

分类号: R71
密 级:

学校代码: 10062
学 号: 20176021033



天津医科大学
TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY

硕士学位论文

MASTER'S DISSERTATION

论文题目: 卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床病例分析
及文献回顾

**T I T L E Clinical case analysis and literature review of
Malignant Ovarian Germ Cell Tumors**

专业学位名称: 临床医学

专业学位领域: 妇产科学

论 文 作 者 : 吴文玲

导 师 : 刘国艳

天 津 医 科 大 学 研 究 生 院

二〇二〇年五月

分类号: R71

密 级:

学位类别: 科学学位 ☐ 专业学位 ☒

学校代码: 10062

学 号: 20176021033

学科门类: 医学



天津医科大学
TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY

硕士学位论文

MASTER'S DISSERTATION

论文题目: 卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床病例分析及文献回顾

**T I T L E Clinical case analysis and literature review of
Malignant Ovarian Germ Cell Tumors**

专业学位名称: 临床医学

专业学位领域: 妇产科学

论 文 作 者 : 吴文玲

导 师 : 刘国艳

天津医科大学研究生院

二〇二〇年五月

中文摘要

目的:

卵巢恶性生殖细胞肿瘤(MOGCTs)好发于年轻女性。本文通过对 MOGCTs 患者的临床资料进行总结分析,对 MOGCTs 的临床发病特点,生存预后以及保留生育功能手术治疗后患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局进行相关分析与探讨。

方法:

1. 收集了自 1996 年 1 月至 2019 年 9 月于天津医科大学总医院妇产科收治的 65 例 MOGCTs 患者的临床资料,对其临床特点、病理组织学类型、FIGO 分期、手术方式、术中探查腹水、术后化疗、生存预后等进行分析。

2. 分析其中接受保留生育功能手术治疗的 57 例 MOGCTs 患者以及检索年份自 1991 年 1 月至 2020 年 2 月国内外发表的 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库中接受保留生育功能手术治疗 MOGCTs 的文献报道 11 篇。对该部分患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局进行相关探讨。

结果:

第一部分:本研究患者的年龄范围自11岁至47岁,中位发病年龄24岁。患者临床表现以慢性腹痛或腹胀(49.2%)、盆腔包块(16.9%)为主。病理类型有未成熟性畸胎瘤30例,无性细胞瘤16例,卵黄囊瘤12例,恶性混合性生殖细胞肿瘤6例,非妊娠性绒癌1例。FIGO分期I期50例,II期3例,III期9例,IV期3例。65例MOGCTs患者术前肿瘤标志物CA125升高者39例;CA199升高者10例,均为未成熟畸胎瘤;AFP升高者29例;LDH升高者12例; β -HCG升高者11例。65例MOGCTs患者均接受了手术治疗,其中,接受保留生育功能手术者57例。57例保留生育功能的患者中,同时进行全面分期手术者(包括单侧/双侧附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫/活检+阑尾切除术)14例,不全面分期手术者13例,单侧附件切除术者28例,单侧附件切除+对侧卵巢活检术者2例(均为卵黄囊瘤)。65例MOGCTs患者,术后接受辅助化疗者52例,化疗方案有VAC、PVB、BEP和TC方案,术后辅助化疗3-6疗程者占多数,共48例(48/52,92.3%),化疗>6疗程者4例(4/52,7.7%)。大多数患者采用BEP化疗方案(24/52,46.2%);术后无需辅助化疗者6例(6/65,9.2%),包括FIGOI期、G1级未成熟畸胎瘤5例,FIGO Ia期无性细胞瘤1例。随访(2-281个月),未控10例,复发2例,死亡12例,5年生

存率为84.7%。

第二部分：接受保留生育功能手术者57例，其中，接受术后化疗48例，可随访育龄期女性37例。化疗期间月经异常35例（94.6%）。34例患者均于治疗结束后的1-6月恢复正常月经。有生育计划者36例，31例共妊娠38次，足月分娩33次，自然流产3次，人工流产2次，妊娠率为86.1%。FIGO分期（ $P=0.129$ ）、病理类型（ $P=0.297$ ）、手术方式（ $P=0.670$ ）、术后化疗（ $P=0.394$ ）与MOGCTs患者的妊娠率不相关。9篇文献报道保留生育功能手术患者390例，术后接受化疗者278例（71.3%），化疗期间月经异常发生率为61.5%，卵巢早衰4例（1.4%）。月经恢复距治疗结束时间间隔为2个月至24个月以上。390例患者中，有生育计划者129例，108例妊娠，共足月分娩104次，妊娠率为83.7%。接受单侧附件切除联合不全面分期手术及术后化疗的58例患者，月经异常发生率为50.9%，妊娠率为59.1%。

结论：

1. MOGCTs 多好发于年轻女性，主要临床表现有腹痛或腹胀、盆腔包块，可有特异性血清肿瘤标志物的升高；
2. 大多数病人临床诊断时为早期，FIGO 分期、组织病理学类型以及术后化疗是影响 MOGCTs 患者预后的独立因素；
3. 对于希望保留生育功能的 MOGCTs 患者，行保留生育功能的手术是安全的。FIGO 分期、组织病理学类型、手术方式、术后化疗与 MOGCTs 患者的妊娠结局无关。

关键词： 卵巢恶性生殖细胞肿瘤 保留生育功能手术 化疗 卵巢功能

Abstract

Objectives:

Malignant ovarian germ cell tumors (MOGCTs) is mainly happen in the young female. This study was aimed to analyze the clinical characteristics, the survival outcome and prognosis of malignant ovarian germ cell tumors, and explore the ovarian endocrine function and pregnancy outcomes of fertility- sparing patients.

Methods:

1. In our study, 65 cases MOGCTs patients were admitted to Tianjin Medical University General Hospital, since January 1996 to September 2019. We analyzed the clinical characteristics, pathology types, FIGO stage, surgery method, intraoperative exploration of ascites, chemotherapy, survival outcome and prognosis factors of MOGCTs.

2. Aanaly the 57cases of MOGCTs patients received the fertility-preserving surgery and search 12 cases of literatures about the fertility-preserving surgery since January 1991 to February 2020 which has published on the PubMed、CNKI、WanFang and Wei Pu database. To anally and and explore the ovarian endocrine function and obstetric outcomes of fertility- sparing patients.

Results:

The first part: Patients aged range since 11 to 47 years old, and the median age was 24 years old. The usual clinical symptoms were abdominal pain (49.2%) or abdominal bloating (16.9%) . Pathological types includes immature teratoma 30 cases, dysgerininoma 16 cases, yolk sac tumor 12 cases, malignant mixed germ cell tumor 6 cases, Non-pregnant choriocarcinoma 1 case. According to the FIGO 50 cases,stage I; 3 cases, stage II; 9 cases, stage III; 3 cases, stage IV. All MOGCTs patients received the detected of serum CA125, CA199, AFP, LDH, β -HCG. And the detected of serum CA125 elevated 39 cases. The serum of CA199 elevated 10 cases. The serum of AFP elevated 29 cases. The serum of LDH elevated 12 cases. The serum of β -HCG elevated 11 cases. All patiens have received surgery treatment, and 57 cases of them received fertility-reserving surgery.14 cases received comprehensive staging sugery (ipsilateral/bilateral ovarian salpingectomy+omentum resection+ pelvic lymph node

dissection/biopsy+appendectomy) treatment. Received noncomprehensive stage surgery 13 cases, received ipsilateral ovarian salpingectomy 28 cases, receive ipsilateral ovarian salpingectomy contralateral+ contralateral ovarian biopsy 2 cases (2 cases were yolk sac tumor). 52 cases of MOGCTs patients received chemotherapy after the surgery. Most patients given BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatinum) regimen chemotherapy (46.2%). The others were given PVB (Cisplatin+Vincristine+Bleomycin)、VAC (Vincristine+ Actinomycin+ Cyclophosphamide) and TC (Carboplatin+Paclitaxel) chemotherapy. Patients given 3 to 6 courses have 48 cases(92.3%), more than 6 courses have 4 cases(7.7%). It is no need to receive chemotherapy after surgery were 6 cases, which includes immature teratoma 5 cases, stage I, G1 and dysgerininoma, stage Ia was 1 case.The follow-up time was since 2 to 281months, uncontrolled 10 cases, relapsed 2 cases, died 12cases. The overall five year survival rate was 84.7%.

The second part: 57 cases received fertility-sparing surgery treatment, and 48 cases were given chemotherapy after the surgery, follwed-up the patient during the childbearing age in 37 cases. During the chemotherapy, 35 cases had menstrual disorder (94.6%), and 34 cases the menstruation recover normal after the chemotherapy finished within the 1 to 6 month. The 36 cases who desire for pregnancy, 31 cases had pregnant for 38 times, 33 cases were delivery at term, spontaneous abortions for 3 times. The pregnancy rate was 86.1%. And there was no statistic difference between the obstetric outcome and surgery methods, chemotherapy, FIGO stage, and histological type ($P=0.670$ 、 $P=0.394$ 、 $P=0.129$ 、 $P=0.297$). And all 390 cases of MOGCTs patients received the fertility-sparing surgery from 11case of literatures, and 278 of them received the chemotherapy treatment after the surgery(71.3%). And the rate of menstrual disorder was 61.5%, and the failure of ovarian function of 4 cases(1.4%). And rang from the chemotherapy finished and to recover the normal menstrual, the time is 2 months and over 24 months. In 390 cases patients, 129 cases had plan of pregnancy, 108 cases pregnancy and delivery at term of 104 times, the overall pregnancy rate was 83.7%. And 2 cases study from the 11 cases of literatures, totally includes 58 cases of MOGCTs who received the ipsilateral ovarian salpingectomy and uncomprehensive stage surgery and post-chemotherapy,

the menstrual disorder rate was 50.9%, and the pregnancy rate was 59.1%.

Conclusion:

1. MOGCTs usually happens in the young female. The usual clinical manifestations were abdominal pain、 abdominal bloating and pelvic mass, and always accompanied with the specific tumor markers increased.
2. Most patients in the early stage during the initial diagnosis, and the FIGO stage, histological type and chemotherapy as the independent factors that have influences on MOGCTs patients.
3. Fertility-sparing surgery is safety for MOGCTs patients with fertility needs. And the FIGO staging, histological type, surgery methods, chemotherapy has no relationships with obstetric outcome.

Keywords: Malignant ovarian germ cell tumors Fertility-sparing surgery
Chemotherapy ovarian function

目录

中文摘要	I
Abstract	III
缩略语/符号说明	VIII
前言	1
研究现状、成果	1
研究目的、方法	1
一、卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床病例分析	3
1 对象和方法	3
1.1 研究对象	3
1.2 研究方法	3
1.3 数据分析	3
2 结果	3
2.1 年龄分布和临床表现	3
2.2 肿瘤位置和肿瘤直径	4
2.3 血清肿瘤标志物	5
2.4 病理类型和 FIGO 分期	6
2.5 手术治疗方式	6
2.6 术中探查腹腔积液情况	7
2.7 术后辅助化疗	7
2.8 复发和死亡情况	8
2.9 5 年生存率	12
2.10 影响 MOGCTs 生存预后的单因素分析	12
2.10.1 年龄与预后	12
2.10.2 肿瘤位置与预后	13
2.10.3 肿瘤直径与预后	14
2.10.4 病理类型与预后	15
2.10.5 FIGO 分期与预后	15
2.10.6 腹水与预后	16
2.10.7 手术方式与预后	17

2.10.8 术后化疗与预后·····	17
2.11 影响 MOGCTs 生存预后的多因素分析·····	19
3 讨论·····	21
3.1 流行病学特点 ·····	21
3.2 临床表现 ·····	21
3.3 肿瘤位置和肿瘤直径 ·····	22
3.4 血清肿瘤标志物·····	22
3.5 病理类型和 FIGO 分期·····	23
3.6 MOGCTs 患者保留生育功能的手术治疗·····	24
3.7 MOGCTs 的术后化疗·····	26
3.8 复发或耐药 MOGCTs 的化疗·····	26
3.9 影响 MOGCTs 预后相关因素分析·····	27
4 小结 ·····	28
二、卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术治疗后卵巢内分泌功能、妊娠结局的分析及文献回顾·····	29
1 对象和方法 ·····	29
1.1 研究对象 ·····	29
1.2 文献来源 ·····	29
1.3 研究方法 ·····	29
1.4 统计方法 ·····	29
2 结果 ·····	30
3 小结·····	39
讨论·····	40
结论·····	45
参考文献·····	46
综述·····	52
卵巢未成熟性畸胎瘤的研究进展·····	52
综述参考文献·····	58
致谢·····	63
个人简历·····	64

缩略语/符号说明

英文缩写	英文全称	中文全称
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国立综合癌症网络
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国际妇产科联合会
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	美国妇产科医师协会
MOGCT	Malignant Ovarian Germ Cell Tumors	卵巢恶性生殖细胞肿瘤
CA125	Carbohydrate Antigen 125	糖类抗原 125
CA199	Carbohydrate Antigen 199	糖类抗原 199
β -HCG	β -Human Chorionic Gonadotropin	β -人绒毛膜促性腺激素
AFP	Alpha Fetoprotein	甲胎蛋白
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱氢酶
NSE	Neuron-specific Enolase	神经特异性烯醇化酶
PEB	Cisplatin+Etroposide+Bleomycin	顺铂+依托泊苷+博来霉素
PVB	Cisplatin+Vincristine+Bleomycin	顺铂+长春新碱+博来霉素
VAC	Vincristine+ Actinomycin+ Cyclophosphamide	长春新碱+放线菌素+环磷酰胺
TC	Carboplatin+Paclitaxel	卡铂+紫杉醇
AVCP	Cisplatin+Vincristine+Andriamycin+Cyclophosphamide	顺铂+长春新碱+阿霉素+环磷酰胺
VelP	Cisplatinum, Vincristine, Isophosphamide	顺铂、长春新碱、异

HDCT	High-dose Chemotherapy	环磷酰胺 大剂量化疗
PVEB	Cisplatinum,Vincristine,Bleomycin,Etoposide	顺铂+长春新碱+ 博来霉素+依托泊 苷

前言

研究现状、成果

卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumors, MOGCTs)来源于胚胎性腺原始生殖细胞,有多种组织学类型。MOGCTs 约占卵巢恶性肿瘤的5%~20%^[1]。MOGCTs 好发于年轻女性,主要组织病理学类型有无性细胞瘤,未成熟性畸胎瘤,卵黄囊瘤(又称内胚窦瘤),非妊娠性绒毛膜癌,胚胎癌和恶性混合性生殖细胞肿瘤。绝大多数 MOGCTs 为单侧卵巢发病,双侧者约 5.5%,通常发生于无性细胞瘤^[2,3]。MOGCTs 临床表现以腹痛或腹胀、盆腔包块多见。临床上,有多种血清学肿瘤标记物,在 MOGCTs 的诊断、治疗效果评估以及病情的复发监测中发挥着重要作用。如甲胎蛋白(AFP), β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG),乳酸脱氢酶(LDH),神经元特异性烯醇化酶(NSE)等。MOGCTs 恶性程度较高,发展迅速,在有效化疗方案出现之前,只能依靠单一的手术治疗。传统治疗是全面分期手术或根治性手术并辅以术后的放化疗。由于 MOGCTs 好发于年轻女性,在不影响患者的生存预后的前提下,如何为年轻女性患者保留生育功能亦显得尤为重要。

自上世纪 80 年代开始,随着以铂类为基础的联合化疗方案的应用,使得 MOGCTs 患者的预后有了很大的改善。其中手术联合 BEP(博来霉素+依托泊苷+顺铂)方案化疗,患者的 5 年生存率可达 100%,晚期患者的 5 年生存率也达 75%^[4]。2018 年卵巢癌临床实践指南指出,若 MOGCTs 患者有生育要求,且子宫和对侧卵巢无肿瘤累及,不论肿瘤分期的早晚,均可进行保留生育功能的手术。且指南指出,对于青少年生殖细胞肿瘤患者,早期可不进行淋巴结的切除,而对于非青少年患者,在保留患者生育功能的同时,是否必须行全面分期手术、盆腔淋巴结清扫以及大网膜的切除仍无定论。同时,对于年轻的、希望保留生育功能的 MOGCTs 患者,保留生育功能手术治疗后患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局也受到国内外学者的关注^[5-8]。

研究目的、方法

第一部分:本研究通过系统性回顾自 1996 年 1 月至 2019 年 9 月于天津医科大学总医院妇产科治疗的 65 例 MOGCTs,对患者的临床发病特点、组织病理学类型、临床分期、手术方式、腹水、术后化疗以及可能影响 MOGCTs 生存预

后的因素进行分析。

第二部分：分析其中接受保留生育功能治疗的 57 例 MOGCTs 患者，以及通过文献检索国内外 11 篇关于 MOGCTs 患者保留生育功能治疗的文献报道，对该部分患者治疗后的卵巢内分泌功能以及妊娠结局进行探讨。

一、卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床病例分析

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集自 1996 年 1 月至 2019 年 9 月于天津医科大学总医院妇产科收治的 MOGCTs 患者 65 例。65 例 MOGCTs 患者符合以下标准：(1)初次治疗时均接受手术治疗，术后病理诊断明确。(2)经我院两名及两名以上经验丰富的病理医师检查证实为恶性卵巢生殖细胞肿瘤。(3)FIGO 分期依据 2014 年 OvCa、输卵管癌及原发性腹膜癌 FIGO 分期标准。(4)临床信息完整，随访可靠。

1.2 研究方法

通过采用收集临床病历资料，对患者的一般情况、临床特点、病理组织学类型、FIGO 分期、手术方式、术中探查腹水情况、术后化疗、生存预后等进行分析总结。通过门诊随访、电话随访、信访进行随访结果的收集。

1.3 数据分析

SPSS 23.0 软件进行数据统计，Kaplan-Meier 法进行生存分析，Log-rank test 进行相关预后因素的单因素分析，COX 风险回归模型用于多因素分析，当 $P < 0.05$ 时，差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄分布和临床表现

在本研究的 65 例 MOGCTs 患者中，年龄最小的为 11 岁，最大的为 47 岁，中位发病年龄是 24 岁。不同年龄阶段的 MOGCTs 的病理类型不同（具体情况见表 1）；MOGCTs 患者的临床表现有：慢性腹痛或腹胀者 32 例，自觉腹部包块者 11 例，阴道异常出血者 3 例，急腹症者 9 例，包括卵巢肿瘤蒂扭转 6 例，卵巢肿瘤蒂扭转合并肿瘤破裂 3 例，体检发现者 8 例，其他压迫症状（尿频）者 2 例。

表 1 65 例 MOGCTs 患者的年龄分布和病理类型特点

年龄（岁）	病理类型	例数	合计（n）
≤20	未成熟性畸胎瘤	8	24
	无性细胞瘤	5	
	卵黄囊瘤	9	
	恶性混合性生殖	2	

21-30	细胞肿瘤		
	非妊娠性绒癌	-	
	未成熟性畸胎瘤	21	
	无性细胞瘤	9	37
	卵黄囊瘤	3	
	恶性混合性生殖	4	
31-40	细胞肿瘤		
	非妊娠性绒癌	-	
	未成熟性畸胎瘤	1	
	无性细胞瘤	2	
	卵黄囊瘤	-	3
	恶性混合性生殖	-	
>40	细胞肿瘤		
	非妊娠性绒癌	-	
	未成熟性畸胎瘤	-	
	无性细胞瘤	-	
	卵黄囊瘤	-	1
	恶性混合性生殖	-	
	细胞肿瘤		
	非妊娠性绒癌	1	

注：“-”表示此部分患者例数为0

2.2 肿瘤位置和肿瘤直径

65例MOGCTs患者中，左侧卵巢MOGCTs者44例，右侧卵巢MOGCTs者19例，双侧卵巢MOGCTs者2例。具体情况见表2。MOGCTs肿瘤直径不一，10cm以下者13例，11-19cm者44例，20cm以上者8例，具体情况见表3。

表2 65例MOGCTs患者肿瘤位置分布情况

病理类型	左侧	右侧	双侧	合计 (n)
未成熟性畸胎瘤	21	9	-	30
无性细胞瘤	12	3	1	16
卵黄囊瘤	7	4	1	12
恶性混合性生殖	3	3	-	6
细胞肿瘤				
非妊娠性绒癌	1	-	-	1
合计 (n)	44	19	2	65

注：“-”表示此部分患者例数为0

表3 65例MOGCTs患者肿瘤直径情况

病理类型	肿瘤直径 (cm)			合计 (n)
	≤10	11~19	≥20	

未成熟性畸胎瘤	9	17	4	30
无性细胞瘤	-	16	-	16
卵黄囊瘤	3	6	3	12
恶性混合性生殖 细胞肿瘤	1	4	1	6
非妊娠性绒癌	-	1	-	1
合计	13	44	8	65

注：“-”表示此部分患者例数为 0

2.3 血清肿瘤标志物

65例MOGCTs患者术前均进行了肿瘤标志物的检测，其中术前CA-125升高者39例；CA-199升高者10例；AFP升高者29例；LDH升高者12例； β -HCG升高者11例。不同病理类型的MOGCTs患者术前肿瘤标志物具体情况见表4。

表4 不同病理类型MOGCTs患者的血清肿瘤标志物情况

血清肿瘤 标志物	病理类型	升高例数 (n)	合计(n)	所占比例 (%)
CA125	未成熟性畸胎瘤	16	30	53.3
	无性细胞瘤	10	16	62.5
	卵黄囊瘤	12	12	100.0
	恶性混合性生殖 细胞肿瘤	-	6	0
	非妊娠性绒癌	1	1	100.0
	未成熟性畸胎瘤	10	30	33.3
CA199	无性细胞瘤	-	16	0
	卵黄囊瘤	-	12	0
	恶性混合性生殖 细胞肿瘤	-	6	0
	非妊娠性绒癌	-	1	0
	未成熟性畸胎瘤	13	30	43.3
	无性细胞瘤	-	16	0
AFP	卵黄囊瘤	12	12	100.0
	恶性混合性生殖 细胞肿瘤	3	6	50.0
	非妊娠性绒癌	1	1	100.0
	未成熟性畸胎瘤	-	30	0
	无性细胞瘤	10	16	62.5
	卵黄囊瘤	-	12	0
LDH	恶性混合性生殖 细胞肿瘤	2	6	33.2

β -HCG	非妊娠性绒癌	-	1	0
	未成熟性畸胎瘤	-	30	0
	无性细胞瘤	6	16	37.5
	卵黄囊瘤	3	12	25.0
	恶性混合性生殖细胞肿瘤	1	6	16.7
	非妊娠性绒癌	1	1	100.0

注：“-”表示此部分患者例数为0

2.4 病理类型和 FIGO 分期

65 例患者中，病理类型包括未成熟性畸胎瘤 30 例，无性细胞瘤 16 例，卵黄囊瘤 12 例，恶性混合性生殖细胞肿瘤 6 例，非妊娠性绒癌 1 例；根据国际妇产科联盟（FIGO,2014）分期标准，FIGO I 期 50 例，II 期 3 例，III 期 9 例，IV 期 3 例，具体病理类型和 FIGO 分期见表 5。

表 5 65 例 MOGCTs 患者的病理类型和 FIGO 分期

病理类型	I 期	II 期	III 期	IV 期	合计
未成熟性畸胎瘤	29	1	-	-	30
无性细胞瘤	12	-	2	2	16
内胚窦瘤	6	1	4	1	12
恶性混合性生殖细胞肿瘤	3	-	3	-	6
非妊娠性绒癌	-	1	-	-	1
合计	50	3	9	3	65
构成比（%）	76.9	4.6	13.8	4.6	100

注：“-”表示此部分患者例数为0

2.5 手术治疗方式

65 例 MOGCTs 患者均接受了手术治疗，保留生育功能者 57 例，不保留生育功能者 8 例。其中，在保留生育功能的同时进行全面分期手术者（包括单侧/双侧附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫/活检±阑尾切除术）14 例，不全面分期手术者 13 例，单侧附件切除术 28 例，患侧附件切除+对侧卵巢活检术 2 例（均为卵黄囊瘤）。行根治性手术治疗者 8 例，包括卵黄囊瘤 4 例、恶性混合性

生殖细胞肿瘤 1 例、无性细胞瘤 2 例、非妊娠性绒癌 1 例。

65 例 MOGCTs 患者中,于当地医院行初次手术治疗后就诊于我院行术后辅助化疗者 14 例,其中,1 例恶性混合性生殖细胞肿瘤患者于当地医院行单侧附件切除术后至我院接受了二次肿瘤细胞减灭术。

2.6 术中探查腹腔积液情况

65 例 MOGCTs 患者,合并腹腔积液者 52 例,包括未成熟性畸胎瘤 23 例,无性细胞瘤 13 例,卵黄囊瘤 11 例,恶性混合性生殖细胞肿瘤 5 例。不同病理类型的 MOGCTs 合并腹水的具体情况见表 6。

表 6 52 例 MOGCTs 患者初次手术术中探查腹腔积液情况

病理类型	腹水量(ml)			
	≤100	100-500	500-1000	>1000
未成熟性畸胎瘤	16	1	1	5
无性细胞瘤	10	-	-	3
内胚窦瘤	1	2	-	8
恶性混合性生殖细胞肿瘤	5	-	-	-
非妊娠性绒癌	-	-	-	-
合计	32	3	1	16
构成比 (%)	49.2	4.6	1.5	24.6

注:“-”表示此部分患者例数为 0

2.7 术后辅助化疗

本研究的 65 例 MOGCTs 患者中,术后接受辅助化疗者 52 例,其中,行 VAC (长春新碱+放线菌素+环磷酰胺) 方案化疗者 18 例, PVB (顺铂+长春新碱+博来霉素) 方案化疗者 9 例, BEP (博来霉素+依托泊苷+顺铂) 方案化疗者 24 例, TC (紫杉醇+卡铂) 方案化疗者 1 例。术后化疗 3-6 疗程者占多数,共 48 例 (48/52,92.3%),化疗>6 疗程者 4 例 (4/52,7.7%)。术后因个人原因拒绝辅助化疗者 7 例 (包括未成熟性畸胎瘤 Ic 期, G2 级 1 例、未成熟性畸胎瘤 Ic 期, G3 级 1 例、内胚窦瘤 IIIc 期 1 例、双卵巢内胚窦瘤 IV 期 1 例、非妊娠性绒癌 II 期 1 例、无性细胞瘤 III 期 1 例、恶性混合性生殖细胞肿瘤 III 期 1 例)。术后

无需辅助化疗者 6 例（包括 FIGOI 期、G1 级未成熟性畸胎瘤 5 例、Ia 期无性细胞瘤 1 例）。具体化疗方案及疗程见表 7。

表 7 52 例患者化疗方案与疗程

病理类型	FIGO 分期	VAC 化疗例 数；疗 程	PVB 化疗例 数；疗 程	BEP 化疗例 数；疗 程	TC 化疗例 数；疗 程	合计
未成熟畸胎瘤	I	3; 3		19; 3-4		22
	II	1; 6				1
无性细胞瘤	I	7; 3-4	3; 3		1; 3-4	11
	III			1; 6		1
	IV	2; 1-9				2
内胚窦瘤	I	5; 3-4	1; 3			6
	II			1; 6		1
	III			3; 1-3		3
恶性混合性生殖细胞肿瘤	I		3; 3-9			3
	III		2; 4-8			2
合计		18	9	24	1	52

2.8 复发和死亡情况

随访时间为2-281个月，中位随访时间为154个月，无失访患者。截至随访结束，65例MOGCTs患者中，未控10例，复发2例，死亡12例（具体情况见表8）。12例死亡的患者包括：内胚窦瘤5例，具体包括IV期双卵巢内胚窦瘤1例、III期内胚窦瘤2例死于肿瘤未控，剩余Ic期内胚窦瘤2例，1例死于未控，1例死于复发。Ic期、G2/G3级未成熟性畸胎瘤2例，死于肿瘤未控；其余2例为III期恶性混合性生殖细胞肿瘤患者，死于肿瘤未控。非妊娠性绒癌II期患者1例，死于肿瘤未控。复发的2例患者，1例Ic期内胚窦瘤患者，术后经VAC辅助化疗后达到临床完全缓解后，于治疗完成后8月出现盆腹腔的多发性占位，后患者拒绝二次手术，予以姑息性PVB化疗2疗程后因个人原因自动出院，于术后21月死亡；剩余1例III期恶性混合性生殖细胞肿瘤的患者，初次手术行根治性手术，术后予以PVB化疗8疗程后，达到临床完全缓解，距治疗完成10月出现肝内转移，先后予以VAC化疗4

疗程，肝动脉插管灌注化疗栓塞（卡铂+5-FU）化疗2疗程后，患者因个人原因自动出院，距手术18月死亡。

表8 复发及未控患者情况

编号	年龄	病理类型和分期	初始手术方式和术后化疗	复发或未控	距离治疗结束时间和复发情况	治疗情况	结局
1	30	无性细胞瘤 IV	先于外科行盆壁肿物切除术； VAC×1	未控	2月；盆腔实性包块，腹膜外淋巴结转移，右下肺转移，大量胸腹水，循环呼吸衰竭	无	距初次手术3月死亡
2	20	未成熟性畸胎瘤 Ic, G2	患侧附件切除术	未控	5月；AFP升高，盆腔多发占位，腹水大量	拒绝二次手术和化疗	距初次手术20月死亡
3	22	未成熟性畸胎瘤 Ic, G3	患侧附件切除术	未控	6月；AFP升高，盆腹腔多发实性占位	拒绝二次手术， BEP×3，自动出院	距初次手术33月
4	17	内胚窦瘤 Ic	患侧附件切除+对侧卵巢楔形切除术； VAC×6	复发	8月；AFP升高，盆腹腔多发实性占位	拒绝二次手术， PVB×2，自动出院	距手术23月死亡
5	13	内胚窦瘤 Ic	患侧附件切除+阑	未控	化疗中，AFP升高，腹腔多	PVB×2；出现	距手术21月死

			尾 切 除 术 ； VAC×5		发淋巴结转移	腹膜后 亡 淋巴结 转移， 拒绝二 次 手 术 ； (5-FU+ HMM) ×2；患 者未再 至医院 治疗	
6	37	内胚窦瘤 III	全 子 宫 + 双 附 件 + 大网膜切 除 + 盆 腔 淋巴结清 扫术； VAC×3	未控	化 疗 中 ， CA125升高， 盆腔多发实性 肿物，大量腹 水	拒绝二 距手术 次 手 9月死 术 ， 亡 PVB×1 ， 髂窝 淋巴结 转移， 大量腹 水，结 肠梗阻	
7	27	内胚窦瘤 III	次全子宫 + 双 附 件 切 除 + 大 网膜切除 + 盆 腔 淋 巴结清扫 术 ； VAC×1	未控	9月； AFP 升 高，盆腹腔多 发实性占位， 腹水大量	拒绝二 距手术 次手术 11 月 和化疗 死亡	

8	39	双卵巢内 胚窦瘤 IV	全子宫 + 双附件 + 大网膜切 除 + 肝 脏肿瘤活 检术 + 盆 腔及腹主 动脉旁淋 巴结清扫 术	未控	2月；AFP 升高，盆 腔占位， 大量腹水， 肝内多发 转移灶	拒绝二 次手术 和化疗	距手术 3月死 亡
9	14	恶性混合 性生殖细 胞肿瘤 III	患侧附件 +子宫-直 肠转移病 灶切除 术； PVB×4	未控	化 疗 中 ， CA125、AFP 升高，腹腔 巨大肿物 占位，腹 膜后转移 癌；双肾 积水	拒绝二 次手术 ， PVB×4	距手术 9月死 亡
10	26	恶性混合 性生殖细 胞肿瘤 III	患侧附件 切除 + 大 网膜切除 术	未控	2月；AFP 升高，盆 腔多发实 性占位， 大量腹水	拒绝二 次手术 和化疗	距手术 8月；死 亡
11	25	恶性混合 性生殖细 胞肿瘤 III	全子宫 + 双附件切 除 + 大网 膜切除 + 盆腔及腹 主动脉旁 淋巴结清 扫术； PVB×8	复发	10月；AFP 升高，肝 内单发转 移病	VAC×4； AFP升高； 予肝动 脉插管 灌注化 疗栓塞 (卡铂 +5-FU) ×2； AFP再	距手术 18月死 亡

						次 升	
						高，自	
						动出院	
12	47	非妊娠性 绒癌 II	5-FU新辅 助化疗×5 疗程后； 全子宫+ 双附件切 除术	未控	10月；β-HCG 升高，盆腔多 发实性占位， 腹膜后淋巴结 多发转移	拒绝化 疗	距手术 20月死 亡

2.9 5年生存率

随访结束，本研究通过使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线（见图 1）。本研究中的 65 例 MOGCTs 患者的 3 年和 5 年生存率分别为 86.5%%和 84.7%。

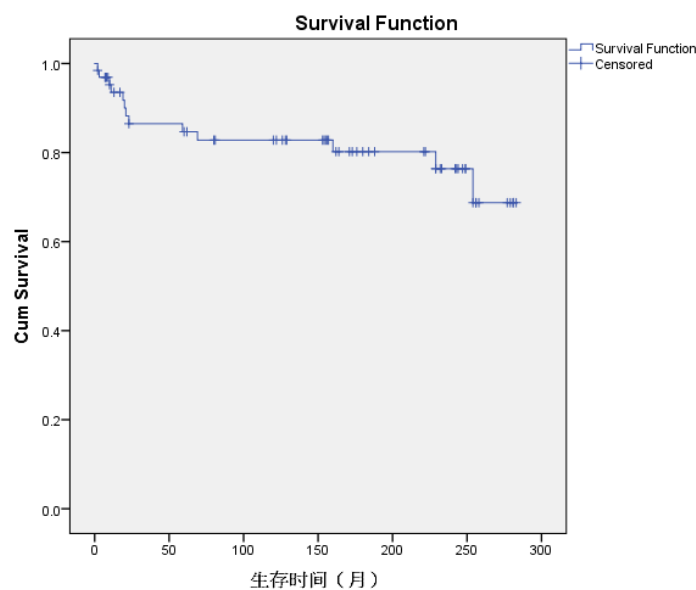


图 1 65 例 MOGCTs 患者的生存曲线

2.10 影响MOGCTs生存预后的单因素分析

本研究中，通过对可能影响MOGCTs生存预后的因素，包括发病年龄、肿瘤位置、肿瘤直径、病理类型、FIGO分期、手术方式、腹水、术后辅助化疗进行单因素分析，使用Kaplan-Meier法计算各个亚组累积生存率，绘制各亚组的生存曲线，并通过使用Log-rank test进行差异性检验，当 $P < 0.05$ 时，具有统计学差异。

2.10.1 年龄与预后

将 65 例 MOGCTs 患者按照不同年龄段进行分析。其中，年龄 ≤ 20 者 24 例，死亡 4 例；21-30 岁者 37 例，死亡 5 例；31-40 岁者 3 例，死亡 2 例， >40 岁者 1 例，死亡 1 例。 $\chi^2=5.347$ ， $P=0.148$ 。结果显示，MOGCTs 患者的年龄与预后无相关性（见图 2）。

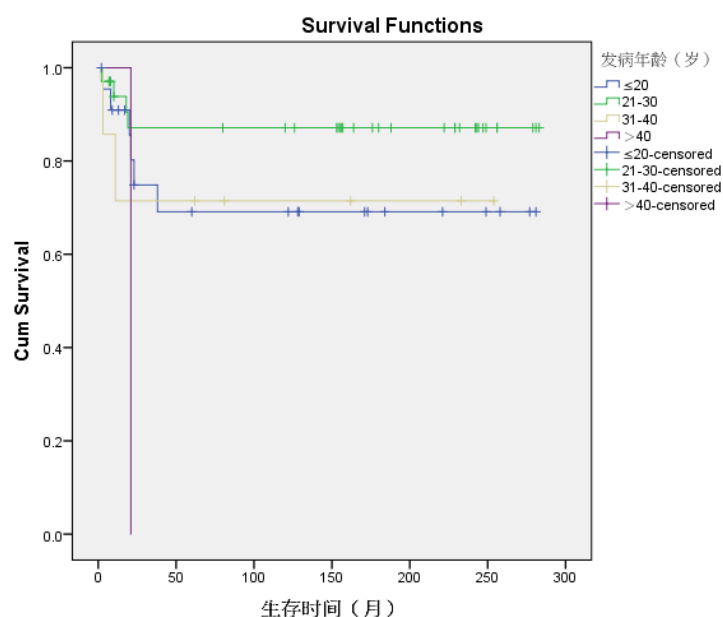


图 2 年龄与 MOGCTs 预后

2. 10. 2 肿瘤位置与预后

本研究中，单侧卵巢原发肿瘤共63例，其中，左侧卵巢MOGCTs者44例（67.7%），死亡1例；右侧卵巢MOGCTs者19例（29.2%），死亡9例；双侧卵巢MOGCTs者2例（3.1%），2例均死亡。 $\chi^2=17.730$ ， $P=0.000$ 。结果显示，双侧卵巢MOGCTs患者的生存预后较差，卵巢肿瘤的位置与MOGCTs患者的预后有关（见图3）。

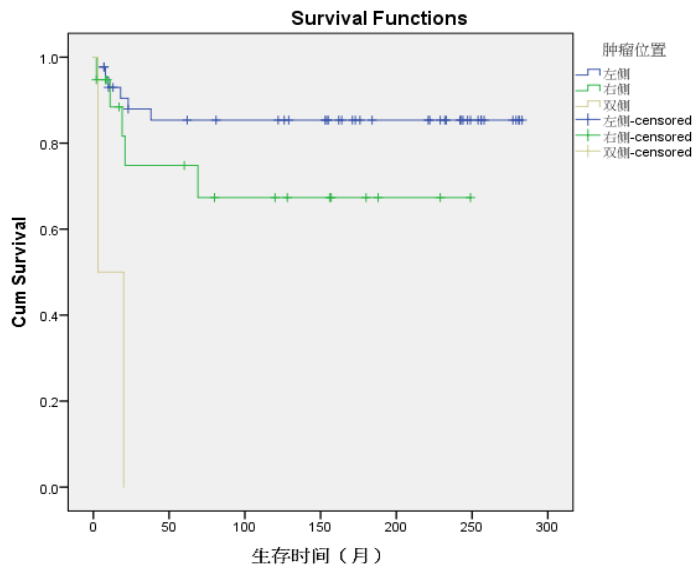


图 3 肿瘤位置与 MOGCTs 预后

2. 10. 3 肿瘤直径与预后

本研究中，65 例 MOGCTs 患者的肿瘤直径不一，根据其肿瘤直径将其分为以下 3 组， $\leq 10\text{cm}$ 者 13 例（20%），死亡 4 例；11-19cm 者 44 例（67.7%），死亡 7 例； $\geq 20\text{cm}$ 者 8 例（12.3%），死亡 1 例。 $\chi^2=2.953$ ， $P=0.228$ 。结果显示，肿瘤的大小并不会对 MOGCTs 患者的预后产生影响（见图 4）。

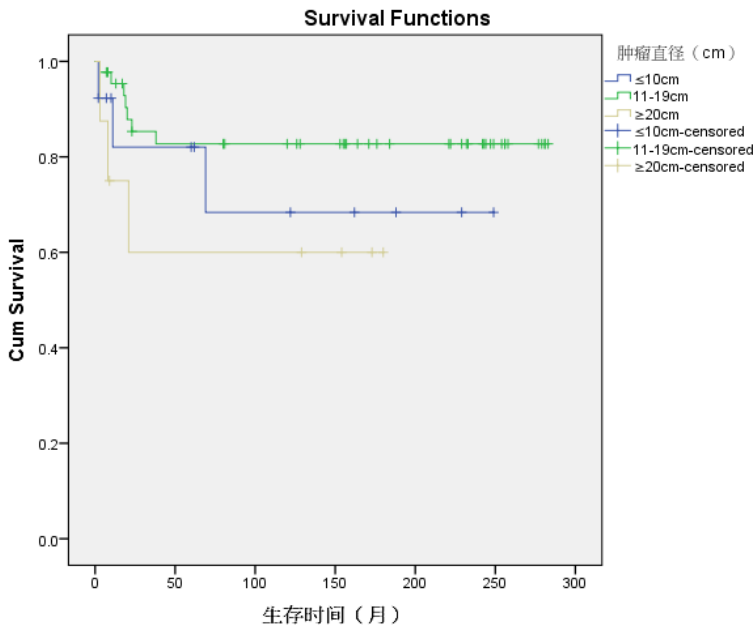


图 4 肿瘤直径与 MOGCTs 预后

2.10.4 病理类型与预后

本研究的 65 例 MOGCTs 患者，共有 5 种组织病理学类型，包括未成熟性畸胎瘤 30 例，死亡 2 例；无性细胞瘤 16 例，死亡 1 例；内胚窦瘤 12 例，死亡 5 例；恶性混合性生殖细胞肿瘤 6 例，死亡 3 例；非妊娠性绒癌 1 例，死亡 1 例。 $\chi^2=16.109$, $P=0.003$ 。结果显示，MOGCTs 的组织病理学类型与患者的预后有关，不同病理类型的 MOGCTs 患者的预后不相同（见图 5）。

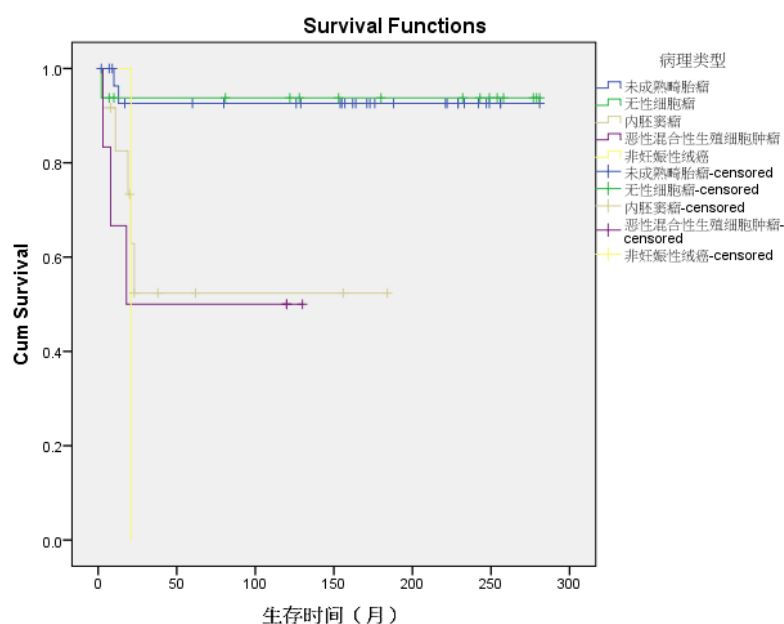


图 5 病理类型与 MOGCTs 预后

2.10.5 FIGO 分期与预后

本研究将FIGOI期归为早期组，FIGOII-IV期归为晚期组。FIGO早期组共50例，死亡4例；FIGO晚期组共15例，死亡8例。 $\chi^2=29.693$, $P=0.000$ 。FIGO I期患者的预后要好于FIGO II-IV患者，FIGO分期的早晚与MOGCTs患者的预后有关（见图6）。

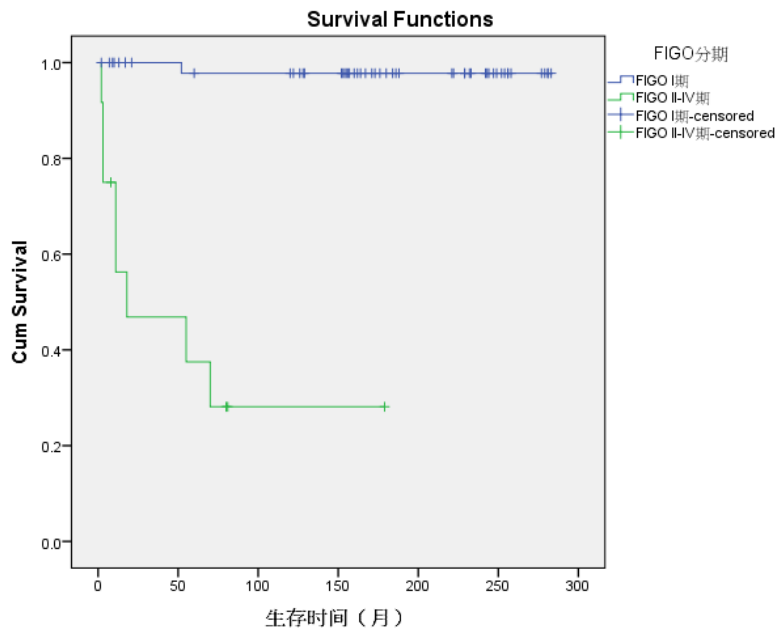


图 6 FIGO 分期与 MOGCTs 预后

2. 10. 6 腹水与预后

根据 MOGCTs 有无腹腔积液的合并，将 65 例 MOGCTs 患者分为两组，肿瘤合并腹腔积液组 52 例，死亡 10 例；无腹腔积液合并组 13 例，死亡 2 例。 $\chi^2=0.232$ ， $P=0.630$ 。结果显示，肿瘤有无腹水的合并与患者的预后不相关（见图 7）。

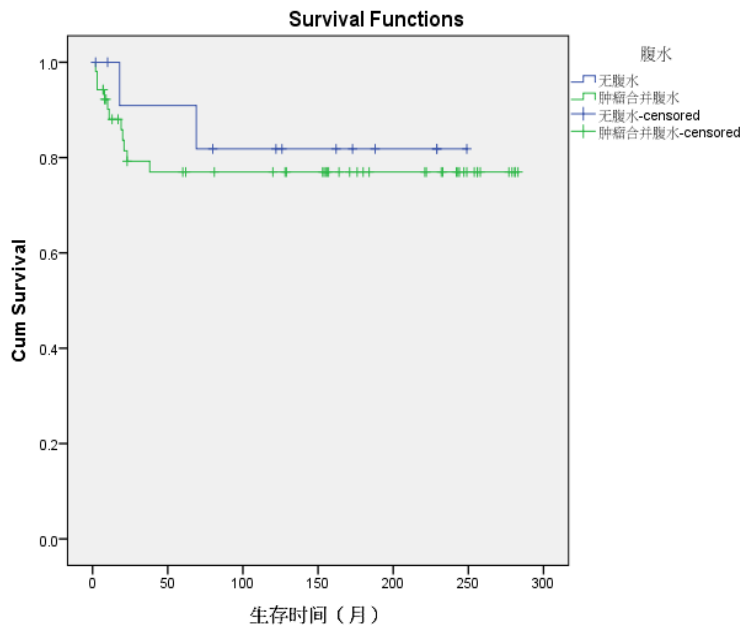


图 7 腹水与 MOGCTs 预后

2.10.7 手术方式与预后

本研究中的 65 例 MOGCTs 患者，均接受了手术治疗。其中，保留生育功能者 57 例，死亡 7 例，根治性手术者 8 例，死亡 5 例。 $\chi^2=6.358$, $P=0.012$ (<0.05)，差异具有统计学意义。结果显示，手术方式可以影响 MOGCTs 患者预后（见图 8）。

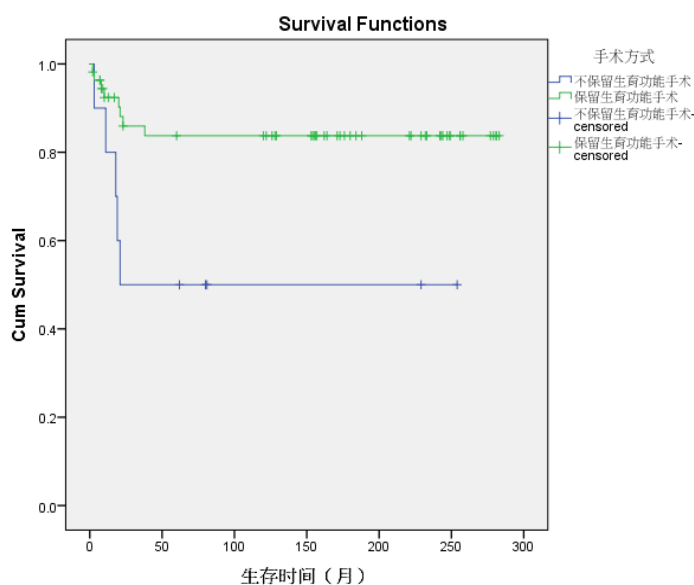


图 8 手术方式与 MOGCTs 预后

2.10.8 术后化疗与预后

65例MOGCTs患者中，术后接受辅助化疗者52例，死亡7例；术后拒绝辅助化疗者7例，死亡5例；术后无需辅助化疗者6例，未出现死亡。 $\chi^2=14.488$, $P=0.001$ 。结果显示，术后辅助化疗与MOGCTs患者预后可能相关（见图9）。

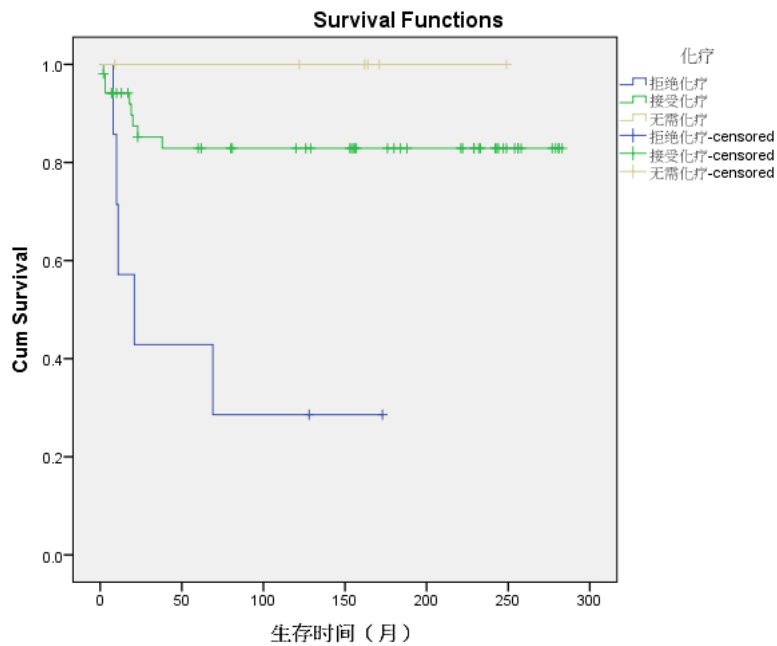


图 9 术后化疗与 MOGCTs 预后

综上所述，通过对以上可能影响 MOGCTs 患者预后的因素进行单因素分析结果显示，肿瘤的位置、病理类型、FIGO 分期、手术方式、术后化疗可能与 MOGCTs 患者的预后相关，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

表9 不同临床特征的MOGCTs患者的5年累积生存率

临床特点	例数	5 年累积生存率 (%)	Log-rank χ^2	P 值
年龄（岁）			5.347	0.148
10-19	23	69.1		
20-30	34	87.1		
31-40	7	71.4		
>40	1	0.0		
肿瘤位置			17.730	0.000*
左侧	44	85.3		
右侧	19	74.8		
双侧	2	0.0		
肿瘤直径（cm）			2.953	0.228
≤10	13	82.1		
11-19	44	82.7		
≥20	8	60.0		
病理类型			16.109	0.003*
未成熟畸胎瘤	30	92.6		

无性细胞瘤	16	93.8		
卵黄囊瘤	12	52.4		
恶性混合性生殖 细胞肿瘤	6	50.0		
非妊娠性绒癌	1	0.0		
FIGO 分期			29.693	0.000*
I 期	50	97.7		
II-IV 期	15	50.9		
手术方式			6.358	0.012*
根治性手术	8	50.0		
保留生育功能手术	57	83.7		
腹水			0.232	0.630
有腹水	52	77.0		
无腹水	13	81.8		
术后化疗			14.488	0.001*
化疗	52	82.9		
拒绝化疗	7	42.9		
无需化疗	6	100.0		

2.11 影响 MOGCTs 生存预后的多因素分析

本研究选择对上述单因素分析结果中有可能影响MOGCTs患者预后的5个因素，具体为肿瘤位置、病理类型、FIGO分期、手术方式、术后化疗这5个因素进一步行多因素分析结果证实（具体情况见表10），病理类型（ $P=0.006$ ）、FIGO分期（ $P=0.001$ ）、术后化疗（ $P=0.003$ ）是影响MOGCTs预后的独立因素，而是否保留生育功能的手术方式与MOGCTs患者的预后无关（ $P=0.511$ ）。

表10 影响MOGCTs预后的多因素分析

影响因素	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
术后 化疗	-3.006	1.014	8.782	1	.003*	.050	.007	.361
病理 类型	1.329	.481	7.642	1	.006*	3.776	1.472	9.687
FIGO 分期	3.843	1.134	11.493	1	.001*	46.673	5.060	430.544
手术 方式	.806	1.227	.432	1	.511	2.240	.202	24.815
肿瘤 位置	-.885	.744	1.416	1	.234	.413	.096	1.774

3 讨论

3.1 流行病学特点

MOGCTs 属于非上皮性卵巢恶性肿瘤，恶性程度高，生长迅速，好发于年轻女性，但良性成熟性畸胎瘤的恶变则多好发于>40 岁的女性^[9,10]。MOGCTs 在临床上相对比较少见，MOGCTs 在东西方国家的发病率不同，MOGCTs 在欧美国家的发病率较低，约占卵巢恶性肿瘤的 3%~5%^[11]，在我国和亚洲的发病率为卵巢恶性肿瘤的 5%~20%^[12-15]。国内李娜^[16]等人的一项研究通过对 87 例 MOGCTs 患者进行统计分析得出，MOGCTs 患者的平均发病年龄是（29.43±32.41）岁，中位发病年龄是 16.6 岁，其中，30 岁以下的患者占 79.1%。研究还同时指出，年龄与预后无关。在本研究中，65 例 MOGCTs 患者的发病年龄范围是 11~47 岁，中位发病年龄是 24 岁。65 例 MOGCTs 患者中，发病年龄≤30 岁者 61 例，占 93.8%，年龄大于 30 岁者 4 例，占 6.2%。但本研究中患者发病的中位年龄为 24 岁，稍高于上述的文献报道，产生这一结果的原因可能与该研究的样本量较少以及该研究中所纳入的 MOGCTs 的病理类型不同有关。结合上述研究数据结果表明，MOGCTs 多发生于年轻女性。这在一定程度上也提示我们，在临床上遇到年轻的，有急慢性腹痛、腹胀或是自觉腹部包块的患者，在积极的排除外科消化系统相关性疾病后，能够及时的考虑到 MOGCTs 的可能，以便在临床上做到早期的发现和治疗。

3.2 临床表现

由于 MOGCTs 恶性程度高，肿瘤通常生长比较迅速，大多数患者在疾病早期即可出现相应的临床症状。MOGCTs 常见的临床症状有急慢性腹痛或腹胀、自觉腹部包块、阴道异常出血，部分患者还可表现为尿频、便秘等一系列的肿瘤压迫表现。还有约 10% 的患者可因生长迅速的肿瘤包块，发生了扭转、破裂、出血或坏死等，最终可以急腹症就诊^[17-18]。在本研究中，临床表现以腹痛或腹胀者 32 例（32/65,49.2%）最为常见，自觉腹部包块者 11 例（11/65,16.9%），急腹症就诊者 9 例（9/65,13.8%），常规妇科体检发现者 8 例（8/65,12.3%），阴道异常出血者 3 例（3/65,4.6%），其他肿瘤压迫症状者（尿频）者 2 例（2/65,3.1%），这一研究结论与文献报道大致相符。在本研究中，以急腹症就诊的 9 例患者，其中，包括卵巢肿瘤蒂扭转 6 例，卵巢肿瘤蒂扭转合并肿瘤破裂 3 例。在临床上，遇到类似急性腹痛的患者，也常常容易被误诊为阑尾炎、肠粘连或肠梗阻

等外科相关系统疾病^[19]。本研究中,通过常规的妇科体检发现 MOGCTs 者 8 例,8 例 MOGCTs 患者均为临床早期。由此也可以看出,定期的体检发挥着一定的作用。

3.3 肿瘤位置和肿瘤直径

MOGCTs 肿瘤多单侧发生,双侧卵巢发生 MOGCTs 者少见,见于无性细胞瘤^[20]。在本研究中,单侧卵巢 MOGCTs 者 63 例(96.9%)双侧卵巢 MOGCTs 者 2 例(3.1%),双侧卵巢 MOGCTs 的发病率稍低于文献报道,可能与本研究纳入的病例研究例数较少有关。目前,国内外关于 MOGCTs 肿瘤直径与 MOGCTs 预后的相关性研究较少,有研究认为,MOGCTs 肿瘤直径的大小与其不同的组织病理学类型有关。同时,还有研究指出^[21],若肿瘤直径>15cm,远期容易出现复发,但对预后无影响。该研究认为术后容易出现复发的原因可能与肿瘤本身的体积较大,与周围脏器、血管等发生粘连的几率较大,术中或术前肿瘤发生破裂的风险也相对较高,增加了手术本身的难度,初次手术未能达到满意的减瘤术。在本研究中,肿瘤直径<10cm 者 13 例(20%),11-19cm 者 44 例(67.7%),20cm 以上者 8 例(12.3%)。本研究对肿瘤直径与 MOGCTs 预后进行单因素分析结果显示,肿瘤直径与预后无显著相关性,这一研究结论也证实了肿瘤直径的大小,并不能成为影响 MOGCTs 预后的独立因素。本研究中 3 例复发 MOGCTs,其中,肿瘤直径>15cm 者 1 例,为内胚窦瘤 Ic 期,患者行保留生育功能手术,术后行辅助化疗达到临床完全缓解后,于术后 8 月出现复发,拒绝二次手术,遂予以 PVB 化疗 2 疗程后,患者因个人原因自动出院,距手术 21 月死亡。由于在本研究中复发的 MOGCTs 的例数较少,因此,对于肿瘤直径与复发性 MOGCTs 的研究尚需要大样本、多中心的研究结果来证实。

3.4 血清肿瘤标志物

MOGCTs 具有敏感度高且特异性较强的血清肿瘤标志物,对于疾病的诊断、治疗的评估以及病情的监测具有重要的临床价值。目前,临床上常用于 MOGCTs 诊断的血清肿瘤标志物有 AFP、 β -HCG、LDH、NSE 和 CA125、CA199 等。(1) CA125 在上皮性卵巢恶性肿瘤中敏感度较高,未成熟性卵巢畸胎瘤患者的血清中也可出现升高,但特异性低^[22]。本研究中,65 例 MOGCTs 患者术前均进行了肿瘤标志物的检测,术前 CA125 升高者 39 例,其中,未成熟畸性胎瘤者有 16 例(41.0%)。(2) CA199 在消化系统肿瘤中的诊断特异性较高,CA199 在卵巢畸胎瘤中也可有一定程度的表达,然而同 CA125 一样,特异性较低^[23]。本研究中的

65例MOGCTs患者，术前CA199升高者10例，均为未成熟性畸胎瘤。(3) AFP可作为卵黄囊瘤的特异性血清肿瘤学标志物，同时，当肿瘤组织中混有卵黄囊瘤成分时，AFP升高。本研究中，12例卵黄囊瘤患者术前AFP检测均升高，其余AFP升高者为13例未成熟性畸胎瘤、3例恶性混合性生殖细胞肿瘤以及1例非妊娠性绒癌。(4) β -HCG在卵巢绒癌患者中有着特异性表达，当然，在含有滋养细胞组分的肿瘤中，如恶性混合性生殖细胞肿瘤、无性细胞瘤以及卵黄囊瘤中也有异常升高。在本研究中，术前 β -HCG检测升高者11例，包括无性细胞瘤6例，卵黄囊瘤3例，非妊娠性绒癌的患者1例，恶性混合性生殖细胞肿瘤1例（含有无性细胞瘤与卵黄囊瘤成分相混合）。(5) 近些年来，有研究报道指出神经细胞特异性烯醇化酶（NSE）以及血清乳酸脱氢酶（LDH）同工酶-1在MOGCTs的诊断中有一定的价值。在本研究中，无性细胞瘤共16例，术前LDH升高者10例。但是，在本研究中，术前肿瘤标志物检测中无NSE，关于NSE在MOGCTs的临床应用价值尚需进一步的研究。

3.5 病理类型和 FIGO 分期

MOGCTs 的组织病理学类型主要包括未成熟性畸胎瘤、无性细胞瘤、卵黄囊瘤、恶性混合性生殖细胞肿瘤、胚胎肿瘤、非妊娠性绒癌等。目前，国内外关于 MOGCTs 病理类型发生率的报道结果不一致。国外有文献研究^[4,22]报道认为，无性细胞瘤最为多见。金滢^[24]等人通过对 127 例 MOGCTs 患者进行统计分析，结果显示，未成熟性畸胎瘤 50 例，居首位。张蓉^[25]等人的研究报道显示卵黄囊瘤的最多见。而 Smith 等^[26]人通过对美国自 1993 年至 2002 年间诊断为 MOGCTs 的 1262 例患者的研究分析显示，对于不同年龄的 MOGCTs 患者，组织病理学类型的发生率不相同。研究显示，在年轻的患者中，以未成熟性畸胎瘤最常见，占比为 35.6%。而与此同时，随着年龄的增加，无性细胞瘤发病率出现下降，为 32.8%。在本研究的 65 例 MOGCTs 患者中，以未成熟性畸胎瘤 30 例（46.2%）最多，无性细胞瘤 16 例（24.6%），卵黄囊瘤 12 例（18.5%），恶性混合性生殖细胞肿瘤 6 例（9.2%），非妊娠性绒癌 1 例（1.5%）。同时本研究对于处于不同年龄阶段的 MOGCTs 患者的病理类型构成比例也进行了相关的统计学分析，结果显示，MOGCTs 患者年龄 ≤ 20 岁者 24 例，其中，卵黄囊瘤 9 例（37.5%），未成熟性畸胎瘤 8 例（33.3%），无性细胞瘤 5 例（20.8%），恶性混合性生殖细胞肿瘤 2 例（8.3%）；21-30 岁者 37 例，未成熟性畸胎瘤 21 例（56.8%），无性细胞瘤 9 例（24.3%），恶性混合性生殖细胞肿瘤 4 例（10.8%），卵黄囊瘤 3 例

(8.1%); 31-40 岁者 3 例, 无性细胞瘤 2 例(66.7%), 未成熟性畸胎瘤 1 例(33.3%); >40 岁者非妊娠性绒癌 1 例。本研究结果显示, 在 20 岁之前的儿童或是青春期末年龄阶段, 以卵黄囊瘤最常见, 发病率最高; 随着年龄的增长, 在育龄期女性中, 以未成熟性畸胎瘤和无性细胞瘤所占比例最高, 而卵黄囊瘤所占比例下降。该研究结果也显示了对于处于不同年龄段的 MOGCTs 患者, 其组织病理学类型也有所不同。

MOGCTs 和上皮性卵巢恶性肿瘤不同, 约 70% 的患者发现时早期^[27]。本研究中, FIGO I 期患者 50 例(76.9%), II 期患者 3 例(4.6%), III 期患者 9 例(13.8%), IV 期患者 3 例(4.6%)。由此可见, 大多数患者在临床诊断时处于早期, FIGO II 期和 IV 期患者少见, 与文献报道结果相一致。

3.6 MOGCTs 患者保留生育功能的手术治疗

在有效的化疗方案出现以前, 不论肿瘤的分期、组织学分级, 均进行不保留生育功能的根治手术。传统的手术方式, 使年轻女性患者失去生育可能。上世纪 70 年代, Forney 等人^[28]研究报道 1 例初次手术时接受保留生育功能的单侧附件切除术的内胚窦瘤患者, 通过手术和术后化疗后成功妊娠、分娩, 使得年轻的、希望保留生育功能的 MOGCTs 患者的愿望成为可能。

MOGCTs 好发于年轻女性, 对于年轻的、有生育渴望的患者, 可进行保留生育功能的手术。MOGCTs 肿瘤本身的特点, 可为 MOGCTs 患者行保留生育功能的手术。①MOGCTs 多单侧发生; ②MOGCTs 较少侵及对侧的卵巢、子宫; ③大部分 MOGCTs 患者临床诊断时为早期; ④MOGCTs 对化疗高度敏感, 预后较好; ⑤MOGCTs 有着特异性的血清肿瘤学标志物, 在肿瘤的复发方面具有重要的监测作用。目前国内外也已有大量的文献研究表明, 生育功能保留与否, 与 MOGCTs 患者预后无关, 根治手术对 MOGCTs 预后无改善^[29-30]。国内孙玮等人^[31]研究通过对 34 例 MOGCTs 患者进行研究, 接受保留生育功能手术 21 例, 根治性手术治疗 13 例, 两组患者在术后 5 年生存率方面无统计学差异。Ayhan 等^[32]对 MOGCTs, FIGO IIIc 期患者接受单侧附件切除术与全面分期手术患者的生存率进行研究, 结果显示, 不同的手术治疗方式对 MOGCTs 患者的生存无影响。Zanagnol 等^[33]通过对 169 例接受了保留生育功能的手术联合术后化疗治疗的 MOGCTs 患者的临床病例资料进行回顾性研究分析, 结果显示, 接受保留生育功能手术的无性细胞瘤、卵黄囊瘤、混合性恶性生殖细胞肿瘤以及未成熟性畸胎瘤患者与接受了根治手术联合术后化疗治疗的患者, 在 5 年生存率

方面,无明显统计学差异。Clan 等^[34]人通过对 760 例 MOGCTs 患者进行随访研究,其中 I-II 期者 578 例,III-IV 期者 182 例。接受保留生育功能的手术 313 例,与行根治手术患者相比,两组患者的 5 年生存率无显著差异。Mangili G 等人^[35]通过对 132 例 MOGCTs 患者统计分析显示,接受保留生育功能手术患者与行根治性手术患者的 5 年生存率,未见明显统计学差异。本研究中,65 例 MOGCTs 患者均接受了手术治疗。其中,保留生育功能者 57 例,死亡 7 例,不保留生育功能者 8 例,死亡 5 例。两组比较, $\chi^2=6.358$, $P=0.012$ 。本研究的单因素分析结果显示不同的手术方式与 MOGCTs 患者的预后之间存有相关性,接受不保留生育功能的根治手术患者的 5 年生存率较低,为 50%,考虑可能与肿瘤分期晚,组织病理学类型较差,初次减瘤术不满意以及术后是否接受规范化疗相关。

目前,对于保留生育功能手术的 MOGCTs 患者,是否需要行全面的分期手术无定论。有学者认为,对于 I 期 MOGCTs 患者术后无需化疗,但是选择无需化疗的前提即在全面分期手术的基础上^[36-39]。也有学者认为,对于 MOGCTs 的手术治疗原则应与上皮性卵巢恶性肿瘤不同,由于 MOGCTs 多好发于年轻的、有生育愿望的患者,且早期患者多见,常规对 MOGCTs 患者进行全面分期手术,术后并发症较多^[40-42]。国外学者 Mahdi 等^[43]人通过对 493 例行淋巴结切除术后的 MOGCTs 患者进行研究报告,术后发生淋巴结转移患者与未转移患者的 5 年生存率无统计学差异,对患者预后无影响。在本研究中,行保留生育功能手术者共 57 例,其中,FIGOI 期保留生育功能的不全面分期手术者 39 例,至随访结束,4 例死亡。分别为内胚窦瘤 2 例,1 例死于肿瘤未控 (Ic),1 例死于复发 (Ic); 另外 2 例分别为 Ic、G2 级未成熟性畸胎瘤、Ic、G3 级未成熟性畸胎瘤,2 例未成熟性畸胎瘤患者术后均拒绝进一步化疗。考虑以上死亡的 4 例接受保留生育功能的不全面分期手术患者与其手术-病理分期,组织病理学类型以及术后未接受进一步的规范化疗相关。

对于接受保留生育功能手术治疗的 MOGCTs 患者,是否应该进行对侧卵巢的剖视活检也尚存有异议。有研究指出^[44],卵巢活检术后,有引起盆腔粘连、卵巢粘连、卵巢功能的受损,影响患者的妊娠率。目前大多数学者认为,除了无性细胞瘤以外,其余的组织病理学类型,不建议常规对肉眼观正常的对侧卵巢进行剖视活检或是楔形切除术,以避免术后发生卵巢的粘连或是早发性卵巢功能不全而影响妊娠。在本研究中,行保守性手术的同时常规进行对侧卵巢剖视活检 2 例,2 例均无阳性发现。2 例患者术后均有生育计划,术后均接受了辅助

化疗，1 例患者成功自然妊娠 1 次，足月分娩健康新生儿 1 次。另 1 例患者经促排卵治疗后成功妊娠，足月分娩健康新生儿 1 例。由此可看，对于年轻的、有生育要求的患者，由于卵巢活检或是楔形切除术后并发症相对较多，如广泛的盆腹腔粘连、卵巢及输卵管组织的粘连等，术中要尽可能的保留正常的卵巢组织，提高患者的妊娠率。

3.7 MOGCTs 的术后化疗

MOGCTs 对化疗高度敏感，但是无论是从最初的单一烷化剂还是烷化剂、抗代谢药物的联合使用，都未能明显改善 MOGCTs 患者的预后。直到 20 世纪 70 年代，VAC(长春新碱、放线菌素-D、环磷酰胺) 化疗方案以及 20 世纪 80 年代 BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂) 的应用，使得 MOGCTs 患者的生存率逐步提高。手术联合术后规范的 BEP (博来霉素+依托泊苷+顺铂) 方案的化疗，患者的 5 年生存率达 100%。即使晚期肿瘤患者，5 年生存率也能达 75%^[4]。在 MOGCTs 组织病理学类型中，属无性细胞瘤对化疗最为敏感^[16]。卵黄囊瘤的恶性程度高，早期转移率高，预后差。在有效的化疗方案出现之前，3 年生存率仅为 13%^[45-47]。国内李娜^[16]等人通过对 87 例 MOGCTs 患者的研究表明，术后接受化疗患者的 2 年生存率为 95.08%，未行化疗患者的生存率为 73.08%，两组患者差异具有统计学意义。在本研究的 65 例 MOGCTs 患者中，术后接受辅助化疗者 52 例，其中，行 VAC 方案化疗者 18 例，PVB 方案化疗者 9 例，BEP 方案化疗者 25 例。52 例接受术后化疗的 MOGCTs 患者的 5 年生存率为 82.9%，未接受术后化疗患者的 5 年生存率为 42.9%，两者差异具有统计学意义。该研究中术后化疗患者的 5 年生存率低于上述研究报道结果，考虑可能与辅助化疗时的不规范有关。

3.8 复发或耐药 MOGCTs 的化疗

MOGCTs 多见于盆腹腔的复发，以淋巴结的转移最多见。目前，多数研究认为，对于复发及未控的 MOGCTs 病例，初始治疗能否达到满意的肿瘤细胞减灭术以及术后是否做到规范性化疗是影响 MOGCTs 患者复发的重要原因。复发性 MOGCTs 可分为铂敏感性复发和铂不敏感性复发。临床上主张对于铂敏感性复发者，在治疗时可以再次给予铂类化疗药物为主的大剂量的化疗，部分患者可被成功挽救。而对于铂耐药性患者，需应用与铂类化疗药物不存在交叉耐药，抗肿瘤作用更为强大的二线化疗药物，但是该二线药物通常由于毒性较大，不能获得满意的治疗。有研究认为，初次手术的彻底性、术后化疗的规范性与

MOGCTs 患者的复发相关,而术后的化疗方案、疗程与其无关^[48]。另外,在 MOGCTs 组织病理学类型中,卵巢未成熟性畸胎瘤有着较高的复发率,但卵巢未成熟性畸胎瘤的复发具有“逆转”现象,即当肿瘤复发时,有时可见未成熟性畸胎瘤组织向良性畸胎瘤转化的特点,平均所需的时间约为 1 年^[49-50]。目前,对于复发或耐药 MOGCTs 的治疗,是应首选手术还是化疗,争议较大。对于复发性或耐药性 MOGCTs 患者,常用的化疗方案有 VelP (长春新碱、异环磷酰胺联合顺铂); TIP (紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂); VAC (长春新碱、更生霉素、环磷酰胺); VIP (依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂); TC (紫杉醇/多西他赛、卡铂); EP (依托泊苷、顺铂)等^[51]。在本研究中的 65 例 MOGCTs 患者中,未控 10 例,复发 2 例。未控的 10 例患者中,于初次手术后因个人原因拒绝化疗者 4 例,拒绝二次手术者 7 例。其中,6 例患者接受了挽救性化疗,预后较差,均死亡。剩余 4 例患者,分别为未成熟性畸胎瘤 Ic 期 G2 级、内胚窦瘤 III 期、双卵巢内胚窦瘤 IV 期、恶性混合性生殖细胞肿瘤 III 期,均因个人原因拒绝二次手术和辅助化疗,结局均死亡。复发的 2 例患者,1 例为内胚窦瘤 Ic 期,于术后 8 月出现复发,拒绝二次手术,予以 PVB 化疗 2 疗程后,自动出院,后距初次手术 23 月死亡。1 例患者为恶性混合性生殖细胞肿瘤 III 期,患者于术后 10 月出现肝实质单发转移病灶,先后予以 VAC 化疗 4 疗程,化疗疗效不佳,后予肝动脉插管灌注化疗栓塞(卡铂+5-FU) 2 疗程后,因个人经济原因放弃治疗,自动出院,距初次手术 18 月死亡。由此可见,对于复发和未控的 MOGCTs 患者,再治疗时患者对于再次手术治疗或是挽救性化疗的配合程度上也起到一定的作用。往往由于治疗的不规范或是不及时,使得复发或未控 MOGCTs 患者的治疗效果不满意,结局较差。

3.9 影响 MOGCTs 预后相关因素分析

目前关于 MOGCTs 预后的影响因素尚存有争议。国内韦任姬等人^[52]通过对 60 例 MOGCTs 患者的临床资料进行研究,结果显示,初次手术的范围大小与患者的生存预后无关,满意的肿瘤细胞减灭术与其相关。黄永文^[53]等人的研究指出,手术-病理分期、组织病理学类型、术后残余肿瘤病灶的大小为患者预后的影响因素。同时也有学者指出,对于有腹水合并的患者预后较差,这一结论可能与腹水可促进肿瘤细胞转移相关,还需大样本量的临床研究证实。国外 Lee 等^[54]通过对 57 例 MOGCTs 患者的临床资料进行总结研究,单因素分析显示,肿瘤的组织病理学类型、术前 β -HCG 水平以及术后有无肿瘤残余与预后相关。

多因素分析结果显示,二次肿瘤细胞减灭术未能成功切除病灶是预后的影响因素。目前,多数研究认为,卵黄囊瘤恶性程度相对较高,早期转移率高,是影响 MOGCTs 患者预后的独立因素。Geradro Z 等^[55]通过对 169 例 MOGCTs 患者进行 67 个月的研究随访结果显示,未成熟性畸胎瘤患者的生存率达 98%,无性细胞瘤患者的生存率达 94%,卵黄囊瘤患者的存活率为 89%。本研究中 65 例 MOGCTs 患者的 5 年累积生存率为 84.7%,该研究通过对 65 例 MOGCTs 患者的发病年龄、肿瘤大小、FIGO 分期、病理类型、手术方式、腹水、术后化疗 7 个可能影响 MOGCTs 预后的因素进行单因素分析,结果显示,肿瘤位置($P=0.000$)、FIGO 分期($P=0.000$)、病理类型($P=0.001$)、手术方式($P=0.033$)、术后化疗($P=0.001$)可能与 MOGCTs 患者的预后相关,差异具有统计学意义;对上述影响 MOGCTs 患者预后的因素进一步行多因素分析结果证实 FIGO 分期($P=0.001$)、病理类型($P=0.006$)、术后化疗($P=0.003$)是影响 MOGCTs 预后的独立因素,而对于是否保留生育功能的手术方式与 MOGCTs 患者的预后无关($P=0.511$)。本研究结果中,卵黄囊瘤患者的 5 年累积生存率为 52.4%,恶性混合性生殖细胞肿瘤患者的生存预后结局最差,5 年累积生存率为 50%,稍低于卵黄囊瘤。与上述文献研究结果不符,可能与其手术-病理分期、术后是否接受规范性辅助化疗有关。

4 小结

本论文第一部分通过对我院自 1996 年 1 月至 2019 年 9 月收治的 MOGCTs 患者 65 例,通过收集患者的临床病例资料,对其临床特点、病理类型、FIGO 分期、手术方式、术中探查腹水、术后辅助化疗以及对可能影响 MOGCTs 患者预后的因素进行分析探讨。研究发现 MOGCTs 患者以儿童和年轻女性为主,对于年轻患者出现的腹痛或腹胀、盆腔包块或是急腹症者均应该进行仔细的查体,应考虑到 MOGCTs 的可能。MOGCTs 在临床上有着相对较为特异性的肿瘤标志物,如 AFP、 β -HCG、LDH 等,有助于临床诊断。不同年龄阶段的患者 MOGCTs 组织病理学类型比率不相同。多数 MOGCTs 患者临床就诊时处于早期,且对化疗相对敏感,多数患者均可通过手术联合术后化疗获得良好预后。研究显示,临床分期、组织病理学类型、术后化疗是影响 MOGCTs 预后的独立因素,而患者是否接受保留生育功能的手术治疗与预后不相关。

二、卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术治疗后卵巢内分泌功能、妊娠结局的分析及文献回顾

1 对象和方法

1.1 研究对象

总结分析天津医科大学总医院妇产科自 1996 年 1 月至 2019 年 9 月收治的接受保留生育功能手术治疗 MOGCTs 患者 57 例,对该部分患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局进行总结。所有患者均接受了保留生育功能的手术治疗,经我院病理诊断证实为 MOGCTs。

1.2 文献来源

检索年份自 1991 年 1 月至 2020 年 2 月国内外发表的有关保留生育功能手术治疗后的 MOGCTs 患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局相关的回顾性研究,检索数据库包括 PubMed、中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普数据库,以“malignant ovarian germ cell tumours”、“fertility-sparing surgery”、“Chemotherapy”、“Menstrual”、“Obstetric outcome”为关键词在 PubMed 上检索,以“卵巢恶性生殖细胞肿瘤”、“保留生育功能”、“化疗”、“月经”、“妊娠结局”为关键词在中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普数据库上进行检索。共检索到英文文献 69 篇,中文文献 130 篇。按照以下纳入与排除标准。纳入标准:所有研究对象经病理证实为 MOGCTs,不伴其他恶性肿瘤的临床病例研究。排除标准:文献信息有误或不全,无法获得相关数据。对符合纳入标准的 11 篇文献报道的有关接受保留生育功能治疗后 MOGCTs 患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局进行汇总。

1.3 研究方法

1.3.1 通过查阅临床病历,对 MOGCTs 患者的组织病理学类型、临床分期、手术方式以及化疗情况进行记录与总结,通过门诊随访、电话回访、信访对患者的卵巢内分泌情况以及妊娠结局进行相关的分析与总结。

1.3.2 通过查阅文献研究,对 MOGCTs 患者保留生育功能手术治疗的情况以及治疗期间和治疗结束后患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局相关的研究结果进行回顾性分析。

1.4 统计方法

使用四格表确切概率法和 χ^2 检验用于妊娠率统计, 当 $P<0.05$ 时, 具有统计学差异。

2 结果

2.1 57例接受保留生育功能手术治疗MOGCTs患者的卵巢内分泌功能及妊娠结局

本研究接受保留生育功能手术的57例MOGCTs患者, 手术联合术后化疗者48例, 其中, 可随访的青春期后女性37例。化疗期间出现经量减少、月经稀发29例(78.4%), 闭经6例(16.2%)。34例患者均于治疗结束后的1-6月恢复正常月经。剩余1例患者为右卵巢无性细胞瘤, 左卵巢性腺发育不全, 始基子宫, 患者初次手术行双侧附件切除, 术后予激素替代治疗。在接受保留生育功能手术治疗的57例患者中, 有生育计划者36例, 其中, 31例患者共妊娠38次, 足月分娩33次, 自然流产3次, 人工流产2次, 妊娠率为86.1%。具体情况见表2.1。5例未成功妊娠患者, 2例输卵管积水, 1例排卵障碍, 剩余2例不孕原因不明。其中, 31例成功妊娠的患者中, 术后行辅助化疗者27例, 27例患者共妊娠29次, 足月分娩新生儿27人, 自然流产2次, 自然流产率为6.9%。至随访结束, 27例成功分娩患者的子代未出现异常。

2.2 57例接受保留生育功能手术治疗MOGCTs患者妊娠结局相关的因素分析

本研究对接受保留生育功能手术的57例MOGCTs患者不同的临床特征, (包括病理类型、FIGO分期、手术方式、术后化疗) 的保留生育功能治疗后MOGCTs患者的妊娠率进行Fisher法分析, 结果显示, FIGO分期($P=0.129$)、病理类型($P=0.297$)、手术方式($P=0.670$)、术后化疗($P=0.394$)各组之间的妊娠率无统计学差异。具体的各临床特征与保留生育功能治疗患者的妊娠情况见表2.2。

2.3 390例接受保留生育功能手术治疗MOGCTs患者的卵巢内分泌情况及妊娠结局

共有9篇文献回顾性研究保留生育功能手术患者390例, 术后接受化疗者278例(71.3%), 化疗方案包括BEP、PVB、VAC、DC、TP、VACP、POMB/ACE以及其他化疗方案1例。保留生育功能手术联合术后化疗278例患者, 化疗期间月经异常(包括经量异常、周期异常、闭经)者171例, 月经异常发生率为61.5%, 卵巢早衰4例(1.4%)。月经恢复正常距治疗结束时间间隔为2个月至24个月以上。390例患者中, 有生育计划者129例, 108例妊娠, 共足月分娩104次, 妊娠率为83.7%。其中, 单纯接受保留生育功能手术者5例(4.6%)于术后通过药物治疗后妊娠成功, 接受IVF-ET技术助孕3例(2.8%), 新生儿畸形1例(先天性尿道下

裂)。具体390例接受保留生育功能手术治疗MOGCTs患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局具体情况见表2.3-2.4。

2.4 58例接受单侧附件切除联合不全面分期手术 MOGCTs 患者的卵巢内分泌功能及妊娠结局

文献回顾研究中对接受单侧附件切除联合不全面分期手术及术后化疗共 2 篇报道,共 58 文献例 MOGCTs 患者,术后化疗方案包括 PVB、BEP、VAC,月经异常发生率为 50.9%,总妊娠率为 59.1%。具体卵巢内分泌情况以及妊娠结局见表 2.5。

表 2.1 保留生育功能手术治疗的57例MOGCTs患者的卵巢内分泌功能及妊娠结局

保 留 生 育 功 能 手 术 患 者 (例)	保 留 生 育 功 能 手 术 联 合 化 疗 患 者 (例)	可 随 访 育 龄 患 者 (例)	化 疗 方 案	月 经 异 常 发 生 率	月 经 恢 复 距 治 疗 结 束 时 间 (月)	有 生 育 计 划 (例)	妊 娠 率	自 然 流 产 率
57	48	37	VAC、 BEP、 PVB	35/37;94.6%	1-6	36	86.1%	6.9%

表 2.2 不同临床指标对 MOGCTs 患者妊娠结局的影响

临床指标	妊娠例数 (n)	未妊娠例数 (n)	P 值
FIGO 分期			0.129
I 期	30 (88.2%)	4 (11.8%)	
II-IV 期	1 (50.0%)	1 (50.0%)	
病理类型			0.297
未成熟性畸胎瘤	20 (90.9%)	2 (9.1%)	
非未成熟性畸胎瘤	11 (78.6%)	3 (21.4%)	
手术方式			0.670

保留生育功能的不全面分期手术	27 (87.1%)	4 (12.9%)	
保留生育功能的全分期手术	4 (80.0%)	1 (20.0%)	
化疗情况			0.394
化疗	27 (84.4%)	5 (15.6%)	
未化疗	4 (100.0%)	0 (0%)	

表2.3 278例接受保留生育功能手术联合化疗MOGCTs患者的卵巢内分泌情况

保留生育功能手术联合化疗 (例)	化疗方案	化疗期间 月经异常 (例)	月经异常 发生率	卵巢早衰	月经恢复 距治疗结 束时间 (月)
278	BEP、PVB、 VAC、DC、TP、 VACP、 POMB/ACE; 其他化疗方案 1例	171	61.5%	3/278; 1.1%	2-24 个月 以上

表2.4 390例保留生育功能手术治疗MOGCTs患者的妊娠结局

保留生育功能手术 (例)	保留生育功能 手术联合化疗 (例)	化疗方案	有生育计划 (例)	妊娠率
390	278	BEP、PVB、VAC、 DC、TP、VACP、 POMB/ACE; 其他 方案 1 例	129	83.7%

表2.5 单侧附件切除联合不全面分期手术 58 例 MOGCTs 患者的卵巢内分泌功能及妊娠结局

中位年龄 (岁)	手术方式	化疗方案	月经异常发生率	妊娠结局
24 (18-35)	单附件切除 联合不全面 分期手术 28 例	PVB、BEP; 疗程 6-8	23 例存活, 7/23; 30.4%	8/10

22 (8-34)	单附件切除 联合不全面 分期手术 30 例	VAC、PVB、 BEP, 具体 疗程不详	20/30; 66.7%	5/12
-----------	--------------------------------	-----------------------------	--------------	------

表 2.6 纳入 11 篇文献的具体临床病例资料

编号	作者及发表年	研究对象	手术方式	化疗情况	存活率
1	王宁宁 2008 ^[72]	中位年龄 24 (18-35) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :19/5/4/0; 病理类型 (D/Y/IE/ M):12/5/9/ 0/2	保守组 28 例, 单 侧附件切除+不 全面分期手术	28 例患者均接 受化疗, 化疗 方案 PVB、 BEP, 疗程 6-8 个	随访 1-8 年, 5 年存活率: 82.1%
2	徐婴花 2009 ^[73]	平均年龄 18.9 (6 - 30) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :18/0/3/0; 病理类型 (D/Y/IE/ M):3/6/8/1 /3	单侧附件切除术 ±对侧卵巢活检 术±不全面分期 手术	20 例患者术后 采用 TP、PVB、 VAC, iv 化疗, 2-8 疗程	随访 70 个 月, 存活 率:90.5%
3	孙玮 2012 ^[43]	中位年龄 28.5 (8-48) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :25/4/5/0; 病理类型 (无性细胞 瘤/非无性 细胞瘤):	保守组 21 例, 患 侧附件切除+部 分大网膜切除 术;根治组 13 例。	术后化疗 26 例, 其中, 保 留生育功能联 合化疗者 18 例 (18/21), 化疗方案: BEP、PVB、 VAC 方案, 4 例化疗 6 疗 程, 14 例化疗	随访 9-146 月, 死亡 3 例, 失访 4 例。保守组 5 年累积生存 率 94%, 非保 留生育功能 手术 5 年: 79%。P > 0.05

4	杜辉 2013 ^[74]	7/27 中位年龄 23.5 (4-67) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV): 27/4/7/0; 病理类型 (无性细胞 瘤/非无性 细胞瘤):	保守组: 29 例, 患侧卵巢囊肿剥 除术 2 例, 患侧 附件切除±大网 膜切除术 (4 例) ±对侧卵巢楔形 切除术 (5 例, 无 阳性发现) 23 例; 非保守组 6 例; 姑息性手术组 3 例	2-4 疗程 32 例术后接受 化疗, 其中保 守组 23 例。化 疗方案: BEP: 16 例、PVB: 13 例、VAC: 2 例、PT: 1 例, 1-8 疗程	死亡 6 例, 失 访 5 例。1 年、 3 年和 5 年累 积生存率分 别 为 93. 10% 、 77. 27% 和 66. 67%
5	陈学艺 2014 ^[75]	9/29 中位年龄 29.5 (7-50) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) : 31/10/7/0; 病理类型 (无性细胞 瘤/非无性 细胞瘤):	保守组 31 例 (具 体术式不详), 根 治组: 17 例 (具 体术式不详)	术后 29 例接 受化疗, 其中, 保守组 14 例。 化 疗 方 案 PVB、BEP, 具体疗程不详	随访 6-72 月, 死亡 1 例, 失 访 2 例。3 年 累积生存率: 91%
6	Wu 1991 ^[76]	17/31 中位年龄 18.6 (5-30) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :16/1/9/2; 病理类型 (D/Y/I/E/ M) :2/7/16/ 0/3	保守组 28 例, 单 侧附件切除术± 对侧卵巢剖视活 检±大网膜切除± 盆腔及腹主动脉 旁淋巴结清扫术	26 例患者接受 术后化疗, VAC 方案化疗 10 例, PVB 方 案化疗 3 例, PVB+VAC 化 疗 4 例, 剩余 9 例应用其他 化疗方案	随访 26 年, 5 例死亡, 1 例 失访。I 期患 者生存率 87.5%; II-IV 期患者生存 率 66.7%, P >0.05
7	Nishio 2006 ^[77]	中位年龄 22 (8-34) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :23/1/7/4;	保守组: 30 例, 单侧附件切除± 盆腔淋巴结活检 术±对侧卵巢楔 形切除 (8 例, 无 阳性发现)。根治	术后接受化疗者 30 例。VAC、 PVB、BEP, 具体疗程不详	中位随访时 间 84 个月; 1 例复发, 总体 存活率 97.1%

		病理类型	组: 5 例, 双侧输 (D/Y/I/E/ M) :11/8/1 4/0/2		
8	Low 2012 ^[23]	中位年龄 20.9 (10-35) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :56/3/11/ 4;病理类型 (D/Y/I/E/ M) :31/13/ 16/3/11	保留生育功能的 非全面分期手术 31 例, 保留生育 功能的全面分期 手术 43 例	47 例患者接受 术后化疗。化 疗方案 BEP、 PVB、VACP、 POMB/ACE; 具体疗程不详	中位随访时 间 52.1 个月, 7 例复发, 2 例死亡。总体 存活率 97.3%, 其中 I 期患者生存 率 98.2% , II-IV 期患者 生存率 94.4%, P > 0.05
9	Ertas 2014 ^[60]	平均年龄 18.4±3.2 岁; FIGO 分期 (I+IV/II+I II) :29/13	保守组 39 例: 单 侧附件切除±对 侧卵巢活检±盆 腔及腹主动脉旁 淋巴结清扫术	术后接受化疗 者 27 例, 24 例 BEP、3 例 VAC 化疗, 疗 程以 3-4 疗程 为主	中位随访时 间 150 个月, 6 例复发, 4 例死亡; 无性 细胞瘤和非 无性细胞瘤 患者存活率 为 100% 和 81.4%
10	Park 2015 ^[78]	中位年龄 12 (6-16) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV) :30/3/8/1; 病理类型 (D/Y/I/E/ M) :9/3/19/ 0/11	保守组 42 例 (至 少保留一侧附件 或子宫)	术后 31 例患 者接受 BEP 化 疗 1-6 疗程, 中位化疗疗程 4 个周期	随访时间 (22-217 个 月), 6 例复 发, 1 例死 亡。5 年无瘤 生存率 85%, 总生存率 97%
11	Tamauchi 2018 ^[79]	中位年龄 22.8 (5-39) 岁; FIGO 分期 (I/II/III/IV	保守组 105 例	72 例行术后化 疗, BEP 化疗 46 例、PVB 化 疗 22 例、VAC 化疗 3 例、其	中位随访时 间 10.3 年, 1 例失访, 11 例复发, 4 例 死亡

) :79/10/20

他方案 1 例

/1; 病理类

型

(D/Y/I) :

37/31/42

注: ①D/Y/I/E/M/C: Dysgerminoma, 无性细胞瘤; Yolk sac tumor, 卵黄囊瘤; Immature teratoma, 未成熟性畸胎瘤; Embryonal carcinoma, 胚胎癌; Mix germ cell tumor, 恶性混合性生殖细胞肿瘤; Choriocarcinoma, 绒毛膜癌。②BEP 为博来霉素+依托泊苷+顺铂; PVB 为顺铂+长春新碱+博来霉素; VAC 为长春新碱+放线菌素+环磷酰胺; DC 为阿霉素+环磷酰胺; EP 为依托泊苷+顺铂; POMB-ACE-PAV 为顺铂+放线菌素+长春新碱; TP 为紫杉醇+顺铂; PVAC 为顺铂/长春新碱/放线菌素 D /环磷酰胺。③“-”表示研究未提及。

表 2.7 纳入 11 篇文献的具体临床病例资料

编号	卵巢内分泌情况	妊娠结局	其他
1	23 例存活患者 中, 1 例化疗期间出现闭经 (4.3%), 6 例化疗期间月经不规则 (26.1%), 均于治疗结束后恢复正常月经	23 例患者中, 有生育计划者 10 例, 8 例 (6 例无性细胞瘤+2 例未成熟畸胎瘤) 妊娠 (80%) 并足月分娩; 2 次人工流产。治疗结束至到妊娠时间间隔为 1-5 年	-
2	21 例患者, 死亡 1 例, 2 例为青春前期。剩余 18 例患者中, 化疗期间月经异常 4 例 (22.2%), 其中 3 例为 VAC 化疗方案, 4 例患者均于治疗结束后 3 个月恢复正常月经	有生育计划者 6 例, 6 例 (100%) 患者共妊娠 6 次, 足月分娩 4 例 (66.7%), 人工流产 2 例, 子代无异常	-
3	18 例患者中, 化疗 D2 疗程月经异常者 5 例 (27.8%), D4 疗程月经异常者 10 例 (55.6%)。月经异常率为 83.3%, 其中停经 5 例 (27.8%)。治疗结束后有 3 例患者	18 例患者中, 有生育计划者 6 例, 4 例妊娠 (66.7%), 足月分娩 3 例 (75%), 1 例经 IVF-ET 治疗后现妊娠中 (25%); 2 例未孕患者原因为排卵障碍; 子代无异常	-

	月经持续异常达 24 个月以上。		
4	保守组手术联合术后化疗者 23 例，失访 3 例。5 例为青春前期，其余 15 例患者，3 例于化疗期间出现月经异常（20%），于治疗结束后 2-4 个月恢复月经。	23 例患者中，有生育计划者 20 例，6 例（30%）成功妊娠 8 次，足月分娩 5 例（62.5%），妊娠中 3 例。	-
5	29 例接受术后化疗的患者中，28 例化疗期间月经异常（96.6%），均于治疗结束后的 3 个月恢复正常月经。	有生育计划者 9 例，足月分娩 6 例。	-
6	存活患者 22 例，化疗期间闭经 3 例（13.6%），于化疗结束后恢复正常月经；1 例患者于 21 岁时诊断为卵巢性闭经	有生育计划者 10 例，7 例（未成熟畸胎瘤 5 例，内胚窦瘤 1 例，无性细胞瘤 1 例。）妊娠（70%），6 例足月分娩（85.7%），1 例妊娠中。子代中除 1 名男孩诊断为尿道下裂，其余无异常。化疗结束至妊娠时间间隔为 3 个月-7 年	-
7	30 例患者中，4 例为青春前期，后随访月经来潮，周期规律；化疗期间闭经 20 例（76.9%），18 例患者于治疗结束后恢复正常月经（90%）	12 例有生育计划，5 例妊娠成功（41.7%），足月分娩 7 次。5 例患者均接受过术后化疗	-
8	47 例患者中，4 例治疗前未初潮，现 2 例初潮，月经规律；2 例分别为 13、14 岁，月经尚未来潮。化疗期间闭经率 61.7%	20 例有生育计划，19 例成功妊娠（95%），足月分娩 16 次，子代无异常	术后联合化疗组和非化疗组各有 1 例妊娠困难。1 例患者为 24 岁接受了 3 周期 BEP 化疗，最后距治疗结束 12 个月时成功妊娠；另外 1

			例 26 岁，无化疗史，合并盆腔粘连、多囊肿卵巢综合征，予以克罗米芬治疗后 12 个月妊娠成功。
			仅有 1 例不孕患者，33 岁女性，接受了 4 周期 BEP 化疗后复发，进行了二次手术探查，术后未孕，拒绝进一步检查
9	27 例患者中，23 例 (85.1%) 患者于治疗结束后 1 年内恢复正常月经	27 例患者中，13 例有生育愿望，11 例妊娠 (84.6%)，足月分娩 10 次，流产 1 次 (9.1%)，子代无异常	-
10	41 例存活患者中，8 例为青春前期，月经尚未来潮；30 例有规律月经；3 例月经不规律	暂无生育计划	-
11	72 例患者中，57 例 (79.2%) 于治疗结束后恢复正常月经，2 例未恢复，13 例月经情况不明。距治疗完成后月经恢复中位时间为 6 个月 (1-19 个月)。卵巢早衰者 3 例 (2.9%)	105 例患者中，有生育计划者 45 例，42 例 (93.3%) 妊娠，其中 7 例患者治疗结束后接受不孕治疗 (16.7%)，5 例为药物保守治疗后妊娠，2 例经 IVF-ET 治疗后妊娠。42 例患者共妊娠 65 次，40 例患者足月分娩 54 次 (83.1%)，2 例患者早产，10 例患者流产 12 次 (18.5%)，1 例妊娠结局不详；随访患者子代无异	该研究还显示 42 例患者的妊娠中位时间为 4.4 年，在 40 例成功妊娠并足月分娩的患者中，有 8 例为 FIGO II 期或 III 期；75% 的患者接受过术后辅助化疗；其

常

中 2 例患者在成功妊娠并分娩前出现复发, 经历了二次转移病灶切除术, 并辅以术后化疗, 分别于治疗完成后 1 年、4 年成功妊娠并足月分娩, 至随访结束, 无瘤生存中

3 小结

本论文第二部分是通过对天津医科大学总医院妇产科自 1996 年 1 月至 2019 年 9 月收治的接受保留生育功能手术治疗的 57 例 MOGCTs 患者, 以及通过文献检索, 检索了自 1991 年 1 月至 2020 年 2 月在 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库, 以“malignant ovarian germ cell tumours”、“fertility-sparing surgery”、“Chemotherapy”、“Menstrual”、“Obstetric outcome”为关键词在 PubMed 上检索, 以“卵巢恶性生殖细胞肿瘤”、“保留生育功能”、“化疗”、“月经”、“妊娠结局”为关键词, 检索公开发表的国内外文献, 按照纳入和排除标准后筛选文献后, 共纳入国内外文献 11 篇, 对该部分患者保留生育功能治疗后的卵巢内分泌功能以及妊娠结局进行分析。对于保留生育功能手术联合化疗的 MOGCTs 患者, 多数患者可在化疗期间出现月经的异常, 但大部分患者均能在化疗期间或化疗结束后恢复正常的月经, 月经恢复正常的时间间隔长短不一。接受保留生育功能手术的 MOGCTs 患者妊娠结局良好。研究显示, 临床分期、组织病理学类型、手术方式、术后化疗与 MOGCTs 患者的妊娠结局不相关。

讨论

卵巢恶性生殖细胞肿瘤（MOGCTs）主要包括无性细胞瘤、未成熟性畸胎瘤、胚胎性肿瘤、卵黄囊瘤和混合性生殖细胞肿瘤，好发于年轻女性，且多发生于单侧，临床上有着特异性的血清肿瘤学标志物，对化疗十分敏感，当肿瘤出现复发和转移时，一般无对侧卵巢、子宫的累及。近些年来，越来越多的研究表明，MOGCTs 患者的生存预后与保留生育功能手术的与否无关。2018 年 NCCN 指南推荐，对于 MOGCTs 患者，无论分期早晚，对于年轻的，有生育要求，术中观察对侧卵巢表面无肿瘤，子宫未受累及者均可行保留生育功能的手术。近些年来，随着保留生育功能的手术方式在 MOGCTs 患者中的应用，对于接受保留生育功能手术治疗后患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局也得到了临床医师们的关注。

1. 保留生育功能手术治疗后 MOGCTs 患者的卵巢内分泌功能及妊娠结局

目前，对于保留生育功能手术联合术后化疗的 MOGCTs 患者，多数患者于治疗结束后均能恢复正常的月经，妊娠结局良好。Brewer 等^[56]通过分析 14 例接受保留生育功能手术联合术后 BEP 化疗者，71%的患者于治疗结束后月经恢复正常，其中，20%的患者妊娠成功。Cicin 等^[57]研究结果也表明，96%的平素月经较规律的患者，于化疗结束后月经均能正常恢复。国内韦任姬等^[58]通过对国内的 4 篇文献共 103 例 MOGCTs 患者的研究报道发现，有生育计划者 30 例，成功妊娠 26 例，妊娠率高达 86.7%。国内郝明蓉等^[59]通过对 20 例接受保留生育功能手术 MOGCTs 患者的进行研究，有生育计划者 13 例，共妊娠 15 次，足月分娩 9 次。Ertas 等^[60]通过对行保留生育功能手术联合术后化疗者 27 例，23 例患者在治疗结束后恢复正常的月经，有生育愿望者 21 例，共自然妊娠 16 次，经 IVF-ET 治疗后妊娠 1 次。Tangir 等^[61]通过对 38 例接受了保留生育功能手术联合术后化疗患者的研究结果显示，29 例患者成功妊娠，妊娠率为 76%，新生儿无异常。国外文献报道指出，接受保留生育功能手术联合术后化疗后的 MOGCTs 患者的自然流产率与子代畸形率与正常人群相当^[62-64]。在本研究 65 例 MOGCTs 患者中，保留生育功能者 57 例，有生育计划者 36 例，其中，31 例患者共妊娠 38 次，足月分娩新生儿 33 例，自然流产 3 次，人工流产 2 次，妊娠率为 86.1%，与文献报道大致相似。31 例成功妊娠的患者中，术后行辅助化疗者 27 例，27 例患者共妊娠 29 次，足月分娩新生儿 27 人，自然流产 2 次，自

然流产率为 6.9%。至随访结束, 31 例成功分娩患者的子代未出现异常。文献回顾中共 9 篇文献, 接受保留生育功能手术的 MOGCTs 患者 390 例, 术后接受化疗者 278 例 (71.3%), 月经异常率为 61.5%, 卵巢早衰 4 例 (1.4%)。月经恢复正常距治疗结束时间间隔为 2 个月至 24 个月以上。390 例患者中, 有生育愿望者 129 例, 108 例妊娠, 妊娠率为 83.7%。其中, 单纯接受保留生育功能手术者 5 例 (4.6%) 于术后通过药物治疗后妊娠成功, 接受 IVF-ET 技术助孕 3 例 (2.8%)。文献研究中对接受单侧附件切除联合不全面分期手术及术后化疗共 2 篇报道, 共 58 例 MOGCTs 患者, 月经异常发生率为 50.9%, 总妊娠率为 59.1%。

综上, 化疗对卵巢功能造成的损害是可恢复的, 且接受保留生育功能手术联合术后化疗患者, 妊娠结局良好。但是往往也由于 MOGCTs 多好发于儿童和年轻女性, 部分儿童在治疗结束后尚处于青春期前期, 月经尚未来潮, 亦或是大多数年轻女性患者于治疗完成后尚无婚育计划等情况, 以上患者不能在短期内随访到其生育结局。因此, 对于保留生育功能手术治疗后患者的卵巢内分泌功能、妊娠结局的相关性研究还需要大样本、多中心的前瞻性的研究结果来证实。

2. 可能影响 MOGCTs 患者妊娠结局的相关因素分析

2.1 FIGO 分期与妊娠率

目前, 国内外关于 FIGO 分期对保留生育功能后的 MOGCTs 患者妊娠率影响的研究较少, 无统一定论。国内阳志军等^[65]研究结果显示, 手术-病理分期与 MOGCTs 患者的妊娠率无明显相关性。而郗明蓉等^[59]通过对保留生育功能的 59 例 MOGCTs 患者进行临床回顾性分析, 有生育计划者 20 例, 其中成功妊娠 13 例, 分别为 FIGO I 期 10 例, FIGO II 期 3 例, 妊娠率为 65%。未成功妊娠 7 例患者, 分别为 FIGO I 期 2 例, FIGO II 期 5 例, 两组患者的妊娠率存在统计学差异, 研究认为, FIGO I 期患者的妊娠生育结局要好于 FIGO II 期。在本研究中, 如表 9 所示, 有生育计划者 36 例 (包括 FIGO I 期 34 例, FIGO II-IV 2 例), 其中, 成功妊娠 31 例 (FIGO I 期 30 例, FIGO II-IV 期 1 例), 两者差异无统计学意义 ($P=0.129$)。本研究显示, 手术-病理分期对 MOGCTs 患者的妊娠结局无明显影响。

2.2 病理类型与妊娠率

目前, 国内外关于不同的组织病理学类型与 MOGCTs 患者的妊娠率的相关性研究较少。大多数学者认为内胚窦瘤预后较差。在本研究中, 由于未成熟性

畸胎瘤患者占大多数，内胚窦瘤患者为少数，遂将 36 例有生育计划者，按照组织病理学类型将他们分为未成熟性畸胎瘤和非未成熟性畸胎瘤，观察两组患者的妊娠结局是否存在差异。具体结果如前文中表 10 所示。在 31 例成功妊娠的 MOGCTs 患者中，包括未成熟性畸胎瘤 20 例，非未成熟性畸胎瘤 11 例（包括无性细胞瘤 9 例，内胚窦瘤 1 例，恶性混合性生殖细胞肿瘤 1 例），由此可看出，在非成熟性畸胎瘤的患者中，以无性细胞瘤的妊娠生育结局相对较好。两组经 χ^2 检验, $P=0.297$ ，两者在妊娠率方面无统计学差异。该研究认为 MOGCTs 的组织病理学类型并不能直接对患者的妊娠生育结局造成影响。当然，由于该研究中纳入病例数以及组织病理学类型相对有限，样本量较少，因而，对于组织病理学类型与 MOGCTs 患者的妊娠生育结局的相关性还需要进一步研究。

2.3 手术方式与妊娠率

目前大量的研究表明，接受保留生育功能手术的 MOGCTs 患者大多均能获得较为满意的妊娠生育结局。国内刘倩等人^[66]通过对北京协和医院的 105 例 MOGCTs 患者的回顾性研究，研究中将 105 例患者按照初次手术方式的不同共分为 3 组，单纯肿物切除组 13 例，单侧附件切除组 45 例，保留生育功能的全面分期手术组 47 例。截至随访结束，3 组病人均获得了较满意的妊娠结局，虽然，3 组患者在妊娠率、分娩率上有所不同，但无统计学差异。因此，研究认为，对于保留生育功能不同的手术方式，与患者的妊娠结局无直接相关作用。何科等^[71]通过对行单侧卵巢肿瘤剥除术 28 例和单侧附件切除术 6 例 MOGCTs 患者的回顾性研究结果表明，两组患者的妊娠率无差异。本研究中的 65 例 MOGCTs 患者均接受了手术治疗，保留生育功能手术者 57 例，有生育计划者 36 例，31 例患者共妊娠 38 次，足月分娩健康新生儿 33 例。同时进行全面分期手术者 14 例，有生育计划者 5 例，成功妊娠 4 例，妊娠率为 80%；不全面分期手术者 43 例，有生育计划者 31 例，成功妊娠 27 例，妊娠率为 87.1%。两组患者的妊娠率不同，但无统计学意义（ $P=0.670$ ）。

另外，目前关于 MOGCTs 患者是否需要术中常规进行对侧卵巢的活检尚无统一观点。部分学者认为，术中进行对侧卵巢的活检，有助于发现卵巢的微小病变，做到及时的治疗。但是，对于年轻的、保留生育功能的 MOGCTs 患者来说，术中对侧卵巢的剖视活检或是楔形切除，术后发生盆腔粘连、卵巢粘连等的发生率增加，甚至还可能会引起卵巢功能早衰，影响患者妊娠结局。Farthing^[67]等人的研究结果显示，约有 10%-20% 的 MOGCTs 患者在对侧卵巢活检术后出现妊

娠困难。目前,大多数学者认为,除了无性细胞瘤有双侧卵巢可同时受累的特点,术中需要常规对其健侧卵巢组织进行活检,其余病理类型,不建议常规行对侧卵巢的活检术。本研究术中行单侧附件切除联合对侧卵巢剖视活检术 2 例,2 例均为肉眼观对侧卵巢有异常的内胚窦瘤患者,但术后病理均为阴性。截至随访结束,2 例患者均尚无生育计划,远期妊娠生育结局不可知。总的来说,对于年轻的、有生育要求的 MOGCTs 患者,在不影响患者生存预后的前提下,要尽可能的对患者卵巢组织予以保留,提高患者的妊娠率。

2.4 术后化疗与妊娠率

随着术后联合化疗的有效应用以来,使得 MOGCTs 患者的预后有了很大的改善。但是同时,化疗药物在发挥治疗效果的同时,是否也会对患者的卵巢功能产生相应的不良影响,也是我们要关注的问题。有学者认为,患者的年龄、化疗药物的种类、剂量等,都可能与患者卵巢的内分泌、生殖功能有关。目前,国内外对于术后的辅助化疗与 MOGCTs 患者的卵巢内分泌功能以及妊娠结局的相关性无定论。国外 Bines 等^[68]人的研究报道指出,术后化疗会对使患者的卵巢储备功能降低,从而使妊娠率降低。但是同时也有学者认为化疗与 MOGCTs 患者的卵巢功能的损伤不相关。魏蔚霞等^[69]的研究显示,化疗期间多数患者可有月经异常或是闭经,但是多数患者均能在治疗结束后的一段时间内恢复正常的月经,且能获得良好的妊娠结果。David M 等^[70]通过对保留生育功能手术治疗的 71 例 MOGCTs 患者研究显示,术后化疗对患者妊娠结局的影响并不大,但是有可能会对患者的性生活有一定的影响或是可引起其他妇科症状。在本研究中,保留生育功能者 57 例,术后行辅助化疗者 48 例,其中,可随访的青春期后女性 37 例。37 例患者均于化疗期间出现不同程度的月经量减少、月经稀发甚至闭经,36 例患者均于化疗结束后 1-6 个月恢复正常月经,剩余 1 例患者为右卵巢无性细胞瘤,左卵巢性腺发育不全,始基子宫,患者行双附件切除术后,一直予以激素替代治疗。有生育计划者 36 例,其中,手术联合术后化疗 32 例,成功妊娠 27 例,妊娠率为 84.4%,术后未化疗者 4 例,均成功妊娠,妊娠率为 100%。虽然两组患者的妊娠率有差异,但无统计学意义($P=0.394$)。由此来看,术后的辅助化疗在化疗期间可能会对患者的卵巢功能造成一定的影响,临床上可出现月经的异常,但大多数患者均能于治疗完成后恢复正常的月经,且能获得良好的妊娠结局。

综上,在本研究中,未发现与保留生育功能手术联合术后化疗的 MOGCTs

患者的妊娠率直接相关的影响因素，关于各临床特征与 MOGCTs 患者的妊娠结局的相关性，还需要进行大样本、多中心、系统性的研究。

结论

MOGCTs 好发于年轻女性，对化疗相对敏感，对于接受保留生育功能手术治疗的患者，术后化疗期间可有月经的异常，但多数患者于治疗完成后均能恢复正常的月经，且妊娠结局良好。此外，研究认为，FIGO 分期、病理类型、手术方式、术后化疗与 MOGCTs 患者的妊娠结局无明显相关性。

参考文献

- [1] Sviracevi B, Sedlarê S, Malobabiê D, et al. Mixed malignant germ cell tumor of ovary [J]. Med Pregl, 2011, 64(12): 93-95.
- [2] Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D, et al. Germ cell tumor of ovary [J]. Cancer, 2008, 34(5): 427-441.
- [3] Alcazar JL, Guerriero S, Pascual MA, et al. Clinical and sonographic features of uncommon primary ovarian malignancies [J]. J Clin Ultrasound, 2011, 31(3): 216-217.
- [4] Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(1): 128-133.
- [5] 韦任姬, 李力. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术临床研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 4(1): 312-314.
- [6] Shelling A N. Premature ovarian failure [J]. Reproduction, 2010, 140(5): 633-641.
- [7] Gaffan J, Holden L, Newlands ES, et al. Infertility rates following POMB/ACE chemotherapy for male and female germ cell tumors-a retrsospective long-term follow-up study [J]. British Journal of Cancer, 2003, 89(10): 1849-1854.
- [8] Zhang R, Sun YC, Zhang GY, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors and preservation of fertility [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(5): 489-492.
- [9] 林仲秋, 吴妙芳, 李晶, et al. FIGO 2015 妇癌报告解读连载三-卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(12): 1074-1081.
- [10] Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, et al. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: Systematic review and analysis of published data [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(12): 1173-1180.
- [11] Cusidó MT, Jordá B, Gonzalez J, et al. Ovarian germ cell tumors [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 1998, 19(2): 130-134.
- [12] Matei D, Miller AM, Monahan P, et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25): 4142-4149.
- [13] 石一复, 叶大风, 吕卫国. 我国 10288 例卵巢恶性肿瘤的分布及组织学类型 [J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(2): 97-100.
- [14] 汤丽荣, 段微, 范逢晓, et al. 3528 例卵巢肿瘤的组织学类型分析 [J]. 首都医科大学学报, 2004, 25(1): 110-113.
- [15] 赵松兰. 儿童期卵巢肿瘤 16 例误诊原因探析 [J]. 临床误诊误治, 2010, 23(4): 344-345.

- [16] 王卡娜, 刘辉, 侯敏敏, et al. 42 例卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床特征及预后分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 40-44.
- [17] Barrande G, Munz C, de Rochambeau B, et al. Struma Ovarii or Malignant Ovarian Goiter. A case [J]. Presse Med, 1997, 26(19): 900-901.
- [18] 钟森, 朱兰, 郎景和. Meig's 综合症 2 例 (附文献复习) [J]. 疑难病杂志, 2005, 4(3): 45-46.
- [19] 于靖蓉, 吴令英. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤的诊疗研究现况 [J]. 癌症进展杂志, 2008, 6(3): 284-292.
- [20] Sigismondi C, Scollo P, Ferrandina G, et al. Management of Bilateral Malignant Ovarian Germ Tumors: A MITO-9 Retrospective Study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(2): 203-207.
- [21] 李子庭. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤复发相关因素分析 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16 (11): 903-906.
- [22] Jordan S, Stuart Ferriss J, Hernandez E, et al. Ovarian Germ Cell Tumors [J]. Obstet Gynecol, 2015, 35(13): 1-8.
- [23] Low JJ, Ilancheran A, Ng JS, et al. Malignant ovarian germ-cell tumors [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(3): 347-355.
- [24] 金滢, 潘凌亚, 黄惠芳, et al. 全面分期手术对卵巢恶性生殖细胞肿瘤初治患者预后的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(12): 826-830.
- [25] 张蓉, 洪婉君, 张询, et al. 卵巢内胚窦瘤 76 例临床分析 [J]. 中华妇产科学杂志, 1995, 30(8): 494-495.
- [26] Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, et al. Incidence and Survival Rates for Female Malignant Germ Cell Tumors [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(5): 1075-1085.
- [27] Brown J, Friedlander M, Backs FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors [J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24 (S3): S48-S54.
- [28] Forney JP. Pregnancy following removal and chemotherapy of ovarian endodermal sinus tumor [J]. Obstet Gynecol, 1978, 52(3): 360-362.
- [29] Mahdi H, Kumar S, Seward S, et al. Prognostic impact of laterality in malignant ovarian germ-cell tumors [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(2): 257-262.
- [30] Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(20): 2938-2943.
- [31] 孙玮, 韩素萍, 傅士龙. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤预后及生育状况分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(6): 444-447.

- [32] Fruscio R, de Hann J, Van Calsteren K, et al. Ovarian cancer in pregnancy [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 5(41): 108-117.
- [33] Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2004, 25(3): 315-320.
- [34] Clan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors [J]. J Surg Oncol, 2008, 2(3): 111-116.
- [35] Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: A MITO-9 Retrospective Study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(8): 1414-1421.
- [36] Kusamura S, Teixeira LC, dos Santos MA, et al. Ovarian germ cell cancer: clinicopathologic analysis and outcome of 31 cases [J]. Obstet Gynecol, 2000, 86(6): 450-454.
- [37] 金滢, 潘凌亚, 黄惠芳, et al. 全面分期手术对卵巢恶性生殖细胞肿瘤初治患者预后的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 35(12): 826-830.
- [38] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the Complete Surgical Staging of Stage I Malignant Ovarian Germ Cell Tumors [J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 23(9): 2982-2987.
- [39] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of surgery Alone and Surveillance Strategy in Young Women With Stage I Malignant Ovarian Germ Cell Tumors [J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(5): 859-864.
- [40] Zhao T, Zhang H, Liu Y, et al. The role of staging surgery in the treatment of apparent early-stage malignant ovarian germ cell tumors [J]. Obstet Gynaecol, 2016, 56(4): 398-402.
- [41] Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Int J Gynecol Cancer, 1985, 56(2): 243-248.
- [42] 金滢, 潘凌亚, 黄惠芳. 腹膜后淋巴结切除术对卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗意义 [J]. 中国医学科学院报, 2005, 27(6): 743-748.
- [43] Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary [J]. Br J Cancer, 2011, 105(4): 493-497.
- [44] Farthing A. Conserving fertility in the management of gynecological cancers [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2006, 113(2): 129-134.

- [45] Kurman RG, Norris HJ. Endodermal Sinus Tumors of the Ovary: A Clinical and Pathologic Analysis of 71 cases [J]. Cancer, 1976, 38(6): 2404-2419.
- [46] Hartmann LC, Frytak S, Richardson RL, et al. Life threatening bleomycin pulmonary toxicity with ultimate reversibility [J]. Cancer, 1999, 98(2): 497-498.
- [47] 孙玮,傅士龙, 韩素萍. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗进展 [J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(4): 313-315.
- [48] Zanetta G, Bonazzi C, Cantr M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1015-1020.
- [49] 连丽娟, 主编. 卵巢未成熟畸胎瘤复发及恶性程度的逆转, 妇科肿瘤学 [M]. 第三版, 北京: 人民卫生出版社, 1999: 525.
- [50] 连丽娟, 唐敏一, 刘彤华. 卵巢未成熟畸胎瘤恶性程度的逆转 [J]. 中华妇产科杂志, 1979, 14(5): 26-27.
- [51] Carrigan B, Grimson P. Current chemotherapeutic approaches for recurrent or refractory germ cell tumors [J]. Urologic Oncology, 2015, 33(8): 343-354.
- [52] 韦任姬, 李力, 张洁清, et al. 影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术患者预后的因素分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(9): 962-966.
- [53] 黄永文, 李孟达, 李艳芳, et al. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤手术方式的探讨 [J]. 实用癌症杂志, 2005, 20(1): 75-77.
- [54] Lee CW, Song MJ, Park ST, et al. Residual Tumors after the Salvage Surgery is the Major Risk Factors for Primary Treatment Failure in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors: A Retrospective Study of Signal Institution [J]. World J Surg Oncol, 2011, 9: 123-130.
- [55] Zanetta G, Bonazzi C, Cantù M, et al. Survival and Reproductive Function After Treatment of Malignant Germ Cell Ovarian Tumors [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1015-1020.
- [56] 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.
- [57] Cicin I, Eralp Y, Saip P, et al. Malignant Ovarian Germ Cell Tumors: A Single-Institution Experience [J]. J Clin Oncol, 2009, 32(2): 191-196.
- [58] 韦任姬, 李力. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术的系统评价 [J]. 国际妇产科杂志, 2014, 41(4): 379-383.
- [59] 郗明蓉, 侯敏敏, 曹泽毅, et al. 卵巢恶性肿瘤年轻患者保留生育功能手术

- 的效果评价 [J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(4): 233-236.
- [60] Ertas IE, Taskin S, Goklu R, et al. Long-term Oncological and Reproductive Outcomes of Fertility-Sparing Cytoreductive Surgery in Females Aged 25years and Younger with Malignant Ovarian Germ Cell Tumors [J]. J Clin Oncol, 2014, 40(3): 797-805.
- [61] Tangir J, Zeltermann D, Ma W, et al. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(2): 251-257.
- [62] Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2003, 24(3): 223-232.
- [63] Abdel-Hady ES, Abdel-Hady HR, Gamal A, et al. Fertility sparing surgery for ovarian tumors in children and young adults [J]. Obstet Gynecol, 2012, 285(2): 469-471.
- [64] Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM, et al. Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(3): 625-636.
- [65] 韦任姬, 阳志军. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术患者预后及生育能力的影响因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 898-904.
- [66] 刘倩, 丁西来, 杨佳欣, et al. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤手术方式及疗效的多中心临床研究 [J]. 中华妇产科学杂志, 2013, 48(3): 188-192.
- [67] Farthing A. Conserving Fertility in the Management of Gynecological Cancers [J]. J Clin Oncol, 2006, 113(2): 129-134.
- [68] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian Function in Premenopausal Women Treated With Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer [J]. J Clin Oncol, 1996, 14(5): 1718-1729.
- [69] 魏蔚霞, 章蕾, 吴瑞芳. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤术后化疗对卵巢功能的影响 [J]. 当代医学, 2012, 18(24): 287-288.
- [70] Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, et al. Reproductive and Sexual Function After Platinum-Based Chemotherapy in Long-Term Ovarian Germ Cell Tumor Survivors: A Gynecologic Oncology Group Study [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19): 2792-2797.
- [71] 何科, 巫岳鹏, 梅卓贤, et al. 卵巢肿瘤保守性手术治疗 149 例临床研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(18): 4-7.
- [72] 王宁宁, 彭素蓉, 吴强. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能治疗的临床观

察 [J]. 江苏医药, 2008, 34(11): 1181.

[73] 徐婴花, 李新国. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能的临床分析 [J]. 实用预防医学, 2009, 16(3): 780-782.

[74] 杜辉, 王慧兰, 张翠英. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤回顾性分析 [J]. 河北医药, 2013, 35(17): 2644-2645.

[75] 陈学艺. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤预后及生育状况分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(2): 107-108.

[76] Wu PC, Huang RL, Lang JH, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases [J]. Gynecol Oncol, 1991, 40(1): 2-6.

[77] Shin Nishio, Kimio Ushijima, Akimasa Fukui, et al. Fertility-preserving treatment for patients with malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Obstet Gynecol, 2006, 32(4): 416-421.

[78] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3): 418-422.

[79] Tamauchi S, Kajiyama H, Yoshihara M, et al. Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germ cell tumor survivors: a multicenter study [J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(4): e1-e7.

综述

卵巢未成熟性畸胎瘤的研究进展

【摘要】

卵巢未成熟性畸胎瘤（immature teratoma, IT）属于卵巢恶性生殖细胞肿瘤的一种组织病理学类型，约占卵巢畸胎瘤的 1%~3%。卵巢 IT 好发于年轻女性，肿瘤多单侧发生，肿瘤体积大。卵巢 IT 对化疗相对敏感，预后通常较好。手术联合术后辅助化疗，早期患者的 5 年生存率达 95%~100%，晚期患者的 5 年生存率也可达 70%~80%^[1-3]。当卵巢 IT 出现复发时，可见卵巢未成熟畸胎瘤组织向成熟性畸胎瘤的转化，称为卵巢 IT 恶性程度的逆转。该篇综述关于卵巢未成熟性畸胎瘤的研究进展予以阐述。

【关键词】卵巢未成熟性畸胎瘤 手术 化疗 保留生育功能 预后

一、组织来源

卵巢 IT 约占卵巢畸胎瘤 1%~3%^[4]。卵巢 IT 中含有 2-3 个胚层结构，主要是由未成熟的胚胎组织构成，未成熟组织大多为原始神经胶质或是神经管样组织。卵巢 IT 的恶性程度主要是取决于未成熟组织所占的比重和组织的分化程度。

二、流行病学特点

卵巢 IT 属于卵巢恶性生殖细胞肿瘤，多为单侧发生，约 18.5%~36.4% 患者的对侧卵巢同时合并成熟性畸胎瘤^[2,5]。卵巢 IT 以儿童和年轻女性多见，平均发病年龄为 19 岁^[6-7]，少数患者可同时合并妊娠^[8]。肿瘤体积较大，Peodhar 等^[9]人研究显示，28 例卵巢 IT 患者的肿瘤直径为 5~28cm。卵巢 IT 通常无特异性症状和体征，临床表现可有慢性腹痛或腹胀、盆腔包块、尿频等肿瘤压迫症状。由于畸胎瘤中的卵巢间质可有甾体激素的分泌，少数儿童还可出现假性性成熟，出现异常的阴道出血等^[10]。当然，部分患者还可因肿瘤破裂、出血或是发生蒂扭转等引起急性的腹痛。研究显示，约 70%~90% 的卵巢 IT 患者在临床诊断时处于早期^[2,5,11]，预后通常较好。

三、血清肿瘤标志物

临床上，对于卵巢 IT 患者的血清肿瘤学标志物的检查，通常主要包括 CA125、CA199、CA153、AFP、CEA 以及 NSE 等。①CA125 主要在上皮性卵巢癌中敏感度较高。最近也有研究显示^[12]，CA125 在卵巢 IT 患者中的阳性率显著高于成熟性卵巢畸胎瘤。还有研究^[13,14]结果发现，术前 CA125 的水平与卵巢 IT 的复发密切相关，CA125 水平越高，复发率越高^[15]。②CA199 在临床上广泛的用于胃肠道肿瘤的诊断^[16]。目前，有研究指出，血清 CA199 的异常升高在一定程度上有提示卵巢畸胎瘤存在的可能^[12,17]。Dede 等^[18]人的研究结果显示，CA199 在成

熟性卵巢畸胎瘤患者中的阳性率为 38.8%~59.0%。③CA153 是乳腺癌的特异性血清肿瘤学标志物,但也存在于卵巢癌组织中。陈晨等^[12]研究结果发现,在卵巢 IT 患者中,血清 CA153 的阳性率是 21.4%。且研究同时发现,血清 CA125、CA153 和 AFP 的联合检测在卵巢 IT 和卵巢成熟性畸胎瘤的鉴别诊断中具有一定的诊断价值。④血清 AFP 是一种特异性的蛋白组织,主要由未成熟的胚胎组织以及肝细胞中的卵黄囊所合成。血清 AFP 在卵巢 IT 患者中的表达水平显著高于正常人群^[13]。另一方面,当卵巢 IT 组织中混有内胚窦瘤成分时,血清 AFP 也可升高。同时也有文献报道指出,部分无内胚窦瘤成分的卵巢 IT 患者,血清 AFP 也可升高,但水平通常低于含有内胚窦瘤者^[19]。Kawai 等^[20]研究结果表明,当血清 AFP $\geq 1000\text{ng/mL}$ 时,提示卵巢 IT 中含有内胚窦瘤成分的可能性较大。相反,AFP 通常在成熟性卵巢畸胎瘤中,并无明显升高。Hennes 等^[21]研究显示,AFP 在卵巢成熟性畸胎瘤和卵巢 IT 的鉴别诊断中具有较高的应用价值。詹小兵^[22]等人研究发现,AFP 在卵巢成熟性畸胎瘤中均为阴性,而在 16 例卵巢 IT 患者中,14 例升高,AFP 升高的平均值为 137.8ng/mL ,检出的特异性为 98%,几乎达 100%,但敏感度相对较低。有研究结果表明,当血清 AFP $> 400\text{ng/mL}$ 时,提示患者预后不佳^[23-24]。Malogolowkin 等^[25]人的研究报道也指出血清 AFP 水平可作为预测卵巢 IT 预后的指标。同时,还有研究结果指出,血清 AFP 还可作为早期卵巢 IT 复发、转移的监测指标^[26-27]。⑤而血清 CEA 和 NSE 在卵巢 IT 患者中的检出率并不高,关于其具体的检测意义有待进一步研究。

四、病理特点

卵巢 IT 的确诊取决于术后病理。卵巢 IT 一般为圆形或是多边形,肿瘤大小 4~20cm 不等。囊壁欠光滑,少数还可见毛发、牙齿等组织^[28]。肿瘤切面大多囊实相间,以实性成分为主,呈灰白、灰黄或是灰褐色,可伴有不同程度的坏死、钙化等。通常情况下,病理取材多选择在灰白色或是灰色质软区域,因为此处多含有未成熟的神经组织。大部分的卵巢 IT 组织多中最常见的为原始的神经上皮组织。卵巢 IT 的恶性程度与其病理组织学分级有关,卵巢 IT 病理组织学分级越高,预后越差^[14]。目前,临床上广泛应用的是 Norris 等^[29]人提出的分级标准,将卵巢 IT 组织学分为以下 3 级。I 级是指在低倍显微镜下观察,每张切片中含有的未成熟神经上皮组织不超过 1 个低倍视野 ($\times 40$),称为未成熟畸胎瘤 G1 级分化;II 级是指在肿瘤组织中含有中等量的未成熟神经上皮,即指在任意一张肿瘤切片中,未成熟神经上皮组织在低倍镜视野下为 1~3 个 ($\times 40$),为 G2 级分化;III 级则是指未成熟神经上皮含量较多,在低倍镜视野下每张切片中的未成熟神经上皮组织超过 3 个 ($\times 40$),称为 G3 级分化。

五、免疫组织化学

当卵巢 IT 的形态学诊断面临一定的困难时,此时还可借助免疫组化染色进一步明确诊断。在卵巢 IT 中,神经性上皮 vimentin、NSE、NeuN、MAP-2、S-100、GFAP、NF、Syn 等均可有不同程度的阳性表达。常用于卵巢 IT 的免疫组化染色的抗体有 vimentin、NSE、NeuN、MAP-2、S-100、GFAP、NF、Syn, 他们的阳性率分别是 100%、87.0%、76.1%、54.3%、84.8%、65.2%、89.1%、80.4%。^[30]其中, NSE 是一组烯醇化酶同工酶, 免疫组化研究显示, 未成熟畸胎瘤中 NSE 染色可提示神经组织的存在, 对卵巢未成熟性畸胎瘤的诊断具有一定的价值。Kawata^[31]等通过对 8 例卵巢未成熟畸胎瘤进行研究分析显示, NSE 的阳性率为 50%。甲胎蛋白 (AFP) 主要用于卵巢 IT 肿瘤中混有卵黄囊瘤成分的表达。因此, 在卵巢 IT 的形态学诊断变得困难时, 可进一步通过免疫组化染色明确诊断。

六、影像学特点

畸胎瘤在超声检查下主要分为 3 种类型, 囊实混合型、以实性为主型和以囊性为主型。由于肿瘤组织中所含有的囊实性成分的不同, 因此 CDFI 的血流信号也不同。对于囊实混合型和以实性为主型的畸胎瘤来讲, 在肿瘤组织的超声回声内可见丰富的血流信号, 动脉血流频谱常为 RI: 0.37~0.72, PI<1^[32]。有文献报道^[33]称, 卵巢 IT 在超声检查下多为“破絮状”或是粗“网格状”回声。大多数卵巢 IT 以实性为主, 呈“破絮状”回声, 临床上多数的卵巢 IT 以此种多见。孙怀玉等^[34]研究结果显示, 晚期卵巢 IT 的超声影像学特点主要为盆腔、腹腔内无回声内见密集点状回声。对于腹水合并者, 典型的图像特征为肠袢呈轮辐状自中心向周围分布, 大网膜增厚, 大网膜上可见结节样回声。另外, 有研究显示, 超声上实性肿物部分所占的比例与肿瘤的组织病理学分级直接相关, 超声图像实性部分越多, 肿瘤的血流越丰富, 提示未成熟组织越多^[35]。但目前关于卵巢 IT 的超声图像特征与卵巢 IT 的组织病理学分级相关的研究报道较少, 上述研究结论有待证实。同时, 有学者认为, 超声对于卵巢 IT 检出的特异性低, 超声检查的结果多与检查医师的技术和经验相关, 在疾病诊断的特异性方面要低于 CT 和 MR 检查^[36]。卵巢 IT 在 CT 影像学上可呈现出实性肿物的钙化、出血等, 肿物囊壁边界欠清, 有时还可见肿瘤破裂、肿瘤的透壁性生长等征象。CT 对于肿瘤内的脂肪结构和钙化观察较为直观, 特异度较高, 这点要优于 MR^[37]。而 Hiroshi Takagi 等^[38]人研究认为, MR 成像中的脂肪抑制恰好在卵巢 IT 的鉴别诊断中能够发挥着很好的作用, 可将其作为进行术前评估的一项指标。

七、手术治疗

卵巢 IT 预后一般较好, 即使日后出现复发, 也可见未成熟的畸胎瘤组织向成熟型畸胎瘤的转化, 这一特征称为卵巢 IT 恶性程度的逆转。最近有研究显示,

对于不同级别的儿童以及青少年卵巢 IT，绝大多数单纯通过手术切除即可达到治愈目的，术后可不化疗^[39]。由于卵巢 IT 多单侧发生，对于有生育要求者，临床上多行患侧附件切除术，保留卵巢 IT 患者的子宫、健侧卵巢^[40,41]。大多数研究认为，卵巢 IT 预后与保留生育功能与否无关，手术-病理分期和术后肿瘤残余是影响卵巢 IT 患者的预后因素。王世宣等^[42]通过对 43 例卵巢 IT 患者进行临床回顾分析，接受保留生育功能手术 25 例，根治术 18 例，保留生育功能手术的患者 5 年生存率高于后者，但差异不具有统计学意义。Cushing^[39]等认为满意的减瘤术与卵巢 IT 的预后有关，而是否保留生育功能与其无关。

目前，临床上对于肿瘤单纯的局限于卵巢的未成熟性畸胎瘤患者，术中能否只行患侧卵巢肿瘤的剥除存有争议。Alwazzan 等^[2]和 Sigismondi 等^[43]人分别报道了 1 例术中单纯行肿瘤剥除术的 I 期卵巢 IT，2 例患者术后均未出现复发或转移。Vicus 等^[11]通过对 7 例单纯行卵巢肿瘤剥除术患者的研究随访发现，1 例（FIGO Ia 期 G1 级）患者距手术 3 月出现复发，并且在二次手术见未成熟畸胎瘤组织向成熟型畸胎瘤的转化，至研究随访结束患者存活，其余患者术后均未出现复发、转移或死亡。Beiner 等^[44]通过对 8 例由于术中冰冻病理检查结果误诊为成熟性卵巢畸胎瘤，术中仅行了卵巢肿瘤剥除术的卵巢 IT 患者进行为期 4.7 年的随访结果显示，其中 5 例患者，分别为 I 期、G1 级 1 例，I 期、G2/G3 级和 4 例，经单纯肿瘤剥除术联合术后化疗患者，无复发。李晓燕和潘凌亚^[45]通过对初次手术行卵巢肿瘤剥除术的 21 例卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者的临床回顾研究，21 例卵巢恶性生殖细胞肿瘤中，卵巢 IT 患者 15 例，其中，G1 级 9 例，G1-G2 级 3 例，G2 级 3 例，拒绝术后化疗者 3 例，分别为 G1 级 2 例，G1-G2 级 1 例，其余患者均接受化疗，中位随访时间 52 个月，无复发。与此同时，也有相关研究结果指出，单纯接受卵巢肿瘤剥除术的卵巢 IT 患者，预后较差。Zhang 等^[46]人通过对卵巢恶性生殖细胞肿瘤的研究结果显示，单侧附件切除术患者的复发率要低于卵巢肿瘤剥除术患者。国内一项对于保留生育功能手术治疗的 105 例卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者的多中心临床研究结果指出，接受卵巢肿瘤剥除术患者复发率高，预后较差^[47]。

综上，目前关于单纯卵巢肿瘤剥除术在卵巢 IT 患者中应用的相关研究较少，对于该种手术方式的安全性以及可行性仍待大样本、多中心、系统性的研究结果证实。

八、化学治疗

最早的化疗方案是 20 世纪 70 年代的 VAC(长春新碱、放线菌素、环磷酰胺)方案，该化疗方案对 I 期卵巢 IT 患者的疗效较好，对于晚期患者的疗效不够理想^[48]。20 世纪 80 年代末，Williams 等^[49]报道了以顺铂为基础的 PVB（顺铂、长

春新碱、博来霉素)联合化疗方案的应用,使得晚期以及复发性卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者的2年生存率高达71%。目前,国内外公认BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)方案为卵巢恶性生殖细胞肿瘤的首选。另外,有研究报道显示^[50],紫杉醇联合吉西他滨的联合化疗方案对复发性卵巢IT的患者的治疗作用也已被证实。2018年NCCN指南指出,对于FIGO I期、G1级未成熟性畸胎瘤患者,术后无需化疗,密切随访即可,其余卵巢IT患者,术后均需接受3-4疗程化疗。有研究指出,对于临床分期比较明确、初次手术做到满意减瘤术者,术后规范性的3疗程的BEP方案化疗,能够有效预防卵巢IT的复发^[11]。而对于不满意减瘤术者,通常建议术后至少予以4疗程的BEP方案化疗^[51,52]。另外,需要强调的是术后及时、足量、规范的化疗。有研究指出^[53],距初次手术开始化疗的时间在卵巢IT患者的治疗中发挥着至关重要的作用。研究认为,在癌灶的血管生成之前,癌灶通常约为2mm时多处于不稳定的状态,化疗疗效较好。因此,一般于术后7天内即要开始化疗,可降低肿瘤的复发和转移,改善预后。

九、复发性卵巢IT的治疗

卵巢IT对化疗较敏感,对铂敏感的复发性卵巢IT患者预后较好。对于铂耐药者,该类患者在化疗时的选择相对局限,VAC化疗方案可作为选择之一。其他的一些潜在化疗作用的药物还包括紫杉醇、吉西他滨、奥沙利铂等^[54,55]。研究显示,卵巢IT的复发多发生于距治疗完成后的4个月左右^[52]。有研究指出,复发性肿瘤病灶的病理学分级与距第一次手术时间的长短相关^[56,57]。当肿瘤出现复发距初次手术时间间隔1年及以上,可见未成熟组分向成熟性畸胎瘤的转化^[58]。因此,对于复发性卵巢IT患者,临床上仍多主张以积极的手术治疗为主,可通过再次手术来进一步明确复发肿瘤病灶的分化程度,若发现复发的癌灶向良性成熟性组织的转化,手术时可完全切除复发癌组织,且由于成熟性畸胎瘤组织对化疗不是十分敏感,术后可不进行化疗,预后通常较好。若是复发癌组织仍然是未成熟组织或是尚未完成像成熟性畸胎瘤的转化,术后则需相应的辅助化疗,改善患者的预后^[59]。

目前,关于卵巢IT发生恶性逆转的机制尚不清楚,可能与以下几种因素相关:①细胞遗传学。一般认为,畸胎瘤的形成和开始减数分裂前细胞的第一次减数分裂失败相关,染色体异常的概率大于60%。虽然卵巢IT和卵巢良性畸胎瘤两者的组织病理学不相同,但两者在细胞遗传学上的核型是相同的,提示卵巢IT中复发病灶的组织成分可能来源于原发肿瘤中的未成熟组织。②卵巢IT初次术后,少许微小的肿瘤病灶遗留,术后化疗药物可对癌细胞起杀伤作用,但对良性、成熟的肿瘤细胞无显著的杀伤作用。由于肿瘤细胞的持续存在,成熟性畸胎瘤可能形成。③化疗因素。化疗药物可诱导或是由于治疗作用使未成熟的肿瘤组织向

成熟性细胞进行分化,但具体机制目前尚不清楚^[60]。④时间因素。由于初次手术后遗留成熟性组织发展成为良性畸胎瘤需要一定的时间,化疗药物对未成熟畸胎瘤组织像成熟性组织转化的诱导也需要时间。有研究指出,卵巢 IT 的复发距初次手术间隔 1 年及以上者,基本为成熟型^[61,62]。但是以上发生机制仍需要进一步的研究结果证实。

十、卵巢 IT 患者的妊娠结局

对于接受保留生育功能手术联合术后化疗患者,多数患者经治疗后均能恢复正常的月经,性腺功能也能得到很好的保留,妊娠结局良好^[63-66]。研究显示,术后化疗对患者卵巢功能的损伤是可恢复的,且无新生儿致畸作用^[65,67]。Park 等^[68]人通过对 40 例保留生育功能手术联合术后化疗的卵巢 IT 患者的妊娠率达 90.2%。Solheim 等^[69]人通过对保留生育功能手术联合术后化疗 39 例卵巢 IT 患者进行随访研究,结果显示,34 例成功妊娠,妊娠率为 87.2%。Alwazzan 等^[2]人通过对 12 例接受保留生育功能手术联合术后化疗的卵巢 IT 患者,进行随访研究,10 例成功妊娠,妊娠率为 83.3%。由此可以看出,对于保留生育功能手术治疗后的卵巢 IT 患者,大多数患者均能获得较为满意的妊娠结局。

综上所述,卵巢 IT 好发于年轻女性,肿瘤多单侧发生,发现时通常处于早期,对化疗敏感,预后较好。血清肿瘤标志物以及影像学检查有助于临床诊断,确诊需要依据术后病理。对于年轻、希望保留生育功能的卵巢 IT 患者,临床上多推荐行单侧附件切除术,关于卵巢肿瘤剥除术在卵巢 IT 患者临床应用中的安全性及可行性仍有待进一步的研究。对于复发性卵巢 IT 患者,由于卵巢 IT 具有恶性程度的逆转特征,临床上多主张积极采取手术治疗,再结合复发肿瘤的组织学分化,选择后续治疗方案,复发性卵巢 IT 患者的预后一般较好。另一方面,对于保留生育功能手术治疗的卵巢 IT 患者,多数患者均能获得较为满意的妊娠结局。

综述参考文献

- [1] Chen CH, Yang MJ, Cheng MH, et al. Fertility preservation with treatment of immature teratoma of the ovary [J]. J Chin Med Assoc, 2007, 70(5): 218-221.
- [2] Alwazzan AB, Popowich S, Dean E, et al. Pure immature teratoma of the ovary in adults: thirty-year experience of a single tertiary care center [J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(9): 1616-1622.
- [3] Zanetta G, Bonazzi C, Cantr M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1015-1020.
- [4] Weinberg LE, Lurain JR, Singh DK, et al. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(2): 285-289.
- [5] Bilimire DF. Malignant germ cell tumors in childhood [J]. Semin Pediatr Surg, 2006, 15(1): 30-36.
- [6] Mori Y, Nishii H, Takabe K, et al. Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary [J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(2): 338-341.
- [7] Dos Santos L, Mok E, Iasonos A, et al. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case series and review of the literature [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(2): 321-324.
- [8] Low JJ, Ilancheran A. Malignant ovarian germ-cell tumors [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(3): 347-355.
- [9] Peodhar KK, Suryawanshi P, Shah M, et al. Immature teratoma of the ovary: a clinicopathological study of 28 cases [J]. Indian Journal of Pathology Microbiology, 2011, 54(4): 730-736.
- [10] Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM, et al. Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(3): 625-636.
- [11] Vicus D, Beiner ME, Clarke B, et al. Ovarian immature teratoma: Treatment and outcome in a single institutional cohort [J]. Gynecol Oncol, 2011, 123(1): 50-53.
- [12] 陈晨, 李俊东, 黄鹤, et al. 肿瘤标记物检测对卵巢成熟、未成熟畸胎瘤的诊断价值 [J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, 27(1): 92-95.
- [13] Kawai M, Kano T, Kikkawa F, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Gynecol Oncol, 1992, 45(3): 248-253.
- [14] Li H, Hong W, Zhang R, et al. Retrospective analysis of 67 consecutive cases of

- pure ovarian immature teratoma [J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(10): 1496-1500.
- [15] Ustunyurt E, Emin U, Gungor T, et al. Tumor makers in mature cystic teratomas of the ovary [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(2): 145-147.
- [16] 董兵, 孔颖, 杨翀, et al. 血清 CEA、CA199 水平及其联合检测在术前诊断进展期胃癌腹膜转移中的意义 [J]. 浙江医学, 2010, 32(4): 477-478, 490.
- [17] Kawai M, Kano T, Kikkawa F, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Gynecol Oncol, 1992, 45(3): 248-253.
- [18] Dede M, Gungor S, Yenen MC, et al. CA199 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary [J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(1): 189-193.
- [19] 李福玉, 韦福康, 胡颖川, et al. 小儿卵巢畸胎瘤伴腹膜神经胶质增多症 3 例 [J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(4): 302.
- [20] Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. α -Fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Gynecol Oncol, 1990, 39(2): 160-166.
- [21] Hennes E, Zahn S, Lopes LF, et al. Molecular genetic analysis of bilateral ovarian germ cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2012, 224(6): 359-365.
- [22] 詹小兵. 未成熟型卵巢畸胎瘤的术前超声诊断分析 [J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(4): 27-28.
- [23] Khaleghnejad-Tabari A, Mirshemirani A, Rouzrokh M, et al. Pediatric germ cell tumors; a 10-year experience [J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(4): 441-444.
- [24] Pauniah SL, Tatti O, Lahdenne P, et al. Tumor markers AFP, CA125, and CA199 in the long-term follow-up of sacrococcygeal teratomas in infancy and childhood [J]. Tumor Biol, 2010, 31(4): 261-265.
- [25] Malogolowkin MH, Ortega JA, Kralio M, et al. Immature teratomas: identification of patients at risk for malignant recurrence [J]. Natl Cancer Inst, 1989, 81(11): 870-874.
- [26] 李水莲. 肿瘤标志物糖类抗原125、甲胎蛋白对卵巢未成熟畸胎瘤及成熟畸胎瘤的诊断价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 36-38.
- [27] 赵青冬, 付晓宇, 龚康子, et al. 卵巢未成熟畸胎瘤复发相关因素的分析 [J]. 中国临床医师杂志, 2016, 44(5): 80-82.
- [28] 郭霞, 祝珍, 成如兰. 卵巢畸胎瘤192例临床病理分析 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(21): 55-56.
- [29] Norris HJ, Zirkin HJ, Bensen WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases [J]. Cancer, 1976, 37(5): 2359-2372.

- [30] Kurman RG, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of tumors of Female Reproductive Organs [J]. Gynecol Oncol, 2014, 29(4): 57-62.
- [31] Kawata M, Sekiyo S, Hatakeyama R, et al. Neuron-specific enolase as a serum marker for immature teratoma and dysgerminoma [J]. Gynecol Oncol, 1989, 32(2): 191-197.
- [32] 郭翠霞, 汪龙霞, 王昀. 卵巢未成熟畸胎瘤超声表现与病理分级相关性研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 11(21): 9564-9567.
- [33] 鲁红. 妇科超声诊断与鉴别诊断 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 289-291.
- [34] 孙怀玉, 王凤云, 李明. 超声联合肿瘤标志物对卵巢未成熟畸胎瘤的诊断分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 8(23): 122-124.
- [35] Hedvig Hricak. Gynecology Top 100 Diagnoses [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 158.
- [36] 张清, 滕玉凤. 超声在卵巢畸胎瘤诊断及鉴别诊断中的价值 [J]. 中外医疗, 2008, 24(8): 125.
- [37] 张红丽, 徐亮, 许建铭, et al. 卵巢未成熟畸胎瘤的MRI征象及临床病理分析 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(4): 275-277.
- [38] Hiroshi Takagi, Satoshi Ichigo, Takayuki Muraset, et al. Early diagnosis of malignant-transformed ovarian mature cystic teratoma: Fat-suppressed MRI findings [J]. Gynecol Oncol, 2012, 23(2): 125-128.
- [39] Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature in children and adolescents: A report of the Pediatric Oncology Group and the Childrens Cancer Group [J]. Am J Clin Oncol, 1999, 81(2): 353-358.
- [40] Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM, et al. Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(3): 625-636.
- [41] Schwartz PE. Surgery of germ cell tumours of the ovary [J]. Forum (Genova), 2000, 10(4): 355-365.
- [42] 王世宣, 唐雄志, 王常玉, et al. 卵巢未成熟畸胎瘤43例综合治疗疗效分析 [J]. 华中科技大学学报, 2002, 31(1): 51-59.
- [43] Sigismondi C, Scollo P, Ferrandina G, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: A MITO-9 retrospective study [J]. Int Gynecol Cancer, 2015, 25(2): 203-207.
- [44] Beiner ME, Gotlieb WH, Korach Y, et al. Cystectomy for immature teratoma of

- the ovary [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(9): 381-384.
- [45] 李晓燕, 潘凌亚. 卵巢肿瘤剔除术用于恶性生殖细胞肿瘤的临床结局 [J]. *协和医学杂志*, 2011, 2(2): 143-146.
- [46] Zhang R, Sun YC, Zhang GY, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors and preservation of fertility [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(5): 489-492.
- [47] 刘倩, 丁西来, 杨佳欣, et al. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤手术方式及疗效的多中心临床研究 [J]. *中华妇产科学杂志*, 2013, 48(3): 188-192.
- [48] Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, et al. Treatment of malignant nondysgerm inomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, actionmycin-D, and cyclophosphamide [J]. *Cancer*, 1985, 56(12): 2756-2759.
- [49] Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al. Cisplatin, Vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors [J]. *Ann Intern Med*, 1989, 111(1): 22-26.
- [50] Hinion S, Catalano P, Eonhom LH, et al. Phase study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of casterm cooperative oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1859-1863.
- [51] 韦任姬, 李力. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术临床研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 4(1): 312-314.
- [52] 黄筱金, 翁兰英, 温文, et al. 18例卵巢恶性畸胎瘤临床病理分析 [J]. *江西医药*, 2005, 40(8): 479-480.
- [53] Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, et al. Immature teratoma of the ovary [J]. *Obstet Gynecol*, 1986, 68(5): 624-627.
- [54] 刘富元, 熊樱, 任玉峰, et al. 复发性卵巢未成熟畸胎瘤21例分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2008, 23(6): 650-652.
- [55] 宋英娜, 朱兰, 郎景和. 复发性卵巢成熟性畸胎瘤20例临床分析 [J]. *中国医学杂志*, 2007, 87(17): 1184-1186.
- [56] 邓斐, 陈小祥, 吴强. 65例卵巢恶性畸胎瘤的临床分析 [J]. *江苏医药*, 2007, 33(10): 1078.
- [57] 苏雅洁, 景竹春, 王作仁, et al. 卵巢肿瘤快速冰冻切片80例病理诊断分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(6): 69-71.
- [58] 周莉, 赵红琴. 卵巢恶性畸胎瘤临床分析 [J]. *温州医学院学报*, 2007, 37(5): 507-508.
- [59] Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10-year experience of 32 prospectively treated patients [J].

Obstet Gynecol, 1994, 84(4): 598-604.

[60] Panda A, Kandasamy D, Sh C, et al. Growing teratoma syndrome of ovary: avoiding a misdiagnosis of tumor recurrence [J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(1): 197-198.

[61] 林进汉. 卵巢未成熟畸胎瘤逆向成熟畸胎瘤转化1例报告 [A]. 浙江省医学会小儿外科分会. 第一届钱江国际小儿外科论坛暨2015年浙江省小儿外科学学术年会论文汇编 [C]. 浙江省医学会小儿外科分会, 2015: 2.

[62] 冯伟桦, 王琳. 卵巢未成熟畸胎瘤向成熟畸胎瘤转化1例 [J]. 中国临床新医学, 2012, 5(7): 639-641.

[63] 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.

[64] Tangir J, Zeltermann D, Ma W, et al. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary [J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(2): 251-257.

[65] Sagae S, Sasaki H, Nishioka Y, et al. Reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors [J]. Mol Cell Endocrinol, 2003, 202: 117-121.

[66] Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19): 2792-2797.

[67] Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignant in women [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005, 23(34): 43-47.

[68] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3): 418-422.

[69] Solheim O, Tropé CG, Rokkones E, et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the “cisplatin era” [J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 224-229.

致谢

三年研究生生活即将结束，在此毕业来临之际，想通过此文真心的对每位帮助过我的老师、家人、同学们致以真诚的感谢，感谢三年的研究生生涯中有过你们的帮助、支持和关心。

首先，要感谢我的导师刘国艳教授，感谢老师在临床上对我的耐心指导和严格要求。让自己能够在临床学习中丰富自己的知识，增长自己的实践能力，能够做到学习与实践的相结合。老师学识的渊博、认真负责的工作态度、严谨的工作作风、丰富的临床经验让人敬佩，使自己受益匪浅。能够成为刘老师的学生是很荣幸的一件事，谢谢老师的陪伴，让自己成长。

其次，要衷心感谢天津医科大学总医院妇产科各位医护老师们，在我临床规培期间给予自己的耐心教学和帮助，对自己学习和工作的指导与帮助，使自己能够较好的适应临床工作，熟悉临床工作，为自己将来的临床工作打下了基础。

另外，还要感谢孙越师姐、王林萍师姐、王娜师姐、张翔师兄以及刘洋师妹、郑双双师妹、万耘哲师妹们的帮助、支持与鼓励，让我们一起继续向前。还要感谢总医院病案室的老师们对自己临床病历资料收集的帮助。

同时，还要感谢家人们对自己的支持与鼓励，是自己的求学之路上最坚实的后盾。

最后，要衷心的感谢答辩委员会的各位老师、专家，能够在百忙之中抽取时间来听取答辩，感谢大家。

