

6例混合性生殖细胞肿瘤临床病理分析

陈荏槐, 苏小洁, 郑金花, 朱新宇, 曹伟强, 崔小光, 陈昌伟* (东莞东华医院病理科, 广东东莞 523110)

摘要: 目的 总结混合性生殖细胞肿瘤(MGCT)临床病理特征。方法 回顾性分析6例MGCT临床病理特征及免疫组化结果。结果 6例MGCT中,男3例位于睾丸、纵隔,女3例位于卵巢。肿瘤成分包括畸胎瘤、卵黄囊瘤、无性细胞瘤、精原细胞瘤、胚胎性癌、非妊娠性绒毛膜癌中两种或以上的组合。手术切除后辅助化疗5例。存活无复发4例,死亡1例,失访1例。结论 MGCT诊断依靠病理学特点及免疫表型。

关键词: 混合性生殖细胞肿瘤; 睾丸; 卵巢

中图分类号: R 737.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0455-05

Clinicopathological features of 6 cases of mixed germ cell tumor

CHEN Ren-huai, SU Xiao-jie, ZHENG Jin-hua, ZHU Xin-yu, CAO Wei-qiang, CUI Xiao-guang, CHEN Chang-wei* (Department of Pathology, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan 523000, China)

Abstract: Objective To summarize the clinicopathological features of mixed germ cell tumor (MGCT). Methods The clinicopathological features and immunohistochemical results of 6 MGCT cases were retrospectively analyzed. Results There were 3 males occurring in the testis and mediastinum, and 3 females in the ovary. The tumor included two or more components of teratoma, yolk sac tumor, dysgerminoma, seminoma, embryonal carcinoma and non-gestational choriocarcinoma. Five cases received postoperative adjuvant chemotherapy. Four cases survived without recurrence, one case died, and one case lost follow-up. Conclusion The diagnosis of MGCT depends on pathological features and immunophenotypes.

Key words: mixed germ cell tumor; testis; ovary

混合性生殖细胞肿瘤(MGCT)是由两种或两种以上恶性生殖细胞肿瘤成分组成的肿瘤,约占所有恶性生殖细胞肿瘤的10%~20%,由于发病率低,易误诊。本文总结了6例MGCT的临床病理特征,以提高临床或病理医师对MGCT的认识。

1 资料和方法

1.1 病例

收集2000–2020年东莞东华医院收治的MGCT 6例,男3例,女3例,患者术前均未行治疗,且有详细的临床病理资料。

1.2 方法

所有标本均经10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,3 μm厚连续切片,行HE和免疫组化染色检测。免疫组化一抗AFP、hCG、CD117、OCT3/4、CD30、Glypican-3 (GPC3)、CKpan、D2-40、SALL4等均购自

基因公司,按说明书进行操作,采用EnVision两步法染色。

2 结果

2.1 临床病理特征

本组6例MGCT中男3例,2例病变位于睾丸,1例位于纵隔;女3例,病变均位于卵巢。病理诊断均为MGCT,治疗均以手术切除,5例术后辅助化疗,1例死亡,1例失访,余4例均存活,未见复发。详见表1。

2.2 病理检查

6例肿物最大径1.5~17.5 cm,切面因不同的GCT而异,呈囊性、实性(图1a)或囊实性,病变为成熟性畸胎瘤(mature teratoma, MT)时,多为囊性。

6例HE形态包含以下2种或2种以上的GCT成分,MT由分化成熟的2~3个胚层构成,NGC主要由合体滋养细胞及细胞滋养细胞构成(图1b)。未成熟

收稿日期: 2021-11-10

基金项目: 2021年东莞市社会发展科技项目(面上项目)(20211800901082)

作者简介: 陈荏槐(1987–),男,硕士,主治医师, E-mail: 2658551855@qq.com

通信作者: 陈昌伟,学士,副主任医师, E-mail: ccwsxq@aliyun.com

表 1 6 例混合性生殖细胞肿瘤临床病理特征

病例	性别	年龄/岁	部位	临床表现	病理诊断	肿物数目及最大径	治疗及预后
1	男	36	右侧睾丸	右侧阴囊持续性疼痛,	MGCT: T(约占 85%), YST(约占 13%), S(约占 2%)	1 个; 6 cm	手术加化疗, 随访 80 个月无复发
2	女	24	双侧卵巢	下腹痛, 发热	MGCT: YST(约占 15%), D(约占 85%)	2 个; 9.5、4.5cm	手术加化疗, 随访 65 个月无复发
3	男	33	左侧睾丸	左侧阴囊肿块, 伴下坠感, 无触痛	MGCT: S(约占 90%), EC(约占 10%)	1 个; 1.4cm	单纯手术, 随访 180 个月无复发
4	女	23	左侧卵巢	体重下降伴下腹不适	MGCT: NGC(约占 80%), D(约占 20%)	1 个; 12cm	手术加化疗, 随访 154 个月无复发
5	女	30	右侧卵巢	盆腔包块	MGCT: YST(约占 75%), T(约占 25%)	1 个; 17.5cm	手术加化疗, 随访 24 个月无复发后失访
6	男	23	纵隔	反复咳嗽胸痛	MGCT: YST(约占 65%), EC(约占 20%), MT(约占 10%), IMT(约占 5%)	1 个; 11cm	手术加化疗, 17 个月 after 肿瘤复发引起呼吸衰竭死亡

MGCT: 混合性生殖细胞肿瘤; T: 畸胎瘤; MT: 成熟性畸胎瘤; IMF: 未成熟性畸胎瘤; YST: 卵黄囊瘤; D: 无性细胞瘤; S: 精原细胞瘤; EC: 胚胎性癌; NGC: 非妊娠性绒毛膜癌

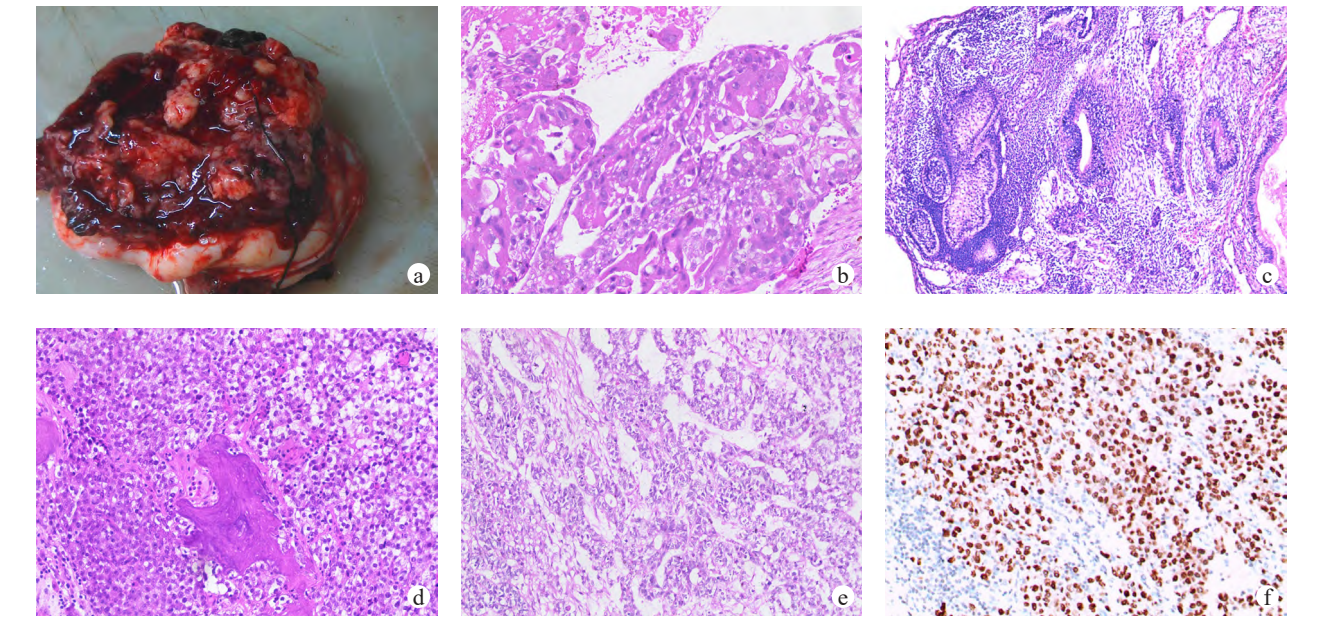
性畸胎瘤(IMT)(图 1c) 含有不等量的原始神经管结构。D 或S 肿瘤细胞则比较单一(图 1d), 细胞圆形或多变形, 胞浆丰富、透明, 核大, 核膜较清晰, 核分裂象易见, 核仁较明显, 部分区域肿瘤间质伴淋巴细胞浸润, 局灶可见坏死。YST(图 1e) 形态谱较广, 呈微囊状、腺管状、乳头状或疏松网状等结构生长, 未见明显的S-D 小体。EC 由巢状或片状的原始生殖细胞组成, 胞体较大, 胞浆嗜双色性, 核居中, 核膜粗糙、异型性大, 核仁明显, 核分裂及病理性核分裂易见。

免疫表型 YST 成分表达 AFP、GPC3、CKpan、SALL4, 而CD30、D2-40 及OCT3/4 阴性, D 或S 成分

表达CD117、D2-40、SALL4 和OCT3/4 (图 1f), 不表达CKpan、CD30、CD45, EC 成分表达CKpan、OCT3/4、CD30、SALL4, 不表达CD117 及D2-40, NGC 表达CKpan 及HCG, 不表达OCT3/4 及CD30。详见表 2。

3 讨论

MGCT 由两种或两种以上生殖细胞肿瘤构成的恶性生殖细胞肿瘤, 主要发生于性腺(卵巢^[1-2] 或睾丸^[3-6]), 发生于性腺外的仅占 2%~5%, 一般被认为是胚胎发育过程中因迷路未能迁移至性腺部位而残留于他处的原始生殖细胞发生的肿瘤, 最常见于身体中线部



a 为 例 2 大 体 图; b 为 例 4 NGC 成 分 200×; c 为 例 1 IMT 成 分 200×; d 为 例 2 D 成 分 200×; e 为 例 5 YST 成 分 200×; f 为 例 2 D 成 分 免 疫 组 化 OCT3/4 200×, EnVision 法

图 1 混合性生殖细胞肿瘤大体、镜下HE 形态及免疫组化特点

表 2 混合性生殖细胞肿瘤中各种生殖细胞肿瘤成分的免疫组化特点

肿瘤类型	免疫组化								
	AFP	SALL4	CD30	D2-40	CD117	OCT3/4	CKpan	hCG	GPC3
D	-	+	-	+	+	+	-	-A	-
YST	+	+	-	-	-/+	-	+	-	+
EC	-	+	+	-	-	+	+	-A	-
NGC	-	+/-	-	-	-	-	+	+	-
IMT	-	+/-	-	-	-	-	-	-A	-/+

“-”代表阴性;“+”代表阳性;A:若出现合体滋养细胞,则hCG 阳性

位,如纵隔、腹膜后等部位,少数也可发生位于直肠、肝、胰腺、前列腺、子宫内膜等部位^[7-15],其临床病理特征及组织病理学形态与性腺的MGCT 基本相同。本文 5 例位于性腺,1 例位于纵隔。生殖细胞肿瘤好发儿童或青年人,本文 6 例以青年人为主。发生于性腺者多表现为一侧阴囊或附件占位,患者可有睾丸疼痛、腹部不适、发热、体质量下降或相应激素上升引起的症状,若未行相关影像学检查易漏诊或误诊,如本文例 1 因右侧阴囊肿大伴持续性疼痛,第一次住院误诊为睾丸炎,仅对症处理,症状稍好转后出院,但病因未能去除,故患者很快又再次入院,此时医生才想到睾丸肿瘤的可能。若肿瘤位于一侧卵巢且伴有β-hCG 异常升高时易误诊为异位妊娠,此时需结合患者性生活时间、有无避孕措施及相关影像学资料综合判断。发生于性腺外者,多表现为相应器官受压或功能紊乱引起相应的症状,如发生于鞍区的MGCT 常侵犯视交叉或视神经,引起视力下降甚至失明等。本文例 6 发生在纵隔,因肿物较大压迫肺及心血管系统等重要器官而表现为顽固性的胸腔积液及咳嗽,若未行 CT 等相关影像检查时容易误诊为结核性胸膜炎。

肿瘤标记物检测是 GCT 筛查简便的方法,如 SALL4 在鉴别 GCT 和非生殖细胞肿瘤中具有重要价值,β-hCG 和 AFP 的检测对于区分生殖细胞肿瘤亚型具有重要的提示作用^[16-17],如β-hCG 升高常提示含NGC 成分,AFP 升高则提示含YST 或T 成分,两者都升高多见于MGCT,但并非所有病例都会有相应肿瘤标记物的升高,没有肿瘤标记物的升高并不能除外MGCT,如本文 6 例术后病理均证实为MGCT,但只有 2 例表现为肿瘤标记物升高,其中例 1 AFP 升高,例 4 β-hCG 升高,故肿瘤标记物只能作为辅助诊断的参考指标,并不能作为确诊的工具,临床医师应该理性对待。

由于性腺外的MGCT 与性腺的组织病理学形态基本一致,故本文主要阐述卵巢发生的MGCT,2020 年最新版的女性生殖道肿瘤WHO 分类中^[18]将MGCT 定义为包含两种或两种以上恶性生殖细胞肿瘤成分,

所谓的生殖细胞肿瘤成分主要包括 5 大类,即D(在睾丸称为S)、T(MT与IMT)、YST、EC 及NGC。其中D 是卵巢最常见的恶性生殖细胞肿瘤,切面鱼肉样,常伴出血及坏死,当出现沙砾样钙化则需广泛取材,判断是否伴发性腺母细胞瘤。镜下肿瘤细胞大小形态较一致,少数病例可出现合体滋养细胞,本文例 2 及例 3 主要的成分为D 或S,瘤细胞大小相对一致,其中例 3 含有少量合体滋养细胞,但不含细胞滋养细胞,故不宜诊断含有NGC 成分。其次T 分为成熟性(MT)与未成熟性(IMT),MT 为卵巢最常见的良性肿瘤,占卵巢所有肿瘤 20%,镜下可见 3 个胚层来源的成熟组织,多以外胚层组织为主,可发生恶变,最常见的为鳞状细胞癌,亦可为恶性黑色素瘤^[19]、未分化癌^[20]等。本文例 1、例 5 及例 6 均含有T 成分,而例 6 含有少量IMT 成分,IMT 的诊断需出现原始的神经管,根据镜下未成熟神经上皮的量可分为 1 级、2 级和 3 级或分为低级别(1 级)及高级别(2 级和 3 级),镜下典型的原始神经管比较容易识别,但不典型时容易漏诊或误诊,如出现实片状的深染嗜碱性的细胞时需认真阅片仔细寻找有无原始的神经管形成,因为原始的细胞往往缺乏分化呈实片状分布,故出现原始的细胞常常提示含有IMT 的成分。当出现管状结构时,需仔细甄别是原始的神经管还是T 的肠管等其他管状结构,若为肠的腺管,则腺上皮细胞比较成熟,无明显异型性及核分裂;若腺上皮伴有低级别或高级别上皮内瘤变,此时免疫组化对诊断有辅助作用,IMT 会表达 SALL4 等幼稚的标记,而伴有上皮内瘤变的腺上皮则不表达。另外含有 YST 成分的几乎所有患者血清 AFP 水平都升高,镜下形态较复杂,其中S-D 小体为YST 特征性的形态之一,出现了具有诊断意义,本文例 1、例 2、例 5 及例 6 均含有 YST 成分,虽然均未见明显的S-D 小体,但结合其腺管状、囊状等复杂结构及表达 AFP 足以做出正确诊断。最后,含有NGC 成分的患者血清β-hCG 常明显升高,若为女性易被误诊为异位妊娠,此时临床医生应详细询问病史,若患者否认性生活则要考虑NGC 或含有

NGC 的MGCT的可能。MGCT 最常见的为无性细胞瘤与卵黄囊瘤的混合,亦可为其他混合形式,本文6例均可见多种混合形式(详见表1)。病理报告中应注明MGCT 每一种成分及占比,因为这样有助于临床制定相应的术后化疗或放疗方案。

MGCT 的鉴别诊断主要是在各种成分之间进行鉴别,除了形态之外,免疫组化是进行鉴别诊断的重要手段(详见表2)。当然还需与以下疾病进行鉴别:(1)淋巴瘤。当肿瘤成分为无性细胞瘤且间质伴有多量淋巴细胞时需除外淋巴瘤,淋巴瘤往往单一表达B或T系的标记且缺乏无性细胞瘤的瘤细胞,免疫组化标记后鉴别不难。(2)子宫内膜样癌或转移性腺癌。当病变位于子宫内膜或成分为YST且以腺管样结构为主时,需结合影像学资料、患者病史及相关的免疫组化结果进行鉴别诊断,病变位于子宫内膜的MGCT或子宫内膜样癌均可表现为子宫内膜不均匀增厚或宫腔有占位,但子宫内膜样癌常表达Vimentin、ER、PR,若为转移性肠腺癌,会强而弥漫表达CDX2、CK20,若为转移性肺腺癌,则表达TTF-1、NapsinA或CK7,若为转移性前列腺癌(肿物位于睾丸)则表达PSA、P504S,子宫内膜样癌及转移性腺癌均不表达AFP及SALL4。(3)透明细胞癌。当成分为YST且瘤细胞胞浆透亮时需鉴别透明细胞癌,透明细胞癌多发生于年长者,而MGCT多发生于年轻人,透明细胞癌常常表达NapsinA、HNF-1 β 或P504S,而YST则不表达。(4)淋巴上皮瘤样癌。当发生于睾丸成分含经典型精原细胞瘤时需除外淋巴上皮瘤样癌,精原细胞瘤表达SALL4、OCT3/4、D2-40,而淋巴上皮瘤样癌不表达。(5)幼年性颗粒细胞瘤。当成分含YST且实性片状生长时需除外幼年性颗粒细胞瘤,两者均好发年轻人,但YST结构多样、复杂,若穿刺时因组织较少,诊断时需扩展思维,当然免疫组化可资鉴别,幼年性颗粒细胞瘤表达inhibin- α 、Calretinin,不表达SALL4、OCT3/4。(6)黑色素瘤。黑色素瘤是模仿大师,故诊断困难时需开具黑色素瘤相关标记进行鉴别诊断,如HMB45、S100,黑色素瘤多发生于皮肤或黏膜,发生于性腺者多为转移性,当然生殖细胞肿瘤不表达色素的标记。

MGCT 的治疗主要是手术结合术后化疗,因多数患者为年轻人,故目前主要推荐保留生育功能的手术治疗,即保留子宫只行患侧附件切除术,因为研究表明切除子宫及双侧附件并不会改变预后,除非病变累计双侧附件,病理分期较高的患者亦可采用该治疗方法。术后最常用的化疗方案为BEP(博来霉素、依托泊苷、

顺铂)方案或BVP(博来霉素、长春新碱、顺铂)方案,但目前MGCT尚无统一的预后评价体系。本组6例中每例的组织学类型均不相同,其中例1和例6包含了3种肿瘤成分,相当罕见,而其余4例只包含2种成分,6例中除例3单纯行手术切除外,其他5例均行手术切除及辅以术后化疗,主要采用BEP或BVP化疗方案,除例6于治疗17个月后因呼吸衰竭死亡,例5随访24个月肿瘤无复发失访外,其他4例均存活,肿瘤未见复发。例6肿物位于纵隔,纵隔是心、肺等重要器官所在地,肿物体积较大且患者伴有胸水、呼吸困难等压迫症状,故手术难度大,肿物完整切除的可能性非常小,所以尽管患者术后辅以化疗,但肿瘤很快复发,患者终因呼吸困难而死亡;而肿物位于睾丸或卵巢的手术难度则相对较小,预后也相对较好,除非已经出现了转移。

参考文献:

- [1]MANGILI G, GIORDA G, FERRANDINA G, et al. Surveillance alone in stage I malignant ovarian germ cell tumors: A MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer) prospective observational study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2021, 31(9): 1242-1247.
- [2]SAFDAR N S, STALL J N, YOUNG R H, et al. Malignant mixed germ cell tumors of the Ovary[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(6):727-741.
- [3]TULCHINER G, STAUDACHER N, FRITZ J, et al. Seasonal variations in the diagnosis of testicular germ cell tumors: A national cancer registry study in austria[J]. Cancers, 2021, 13(21): 5377.
- [4]LOEHR A R, PIERPONT T M, GELSLEICHTER E, et al. Targeting cancer stem cells with differentiation agents as an alternative to genotoxic chemotherapy for the treatment of malignant testicular germ cell tumors[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(9): 2045.
- [5]DEY T, BANERJEE N, PAL R. Rare estradiol secreting testicular mixed germ cell tumor presenting with cutaneous metastasis[J]. J Adolesc Young Adult Oncol, 2021, 10(4):497-500.
- [6]KAUR M, BHAGAT R, GUPTA S, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia in a patient with testicular mixed germ cell tumor[J]. Indian J Cancer, 2021, 58(1): 131-132.
- [7]REN C C, ZHAO J, KANG L, et al. Successful treatment of radiotherapy and apatinib in patient with mediastinal mixed non-seminomatous germ cell tumor[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 100(43): e27617.
- [8]HSU D S, WILDE S A, BANKS K C, et al. Large mediastinal germ cell tumor with disease progression during systemic therapy[J]. J Surg Case Rep, 2021, 2021(9): rjab416.
- [9]EI-ZAATARI Z M, RO J Y. Mediastinal germ cell tumors:

- A review and update on pathologic, clinical, and molecular features[J]. *Adv Anat Pathol*, 2021, 28(5): 335-350.
- [10]ALROHAIBANI A, RAESS P W. Acute megakaryoblastic leukemia arising in a mediastinal mixed germ cell tumor[J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(4): 2473-2474.
- [11]HU X W, LI D D, XI J H, et al. Mediastinal mixed germ cell tumor: A case report and literature review[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):892-898.
- [12]SUNG H J, KIM J H, KIM K R, et al. Primary hepatic mixed germ cell tumor in an adult[J]. *J Pathol Transl Med*, 2021, 55(5): 355-359.
- [13]刑雪萍, 于丽丽, 茹国庆, 等. 胰腺区混合性生殖细胞肿瘤 1 例[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(12):965-967.
- [14]GAN H L, WANG Q F. Pathological features of primary extragonadal germ cell tumor of the prostate with small round blue cell morphology[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2021, 50(2):108-113.
- [15]ZHANG H P, LIU F Y, WEI J G, et al. Mixed germ cell tumor of the endometrium: a case report and literature review[J]. *Open Med(wars)*, 2020, 15: 65-70.
- [16]HU H Y, XU Y F, CHEN Y Q, et al. Ultrasonographic and clinical features of common testicular germ cell tumors in children[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2020, 26(2): 143-148.
- [17]KALOGERAKI A, TAMIOLAKIS D, KATZILAKIS N, et al. Cytological diagnosis of primary pineal germ cell tumor with a yolk sac component in cerebrospinal fluid[J]. *Cytopathology*, 2020, 31(2): 153-157.
- [18]WHO CLASSIFICATION OF TUMORS EDITORIAL BOARD. Female genital tumors, who classification of tumors[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020.
- [19]CHOI W K, LEE D H, CHO D H, et al. Primary malignant melanoma arising from ruptured ovarian mature cystic teratoma with elevated serum CA19-9: A case report and review of literature[J]. *BMC Women's Health*, 2019, 19(1): 149.
- [20]LEE S Y, JANG M H, KOO Y J, et al. Undifferentiated carcinoma arising in ovarian mature cystic teratoma: a case report and literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(7): 1750-1754.
- =====

《广东医科大学学报》述评专栏征稿启事

《广东医科大学学报》(CN 44-1731/R, ISSN 2096-3610)创刊于 1983 年,双月刊,为广东省教育厅主管、广东医科大学主办的综合性医学学术刊物,国内外公开发行,是中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊和中国期刊全文数据库全文收录期刊。

为进一步提高《广东医科大学学报》学术质量,充分发挥学术期刊的导向功能,本刊已于 2022 年第 1 期始开设“专家述评”栏目,特向医学相关专业领域学者征集“综合性述评”和“专业性述评”稿件。热忱欢迎各医学相关专业专家学者以唯一作者身份从宏观角度对各自研究领域、研究方向、研究问题中的热点、难点、疑点的前沿问题,进行全面论述和评价,包括现状、取得的成就、存在的问题,并对发展的趋势、解决的思路 and 实施的途径等方面进行分析与评论;亦可畅谈医学领域内各学科所取得的成就,指出目前存在的不足,寻找并提出解决问题的路径,为医学学术的发展指明方向。内容可涉及医药学科的各个研究方向,以期对读者有所裨益,对医药事业有所推动。文章要求文献充分、数据可靠、重点突出、分析深刻。文后请附个人简介(约 300 字,内容包括职称、最高学历或学位、现任职务、职业生涯、学术兼职等)和大一寸彩照。请通过《广东医科大学学报》网站投稿(<http://gdykdxxb.ijournals.cn>)。

本刊编辑部