

编辑部按:疾病诊断有难易,随医学的发展,科学的进步,医学的分科越来越细,同时出现了部分专科医生知识面狭窄、经验不足等弊端。即使有全科医生,但因临床诊治的对象病情不一,单一的专科不可能解决患者的所有问题,所以会诊有益于疑难患者得到及时正确的诊治。会诊最初的形式是应邀去医院科室的患者床边,后逐渐出现通过书信、电传(fax)方式,现代更可借助手机、网络进行远程直视交流会诊等。大会诊、急会诊、专科会诊、多学科会诊(MDT)等不同形式因具体情况而定,能解决许多问题,对促进患者康复、帮助提升基层和边远地区医疗水平等十分有益。会诊单位应提供病史、辅助检查结果、诊治过程等较为完整的资料,提出明确的会诊目的,邀请专业应对口等。对受会诊者是业务水平、知识储备、临床思维、综合分析、正反经验等在短时间内的一次考核,为解决邀请单位和患者问题,会诊主持者应综合分析多方意见,最后决策,帮助组织实施。多学科会诊(MDT)是现今临床上被广泛应用的会诊形式之一。本例是通过外院医生携带病例资料到上级会诊时的讲解,分析有关内容整理而成的报告,以飨读者。

论著与临床研究

中间型滋养细胞肿瘤会诊分析

李娟清¹, 杨建华², 石一复^{1*}

作者单位:1. 310006 浙江 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院妇科;2. 310016 浙江 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院妇产科

作者简介:李娟清,博士,主任医师,擅长妇科常见病和罕见病的诊治,曾参编《小儿与青少年妇科学》《实用老年妇科学》《实用妇产科诊断和治疗技术》等17部妇产科专著,其中7部为副主编,发表论文60余篇,其中SCI 10篇。现担任《中国计划生育和妇产科》编委、中国老年学和老年医学学会妇科分会委员、浙江省妇幼保健协会第一届妇科ERAS专业委员会副主任委员等。杨建华,博士,主任医师,硕士生导师,现任《中国计划生育和妇产科杂志》《实用肿瘤学杂志》《机器人外科学杂志》编委、中国医药教育协会妇科肿瘤专业委员会常委,浙江省医学会妇科肿瘤学会常委,浙江省医学会妇产科分会委员等。石一复,教授,主任医师,博士生导师,国务院政府特殊津贴专家,先后培养博士和硕士研究生75名,获国家科技三等奖、部级、省级、厅级科技成果奖40余项,发表论文1000余篇,出版部编教材专业参考书(主编或参编)78部。

* 通信作者, E-mail: shiyifu1229@163.com

【关键词】妊娠滋养细胞肿瘤;滋养层瘤;会诊分析

【中图分类号】R 737.33

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)04-110-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.04.21

1 病例摘要

患者34岁,第二胎自然分娩后半年月经恢复正常。现产后14个月,近2月出现少量不规则阴道流血,无其他不适。产后工具避孕。初潮、平时月经无异常。27岁结婚,2-0-0-2。平时体健,无慢性病史和特殊家族史。

患者于外院妇科检查见有少量阴道月经样血液,阴道和宫颈未见紫蓝色病灶,子宫和双附件双合诊无异常发现;血清 β -hCG 93.4 mIU/mL;首次超声检查:子宫略大,子宫腔内膜不规则、中上段有息肉样改变,与子宫后壁近相连肌层有一约1.5 cm × 1.0 cm × 1.2 cm大小的低回声区,边界欠清,可见少许血流。初步诊断:子宫内息肉,阴道流血待查。3 d后该院复查血清 β -hCG 110.8 mIU/mL,同时超声外聘专家复查子宫超声,所见基本相似,但子宫后壁近相连肌层内病灶较前增大。疑为子宫恶性病变,建议积极处理。后辗转多家医院行腹部、盆腔磁共振成像(MRI)检查,均见子宫后壁与子宫腔内有与超声图像符合的病灶,且病灶逐渐增大至1.9 cm。胸部CT未见异常。

后请外院医生会诊,予以诊刮,术后病理报告:胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)。转院接受子宫切除,切除子宫病理诊断:PSTT,病灶最大直径<2 cm,与子宫内膜相连,侵犯深肌层。术后接受EMA/CO方案化疗已2个疗程。

2 本例会诊应思考的问题

2.1 不规则阴道流血症状的鉴别

阴道流血是育龄期妇女最常见的症状之一^[1],有“同病异症,异病同症”、变化多端的特点。从妇产科常见疾病或以排除法为主线,不规则阴道流血可考虑子宫内疾病、子宫肌层肿瘤、妊娠、宫颈疾病、内分泌肿瘤、子宫内放置宫内节育器、盆腔炎性疾病、血液系统疾病等相关因素。本例为育龄期妇女,产后1年余,工具避孕,辅助检查后发现子宫腔和肌层有异常回声,合并hCG升高,其他无异常发现,使得鉴别诊断的范围明显缩小。应重点从产后hCG升高、宫腔和肌层病变入手,再予逐一分析剖解。该患者产后阴道异常流血已达两

个月,应及早就诊明确诊断和治疗方案。

2.2 hCG 升高的思考与应对

hCG 主要由绒毛的合体细胞产生,在产生、分泌和代谢过程中会发生断裂、离解等变化,从而形成不同形式的产物。血液中存在规则 hCG、缺刻 hCG、缺刻游离 β -hCG、大分子游离 α 亚基、规则游离 α 亚基、规则游离 β 亚基,尿液中存在 β 核心片段。本例血清 hCG 属轻度升高,应对其进行假性或真性低水平 hCG 升高的鉴别^[24]。假性低水平 hCG 升高是由于测定方法导致的一种假象,实际上血清中并不真正存在异常水平的 hCG。由于其特点不同可能会导致与药盒测定值相差 5 倍以上。且血清 hCG 阳性,而尿中测不到。使用嗜异性抗体阻断剂能够避免或限制假性低水平 hCG 升高。真性低水平 hCG 升高是指血清中确实存在低水平升高的 hCG。该患者不同试剂盒检测 hCG 呈持续低水平且数值相差不大,故考虑为真性 hCG 水平升高。

真性低水平的 hCG 升高还需排除以下几种可能:① 垂体源性 hCG。垂体源性 hCG 由垂体前叶细胞分泌,在卵巢部分切除、围绝经期、绝经期以及化疗的患者中可检测到 hCG 水平伴随 FSH 和 LH 的升高而升高。此类患者口服大剂量雌激素后升高的血 hCG 可消失,而注射促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)可使 hCG 合成增多,口服避孕药会抑制垂体释放的 hCG,从而与妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)/妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)相鉴别。② 无法解释的 hCG 升高。此类患者无 GTD 病史,找不到可能引起 hCG 升高的病灶。③ 家族性 hCG 综合征。该病甚为罕见,男性也可存在,考虑是遗传性疾病,一级亲属中也可出现。因此在诊断及随访中应注意予以鉴别。④ 静息型滋养细胞疾病(quiescent gestational trophoblastic disease, QGTD)。QGTD 是指真正的 hCG 低水平持续 3 个月或更长,仅发生轻微波动,无临床或影像学的肿瘤证据,不受化疗或手术的影响。持续低水平 hCG 应定期进行盆腔 B 超、MRI 检查,坚持 hCG 监测,若病情进展诊断为 GTN,需采取相应治疗。2005 年第 13 届国际滋养细胞疾病会议提出,QGTD 常发生在葡萄胎排出后及 GTN 或子宫颈癌(cervical cancer, CC)化疗后,hCG 从未降至正常或持续低值(<200 mIU/mL 或更低),几周后转阴,而后再次升高,并持续低值至少 3 个月,也有患者持续 16 年之久。

3 本例患者的鉴别诊断

结合患者临床特点,剖宫产后 14 个月、平素工具避孕、hCG 低水平升高,需与以下疾病相鉴别。① hCG 升高通常优先考虑与妊娠有关(子宫内妊娠、有无流产、异位妊娠):患者产后工具避孕因而妊娠机会极低,近期无组织物排出病史,影像学提示宫腔内和肌层均存在病灶可能,且未见典型胚囊结构,宫外未见明显异位妊娠征象,故基本可排除宫内妊娠和异位妊娠的可能。② GTD/GTN:患者宫腔内未见蜂窝状病灶且 hCG 低水平,基本可排除葡萄胎;近期无葡萄胎病史且 hCG 低水平,故可排除侵蚀性葡萄胎或绒癌。但不能排除中间型滋养细胞肿瘤可能。③ 非妊娠性肿瘤(生殖细胞、上皮性

或其他肿瘤):多种影像学检查均提示该患者病灶仅存在宫腔内和肌层,卵巢或盆腔内未见其他病灶,可排除。④ 绝经期垂体 hCG 的释放:该患者系生育年龄妇女,故排除。⑤ 因健身而注射 hCG:该患者近期末使用含有 hCG 的美容品史,故可排除。⑥ 假阳性:人抗鼠抗体、人抗兔抗体因素:多家医院检查均提示 hCG 水平升高且影像学提示存在子宫病灶,故基本可排除。⑦ 家族性或非家族性 hCG 升高:该患者无家族史、近期影像学检查提示宫腔内和肌层有异常,故不首先考虑此诊断。⑧ 有研究认为一些非滋养细胞肿瘤也可产生少量 hCG,如胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌以及怀有 Down's syndrome 胎儿的孕妇血清 hCG 浓度也会有不同程度升高。本例均不考虑。

综上,应首先考虑中间型滋养细胞肿瘤:恶性的胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)或上皮样滋养细胞肿瘤(ETT)。

4 恶性中间型滋养细胞肿瘤的诊治

中间型滋养细胞疾病分为良性和恶性^[2-3]。良性中间型滋养细胞疾病包括胎盘部位过度反应(超常胎盘部位反应)(exaggerated placental site, EPS)和胎盘部位结节或斑块(placental site nodule or plaque, PSN 或 PSP)。EPS 是指胎盘种植部位中间型滋养细胞的非肿瘤性重复增生,以往又称合体细胞子宫内膜炎。PSN 是由广泛的间质透明变化及中间型滋养细胞构成的、边界清晰的卵圆形结节状病变,位于子宫内膜或浅肌层,多于刮宫时偶然发现。恶性中间型滋养细胞疾病包括 PSTT 和 ETT。PSTT 是指胎盘附着部位的中间型滋养细胞增生,浸润子宫肌层,显微镜下肿瘤细胞呈分离性浸润。ETT 是由单一的中间型滋养细胞组成的出血性实性或囊性肿块,呈弥漫性生长侵入宫颈或肌层深部,显微镜下肿瘤细胞表现为大小较为一致的单核滋养细胞,细胞呈圆形、多边形或梭形,滋养细胞呈巢团状、条索状或片状排列,镶嵌在平滑肌组织间呈地图样,外观偶可呈息肉状。

临床上 PSTT 需与良性中间型滋养细胞疾病 EPS 和 PSN、绒癌、异位妊娠、自然流产和胚胎停止发育、各时期流产后妊娠残留物以及非妊娠滋养细胞肿瘤(生殖细胞肿瘤)及 ETT 进行鉴别,主要通过病史、影像学、hCG,特别是病理学进行诊断和鉴别诊断。免疫组织化学也有助于鉴别诊断^[1, 5-9], PSTT 患者免疫组化 Mel-CAM (CD146)、hPL(+), Ki-67 $>10\%$; ETT 者免疫组化 P63(+), Cyclin >50 , Ki-67 $>10\%$ 。

4.1 恶性中间型滋养细胞肿瘤的诊治

欧洲滋养细胞疾病组织(EOTTD)于 2020 年发布有关妊娠滋养细胞疾病诊治的指南,相比其他权威组织和机构(NCCN、FIGO 等)已发布的指南,更顾及各国医疗技术和资源,但又不失原则^[5]。该指南提出 PSTT 或 ETT 最低诊断标准:若影像学上可见大块病灶而 hCG 水平却相对较低时,应怀疑为 PSTT 或 ETT。组织学诊断必不可少,应活检或切除整个原发灶或转移灶行病理组织学检查。根据 FIGO 2000 年分期系统进行分期但不适用于评分系统的 PSTT 及 ETT 患者,应行 CT 和 MRI 检查。PSTT 或 ETT 一旦确诊,最佳策略应联系 GTD 中心进行诊治,组织病理学应由病理学专家复审确认。

4.2 恶性中间型滋养细胞肿瘤的治疗及随访

距末次妊娠的时间间隔用于指导治疗方案^[7-9]。对于 I 期患者,距末次妊娠时间间隔 <48 个月,建议行子

宫切除术,术后监测随访;距末次妊娠时间间隔 ≥ 48 个月者,因较长的时间间隔对患者的无复发生存期有不良影响,建议行子宫切除后给予含铂方案辅助化疗,甚至可考虑使用大剂量化疗或帕姆单抗治疗。对于Ⅱ期和Ⅲ期患者,距末次妊娠时间间隔 < 48 个月,建议行子宫切除术后给予含铂的联合化疗(如EP/EMA),并建议在化疗后切除所有可见的残留病灶。距末次妊娠时间间隔为 ≥ 48 个月或Ⅳ期患者(不考虑间隔时间),除以上治疗外,也可考虑予以大剂量化疗或帕姆单抗治疗,但对于这类患者,手术与化疗的先后顺序尚无定论。为了获得最佳的治疗效果,最佳治疗策略必须要保证手术切缘阴性。因此,在GTD中心需由专家行根治性子宫切除术或扩大根治性子宫切除术。另外,为了达到分期和减瘤的目的,对于怀疑有淋巴结转移者应当行淋巴结切除术。对于早期患者,可行腹腔镜手术,但应避免使用分碎器,以免破坏手术切缘影响组织病理学分析并且可能导致肿瘤播散种植。对于Ⅰ期且与成因性妊娠间隔 < 48 个月的患者,若保留生育功能意愿强烈,可考虑采用试验性方案,可能包括子宫肿瘤病灶切除和(或)化疗。但需要明确告知患者,该方案并非标准的治疗方案,可能会带来额外风险。遗传学检测有助于证实妊娠的来源,从而明确PSTT或ETT来源于哪个前次妊娠。

若患者就诊时hCG仅轻微升高或正常,则仅依据该标志物来监测疾病复发不可靠,此时应考虑行影像学随访。但若就诊时hCG明显升高,则行hCG监测有价值。最佳策略是建议hCG水平正常后,至少每周检测1次,持续检测6周;再改为至少每月1次,共12个月;之后降低检测频率,至少随访10年。影像学随访应根据当地GTD中心的建议执行。

PSTT一般临床进展缓慢,有28%~31%可能出现转移,化疗耐药,常用方案缓解率约30%^[10]。分子靶向治疗PD-1/PD-L1抑制剂在国内外逐步探索使用,也仅 $< 25\%$ 的患者有效^[11]。但该药价格昂贵,同时在治疗中还应重点关注与免疫相关的不良反应。

4.3 IVF后发生恶性中间型滋养细胞肿瘤

PSTT也可发生在辅助生育技术后。世界文献记载中少于200例(实际PSTT数远不止200例,我国即有大量病例,只是未以文形式报道)。2003年曾报道1例IVF后发生PSTT,患者前次妊娠后 > 12 个月,hCG较低和/或超声提示子宫有低阻力血流,病理活检证实为PSTT^[12]。如患者在妊娠2年内治疗,预后良好。有报道1例行IVF-ET后11个月诊断有阴道息肉,之后出现闭经,经阴道息肉摘除和刮宫标本诊断为PSTT,之后子宫切除证实,此例初转移发生于阴道。

5 小结

在会诊中应注意患者病史特点、症状、体征及相关资料的完整性和特殊性。了解hCG的有关知识,hCG阳性可能的变化及其鉴别。

妊娠滋养细胞肿瘤中除了较为熟悉的GTD/GTN外,还应了解中间型GTD/GTN。①加深对中间型GTD/GTN的认识,如良性和恶性之分、相关鉴别、临床特点等。②最终需要病理证实。③恶性中间型滋养细胞肿瘤(PSTT或ETT)患者的诊断明确后,应以行子宫切除、

辅化疗为治疗原则。结合患者的具体孕育情况、疾病、症状以及子宫内膜息肉分型为主等情况考虑个体化的处理。④不使用FIGO评分法治疗PSTT或ETT。⑤PSTT或ETT与常见GTD/GTN的不同之处在于:常见的GTN主要依据病史、阴道流血、咳血、hCG升高或影像学检查等指标即可进行诊断和治疗,病理诊断非必需;但PSTT或ETT诊断确诊强调病理学的诊断,治疗最好也在病理诊断以后。⑥PSTT或ETT的治疗原则和随访问题。⑦EPS和PSN是良性中间型滋养细胞疾病,临床和病理均少见。一般病变在子宫内膜和宫腔,少有累及浅肌层,也应有病理诊断。

本例患者虽年轻,但已生育二孩,明确诊断为PSTT,病灶局限于肌层和内膜,治疗按规范处理,化疗不敏感且耐药,子宫切除和盆腔淋巴结活检为首选治疗方案。30%~50%的患者可通过淋巴转移,故存在远程转移或伴有高危因素(晚期、与末次妊娠时间间隔 < 48 个月、年龄大、深肌层浸润、肿瘤较大、有丝分裂 $> 5/10$ 个高倍镜视野等)的可能,应予化疗^[13]。该患者术后病检提示深肌层侵犯,仅行全子宫切除,未探测盆腔淋巴结,虽手术后辅以化疗,但也应加强随访。

【参考文献】

- [1] 石一复,郝敏. 妇产科症状鉴别诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:158-204.
- [2] 石一复. 葡萄胎、绒毛膜癌及相关疾病[M]. 北京:人民军医出版社,2006:45-56,175-193.
- [3] 向阳. 滋养细胞肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:98-109,275-264.
- [4] 石一复,李娟清. 妊娠滋养细胞疾病/肿瘤医学专有名词汇集和解读[J]. 国际妇产科杂志,2021,48(5):569-574,587.
- [5] 李娟清,杨建华,石一复. 近年GTD/GTN诊治在EOTTD、NCCN和FIGO指南中的异同[J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(1):24-27.
- [6] Li J, Shi Y, Wan X, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases[J]. Med Oncol, 2011,28(1):294-299.
- [7] 王丽娟,林海雪,冯凤芝,等.《EOTTD妊娠滋养细胞疾病诊治临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(8):729-735.
- [8] Lok C, Trommel NV, Massuger L, et al. Practical clinical guideline of EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic diseases[J]. Eur J Cancer, 2020,130:228-240.
- [9] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, Version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019,17(11):1374-1391.
- [10] 胥婧,赵宇清,马凤华,等. 手术联合敏感药物筛选综合治疗模式在胎盘部位滋养细胞肿瘤复发耐药患者成功治疗1例[J]. 实用妇产科杂志,2023,39(3):239-240.
- [11] 石一复,李娟清. 妊娠滋养细胞肿瘤免疫治疗的演进[J]. 实用肿瘤杂志,2021,36(5):399-405.
- [12] Buénerd A, Mathevet P, Gengler C, et al. Placental site trophoblastic tumor of uterus after in vitro fertilization. a case report with initial vaginal metastasis[J]. Ann Pathol, 2003,23(3):236-239.
- [13] 王丽娟,冯凤芝,林仲秋.《2020 NCCN妊娠滋养细胞肿瘤临床实践指南(第一版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):74-79.

(收稿日期:2023-10-12 实习编辑:陈飘逸)