

46XY 性发育异常并发无性细胞瘤复发再治疗 1 例

谢青文 冯导

【摘要】 性发育异常是一组染色体、性腺及附属性器官发育异常的先天性疾病,46XY 性发育异常是其中一种类型,需要多学科诊疗。46XY 性发育异常患者合并无性细胞瘤少见,无性细胞瘤是一种起源于原始生殖细胞的恶性肿瘤,好发于年轻女性,综合治疗后预后较好。本文报道 2021 年 3 月 23 日杭州市临平区第一人民医院收治的 1 例 46XY 性发育异常并发无性细胞瘤复发后再治疗患者,分享其诊治经验,以期为加强妇产科医生对性发育异常疾病的识别及诊断和无性细胞瘤的规范治疗提供帮助。

【关键词】 46XY 性发育异常 无性细胞瘤 复发

患者 女,31 岁。因“无性细胞瘤根治术后 10 个月,发现盆腔包块 3 d”于 2021 年 3 月 23 日入住杭州市临平区第一人民医院。患者既往体健,自诉幼年时曾被诊断为始基子宫,从无月经来潮,23 岁结婚,有性生活史;父母亲体健,近亲结婚,母亲否认孕期使用特殊药物,有一妹妹与弟弟,其中妹妹性别与月经均正常。2020 年 2 月患者出现下腹胀痛伴尿频,2020 年 3 月患者至本院超声检查提示:盆腔内不均质低回声团(约 14.99 cm × 8.03 cm),双肾未见明显异常。患者拒绝治疗。2020 年 5 月患者复查增强 MRI 提示:盆腔占位,恶性肿瘤考虑,右侧髂外动脉旁,右侧腹股沟子宫主韧带走行区异常密度影,侵犯或转移可能。生殖激素常规+抗缪勒管激素检查示:卵泡刺激素 16.40 mU/ml,促黄体生成素 43.19 mU/ml,雌二醇 31.00 pg/ml,睾酮 3.76 ng/ml,抗缪勒管激素 >23.60 ng/ml,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)211.40 mU/ml。肿瘤指标未见明显

异常,接受住院治疗。查体:生命体征平稳,身高 163 cm,体重 60 kg,智力正常,声音柔和,外表呈女性第二性征,双乳发育良好,乳晕色浅,乳头凹陷,无腋毛,外生殖器呈女性幼稚型,无阴毛,双侧大阴唇外观无殊,小阴唇发育不良,尿道外口无异常。妇科检查:阴道为盲端,可容纳两指,长度 7 cm,未触及宫颈。患者排除禁忌证后行剖腹探查术,术中见盆腔内一大 16 cm × 15 cm × 15 cm 包块,表面暗紫色,形态不规则,界清,质硬,分离粘连后见包块来源于左侧附件区,蒂部扭转 3 圈,右侧附件区见 3 cm × 2 cm × 1.5 cm 大小质硬包块,见一输卵管样组织,无伞端,盆腔未见子宫。术中快速冷冻切片报告考虑生殖细胞肿瘤,倾向于无性细胞瘤。术后患者恢复良好,术后第 2 天复查 HCG 14.1 mU/ml,卵泡刺激素 27.83 mU/ml,雌二醇 8.00 pg/ml。术后病理学检查提示:(盆腔肿块)无性细胞瘤,可见脉管内瘤栓,(右附件)男性性索成分(支持小管及间质细胞),部分呈腺瘤样增生,其余纤维增生,未见卵泡形成。免疫组化检查示:CD117(+),八聚体结合转录因子 4 (recombinant octamer binding transcription factor 4,OCT4)(+),锌指蛋白转录因子(spalt like transcription factor 4,SALL4)(+),淋巴管内皮标志物[lymphatic endothelial marker (human) monoclonal antibody,D2-40](+),hCG(-),胎盘碱性磷酸酶(placental alkaline phos-

phatase,PLAP)(+),细胞核增殖相关抗原(nucleus related antigen,Ki-67)(约 60%~70%)。患者行外周血染色体核型分析示 46XY(400 带,G 带),建议患者进一步行基因检查并行放化疗,患者因经济原因拒绝,术后患者不定期随访。

2021 年 3 月患者来院复查,B 超检查提示:盆腔内混合回声包块(7.69 cm × 6.85 cm × 5.58 cm),左肾盂积水。增强 MRI 提示:盆腔占位,结合病史考虑复发,考虑无性细胞瘤复发。患者再次入院,而后行手术治疗,术中见盆腔内实性肿物 10 cm × 9 cm × 9 cm,固定于左髂总动脉分叉,被降结肠及部分乙状结肠包绕,盆底肠管上可触及质硬肿块 6 cm × 5 cm × 5 cm,大网膜局部增厚,且肿瘤侵犯左侧输尿管下段约 2 cm,遂行盆腔肿物切除+左半结肠部分切除+结肠造瘘+左侧输尿管再植+双侧输尿管支架置入。术后病理学检查:(盆腔肿物及部分降结肠)无性细胞瘤,累及神经及血管壁,侵及结肠浆膜下层,结肠两端切缘阴性。(部分输尿管)无性细胞瘤,侵及输尿管外膜,输尿管两端切缘阴性。免疫组化同第一次手术病理报告。诊断:无性细胞瘤伴输尿管、结肠转移,无性细胞瘤术后复发,46XY 性发育异常:完全性雄激素不敏感综合征。术后行 3 个疗程 BEP 方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)联合化疗,随访至 2021 年 12 月,患者一般情况良好,无复发迹象,密切随访中。

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.24.2022-203

作者单位:311100 杭州市临平区第一人民医院妇产科

通信作者:冯导,E-mail:781003527@qq.com

讨论 无性细胞瘤是起源于原始生殖细胞的一种恶性肿瘤,约占卵巢恶性生殖细胞肿瘤的32.8%^[1],好发于年轻女性,46XY性发育异常合并无性细胞瘤者报道较少见。因其发病率低,症状不典型,往往被漏诊、误诊。增强MRI表现为较大的实性肿块,部分见囊性变,强化后可见轻中度强化的条索状分隔^[2]。无性细胞瘤患者常伴有血清乳酸脱氢酶及hCG升高,结合影像学及血清学指标可有助于诊断,但最终确诊仍需依赖于病理学检查及免疫组化。SALL4是诊断生殖细胞肿瘤的重要指标,OCT4则对诊断无性细胞瘤具有很高的特异度和灵敏度,联合CD117和PLAP更有助于诊断^[3-4]。本例患者首次手术标本免疫组化提示CD117(+),OCT4(+),PLAP(+),SALL4(+),结合病理、影像学表现及血清学指标考虑无性细胞瘤诊断基本明确,二次手术标本免疫组化结果与首次一致,确诊短期复发。对于性腺恶性肿瘤的患者,应进行全面分期手术。一项180例无性细胞瘤患者的研究分析发现,接受最佳肿瘤细胞减灭术的患者总生存率更高,但对于Ⅲ/Ⅳ期患者,肿瘤减灭程度对其无病生存率无明显影响^[5]。无性细胞瘤恶性程度低,淋巴结转移率高,但经综合治疗后预后较好。1999年Brewer等^[6]报道了96%无性细胞瘤患者经BEP方案化疗后得到缓解。近年来对于无性细胞瘤治疗的研究进一步肯定了BEP方案化疗的地位。国内报道无性细胞瘤术后辅助BEP方案化疗的5年生存率超过90%,甚至100%^[7]。本例患者首次手术后未接受化疗,短期复发后经肿瘤细胞减灭联合BEP综合治疗后效果满意,但仍需继续随访。

性发育异常是一组染色体、性腺及附属性器官发育异常的先天性疾病。性别分化由位于Y染色体上的性别决定区基因主导,与其他相关基因共同作用,引导胚胎性腺分化为睾丸或卵巢,进一步决定性别^[8]。2006年欧洲和美国儿科内分泌协会根据染色体核型不同将性发育异常分为性染色体性发育异常、46XY性发育异常和46XX性发育异常^[9]。46XY性发育异常主要包括睾丸发育异常、雄

激素合成障碍、雄激素作用异常等等。本例患者原发闭经,外生殖器呈女性,阴道盲端无子宫,性激素检查提示睾酮偏高,抗缪勒管激素升高,病理提示睾丸组织,根据2019年国内对于性发育异常的诊断及治疗共识^[10],首先考虑完全性雄激素不敏感综合征。完全性或不完全性雄激素不敏感综合征是最常见的46XY性发育异常的种类,但合并无性细胞瘤的报道少见。雄激素不敏感综合征由Morris^[11]在1953年首次报道,是一种X连锁隐性遗传病,由于X染色体上的性激素受体(androgen receptor, AR)基因突变致靶细胞对雄激素完全无反应或部分无反应。Wisniewski等^[12]提出的完全性雄激素不敏感综合征诊断标准为:46XY,性腺为睾丸,外阴正常女性外观,原发性闭经,青春期后腋毛及阴道稀少甚至缺失,AR基因突变是确诊的必要条件。本例患者临床表现及染色体核型符合,但患者拒绝基因检测,未明确AR基因是否发生突变。

46XY性发育异常往往伴随性腺发育不良,青春期后发育不良的性腺发生肿瘤的风险明显增加,最常见的就是性腺母细胞瘤,30%的性腺母细胞瘤可发展为无性细胞瘤或精原细胞瘤。完全性雄激素不敏感综合征以发育不良睾丸为主,其性腺癌变风险约为0.8%~2%^[13]。2017年的一项292例具有Y染色体的性发育异常患者性腺探查中,总体肿瘤发生率为15.41%,而完全性雄激素不敏感综合征的患者有79例,肿瘤发生率为15.19%,恶变率为30.0%,为性母细胞瘤、支持细胞瘤和精原细胞瘤,未报道合并无性细胞瘤的患者^[14]。为了减少肿瘤发生概率,完全性雄激素不敏感综合征患者建议在青春期后行异位睾丸切除术,术后可使用雌激素治疗维持血清雌二醇浓度来减少骨质疏松^[15]。

目前对于完全性雄激素不敏感综合征的抚养性别比较明确,认为应当按照女性抚养,本例患者目前社会性别明确,社会适应良好,应尊重其性别选择。性发育异常是少见的疾病,国内外均建议联合儿科、内分泌科、妇产科、泌尿外科联合诊疗。

参考文献

- [1] Zogbi L, Gonçaves CV, Tejada VF, et al. Treatment of bilateral ovarian dysgerminoma with 11-year follow-up: a case report[J]. Ann Med Surg (Lond), 2018, 33:50-52. DOI:10.1016/j.amsu.2018.08.009.
- [2] 李飞飞, 王鑫, 韩长年. 卵巢无性细胞瘤28例的磁共振成像表现与病理特征回顾分析[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(8):1257-1259. DOI:10.3969/j.issn.0253-9926.
- [3] 滕梁红, 卢德宏, 徐庆中, 等. OCT4、CD117、CD30在生殖细胞肿瘤中的表达及鉴别诊断意义[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(11):711-715. DOI:10.3760/j.issn:0529-5807.
- [4] 郭韦韦, 敖启林, 彭晓蓉, 等. 联合检测SALL4、OCT3/4、CD117和glypican-3在恶性生殖细胞肿瘤诊断及分型中的应用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2017, 26(6):577-583. DOI:10.16705/j.cnki.1004-1850.
- [5] Bandala-Jacques A, Estrada-Rivera F, Cantu D, et al. Role of optimal cytoreduction in patients with dysgerminoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(9):1405-1410. DOI:10.1136/ijgc-2019-000632.
- [6] Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(9):2670-2675. DOI:10.1200/JC-O.1999.17.9.2670.
- [7] 蒋红元, 刘艳, 王肖, 等. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床病理特征及预后因素分析[J]. 中国临床医学, 2016, 23(2):196-201.
- [8] Witchel SF. Disorders of sex development[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 48:90-102. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
- [9] Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, et al. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(3):351-365. DOI:10.1016/j.beem.

(下转第2682页)

3969/j.issn.1004-5775.2021.12.029.

- [13] 李萍. 心理干预联合健康教育在肺炎患儿家长中的应用效果[J]. 心理月刊, 2021, 16(10):158-159. DOI:10.19738/j.cnki.psy.2021.10.078.
- [14] 付丽, 支慧, 刘宁. 健康教育联合心理干预对鼻腔鼻窦嗅神经母细胞瘤术后患者心理健康和生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(6): 630-633, 641. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.06.24.
- [15] 刘剑芳. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术围术期心理干预及健康教育的应用效果[J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(1):93-95. DOI: 10.16193/j.cnki.hnwk.2021.01.038.
- [16] 黄磊, 左玲, 李艳丽, 等. 产前心理干预联合孕妇学校健康教育对

初产妇焦虑、抑郁情绪及分娩方式的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(11):1695-1699.

- [17] 曾丽, 赵仙云, 赵丽. 结构式心理干预配合健康教育对产后抑郁患者负性情绪、自我效能及生活质量的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(11):1609-1613. DOI:10.13342/j.cnki.cjhp.2019.11.003.
- [18] 周禹含. 健康教育联合心理干预对胃癌大部分切除患者的效果分析[J]. 中国基层医药, 2019(22):2784-2786. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.22.025.

(收稿日期:2022-06-29)

(本文编辑:李媚)

(上接第 2674 页)

39412.htm.

- [4] 詹建英, 郑双双, 赵正言. 浙江省 5 岁以下儿童意外死亡 10 年流行趋势分析[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(5):461-464. DOI:10.19485/j.cnki.issn1007-0931.2016.05.008.
- [5] 朱玲, 张华. 2008—2017 年山西省 5 岁以下儿童意外死亡原因分析[J]. 中国健康教育, 2021, 37(2):104-107. DOI:10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2021.02.002.
- [6] 赵妍, 周晓军, 肖贵元. 重庆市 2010—2020 年 5 岁以下儿童伤害死亡监测结果分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(17):3142-3147.

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202203495.

- [7] 陈荣华, 赵正言, 刘湘云. 儿童保健学[M]. 南京:江苏凤凰科学技术出版社, 2017:418-420.
- [8] 邵洁, 童梅玲, 张悦等. 婴幼儿养育照护专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2020(9):1063-1068.
- [9] 宋文珍. 预防和控制儿童意外伤害的基本对策[J]. 中国儿童保健杂志, 2006(4):325.

(收稿日期:2022-10-25)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 2678 页)

- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6):410-418. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.
- [11] Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites[J]. Am J Obstet Gynecol, 1953, 65:1192-1211. DOI:10.1016/0002-9378(53)90359-7.
- [12] Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-

Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(8):2664-2669. DOI:10.1210/jcem.85.8.6742.

- [13] 蔡永川. 性发育异常患者的性腺组织病理学的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5):1163-1169. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.
- [14] Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female

patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(4):621-627. DOI: 10.1111/cen.13255.

- [15] 邓姗, 田秦杰. 性发育异常的诊治要点及现状[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(3):23-30. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.

(收稿日期:2022-08-01)

(本文编辑:李媚)