

# 良、恶性卵巢甲状腺肿临床病理分析

卿松<sup>1</sup> 李晓红<sup>2</sup> 苗娜<sup>1</sup> 刘霞<sup>1</sup> 马遇庆<sup>1</sup> 张巍<sup>1</sup>

1. 新疆医科大学第一附属医院病理科, 新疆 乌鲁木齐 830054;
2. 新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐 830054

**[摘要]** **背景与目的:** 卵巢甲状腺肿是一种少见肿瘤, 尤其伴有卵巢外播散的更为少见。本研究旨在探讨卵巢甲状腺肿的临床及病理组织学特征、诊断及鉴别诊断。**方法:** 观察14例良、恶性卵巢甲状腺肿的临床及病理学特征, 行免疫组化EnVision法染色, PCR-DNA检测, 同时复习相关文献。**结果:** 14例良、恶性卵巢甲状腺肿患者平均年龄45.6岁(18~71岁), 以盆腔肿物为主要临床表现。其中12例为卵巢甲状腺肿, 镜下主要由增生的甲状腺组织构成; 1例为恶性卵巢甲状腺肿, 镜下呈甲状腺乳头状癌表现; 1例来源于卵巢甲状腺肿的高分化滤泡癌(highly differentiated follicular carcinoma of ovarian origin, HDFCO), 镜下组织学呈良性但生物学呈恶性表现。**结论:** 卵巢甲状腺肿是少见的单胚层畸胎瘤, 恶变率低, 尤其是超出卵巢病变已有播散而镜下组织学呈良性的卵巢甲状腺肿发病率更低, 具有较独特的临床病理学特征。良、恶性卵巢甲状腺肿预后均较好, 需与颗粒细胞瘤、类癌鉴别。

**[关键词]** 卵巢甲状腺肿; 鉴别诊断; 预后; 免疫组化; PCR-DNA

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.07.008

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)07-0524-06

**Clinicopathologic analysis of benign and malignant ovarian goiter** QING Song, LI Xiao-hong, MIAO Na, LIU Xia, MA Yu-qing, ZHANG Wei (1. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830054, China; 2. Department of Gynaecology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830054, China)

Correspondence to: ZHANG Wei E-mail: zwyhr100@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Struma ovarii is a rare tumor, especially with extraovarian spreading. The study aimed to investigate the clinical and pathological features, diagnosis and differential diagnosis of ovarian goiter. **Methods:** Clinical and pathological features of 14 cases of benign and malignant ovarian goiter were observed. Immunohistochemical EnVision staining, PCR-DNA sequencing and review of related literature were also used. **Results:** In 14 cases of benign and malignant ovarian goiter, the average age of onset is 45.6 years (18–71 years old), and pelvic tumor is the main clinical manifestation. According to the related literature of diagnostic criteria, 12 cases are struma ovarii, which is consisted of hyperplasia of the thyroid tissue under microscopic examination, 1 case is malignant struma ovarii, which is papillary thyroid carcinoma by microscopic presentation, and 1 case is highly differentiated follicular carcinoma of ovarian origin (HDFCO), which is histological benign by microscopic presentation, but is malignant by biological behavior. **Conclusion:** Struma ovarii is a rare ovarian teratoma, with low rate of malignant change and beyond ovarian lesions disseminated microscopic histological benign struma ovarii is lower incidence, which has unique clinical and pathological features. Comprehensively considering the related literatures, this study indicates that the disease is in accordance with HDFCO. Struma ovarii prognosis is good, and should be differentiated from carcinoid and granular cell tumor.

**[Key words]** Struma ovarii; Differential diagnosis; Prognosis; Immunohistochemistry; PCR-DNA

虽然关于卵巢甲状腺肿早已有描述, 但直到20世纪早期, Pick<sup>[1]</sup>才首次报道卵巢甲状腺肿是由甲状腺组织构成, 并推测卵巢甲状腺肿是一

种畸胎瘤, 在这种畸胎瘤中甲状腺组织相比其他组织过度生长。1933年, Plaut<sup>[2]</sup>的研究显示, 卵巢甲状腺肿的甲状腺组织在形态学、生物化学及药理学上与颈部甲状腺相同。1973年, 国际癌

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技支撑计划(No:201233142)。  
通信作者: 张巍 E-mail: zwyhr100@163.com

症协会将其列为卵巢生殖细胞肿瘤。目前认为卵巢甲状腺肿(struma ovarii)是一种单胚层高度特异性成熟型卵巢畸胎瘤,是以全部甲状腺组织或以甲状腺组织为主所构成的肿瘤<sup>[3]</sup>。卵巢甲状腺肿为最常见的单胚层畸胎瘤,占卵巢全部畸胎瘤的2.7%,恶性甲状腺肿占甲状腺肿的5%~10%,好发年龄>50岁<sup>[4]</sup>。尽管卵巢甲状腺肿这个概念提出已超过100年,但对超出卵巢病变已有播散而镜下组织学呈良性改变的卵巢甲状腺肿的良、恶性仍存争议。本研究分析14例卵巢甲状腺肿患者的临床资料,并结合相关文献,探讨卵巢甲状腺肿的临床及病理学特征,尤其是超出卵巢病变已有播散而镜下组织学呈良性改变的卵巢甲状腺肿。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

收集新疆医科大学第一附属医院病理科2000年1月—2012年6月诊治的14例卵巢甲状腺肿的存档病理切片、蜡块及临床资料。所有标本均采用4%甲醛溶液固定,石蜡包埋,常规切片,HE染色。1例行免疫组织化学染色,采用EnVision两步法。一抗嗜铬素A、突触素、甲状腺球蛋白(TG)、降钙素及甲状腺转录因子-1(TTF-1)等购自北京中杉金桥生物技术有限公司,DAB显色,操作中缓冲液用PBS,防脱片处理,抗原修复采用微波修复。

### 1.2 PCR-DNA测序

2例行PCR-DNA测序,步骤如下:①基因组DNA抽提:采用Qiagen公司的DNA提取试剂盒(QIAamp DNA Mini Kit)抽提组织DNA,常规切片4 μm厚5~10张,脱蜡、水化,根据HE切片取富含肿瘤细胞的区域,将肿瘤组织刮入裂解液,保证肿瘤成分70%以上;②PCR扩增:根据K-ras基因第2号外显子和BRAF基因第15号外显子DNA序列设计PCR引物,序列如下:K-ras基因第2号外显子,正义链:5'-AGGCCTGCTGAAAATGACTG-3',反义链:5'-GCTGCAGGACCATTCTTTGA-3',目的片段

173 bp, BRAF基因第15号外显子,正义链:5'-GCTTGCTCTGATAGGAAAATGAG-3',反义链:5'-GTA ACTCAGCAGCATCTCAGG-3',目的片段237 bp, PCR反应体系25 μL,反应条件如下:94℃预变性10 min,94℃变性45 s,59℃退火45 s,72℃延伸45 s,共40个循环,72℃延伸7 min,至4℃结束,以双蒸水代替DNA模板作为阴性对照,以已知阳性病例作为阳性对照。取PCR扩增产物5 μL,2%琼脂糖凝胶电泳,溴乙啶染色;③DNA测序:用双脱氧核糖核酸链末端终止法对PCR产物进行DNA测序(美国ABI 3730 XL测序仪)。

### 1.3 病理学诊断标准和分析

本组卵巢甲状腺肿诊断标准<sup>[5]</sup>:①甲状腺肿成分必须超过全部肿瘤组织50%以上;②未超过50%者,应诊断为畸胎瘤合并甲状腺肿;③若甲状腺组织极少(如<10%或仅为镜下发现),则作为畸胎瘤的特殊成分之一,在诊断中补充描述。恶性卵巢甲状腺肿的诊断标准同颈部甲状腺癌<sup>[6]</sup>。来源于卵巢甲状腺肿的高分化滤泡癌(highly differentiated follicular carcinoma of ovarian origin, HDFCO)诊断标准<sup>[7]</sup>:①除卵巢甲状腺肿原发灶外,已有卵巢外播散灶;②卵巢甲状腺肿原发灶或卵巢外播散灶细胞无不典型性;③卵巢甲状腺肿原发灶或卵巢外播散灶无脉管侵犯。由2位病理医师复习切片,依据以上组织学诊断标准分类,12例为卵巢甲状腺肿,1例为恶性卵巢甲状腺肿,1例为HDFCO。并观察组织学类型、肿瘤的大小及有无周围组织浸润情况。

## 2 结果

### 2.1 临床特征及相关检查结果

14例良、恶性卵巢甲状腺肿,患者年龄18~71岁,平均45.6岁,中位年龄47.5岁;2例对侧卵巢并发囊肿,2例对侧卵巢并发畸胎瘤;5例行甲胎蛋白及卵巢癌抗原检测,其中1例卵巢甲状腺肿的患者卵巢癌抗原升高,其余均正常;2例行甲状腺功能5项检测未见异常;1例

HDFCO的患者查见100 mL腹水, 其余未查见; 平均54个月, 患者均健在, 肿瘤无复发和转移  
其中9例进行了随访, 随访时间2~106个月, (表1)。

表1 良恶性卵巢甲状腺肿的临床特征

Tab. 1 Clinical features of benign and malignant struma ovarii

Clinical features	Struma ovarii (12 case)	Malignant struma ovarii (1 case)	HDFCO (1 case)
Age/year	18-71	36	38
The largest diameter of tumor/cm	1.5-16.0	4.5	8.7
Abdominal pain			
No pain	3	0	0
Dull pain or blunt pain	9	1	0
Severe pain	0	0	1
The time of pain	1 day-6 years	9 months	0.5 day
Tumor location			
The left ovary	8	0	0
The right ovary	4	1	0
Bilateral ovarian + spread around	0	0	1
Mass properties (B ultrasound)			
Cystic	4	0	0
Cystic and solid	7	1	1
Solid	1	0	0
Operation mode			
Diseased side salpingo-oophorectomy	7	0	0
Diseased side cyst extraction	5	0	0
Total hysterectomy+bilateral salpingo-oophorectomy	0	1	0
Left, right ovary+disseminated lesions extraction	0	0	1
Follow-up/case	7	1	1
Time/month	2-106	84	14

## 2.2 病理检查结果

### 2.2.1 大体所见

肿物最大者16.0 cm × 12.0 cm × 10.0 cm, 最小者1.5 cm × 1.0 cm × 0.5 cm。肿瘤切面呈囊实性、囊性, 囊实性区域比例不等, 囊性区内部分含淡黄色清亮液。恶性卵巢甲状腺肿为4.5 cm × 4.5 cm × 3.0 cm, 切面呈多房胶冻状, 部分为实性。HDFCO患者右侧卵巢肿物10.0 cm × 7.0 cm × 1.0 cm, 大部分囊壁样, 内外壁较光滑, 囊壁部分区域可见乳头状物附着; 左卵巢肿物为1.0 cm × 0.9 cm × 0.2 cm, 呈囊壁样, 表面见0.7 cm × 0.7 cm × 0.3 cm带蒂肿物; 肠管表面肿物为2.0 cm × 2.0 cm × 0.5 cm, 亦呈囊壁样, 外壁光滑, 内壁增厚, 可见胶冻样物附着。5例局灶含有毛发及油脂。

### 2.2.2 显微镜检查

卵巢甲状腺肿可以呈组织学上“正常”,

但更常见一些轻微的异常, 滤泡大小和成熟性一般有很大差异, 通常见到巨大滤泡、微小滤泡及实性(胚胎性)结构。本组12例卵巢甲状腺肿以成熟甲状腺组织为主(7例为单纯甲状腺肿, 5例为混合性甲状腺肿); 1例对侧卵巢及肠管表面播散的HDFCO, 镜下检查右侧卵巢(图1A)及左侧卵巢(图1B)、肠管表面(图1C)病灶均为腺管及乳头状结构, 细胞形态较一致, 细胞质丰富, 细胞核圆形或椭圆形, 染色质细腻, 居中, 无明显异型性, 免疫组化染色显示这些成分嗜铬素A、突触素及降钙素阴性, 甲状腺转录因子-1和甲状腺球蛋白阳性(图2), K-ras基因检测未见突变(图3)。1例恶性卵巢甲状腺肿中局灶可见典型的乳头状结构, 细胞核增大, 染色质细腻, 细胞核相互重叠, 可见核沟及核内包涵体(图4), 符合甲状腺乳头状癌, BRAF基因检测未见突变(图5)。

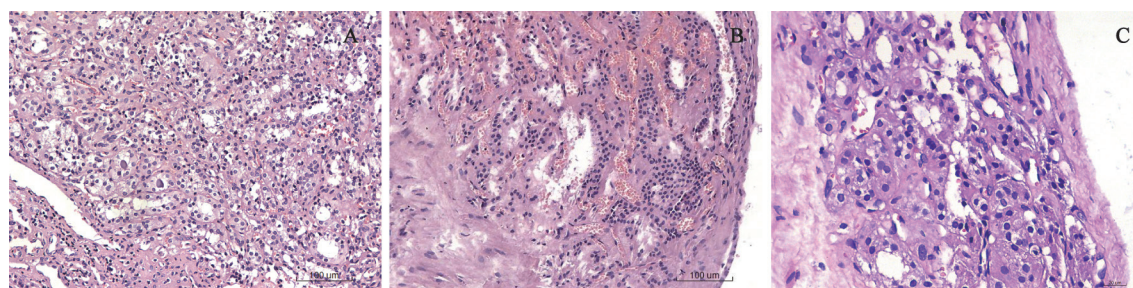


图1 HDFCO病灶的病理诊断

Fig. 1 Pathological diagnosis of HDFCO lesions

A: HDFCO right ovarian lesions (HE, ×20); B: HDFCO left ovary disseminated lesions (HE, ×20); C: HDFCO intestinal surface disseminated lesions (HE, ×40).

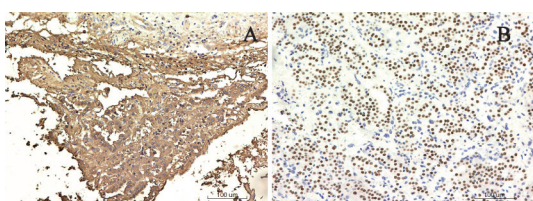


图2 免疫组化检测TG和TTF-1的表达

Fig. 2 The positive expression of TG and TTF-1 detected by immunohistochemistry

A: TG (HE, ×40); B: TTF-1 (HE, ×20).

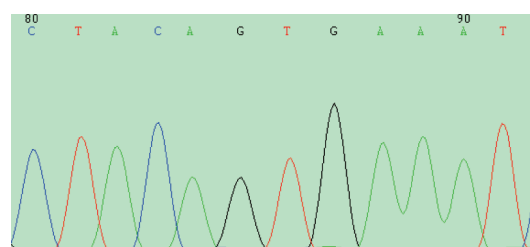


图5 BRAF基因15外显子600密码子未见突变

Fig. 5 Six hundred condon of the fifteenth exon in BRAF gene showed no mutation

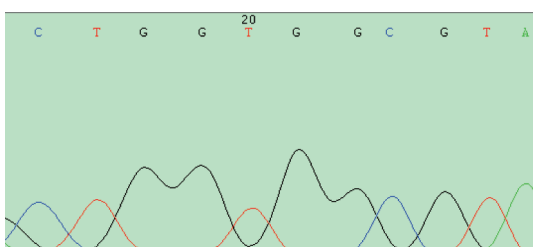


图3 K-ras基因第二外显子12、13密码子未见突变

Fig. 3 12, 13 condons of the second exon in K-ras gene showed no mutation

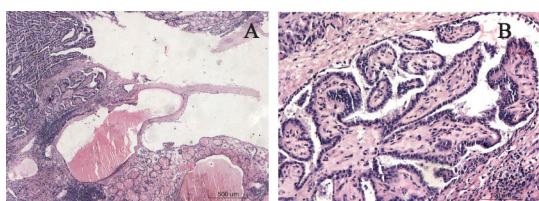


图4 恶性卵巢甲状腺肿

Fig. 4 Malignant struma ovarii

A: HE, ×4; B: HE, ×20.

### 3 讨 论

1946年, Smith<sup>[8]</sup>回顾了之前已报道的152例病例, 其中约5%已超出卵巢病灶。对超出卵巢病变已有播散镜下组织学呈良性改变的卵巢甲状腺肿的良、恶性, 随着近几年研究的深入, 成为国内外争议的热点。

卵巢甲状腺肿多为单侧, 但有时对侧卵巢可出现成熟性畸胎瘤或囊腺瘤等病变, 本组14例良、恶性卵巢甲状腺肿中有9例为单侧病变, 以左侧多见, 2例对侧卵巢并发囊肿, 2例对侧卵巢并发成熟性畸胎瘤, 1例并发对侧卵巢及肠管表面播散。在Robboy等<sup>[9]</sup>的报道中肿物最大径为1.0~25.0 cm, 本组肿物最大径为1.5~16.0 cm。B超检查以囊实性为主, 切面大多为囊实性, 部分呈胶冻样, 伴有成熟性囊性畸胎瘤者可见毛发及油脂等物。根据含甲状腺组织的多少一般还可分为: ①肿瘤完全由甲状

腺组织构成称单纯甲状腺肿；②肿瘤大部分或50%以上为甲状腺组织构成时称混和性甲状腺肿。镜下由增生的甲状腺组织构成，与腺瘤结构类似，可为微滤泡、巨滤泡、梁状和实性(胚胎性)，也可出现嗜酸性或透亮细胞。本组病例中以增生的甲状腺组织为主要表现，1例表现为腺瘤的组织学形态，5例中可见成熟性囊性畸胎瘤其它组织学结构。由此可见，卵巢甲状腺肿有时可有多种形态学改变，只有充分取材和认识这些特点，才可能做出正确诊断。

恶性甲状腺肿占全部卵巢肿瘤的0.01%，甲状腺肿的5%~10%，好发年龄>50岁。恶性卵巢甲状腺肿中甲状腺乳头状癌的诊断虽明确，但对滤泡性癌的诊断比较困难，因为卵巢甲状腺肿常缺乏完整的包膜且边界不清。本研究中有1例恶性卵巢甲状腺肿，镜下形态符合甲状腺乳头状癌。在乳头状癌中BRAF基因突变预示预后不良<sup>[11]</sup>，本例未检出突变。

对于超出卵巢病灶本身，出现腹腔、大网膜及周围脏器播散的卵巢甲状腺肿目前认识尚不统一。国内张丽<sup>[11]</sup>、张会辰等<sup>[12]</sup>及周萍等<sup>[13]</sup>各报道了1例伴有卵巢外播散的病例，均诊断为卵巢甲状腺肿伴网膜种植或腹膜播散性卵巢良性甲状腺肿等，主要是依据镜下组织学形态，考虑为良性病变。而国外对于超出卵巢出现周围播散镜下呈良性改变的卵巢甲状腺肿认识有所不同。Roth等<sup>[14]</sup>对于组织学良性的卵巢甲状腺肿的腹腔种植，提出2种解释：一种解释认为，这种种植来源于卵巢甲状腺肿或是含有甲状腺成分的成熟性囊性畸胎瘤包膜损伤或肿瘤破裂所致；另一种解释认为，这种种植可能是高分化滤泡癌播散所致。1年后，Roth等<sup>[7]</sup>报道了18例卵巢甲状腺肿伴腹腔播散，均为镜下形态学呈良性表现但伴有腹腔播散。他们认为卵巢甲状腺肿是一种单胚层畸胎瘤，由于其是一种肿瘤，所以能够持续性生长并且偶尔会腹腔或系统性播散。当形态学良性的甲状腺肿超出卵巢播散，不管是累及腹腔或系统，都显示是一种低度恶性肿瘤。并建议废除“良性甲状腺肿转移”这个术语。推断伴有腹腔播

散的卵巢甲状腺肿可能是甲状腺滤泡癌的某一时期的表现，因而提出“HDFCO”这个术语，并强调卵巢甲状腺肿或卵巢外播散灶有细胞不典型性或有脉管侵犯均不包含在HDFCO内，它只用于诊断形态学良性的甲状腺肿超出卵巢播散的病例。随后，Robboy等<sup>[9]</sup>综合相关文献报道了88例卵巢甲状腺肿，将组织学良性的卵巢甲状腺肿的腹腔播散病例归为生物学恶性的卵巢甲状腺肿，与Roth的结论相似。在甲状腺滤泡癌中ras基因突变预示预后不良，其中K-ras的突变率在9%左右<sup>[15]</sup>，本研究中1例诊断为HDFCO患者未发生K-ras基因突变。

卵巢甲状腺肿需与多种肿瘤鉴别：①性索间质肿瘤，尤其是颗粒细胞瘤，多发生于实体腺瘤形式的卵巢甲状腺肿，微小滤泡会被误认为Call-Exner小体，性索间质肿瘤抑制素 $\alpha$ 、Calretinin阳性，而卵巢甲状腺肿甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子-1阳性，对于鉴别这两种肿瘤有帮助；②类癌，微小滤泡亚型会和小腺泡的胰岛类癌混淆，小梁状亚型会被误诊为梁状类癌，免疫组化嗜铬素A、细胞角蛋白、甲状腺转录因子-1、甲状腺球蛋白可鉴别。

卵巢甲状腺肿若瘤体完整光滑，无恶性成分，一般采取单纯患侧附件切除或囊肿剔除术。恶性卵巢甲状腺肿患者，可采取全子宫及双附件切除术。而对生物学恶性的卵巢甲状腺肿的治疗，可行单侧卵巢切除或双侧卵巢输卵管及子宫切除术，如果条件允许，行<sup>131</sup>I治疗。预后方面，组织学良性的比组织学恶性的好，即使出现播散，预后仍较好<sup>[9]</sup>，并且与粘连的范围和肿瘤的大小相关。甲状腺球蛋白可作为术后肿瘤复发的检测指标<sup>[16]</sup>。

#### [参 考 文 献]

- [1] PICK L. Beitrag zur Lehre von den Geschwulsten. Uber struma thyreoidea ovarii aberrata [J]. Verh Berlin Med Ges, 1903, 33: 134-137.
- [2] PLAUT A. Ovarian struma: A morphologic, pharmacologic, and biologic examination [J]. Obstet Gynecol, 1933, 25: 351-360.
- [3] BARTHELSSON C, LUTZEN K, ANDERBERG B, et al. A patient's experience of laparoscopic cholecystectomy in day

surgery [J]. Clin Nurs, 2003, 12(2): 253.

[ 4 ] WOODRUFF J D, RAUH J T, MARKLEY R L. Ovarian struma [J]. Obstet Gynecol, 1966, 27(2): 194-201.

[ 5 ] ROTH L M, TALERMAN A. Recent advances in pathology and classification of ovarian germ cell tumors [J]. Int J Gynecol Pathol, 2006, 25(4): 305-320.

[ 6 ] DELELLIS R A, LLOYD R V, HEITZ P U, ENG C. 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学 [M]. 江昌新, 谭郁彬, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 58-71.

[ 7 ] ROTH L M, KARSELADZE A I. Highly differentiated follicular carcinoma arising from struma ovarii: a report of 3 cases, a review of the literature and a reassessment of so-called peritoneal strumosis [J]. Int J Gynecol Pathol, 2008, 27(2): 213-222.

[ 8 ] SMITH F G. Pathology and physiology of struma ovarii [J]. Arch Surg, 1946, 53(6): 603-626.

[ 9 ] ROBBY S J, SHACO-LEVY R, PENG R Y, et al. Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread [J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 8(5): 405-422.

[ 10 ] PRESCOTT J D, SADOW P M, HODIN R A, et al. BRAF V600E status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. [J]. Surgery, 2012, 152(6):984-990.

[ 11 ] 张丽. 卵巢甲状腺肿腹腔腔种植1例 [J]. 中原医刊, 2004, 31(11): 45.

[ 12 ] 张会辰, 王殿军, 陈乐真. 卵巢甲状腺肿腹膜播散1例 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 9(4): 307.

[ 13 ] 周萍, 李霞, 朱正龙, 等. 腹膜播散性卵巢甲状腺肿1例 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(12): 1375-1376.

[ 14 ] ROTH L M, TALERMAN A. The enigma of struma ovarii [J]. Pathology, 2007, 39(1): 139-146.

[ 15 ] FUKAHORI M, YOSHIDA A, HAYASHI H, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort [J]. Thyroid, 2012, 22(7): 683-689.

[ 16 ] MENON S, DEODHAR K, REKHI B, et al. Unilateral malignant struma ovarii in a case of bilateral ovarian teratoma with raised CA-125 level: A rare case with treatment dilemmas [J]. Indian Pathol Microbiol, 2011, 54 (3): 578.

(收稿日期: 2012-12-18 修回日期: 2013-04-28)

## 《上海医学影像》杂志正式更名为《肿瘤影像学》

2013年3月20日,《上海医学影像》杂志接到上海市新闻出版局文件(沪新出报[2013]31号),正式批准《上海医学影像》杂志更名为《肿瘤影像学》。新编国内统一连续出版物号为CN31-2087/R。办刊宗旨为:贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映肿瘤影像学临床应用和科研工作成果,增进国内外肿瘤影像学学术交流,提高我国肿瘤影像学诊断技术和治疗水平。

更名后的《肿瘤影像学》杂志将在2013年6月28日正式出刊,并将按上海市新闻出版局及总署的要求,不断地扩大肿瘤影像学科领域的学术交流水平和提高本领域的学术影响力,将《肿瘤影像学》杂志办得更好、更强!希望大家继续支持我们,并踊跃投稿!