

年轻的卵巢成熟性畸胎瘤鳞癌变的临床报道并文献回顾

李俊峰¹, 贺同强^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院妇产科重症监护室, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月2日; 发布日期: 2024年5月10日

摘要

卵巢成熟性畸胎瘤是最常见的卵巢肿瘤之一, 10%~20%的女性一生之中可能罹患该病。约有1%~3%的卵巢成熟性畸胎瘤会发生恶变, 病理类型包括鳞癌变、腺癌变、腺鳞癌变、肉瘤或类癌, 其中80%的恶变是来自于外胚层的鳞癌。因此, 卵巢成熟性畸胎瘤恶性变是卵巢肿瘤中较为罕见的一种病理类型, 发病率低, 恶性程度高, 预后差, 缺乏统一、有效的治疗方案。西北妇女儿童医院妇瘤科通过对收治的1例年轻女性成熟性畸胎瘤合并鳞癌变患者病例进行临床分析。撰写本文的目的在于如何早期识别成熟性畸胎瘤鳞癌变这一临床罕见病, 并决定后续治疗方式, 避免因诊断不明确而导致的医源性肿瘤分期升级。现对病例作如下报道。

关键词

卵巢肿瘤, 卵巢成熟性畸胎瘤, 鳞癌变

Clinical Reports and Literature Review of Squamous Cell Carcinogenesis in Young Ovarian Mature Teratoma

Junfeng Li¹, Tongqiang He^{2*}

¹Graduate School, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Obstetrics and Gynecology Intensive Care Unit, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 2nd, 2024; published: May 10th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Ovarian mature teratoma is one of the most common ovarian tumors, and 10%~20% of women may suffer from the disease in their lifetime. About 1%~3% of mature ovarian teratomas will undergo malignant changes, and the pathological types include squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma, sarcoma or carcinoid, of which 80% of malignant changes are squamous cell carcinoma from ectoderm. Therefore, malignant transformation of ovarian mature teratoma is a relatively rare pathological type of ovarian tumor, with low incidence, high malignancy, poor prognosis, and lack of unified and effective treatment plan. The Department of Gynecology Oncology of Northwest Women's and Children's Hospital conducted clinical analysis of a patient with mature teratoma combined with squamous cell carcinoma in young women. The purpose of this paper is to identify mature teratoma squamous cell carcinoma, a rare clinical disease, at an early stage, and to determine follow-up treatment methods to avoid the staging of iatrogenic tumors caused by unclear diagnosis. The cases are reported as follows.

Keywords

Ovarian Tumor, Ovarian Mature Teratoma, Squamous Cell Carcinoma

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. 病例报告

患者女，24岁，回族，无业，未婚，孕0产0。于2022年9月1收住入院。2022年6月发现盆腔包块，伴劳累后腰痛，休息后可缓解，未重视，未特殊处理。2022年8月31日我院门诊B超：盆腔巨大肿块，其上缘达脐上50mm，下缘达耻骨联合，左侧缘位于腋前线，右侧缘距腋前线60mm，肿块形态不规则，回声不均，可见无回声、不规则团状中高回声、点条样强回声及分隔，分隔上及团状回声内可见丰富血流信号。RI=0.28~0.37。该肿块下后方似可见严重受压子宫影像，大小42×40×26mm宫内膜厚3mm。双卵巢探查不清。盆腔巨大包块，卵巢来源不排除，血供丰富，RI较低，性质待定。妇科检查：未查。肛查：盆腹腔巨大包块，上缘至脐上三横指，外侧缘至左侧腋前线，内侧缘超腹中线。边界清楚，位置固定，无压痛。入院诊断：盆腔肿块(卵巢肿瘤？)。入院辅助检查：肿瘤标志物：SCC 19.40 (0~2.3) ng/mL; CA-199 617.00 (0~27) U/mL; CA125 88.10 (0~35) U/mL; CEA 5.58 (0~4.7) ng/mL; AFP 0.99 (0~7) ng/mL。盆腔CT平扫+盆腔CT增强扫描：下腹盆腔巨大混杂密度肿块，首先考虑畸胎瘤，左侧卵巢来源。粪隐血实验阳性(3次)，行全消化道造影：1) 肠管普遍受压推移以腹腔周围分布为主，降结肠及乙状结肠造影剂充盈少；2) 盆腔左侧不规则高密度影，结合CT检查，系盆腔肿块内骨性或钙化灶。术前拟诊：卵巢恶性畸胎瘤：1) 未成熟性畸胎瘤？2) 成熟性畸胎瘤恶变？2022年9月7日行经腹左侧附件切除术+部分大网膜切除术+盆腹腔腹膜多点活检术。术中见：一大盆腔肿瘤上界至剑突下4指下界至盆腔，肿瘤组织来源于左侧卵巢组织，直径约23cm，表面大部分光滑，形态不规则，盆腔无积液、积血，左侧卵巢肿瘤与部分大网膜组织粘连，界限清。将卵巢肿瘤娩出腹腔，见子宫大小形态正常，右侧卵巢及双侧输卵管未见明显肉眼下病灶。探查上腹部，胃部、肝脏、脾脏、阑尾、肠管表面光滑无肉眼病灶。术后病理检查：1) (左侧卵巢)畸胎瘤伴癌变(鳞状细胞癌)；(左侧输卵管)未见著变。

免疫组化标记显示: P40 (+)、CK5/6 (+)、CK7 (-)、Ki-67 (+约 80%)、D2-40 (+)、CR (-)、HNF1- β (-)。2) (左侧结肠窝腹膜、右侧直肠窝腹膜、直肠窝腹膜、膀胱反折腹膜)纤维结缔组织伴少量炎细胞浸润; (部分大网膜)纤维结缔组织中查见淋巴结 2 枚均未见著变。术后明确诊断: 左侧卵巢成熟型畸胎瘤伴鳞状细胞癌变(IA 期)。术后患者拒绝行化疗。术后 1 月肿瘤标志物: (2022-10-20) SCC 1.39 (0~2.3) ng/mL; CA-199 6.77 (0~27) U/mL; CA125 4.94 (0~35) U/mL; CEA 0.30 (0~4.7) ng/mL; AFP 1.79 (0~7) ng/mL。术后半年复查: (2023-4-12) SCC 1.34 (0~2.3) ng/mL; CA-199 5.62 (0~27) U/mL; CA125 4.68 (0~35) U/mL; CEA 0.32 (0~4.7) ng/mL; AFP 1.64 (0~7) ng/mL。现患者仍处于随访中。术后复查 2 次, 查体、妇科 B 超、盆腹腔 MRI 未见明显异常。

2. 讨论

2.1. 概述

卵巢畸胎瘤是常见的卵巢生殖细胞肿瘤, 由三个胚层(外胚层、中胚层、内胚层)的组织构成, 分为成熟畸胎瘤(MT, Mature Teratoma)、未成熟畸胎瘤(IT, Immature Teratoma)和成熟畸胎瘤恶变(TMT, Malignant Transformation of Teratoma) [1]。成熟畸胎瘤恶变(TMT)是指成熟畸胎瘤中任何成熟性组织发生的恶变, 发生率很低, 约占成熟性畸胎瘤的 1%~2% [2]。成熟畸胎瘤恶变的组织学类型较多, 包括鳞状上皮细胞癌、腺癌、肉瘤、黑色素瘤、基底细胞癌和类癌等, 其中最常见的为鳞状上皮细胞癌, 占恶变总数的 75%~85% [3]。根据现有文献报道, 成熟卵巢畸胎瘤的鳞状细胞癌变(Squamous Cell Carcinoma of Mature Teratoma)通常发生于绝经期或围绝经期女性, 在儿童及年轻妇女中报道较少, 且病因不明, 目前其癌变机制仍尚不清楚, 可能与卵巢的反复损伤、激素水平失调等引起基因突变有关[4], 也有部分学者认为发生机制可能与人乳头瘤病毒参与有关[5], 另有部分研究者认为鳞癌可能与柱状上皮与鳞状上皮化生引起的[6], 关于 SCC-MT 的病因及机制仍需要进一步研究。SCC-MT 患者的中位年龄为 36~52 岁[7], 这往往高于发生良性病变的患者。如果在绝经后及围绝经期妇女中发现卵巢畸胎瘤, 那么尤其要注意发生鳞状细胞恶变的可能性, 因为这种情况通常发生在 40 岁以后[8]。然而, Sakuma [2]的队列研究显示, 年龄与 SCC-MT 没有关系。在本例报告中, 患者只有 24 岁, 这也说明了年轻女性仍有经历 SCC-MT 的事实。本例 SCC-MT 只发生于左侧卵巢, 根据国外学者 Chen [9]等回顾性分析 132 例的 SCC-MT 患者单双侧的临床资料, 发现双侧恶变 5 例, 占 3.8%, 单侧恶变 127 例, 占 96.2%, 提出 SCC-MT 恶变好发于单侧。

2.2. 诊断

SCC-MT 临床报道罕见, 整体发病率低, 目前尚无该疾病的治疗指导, 这也给临床医生诊断 SCC-MT 带来一定困扰, 我们从以下几个方面概述该疾病的相关特点, 旨对该疾病有更深入的了解。根据现有文献分析, 肿瘤短时间内生长过快, 应高度怀疑肿瘤癌变的可能[10], 带有鳞状细胞癌的成熟囊性畸胎瘤比良性肿瘤更大, 可能是因为它们通常包含额外的出血和坏死区域[2]。Kikkawa [11]等研究发现, SCC-MT 平均肿瘤直径 15.2 cm, 故认为肿瘤直径可能是诊断卵巢成熟性畸胎瘤鳞癌变的重要辅助依据。本例 SCC-MT 自发现盆腔包块至手术日期短至三个月, 但肿瘤直径已达 23 cm, 这也与多篇回顾性分析文章结论保持一致。SCC-MT 患者最常伴有腹痛, 其他症状与肿瘤生长(可触及腹部肿块、腹胀、阴道出血)、转移或局部延伸(咳嗽、直肠出血)或非特异性(体重减轻、发烧、便秘)有关[8]。卵巢成熟性畸胎瘤鳞癌变的术前诊断中, 血清肿瘤标志物是具有重要意义的诊断指标, 其中 SCC-Ag (Concentrations of Squamous Cell Carcinoma Antigen)被认为是最有价值的肿瘤标志物, 另外 CA125 (Cancer Antigen 125)、CA199 (Carbohydrate Antigen 199)、AFP (Alpha Fetoprotein)、CEA (Carcino Embryonic Antigen)也是常用的肿瘤标志物,

但特异度相对不显著[12]。在良性的 MT 患者中很少发现 SCC-Ag 值的升高，当 SCC-Ag > 2.0 ng/mL 时应警惕 MT 患者是否恶变。Mori 等[13]在研究 SCC-MT 患者时发现，当肿瘤标志物 SCC-Ag > 2.5 ng/mL 时，其恶变的敏感性为 80%，特异性为 94%。Mitsuaki [14]等通过 133 例 MT 患者与 31 例 SCC-MT 的患者对比，发现在鳞状细胞癌变的患者中肿瘤标志物 SCC-Ag 的平均值为(6.7 ± 11.5) ng/mL，未恶变的患者的 SCC-Ag 平均值为(1.7 ± 2.8) ng/mL，两者具有明显的差异性，提出肿瘤标志物 SCC-Ag 在鳞癌变中具有一定特异性和敏感性。多文献表示联合 SCC-Ag、CA125、CA199 及 CEA 对预测畸胎瘤鳞癌变有一定价值，但作为鳞癌变的筛选指标 SCC-Ag 的价值优于 CA199、CA125 及 CEA 等[15]。Kawai 等[16]在研究卵巢 MT 和 SCC-MT 时均发现 CA199 有较高的阳性率，提出术前测定 CA199 作为 MT 患者肿瘤有无发生鳞癌变的意义可能不大。通过查阅 SCC-MT 患者所收集到的影像学资料，仅有 1 例术前通过 MRI 诊断为卵巢畸胎瘤鳞癌变，这也说明 CT 及 MRI 在 SCC-MT 诊断的灵敏度相较于肿瘤标志物较差，但是当肿瘤巨大且肿瘤有较大的实质性病灶，临床医生则应注意本病的发生。本例患者以 SCC-Ag、CA-199、CA-125 等肿瘤标志物升高为特点，其中尤以 SCC-Ag 的升高为本例特异性表现。通过对多文献回顾及本例报告不难看出当肿瘤直径快速增大且伴有一系列肿瘤标志物的上升，其中以 SCC-Ag 特异性升高为诊断本疾病的重要依据。当本文所提及的症状、体征、辅助检查均为阳性或者多项联合呈阳性时，提示临床医生要尤其警惕 SCC-MT 的发生。

2.3. 治疗

由于 SCC-MT 患者较少，目前还没有形成治疗指南或专家共识，治疗方案目前仍尚不成熟，但手术切除被视为首选治疗方案，并结合术后病理辅以化疗、放疗[6]。多项回顾性分析也表明 SCC-MT 诊断一旦明确，应立即手术治疗，手术方式以全子宫双附件基本手术方式，根据肿瘤的治疗原则，完整切除肿瘤病灶、满意的全面分期手术是改善患者预后的最主要的因素[17]。由于腹腔镜切除皮样囊肿内容物的溢出率不可避免地高于开腹手术切除，这种溢出可能会使疾病在从 I 期转移到 IIc~III 期，当我们决定通过腹腔镜切除畸胎瘤时，特别是当患者年龄较大或肿瘤较大时，我们应该谨慎[18]。但对于 SCC-MT 患者的淋巴结是否切除尚存在争议。有研究[4]认为，卵巢成熟性畸胎瘤的恶变是以局部浸润为主，即直接侵犯周围组织和盆腹腔播散为主，极少转移至淋巴结，故不主张进行盆腔及腹主动脉旁淋巴结清除术。另有学者[19]认为，淋巴结是判断卵巢恶变肿瘤分期的重要依据，故主张进行淋巴结切除。目前仍没有一个统一的手术方式，但多文献研究表明对于 Ic~IV 期患者全面分期手术会有效增加术后无瘤生存期[20]。Hackethal [14]等人进行了一项关于 SCC-MT 的回顾性荟萃分析对于早期患者肿瘤局限于一侧卵巢有生育需求仅切除患侧附件也是可行的。另有部分学者[17]认为 IA 期的患者均有着良好的预后，因此，IA 期的患者在接受分期手术的基础上，可以选择随访。本例报道为年轻女性患者，保留生育要求强烈，在手术方式的选择上仍优先考虑保留生育能力的分期手术，但由于年轻 SCC-MT 病例数稀少，无法得出早期切除子宫及另一侧附件是否会减少术后复发率及无瘤生存率，仍需要多中心、大量临床资料对保留生育能力的分期手术是否可行进行深入研究？而在化疗方案选择上，多数研究认为组织来源是重要因素，但由于患者较少，至今还没有形成共识的最佳化疗方案。研究显示，生殖细胞肿瘤常用的 PEB (顺铂、依托泊苷、博莱霉素) 方案并不是卵巢成熟性畸胎瘤鳞癌变治疗的最佳选择，目前卵巢癌首选的化疗方案是铂类联合紫杉醇化疗方案为主[21]。Sakuma 等[2]报道了 8 例经满意卵巢癌细胞减灭术的 II~III 期鳞癌变的卵巢成熟性畸胎瘤患者，辅助紫杉醇 + 铂类化疗，其平均无瘤生存时间可达 20 月，提示 TP 化疗是一个有前景的化疗方案。有研究[22]报道，成熟性卵巢囊性畸胎瘤恶变 I 期患者 5 年生存率为 95%，部分学者[23]则认为 IA 期 MT 患者预后良好，仅行手术治疗即可，无需化疗。目前关于 IA 期的 SCC-MT 的患者术后是否需要化疗没有形成统一的认识，仍需要更多样本数据进行分析。

3. 结论

MT 的恶性转化约占 2%，其中又以鳞状细胞癌变最为多见，约占 80%。临床表现与其他卵巢肿瘤相似，在本疾病中，诊断一般为病理检查意外得出。对于年轻女性患者来说，术前诊断该疾病更加困难，但是当 40 岁以下的患者出现一系列阳性症状及实验室检查时，其中包括腹痛、腹胀、盆腔巨大肿块；血清 SCC-Ag、CA125、CA199 水平升高；卵巢肿瘤直径 > 10 cm，我们尤其要警惕 SCC-MT 的发生。术前高度怀疑 SCC-MT 时，我们优先选择开腹手术，避免手术方式不合理所造成的肿瘤分期升级。术中根据快速冰冻及肉眼观，我们应该制定合理的全面分期手术，而对于年轻女性若肿瘤只局限在一侧卵巢，我们应该尊重患者意愿，慎重选择保留生育能力的手术。术后以紫杉醇、卡铂为主的化疗是最常用的辅助治疗方案。对于 SCC-MT 分期为 IA 期时，可以选择严密随访，通常预后良好。目前关于 SCCC-MT 的文献分析仅局限于小样本的回顾性研究，对于该疾病的诊断及治疗尚无明确的指导方针，日后希望通过过多中心的联合研究更加深入的对该疾病进行系统性描述，以便得出 SCC-MT 的专家共识。

参考文献

- [1] 于海瑞, 李志茹, 杨琳, 等. 8 例卵巢恶性畸胎瘤病例报道和文献复习[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(3): 94-96.
- [2] Sakuma, M., et al. (2010) Malignant Transformation Arising from Mature Cystic Teratoma of the Ovary: A Retrospective Study of 20 Cases. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **20**, 766-771. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181daaf1d>
- [3] Powell, J.L., et al. (2003) Squamous Cell Carcinoma Arising in a Dermoid Cyst of the Ovary. *Gynecologic Oncology*, **89**, 526-528. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00135-5)
- [4] 王宁宁, 黄建昭, 梅卓贤, 等. 卵巢成熟畸胎瘤恶变 11 例分析[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(4): 320-321.
- [5] Verguts, J., Amant, F., Moerman, P. and Vergote, I. (2007) HPV Induced Ovarian Squamous Cell Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **276**, 285-289. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0333-5>
- [6] Rim, S.Y., Kim, S.M. and Choi, H.S. (2006) Malignant Transformation of Ovarian Mature Cystic Teratoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **16**, 140-144. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00285.x>
- [7] 苏家林, 张贊, 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, 36(10): 1705-1710.
- [8] Park, J.H., Whang, S.O., Song, E.S., Choi, S.J. and Lee, W.Y. (2008) An Ovarian Mucinous Cystadenocarcinoma Arising from Mature Cystic Teratoma with Para-Aortic Lymph Node Metastasis: A Case Report. *Journal of Gynecologic Oncology*, **19**, 275-278. <https://doi.org/10.3802/jgo.2008.19.4.275>
- [9] Chen, R.J., et al. (2008) Prognosis and Treatment of Squamous Cell Carcinoma from a Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Journal of the Formosan Medical Association*, **107**, 857-868. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(08\)60202-8](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(08)60202-8)
- [10] Allam-Nandyala, P., et al. (2010) Squamous Cell Carcinoma and Osteosarcoma Arising from a Dermoid Cyst—A Case Report and Review of Literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **3**, 313-318.
- [11] Kikkawa, F., et al. (1998) Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma Arising from Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Cancer*, **82**, 2249-2255. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980601\)82:11<2249::AID-CNCR21>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980601)82:11<2249::AID-CNCR21>3.0.CO;2-T)
- [12] Valentin, L., et al. (2013) Risk of Malignancy in Unilocular Cysts: A Study of 1148 Adnexal Masses Classified as Unilocular Cysts at Transvaginal Ultrasound and Review of the Literature. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **41**, 80-89. <https://doi.org/10.1002/uog.12308>
- [13] 杨清, 任芸芸, 孙莉. 卵巢畸胎瘤的超声诊断价值——附 204 例病例分析[J]. 上海医学影像, 2012, 21(3): 165-167.
- [14] Hassen, K., et al. (2011) Characterization of Papillary Projections in Benign versus Borderline and Malignant Ovarian Masses on Conventional and Color Doppler Ultrasound. *American Journal of Roentgenology*, **196**, 1444-1449. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5014>
- [15] 申桂华, 姜展红, 陈德新. 血清肿瘤标记物测定在卵巢成熟畸胎瘤及其恶变者的临床应用[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(5): 370-373.
- [16] Yoshioka, T. and Tanaka, T. (1998) Immunohistochemical and Molecular Studies on Malignant Transformation in

- Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **24**, 83-90.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1998.tb00057.x>
- [17] Tseng, C.J., et al. (1996) Squamous Cell Carcinoma Arising in Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Gynecologic Oncology*, **63**, 364-370. <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0337>
- [18] Hackethal, A., 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)
- [19] Dos, S.L., et al. (2007) Squamous Cell Carcinoma Arising in Mature Cystic Teratoma of the Ovary: A Case Series and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology*, **105**, 321-214. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.008>
- [20] Park, J.Y., et al. (2008) Malignant Transformation of Mature Cystic Teratoma of the Ovary: Experience at a Single Institution. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **141**, 173-178.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.032>
- [21] Patni, R. (2014) Squamous Cell Carcinoma Arising in Mature Cystic Teratoma of Ovary. *Journal of Mid-Life Health*, **5**, 195-197. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.145169>
- [22] 张彦娜, 李孟达. 卵巢成熟畸胎瘤恶变的预后规律[J]. 实用癌症杂志, 2000(6): 617-619.
- [23] Den Bakker, M.A., Ansink, A.C. and Ewing-Graham, P.C. (2006) “Cutaneous-Type” Angiosarcoma Arising in a Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Journal of Clinical Pathology*, **59**, 658-660.
<https://doi.org/10.1136/jcp.2005.029751>