doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.030
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.030

·临床病例讨论·

卵巢无性细胞瘤临床病理分析并文献复习

吴永芳，许春伟，邵云，王海艳，崔淼，张俊，张博，李晓兵

(军事医学科学院附属医院病理科，北京 100071)

[摘　要]　**目的：**探讨卵巢无性细胞瘤的临床病理学特点及诊断要点。**方法：**对2例无性细胞瘤进行临床资料、病理形态学及免疫组化观察，并结合文献对其诊断及鉴别诊断进行探讨。**结果：**镜下肿瘤细胞被窄的纤维组织分隔呈巢状、岛屿状、条索状，纤维隔内有多少不等的淋巴细胞浸润，瘤细胞与核的大小外观呈明显一致性，胞质丰富淡染，核大圆形，核仁明显，核分裂像易见。免疫组化示肿瘤细胞PLAP呈不同程度阳性。**结论：**掌握无性细胞瘤的病理特点，提高对无性细胞瘤的认识，对避免误诊是至关重要的。

[关键词]　无性细胞瘤；卵巢；病理学；临床；免疫组化

Clinicopathological features of ovarian dysgerminoma and literature review

WU Yongfang, XU Chunwei, SHAO Yun, WANG Haiyan, CUI Miao, ZHANG Jun, ZHANG Bo, LI Xiaobing

(Department of Pathology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Abstract　**Objective:** To investigate and discuss the clinicopathological features, diagnosis of ovarian dysgerminoma. **Methods:** By analysis the features of clinicopathology and immunohistochemistry of 2 cases, and combining together the review of the literatures. **Results:** The microscopic tumor cell nests can be separated by narrow fibrous tissue, islands, funicular, fibre separated with varying amounts of lymphocyte infiltration, the obvious appearance of the size of the tumor cells and nuclear is consistency, cytoplasmic rich light dye, nuclear big round, obvious nucleoli, nuclear fission as easy to see. Positive immunohistochemical PLAP show varying degrees of tumor cells. **Conclusion:** It is essential to grasp the pathological characteristics of ovarian dysgerminoma and enhance awareness so as to avoid misdiagnosis.

Keywords　dysgerminoma; ovarian; pathology; clinic; immunohistochemistry

收稿日期 (Date of reception)：2015–07–21
通信作者 (Corresponding author)：张博，Email: zenwo@qq.com

无性细胞瘤(dysgerminoma)是一种比较少见的恶性肿瘤。以往有过精原细胞瘤、腺泡癌、胚胎性癌及性细胞瘤等不同名称。自1931年Meyer仔细研究后，才定名为无性细胞瘤[1]。为避免误诊，提高对无性细胞瘤的认识，我们回顾性对所获军事医学科学院附属医院病理科诊断为无性细胞瘤2例病例进行分析，探讨无性细胞瘤的临床病理学及免疫组织化学特点、诊断与鉴别诊断要点及预后。

1 材料与方法

1.1 病例资料

例1，患者，女，20岁，未婚，主因“间断性下腹痛10天，加重3天”就诊。患者2008年时因原发性闭经就诊于当地某医院，诊断为“无子宫及双附件”，查染色体示“46,XY”，未予进一步治疗。10余天前患者无明显诱因出现下腹疼痛，持续约3天，可耐受，后腹痛自行缓解，未予特殊治疗。2014年7月1日凌晨2点突发下腹疼痛，呈持续性，伴呕吐一次，无腹泻，就诊于当地某医院急诊科，查盆腔B超示：子宫及双附件未显示，盆腔巨大实性占位，大小约10.4 cm × 9.5 cm × 8.0 cm，盆腹腔积液；血常规示：白细胞13.16×10^9/L，中性粒细胞百分比92.3%；尿常规示：酮体(+)。给予补液、抗炎等治疗。腹痛未见明显好转。次日查腹部增强CT示：盆腔混杂密度占位，生殖细胞肿瘤不除外，盆腹腔积液，子宫及双附件正常结构显示不清，腹膜后多发小淋巴结，网膜及系膜不规则增厚伴絮状渗出。既往于2009年行腹腔镜下阑尾切除术，术中探查未见子宫及双附件组织，余无特殊。临床诊断：盆腔巨大占位性质待查。患者于入院后半月行全麻下经腹行探查及肿物切除术，患者术后病理示无性细胞瘤，因患者术中小肠、乙状结肠与盆腔肿瘤粘连紧密，分离粘连过程中包块表面局灶必有破裂，故肿瘤分期为左卵巢无性细胞瘤Ic期，术后需进行化疗，化疗方案为BEP方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)。目前患者已完成3个周期的化疗，情况良好，密切随访中。

例2，患者，女，18岁，未婚，主因“腹痛8日，发现盆腔占位4日”就诊。患者于10天前无明显诱因出现下腹部持续性疼痛，程度可忍受，无腹胀、腹泻等不适，自行口服布洛芬可缓解。后在某医院行超声检查，提示盆腔可见一囊实性团块，大小约14.3 cm × 10.5 cm × 8.6 cm。盆腔少量积液。查体：腹平软，未见肠型及蠕动波，腹壁静脉无扩张，无瘢痕。腹肌不紧张，无压痛及反跳痛，下腹部可触及一10 cm左右肿物，质硬，表面较光滑，无压痛。入院后盆腔超声提示：于左下腹盆腔内可见一不均低回声实性占位，大小16.3 cm × 9.3 cm × 9.8 cm，形态欠规则，边界尚清，CDV检查可见丰富的血流信号。盆腔可见明显积液，范围约5.6 cm × 3.3 cm。CT检查示：盆腔富血供占位，考虑恶性可能性大，请结合临床，必要时活检证实。次日在超声引导下行盆腔病灶穿刺活检术。术后病理提示生殖细胞来源恶性肿瘤。于入院14 d后行剖腹探查及肿物切除术。临床诊断：左侧卵巢恶性生殖细胞肿瘤Ia期(无性细胞瘤)，盆腔积液。术后第13 d开始进行化疗，化疗方案为BEP方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)。目前患者已完成3个周期的化疗，情况良好，密切随访中。

1.2 方法

方法标本经4%中性甲醛液固定，常规脱水，石蜡包埋，切片厚4 μm，常规HE染色，光镜观察。免疫组化采用En Vision法。所用一抗CA-125、CA15-3、CA-19-9、WT1、CD56、CgA、CK、EMA、ER、HCG、PLAP、PR、Syn、Calretinin、CD30、CD99、D2-40、Inhibin-α、MC、CK7、EMA、CD30及En Vision试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3 结果判定

以细胞质或细胞核出现棕黄色颗粒为阳性。计数10个高倍镜视野的阳性细胞数，取平均值。按阳性细胞数占肿瘤细胞的比例分为：<5%为(−)，5%~25%为(+)，26%~50%(++)，>50%为(+++)。

2 结果

2.1 病理检查

2.1.1 眼观

例1(盆腔肿物)灰黄灰粉色类圆形肿物一枚，大小10.0 cm × 7.0 cm × 6.5 cm，包膜完整，局灶区破裂，切面灰红灰黄色，质软，局灶囊性，可见胶冻样物。

例2(左附件)送检左附件，输卵管长5.0 cm，直径0.5~1.0 cm，伞端可见，卵巢大小16.0 cm × 9.0 cm × 8.0 cm，切面实性，灰白色，质韧。

2.1.2 镜检

低倍镜下肿瘤细胞被窄的纤维组织分隔呈巢状、岛屿状、条索状，纤维隔内有多少不等的淋巴细胞浸润。高倍镜下瘤细胞与核的大小外观呈明显一致性，胞质丰富淡染，核大圆形，核仁明显，核分裂像易见(图1-4)。

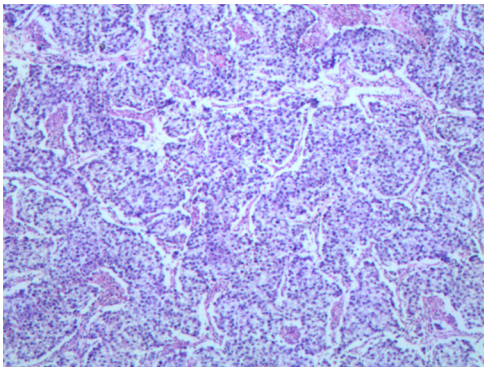


图1 病例1：肿瘤细胞被窄的纤维组织分隔呈巢状或岛屿状(HE, ×40)

Figure 1 Case one: tumor cells can be separated tissue in nests or island by narrow fibrous (HE, ×40)

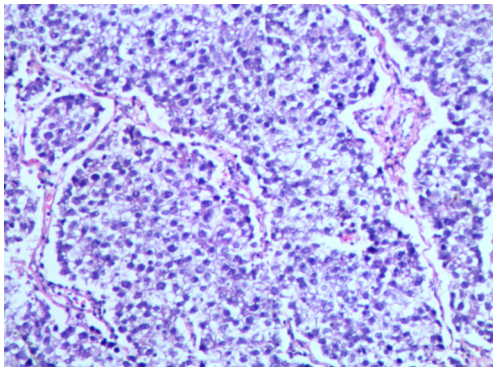


图2 病例2：肿瘤细胞主要由单一的、胞质淡染的、相当一致的细胞组成(HE, ×100)

Figure 2 Case two: tumor cells are mainly composed of a single dye and pale cytoplasm, fairly consistent of cells (HE, ×100)

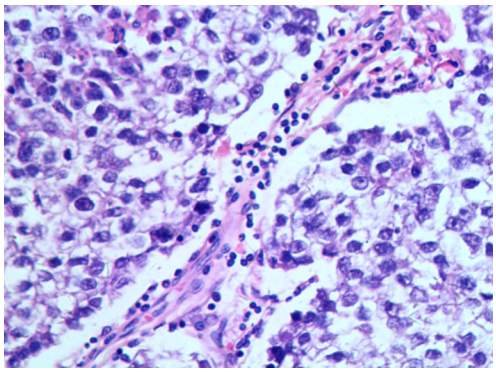


图3 病例1：肿瘤细胞被薄的含血管的纤维结缔组织分隔，并有少量淋巴细胞浸润(HE, ×200)

Figure 3 Case one: tumor cells can be separated containing blood vessels by thin fibrous connective tissue, and has a small lymphocytic infiltrates (HE, ×200)

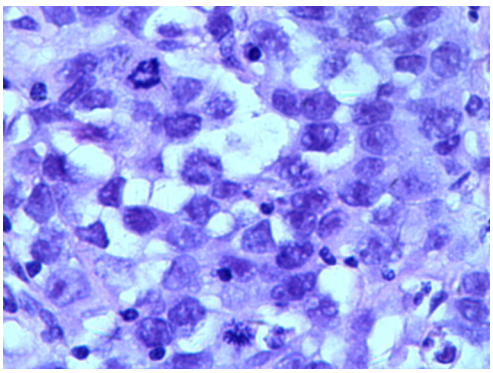


图4 病例2：肿瘤细胞核大，呈圆形或卵圆形，位于中央，可见核分裂象(HE, ×400)

Figure 4 Case two: tumor cells have large nucleus, the circular or ovoid, located in the central, visible nuclear fission (HE, ×400)

2.2 免疫组织化学

免疫组化染色显示肿瘤细胞。

例1：PLAP(+)(图5)，AFP(+)，CD10(+)，Ki-67(index约80%)，Vimentin(+)，Calretinin(−)，CD30(−)，CD99(−)，CK(弱+)，CK7(−)，EMA(−)，Inhibin-α(−)，CgA(−)，Syn(−)。

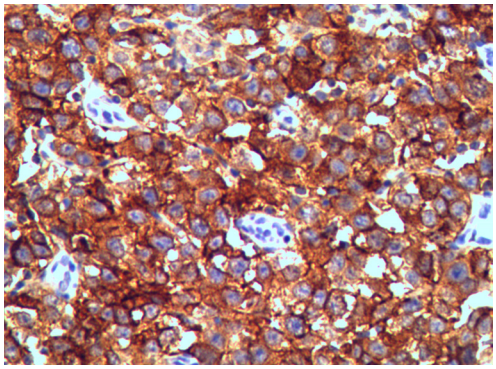


图5 病例1：肿瘤细胞PLAP弥漫强阳性，定位于细胞膜(En Vision, ×200)

Figure 5 Case one: tumor cells PLAP were strong positive, positioning in the cell membrane (En Vision, ×200)

例2：CA-125(−)，CA15-3(−)，CA-19-9(−)，WT1(−)，CD56(+)，CgA(−)，CK(个别+)，EMA(−)，ER(−)，HCG(-)，PLAP(+)，PR(−)，Syn(−)，Calretinin(−)，CD30(−)，CD99(−)，D2-40(+)(图6)，Inhibin-α(−)，MC(−)。

病理诊断：无性细胞瘤。

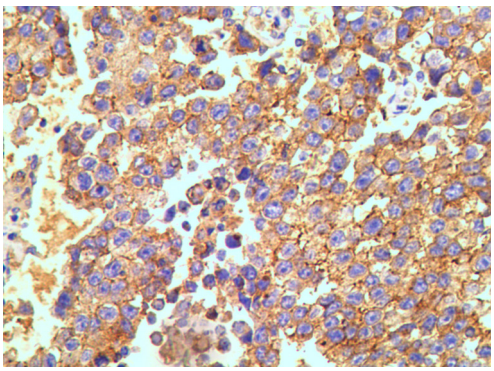


图6 病例2：肿瘤细胞D2-40阳性，定位于细胞膜(En Vision, ×200)

Figure 6 Case two: tumor cells D2-40 were positive, positioning in the cell membrane (En Vision, ×200)

3 讨论

卵巢无性细胞瘤是卵巢恶性肿瘤中比较少见的一种，占卵巢原发肿瘤的1%~2%，占卵巢恶性生殖细胞瘤的11%~20%，呈低中度恶性[2-3]。多见于青春期儿童或青少年，高发年龄段为10~30岁，国内文献报道平均发病年龄为21.5岁[4]，国外文献[5]报道平均年龄为24.5岁。罕见于绝经后及婴儿期[6-7]。肿瘤常发生在单侧，偶见于双侧。肿瘤大小变动很大，小则直径仅几厘米，大者可达50 cm或充塞盆腔。瘤重可超过5 kg，包膜一般完整，晚期的大肿瘤常和周围组织或器官粘连。据文献报道本瘤较多见于欧洲、北美和日本，在日本，卵巢肿瘤中无性细胞瘤占10%。本文所收集的2例患者年龄分别为20、18岁，肿瘤均较大且发生于单侧，与文献报道相符。

由于无性细胞瘤不产生激素，早期常常缺乏明显的临床症状，后期常因肿瘤及腹水形成而出现腹部膨大及腹部不适。因此本瘤最常见的首发症状为腹痛、腹涨或发现腹部包块，有时可出现腹水，有时肿瘤扭转破裂出血可伴有急性腹痛[7]。由于肿瘤生长较快，故病程较短。大多数患者的月经及生育功能正常，仅少部分患者伴阴道出血或者原发性闭经，少数合并性腺发育异常。由于无性细胞瘤发病年龄较年轻，属于非普查对象，临床应结合B超、CT检查、血清绒毛膜促性腺激素及乳酸脱氢酶检测，对本瘤做出初步诊断[8]。本文所收集的两例患者均以腹痛、发现盆腔占位就诊，其中一例伴有性腺发育异常，与文献报道相符。

无性细胞瘤是由单一增生的原始生殖细胞构成的肿瘤。

镜下无性细胞瘤呈现十分独特的组织图像，与精原细胞瘤的结构相一致。瘤组织主要由单一的、多角形的、胞质淡染的、相当一致的瘤细胞组成。瘤细胞呈岛状、条索状或蜂巢状排列，有时瘤细胞间缺乏粘附性而形成假腺样的结构。瘤细胞胞浆丰富，色淡或略透亮，含有糖原，PAS反应呈阳性，瘤细胞胞浆内碱性磷酸酶反应阳性，这与初级胚胎细胞的反应相似。细胞与细胞之间界限分明。细胞核大，呈圆形、卵圆形、泡状，位于中央，核膜清楚，染色质粗凝块状，通常包含一两个嗜酸性核仁，核分裂像多见。偶尔可见高度异性的瘤细胞，胞核呈多核、怪核和巨核的瘤巨细胞，这些细胞穿插于典型的圆形瘤细胞之间。瘤细胞被薄的含血管的纤维结缔组织分隔，并伴有数量不等的淋巴细胞和巨噬细胞浸润，偶尔可见合体滋养细胞分化和囊腔形成。本瘤的实质与间质无恒定的比例，有报道认为瘤实质与间质之对比，可提示该瘤恶性程度的高低，实质多者恶性度高，反之恶性度低，因此可据以判断预后。此外有些病例组织学表现为伴有上皮样肉芽肿改变，它由组织细胞、淋巴细胞、浆细胞，偶

见朗格汉斯细胞及异物巨细胞组成[9-10]。

免疫组化对无性细胞瘤的诊断及鉴别诊断有所帮助。多数无性细胞瘤呈Vimentin、PLAP、CD117、CD30、AFP、OCT4、D2-40阳性，有时可出现细胞骨架蛋白，如CK、Desmin、GFAP、S-100、CEA阳性。而CA-125、CA15-3、CA-19-9、WT1、CD56、CgA、ER、HCG、ER、PR、Syn、Calretinin、CD99、Inhibin-α、MC阴性。免疫组化流程为根据PLAP、Inhibin-α和CK考虑生殖细胞肿瘤，若CD30阳性考虑胚胎性瘤，阴性则为无性细胞瘤。

1)卵巢上皮性来源的肿瘤：是最常见的恶性肿瘤，多发生于中老年女性，往往表现为囊实混合性肿物，可出现大量腹水，容易发生转移，血清CA125明显升高。低分化癌或者未分化癌也可以表现为实性癌细胞呈弥漫片状或巢状分布，间质也可出现纤维间隔及淋巴细胞等的浸润，但缺乏无性细胞瘤细胞一致性的特点，且免疫组化显示CK阳性，而PLAP、CD117等均阴性；2)卵巢淋巴瘤：由形态不同的淋巴瘤细胞弥漫分布形成，但缺乏纤维间隙；而无性细胞瘤由密集的小圆形细胞组成，加之间质中有小淋巴细胞浸润，故两者常易发生误诊。淋巴瘤可分布各种年龄，但多见于中年以上妇女，而本瘤则多见于年轻者，应作相关特殊检查以认真鉴别，从而做出正确诊断；3)性腺母细胞瘤：肿瘤内可见大生殖细胞，非常雷同于无性细胞瘤之大细胞型形态，但一定伴有支持或颗粒样细胞，排列呈滤泡状，腺腔除内含有嗜酸性透明物质，颇似卡-埃小体(Callexner body)并查见典型的钙化灶，而无性细胞瘤则缺乏这些特征。

卵巢无性细胞瘤的治疗目前以手术为主，手术应尽量保留生理及生育功能，作单侧附件切除。无性细胞瘤是一种对放射线敏感及放疗可治愈的肿瘤。手术后联合放疗，可使存活率达到100%[11]，但由于无性细胞瘤多数为年轻女性患者，盆腔部放疗将影响生理及生育功能，因此其治疗具有一定的局限性。近年来发现卵巢无性细胞瘤对化疗亦很敏感，目前主要的化疗方案有BEP(博来霉素+依托泊苷+顺铂)、BVP(博来霉素+长春新碱+顺铂)、VAC(长春新碱+更生霉素+环磷酰胺)等，其中BEP方案较其他复发率低，治疗时间短，也较经济，易被接受。Gershenson[12]报道BEP化疗方案，总的存活率可>95%，但化疗的疗程数不必太多，可根据临床分期，手术后的残存瘤的多少等因素确定。治疗得当，可获得很好疗效，如治疗不规范预后不佳[13]。据文献[11]报道，临床分期为Ⅰ~Ⅱ期的患者5年生存率为96.9%，而Ⅲ~Ⅳ期仅为53.9%，治疗后复发时间多数在2~4年内，因此对采用术后化疗的患者，还应加强严密、长期随访，以利于及时发现复发者，便于尽早及时地治疗。本文所收集的2例患者病变均为单侧性，分期分别为Ⅰc、Ⅰa期，术后2例患者均进行了短期的BEP化疗方案(3个疗程)，目前密切随访中，情况良好。因此早期诊断及术后规范的化疗对无性细胞瘤的治疗具有决定性作用。

总之，临床工作者需注意：由于卵巢无性细胞瘤少见，从而可能导致缺乏对其认识，与其他类型卵巢肿瘤混淆导致误诊。因此提高对无性细胞瘤的认识，对临床医生和病理医生在避免误诊方面是至关重要的。

参考文献

1. Meyer W. Is cancer a systemic disease?[J]. Ann Surg, 1931, 93(1): 35-39.
2. Hyseni N, Llullaku S, Jashari H, et al. Advanced ovarian dysgerminoma infiltrating both ovaries and uterus in a 7-year-old girl[J]. Case Rep Oncol Med, 2014, 2014: 910852.
3. Roberts OA, Oranye BC. Ovarian dysgerminoma in an adolescent: a case report[J]. Afr J Med Med Sci, 2013, 42(2): 197-200.
4. 周徽, 张阳德, 石凯, 等. 少女卵巢无性细胞瘤的诊断与治疗[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(32): 110-112.
   ZHOU Hui, ZHANG Yangde, SHI Kai, et al. The diagnosis and treatment of ovarian dysgerminoma in the young girl[J]. China Journal of Modern Medicine, 2014, 24(32): 110-112.
5. Ajao M, Vachon T, Snyder P. Ovarian dysgerminoma: a case report and literature review[J]. Mil Med, 2013, 178(8): e954-e955.
6. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues[J]. Mod Pathol, 2005, 18 Suppl 2: S61-S79.
7. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al. Pathology and classification of ovarian tumors[J]. Cancer, 2003, 97(10 Suppl): 2631-2642.
8. Boran N, Tulunay G, Caliskan E, et al. Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas[J]. Arch Gynecol Obstet, 2005, 271(2): 104-108.
9. 戴莉萍, 徐国萍. 卵巢无性细胞瘤6例临床病理分析[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(03): 382-383.

DAI Liping, XU Guoping. A clinicopathologic analysis of 6 cases with ovarian dysgerminoma [J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2010, 12(03): 382-383.

10. 周亦文, 骆利康, 申华峰. 30例卵巢无性细胞瘤临床病理分析[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(06): 494-495.
ZHOU Yiwen, LUO Likang, SHEN Huafeng. A clinicopathologic analysis of 30 cases with ovarian dysgerminoma[J]. Journal of Oncology, 2008, 14(06): 494-495.
11. Ayhan A, Bildirici I, Gunalp S, et al. Pure dysgerminoma of the ovary: a review of 45 well staged cases[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2000, 21(1): 98-101.
12. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors[J]. Cancer, 1993, 71(4 Suppl): 1581-1590.
13. Culine S, Lhomme C, Kattan J, et al. Cisplatin-based chemotherapy in dysgerminoma of the ovary: thirteen-year experience at the Institut Gustave Roussy[J]. Gynecol Oncol, 1995, 58(3): 344-348.

本文引用： 吴永芳, 许春伟, 邵云, 王海艳, 崔淼, 张俊, 张博, 李晓兵. 卵巢无性细胞瘤临床病理分析并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(8): 1585-1590. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.030
Cite this article as: WU Yongfang, XU Chunwei, SHAO Yun, WANG Haiyan, CUI Miao, ZHANG Jun, ZHANG Bo, LI Xiaobing. Clinicopathological features of ovarian dysgerminoma and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(8): 1585-1590. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.030