

文章编号 1006-8147(2021)05-0511-04

论著

73例卵黄囊瘤临床病理分析

李广宁^{1,2}, 曹文枫¹, 齐丽莎¹, 黄秋娟¹, 张文帅¹

(1.天津医科大学肿瘤医院病理科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤重点防治实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;2.天津市北辰区中医医院病理科,天津 300400)

摘要 目的:总结卵黄囊瘤患者临床病理信息,探讨其病理学特征及临床鉴别依据。方法:收集2011年5月—2018年10月于天津医科大学肿瘤医院确诊的73例卵巢卵黄囊瘤患者,分析其临床病理信息;进行肿瘤标本切片HE染色;针对磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3)等行免疫组化染色;采用美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的随访方法实行患者资料随访。结果:患者年龄分布为6个月~61岁;肿瘤直径1~28 cm;肿瘤多为囊实性,切面为筛孔与实性相间的多彩状;镜下可见网状微囊结构、透明小体与无定型的基底膜及黏液瘤样结构等不同的组织学形态;免疫组化结果显示,肿瘤细胞特异性表达glypican-3(93.8%)、甲胎蛋白(AFP, 96.6%)、婆罗双树样基因4(SALL4, 100%)、胎盘碱性磷酸酶(PLAP, 86.5%)和抗广谱细胞角蛋白(CKpan, 100%);随访患者中8例复发,14例远处转移,2例死亡。统计发现Ki-67增殖指数 $\geq 50\%$ 的患者复发转移的风险是 $<50\%$ 患者的5.091倍,男性患者复发/转移的风险较高,差异具有统计学意义(95%CI: 4.09~6.67, $P < 0.05$)。结论:卵黄囊瘤临床病理分析中于性腺位置发病常见,其镜下病理学结构多样,可根据特征性结构及免疫组化染色进行鉴别诊断。

关键词 生殖细胞肿瘤;卵黄囊瘤;S-D小体;免疫组化

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

Clinicopathological analysis of 73 cases of yolk sac tumor

LI Guang-ning^{1,2}, CAO Wen-feng¹, QI Li-sha¹, HUANG Qiu-juan¹, ZHANG Wen-shuai¹

(1. Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. Department of Pathology, Tianjin Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China)

Abstract Objective: To summarize the clinicopathological information of patients with yolk sac tumor, explore its pathological characteristics and clinical identification basis. **Methods:** A total of 73 patients with ovarian yolk sac tumor diagnosed in Tianjin Medical University Cancer Hospital from May 2011 to October 2018 were collected, and their clinicopathological information was analyzed; HE staining of tumor specimen sections was performed; immunohistochemical staining for glypican-3 (glypican-3) and others was developed; the follow-up method issued by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) was used to implement patient data follow-up.

Results: The age distribution of the patients ranged from 6 months to 61 years old; the diameter of the tumors ranged from 1 cm to 28 cm; the tumors were mostly cystic and solid, and the section was colorful between the sieve hole and the reality; microscopically, different histological morphologies such as reticular microcapsule structure, hyaline bodies and amorphous basement membrane and myxoma-like structure could be detected; immunohistochemical results showed that tumor cells specifically expressed glypican-3 (93.8%), alpha-fetoprotein (AFP, 96.6%), spalt like transcription factor 4 (SALL4, 100%), placental alkaline phosphatase (PLAP, 86.5%) and anti-broad spectrum cytokeratin (CKpan, 100%); 8 patients relapsed during follow-up, 14 patients had distant metastasis, and 2 patients died. It could be shown that the risk of recurrence and metastasis of patients with Ki-67 proliferation index $\geq 50\%$ was 5.091 times as that of patients with $<50\%$; the risk of recurrence/metastasis was higher in male patients, and the difference was statistically significant (95% CI: 4.09-6.67, $P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of yolk sac tumor is frequently associated with the incidence of gonads in clinicopathological analysis. It has a variety of microscopic pathological structures. The diagnosis can be made based on characteristic structures and immunohistochemical staining.

Key words germ cell tumors; yolk sac tumor; Schiller-Duvel body; immunohistochemical staining

卵巢卵黄囊瘤(yolk sac tumor, YST)是一种高度恶性的原始生殖细胞肿瘤,也是卵巢生殖细胞肿

瘤中第二种最常见的组织学类型^[1]。因其部分病例中具有啮齿类动物胎盘独特存在的内胚窦结构(Schiller-Duvel小体, S-D小体), YST又称内胚窦瘤。YST多发于人体中线处,性腺器官(睾丸、卵巢)多见。目前报告YST患者年龄分布范围为16个月至86岁,

基金项目 天津市卫计委重点攻关项目(16KG125)

作者简介 李广宁(1981-), 硕士在读, 研究方向:病理学与病理生理学;通信作者:曹文枫, E-mail: caowenfeng2017@163.com。

但三分之二的患者年龄在20岁以下,偶有绝经后妇女^[4]。

YST组织学结构复杂,部分形态与其他卵巢肿瘤相似,常与其他生殖细胞肿瘤相伴存在,临床特点尚不明。本研究鉴于YST临床诊断这一难点,针对本院73例YST的病理学特征及免疫组化特点进行观察,以期提高临床对于YST的认知,为患者诊疗提供帮助。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2011年5月—2018年10月于天津医科大学肿瘤医院病理科确诊的73例YST患者。患者或家属均知情同意。

1.2 标本的制备与染色 手术标本由10%的中性福尔马林溶液充分固定,记录肿瘤形态后平均每1~2 cm做连续切面并取材,组织块常规脱水和石蜡包埋,4~5 μm 厚度切片,HE染色后显微镜下观察。

免疫组化染色使用EliVisionTM plus 二步法,实验步骤按照试剂盒说明进行。各个抗体均有阳性对照片。所选择一抗为:抗磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3)、抗甲胎蛋白(AFP)、抗婆罗双树样基因4(SALL4)、抗人绒毛膜促性腺激素(HCG)、抗胎盘碱性磷酸酶(PLAP)、抗增殖细胞相关核抗原(Ki-67)、抗广谱细胞角蛋白(CKpan)、抗上皮细胞膜抗原(EMA)、抗酪氨酸激酶受体(CD117)、抗肾小球足突细胞膜黏蛋白(D2-40)、抗波形蛋白(Vimentin)等抗体。试剂盒与抗体均购自上海罗氏公司。

所有试验由2位经验丰富的高资历病理医师通过双盲法评估。

1.3 资料随访 本项目采用美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的随访方法,通过电话、门诊复诊等方式获取患者术后的生存信息。随访时间为1~8年。

1.4 统计学处理 采用Excel 2013软件建立数据库,使用SPSS 19.0软件,生存率的比较使用多因素Cox回归分析, $P < 0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般信息 73例患者中男性29例,女性44例,年龄0.5~61岁。肿瘤发生部位:睾丸20例,卵巢16例,骶尾部19例,盆腔7例,会阴部6例,纵膈4例,椎管内1例。

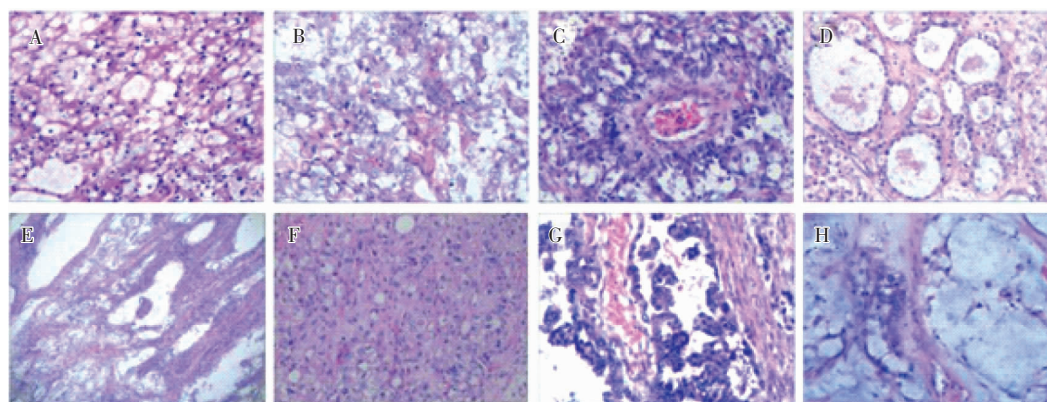
2.2 YST组织特征 肿瘤标本直径1~28 cm;多数可见光滑包膜;切面呈多彩状,部分切面灰白色、实性、质软似鱼肉,部分切面灰黄色且富含黏液或者可见内含暗褐色液体的多房囊性区;在较大的肿瘤中可见糟脆的坏死区和出血区,见图1。

2.3 YST的HE染色 HE染色呈现多种组织学形态,见图2。



图1 卵黄囊瘤的组织特征

Fig 1 Tissue characteristics of yolk sac tumor

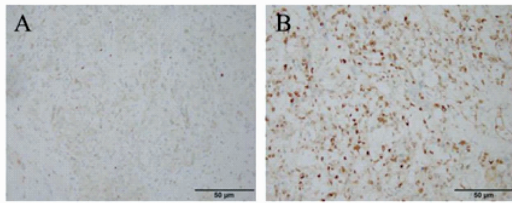


注: A: 典型结构:筛网状微囊结构,由多个疏松的微囊或迷路样裂隙构成,似蜂窝状,微囊/裂隙内衬扁平或立方状肿瘤细胞,部分肿瘤细胞呈星芒状;B: 透明小体及基底膜样物:透明小体为肿瘤细胞胞浆内的圆形透亮结构,基底膜样物为肿瘤细胞周围结构不定的透明物,透明小体和基底膜样物特殊染色呈PAS阳性;C: S-D小体:以厚壁血管为中心,周围衬覆单层扁平或矮柱状肿瘤细胞的纤维血管乳头状结构,乳头结构紊乱;D: 腺泡-腺管样:在疏松水肿的纤维组织背景中可见立方或柱状肿瘤细胞形成的腺泡或腺管状结构;E: 多囊性:致密的纤维结缔组织中见多个圆形或卵圆形的囊腔,囊内衬柱状或扁平状肿瘤细胞;F: 实性:由增生的纤维结缔组织及肿瘤细胞构成团巢状或片状结构;G: 乳头状:由上皮样肿瘤细胞围绕纤维结缔组织形成的乳头或微乳头状结构;H: 黏液瘤样:在丰富的黏液样基质中可见深陷其中的单兵样或腺样排列的肿瘤细胞;以上结构多混合存在

图2 卵黄囊瘤的HE色(400 \times)

Fig 2 HE staining of yolk sac tumor(400 \times)

2.4 YST 免疫组化结果 YST 免疫组化结果呈现 glypican-3 (93.8%)、AFP (96.6%)、SALL4 (100%)、PLAP (86.5%) 和 CKpan (100%) 阳性;HCG、EMA、CD117、D2-40、Vimentin、OCT4、SOX2 和 CD30 阴性。Ki-67 增殖指数 10%~90% (平均 60%),见图 3。



注:A、B 不同区域的 Ki-67 免疫组化染色

图3 卵黄囊瘤的免疫组化染色(400×)

Fig 3 Immunohistochemical staining of yolk sac tumor (400×)

2.5 随访信息 73 例患者成功随访 61 例,失访 12 例。随访时间为 1~8 年。61 例中 8 例复发,14 例远处转移,肺部转移较多(肺 7 例,肝脏 3 例,空肠 2 例,椎管 1 例,额顶 1 例),4 例患者复发伴转移;死亡 2 例,总死亡率为 3.3%。据统计发现男性患者复发/转移的风险较高($P<0.05$),Ki-67 增殖指数 $\geq 50\%$ 的患者复发转移的风险是 $<50\%$ 患者的 5.091 倍($P<0.05$),年龄与肿瘤发生部位对复发/转移的影响不具有统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表1 患者复发,转移率与各病理参数之间的相关性

Tab 1 Correlation between recurrence, metastasis rate and various pathological parameters

	例数	复发/转移	系数	标准误差	P	OR	95%CI
性别			-1.723	0.728	0.018	0.179	(0.043~0.744)
男	32	10					
女	29	8					
年龄(岁)			-0.213	0.953	0.823	0.808	(0.125~5.237)
<30	48	15					
≥ 30	13	3					
部位			-1.088	0.627	0.106	0.337	(0.090~1.258)
性腺	36	7					
非性腺	25	11					
Ki-67			1.628	0.714	0.023	5.091	(1.257~20.620)
<50%	35	8					
$\geq 50\%$	26	10					
术后血清AFP			1.923	0.944	0.765	0.954	(0.137~6.620)
升高	2	2					
降低	59	16					

注:AFP:甲胎蛋白;Ki-67:增殖细胞相关核抗原

3 讨论

自 1959 年 YST 被 Teilum 首次报道以来^[3],对

它的认识逐渐加深。有研究表明,YST 在小于 30 岁及育龄期妇女中发病较高^[4]。YST 肿瘤组织生长迅速,早期临床表现为慢性盆腔疼痛、盆腔包块,后因肿瘤体积增大可继发破裂、出血、卵巢蒂扭转或者盆腔种植^[5]。血清学分析均有 AFP 升高,部分 CA125 增高^[6],与本文临床统计相符。

YST 肿瘤细胞具有类似胚胎干细胞的特征,多向分化潜能,因此肿瘤组织形态多样,部分形态与其他类型肿瘤重叠或混合存在,所以首先在病理取材时就需对肿物进行连续切面,在不同色泽、形态及质地的部位处多点取材,防止因组织取材过少而造成误诊或漏诊。本研究建议的鉴别标准如下:(1)无性细胞瘤:一种原始生殖细胞肿瘤,肿瘤细胞无特异性分化模式,可与 YST 伴发,两者易鉴别,前者由成片的或者成巢的多角形细胞组成,胞质丰富,无 YST 典型结构,免疫组化染色示细胞质和细胞膜 PLAP 阳性,细胞膜呈 CD117 和 D2-40 阳性,OCT-4、NANOG 和 SALL4 呈弥漫性核阳性,CK 可呈有限细胞质点状或环状染色 AFP 阴性。(2)卵巢胚胎性癌:肿瘤成片或成巢生长伴局灶腺样分化,乳头少见。多角形细胞胞质丰富,通常双染性,偶尔局灶性透明。没有疏松网状结构和 S-D 小体。肿瘤表达广谱CK (AE1/AE3)、CD30、OCT4、SALL4 和 glypic3。SOX2 不同程度地阳性。EMA 阴性。若有合体滋养细胞性巨细胞,则呈 CK 和 HCG 阳性。(3)透明细胞癌:常发生于老年女性,由透明细胞、嗜酸性细胞和鞋钉样细胞组成,具有乳头状、管状和实性结构,没有疏松网状结构和 S-D 小体,免疫组化染色示 PAX-8 和 EMA 阳性,AFP 和 glypican 3 阴性。(4)幼年型颗粒细胞瘤:肿瘤可见多个大小和形状不一的滤泡结构,滤泡含有分泌物,与 YST 多囊性结构相似,肿瘤细胞胞质嗜酸,核卵圆形,可见假乳头,间质可见黄素化,免疫组化染色示 α -inhibin、calretinin、SF-1、CD99 和 CD56 阳性,CK 和 AFP 阴性。(5)网状型 Sertoli-Leydig 细胞瘤:可见被覆立方或柱状上皮的裂隙样腔隙,至乳头状结构区域,直至被覆扁平形细胞的多囊性结构伴筛孔状腔隙,免疫组化染色示 Vimentin、CK、 α -inhibin 和 calretinin 阳性,AFP 阴性^[7]。(6)畸胎瘤:畸胎瘤中可混杂 YST 成份,因此需要广泛多点取材,部分畸胎瘤中可见未成熟分化的肾小球结构,与 S-D 小体结构相似,需要免疫组化染色鉴别,EMA 和 WT-1 阳性^[8-9]。(7)其他:由于 YST 可多部位生长或转移,穿刺活检时,因组织较小,只看到单一分化的结构,需要与穿刺部位的原发肿瘤(例如恶性黑色素瘤、肺腺癌、肝细胞癌、结肠癌和

子宫内膜样癌等)进行鉴别,必要时免疫组化染色辅助鉴别诊断。

早期 YST 治疗主要是手术切除和单一烷化剂化疗的联合治疗,近年来化疗的方案不断更新,从 VAC 方案到现在的安全性更高的 PVB 及 PEB 方案,患者的生存率也在不断提高^[10-11]。本文统计发现,性别和肿瘤细胞的增殖活性可影响预后,而年龄、肿瘤大小、生长部位和术后血清 AFP 的变化与预后无关,与 Ayhan 等^[12]的报道相符。

综上所述,YST 在青少年性腺部位高发,性别和 Ki-67 指数是评估患者预后风险因素。病理肿瘤结构多样,要准确的诊断卵巢 YST,需要病理医生熟悉肿瘤的各个结构形态,掌握每种形态的鉴别诊断。本研究为单中心研究,样本量有限,尚存在一定的局限性。为了鉴别方式更有效的进行临床推广,未来还需要进行多中心、大样本量研究。

参考文献:

- [1] WEI Y, WU S, LIN T, et al. Testicular yolk sac tumors in children: a review of 61 patients over 19 years[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1):400
- [2] NASIOUDIS D, CHAPMAN DAVIS E, FREY M K, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(2):296
- [3] NOGALES F F. Embryologic clues to human yolk sac tumors[J]. Int J Gynecol Pathol, 1993, 12(2):101
- [4] WANG X, HE J, LI Y. Ovarian yolk sac tumor in postmenopausal females: a report of five cases and a literature review[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2016, 37(3):374
- [5] 余祥冬, 倪观太. 卵巢卵黄囊瘤诊疗进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(2):137
- [6] 叶小剑, 徐荣全, 黄春燕, 等. 卵巢卵黄囊瘤的超声及临床、病理特征[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(7):1029
- [7] EUSCHER E D. Unusual presentations of gynecologic tumors: extragonadal yolk sac tumor of the vulva[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 141(2):293
- [8] AL-ADNANI M, WALKER J, COHEN M. Sacrococcygeal teratoma with extensive nephrogenic differentiation; a rare finding not to be misdiagnosed as yolk sac tumour[J]. Histopathology, 2009, 54(6):764
- [9] HEEREMA-MCKENNEY A, HARRISON M R, BRATTON B, et al. Congenital teratoma: a clinicopathologic study of 22 fetal and neonatal tumors[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(1):29
- [10] ZHAO T, LIU Y, JIANG H, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: experience of a single institute[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(2):383
- [11] NAWA A, OBATA N, KIKKAWA F, et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(6):1182
- [12] AYHAN A, TASKIRAN C, BOZDAG G, et al. Endodermal sinus tumor of the ovary: the Hacettepe University experience[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 123(2):230

(2021-01-20 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文 \bar{x} , 卡方的符号是希腊字母 χ^2 , 自由度的符号是希腊文“ ν ”, 样本的相关系数是英文“ r ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等,不采用 Ca^{++} 、 P^{--} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如 ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的 m 写在右上角,例如: ^{99m}Tc 、 ^{133m}In 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 $^{131}\text{碘}$ 、 $^{133}\text{钢}^m$ 等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写,RNA 应大写。

本刊编辑部