm低回声团,形态欠规则,边界欠清。CDFI:内见丰富血流信号,RI:0.39。考虑卵巢来源,肿瘤可能性大。盆腔增强CT:右附件区见大小约5.2 × 3.6 cm团块状不均匀明显强化影,静脉期及延迟期强化程度减低。边界清,周围血管增多、增粗。盆腔MR:右侧附件区见团块

状长 T1 稍长 T2 信号影,大小约 36 mm × 53 mm × 44 mm,信号不均,增强扫描呈明显延迟不均匀强化,DWI 呈混杂高信号影。TCT (-), HPV18 (+), 行阴道镜检查,病理未见明显异常。入院诊断:高雄激素血症,盆腔肿物性质待查,人乳头瘤病毒感染。遂于 2022-10-24 行腹腔镜探查术,术中见:右侧卵巢实质性肿瘤,约 6 × 5 × 5 cm,与阔韧带后叶粘连,盆腔淡黄色积液 100 ml,盆腔腹膜及网膜、肠管无明显结节。遂留取腹水病理,行腹腔镜全子宫 + 双附件 + 大网膜切除术,剖开卵巢肿瘤,剖面呈金黄色,质稍软,包膜完整。术中冰冻示:卵巢类固醇肿瘤。镜下见:大多呈巢状或条索状排列,以纤细的纤维血管分隔,类似肾上腺皮质结构。高倍镜下,肿瘤细胞呈较大的圆形或多角形,胞界清晰,胞质丰富,呈颗粒状,以形态类似肾上腺皮质球状带及束状带的透明空泡状细胞为主,大多数细胞核居中,核仁小而明显(见图 1)。免疫组化:CKpan (-), α -inhibin、calretinin (+), Syn (-), CgA (-), Pax-8 (部分弱+), Ki-67 (+, 约 3%)。术后半月随访,患者睾酮降至正常。

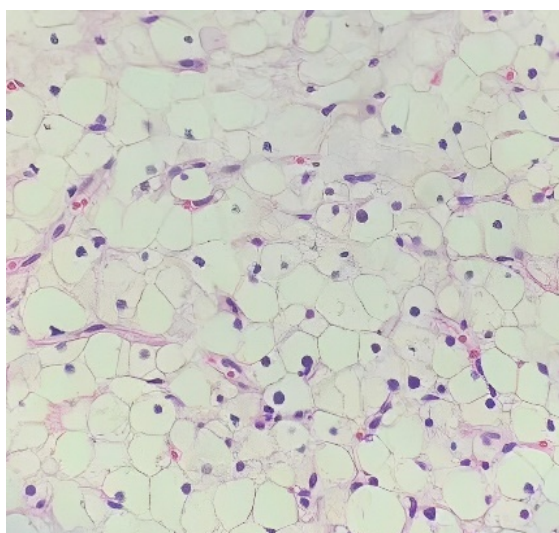


Figure 1. The tumor cells were large round or polygonal, with clear cell borders, abundant cytoplasm, and granular
图 1. 肿瘤细胞呈较大的圆形或多角形,胞界清晰,胞质丰富,呈颗粒状

3. 讨论

3.1. 临床特点

卵巢类固醇细胞瘤属于卵巢性索-间质肿瘤,多认为其来源于卵巢间质细胞,亦可来源于门细胞或残余肾上腺皮质[11] [12]。多为单侧发病,呈实性或囊实性且包膜清楚的包块,位于卵巢门部或间质内[3] [6]。因脂质丰富,典型的剖面多呈黄色[10] [12]。本病例在术中剖开瘤体时呈典型金黄色。镜下特点:肿瘤细胞有类似卵巢黄体细胞、睾丸间质细胞和肾上腺皮质细胞的 3 种形态[11]。因富含类脂质,大多脂肪染色阳性。分为良性和恶性两类,目前认为提示恶性类固醇细胞瘤的病理学特点有:1) 直径 > 7 cm,有出血坏死;2) 核分裂象每 10 个高倍视野 > 2 个;3) 有 2~3 级的异型性[1] [2]。呈浸润性生长,常可见卵巢门处血管内瘤栓。本病例镜下未见上述特点,故认为是良性肿瘤。

3.2. 临床表现

主要分为高雄激素和高雌激素两种表现型。最常见且最具特征性的是高雄激素型,文献报道至少见

于半数以上患者。临床通常表现为女性男性化,如:脱发,痤疮,多毛,喉结,乳房萎缩,阴蒂增大,月经稀发或闭经等[5]。Shigeru Matsuda 报道了一例以心力衰竭为首发症状的 SCT 患者[13]。Naomi Friedman 报道了一例肺栓塞及红细胞增多症的 SCT 患者[14],可能均与高雄激素有关。部分患者出现雌激素增高的临床表现,如:异常阴道流血、子宫内膜增生、子宫内膜息肉甚至子宫内膜癌等[2],故早期发现病灶尤其重要。不同年龄也有不同表现,青春期前女性多为性早熟:高雄激素型出现异性性早熟,高雌激素型出现同性性早熟[6];育龄期女性为男性化表现及月经紊乱;绝经后女性为异常阴道流血[15]。此外还有无激素分泌表现型约占 SCT 的 25% [6]。卵巢类固醇细胞瘤还可分泌皮质醇,孕激素,醛固酮等其它类固醇激素[1] [5]。在产生皮质醇的 SCT 病例中,仔细随访皮质醇水平对于避免急性肾上腺皮质功能减退引起的休克至关重要[9]。因此激素水平测定及特有的临床表现可为此类肿瘤的诊断提供依据,却不能准确判定激素来源,需结合影像学的定位[11]。此外, SCT 还会表现一些非特异性症状,包括腹水、腹胀和腹痛以及盆腔疼痛等。Pavani Velamala 报道了 1 例绝经后伴有大量腹水及 CA125 升高的恶性 SCT 患者[16]。本例患者出现的脱发,唇周、下巴多毛等,主要表现为高雄激素表现型。

3.3. 诊断及鉴别诊断

3.3.1. 功能性检查

对于高雄激素表现型患者,引起高雄激素表现的疾病,包括非肿瘤性因素,如多囊卵巢综合征、卵泡膜细胞增殖症、肾上腺疾病(如肾上腺皮质增生)及肿瘤因素,如支持-间质细胞瘤、颗粒细胞瘤和卵泡膜细胞瘤等[1] [2] [10] [11]。临床上需鉴别高雄激素来源于肾上腺或卵巢。可行中剂量地塞米松抑制试验、HCG 兴奋试验、促肾上腺皮质激素(ACTH)兴奋试验和口服避孕药抑制试验[1] [10],但以上单一试验均不能特异性判断高雄激素来源,有时需综合 2 项甚至更多项试验进行判断[10]。

3.3.2. 影像学检查

目前最常用的是阴道超声,优点是费用低、可重复性高、操作方便[10]。病灶大于 1 cm 者术前经阴道超声即可发现病灶[15]。常表现为边界清楚的均质稍强回声团,易误诊为卵巢畸胎瘤[17]。临床上对于较小的卵巢畸胎瘤一般不做处理,但本病需尽早切除病灶,故鉴别意义较大[12]。SCT 内部合并坏死者可呈囊实性混合回声团,大多可见点线状的血流信号,易误诊为恶性肿瘤。术前超声除对瘤体本身需要鉴别外,其他方面也应重视,如部分患者可能出现内膜增厚或回声不均匀等内膜病变表现。故超声发现附件区包块与内膜改变并存时应警惕此类内分泌功能类肿瘤[12] [15]。

类固醇细胞瘤含脂肪,良性 SCT 的 CT 表现为类圆形低密度不均质肿块。因为存在丰富的毛细血管及血窦,CT 增强后渐进性强化,静脉期持续性强化,呈“血管瘤样”强化方式[5] [18]。MRI 信号取决于肿瘤脂肪成分及纤维间质含量的比例,术前对 SCT 进行脂肪定量分析有助于正确诊断[6]。据协和医学院统计,CT 及 MRI 对 SCT 的检出率并未高于超声(约 66.7%) [12]。随着 PET-CT 的兴起,有部分个案报道反复超声、CT 或 MRI 均未发现的小病灶者可行 PET-CT,对小病灶有较好的检出率。PET-CT 可作为超声检查阴性而临床高度怀疑者的补充检查,但因价格昂贵,技术复杂,不做常规应用[15]。

部分学者们发现了新的影像学手段用于诊断 SCT。Jane E. Driano 等人的一项病例报道证明了选择性静脉取样对影像学检查阴性的儿科患者定位高雄激素血症的有效性[19]。对比增强超声(CEUS)使用微泡造影剂进行成像,可用于诊断放射学检查阴性的病例,提高卵巢肿瘤超声检查的诊断准确性。孙敏报告了一项使用 CEUS 诊断的卵巢类固醇细胞肿瘤女性患者的病例[20]。

3.3.3. 免疫组化

病理检查为诊断的金标准。抑制素(α -inhibin)和钙结合蛋白(calretinin)是性索-间质肿瘤区别于其他

类型卵巢肿瘤的重要标记物。然而,这两种标记物的特异性都很低,因为抑制素同样存在于卵巢黄体细胞和颗粒细胞中,Calretinin 也存在于神经元和间皮细胞中[21]。有近期还发现与类固醇产生相关的核转录因子 SF-1 在卵巢 SCT 中呈阳性,且比抑制素、钙结合蛋白的阳性率及敏感度高[6]。但少数研究提示,其在卵巢上皮性肿瘤和转移癌中也呈不同程度阳性,特异性尚有待进一步验证。其他如细胞角蛋白(cytokeratin)、CD99、Melan-A、S-100 也具有重要的鉴别诊断价值[3]。上皮膜抗原对于区分卵巢透明细胞癌、肾透明细胞癌和类固醇细胞肿瘤也有一定作用,因为大多数癌症表达上皮膜抗原,而大多数类固醇细胞肿瘤不表达[22]。但目前尚未发现有文献报道与此类肿瘤相关的特异性血清标记物[11]。

3.4. 治疗

目前没有标准分期及治疗方案,手术是治疗的根本方法,手术切除后复发率低[15]。临床可根据患者的年龄、生育要求、良恶性等具体情况选择肿瘤剔除术或患侧附件切除术;绝经后妇女以全子宫及双侧附件切除术为宜[11]。手术中应检查是否有内膜病变、腹膜播散、包膜破裂和腹水等[9]。多数患者术后性激素水平迅速下降,数周内降至正常,临床症状缓解,但男性特征无法完全消失[3][6]。手术应切净肿瘤,因为残留的肿瘤病灶可继续分泌激素,造成临床表现持续存在[2],故有必要术后监测激素水平。对于卵巢类固醇细胞瘤患者术后的辅助治疗,文献报道较多的是促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),其直接作用于卵巢肿瘤,可降低患者血清睾酮水平,诱导肿瘤细胞凋亡[3][6],多用于术后性激素水平持续异常,或怀疑有肿瘤残留、转移等,且取得较好效果[11]。Tadaharu Nakasone 报告了 1 例应用 GnRHa 成功治疗复发 SCT 的病例[23]。

对于恶性卵巢类固醇细胞瘤患者的手术方式尚无明确标准,可选择全面分期手术或肿瘤细胞减灭术,但由于病例较少,无法确定不同治疗方法对预后影响[3]。恶性 SCT 术后辅助治疗的化疗常选择 BEP 方案,但报道较少,目前未见大样本统计资料,尚不能确定化疗对于延长患者的生存期是否有效[1][11]。Kim 等人报道,在 1 例 SCT 患者首次手术 5 年后复发,行腹腔复发灶 + 肝转移灶切除术,术后辅助 BEP 方案化疗,随访 43 个月后,影像学检查病灶完全清除[24]。SCT 的预后是否良好,晚期或复发 SCT 的化疗是否有效,仍存在争议[4]。

4. 总结

综上所述,当临床出现男性化特征,实验室检查雄激素升高,影像学发现卵巢囊实性肿块伴持续性强化时,排除下丘脑-垂体-性腺轴线上其他常见病因后,应考虑卵巢源性疾病,高度警惕 SCT 的可能性[10]。对常规影像学未发现附件区异常,但合并绝经后阴道出血、子宫内膜增厚或绝经后子宫肌瘤体积增大等提示高雌激素血症者,需详细询问病史,必要时完善性激素水平、盆腔 MRI 等辅助检查,同时注意排除肾上腺疾病及是否合并子宫内膜增生或子宫内膜癌,以便及早明确病因,及早治疗[25]。

参考文献

- [1] 申彩霞,余洁. 卵巢非特异性类固醇细胞瘤 1 例[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(21): 3622-3623+3641. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2020.21.057>
- [2] 庞海霞,白田妹. 卵巢类固醇细胞瘤 3 例并文献复习[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(8): 949-950. <https://doi.org/10.16680/j.1671-3826.2021.08.36>
- [3] 王婧,吴焕文,梁智勇. 卵巢类固醇细胞瘤 19 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(8): 561-570.
- [4] Kosaka, N., Hasegawa, K., Kiuchi, K., *et al.* (2017) Cytological Findings of Ascitic Fluid with a Malignant Ovarian Steroid Cell Tumor: A Case Report and Literature Review. *Acta Cytologica*, **61**, 165-171. <https://doi.org/10.1159/000458750>
- [5] 向意娟,阳光辉,李桂军,李青春. 卵巢类固醇细胞瘤 1 例[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(7): 1154+1169.

- [6] 王聪慧, 庞超, 张瑞华, 杨艳红, 朱振龙. 非特异性卵巢类固醇细胞瘤一例并最新研究进展[J]. 现代养生, 2019(24): 70-73.
- [7] Vasilevska, D., Rudaitis, V., Vasilevska, D., *et al.* (2021) Failure of Multiple Surgical Procedures and Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Steroid-Cell Ovarian Tumor Treatment: A Case Report and Literature Review. *Journal of International Medical Research*, **49**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/0300060520983195>
- [8] Alves, P., Sa, I., Brito, M., *et al.* (2019) An Early Diagnosis of an Ovarian Steroid Cell Tumor Not Otherwise Specified in a Woman. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, **2019**, Article ID: 2537480. <https://doi.org/10.1155/2019/2537480>
- [9] Yoshimatsu, T., Nagai, K., Miyawaki, R., *et al.* (2020) Malignant Ovarian Steroid Cell Tumor, Not Otherwise Specified, Causes Virilization in a 4-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Oncology*, **13**, 358-364. <https://doi.org/10.1159/000506044>
- [10] 黄萍, 浦惠, 何兴茹, 王卉. 卵巢类固醇细胞瘤误诊分析并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(2): 23-26.
- [11] 牛炜, 杨桂云, 刘洋, 吴书莹, 苏平, 许天敏. 卵巢类固醇细胞瘤一例及文献复习[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(1): 74-75. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2016.01.028>
- [12] 么秀明, 李素荣, 石丽莉. 卵巢类固醇细胞瘤 MRI 表现二例[J]. 影像诊断与介入放射学, 2021, 30(2): 150-153.
- [13] Matsuda, S., Yamaguchi, Y., Kaseki, H., *et al.* (2020) Case of Ovarian Steroid Cell Tumor Diagnosed after Presenting Acute Heart Failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **46**, 1211-1215. <https://doi.org/10.1111/jog.14339>
- [14] Friedman, N., Friedman, S.G., Klein, V., *et al.* (2021) Testosterone-Secreting Ovarian Tumor: A Rare Cause of Erythrocytosis and Pulmonary Embolus. *AACE Clinical Case Reports*, **7**, 132-133. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.029>
- [15] 王晋, 罗红, 宋清芸, 杨帆, 杨太珠. 卵巢类固醇细胞瘤的超声图像特征及鉴别诊断[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(1): 169-171. <https://doi.org/10.13464/j.scuxbyxb.2017.01.038>
- [16] Velamala, P., Gupta, P., Sikka, P., *et al.* (2021) Steroid Cell Tumor of the Ovary Presenting with Ascites: A Rare Neoplasm in a Postmenopausal Woman. *Journal of Mid-Life Health*, **12**, 82-84. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_114_20
- [17] 贾瑱熙, 张韬. 卵巢类固醇细胞瘤超声误诊分析 1 例[J]. 肿瘤影像学, 2020, 29(3): 343-344. <https://doi.org/10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.03.024>
- [18] 王悦人, 郭启勇, 王威, 林楠, 于兵. 卵巢类固醇细胞瘤的影像学表现及鉴别诊断[J]. 放射学实践, 2018, 33(10): 1043-1047. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.10.013>
- [19] Driano, J.E., Creo, A.L., Kumar, S., *et al.* (2021) Ovarian Steroid Cell Tumor Masquerading as Steroid-Unresponsive Congenital Adrenal Hyperplasia. *AACE Clinical Case Reports*, **7**, 261-263. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2021.02.001>
- [20] Sun, M. and Zhang, B. (2022) Contrast-Enhanced Ultrasound of Ovarian Steroid Cell Tumor, Not Otherwise Specified: A Case Report. *Oncology Letters*, **24**, 370. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13490>
- [21] Ismail, S., Hraib, M., Issa, R., *et al.* (2021) A Large Ovarian Steroid Cell Tumor-Not Otherwise Specified with a Unique Combination of Benign and Malignant Features as a Challenging Cause of Oligomenorrhea and Hirsutism in a 21-Year-Old Syrian Female: A Case Report. *BMC Women's Health*, **21**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01244-1>
- [22] Varras, M., Vasilakaki, T., Skafida, E., *et al.* (2011) Clinical, Ultrasonographic, Computed Tomography and Histopathological Manifestations of Ovarian Steroid Cell Tumour, Not Otherwise Specified: Our Experience of a Rare Case with Female Virilisation and Review of the Literature. *Gynecological Endocrinology*, **27**, 412-418. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.495432>
- [23] Nakasone, T., Nakamoto, T., Matsuzaki, A., *et al.* (2019) Direct Evidence on the Efficacy of GnRH Agonist in Recurrent Steroid Cell Tumor—Not Otherwise Specified. *Gynecologic Oncology Reports*, **29**, 73-75. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.07.006>
- [24] 瓮沛杉. 卵巢性索间质肿瘤 257 例临床分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27366/d.cnki.gtyku.2020.001111>
- [25] 林蕊, 荣春红, 林洁. 卵巢类固醇细胞瘤合并卵泡膜细胞瘤 1 例[J]. 中日友好医院学报, 2022, 36(3): 186+192-193.