

卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤成分1例

刘伟娜¹, 李辉², 冯燕², 范盼红³, 周胜理³, 李攀⁴, 陈小辉^{2*}

¹郑州大学第二附属医院妇产科, 河南 郑州

²河南省人民医院妇科, 河南 郑州

³河南省人民医院病理科, 河南 郑州

⁴河南省人民医院影像科, 河南 郑州

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘要

目的: 探究卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊改变的临床治疗方式及相关预后情况。方法: 通过报道笔者收治的一例卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤改变IIA期的临床诊治过程及随访, 并回顾性分析国内外相关文献报道, 总结卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊改变的病例特点、治疗方式及预后。结果: 伴有卵黄囊瘤成分的卵巢上皮性肿瘤, 侵袭能力强, 预后极差, 因此应引起妇科医生高度重视。

关键词

卵巢, 卵巢癌, 高级别浆液性癌, 卵黄囊瘤

A Case of High-Grade Serous Carcinoma of Ovary with Yolk Sac Tumor Component

Weina Liu¹, Hui Li², Yan Feng², Panhong Fan³, Shengli Zhou³, Pan Li⁴, Xiaohui Chen^{2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

²Department of Gynecology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

³Department of Pathology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

⁴Department of Imaging, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 26th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the clinical treatment and prognosis of high-grade serous carcinoma of

*通讯作者。

文章引用: 刘伟娜, 李辉, 冯燕, 范盼红, 周胜理, 李攀, 陈小辉. 卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤成分 1 例[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11918-11924. DOI: 10.12677/acm.2023.1371670

ovary with yolk sac changes. **Methods:** Through reporting the clinical treatment and follow-up of a case of high-grade serous carcinoma of ovary with yolk sac changes stage IIA admitted by the author, and retrospectively analyzing the relevant literature reports at home and abroad, we summarized the case characteristics, treatment and prognosis of high-grade serous carcinoma of ovary with yolk sac changes. **Results:** Ovarian epithelial tumors with yolk sac components are highly invasive and have a very poor prognosis, therefore, they should be highly valued by gynecologists.

Keywords

Ovary, Ovarian Cancer, High-Grade Serous Carcinoma, Yolk Sac Tumor

Copyright © 2023 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/>



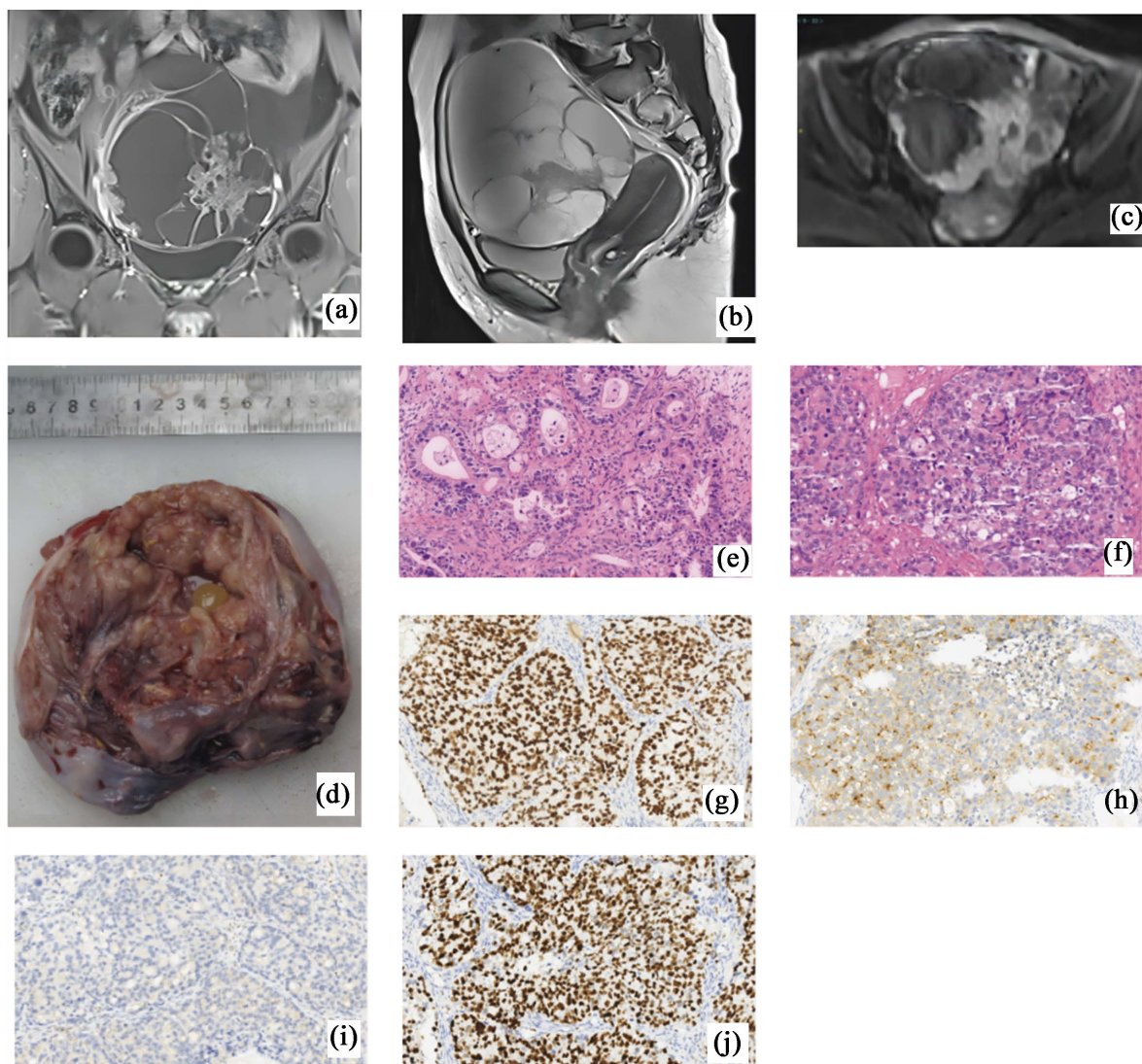
Open Access

1. 引言

卵巢高级别浆液性癌是常见的卵巢上皮性肿瘤，伴卵黄囊瘤成分发生率低，目前关于该病的诊断、治疗尚不清楚，本文报道 1 例卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤改变患者，旨在为该少见疾病的临床诊断及治疗提供经验。

患者女，41 岁，以“腹胀 2 周，检查发现盆腔肿物 6 天”为主诉于 2022 年 3 月 6 日入院，入院 2 周前无明显诱因出现腹胀，伴饮食欠佳，自觉下腹部隆起明显，可触及一包块，无发热、腹痛、腹泻，于外院行超声提示盆腔巨大肿物，透声差，多房样改变，考虑卵巢囊腺瘤可能；专科检查：宫体上方可触及一包块，囊实性，上界达脐下两横指，两侧界达腋前线，直径约 15 cm，活动度欠佳，子宫双附件区受压，触摸不清，三合诊：双侧宫旁韧带质软，无触痛。入院后辅助检查：① 肿瘤标志物：CA125: 79.87 u/mL, CEA: 1.55 ng/mL, CA199: 80.20 u/mL, HE4: 25.9 pmol/mL, AFP: 215.7 ng/mL。② 经阴道子宫附件超声：盆腔内可见范围约 165 × 158 × 106 mm 囊实性包块。③ 盆腔核磁：盆腔内可见 184 × 105 mm 囊实性包块，考虑卵巢囊腺瘤(图 1(a)~(c))。④ 颈、胸、全腹部 16 排 CT 平扫 + 增强：腹腔内及腹膜后未见明显肿大淋巴结，未见明显腹水征象。初步诊断：卵巢巨大肿物：卵巢囊腺瘤？卵巢恶性生殖细胞肿瘤？患者已完成生育，无生育要求，完善相关检查，无手术禁忌证，于 2022-03-08 行剖腹探查术(备卵巢癌全面分期手术)，术中探查见：① 无腹水，盆腔内见一巨大囊性肿物，表面呈灰白灰黄色，直径约 18 cm，探查肿物为右侧卵巢，已无正常卵巢形态，表面见长约 1 cm 破裂口，内部包膜完整；② 子宫大小正常，子宫左后壁近宫颈处可见一肌瘤样结节凸起，直径约 3 cm，包膜完整；左侧卵巢萎缩样外观；右侧输卵管受压呈扁平状，左侧输卵管外观未见明显异常；道格拉斯窝内见一团状胶冻样液体，直径范围约 4 cm；③ 盆腹腔腹膜、肠管表面、膈肌表面、肝、胆、胃、胰腺、脾、阑尾、大网膜表面未视及、触及异常；盆腔淋巴结、腹主动脉旁淋巴结未触及肿大。术中将右侧附件完整切除，剖视肿物见：多房，灰黄灰红色，呈囊实性，囊性区内含粘稠淡黄色液体，实性区呈菜花样(图 1(d))，送快速病理结果：恶性，考虑卵巢上皮性恶性肿瘤，细胞印片：见异形细胞。术中与患者家属沟通后行经腹卵巢癌全面分期手术。因卵巢肿物破裂，盆腔内有胶冻样组织，术后给予顺铂 70 mg/m² 腹腔热灌注化疗。结合我院病理及中山大学第一附属医院病理会诊结果，术后常规病理：① 镜下卵巢肿瘤由呈腺样、乳头状排列的异型细胞构成，部分区域可见筛网状结构，瘤细胞多形性明显，核分裂像易见(图 1(e)、图 1(f))；部分肿瘤细胞胞浆空亮，排列

呈拥挤、融合的腺体；输卵管粘膜可见灶性重度异型增生，似与肿瘤主体相移行；可见脉管内癌栓。② 免疫组化：AFP (灶性阳性)；SALL4 局灶强阳性(图 1(g))；GPC-3 部分阳性(图 1(h))；P53 弥漫阴性，呈突变型表达(图 1(i))；Ki67 高表达，约 70% 阳性(图 1(j))。③ 卵巢及输卵管高级别浆液性癌，伴局灶卵黄囊瘤样特点。肿瘤组织行 BRCA 基因检测未发现突变。结合组织形态、免疫组化及分子检测结果，符合卵巢及输卵管高级别浆液性癌伴局灶卵黄囊瘤样改变，其中卵黄囊成分约占 17%。结合患者临床特点及病理诊断结果：右侧卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤 IIA 期。于 2022 年 4 月 1 日开始行 Tc (紫杉醇 + 卡铂) + 贝伐珠单抗化疗 6 次，患者于第一次化疗前肿瘤标记物 CA125、CA199、AFP 均降至正常范围，化



(a) TI 压脂增强：囊壁及实性成分明显强化；(b) T2WI 矢状位：囊实性，多发分隔；(c) DWI：囊壁及实性部分弥散受限；(d) 肿物大体切面呈多房，灰黄灰红色，呈囊实性，囊性区内含粘稠淡黄色液体，实性区呈菜花样；(e) 肿瘤组织呈腺样，乳头状排列的异性细胞构成 HE 200 \times ；(f) 肿瘤部分区域可见筛网状结构，瘤细胞多形性明显 HE 200 \times ；(g) 肿瘤组织免疫组化标记 SALL4 局灶强阳性，EnVision 法 200 \times ；(h) 肿瘤组织免疫组化标记 GPC-3 部分阳性，EnVision 法 200 \times ；(i) 肿瘤组织免疫组化标记 P53 弥漫阴性，呈突变型表达，EnVision 法 200 \times ；(j) 肿瘤组织免疫组化标记 Ki67 高表达，约 70% 阳性，EnVision 法 200 \times 。

Figure 1. (a)~(c) Pelvic MRI; (d) Naked eye view of tumor; ((e), (f)) HE staining of tumor; (g)~(j) Immunohistochemistry
图 1. (a)~(c) 盆腔 MRI; (d) 肿瘤肉眼观; ((e), (f)) HE 染色; (g)~(j) 免疫组织化学

疗期间均维持在低水平(CA125 < 10 U/mL, CA199 < 20 U/mL, AFP < 4 ng/mL), 2022年7月20日结束6次化学药物治疗, 建议患者继续贝伐珠单抗维持治疗, 患者拒绝, 2022年8月5日复查全身PET-CT未见残留肿瘤细胞活性, 目前已定期随访8个月, 未见肿瘤复发迹象。

2. 讨论

卵巢癌是女性病死率最高的恶性肿瘤, 发病隐匿, 病理分型多为高级别浆液性癌, 一经发现约75%患者已为晚期, 而晚期患者的5年生存率低于40% [1]; 卵黄囊瘤是第二大卵巢恶性生殖细胞肿瘤, 起源于原始生殖细胞, 约占卵巢恶性生殖细胞肿瘤的25%, 常见于儿童和年轻女性[2]。伴有卵黄囊瘤成分的卵巢上皮性肿瘤罕见, 截止目前, 国内外仅有50余例的个案报道, 其中最常见上皮性肿瘤成分为子宫内膜样腺癌, 其次为浆液性癌和透明细胞癌。卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤国内外仅有10余例文献报道, 且均为绝经后女性[3]-[11]。比单纯的高级别浆液性癌和单纯的卵黄囊瘤侵袭能力更强, 预后更差[12]。

1987年, Rutgers等[13]人报道了首例卵巢子宫内膜样腺癌伴卵黄囊瘤的病例, 迄今为止, 已有54例卵巢上皮性癌伴卵黄囊瘤病例。卵黄囊瘤通常好发于儿童和年轻女性, 大多数为小于30岁的患者, 卵巢上皮性癌伴卵黄囊瘤发病年龄比单纯的内胚窦肿瘤要晚得多, 病例报道这些患者年龄在27岁至82岁之间, 大多数发生在绝经后或围绝经期妇女。80%的患者年龄在50岁以上, 极少数患者发生在绝经前。目前关于该病的发病机制尚不清楚, 主要有“畸胎瘤”和“碰撞瘤”理论、“肿瘤性化生和逆向分化”学说[14]。其中“肿瘤性化生和逆向分化”学说被广为接受, 这是由于该病常见于绝经后女性, 而生殖细胞在绝经后不再存在, 同时Skala等[15]人通过靶向测序和同染色体荧光原位杂交及Acosta等[16]人通过对配对样本的测序证明卵巢上皮性癌与绝经后卵黄囊瘤有共同的分子特征, 从而证实了老年卵黄囊瘤来源于体细胞上皮性肿瘤分化。本例患者虽未绝经, 但发病年龄较单纯卵黄囊瘤晚, 且卵黄囊瘤成分较少, 因此我们更倾向于“肿瘤性化生和逆向分化”学说。此类肿瘤临床表现常为腹痛、腹胀和腹部包块[17], 与该患者最初的临床表现相吻合。卵黄囊瘤镜下组织病理学表现形态多样, 缺乏特异性, 以网状/微囊结构最为常见[18], 因此诊断卵巢上皮性癌伴卵黄囊瘤仅凭病理形态学表现非常困难, 通常借助免疫组化协助诊断, AFP免疫组织化学染色阳性是诊断卵黄囊瘤的金标准[19], 同时血清水平有助于临床诊断、疾病活动性和监测卵黄囊瘤患者对化疗的反应。但在小部分卵巢透明细胞癌中, AFP也可表达阳性[20]。新的卵黄囊瘤标记物: Glypican-3、SALL4对诊断也有帮助, Glypican-3是一种在胎儿肝脏和肝细胞恶性肿瘤中表达的癌胎蛋白, 比AFP更敏感, 但不具有特异性[21]。SALL4是生殖细胞肿瘤的特异性敏感标记物, 但除卵黄囊瘤外, 它在非生殖细胞瘤、促性腺母细胞瘤的生殖细胞成分、胚胎癌和一些未成熟的畸胎瘤中也呈阳性[22]。本文病例免疫组化结果AFP、Glypican-3及SALL4均支持同时合并卵黄囊瘤成分。

卵巢上皮性肿瘤伴卵黄囊瘤治疗目前仍以手术和术后化疗为主, 但因肿瘤同时合并上皮性成分和生殖细胞成分, 对于化疗方案的选择上仍存在争议, 有观点认为, 卵黄囊瘤成分是体细胞获得逆向生殖细胞分化能力的结果, 应采用治疗上皮癌的化疗方案, 另有观点认为, 应采用针对主要成分或两种成分兼顾的化疗方案[12] [17]。应采用治疗上皮癌为基础的化疗方案, 还是针对主要成分的化疗方案, 或者是采用针对上皮和生殖细胞两种成分的化疗方案仍需大宗病例进一步分析论证。目前, BEP联合TC为一线化疗方案。在早期的文献报道中, 以顺铂为基础的化疗被用作辅助治疗[23], 最近的报告中, Hodgson等[24]人采用BEP化疗方案, Xing等[11]人采用TC化疗方案, 不同病例资料方案不同, 但均有一定的治疗效果。本例患者分期IIA期, 卵黄囊瘤成分约占17%, 上皮性成分所占的比例, 远大于生殖细胞成分, 故术后我们首先选择卵巢上皮性癌敏感的TC化疗方案, 化疗6次, 化疗过程顺利, 患者一般情况好, 术后5个月复查PET-CT未见异常。卵巢上皮性肿瘤伴卵黄囊瘤预后较差, 文献报道, II期以上患者,

即使行手术治疗及术后辅助化疗, 预后仍较差。回顾国内外相关文献, 54 例患者中, 22 例为 FIGO III 期或 IV 期, 23 例为 I 期; 2 例为 II 期, 7 例分期不详, 8 例患者随诊情况不详, 我们绘制了各分期患者的 Kaplan-Meier 生存曲线(图 2), 所有分期的中位总生存期为 20 个月, 平均总生存期为 24.2 个月, 各分期的生存曲线路径接近重叠, 提示术后病理分期与预后相关性不大($P = 0.136$), 这与 Chen 等[25]人报道一致, 考虑可能因为病例数量较少, 且化疗方案的选择不同。本例患者虽分期 II 期, 目前随访至今无复发迹象, 考虑最主要原因为其组织学病理成分大部分为上皮性肿瘤且对 TC + 贝伐珠单抗化疗敏感, 同时手术达到 R0 切除, 但仍需进一步跟踪随访。

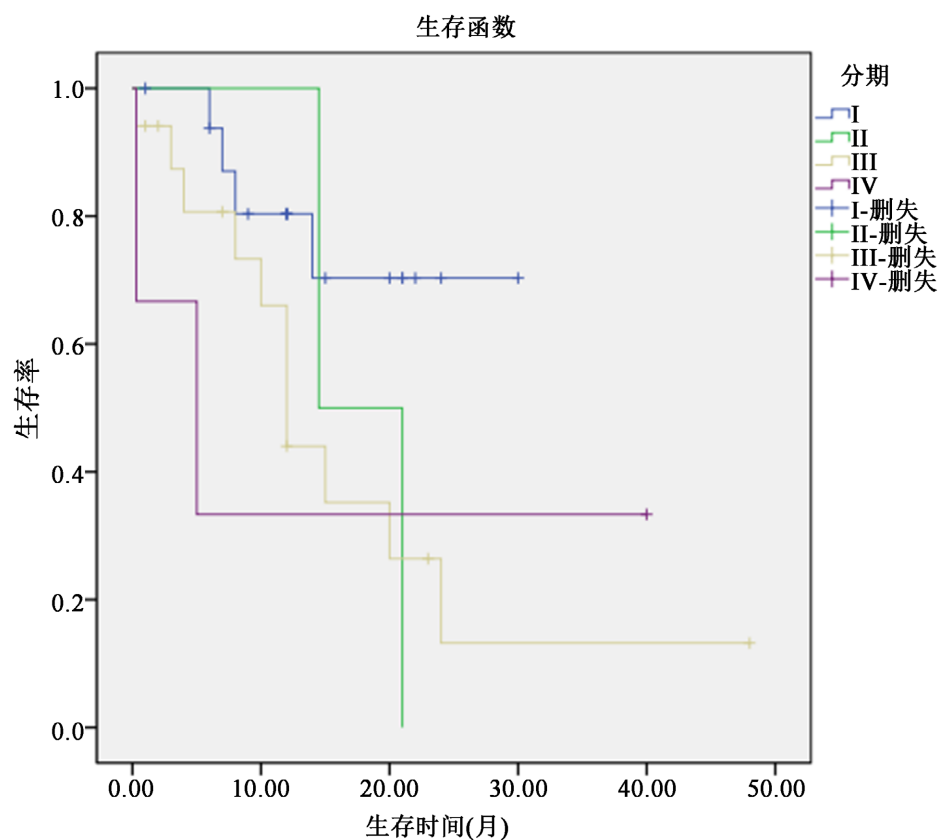


Figure 2. Survival curves of patients with different stages

图 2. 不同分期患者的生存曲线

总之, 卵巢上皮性肿瘤伴生殖细胞肿瘤少见, 高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤极罕见, 这种肿瘤在诊断、治疗及预后方面与单纯的卵黄囊瘤有很大不同。卵巢高级别浆液性癌伴卵黄囊瘤影像学无特异性表现, 组织病理学鉴别尤为重要, 并且高度重视不同肿瘤成分比例, 综合病人各项指标制定不同的治疗方案, 既要考虑不同来源肿瘤侵袭性和恶性程度不同, 又要针对主要肿瘤成分个体化差异化治疗, 早发现早诊断早治疗, 最大程度上改善该类肿瘤患者的预后和生活质量。

参考文献

- [1] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2020) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020(3): 234-238.
- [2] Höhn, A.K., Brambs, C.E., Hiller, G.G.R., et al. (2021) 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **81**, 1145-1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>

- [3] García-Galvis, O.F., Cabrera-Ozoria, C., Fernández, J.A., *et al.* (2008) Malignant Müllerian Mixed Tumor of the Ovary Associated with Yolk Sac Tumor, Neuroepithelial and Trophoblastic Differentiation (Teratoid Carcinosarcoma). *International Journal of Gynecological Pathology*, **27**, 515-520. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31817b06c7>
- [4] Giuliani, J., Marzola, M., Pizzutilo, P., Martinello, R., Marzola, A., Indelli, M. and Frassoldati, A. (2012) Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma with a Yolk Sac Tumor Component in a Postmenopausal Woman: Case Report and Review of the Literature. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer*, **5**, 31-32. <https://doi.org/10.1016/j.cogc.2012.05.003>
- [5] Varia, M., McCluggage, W.G. and Oommen, R. (2012) High Grade Serous Carcinoma of the Ovary with a Yolk Sac Tumour Component in a Postmenopausal Woman: Report of an Extremely Rare Phenomenon. *Journal of Clinical Pathology*, **65**, 853. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200606>
- [6] Roma, A.A. and Przybycin, C.G. (2014) Yolk Sac Tumor in Postmenopausal Patients: Pure or Associated with Adenocarcinoma, a Rare Phenomenon. *International Journal of Gynecological Pathology*, **33**, 477-482. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000078>
- [7] Chen, Q. and Chen, X. (2014) Bilateral Ovarian Mixed Epithelial Adenocarcinoma in a Postmenopausal Woman with Unilateral Ovarian Yolk Sac Tumor Component. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 8259-8265.
- [8] McCarthy, W.A. and Masand, R.P. (2016) Ovarian Yolk Sac Tumor with High-Grade Serous Carcinoma in a 62-Year-Old Woman. *International Journal of Surgical Pathology*, **24**, 360-365. <https://doi.org/10.1177/1066896915626796>
- [9] McNamee, T., Damato, S. and McCluggage, W.G. (2016) Yolk Sac Tumours of the Female Genital Tract in Older Adults Derive Commonly from Somatic Epithelial Neoplasms: Somatic Derived Yolk Sac Tumours. *Histopathology*, **69**, 739-751. <https://doi.org/10.1111/his.13021>
- [10] Wang, Y., *et al.* (2018) Ovarian Yolk Sac Tumor in Postmenopausal Females: A Case Series and a Literature Review. *Medicine*, **97**, e11838, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011838>
- [11] Xing, F., Jiang, L., Wang, T., *et al.* (2020) High-Grade Serous Carcinoma of Fallopian Tube with Yolk Sac Tumor Differentiation in a Postmenopausal Patient. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **13**, 1415-1420.
- [12] 钞晓培, 谭先杰. 卵巢上皮性肿瘤起源的卵黄囊瘤诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(5): 569-572.
- [13] Rutgers, J.L., Young, R.H. and Scully, R.E. (1987) Ovarian Yolk Sac Tumor Arising from an Endometrioid Carcinoma. *Human Pathology*, **18**, 1296-1299. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(87\)80418-5](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(87)80418-5)
- [14] Abe, A., Furumoto, H., Yoshida, K., *et al.* (2008) A Case of Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma with a Yolk Sac Tumor Component. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **18**, 168-172.
- [15] Skala, S.L., Liu, C.J., Udager, A.M., *et al.* (2020) Molecular Characterization of Uterine and Ovarian Tumors with Mixed Epithelial and Germ Cell Features Confirms Frequent somatic Derivation. *Modern Pathology*, **33**, 1989-2000.
- [16] Acosta, A.M., Sholl, L.M., Cin, P.D., Howitt, B.E., Otis, C.N. and Nucci, M.R. (2020) Malignant Tumours of the Uterus and Ovaries with Mullerian and Germ Cell or Trophoblastic Components Have a Somatic Origin and Are Characterised by Genomic Instability. *Histopathology*, **77**, 788-797. <https://doi.org/10.1111/his.14188>
- [17] 霍真, 李文琴, 马水清, 等. 伴有卵黄囊瘤成分的卵巢上皮性肿瘤临床病理特点分析[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(12): 897-902, 907.
- [18] 钞晓培, 谭先杰. 子宫内膜原发卵黄囊瘤诊治进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(4): 303-304, 307.
- [19] Nogales, F.F., Dulcey, I. and Preda, O. (2014) Germ Cell Tumors of the Ovary: An Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **138**, 351-362. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0547-RA>
- [20] 葛丽萍, 刘爱军. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤的免疫组化诊断进展——SALL4 及其他标记物的联合应用[J]. 现代妇产科进展, 2015(2): 143-145.
- [21] Roth, L.M., Talerman, A., Levy, T., *et al.* (2011) Ovarian Yolk Sac Tumors in Older Women Arising from Epithelial Ovarian Tumors or with No Detectable Epithelial Component. *International Journal of Gynecological Pathology*, **30**, 442-451. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3182164386>
- [22] Cao, D., Guo, S., Allan, R.W., *et al.* (2009) SALL4 Is a Novel Sensitive and Specific Marker of Ovarian Primitive Germ Cell Tumors and Is Particularly Useful in Distinguishing Yolk Sac Tumor from Clear Cell Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 894-904. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318198177d>
- [23] Nogales, F.F., Bergeron, C., Carvia, R.E., Alvaro, T. and Fulwood, H. (1996) Ovarian Endometrioid Tumors with Yolk Sac Tumor Component, an Unusual Form of Ovarian Neoplasm. Analysis of Six Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **20**, 1056-1066. <https://doi.org/10.1097/0000478-199609000-00003>

- [24] Hodgson, A., Ghorab, Z. and Parra-Herran, C. (2021) Somatically Derived Yolk Sac Tumor of the Ovary in a Young Woman. *International Journal of Gynecological Pathology*, **40**, 296-300.
<https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000673>
- [25] Chen, J., Wang, J., Cao, D., *et al.* (2021) α -Fetoprotein (AFP)-Producing Epithelial Ovarian Carcinoma (EOC): A Retrospective Study of 27 Cases. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **304**, 1043-1053.
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06017-7>