

· 临床病理报告 ·

【编者按】 生殖细胞肿瘤是一组令病理学家感到困惑最多的肿瘤,特别是生长在生殖器官以外的生殖细胞肿瘤,其组织发生学至今仍是一个谜。发生在中枢神经系统的生殖细胞肿瘤最常见的是生殖细胞瘤和混合性生殖细胞肿瘤,绒毛膜癌作为一种滋养细胞来源的生殖细胞肿瘤在中枢神经系统较为少见,而原发于中枢神经系统的中间型滋养细胞肿瘤则更为罕见。本文报告了这样一例罕见病例,文中对临床诊断与治疗过程叙述详尽,条理清晰;病理学检查描述细致,图片清晰,诊断依据充分,结果可靠。在讨论部分对中间型滋养细胞肿瘤这一类少见的生殖细胞肿瘤进行了全面介绍和文献复习,尤其是结合病理学结果对临床病情的发展与转归进行了解释说明,这对广大临床医师及病理学医师认识和了解中枢神经系统生殖细胞肿瘤,特别是滋养细胞来源的生殖细胞肿瘤将会有很大的帮助。

松果体区中间型滋养细胞肿瘤临床病理学特征

张云香 钟定荣 胡明明 袁涛 李桂林

【摘要】 目的 探讨松果体区中间型滋养细胞肿瘤的临床病理学特征。**方法** 回顾分析一例松果体区中间型滋养细胞肿瘤患儿的临床诊断与治疗经过,并对手术切除标本进行 HE 和免疫组织化学染色,于光学显微镜下观察组织学形态和肿瘤标志物表达变化。**结果** 患儿为 6 岁男孩,临床表现为阴茎增大并生长迅速;MRI 检查显示松果体区占位性病变,临床拟诊为生殖细胞瘤。经实验性放射治疗无效后施行外科手术切除。光学显微镜观察肿瘤组织呈大片状坏死,伴大范围钙化和散在新鲜出血,可见实片状、上皮样生长的单核异型性细胞,细胞间相对一致,部分肿瘤细胞围绕血管壁生长并浸润血管壁,细胞质嗜酸性或透明,细胞核呈圆形或不规则形,部分肿瘤细胞核内可见假包涵体,核分裂象罕见;肿瘤细胞高表达广谱细胞角蛋白、CAM5.2、人胎盘催乳素、八聚体结合转录因子 3/4、表皮生长因子受体和上皮型钙黏附蛋白;散在表达 P53, Ki-67 抗原标记指数约为 10%;极少数肿瘤细胞表达人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位;不表达胎盘碱性磷酸酶、甲胎蛋白、CD30(Ki-1) 和 P63。**结论** 松果体区中间型滋养细胞肿瘤临床罕见,其组织形态学具有部分胎盘部位滋养细胞肿瘤和部分上皮样滋养细胞肿瘤的特点。治疗原则为放射治疗、手术切除辅助药物化疗。

【关键词】 生殖细胞瘤; 滋养层肿瘤; 绒毛膜癌; 松果腺; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.04.017

The clinicopathological features of intermediate trophoblastic tumor in the pineal region

ZHANG Yun-xiang¹, ZHONG Ding-rong², HU Ming-ming³, YUAN Tao³, LI Gui-lin⁴

¹Department of Pathology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China

²Department of Pathology, ³Department of Endocrinology, ⁴Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHONG Ding-rong (Email: zhongdingrong@sina.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinicopathological features of intermediate trophoblastic tumor (ITT) in the pineal region. **Methods** A retrospective study was performed to analyse the diagnostic and therapeutic process of 1 case with ITT in the pineal region. The specimen obtained from the surgery was dealt with common tissue processing mode and cut into slices. HE staining was performed to observe

作者单位:261041 山东省潍坊市人民医院病理科[张云香(现在北京协和医院病理科进修)];100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科(钟定荣),内分泌科(胡明明、袁涛),

神经外科(李桂林)

通讯作者:钟定荣(Email:zhongdingrong@sina.com)

histopathological features. Immunohistochemical staining (SP two-step method) was performed to analyse the expression of tumor markers. Related literatures were reviewed. **Results** A 6-year old boy with clinical manifestations of penis enlargement and rapid growth for more than one year, presented a mass in his pineal region through MRI. The tumor was surgically excised after it is refractory to 10 times experimental radiotherapy as germinoma. The level of β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) in his postoperative blood was decreased to normal, but gradually increased, once again followed to normal after three times chemotherapy. Patient was normal almost postoperative 6 months later by follow-up. Pathological examination showed sheets necrosis with multiple calcification and scattered fresh blood cells, epithelioid tumor cells with solid growth pattern. The tumor cells were atypical mononuclear cells with relative uniform (between heterotypic cells) and partially surrounding and invading the vascular walls. The cytoplasm of tumor cells was eosinophilic or clear, the nucleus was round or irregular in shape and some with intranuclear pseudoinclusions, and its mitotic figures were rarely seen under light microscopy. The tumor cells showed strong positive for AE1/AE3, cell adhesion molecules 5.2 (CAM5.2), human placental lactogen (hPL), octamer-binding transcription factor 3/4 (Oct3/4), epidermal growth factor receptor (EGFR) and E-cadherin. P53 was also expressed. The positive rate of Ki-67 was about 10%, and β -hCG was expressed in the extremely tumor cells. The tumor cells were negative for placental alkaline phosphatase (PLAP), alpha-feto protein (AFP), CD30 (Ki-1) and P63. **Conclusion** ITT in pineal region is very rare, and has partial morphological characteristics of placental site trophoblastic tumors (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumors (ETT). This case got a good control through radiotherapy, operation excision combined with chemotherapy.

【Key words】 Germinoma; Trophoblastic neoplasms; Choriocarcinoma; Pineal gland; Immunohistochemistry

松果体区肿瘤临床少见,但种类较多,迄今文献报道已达 10 余种,其发病率最高者为生殖细胞肿瘤。根据 2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类,中枢神经系统生殖细胞肿瘤包括生殖细胞瘤、胚胎性癌、卵黄囊瘤、绒毛膜癌、畸胎瘤和混合性生殖细胞肿瘤共 6 种病理类型。中间型滋养细胞肿瘤(ITT)包括胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(ETT),均为由单一中间型滋养细胞组成的肿瘤,是一种临床十分少见的滋养细胞肿瘤,而原发于松果体区的中间型滋养细胞肿瘤则更为罕见,经检索国内外重要医学相关数据库尚未见诸文献报道。本文首次报告一例原发于松果体区的中间型滋养细胞肿瘤患儿的临床诊断与治疗经过,并复习相关文献。

病历摘要

患者 男性,6 岁。因阴茎增大、生长迅速 1 年余,以松果体占位性病变于 2011 年 6 月 17 日入住北京协和医院内分泌科。该患儿系第 2 胎第 2 产,顺产。出生后外生殖器、皮肤、行走及语言等发育正常,自 2010 年 10 月开始出现生长速度加快、体态肥胖,阴茎增大、勃起但无遗精现象,同时出现变声、面部痤疮、上唇小胡须。2010 年 1 月家人发现患儿出现短小阴毛,于同年 2 月 28 日就诊于吉林某医

院,测量身高为 120 cm(大于同年龄同性别 97%),体质量为 29 kg(大于同年龄同性别 97%)。MRI 检查显示, T_1 WI 序列垂体前叶呈略高信号,垂体柄略偏向右侧;松果体直径约为 6 cm;增强扫描肿瘤边缘明显强化(图 1)。临床诊断:外周性早熟;可疑生殖细胞瘤。

既往史 患儿既往身体健康,按要求预防接种。否认腮腺炎、水痘、麻疹,否认肝炎、结核等传染病病史;否认特殊药物、保健品服用史;否认外科手术、重大外伤、输血史;否认食物、药物过敏史。

家族遗传史 父母身体健康,父亲 17 岁发育,身高 170 cm;母亲 14 岁开始发育,身高 164 cm。其姐现 17 岁,目前身高 160 cm,生长发育正常。否认家族中有类似疾病史。

入院后完善各项检查 (1)体格检查:入院时身高为 133 cm(大于同龄儿童的 97%),体质量 35.10 kg(大于同龄儿童的 97%)。颈部检查可扪及喉结,唇上浓密小胡须,双侧乳房 I 期,乳晕发黑,周围可见性毛;阴毛 III 期,阴茎长 7 cm、周径 8 cm,睾丸容积左右两侧均为 6 ml。四肢无畸形及压痛,肌力 5 级,肌张力正常。双侧下肢无水肿,可见毳毛增多。(2)B 超检查:双侧睾丸、附睾及盆腔未见明显异常。(3)影像学检查:X 线检查,头颅正侧位、四肢骨及骨盆正侧位像均无异常发现。入院后 MRI 扫

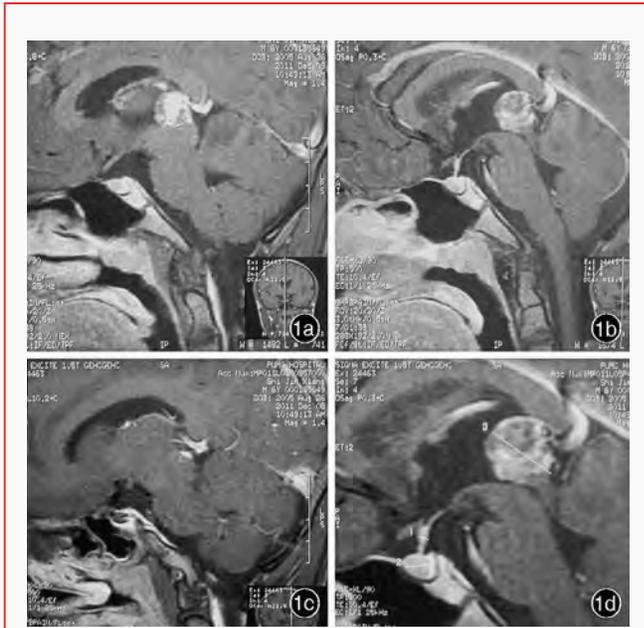


图1 手术前矢状位增强T₁WI扫描显示,松果体区信号不均一的占位性病变,部分突入第三脑室 1a 旁正中矢状位(中线偏左) 1b 正中矢状位 1c 旁正中矢状位(中线偏右) 1d 为1b病灶局部放大图像

Figure 1 Preoperative sagittal enhanced T₁WI scanning reveals a pineal region signal heterogeneous space-occupying lesions, part of which broke into the third ventricle of cerebrum. Paramedian sagittal position (left of median line, Panel 1a). Median sagittal position (Panel 1b). Paramedian sagittal position (right of median line, Panel 1c). Local magnified lesion shown in Panel 1b (Panel 1d)

描显示,松果体占位性病变,血供丰富,内部信号不均匀,增强扫描可见明显强化(图1);与6个月前MRI图像相比,病灶明显增大且信号演变,考虑为生殖细胞瘤合并出血。(4)实验室检查:入院时血清人绒毛膜促性腺激素β亚单位(β-hCG)136.80 IU/L(< 5 IU/L),促黄体生成素为0.04 IU/L(0~11.10 IU/L),卵泡刺激激素为0.90 IU/L(0~20.30 IU/L),雌二醇为260.57 pmol/L(71.93~175.79 pmol/L),睾酮为28.89 nmol/L(成人12.42~42.23 nmol/L),孕酮为0.25 nmol/L(男性0 nmol/L,女性卵泡期0.60~1.90 nmol/L,黄体期20.70~102.40 nmol/L,绝经期<3.20 nmol/L);术前共3次检测血清β-hCG(2011年11月9日-12月1日)分别为4389.80、4493.90和4840.40 IU/L;经过实验性放射治疗11次后(2011年12月11日)血清β-hCG水平仍为433.88 IU/L;于2011年12月27日手术后其血清β-hCG水平降至33.50 IU/L,至2012年1月5日复查时血清β-hCG检测3次结果为8.00、6.10和4.00 IU/L。脑脊液β-hCG手术前后(2011年11月18日-12月31日)比较明显下降,手术前测值为3060.00 IU/L,手术后测值分别

为45.00、21.00和9.00 IU/L(正常参考值:0)。

诊断与治疗经过 (1)定位诊断:该患儿就诊后MRI检查显示松果体区占位性病变,其他部位未见肿瘤性改变,故病变定位于松果体。(2)定性诊断:患儿伴有外生殖器增大、增粗改变,同时合并第二性征出现且血清β-hCG显著低于脑脊液,因此考虑为好发于松果体区的生殖细胞肿瘤,因近6个月来生长迅速并伴出血,定性为临床常见的恶性生殖细胞瘤。征求家长同意后,针对生殖细胞瘤实施实验性放射治疗(6MV-X线照射),单次照射剂量为180 cGy,1次/d,连续治疗11次,总照射剂量为1980 cGy。放射治疗后,MRI检查肿瘤略有增大,同时合并新鲜出血,但血清β-hCG水平明显下降,由放射治疗前的4389.80 IU/L降至433.88 IU/L。经我院多科室会诊认为放射治疗效果欠佳,生殖细胞瘤可能性较小,建议施行手术切除肿瘤以便明确组织病理学类型。遂于2011年12月27日经纵裂、胼胝体穹窿间入路切除松果体区肿瘤,术中可见肿瘤呈灰红色,大小为2 cm×2 cm×2 cm,血运丰富、质地略韧,与松果体关系密切,直视下完整切除肿瘤。术后血清β-hCG水平降至正常值范围而后再度升高,至术后2周(2012年1月16日)时升至

33.09 IU/L。术后20 d(2012年1月18日)开始行药物化疗,给药方案为异环磷酰胺1.00 g、顺铂20 mg和依托铂苷750 mg连续静脉滴注5 d,1次/月(1个疗程5 d,间隔时间25 d),至第2次药物化疗时血清β-hCG水平降至0。该患儿目前已完成3次药物化疗,尚在随访过程中。(3)大体标本观察:手术切除的组织标本为灰红色碎组织块,总体积为2.00 cm×1.50 cm×0.40 cm,质软、易碎,附凝固血液。组织标本以体积分数为10%的中性甲醛溶液固定,常规脱水、浸蜡,石蜡包埋、切片,分别行HE及免疫组织化学染色。(4)组织形态学观察:光学显微镜下可见大片状出血、坏死灶旁有片状轻度异型性上皮样细胞(图2),部分肿瘤细胞围绕并浸润血管壁生长(图3),伴大量钙化(图4),异型性上皮样肿瘤细胞相对一致,呈实片状排列,肿瘤细胞胞质嗜酸性或透明,细胞核呈圆形、卵圆形或不规则形,部分细胞核内可见假包涵体,核分裂象罕见;肿瘤细胞间可见纤维素样物质沉积。(5)免疫组织化学染色(SP二步法):抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司,具体操作步骤参照各抗体试剂盒说明书。肿瘤细胞

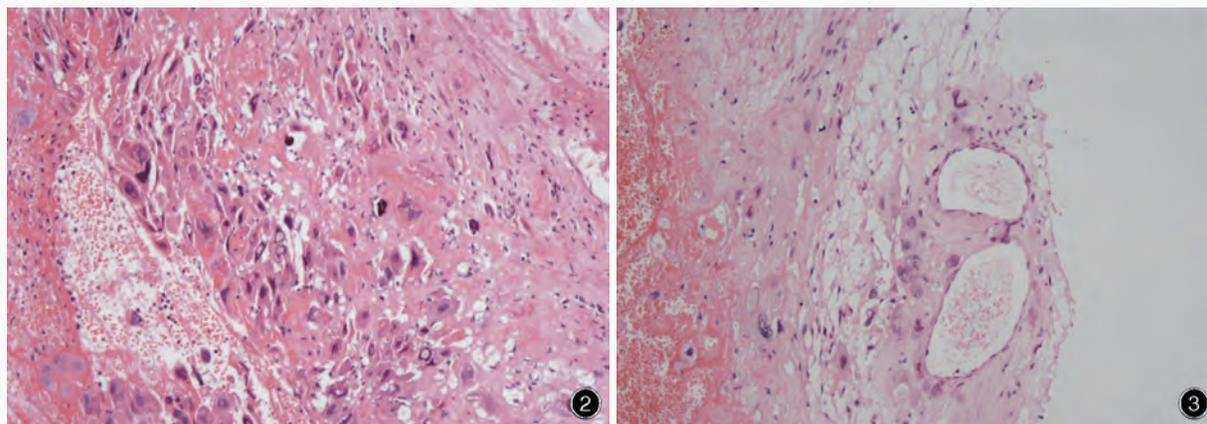


图2 光学显微镜下观察,肿瘤组织大片状出血、坏死,坏死灶周围可见呈片状分布、相对一致的上皮样肿瘤细胞 HE染色 ×100 图3 光学显微镜下观察,可见部分肿瘤细胞围绕血管壁呈浸润性生长 HE染色 ×100

Figure 2 There are large patchy hemorrhage, necrosis, and epithelioid tumor cells HE staining ×100 Figure 3 Optical microscope observation: part of the tumor cells around the vessel wall shows invasive growth pattern HE staining ×100

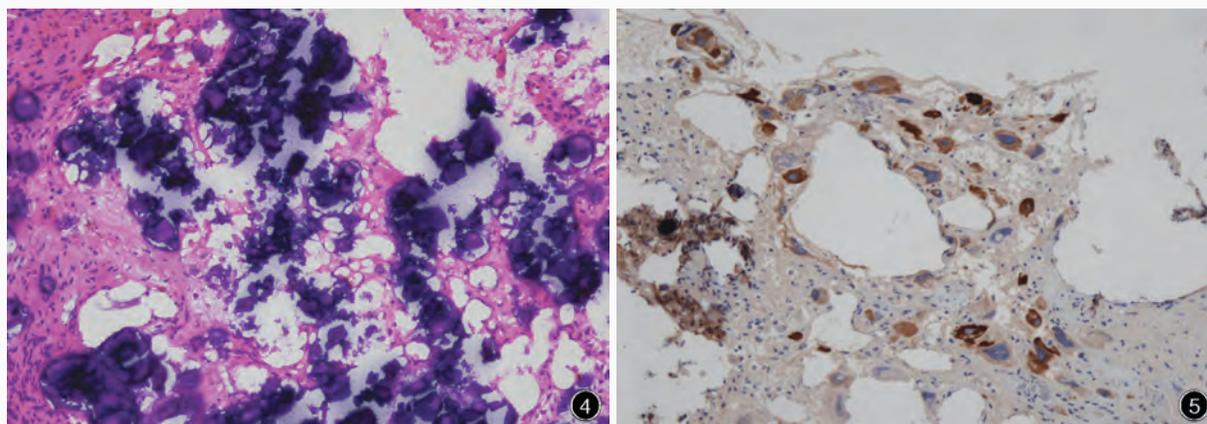


图4 光学显微镜下观察,肿瘤组织大片状坏死,伴大量散在钙化 HE染色 ×100 图5 光学显微镜下观察,肿瘤细胞胞质人胎盘催乳素表达强阳性 免疫组织化学染色(SP二步法) ×100

Figure 4 There are a lot of tumor cells with necrosis and a large number of scattered calcification HE staining ×100

Figure 5 Tumor cells are strong positive for human placental lactogen Immunohistochemical staining (SP two-step method) ×100

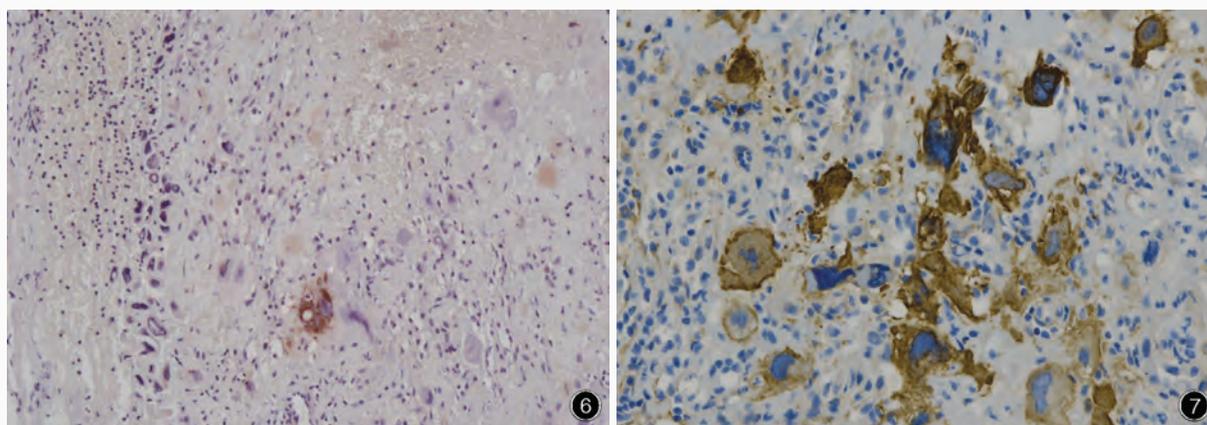


图6 光学显微镜下观察,极少数肿瘤细胞胞质表达β-hCG 免疫组织化学染色(SP二步法) ×100 图7 光学显微镜下观察,肿瘤细胞胞质表皮生长因子受体表达阳性 免疫组织化学染色(SP二步法) ×200

Figure 6 Few tumor cells are positive for β-hCG Immunohistochemical staining (SP two-step method) ×100 Figure 7 The tumor cells are positive for epidermal growth factor receptor Immunohistochemical staining (SP two-step method) ×200

广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、CAM5.2(为一种低分子质量的细胞角蛋白,与CK8、CK18和CK19角蛋白反应)、干细胞标志蛋白八聚体结合转录因子3/4(Oct3/4)和人胎盘催乳素(hPL)均表达阳性(图5); β -hCG(图6)、表皮生长因子受体(EGFR,图7)、上皮型钙黏附蛋白(E-cadherin)和P53均呈局灶性表达;肿瘤细胞Ki-67抗原标记指数为10%;肿瘤细胞不表达胎盘碱性磷酸酶(PLAP)、CD117、甲胎蛋白(AFP)、CD30(Ki-1)和P63。

临床病理诊断 (松果体区)中间型滋养细胞肿瘤(亦称不典型性绒毛膜癌)。术后随访6个月,共接受3次药物化疗,目前各项血液化合物及肿瘤标志物检测均于正常值范围。

讨 论

中枢神经系统生殖细胞肿瘤约90%好发于儿童或青少年,发病高峰年龄为10~20岁,大多数生殖细胞肿瘤位于大脑中线部位,以鞍区、基底节和松果体区最为常见,不同部位男女发病率略有不同,以松果体区为例,男女之比为(1.50~2.00):1。目前已见诸文献报道的颅内生殖细胞肿瘤包括生殖细胞瘤、胚胎性癌、卵黄囊瘤、绒毛膜癌、畸胎瘤和混合性生殖细胞肿瘤等类型,其中高发的恶性肿瘤为生殖细胞瘤;良性肿瘤为畸胎瘤;而卵黄囊瘤、绒毛膜癌则为原始生殖细胞向胚胎外(包括卵黄囊和胎盘组织)分化形成的肿瘤。原始生殖细胞在胚胎外分化过程中可产生滋养细胞,滋养细胞包括合体滋养细胞、细胞滋养细胞和中间型滋养细胞,生理状态下这些滋养细胞于子宫着床部位形成胎盘组织,而异常情况下滋养细胞会形成肿瘤样病变或肿瘤,包括胎盘过度反应、胎盘结节、胎盘滋养细胞肿瘤、上皮样滋养细胞肿瘤和绒毛膜癌。而中间型滋养细胞肿瘤则包括胎盘部位滋养细胞肿瘤、上皮样滋养细胞肿瘤,此类肿瘤临床十分罕见,经文献检索,发生于中枢神经系统,特别是松果体区的此类肿瘤尚无文献报道,组织病理学诊断仅能以子宫内滋养细胞肿瘤的诊断标准作为参考。

一、松果体生殖细胞肿瘤的临床表现

生殖细胞肿瘤大多压迫和堵塞大脑导水管,引起进行性脑积水伴颅内压升高;同时也易压迫顶盖,引起双目上视和会聚运动障碍,故也称为Parinaud综合征;肿瘤还可压迫松果体和下丘脑,使未成熟性腺脱离内分泌抑制,或因肿瘤内含有的滋

养细胞产生绒毛膜促性腺激素(hCG),刺激睾酮产生,使男性出现性早熟。血清和脑脊液 β -hCG检测是滋养细胞的理想标志物,不仅能对含有滋养细胞的肿瘤患者进行术前评价,而且可监测治疗效果。据统计资料显示,正常妊娠10周左右时血清 β -hCG水平可显著升高达 $(50\sim 100)\times 10^3$ IU/L,葡萄胎者高达 2×10^6 IU/L,绒毛膜癌患者甚至可以达到 11×10^6 IU/L,而中间型滋养细胞肿瘤患者血清 β -hCG水平则显著低于上述水平,约为5494 IU/L,通常情况下不会超过 10×10^3 IU/L^[1-2]。本文患儿为6岁男孩,首发症状表现为外周性性早熟,血清(最高4840.40 IU/L)及脑脊液(最高3060.00 IU/L) β -hCG水平均明显升高,睾酮水平28.89 nmol/L,这一水平显著高于同龄儿童,可能与血清 β -hCG升高刺激所致。经放射治疗后其血清 β -hCG水平显著下降,手术后组织标本观察肿瘤组织中可见大片坏死灶,免疫组织化学染色仅残留极少数分泌 β -hCG的滋养细胞,手术后第9天血清 β -hCG水平降至正常值范围,提示放射治疗和手术已有效地控制了疾病的进展。

二、松果体中间型滋养细胞肿瘤的病理学诊断与鉴别诊断

1. 组织病理学诊断特点 中间型滋养细胞肿瘤在子宫也是一种相当罕见的疾病,原发于子宫外者更是鲜有报道。它包括胎盘部位滋养细胞肿瘤、上皮样滋养细胞肿瘤。本文患儿组织病理学观察,表现为肿瘤界限清楚,广泛出血、坏死,大范围钙化,大多数肿瘤细胞为相对一致的单核细胞,未见合体滋养细胞,肿瘤细胞间可见纤维素样物质沉积,核分裂象罕见,支持上皮样滋养细胞肿瘤的诊断;但部分肿瘤细胞核异型性明显且出现围绕并浸润血管壁的现象,这又支持胎盘部位滋养细胞肿瘤的诊断。因此,该例患儿从组织病理学的角度来说很难准确归类。根据该患儿免疫组织化学染色结果,大部分肿瘤细胞人胎盘催乳素表达呈强阳性,而不表达P63,极弱表达 β -hCG,故支持胎盘部位滋养细胞肿瘤的诊断,而表皮生长因子受体和上皮型钙黏附蛋白表达强阳性则多见于上皮样滋养细胞肿瘤,综合组织学和免疫组织化学染色结果,该例患儿最终诊断为:胎盘部位滋养细胞肿瘤伴部分上皮样滋养细胞肿瘤特征。该例患儿共接受11次放射治疗,且经治疗后血清 β -hCG水平显著下降,仅残留极少量表达 β -hCG的肿瘤细胞,提示部分坏死的肿瘤细胞可能是表达 β -hCG的滋养细胞。广泛坏死和钙化为

表 1 绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤与上皮样滋养细胞肿瘤的组织形态学和免疫组织化学染色鉴别特点

Table 1. Histomorphology and immunohistochemical staining of choriocarcinoma, placental trophoblast cell tumor and epithelioid trophoblast cell tumor

观察项目	绒毛膜癌	胎盘部位滋养细胞肿瘤	上皮样滋养细胞肿瘤
细胞成分	合体滋养细胞和单核滋养细胞, 交替出现	单一形态: 植入部位中间型滋养细胞	单一形态: 绒毛型中间型滋养细胞
细胞大小和形态	不规则形, 高度可变	细胞大, 呈多形性	细胞较小, 呈圆形, 形态一致
细胞质	可变, 从空亮到嗜酸性、嗜碱性胞质	丰富的嗜酸性胞质	嗜酸性或透明胞质
生长方式	中央出血坏死, 周围界限清楚	呈片状或单个细胞浸润	上皮样细胞巢、条索或实性
肿瘤边界	包裹性, 推挤性	浸润性	包裹性, 膨胀性
细胞坏死	广泛	缺乏	广泛
钙化	缺乏	缺乏	经常出现
血管浸润	瘤栓形成	从血管外周到管腔	缺乏
纤维素样改变	缺乏	可见	存在
核分裂象	高, (2~22)/10 HPF	可变, (0~6)/10 HPF	可变, (0~10)/10 HPF
P63	表达阳性	表达阴性	表达阳性
hCG、β-hCG	表达阳性	表达阴性或弱阳性	表达阴性或弱阳性
hPL	表达阴性	表达阳性	表达弱阳性或阴性
Ki-67 抗原标记指数	升高	降低	降低
化疗药物反应	佳	不确定	不确定
治疗措施	药物化疗	手术切除	手术切除

注: hCG, 人绒毛膜促性腺激素; β-hCG, 人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位; hPL, 人胎盘催乳素

上皮样滋养细胞肿瘤的重要组织病理学表现, 表皮生长因子受体和上皮型钙黏附蛋白表达强阳性亦支持上皮样滋养细胞肿瘤的诊断, 这两种肿瘤标志物在胎盘滋养细胞肿瘤中的表达变化则需积累病例进一步观察。

2. 鉴别诊断特点 (1) 与其他滋养细胞肿瘤相鉴别: 绒毛膜癌、上皮样滋养细胞肿瘤和胎盘滋养细胞肿瘤均为滋养细胞来源(表 1), 因此为重点鉴别诊断的生殖细胞系统肿瘤, 其中与绒毛膜癌的鉴别最为重要。绒毛膜癌患者血清 β-hCG 水平显著升高 (> 10 000 IU/L), 肿瘤实体由细胞滋养细胞和合体滋养细胞两种滋养细胞组成, 细胞异型性十分明显, 核分裂象多为 (2~22)/10 HPF, 免疫组织化学染色合体滋养细胞 hCG 和 β-hCG 表达呈弥漫强阳性, 而人胎盘催乳素表达呈弱阳性或阴性, 与本文患儿有着明显的区别。本文患儿具有胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤各自的部分特点, 无法准确归入哪一类。(2) 与生殖细胞瘤、卵黄囊瘤、

胚胎性癌和未成熟畸胎瘤等生殖细胞肿瘤相鉴别: 生殖细胞瘤在形态学上与精原细胞瘤相一致, 表现为相对一致、核仁显著、胞质空亮、弥漫分布的肿瘤细胞, 免疫组织化学染色表达胎盘碱性磷酸酶和 CD117; 而本文患儿肿瘤组织形态与其明显不同, 且胎盘碱性磷酸酶和 CD117 表达均呈阴性。卵黄囊瘤由卵黄内膜的原始上皮细胞所构成, 疏松网状或窦状腔隙形成是其基本组织结构, 可形成 Schiller-Duval (SD) 小体和肠上皮样成分, 肿瘤细胞表达甲胎蛋白; 本文患儿并不具备上述组织学特征。胚胎性癌的肿瘤细胞以原始多形性单核大细胞为主, 伴有嗜伊红小球及滋养合体巨细胞, 且形成上皮条索样或腺样结构, 缺乏 SD 小体, 肿瘤细胞表达 CD30 为其特点, 与本文患儿明显不同。(3) 与松果体原发性肿瘤相鉴别: 松果体原发性肿瘤包括松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、中分化松果体实质肿瘤和松果体区乳头状肿瘤, 前三种肿瘤细胞主要表现为形态一致、无核仁, 多有菊形团形成, 而松果体区乳头状肿瘤具有典型的乳头状结构, 这四种肿瘤细胞均不表达人胎盘催乳素和八聚体结合转录因子 3/4, 可资与本文患儿相鉴别。(4) 颅内转移

性腺癌: 主要发生于成年人, 呈典型的癌性腺管或癌巢, 肿瘤细胞多表达癌胚抗原 (CEA)。

三、组织起源及免疫组织化学特点

颅内原发性生殖细胞肿瘤是一组临床少见、形态学改变类似起源于性腺和性腺外的其他生殖细胞肿瘤^[3]。有学说认为, 其系由原始生殖细胞异常迁移或有意“安家”于胚胎性中枢神经系统而非由生殖嵴发育而来, 这些原始生殖细胞发生肿瘤转化形成肿瘤; 另有假说认为, 中枢神经系统生殖细胞肿瘤可能起源于神经管发育过程中错误掺入的各种错位的胚胎性组织^[4]。以上两种观点完全不同, 前者认为生殖细胞肿瘤系生殖细胞向多个方向分化的结果, 而后者则认为是来源于同一方向分化过程中的不同发育阶段。笔者支持第一种观点, 本文所报告的肿瘤即是生殖细胞胚胎外分化, 向滋养细胞分化形成肿瘤。滋养细胞系由生殖细胞胚胎外分化形成, 分为细胞滋养细胞、合体滋养细胞和中间型滋养细胞共三种不同的类型。其中, 中间型滋

养细胞的组织学特点介于细胞滋养细胞与合体滋养细胞之间,根据发生位置的不同又可以分为位于滋养细胞柱的绒毛中间型滋养细胞、位于胎盘部位的植入部位中间型滋养细胞和位于胎膜平滑绒毛膜的绒毛膜型中间型滋养细胞。胎盘滋养细胞肿瘤是由植入部位的中间型滋养细胞形成,绒毛膜中间型滋养细胞形成上皮样滋养细胞肿瘤,而绒毛膜癌则是由相对原始的滋养细胞形成(可含有各类滋养细胞)。免疫组织化学染色显示,胎盘滋养细胞肿瘤广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、人胎盘催乳素、羟化类固醇脱氢酶(HSD3B1)、人类白细胞抗原 G(HLA-G)、黑色素瘤细胞黏附分子(Mel-CAM)等标志物表达呈弥漫强阳性,而不表达 β -hCG、P63 或仅局灶性表达 β -hCG,常有细胞周期蛋白和 P53 的异常表达;上皮样滋养细胞肿瘤主要表达广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、上皮膜抗原(EMA)、表皮生长因子受体、上皮型钙黏附蛋白和 P63,散在或灶性表达人胎盘催乳素、胎盘碱性磷酸酶、 β -hCG 和黑色素瘤细胞黏附分子,Ki-67 抗原标记指数为 10%~25% 或更高^[5]。据文献报道,P63 在上皮样滋养细胞肿瘤的表达也是比较具有特异性的诊断指标^[6]。本文患儿肿瘤细胞均不表达 P63 和胎盘碱性磷酸酶,但过表达人胎盘催乳素和 P53,支持胎盘部位滋养细胞肿瘤的诊断,而高表达表皮生长因子受体和上皮型钙黏附蛋白又支持上皮样滋养细胞肿瘤之特点;与此同时,肿瘤细胞还具有胎盘滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤两种肿瘤组织形态学的一些特点,由于松果体区同时出现这两种肿瘤细胞成分的病例未曾有文献报道,因此我们将其归类于中间型滋养细胞肿瘤。

四、中间型滋养细胞肿瘤的治疗及预后

对于子宫内或子宫外的病灶,手术切除是首选治疗方案,术后配合多种抗肿瘤药物联合化疗。少数调查资料显示,胎盘滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤对常规化疗方案并不敏感,目前的化疗方案亦未统一,文献报道的化疗方案仅有甲氨蝶呤单药或多药联合化疗^[7]。据 Baergen 等^[8]报告的子宫胎盘滋养细胞肿瘤患者,91%~92% 的 I 期患者生存时间超过 48 个月,而 III 期和 IV 期患者无一例生存时间超过 48 个月。上皮样滋养细胞肿瘤于 1998 年由 Shih 和 Kurman^[9]撰文正式提出命名并逐渐得到认可;国内近年也有个案报道^[10],被认为与胎盘

部位滋养细胞肿瘤在生物学行为方面极为相似,其中大部分呈良性经过且对化疗药物不敏感。由于临床积累的病例数较少且缺乏长期随访资料,其生物学行为亦未阐明,因此目前缺少可用于预测上皮样滋养细胞肿瘤预后的相关指标。本文患儿为发生于松果体的中间型滋养细胞肿瘤,尚无文献报道,患儿共接受 11 次放射治疗,然后实施手术切除肿瘤灶,术后大体标本观察发现大片状坏死组织,血清 β -hCG 水平显著下降,证实放射治疗还是有效的。该患儿术后血清 β -hCG 水平降至正常值范围说明手术获得成功,之后血清 β -hCG 水平再度升高,提示该肿瘤并非完全良性,故而复发;根据患儿病情共实施了 3 个疗程的药物化疗,其血清 β -hCG 水平又降至正常值范围,表明化疗药物对肿瘤的复发成分有效,目前随访 6 个月,全身情况良好,最终预后有待进一步随访。

参 考 文 献

- [1] Fadare O, Parkash V, Carcangiu ML, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathological features with an emphasis on uterine cervical involvement. *Mod Pathol*, 2006, 19:75-82.
- [2] Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions//Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 6th ed. Heidelberg: Springer, 2010: 1075-1135.
- [3] Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ - cell tumors: nature history and pathogenesis. *J Neurosurg*, 1985, 63: 155-167.
- [4] Sano K. Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg*, 1999, 90:258-264.
- [5] Li J, Shi Y, Wan X, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases. *Med Oncol*, 2011, 28:294-299.
- [6] Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28:1177-1183.
- [7] Parker A, Lee V, Dalrymple C, et al. Epithelioid trophoblastic tumour: report of a case in the fallopian tube. *Pathology*, 2003, 35:136-140.
- [8] Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol*, 2006, 100:511-520.
- [9] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22:1393-1403.
- [10] Shi YF. Epithelioid trophoblastic tumor. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2006, 13:1-3. [石一复. 上皮样滋养细胞肿瘤. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13:1-3.]

(收稿日期:2012-07-09)