

子宫中间型滋养细胞肿瘤的临床病理特征

路名芝

作者单位:330006 南昌市,江西省人民医院病理科

【摘要】 中间型滋养细胞(intermediate trophoblast, IT)因超微结构介于细胞滋养细胞与合体滋养细胞之间而得名,又称绒毛外细胞滋养细胞,包括细胞滋养细胞柱及细胞滋养细胞壳。IT 根据解剖部位不同分成绒毛性 IT、种植部位 IT、绒毛膜型 IT。绒毛性 IT 可衍化出绒毛膜癌,种植部位 IT 可发生超常胎盘部位反应和胎盘部位滋养细胞肿瘤,绒毛膜型 IT 可发展成胎盘部位结节和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT),2003 年 WHO 将胎盘部位滋养细胞肿瘤和 ETT 统称为中间型滋养细胞肿瘤。本文就中间型滋养细胞肿瘤的诊断、鉴别诊断及其预后作一综述。

【关键词】 中间型滋养细胞;中间型滋养细胞肿瘤;胎盘部位滋养细胞肿瘤;上皮样滋养细胞肿瘤
doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.014

中间型滋养细胞(intermediate trophoblast, IT)因超微结构介于细胞滋养细胞与合体滋养细胞之间而得名,又称绒毛外细胞滋养细胞,包括细胞滋养细胞柱及细胞滋养细胞壳。妊娠早期三级绒毛的尖端除外层有一菲薄且不连续的合体滋养细胞覆盖外,主要是细胞滋养细胞,构成细胞滋养细胞柱。细胞滋养细胞柱不会发育成绒毛干或绒毛,在妊娠第 13 天或第 14 天,绒毛干周围的细胞滋养细胞柱突破合体细胞向两侧扩展,形成蘑菇状的柱顶,邻近者彼此融合形成细胞滋养细胞壳。中间型滋养细胞根据解剖部位不同分成绒毛性 IT、种植部位 IT、绒毛膜型 IT。绒毛性 IT 可衍化出绒毛膜癌,种植部位 IT 可发生超常胎盘部位反应和胎盘部位滋养细胞肿瘤,绒毛膜型 IT 可发展成胎盘部位结节和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)^[1,2]。2003 年,世界卫生组织将胎盘部位滋养细胞肿瘤和 ETT 统称为中间型滋养细胞肿瘤。

1 子宫中间型滋养细胞肿瘤诊断

1.1 胎盘部位滋养细胞肿瘤临床特征及病理诊断 1976 年 Kurman 等^[3]首次描述 12 例子宫滋养细胞假瘤,认为其是一种“合体细胞型子宫内膜炎”的过度形式,病理检查类似恶性肿瘤的良性疾病。1981 年 Scully 等^[4]对其再评价后提出该疾病有恶性潜能,更名为胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)。

PSTT 是来源于绒毛外种植部位中间型滋养细胞的肿瘤,常见于生育期妇女,发病年龄 19~53 岁,偶见于绝经后。多数发生于足月产、流产或葡萄胎后数月或数年内,偶尔合并活

胎妊娠。病灶多位于子宫体部,偶见于宫颈^[5]。临床表现为闭经或阴道不规则出血,可合并肾病综合征,表现为蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿等,其症状在子宫切除后自然好转。血清人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)水平正常或轻中度升高。低水平血 β -HCG 同时阴式彩超示大的囊性病变,尤其当直径 > 3 cm 且有显著的低阻血流时, PSTT 的可能性极大。MRI 能显示超声未发现的细小病变,可用于肿瘤精确定位和明确浸润范围。

PSTT 巨检呈息肉状、结节状或弥漫浸润子宫壁,镜下肿瘤细胞呈片状、条索状或单个散在浸润平滑肌,将平滑肌束冲散或切断,但无坏死。肿瘤细胞浸润血管壁,整个血管壁甚至内皮细胞均可被代替,但血管轮廓仍保持完整,无明显出血。肿瘤细胞多为形态较一致的单核滋养细胞,细胞偏大,圆形、卵圆形或多角形,少数呈梭形。可见少量双核或多核滋养细胞。胞质淡染或嗜双色性,胞核深染而有异型性,核分裂相一般 < 2 个/10 HPF。免疫组化染色主要表现为人胎盘催乳素(human placental lactogen, HPL)阳性, HCG 阴性或弱阳性,但也有少数病例 HCG 呈中度阳性。

1.2 ETT 临床特征及病理诊断 ETT 最初被称为不典型绒毛膜癌、鳞状上皮细胞癌和 PSTT, 1998 年 Shih 等^[6]首次描述了 14 例独特而罕见的妊娠性滋养细胞肿瘤临床病理学和免疫组化特征并命名为 ETT。

ETT 是来源于绒毛外绒毛膜中间型滋养细胞的肿瘤,常见于生育期妇女,少见于绝经后。肿瘤发生前患者可有足月产、流产或葡萄胎,间隔时间数年不等。子宫 ETT 病灶多位于

子宫体、子宫下段或宫颈管,子宫外 ETT 病灶可见于肺、阔韧带、输卵管、阴道、小肠等。部分子宫外 ETT 患者子宫没有可证实的滋养细胞病灶,其机制尚不明了。临床表现主要为异常阴道出血。血清 β -HCG 水平类似 PSTT 可轻中度升高,偶尔类似绒癌显著升高。

ETT 巨检多呈孤立的膨胀性结节,侵入子宫体肌层或子宫下段,并可突入宫腔。切面为实性或囊实性,浅或深棕色,常有不等量的出血和坏死。镜下肿瘤境界清楚,但周围组织中可有灶性肿瘤细胞浸润。肿瘤组织呈巢状、条索状和团块状,其内或周围可见红染的纤维性玻璃样物质及坏死碎屑,当这些物质出现于瘤巢中心时酷似角蛋白。坏死区内可有灶性钙化,坏死区周围常绕以存活的瘤细胞岛,形成地图样外观。瘤巢中央可见小血管,血管壁可有纤维样物质沉积。局灶区类似胎盘部位滋养细胞肿瘤,偶见绒癌样区域。肿瘤细胞主要为形态较单一的单核滋养细胞,较细胞滋养细胞大,但小于种植部位 IT,细胞境界清楚,胞质嗜酸性或透明,胞核较圆,染色质细,核仁明显,核分裂相多少不一(平均 2 个/10 HPF),偶见胞体较大的双核或多核滋养细胞。位于宫颈的肿瘤可向表面生长取代宫颈内膜上皮,类似间变的鳞状上皮,易误诊为宫颈鳞状细胞癌。

ETT 免疫组化染色细胞角蛋白(cytokeratin,CK)、细胞上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)、E-cadherin 及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)呈阳性表达,滋养细胞标记物 HPL、HCG、黑色素-细胞黏附分子(melanin-cell adhesion molecules,Mel-CAM)局灶阳性,HLA-G 呈强阳性表达,且研究表明 HLA-G 仅在中间型滋养细胞中表达,可作为中间型滋养细胞标志物。Ki-67 阳性指数范围为 10%~25%。

2 子宫中间型滋养细胞肿瘤鉴别诊断

2.1 子宫 PSTT 常见的鉴别诊断

2.1.1 PSTT 与超常胎盘部位反应(exaggerated placental site, EPS) EPS 属于中间型滋养细胞疾病,是指 IT 在胎盘部位大量浸润并侵入子宫肌层,是正常胎盘床反应程度的加剧,多见于葡萄胎后。EPS 保持原有胎盘床特点,组织学表现多样化;EPS 的中间型滋养细胞多呈条索状分布,一般无核分裂相,细胞无或轻度异型;在肌层中浸润范围小;距前次妊娠时间短。而 PSTT 组织学表现相对单一;细胞密集多呈团块状分布,常见核分裂相,细胞多有异型性;浸润范围大,多在肌层形成结节状团块,彩超、CT 等检查可供参考;距前次妊娠时间长。诊断困难时随访观察更为重要,EPS 病变范围小且局限,一次刮宫常可去除病灶,若 β -HCG 下降、月经恢复、彩超示子宫正常可考虑为 EPS,反之则可考虑 PSTT。EPS 可能是 PSTT 的前期阶段,继续发展可能导致 PSTT,是由良性疾病演变为肿瘤的过程^[7]。

2.1.2 PSTT 与绒毛膜癌 绒毛膜癌由细胞滋养细胞和合体滋养细胞两种细胞组成,无绒毛,癌组织浸润并破坏血管壁造成广泛出血坏死,偶尔肿瘤中细胞滋养细胞十分显著而合体滋养细胞较少,应注意与由单一的中间型滋养细胞构成的 PSTT 鉴别。PSTT 也无绒毛,但出血坏死不明显,血管轮廓仍然保存。绒毛膜癌血清 β -HCG 水平升高显著,PSTT 一般正常或仅轻度升高。绒毛膜癌 β -HCG 免疫组化染色强阳性,PSTT 为阴性或弱阳性;绒毛膜癌 HPL 一般阴性,PSTT 常为中-强阳性。

2.1.3 PSTT 与 ETT 上皮样滋养细胞肿瘤与子宫肌层界限清楚,多呈膨胀式生长,周围由大片嗜酸性纤维索样物质包围,广泛坏死呈地图样,血管壁浸润少见,HPL、Mel-CAM 呈局灶阳性。胎盘部位滋养细胞肿瘤细胞较 ETT 大,弥漫浸润子宫平滑肌束,多见血管壁浸润,血管壁平滑肌被玻璃样物质取代,HPL、Mel-CAM 呈弥漫阳性。

2.2 ETT 常见的鉴别诊断

2.2.1 ETT 与胎盘部位结节 胎盘部位结节是来源于绒毛膜 IT 的良性滋养细胞病变,病变微小,边界清楚,不形成明显肿块,镜下观察病灶为结节状,常伴广泛玻璃样变。与 ETT 相比细胞较少,异型性小,常呈退行性改变,核分裂象少或无,无坏死,Ki-67 阳性指数(<10%)明显低于 ETT(>10%)。二者 HPL 局灶阳性及 α -抑制素阳性的染色模式类似。

2.2.2 ETT 与绒毛膜癌 绒毛膜癌由细胞滋养细胞和合体滋养细胞两型细胞组成,无间质和血管,有明显出血,肿瘤细胞弥漫片状出现于血湖中,核分裂相较多(>10 个/HPF)。而 ETT 只由绒毛膜 IT 构成,形态较单一,没有明显出血,核分裂相少。绒毛膜癌患者血 β -HCG 水平显著高于 ETT 患者, β -hCG 阳性细胞数量明显多于 ETT,同时 β -HCG 免疫组化染色表现为 β -HCG 阴性的细胞滋养细胞和 IT 与 β -HCG 阳性的合体滋养细胞交替,而 ETT 中 β -HCG 阳性细胞呈一个单核滋养细胞或一小簇细胞随机分布。

2.2.3 ETT 与宫颈鳞状细胞癌 ETT 倾向于生长在子宫下段和宫颈并取代宫颈上皮,而且两者的瘤细胞巢形态相似,CK 均为强阳性,鉴别可能十分困难。CK18 和 α -抑制素有助于鉴别。几乎所有 ETT 的大多数肿瘤细胞都为 CK18 和 α -抑制素阳性,而宫颈鳞状细胞癌中为阴性,但其 Ki-67 标记指数很高(>50%)。

2.2.4 ETT 与上皮样平滑肌肿瘤 上皮样平滑肌肿瘤一般除上皮样区域外,还有典型的平滑肌细胞组成的区域。另外上皮样平滑肌肿瘤中肌间线蛋白、平滑肌肌动蛋白常呈阳性,而 CK18 和 α -抑制素则为阴性。

2.3 子宫外中间型滋养细胞肿瘤 胎盘部位滋养细胞肿瘤与 ETT 两者均能出现远处转移,有时可无明确的子宫原发病灶,在鉴别诊断时需与转移部位常见肿瘤进行鉴别,血清 β -

HCG 低水平升高有提示作用,另免疫组化标记 HSD3B1 可能提示中间型滋养细胞肿瘤^[8]。另外转移部位不能区分胎盘部位滋养细胞肿瘤与 ETT 时可诊断为中间型滋养细胞肿瘤。2007 年杨海涛等^[9]报道一例发生于有正常妊娠史的 31 岁女性患者大网膜肿瘤,从发病年龄、生育史及免疫组织化学特点(CK、CK18 及 HPL 弥漫阳性,HCG 局灶阳性)等支持 PSTT 诊断,但该例肿瘤细胞周围及间质内大量红染纤维素样物沉积,部分瘤细胞巢周围见淋巴细胞浸润,无明显坏死区域,与 PSTT 形态学表现有所不符。另外该例发病年龄、组织学形态尤其是肿瘤细胞周围及间质内大量红染纤维素样物沉积与 ETT 符合,但免疫标记 HPL 弥漫阳性, α -抑制素、P63、E-cadherin 及 EGFR 阴性与报道不符。经疑难病例讨论,该例诊断为大网膜中间型滋养细胞肿瘤,患者大网膜病灶切除术后半年死亡。子宫外原发中间型滋养细胞肿瘤更为罕见,患者一般无前次妊娠事件。2012 年张云香等^[10]报道了一例原发性松果体区中间型滋养细胞肿瘤,相对一致的单核细胞,未见合体滋养细胞,肿瘤细胞间可见纤维素样物沉积,核分裂相罕见,EGFR 和 E-cadherin 表达强阳性支持 ETT 诊断;核异型性明显且出现围绕并浸润血管壁现象,HPL 表达强阳性,不表达 P63,极弱表达 β -HCG 又支持胎盘部位滋养细胞肿瘤诊断,其兼具两者的部分特点,无法准确归入哪一类。

3 子宫中间型滋养细胞肿瘤治疗与预后

3.1 子宫中间型滋养细胞肿瘤治疗 子宫 PSTT 与 ETT 生物学行为类似,临床治疗方式均以手术治疗为主,辅以联合化疗、介入治疗等综合治疗。经诊断性刮宫确诊后应行手术治疗,年轻患者可酌情保留双侧附件。患者年龄 <35 岁、有要求保留生育功能的强烈愿望、病变局限于子宫、病理大体类型为非弥漫浸润型(尤其是突向宫腔的息肉型)、不存在子宫多发病灶、不良预后因素之和 <3 个、对化疗敏感或经反复刮宫血清 β -HCG 降至正常范围以下,且能密切随访者可试行保留生育功能治疗^[11],包括诊刮术、开腹或宫腔镜子宫病灶切除术及子宫重建术,辅以联合化疗。其他患者一般行全子宫切除术+联合化疗,常用的化疗方案有:长春新碱+氟尿苷+更生霉素+依托泊苷(FAVE);甲氨蝶呤+依托泊苷+更生霉素/长春新碱+异环磷酰胺(EMA-CO);甲氨蝶呤+依托泊苷+更生霉素/依托泊苷+顺铂(EMA-EP)。有不良预后者应尽早给予多手段综合治疗,手术范围应考虑行肿瘤细胞减灭术,并给予多药联合以及多途径化疗方案,对有残留病灶者应尽早切除防止复发。术后密切随访血清 β -HCG 水平,定期盆腔影像学检查,复发后及时治疗。

3.2 子宫中间型滋养细胞肿瘤预后 PSTT 局限于子宫(I 期)占 27.3%~44.0%,发生盆腔内转移者(II 期)占 9.1%~24.0%,盆腔外转移最多的部位是肺(III 期),占 29.0%~54.5%,盆腔以外其他部位转移(IV 期)的有头皮腱膜及颅骨、

脑、甲状腺、腮腺、肝、脾、胰腺、肾、肾上腺、骨髓等部位^[12]。van Trommel 等^[13]分析了 16 例 PSTT 临床特征与预后,只有 1 例复发,无死亡病例。PSTT 不良预后因素主要有:末次妊娠距离发病时间 >2 年、年龄 >35 岁、子宫深肌层浸润($>2/3$)、FIGO 分期为 III 期或 IV 期^[14]、血清 β -HCG 值 >1000 mU/mL、高级别肿瘤特征(核分裂象 ≥ 5 个/10 HPF,胞质透明,深肌层浸润,大片凝固性坏死)。ETT 罕见,相关的预后分析较少。彩超或 MRI 提示多个不规则低回声,回声强弱不均,或肌层回声弥漫不均可能为子宫多发病灶,如子宫增大明显,应警惕不良预后。沈晓燕等^[15]分析了 9 例 ETT 临床病理特征及预后,转移率为 77.8%,所有患者均给予手术联合化疗的综合治疗后复发率为 33.3%,病死率为 33.3%。7 例不良预后者均存在子宫多发病灶,侵及子宫全层,累及浆膜,伴大片坏死,6 例子宫增大 \geq 如孕 8 w,2 例为低分化。

中间型滋养细胞肿瘤是比较少见的滋养细胞肿瘤,对其临床病理特征、生物学行为及其预后还需要积累更多的资料进行观察评估。

4 参考文献

- Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesion. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer Verlag, 2002, 22: 1193-1247.
- Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. Int J Gynecol Pathol, 2001, 20: 31-47.
- Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor. Cancer. 1976, 38: 1214-1226.
- Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudo tumour: a reappraisal. Am J Surg Pathol, 1981, 5: 75-76.
- Zwischenberger BA, Boren T. Placental site trophoblastic tumor presenting as a friable cervical mass. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31: 570-572.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am J Surg Pathol, 1998, 22: 1393-1403.
- 陈晓端,石一复,谢幸,等.超常胎盘部位反应的病理学与临床特点.中华妇产科杂志,1998,33: 352-354.
- Chou YY, Jeng YM, Mao TL. HSD3B1 is a specific trophoblast-associated marker not expressed in a wide spectrum of tumors. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23: 343-347.
- 杨海涛,杨郁敏,廖松林,等.大网膜中间型滋养细胞肿瘤.中华病理学杂志,2007,36: 277-278.
- 张云香,钟定荣,胡明明,等.松果体区中间型滋养细胞肿瘤临床病理学特征.中国现代神经疾病杂志, (下接第 141 页)

病风险呈负相关。

本文研究对受试者的一般资料比较结果显示,不同程度蛋白尿患者病程与蛋白尿之间有一定关系,蛋白尿水平随着病程的延长而增加,差异有统计学意义($P < 0.01$);不同蛋白尿水平患者的收缩压、Alb/Cr、FBG、HbA1c、TCH、TG、LDL、UA 和血 Cr 较对照组均显著升高,而 HDL 和 eGFR 水平显著降低(P 均 < 0.01);说明血压、血糖、Alb/Cr、TCH、LDL、TG、UA 升高及 HDL 降低与糖尿病肾损伤的发生有一定关系。

本文研究结果表明,糖尿病患者血清 25-(OH)D 随着蛋白尿的增加而降低,微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者血清 25-(OH)D 较正常蛋白尿组和对照组明显降低($P < 0.05$),而正常蛋白尿组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 25-(OH)D 与尿 Alb/Cr、血 Cr 和 UA 均呈负相关,而与 eGFR 呈正相关(P 均 < 0.05)。25-(OH)D 水平降低与肾损伤密切相关, DN 危险因素多元线性回归分析显示, DN 与 25-(OH)D 呈独立相关 ($\beta = -0.39, P < 0.01$),是 DN 独立危险因素,证实 25-(OH)D 在 DN 发生与发展过程中可能发挥一定作用,25-(OH)D 缺乏参与了 DN 病程。另外,当肾功能受损时,肾小管重吸收功能下降,维生素 D 重吸收减少,从尿液排泄增多,维生素 D 含量下降。因此推测维生素 D 减少后,通过下调肾素-血管紧张素系统、抑炎作用减弱等机制促进 DN 的发展,而肾功能受损又加剧了维生素 D 减少,形成恶性循环可能是糖尿病患者 β 细胞功能减退及 DN 发生发展的因素之一^[8,9]。

相关性分析结果表明,血清 25-(OH)D 与 FPG、HbA1c 无相关性,说明 DN 患者血清 25-(OH)D 降低与体内血糖控制水平无关。

综上所述,糖尿病患者普遍存在血清 25-(OH)

D 水平低下,合并肾脏损伤的患者其水平下降更加明显。血清 25-(OH)D 水平的显著降低与 DN 的发生密切相关,且是一个独立的危险因素,临床在控制血糖治疗的同时应补充维生素 D,对早期干预 DN 的发生发展具有重要意义。

4 参考文献

- 1 Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*, 2005, 26: 662-687.
- 2 赵亚楠,李时乐,韦美玉,等.血清 25 羟基维生素 D 与急性冠状动脉综合征关系的临床研究. *中华临床医师杂志*, 2013, 4: 1522-1525.
- 3 Gonzalez-Molero I, Rojo-Martinez G, Morcillo S, et al. Vitamin D and incidence of diabetes: A prospective cohort study. *Clin Nutr*, 2012, 31: 571-573.
- 4 El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*, 2008, 205: 2409-2417.
- 5 Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, et al. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51: 232-247.
- 6 Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1523-1528.
- 7 Renazaho AM, Nowson C, Kaur A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease among African migrant and refugee adults in Melbourne: a pilot study. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2011, 20: 397-403.
- 8 Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40: 419-426.
- 9 Munisamy S, Kamaliah MD, Suhaidarwanib AH, et al. Impaired microvascular endothelial function in vitamin D-deficient diabetic nephropathy patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14: 466-471.

(收稿日期:2014-07-21)

(本文编辑:李霖)

(上接第 184 页)

- 2012, 12: 458-464.
- 11 沈晓燕,向阳,郭丽娜,等.中间型滋养细胞肿瘤保留生育功能的治疗. *协和医学杂志*, 2010, 1: 82-86.
 - 12 王昀,孙璐,刘爱军.转移性胎盘部位滋养细胞肿瘤临床病理观察. *诊断病理学杂志*, 2012, 19: 42-45.
 - 13 van Trommel NE, Lok CA, Bulten H, et al. Long-term outcome of placental site trophoblastic tumor in The Netherlands. *J Reprod Med*,

2013, 58: 224-228.

- 14 Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*, 2013, 129: 58-62.
- 15 沈晓燕,向阳,郭丽娜,等.上皮样滋养细胞肿瘤临床病理特点及预后分析. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27: 374-376.

(收稿日期:2014-04-04)

(本文编辑:陈淑莲)