

A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 34 Mediastinal Germ Cell Tumors Suggesting Different Modes of Teratoma Development

汇报人：杨 巧
指导老师：马世荣

(Am J Surg Pathol 2018;42:1662–1673)

Germ cell tumours of the mediastinum

Seminoma 9061/3

Embryonal carcinoma 9070/3

Yolk sac tumour 9071/3

Choriocarcinoma 9100/3

Teratoma

Teratoma mature 9080/0

Teratoma immature 9080/1

Mixed germ cell tumours 9085/3

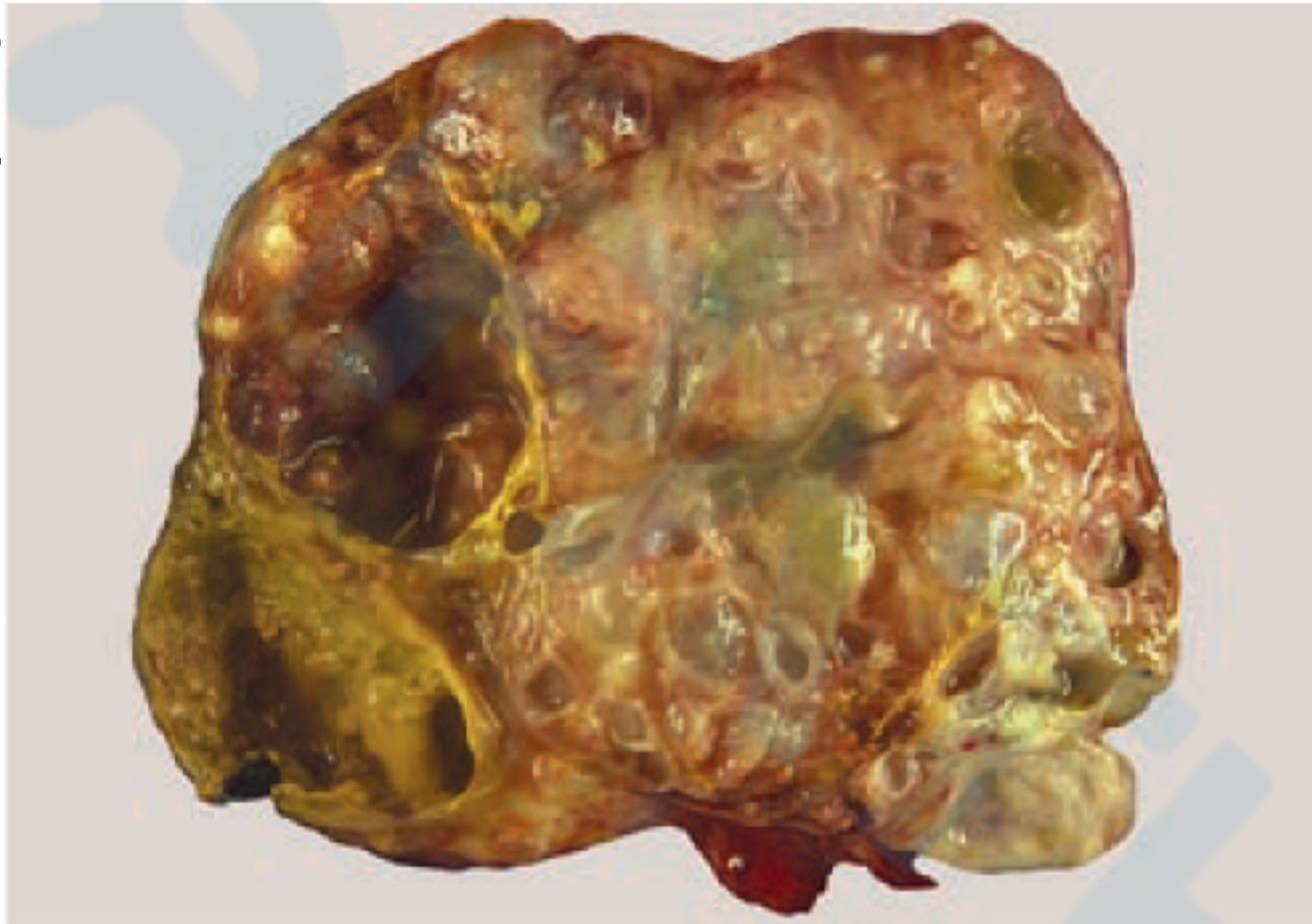
Germ cell tumours with somatic-type solid malignancy 9084/3

Germ cell tumours with associated haematologic malignancy 9086/3

纵隔成熟型和未成熟型畸胎瘤

- ✓ 定义：**畸胎瘤是由两个或三个胚层组成的生殖细胞肿瘤**，分为成熟型和未成熟型（未成熟型、胚胎型或胎儿型组织）
- ✓ 流行病学：少见，占有纵隔肿瘤 $<10\%$ ，青春期前男性、女性均可发病，无性别优势；在青春期前患者中，单纯型畸胎瘤占有纵隔生殖细胞肿瘤的 58% ，妊娠18周的胎儿也可发生；在青春期后患者中，女性畸胎瘤占生殖细胞肿瘤的 93% ，男性占 35% ；成熟型比未成熟畸胎瘤更常见，未成熟型在男性中更多见
- ✓ 病因尚不清楚，青春期后畸胎瘤可能来自原始生殖细胞，有些青春期前畸胎瘤来自胚胎干细胞

✓ 临床表现：成熟畸胎瘤在50%的儿童和66%的成人中无症状，通过不相关的影像学检查或开胸手术时发现；肿瘤可能较大，由于胸痛、背痛有关



病例可能与胸
引起的发热

✓ 部位：多

✓ 大体：成

与周围肺及大

血管粘连

Fig. 3.116 Mature teratoma. A circumscribed multilocular cystic tumour.

主状、软骨状，

出血和坏死常见

✓ 组织学：

➤ 成熟型：由两到三个胚层组成，囊壁衬覆皮肤及其附属器结构，其他常见组织包括支气管粘膜和腺体、胃肠粘膜、神经、成熟脑组织、平滑肌和脂肪组织（80%病例可见）；骨骼肌、骨和软骨较少见（实性区）；60%病例可见胰腺组织；唾液腺、前列腺、肝脏和黑素细胞更少见；广泛的肉芽肿性炎可与囊肿破裂相关，75%的病例囊外可见残存胸腺组织

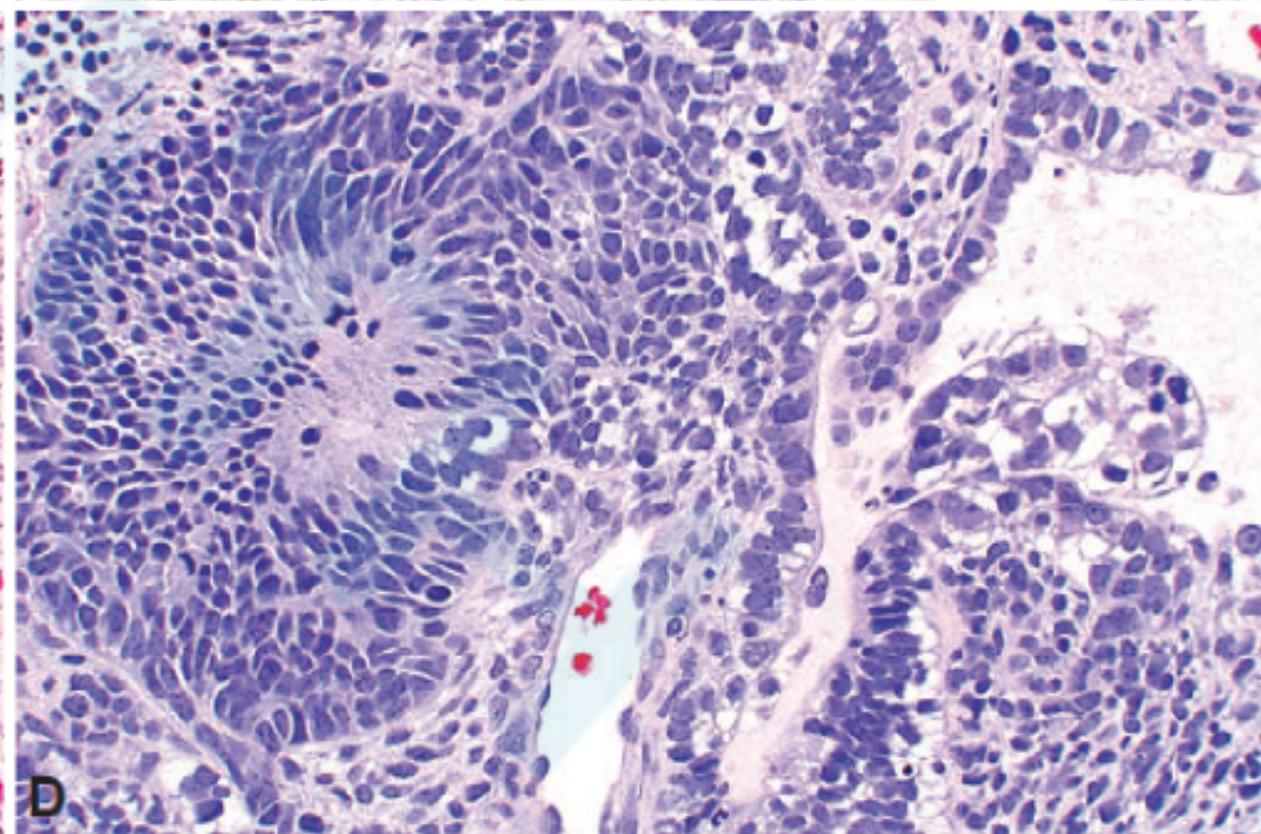
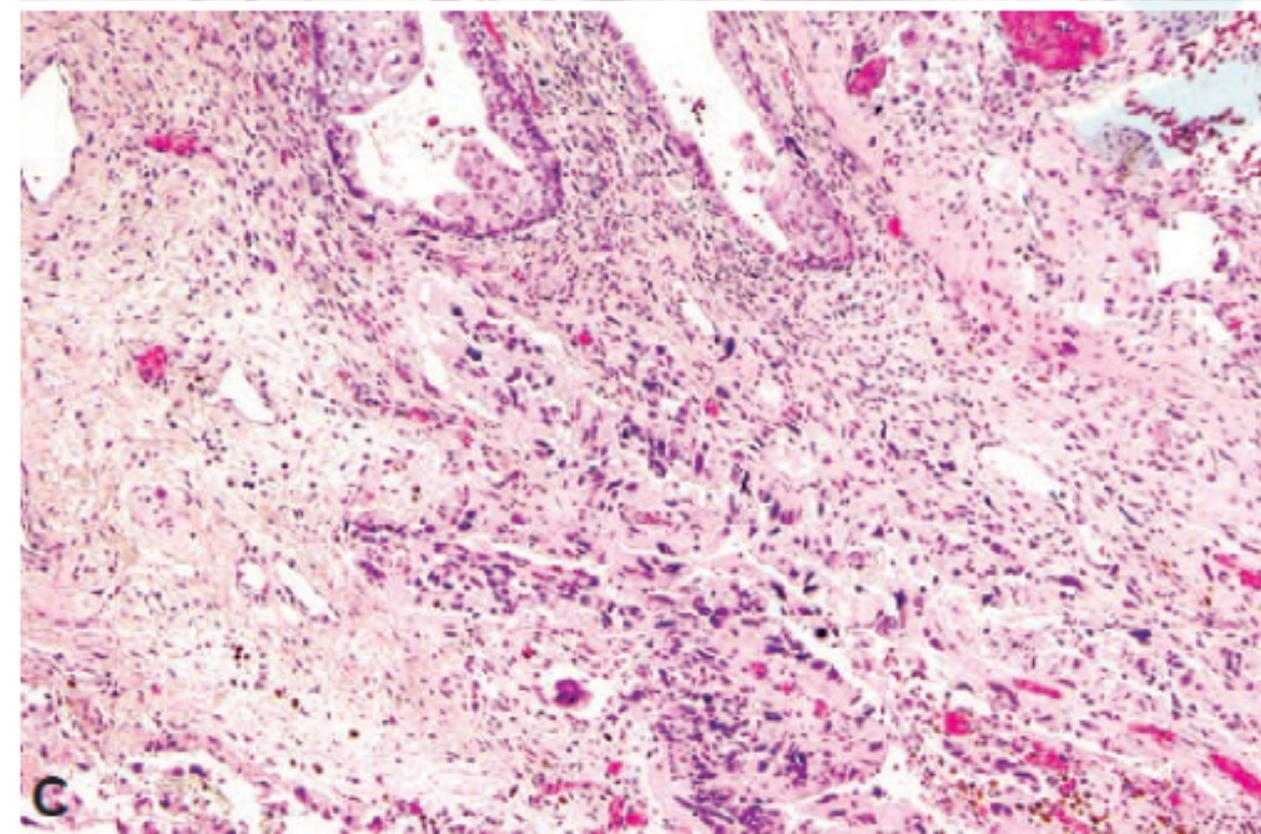
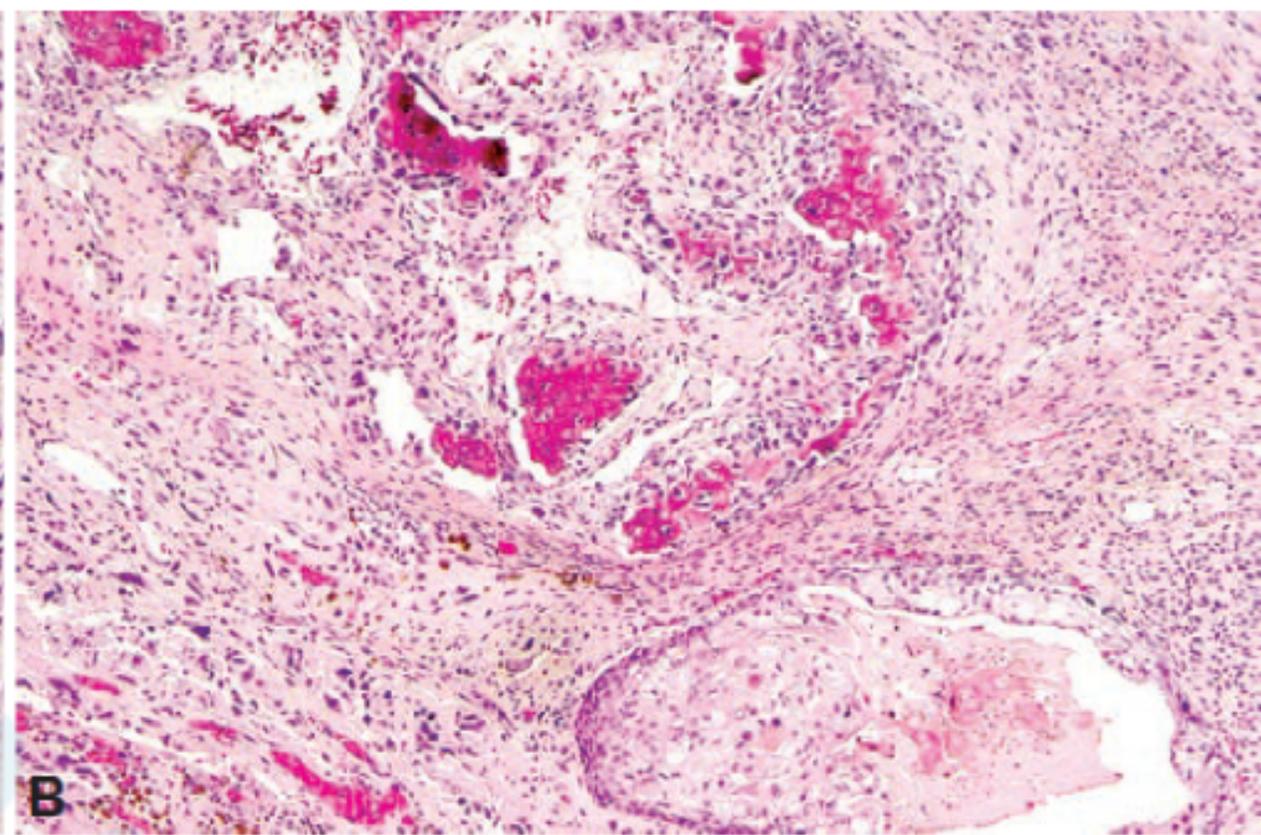
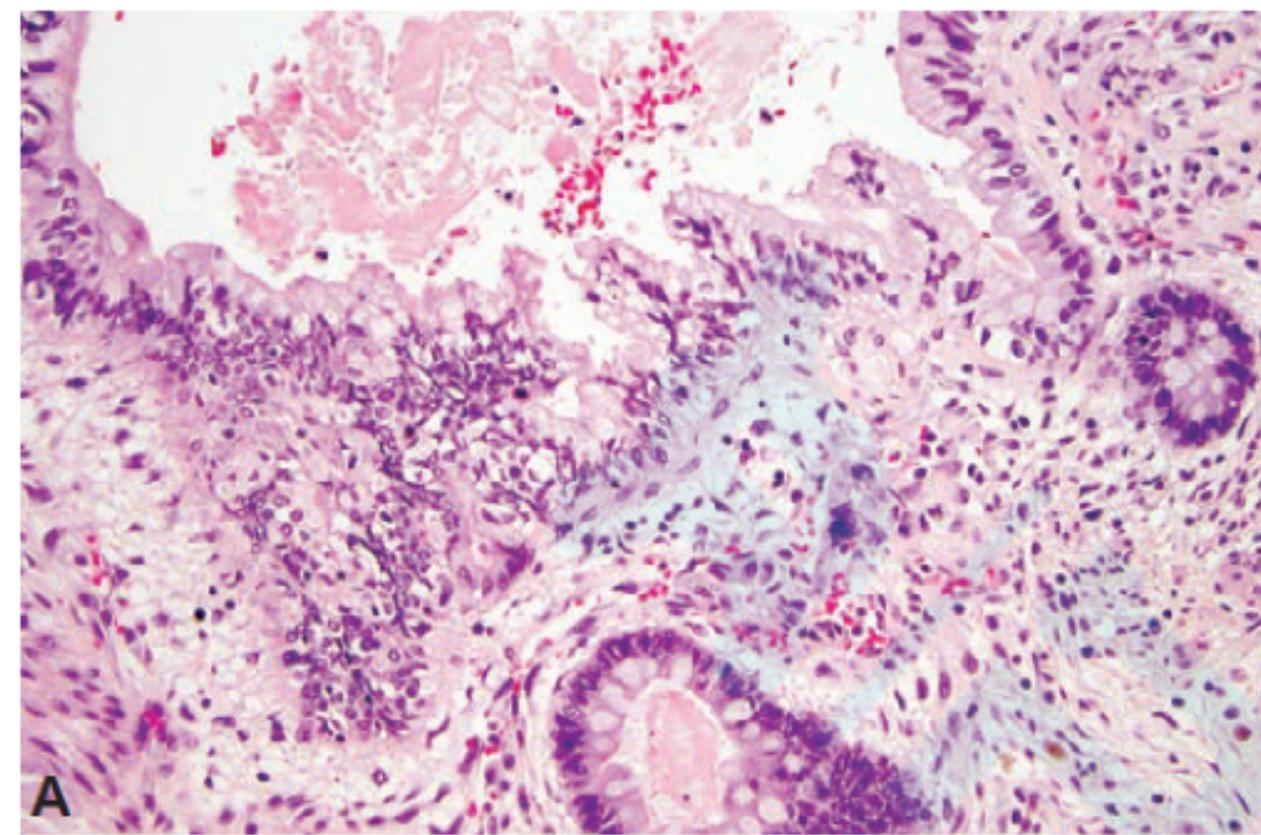


Fig. 3.118 **A** Mature teratoma. Glandular epithelium. **B** Mature teratoma. Bone, squamous epithelium, and neural tissue is present. **C** Teratomatous component in a post-chemotherapy resection specimen. Neurogenic tissue shows reactive atypia, not to be confused with somatic transformation or immature component. **D** Immature teratoma. Primitive neuroepithelium forming rosettes and immature glands.

研究背景

- ✓ 畸胎瘤因组织起源、患者年龄、性别不同，其外观和生物学行为有很大差异
- ✓ 发生于儿童和女性的畸胎瘤几乎均为良性
- ✓ 发生于男性的畸胎瘤可能是良性也可能是恶性的
- ✓ 睾丸恶性GCT几乎均有12P拷贝数增加

畸胎瘤	青春期后睾丸	青春期前睾丸	大多数卵巢畸胎瘤
与生殖细胞原位肿瘤的关系（GCNIS）	发生畸胎瘤之前有GCNIS	无关	无关
起源	原始GCTs（精原细胞瘤、卵黄囊瘤、胚胎性癌、绒癌）	无原始GCTs	无原始GCTs
染色体	非整倍体	二倍体	二倍体
12p拷贝数增加，包括i(12p)	阳性	阴性	阴性

- ✓ 少数卵巢畸胎瘤—混合性生殖细胞肿瘤（GCT）的组成成分，**存在12p拷贝数增加**

- ✓ 作者质疑原观点“所有青春期后睾丸畸胎瘤都是恶性的”
青春期前型**良性畸胎瘤也可见于成人**，与GCNIS无关，缺乏12p拷贝数增加
- ✓ 尽管畸胎瘤的发病机制因患者年龄和发病部位不同，但其生物学行为（至少在性腺）与是否存在12P拷贝数增加相关：**恶性畸胎瘤存在12P拷贝数增加，良性无**

目的

- ✓ 性腺外GCTs的12p拷贝数增加情况研究数据少
- ✓ 复习文献：骶尾部畸胎瘤和纵隔畸胎瘤均无12p拷贝数增加；另一学者在3例年轻男性纵隔畸胎瘤中发现i(12p)
- ✓ 本文首次通过FISH方法检测一组年龄和性别不同的纵隔GCTs的12p拷贝数增加情况，**畸胎瘤为主**，因其形态及生物学行为多样，随后将检测结果与组织学和临床随访共同分析

材料和方法

- ✓ 选取38例病例，4例FISH检测失败，**入组34例**
- ✓ 临床：年龄、性别和随访信息
- ✓ 畸胎瘤：评估细胞异型性、组织类型、器官样结构
- ✓ FISH：评估12p拷贝数增加情况
- KRAS探针**：标记12p12.1和着丝粒（真正放大最小扩增区域）
- ✓ 12p拷贝数增加/阳性：评估100个细胞，每个细胞KRAS信号 ≥ 2.2

TABLE 2. Histologic Features of Teratomas of the Mediastinum*

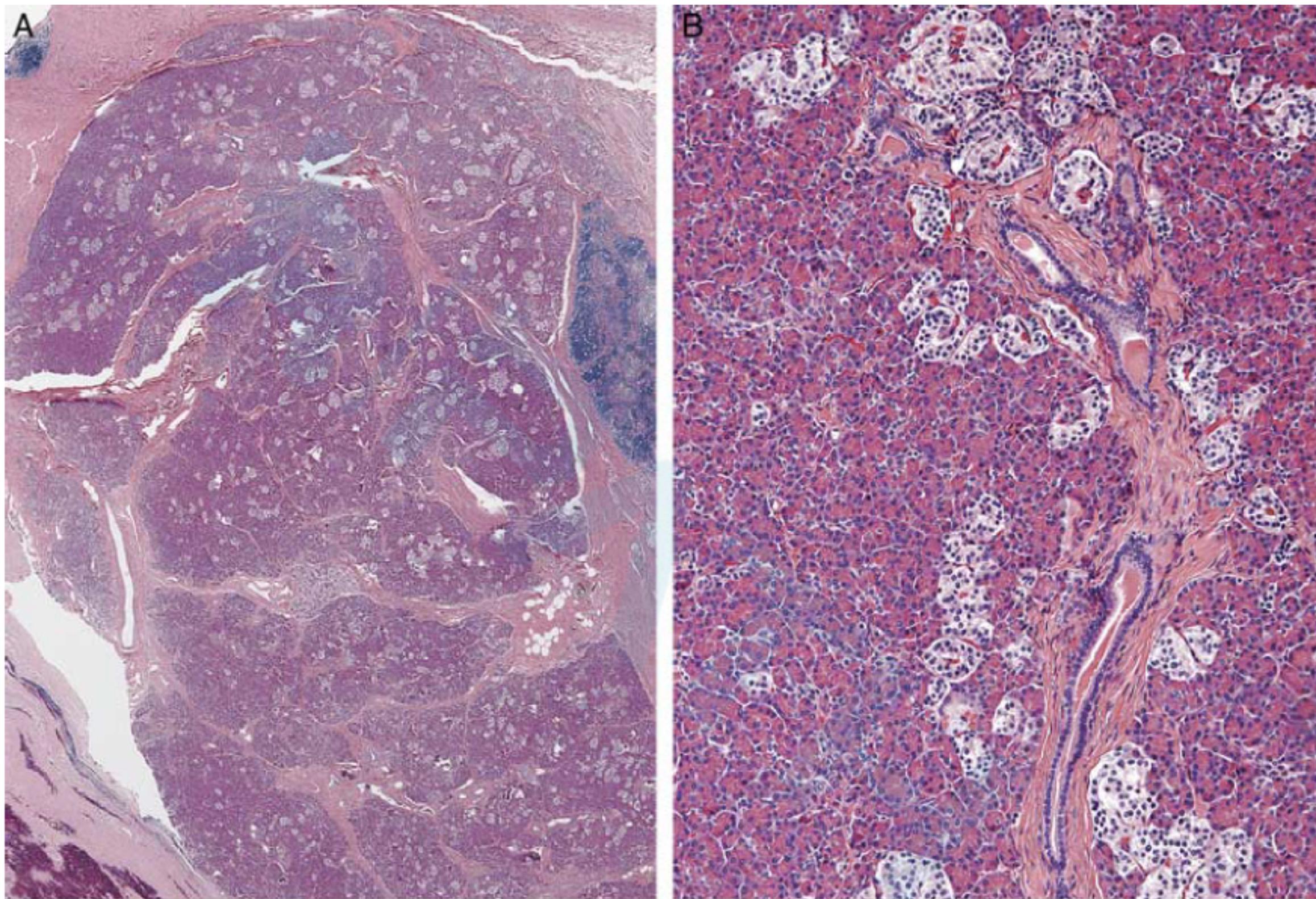
Histologic Features and Tissue Elements	n (%)						
	Prepubertal (N = 4)	Postpubertal Females (N = 7)	Postpubertal Males; No Prior Chemotherapy (N = 6)	Postpubertal Males; Status Post Chemotherapy (N = 8)	Teratoma in Female With Somatic Type Malignancy (N = 1)	Teratoma in Male With Somatic Type Malignancy (N = 1)	Teratoma in Mixed Germ Cell Tumor (N = 2)
Atypia	0	0	0	8 (100)	0	0	2 (100)
Organoid	3 (75)	5 (71)	6 (100)	3 (38)	1 (100)	0	0
Skin	2 (50)	4 (57)	4 (67)	2 (25)	1 (100)	0	0
Respiratory	3 (75)	2 (29)	5 (83)	1 (13)	1 (100)	0	0
Intestinal	1 (25)	1 (14)	3 (50)	0	0	0	0
Stomach	1 (25)	0	0	1 (13)	0	0	0
Pancreatic	3 (75)	3 (43)	2 (33)	0	0	0	0
Prostate	0	0	0	1 (13)	0	0	0
Epithelium (nonorganoid tissue)							
Squamous	1 (25)	4 (71)	3 (50)	5 (63)	0	0	1 (50)
Sweat/salivary	2 (50)	0	2 (33)	1 (13)	0	0	1 (50)
Respiratory	1 (25)	1 (14)	1 (17)	6 (75)	0	1 (100)	0
Ciliated, NOS	0	2 (29)	2 (33)	4 (50)	0	1 (100)	1 (50)
Mucinous	0	0	3 (50)	5 (63)	0	0	2 (100)
Glands, NOS	0	0	0	3 (38)	0	0	2 (100)
Mesenchyme (nonorganoid tissue)							
Fat	0	2 (29)	2 (33)	1 (13)	0	0	1 (50)
Cartilage	1 (25)	2 (29)	1 (17)	4 (50)	0	0	2 (100)
Bone	1 (25)	0	0	1 (13)	0	0	1 (50)
Muscle	0	2 (29)	3 (50)	4 (50)	0	1 (100)	2 (100)
Vascular (hemangioma)	0	1 (14)	0	2 (25)	0	0	1 (50)
Others							
Neuroglia	1 (25)	0	1 (17)	5 (63)	0	1 (100)	1 (50)
Lipogranulomas	0	2 (29)	0	1 (13)	0	0	0

Nonteratomas							
28	18	M	Mixed GCT (YST and MT), postchemo	No	-	No	NED (43)
29	21	M	YST, postchemo	NA	+	Yes, chemo	AWD (1)
30	27	M	Mixed GCT (YST, S, EC), postchemo	NA	+	Yes, chemo	DOD (5)
31	35	M	Choriocarcinoma, postchemo	NA	+	No	NED (9)
32	38	M	Mixed GCT (YST, EC)	NA	-	No	AWD (1.5)
33	46	M	YST, postchemo	NA	+	Yes, chemo	A?D (31)
34	49	M	Mixed GCT (T, YST)	No	+	Yes, chemo	NED (1)

1、儿童单纯性畸胎瘤， <12岁， N=4

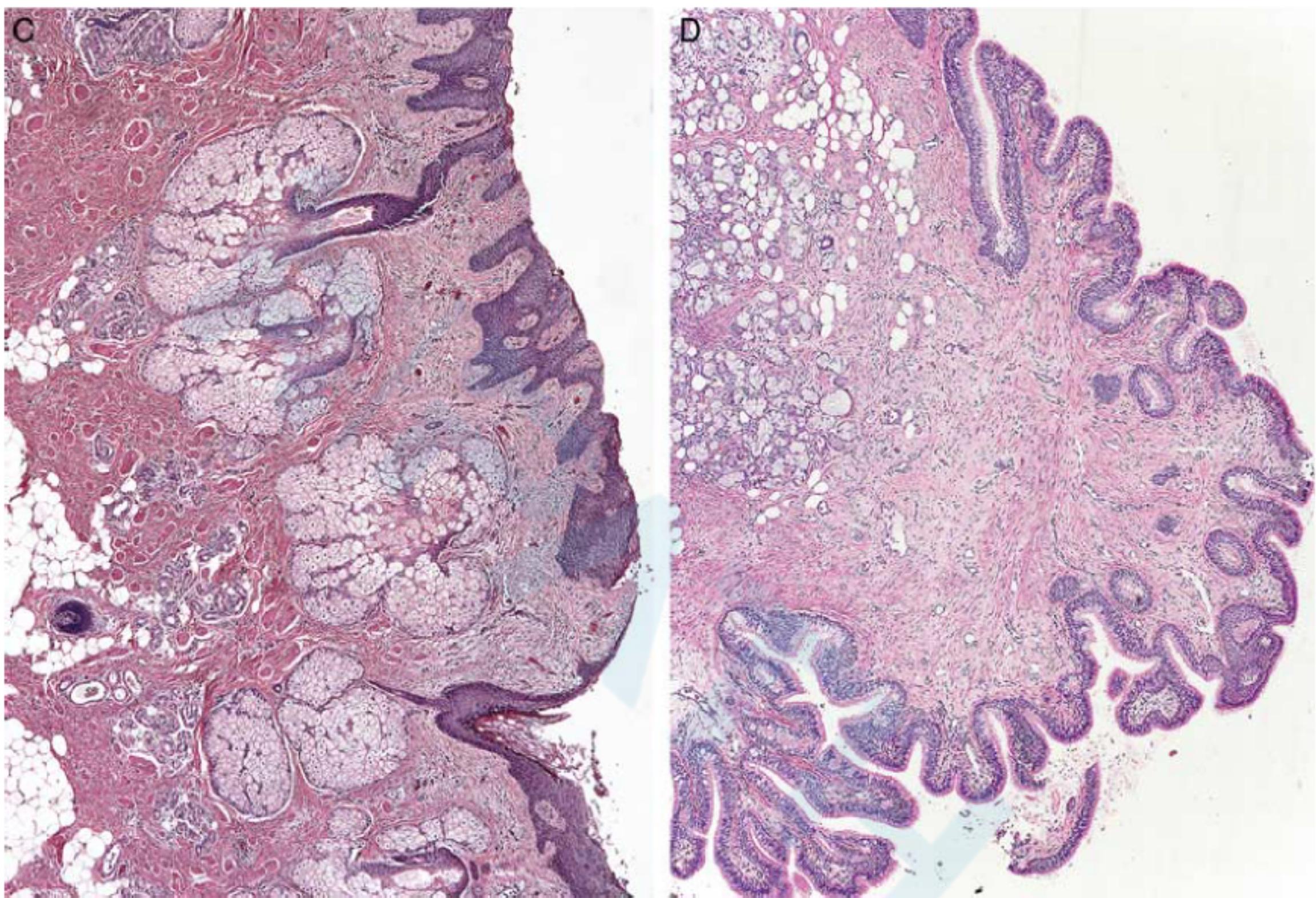
- ✓ 女童3例， 男童1例
- ✓ 3例成熟型， 均**缺乏细胞异型性**， 有器官样结构： 胰腺(3)、 呼吸道(3)、 皮肤(2)、 肠(1)、 胃(1)， 分别随访1、 80.5、 119个月， 结果为无病生存
- ✓ 1例未成熟型， **有胚胎型神经外胚层结构伴神经小管形成** (2个月女婴， 27周出生的早产儿， 死于术后并发症)
- ✓ 12p拷贝数增加情况： 4例均阴性

图1



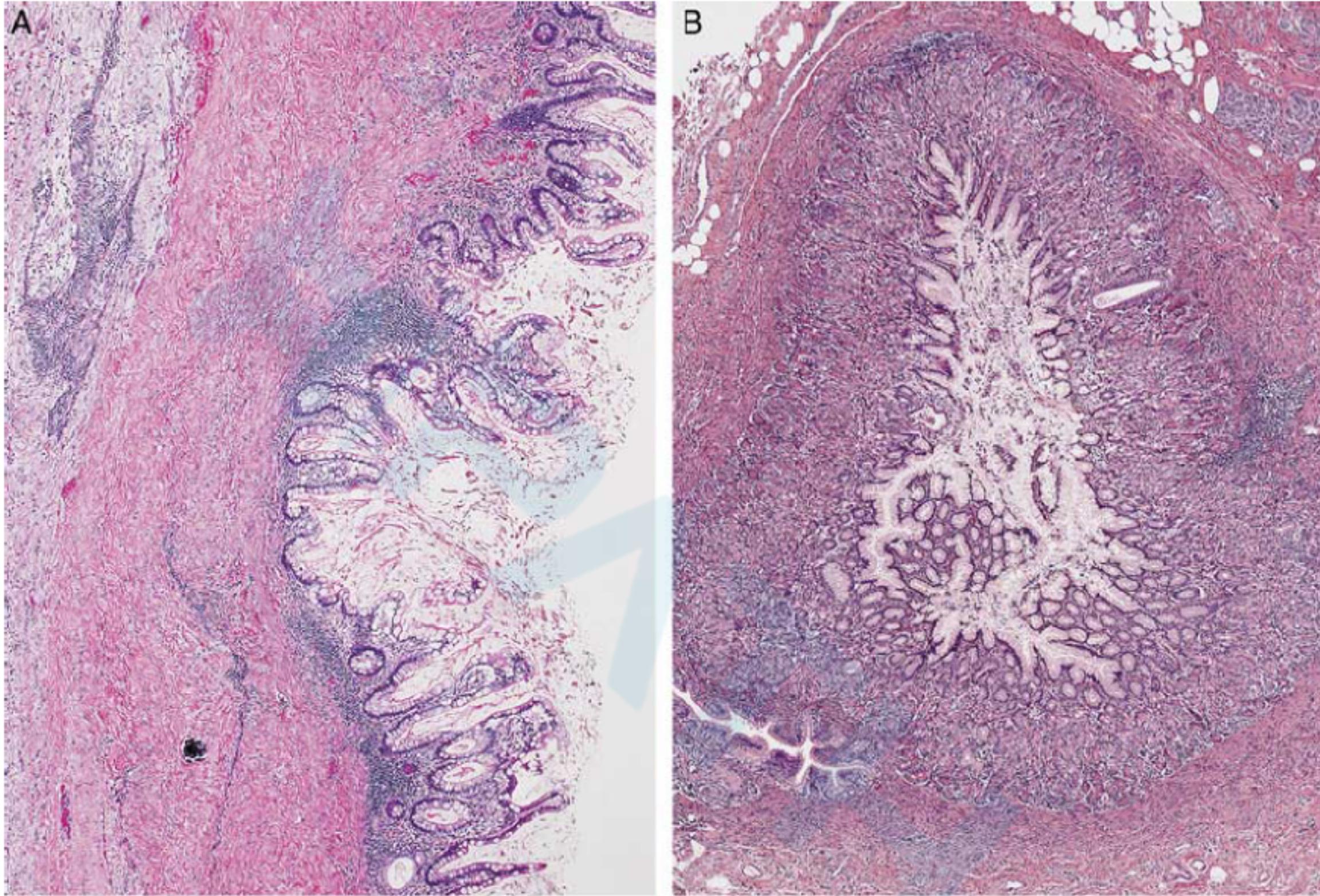
青春期前纵隔畸胎瘤的器官样分化，A：胰腺组织：小叶、腺泡及淡染的胰岛；B：胰腺导管、腺泡、胰岛成分

图1



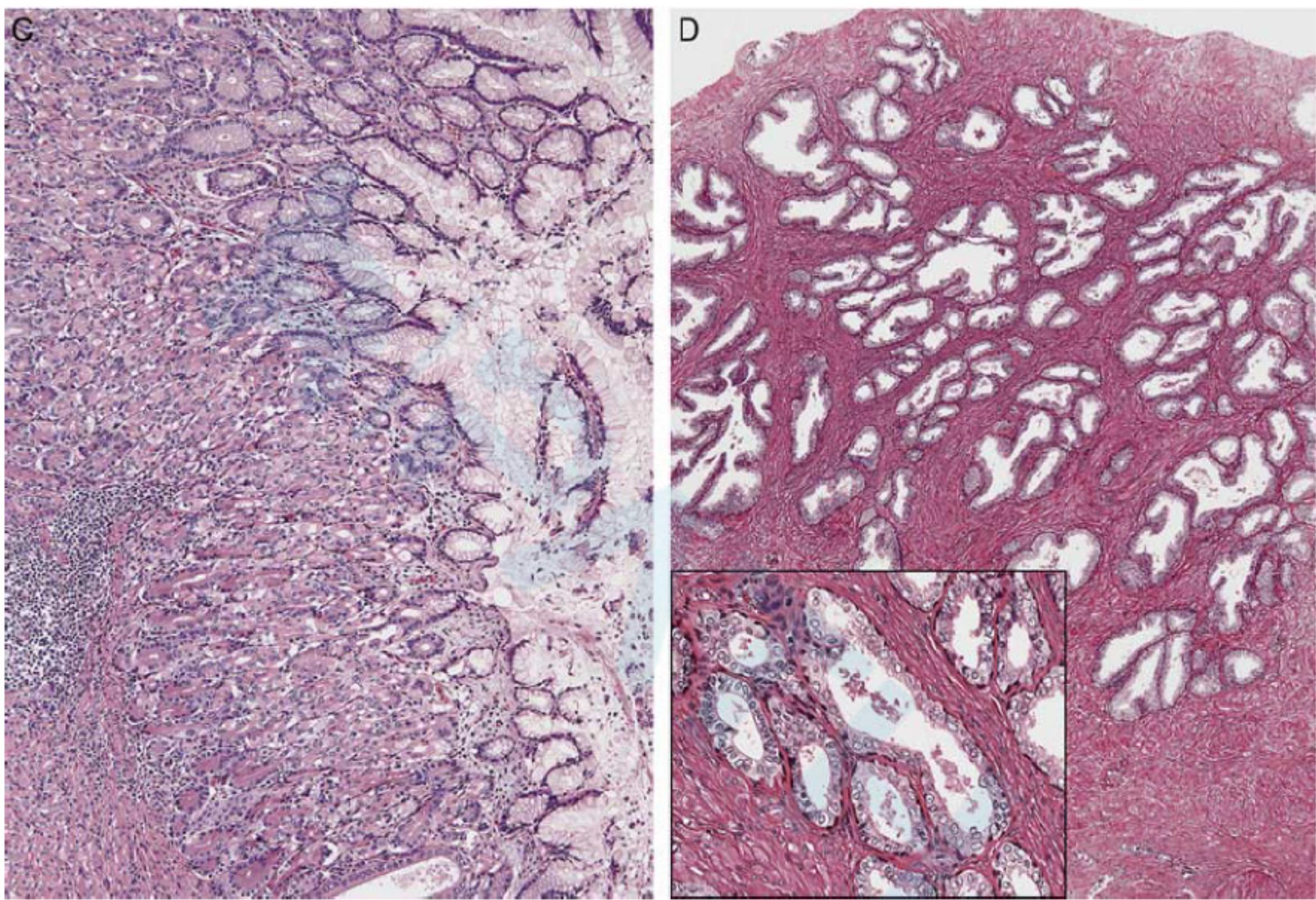
青春期前纵隔畸胎瘤的器官样分化，C：皮肤：鳞状上皮、毛囊、皮脂腺、汗腺成分；D：呼吸道：纤毛柱状上皮细胞、杯状细胞、浆液黏液性腺体

图2



纵隔畸胎瘤的器官样分化，A：小肠绒毛被覆杯状细胞及吸收细胞，隐窝延伸至固有层；其下平滑肌相当于黏膜肌层；胸腺（左上）B：胃小凹被覆黏液上皮，由主细胞、壁细胞组成固有腺体，周围是黏膜肌层

图2

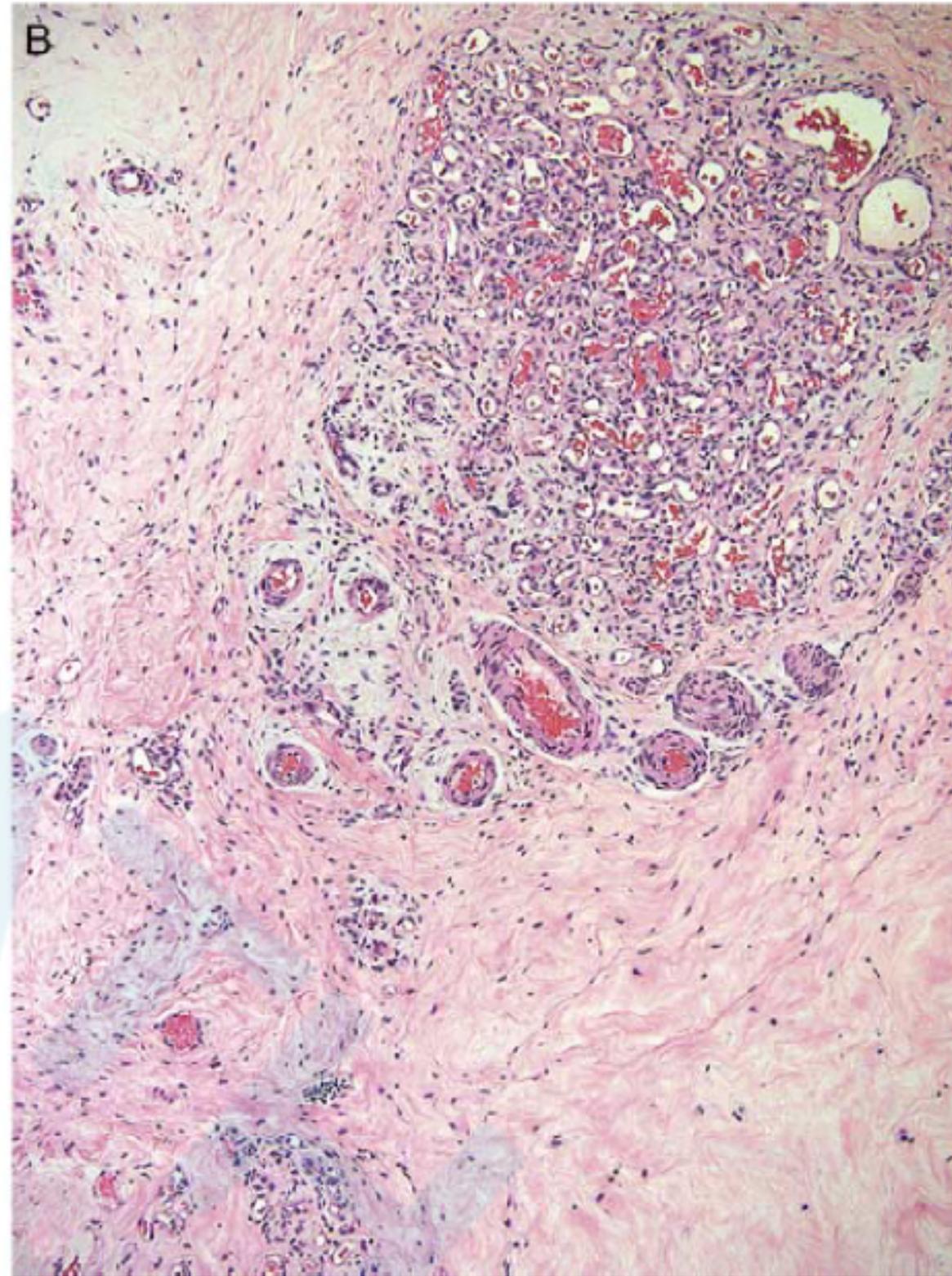
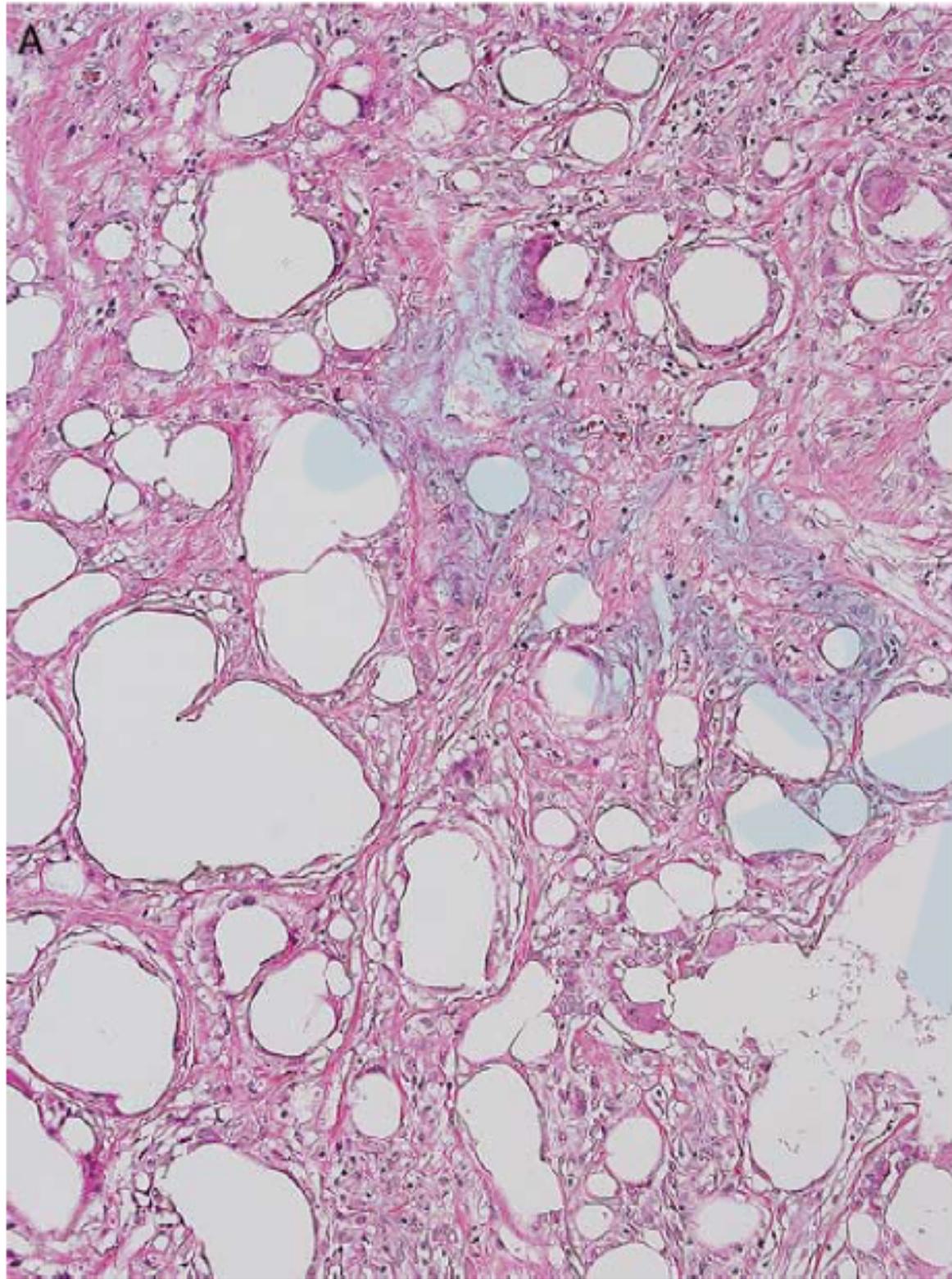


纵隔畸胎瘤的器官样分化，C：胃小凹、固有腺体；D：纤维间质中见前列腺型腺体组成的小叶结构，左下：放大的基底细胞

2、青春期后女性单纯性畸胎瘤， ≥ 12 岁，N=7

- ✓ 年龄：14-52岁(中位年龄：20岁)
- ✓ 7例均为成熟型畸胎瘤，**细胞无异型**，特征与儿童型相似，5/7例有器官样结构，皮肤(4)、胰腺(3，其中1例有胰岛成分)、呼吸道(2)、肠(1)；2/7例有脂肪肉芽肿反应，1/7例有血管瘤成分
- ✓ 12p拷贝数增加情况：**7例均阴性**
- ✓ 6位患者有随访结果，均无病生存(随访1-72个月)

图3



A: 邻近皮肤区域的皮脂腺渗漏引起的脂肪肉芽肿反应
B: 血管瘤

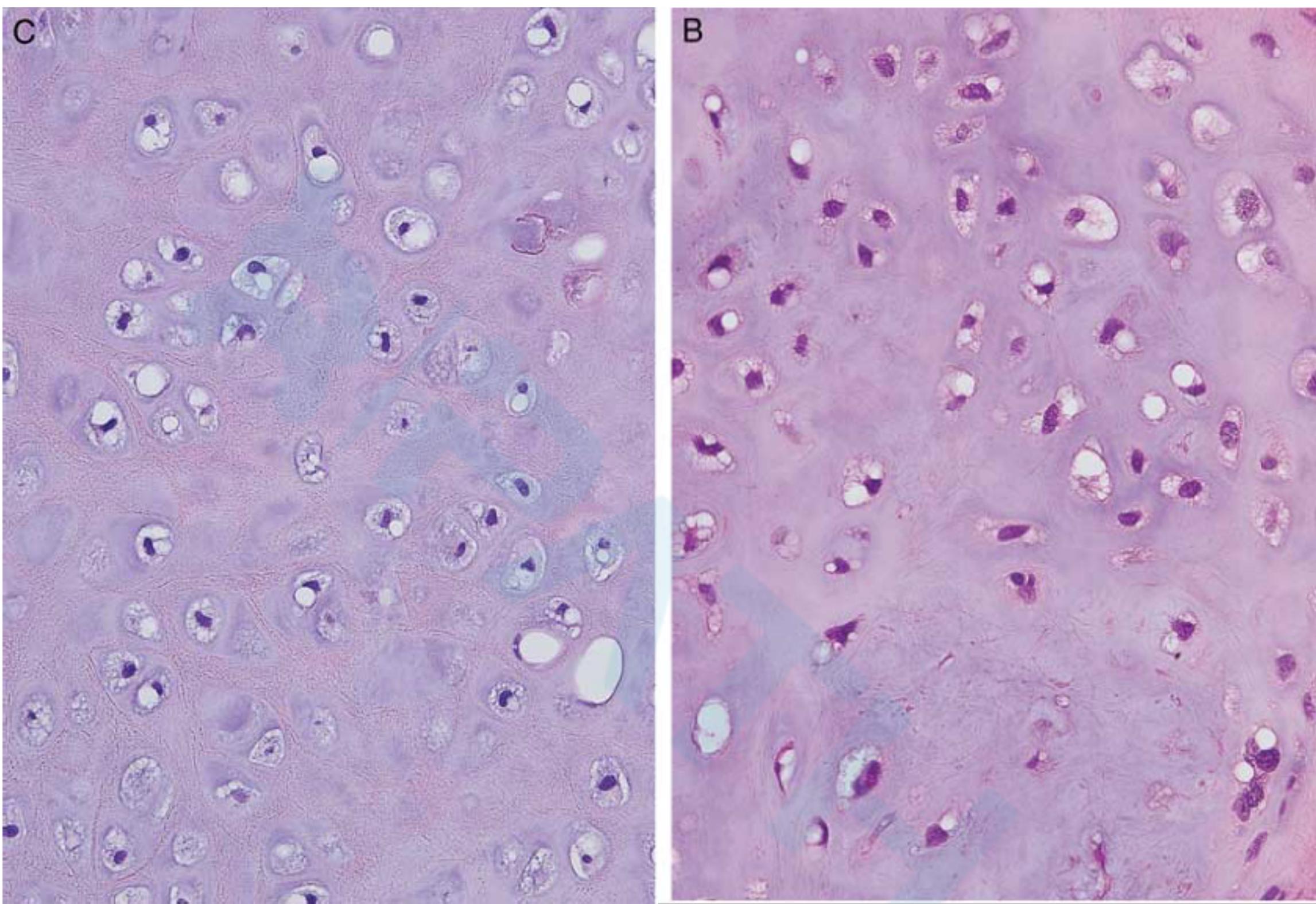
3、青春期后男性单纯性畸胎瘤，未治疗， ≥ 12 岁，N=6

- ✓ 年龄：12-40岁(中位年龄：26岁)，单纯手术治疗
- ✓ 5例为成熟型畸胎瘤，特征与儿童、女性相似，**细胞无异型**，器官样结构：呼吸道(5)、皮肤(4)、肠(3)、胰腺(2)
- ✓ 1例未成熟型畸胎瘤，有胚胎型原始神经小管成分
- ✓ 12p拷贝数增加情况：6例均阴性
- ✓ 6位患者均无病生存（随访1-56个月）

4、青春后期男性原发性恶性纵隔GCT， ≥ 12 岁，N=8

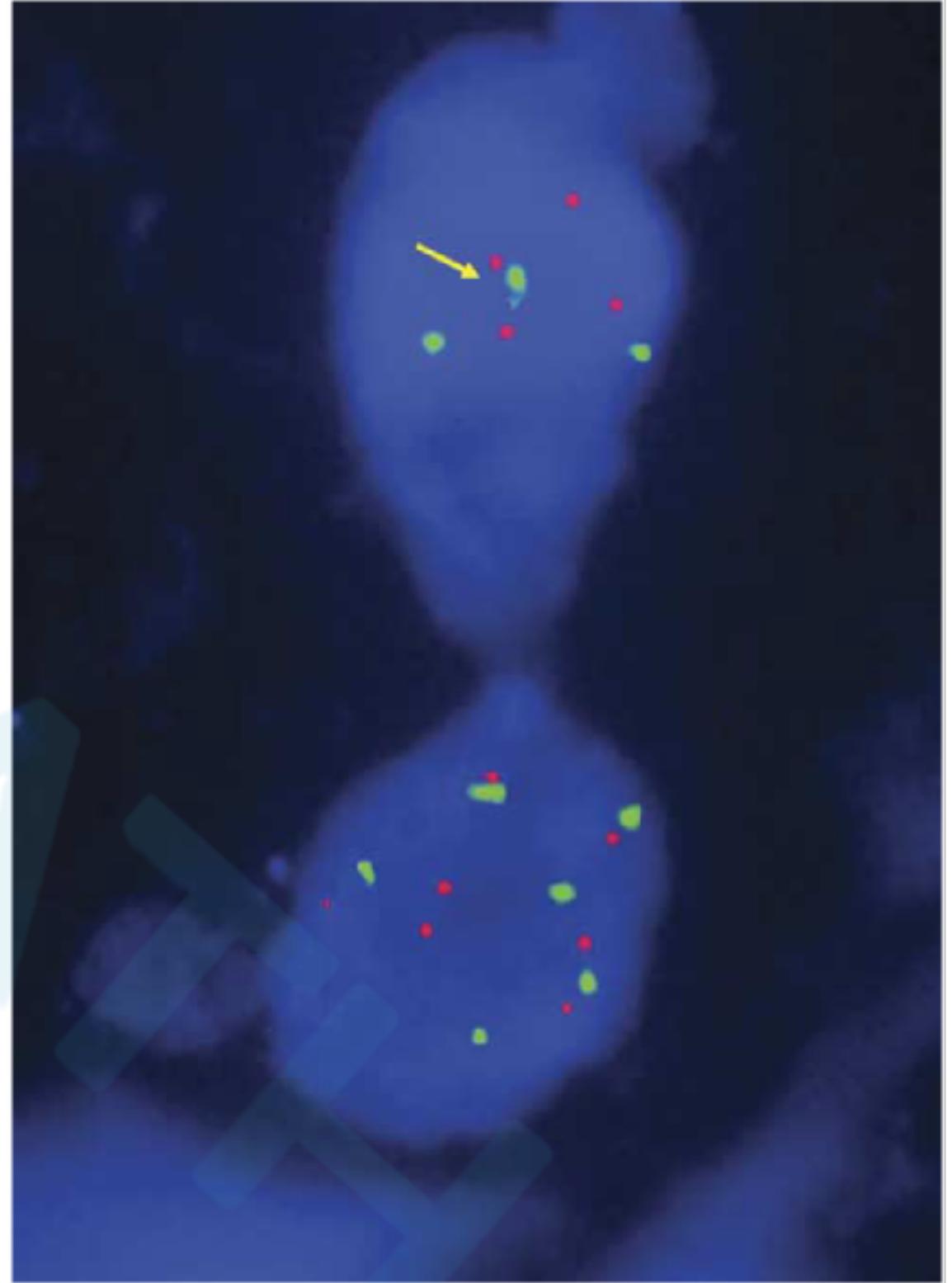
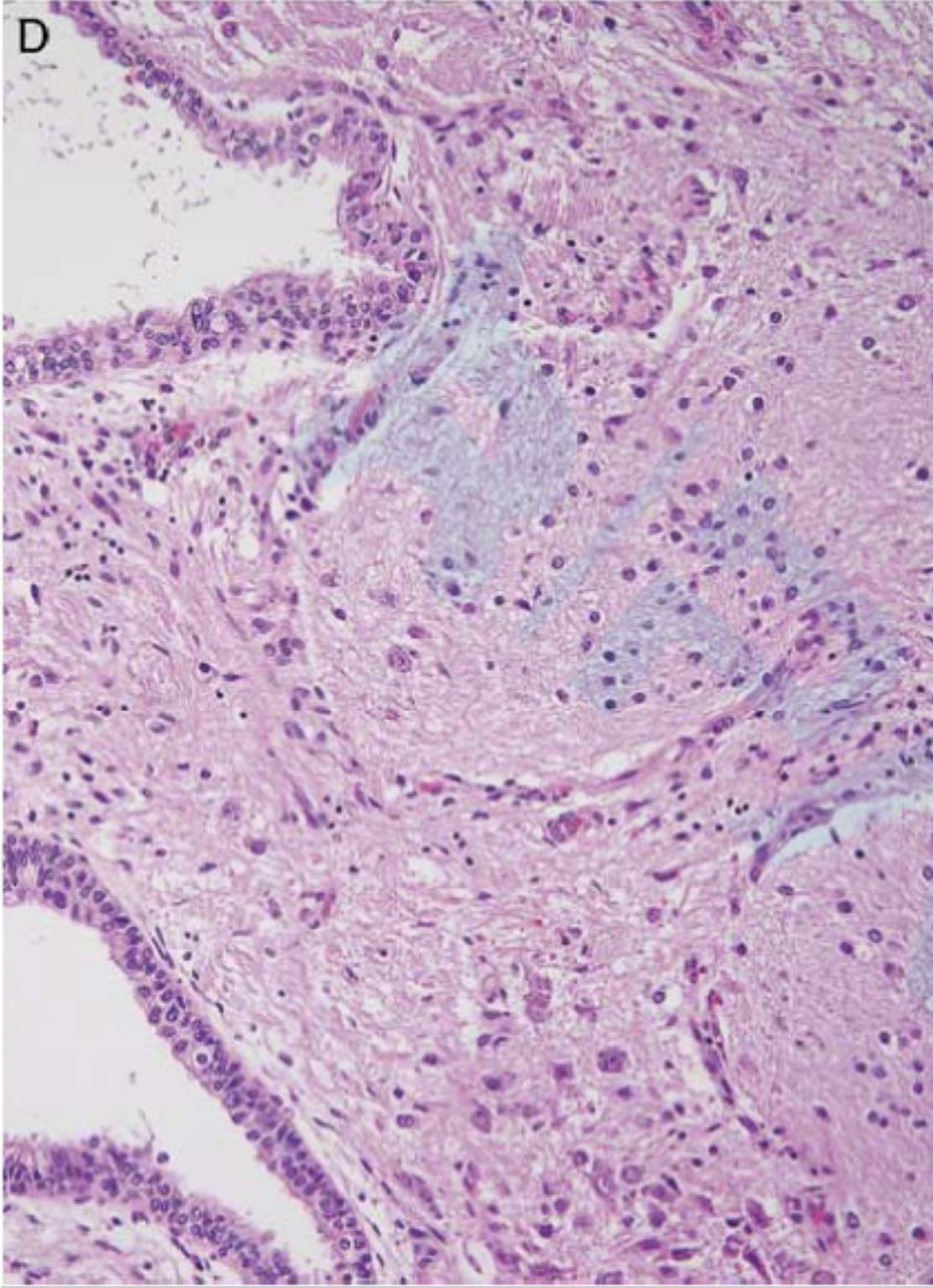
- ✓ 年龄：19-44岁（中位年龄：24.5岁），肿瘤标志物升高、孤立性前纵隔肿块，诊断为**原发性恶性纵隔GCTs**，行手术切除及化疗
- ✓ **细胞异型性明显**，3例有器官样结构：皮肤(2)、呼吸道(1)、胃(1)、前列腺(1)；**5例有神经胶质成分**
- ✓ 12p拷贝数增加情况：**5例阳性**
- ✓ 6例患者术后无病生存（随访1.5-94个月），1例随访14.5个月后死亡，1例随访176个月，患者存活有转移

图4



- A: 男性，化疗后，肠型腺体，细胞异型性明显
- B: 异型软骨成分（同组另1病例）
- C: 儿童畸胎瘤中的软骨成分，细胞温和

图4

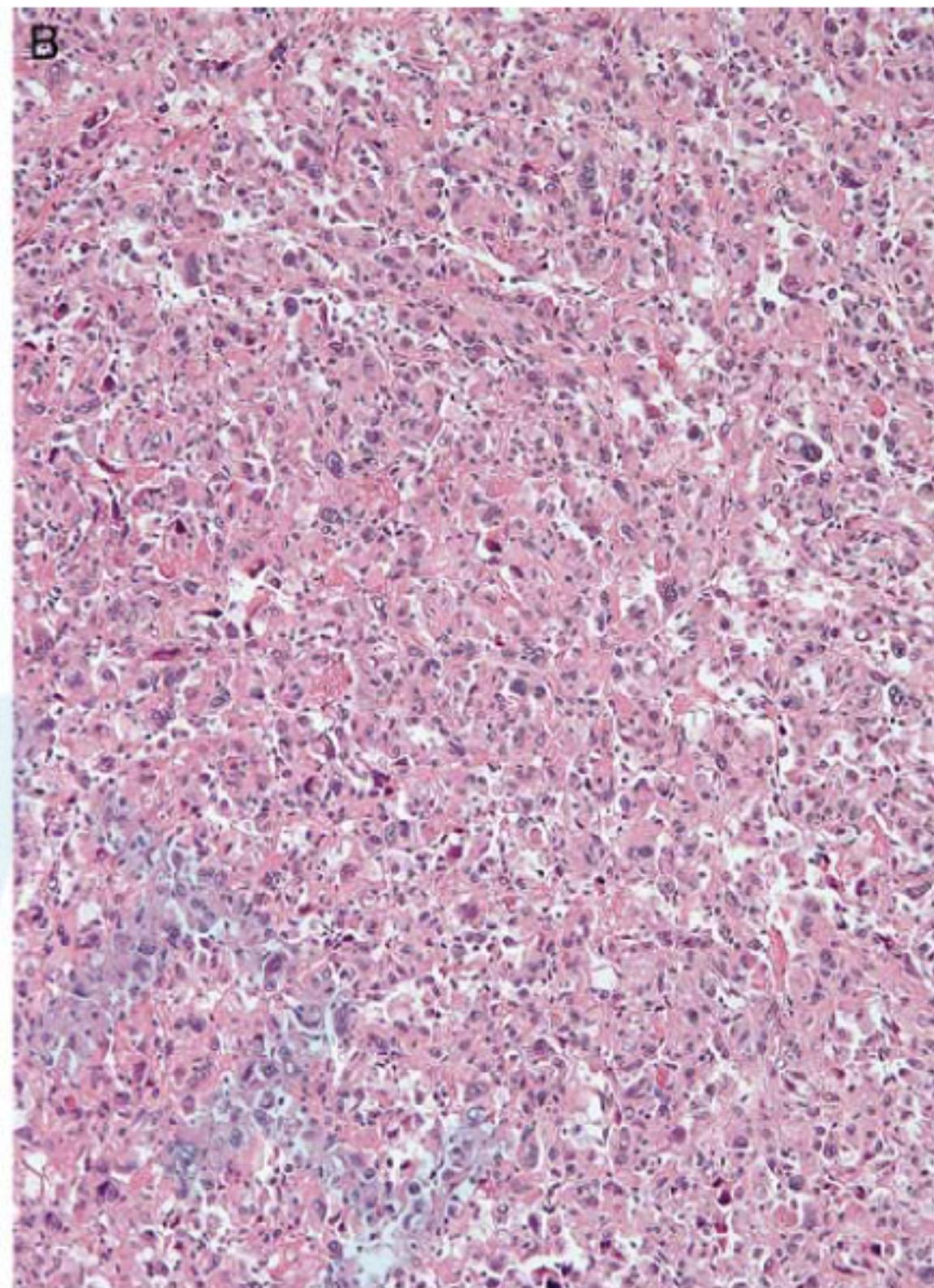
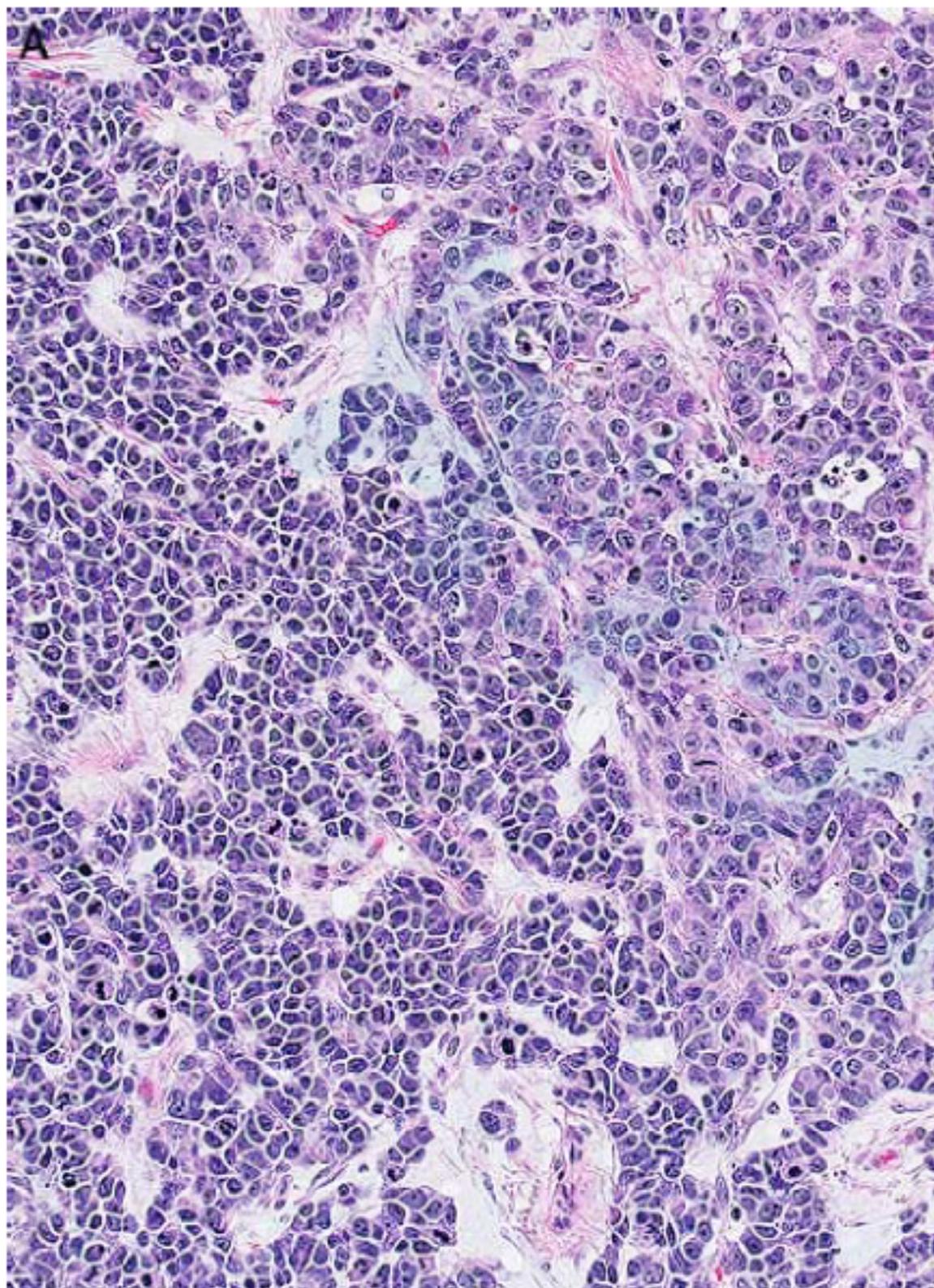


D: 男性，化疗后，神经胶质成分
FISH: 5/8例显示12p拷贝数增加

5、畸胎瘤伴继发性体细胞型恶性肿瘤， ≥ 12 岁，N=2

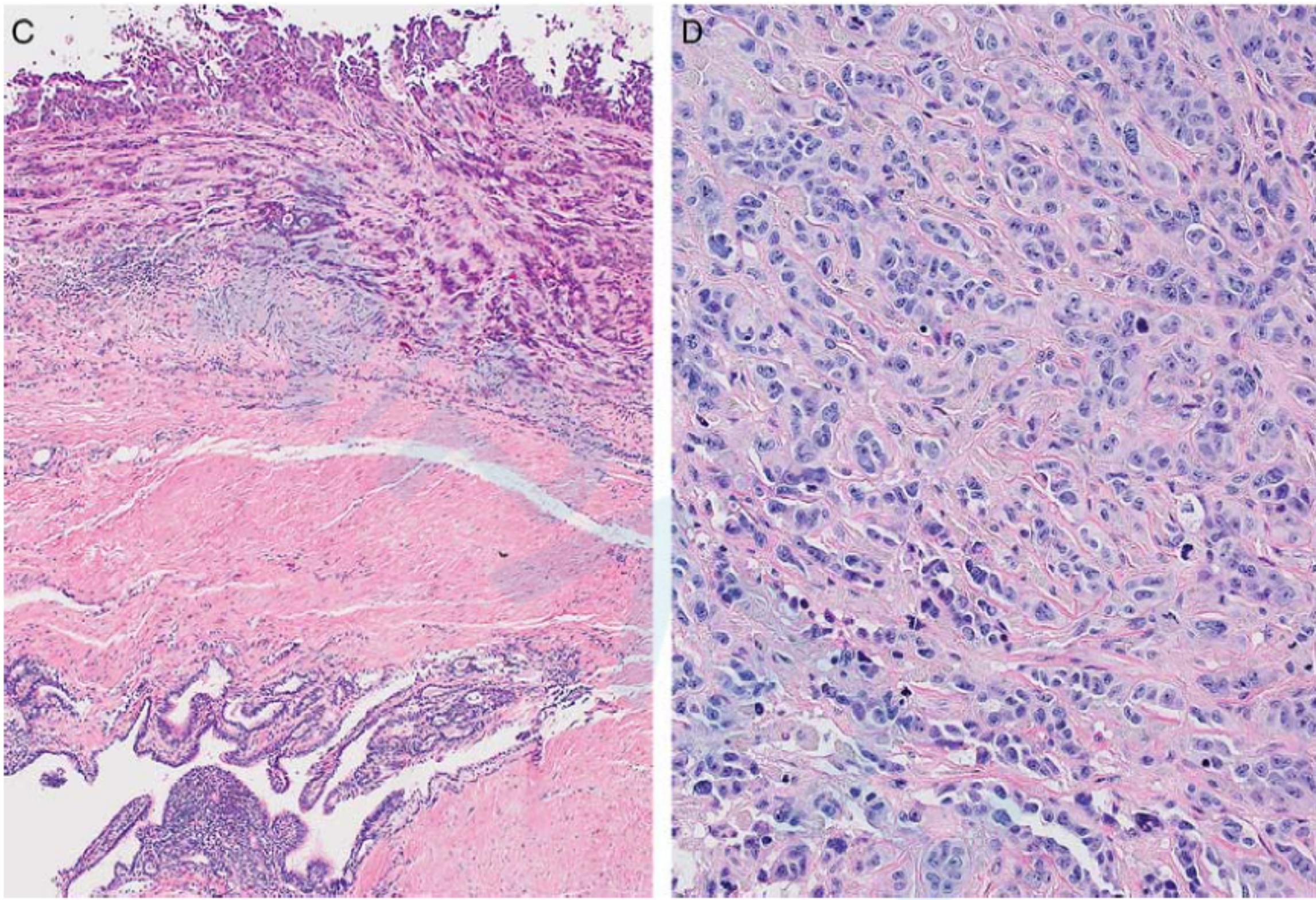
- ① 29岁男性，畸胎瘤伴原始神经外胚层肿瘤及恶性胶质瘤，行化疗，有细胞异型性，无器官样结构，存在12p拷贝数增加，随访16个月后死亡
- ② 31岁女性，良性畸胎瘤成分伴未分化癌，有皮肤及呼吸道成分，无细胞异型性，无12p拷贝数增加，随访27个月，有左髌骨转移

图6



29岁男性，化疗后，A：原始神经外胚层肿瘤，小梁状结构，胞浆少，B：恶性胶质瘤

图6



31岁女性，A：呼吸道成分（底）及未分化癌成分（顶）
B：未分化癌

6、混合性GCT或非畸胎瘤GCTs, ≥ 12 岁, N=7

- ✓ 年龄: 18-49岁(中位年龄: 35岁), 4例混合性GCT、3例非畸胎瘤GCTs, 行手术切除后化疗
- ✓ 2例: 畸胎瘤+卵黄囊瘤
 - 1例: 卵黄囊瘤+胚胎性癌
 - 1例: 卵黄囊瘤+精原细胞瘤+胚胎性癌
 - 2例: 卵黄囊瘤
 - 1例: 绒毛膜癌
- ✓ 2例含畸胎瘤的GCTs: 有细胞异型性, 非器官样结构(鳞状上皮、汗腺、软骨等)
- ✓ 12p拷贝数增加情况: 5/7例阳性
- ✓ 随访结果: 1例死于疾病、2例带病生存、3例无病生存、1例存活但疾病状态不明

讨论

作者提出2种假设：前纵隔畸胎瘤有2种形式

1、良性畸胎瘤：

✓儿童和女性多见，也可见于青春后期男性

✓无细胞异型性

✓常有器官样结构（15/18 例，83% [包括一例女性畸胎瘤伴继发性恶性肿瘤]），神经胶质成分少见（2/18，11%）

✓12p拷贝数增加情况：阴性（0/18）

✓胰腺组织可以作为良性畸胎瘤的标志

2、恶性畸胎瘤：

- ✓几乎只见于青春期后男性，女性非常少见
- ✓细胞异型性明显到相对轻微
- ✓神经胶质成分(7/11)，器官样结构少(3/11，27%，包括1例男性畸胎瘤伴继发性恶性肿瘤)
- ✓12p拷贝数增加情况：阳性(7/11)

- 混合性和原始GCTs： N=7
 - ✓ 12p拷贝数增加情况： 阳性 (5/7; 71%)
 - ✓ 2例混合性GCTs伴有畸胎瘤成分： 细胞异型性、非器官样结构与大多数化疗后畸胎瘤相似
 - 恶性GCTs的12p拷贝数增加的敏感率为69% (11/16)，但在复习文献中更高（睾丸GCTs： 93%–100%、纵隔GCTs： 96%–100%），可能是方法和标准不同
- 提示： 不是所有的纵隔恶性GCT都存在12p拷贝数增加，阴性也不排除存在恶性肿瘤

- ✓ 儿童纵隔畸胎瘤可能与卵黄囊瘤相关，取材可能只取良性畸胎瘤成分，错误地认为肿瘤本身是良性的，但血清甲胎蛋白（AFP）水平升高提示恶性，需注意的是婴幼儿的AFP水平会生理性升高

总结

- 本研究支持前纵隔畸胎瘤有两种不同形式
- ✓ 良性畸胎瘤以儿童和女性为主，推测它可能由非转化干细胞或生殖细胞发展而来
- ✓ 恶性畸胎瘤几乎只见于青春期后男性，从一开始就有恶性分化，而非畸胎瘤性GCT是由恶性转化干细胞或生殖细胞产生的
- 12P拷贝数增加情况、形态特征（包括细胞异型性、器官样形态的存在与否）与纵隔畸胎瘤的良恶性高度相关

谢谢！