

# 卵巢成熟性囊性畸胎瘤恶变1例并文献分析

陈一之<sup>1,2</sup>, 刘天凤<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>锦州医科大学第一临床学院, 辽宁 锦州

<sup>2</sup>临沂市人民医院妇科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年1月7日; 录用日期: 2024年2月1日; 发布日期: 2024年2月9日

## 摘要

卵巢成熟性囊性畸胎瘤为卵巢的良性肿瘤, 而恶变是其一种罕见并发症。本文讨论了一位82岁老年女性, CT显示双侧卵巢见混杂密度肿块, 大者位于右侧, 大小约126 × 110 × 87 mm, 最初以盆腔肿物收入院。术后病理结果为畸胎瘤恶变为高-中分化鳞状细胞癌伴大片坏死。根据该病例, 进行了相关文献回顾。

## 关键词

卵巢成熟性畸胎瘤, 恶变, 肿瘤

# Malignant Transformation of Mature Cystic Teratoma of the Ovary: A Case Report and Literature Analysis

Yizhi Chen<sup>1,2</sup>, Tianfeng Liu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

<sup>2</sup>Gynecology Department of Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Jan. 7<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 1<sup>st</sup>, 2024; published: Feb. 9<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** Ovarian mature teratoma is a benign tumor of the ovary and malignancy is a rare complication of it. This article discusses an 82-year-old woman with mixed density masses seen on CT in both ovaries, the larger being on the right side and measuring approximately 126 × 110 × 87 mm, initially admitted with a pelvic mass. Postoperative pathologic findings were teratoma ma-

\*通讯作者。

**lignant to highly-moderately differentiated squamous cell carcinoma with extensive necrosis. Based on this case, a review of the relevant literature was performed.**

## Keywords

Ovarian Mature Teratoma, Malignant Change, Tumor

Copyright © 2024 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. 背景介绍

卵巢成熟性囊性畸胎瘤占卵巢肿瘤的 10%~20%，作为女性生殖系统之中常见的一类生殖细胞肿瘤，以育龄期女性多见。卵巢成熟性畸胎瘤大多为良性肿瘤，但同样有恶变可能性，且多见于围绝经、绝经后妇女，年轻女性发病较少[1]。目前，有关此类肿瘤的报道数量较少，在这里我们报告了卵巢成熟性囊性畸胎瘤恶变为鳞癌 1 例，回顾了目前国内外相关文献，并进行总结。

## 2. 病例介绍

患者，女，82 岁，孕 2 产 2，因“右下腹痛 1 个月”于 2023 年 05 月 09 日山东省临沂市人民医院门诊就诊，行阴道彩超提示：盆、腹腔内略偏右侧探及一大小约 135 × 112 × 104 mm 以液性为主混合回声团块，边界欠清，形态欠规则，内回声不均，内及周边可见点条状血流信号。妇科检查：宫体扪不清，盆腔偏右侧可扪及一肿物，直径约 10 厘米，边界欠清，形态不规则，活动度欠佳。血清肿瘤标志物：癌胚抗原 8.26 ng/ml (正常范围 0~5 ng/ml)，糖类抗原 125:171 U/ml (正常范围 0~35 U/ml)，糖类抗原 199:1726 U/ml (正常范围 0~30 U/ml)，糖类抗原 72-4:32.9 U/ml (正常范围 0~6.9 U/ml)，鳞状细胞癌相关抗原 24.8 ng/ml (正常范围 0.011~2.5 ng/ml)，甲胎蛋白及人附睾蛋白 4 正常。门诊收入院。

为进一步明确肿块来源，确定良性恶性倾向及与周围组织关系。2023 年 05 月 10 日行子宫及附件 MRI (平扫 + 强化)，结果提示：子宫前位，萎缩，右侧附件区囊实性团块状混杂信号，内见脂肪信号，DWI 呈高低混杂信号，增强扫描实性部分明显强化，直径约 126 × 110 × 87 mm，与周围肠管分界不清，膀胱受压。左侧附件混杂信号结节，内见脂肪信号，增强扫描明显不均匀强化，直径约 25 mm。盆腔未见增大淋巴结，提示：双侧附件占位性病变，畸胎瘤可能性大。于 2023 年 05 月 11 日行全腹部 CT (平扫 + 强化)：双侧卵巢见混杂密度肿块，边界欠清，大者位于右侧，大小约 126 × 110 × 87 mm，部分呈实性，增强检查呈中度强化，部分呈脂肪密度，部分呈囊性，部分见钙化。腹腔脂肪密度增高，腹腔及腹膜后未见增大淋巴结。考虑：畸胎瘤。请结合 MRI 检查。

排除手术禁忌后，于 2023 年 5 月 15 日在全身麻醉下行剖腹探查术，术中见子宫萎缩，右侧附件区直径约 12 cm 肿瘤，形态不规则，糟粕质脆，血供丰富，与右侧盆壁局部粘连，左侧卵巢饱满，体积增大，表面见一直径约 1 cm 质脆赘生物。盆底腹膜、膀胱底部、直肠前壁见多发转移灶，大者直径约 2 cm，洗手探查大网膜无增厚，阑尾外观未见明显异常，盆腔及腹主动脉旁淋巴结无明显增大，上腹部各脏器未触及明显转移灶。遂行经腹部全子宫切除术 + 双侧附件切除术 + 减瘤术 + 盆腔粘连松解术。谨慎分离切除腹膜表面及膀胱底部转移灶，见直肠前壁表面转移瘤灶直径约 2 cm，术中同时请普外科医生台上会诊，考虑瘤灶体积较大，侵及肌层可能，切除瘤灶可能导致肠管破裂，需要造瘘可能，告知患者家属，

家属考虑患者 82 岁高龄, 耐受性差, 要求行保守手术, 拒绝行肠管造瘘。术后病理结果为: (右侧卵巢)畸胎瘤恶变, 恶变成分为高-中分化鳞状细胞癌伴大片坏死。(左侧卵巢)成熟性囊性畸胎瘤, 双侧输卵管未见癌, (盆腔肿物、膀胱表面肿物及直肠表面肿物)查见鳞状细胞癌。免疫组化结果: P40(+), CK5/6(+), CK8/18(灶+), P53(突变型表达), CD31(示血管+), D2-40(示淋巴管+), Ki67-MIB1(约 30%)。术后患者因个人原因未进行化疗。

### 3. 讨论

生殖细胞肿瘤(GCT)可发生在儿童和成人人群中, 并包含广泛的组织学亚型, 如畸胎瘤、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌和卵黄囊瘤。畸胎瘤是一种广泛存在的生殖细胞肿瘤, 从形态学上看, 畸胎瘤可以是实体瘤、囊状瘤或混合性畸胎瘤。在组织学上, 它们来源于 3 个生殖细胞层的组织: 外胚层、中胚层和内胚层。畸胎瘤主要含外胚层组织, 包括皮肤、皮脂腺、毛发, 部分有牙齿及神经组织, 此外亦可见中胚层组织如脂肪、软骨等, 极少有内胚层组织。尽管畸胎瘤几乎可以发生在身体的任何部位或器官, 但通常发生在骶尾部、性腺(卵巢和睾丸)、纵隔、腹膜后、颈面部和颅内[2][3]。卵巢畸胎瘤有三种类型: 成熟性畸胎瘤、未成熟畸胎瘤和单胚层畸胎瘤。成熟性畸胎瘤是卵巢生殖细胞肿瘤最常见的亚型, 是一种良性肿瘤。据相关文献报道[3], 成熟性畸胎瘤占有卵巢肿瘤的 10%~20%, 占有生殖细胞肿瘤的 69%, 占畸胎瘤的 95%。成熟性畸胎瘤的主要类型是囊性的, 囊肿通常含有皮肤、头发、神经组织和皮脂腺物质。因此, 它也被称为卵巢成熟性畸胎瘤(MCTO)或卵巢皮样囊肿。

恶性转化是 MCTO 的一种罕见并发症, 恶变病例的比例为 0.17%至 2%, 起源于外胚层的鳞状细胞癌占恶性转化的 80%以上, 其次是腺癌、类癌、黑色素瘤和肉瘤等[4][5]。MCTO 引起的鳞状细胞癌的特点是诊断困难, 尤其是早期诊断。它通常是根据术后病理结果而被出乎意料地诊断出来的, 大多数患者被诊断为晚期, 预后较差。因此该疾病的分期是一个重要的预后因素, 早期诊断和治疗对提高生存率至关重要[6][7][8]。

MCTO 的恶变机制尚未阐明, 研究指出可能与卵巢反复损伤、激素水平失调所致基因突变等相关联。因其好发于绝经前后妇女, 有些学者推断其可能与围绝经期激素水平紊乱有关[9]。Ryo Tamura 等人发现 TP53 和 PIK3CA2 这两个基因的突变频率在 MCTO 恶变为鳞状细胞癌中特别高, 考虑 TP53 和 PIK3CA 突变可能在 MCTO 恶变为鳞状细胞癌的发展中起着至关重要的作用[7]。Cooke 等人对 25 例 MCTO 恶变为鳞状细胞癌进行研究, 发现其中 20 例 TP53 基因突变(占 80%)[10], 而在本病例中也发现 TP53 突变。有些学者认为生殖道感染引起的高危型人乳头瘤病毒可诱导 MCTO 的恶变, 尤其是恶变为鳞状细胞癌。此外 Chiang 等人在 4 个 MCTO 恶变为鳞状细胞癌的样本中检测到 HPV 感染(4/4), 表明 HPV 感染可能与 MCTO 恶变为鳞状细胞癌有关。因此, MCTO 和生殖道高危型 HPV 感染的患者应警惕 MCTO 的恶变[11]。但也有部分病例报道 MCTO 恶变为鳞状细胞癌的患者无 HPV 感染。因此, 对于畸胎瘤恶变为鳞状细胞癌是否与高危型 HPV 感染有关, 还需要大样本的深入研究和考察。

与其它卵巢上皮性癌一样, MCTO 恶变的患者早期缺乏特异性的临床表现, 多数患者无症状, 只有少数患者表现为腹痛、腹胀或腹部包块等不适, 并且早期患者的影像学检查没有明显变化, 因此早期诊断比较困难[11][12][13]。MCTO 恶变患者的发病年龄大于良性卵巢成熟性囊性畸胎瘤患者, 通常超过 45 岁, 大多数是围绝经期和绝经后患者, 多数有畸胎瘤病史[12][14]。恶变后肿瘤通常较大, 多为单侧, 大多数直径为 10~20 厘米, 据相关文献报道当肿瘤直径大于 9.9 厘米时, 其对癌症的敏感性为 86%。因此, 一些学者认为肿瘤的大小与 MCTO 恶变有关[15][16]。MCTO 的恶性转化现缺乏特异性高、敏感性强的肿瘤标志物, 如碳水化合物抗原 125、碳水化合物抗原 19-9、癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原和  $\alpha$ -胎蛋白, 在恶性转化为鳞状细胞癌的 MCTO 中的术前诊断价值有限[16]。但 Tsengetal 报道, MCTO 恶变患者

的鳞状细胞癌抗原水平升高。Mori 等人发现, 如果血清鳞状细胞癌抗原超过 2.5 ng/mL、患者年龄大于 40 岁、MCTO 恶性转化的可能性很高。Li Qin 等人发现 12/14 名 MCTO 恶变的患者鳞状细胞癌抗原水平升高[17]。Hackethal 等人对 277 例 MCTO 恶变为鳞状细胞癌的研究分析发现, 86.5% 的病例中鳞状细胞癌抗原高, 71% 的病例中糖类抗原 125 高, 77% 的病例中糖类抗原 199 高, 40% 的病例中癌胚抗原存在[18]。因此一些学者认为鳞状细胞癌抗原被认为在 MCTO 恶变为鳞状癌中最具特异性。在本病例中发现糖类抗原 125 及糖类抗原 199 明显升高, 而鳞癌细胞相关抗原、糖类抗原 72-4 及癌胚抗原也存在升高。畸胎瘤的早期诊断主要依靠超声检查, MOCT 在超声上的回声与其结构密切相关, 此外, 磁共振成像(MRI)和计算机断层扫描(CT)在肿瘤定位和定性诊断方面比超声具有更好的疗效和特异性, 然而, 将 MOCT 与其他卵巢良恶性肿瘤区分开来仍然很困难[15]。因此, 如果畸胎瘤长期存在病史, 且患者是一位年龄大于 45 岁, 尤其是绝经后的女性, 肿瘤直径大于 10 cm, 以及肿瘤标志物的升高, 影像学检查异常, 应注意畸胎瘤的恶性的可能性。

由于 MCTO 恶变的发病率较低, 目前尚无标准的治疗方法。治疗上首选为手术并联合化疗, 手术前应全面进行相关辅助检查[12]。对于有生育要求的早期女性来说, 子宫和正常的卵巢可以保留下来。而对于没有生育要求以及围绝经期或绝经后妇女, 建议进行全子宫切除术, 同时进行双侧输卵管 - 卵巢切除术、大网膜切除术和盆腔淋巴结切除术等分期手术[15]。化疗方案中, 有些学者认为 MOCT 恶变来源于生殖细胞, 应当按照生殖肿瘤选择化疗方案[12], 部分学者指出, 应当按照组织来源选择化疗方案, 如腺癌为来自于消化道上皮起源, 可选择消化道恶性肿瘤化疗方案, 但实际结果中, 在难以判断确切组织来源, 难以选择合适的治疗方案。需要多查找临床资料, 选择最佳治疗方式。对于 MCTO 恶变为鳞状细胞癌目前还没有统一的化疗方案, 但许多学者认为, 烷化剂的化疗, 包括铂和紫杉醇的联合化疗, 可以提高晚期 MCTO 恶变为鳞状细胞癌患者的生存时间, 但放射治疗的效果和可行性仍然存在争议[16] [19]。对于复发或耐药的患者, 可以考虑其它器官鳞状细胞癌的治疗方案, 如 5-氟尿嘧啶和叶酸化疗, 结合放疗或同时放化疗, 如果传统的治疗方法无效, 则应考虑基因、免疫状态和分子靶向检测。一些学者证实, MCTO 的恶性转化在 TP53、P16、MLH1 和其他基因位点具有突变, 一些患者已经从免疫治疗和抗血管生成治疗中受益。但是目前还没有大规模的 MCTO 的恶变治疗临床试验[12]。MCTO 的恶变预后在很大程度上取决于分期, 大多数数据来自恶变为鳞状细胞癌病例。据相关文献报道 FIGO I 期肿瘤预后良好; 5 年总生存率为 75%~85%。相反, II 期和 III 期肿瘤的 5 年总生存率低于 50%。晚期 MOCT 的恶变患者的预后比更常见的上皮恶性肿瘤患者的预后差[14] [20]。

#### 4. 结论

卵巢成熟性畸胎瘤恶变以中老年群体多见, 对患者后续生活质量造成极大影响。日常工作中, 临床医师需考虑年龄、肿瘤直径、影像学检查以及血清肿瘤学指标综合考虑, 以免漏诊。以指导临床治疗, 改善患者预后, 提高患者生存质量。

#### 参考文献

- [1] 苏家林, 张赟, 卢朝霞, 等. 卵巢成熟性畸胎瘤恶变的诊断及合理治疗[J]. 实用癌症杂志, 2021, 10(36): 1705-1710.
- [2] Çalbiyik, M. and Zehir, S. (2023) Teratomas from Past to the Present: A Scientometric Analysis with Global Productivity and Research Trends between 1980 and 2022. *Medicine*, **102**, e34208. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000034208>
- [3] Cao, Y., Wang, B., Jia, A.R., et al. (2023) Mature Cystic Teratoma of the Ovary with a Grossly Visible, Completely Developed Intestinal Loop: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **102**, e34081. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000034081>



- [4] Ziadeh, H., Duforestel, T., Bouredji, K., *et al.* (2022) The Evolution of Mature Cystic Teratomas of the Ovary into Squamous Cell Carcinoma: Two Case Reports and Review of the Literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 838-841. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2035333>
- [5] Limaiem, F., Saffar, K. and Halouani, A. (2021) Squamous Cell Carcinoma Arising in a Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Clinical Case Reports*, **9**, e04873. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4873>
- [6] Tehranian, A., Ghahghaei-Nezamabadi, A., Seifollahi, A., *et al.* (2021) Ovarian Mature Cystic Teratoma with Malignant Transformation: Two Case Reports. *Journal of Medical Case Reports*, **15**, 23. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02594-4>
- [7] Cooke, S.L., Ennis, D., Evers, L., *et al.* (2017) The Driver Mutational Landscape of Ovarian Squamous Cell Carcinomas Arising in Mature Cystic Teratoma. *Clinical Cancer Research*, **23**, 7633-7640. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1789>
- [8] Dadhich, S., Manjunath, S.S. and Swaminathan, R. (2023) Malignant Transformation in a Mature Cystic Teratoma of the Ovary: An Unusual Case Presentation. *Cureus*, **15**, e37304. <https://doi.org/10.7759/cureus.37304>
- [9] 王瑞琪, 陈春林, 刘萍, 等. 卵巢成熟囊性畸胎瘤恶变 1 例报道[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(5): 470-472.
- [10] Tamura, R., Nakaoka, H., Yachida, N., *et al.* (2023) Spatial Genomic Diversity Associated with APOBEC Mutagenesis in Squamous Cell Carcinoma Arising from Ovarian Teratoma. *Cancer Science*, **114**, 2145-2157. <https://doi.org/10.1111/cas.15754>
- [11] Shi, Z., Yang, L. and Bian, C. (2022) Squamous Cell Carcinoma in Mature Cystic Teratoma of the Ovary Induced by Human Papillomavirus 16 Infection: A Case Report and Literature Review. *Medicine*, **101**, e30667. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000030667>
- [12] Ji, X., Zhai, P., Yang, H., *et al.* (2023) Recurrent Squamous Cell Carcinoma Arising in Ovary Mature Cystic Teratoma: A Case Report. *Medicine*, **102**, e34734. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000034734>
- [13] Utami, T.W., Putri, H.M.A.R. and Hellyanti, T. (2022) High Frequency of Malignant Transformations on Ovarian Mature Teratomas at a Single University Hospital, Jakarta, Indonesia (2015-2018). *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **72**, 270-273. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01392-8>
- [14] Kim, H. and Baek, J.C. (2022) High-Grade Endometrioid Stromal Sarcoma of the Ovary: Malignant Transformation of Ovarian Mature Cystic Teratoma. *Medicina*, **58**, 1501. <https://doi.org/10.3390/medicina58101501>
- [15] Li, Y., Qin, M., Shan, Y., *et al.* (2022) 30-Year Experience with 22 Cases of Malignant Transformation Arising from Ovarian Mature Cystic Teratoma: A Rare Disease. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 842703. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.842703>
- [16] Wang, X., Li, W., Kong, Y., *et al.* (2021) Clinical Analysis of 12 Cases of Ovarian Cystic Mature Teratoma with Malignant Transformation into Squamous Cell Carcinoma. *Journal of International Medical Research*, **49**, 2. <https://doi.org/10.1177/0300060520981549>
- [17] Qin, L., Zhao, T., Liu, X., *et al.* (2021) Malignant Transformation Arising from Mature Ovarian Cystic Teratoma: A Case Series. *Medicine*, **100**, e24726. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024726>
- [18] Mahtate, M., Talib, S., Slaoui, A., *et al.* (2021) Malignant Degeneration of a Mature Ovarian Teratoma. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, **2021**, Article ID: 5527467. <https://doi.org/10.1155/2021/5527467>
- [19] Hackethal, A., Brueggmann, D., Bohlmann, M.K., *et al.* (2008) Squamous-Cell Carcinoma in Mature Cystic Teratoma of the Ovary: Systematic Review and Analysis of Published Data. *The Lancet Oncology*, **9**, 1173-1180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70306-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70306-1)
- [20] Qian, Q.X., Li, C.L., Kun, Z.C., *et al.* (2023) Case Report: Squamous Cell Carcinoma and Spindle Cell Sarcoma (SCS) Arising in a Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Frontiers in Surgery*, **10**, Article ID: 1193994. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1193994>