

(2)为可能诊断。本病例 IgG4 阳性浆细胞为 50 个/HPF,符合 IgG4 相关疾病诊断标准。

2.5 IgG4 相关性血清学检查 多数 IgG4 相关性疾病患者表现出高水平的血清 IgG4,但血清 IgG4 升高水平不足以确诊本病,同时约 20% 的 IgG4 相关性疾病患者血清 IgG4 水平可在正常范围内,因此,血清 IgG4 水平正常也不能排除此诊断。我国学者通过对 160 例 IgG4 相关性疾病患者研究发现,132 例患者血清 IgG4 高于 1 350 mg/L^[18],同时发现采用 IgG4 1 575 mg/L 可以更好地区分是否是 IgG4 相关性疾病,有别于国外学者的研究数值 1 350 mg/L。近年逐渐有研究发现肺泡灌洗液(BALF)中 IgG4 水平升高。徐传辉等^[19]研究发现在风湿病相关间质性肺疾病(RD-ILD)中,BALF 中的 IgG4 水平升高^[19],提示 IgG4 相关疾病中,BALF 中的 IgG4 水平有可能帮助我们诊断本病,但具体诊断价值仍有待确定。

2.6 IgG4 相关性疾病的治疗 糖皮质激素是 IgG4 相关性疾病治疗的主要药物,但目前方案尚不是十分确切。部分患者采用泼尼松剂量为每日 0.6 mg×体重(kg),通常在两到四周的治疗后可以观察到治疗效果。2~4 周后开始逐步减量,维持数月^[20]。但有些患者激素减量过程中出现复发,因此一些免疫抑制剂逐渐应用于临床,包括硫唑嘌呤、麦考酚酯、甲氨蝶呤等^[21]。目前临床缺乏统一的治疗方案,长期随访仍十分有必要。

参考文献

- [1] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality[J]. Dig Dis Sci, 1995,40(7):1561-1568.
- [2] Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease[J]. J Gastroenterol, 2006,41(7):613-625.
- [3] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2001,344(10):732-738.
- [4] Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011,23(1):57-66.
- [5] Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2010,34(12):1812-1819.
- [6] Wang J, Zeng Y, Gu Y, et al. IgG4-related lung disease manifested as pneumonia in puerperium: a case report[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(3):3312-3315.
- [7] Tan H, Li H, Hu Y, et al. A case of solely lung-involved IgG4-related disease mimicking tuberculosis [J]. Heart

Lung, 2015,44(2):161-164.

- [8] Sekiguchi H, Horie R, Aksamit TR, et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma[J]. Can Respir J, 2013,20(2):87-89.
- [9] Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease[J]. Mod Rheumatol, 2012,22(3):414-418.
- [10] Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease[J]. Eur Respir J, 2012,39(1):180-186.
- [11] Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2009,33(12):1886-1893.
- [12] Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features[J]. Respirology, 2013,18(3):480-487.
- [13] Choi JH, Sim JK, Oh JY, et al. A case of IgG4-Related disease presenting as massive pleural effusion and thrombophlebitis[J]. Tuberc Respir Dis(Seoul), 2014,76(4):179-183.
- [14] Choi IH, Jang SH, Lee S, et al. A case report of IgG4-Related disease clinically mimicking pleural mesothelioma [J]. Tuberc Respir Dis(Seoul), 2014,76(1):42-45.
- [15] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012,25(9):1181-1192.
- [16] Ahn JH, Hong SI, Cho DH, et al. A case of IgG4-Related lung disease presenting as interstitial lung disease[J]. Tuberc Respir Dis(Seoul), 2014,77(2):85-89.
- [17] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. Mod Rheumatol, 2012,22(1):21-30.
- [18] 李萍, 陈华, 吴庆军, 等. 血清 IgG4 检测在 IgG4 相关性疾病诊断中的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8):593-596.
- [19] 徐传辉, 周德训, 朱雷, 等. 肺泡灌洗液 IgG4 检测在风湿病相关间质性肺疾病中的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2012,16(12):830-832.
- [20] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. Gut, 2009,58(11):1504-1507.
- [21] 汤雯. IgG4 相关性疾病[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012,6(24):8285-8288.

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-06-06)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.049

子宫上皮样滋养细胞肿瘤病例报道并文献复习

李雪峰, 陈琼[△]

(重庆市巴南区人民医院妇产科 401320)

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4606-03

上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumour,

ETT)是妊娠滋养细胞肿瘤(Gestational Trophoblastic neoplasia)

sia,GTN)中很罕见的一种类型,具有特殊的组织和免疫形态表现,因其发病罕见,起病机制不清,组织形态与绒毛膜癌(choriocarcinoma,CC)、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor,PSTT)、宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma,SCC)有相似性,且对化疗不敏感,故临床诊治比较困难。为提高对该病的认识,本文结合文献复习对我院收治的 1 例 ETT 病例进行临床特征、组织学形态、免疫表现及治疗进行讨论。

1 临床资料

患者,女,34 岁,孕 3 次,流产 2 次,末次妊娠为 6 年前剖宫产,产后安置避孕环避孕至今。患者因停经“55 d,阴道流血 17 d”于 2014 年 9 月 1 日就诊,超声提示子宫内部未见明显异常,子宫内膜厚度为 0.5 cm,子宫直肠陷凹未见积液暗区,双侧附件区未见明显异常声像;血 β -HCG 定量:956.3 mIU/mL,孕酮 3.12 ng/mL。9 月 3 日复查血 β -HCG 定量为 1 200 mIU/mL,孕酮 1.38 ng/mL,门诊疑似“异位流产/早孕流产”收入院,行取环+诊断性刮宫术。术后病理检查提示:(宫内刮出物)见蜕膜组织和少量呈增殖期改变的子宫内膜组织。结合病理检查和血 HCG 水平考虑诊断异位妊娠可能,行氨甲蝶呤 20 mg 每日肌内注射 1 次,连续治疗 5 天杀胚治疗。随访期间血 β -HCG 最低降至 84.0 mIU/mL。出院 50 d 后复查 β -HCG 13 888.11 mIU/mL,再次入院。第三军医大学西南医院超声检查提示子宫中下段肌层内增强回声,血流信号较丰富,考虑“切口妊娠?滋养细胞肿瘤?”。遂行诊断性刮宫治疗,病理标本行免疫组化检查诊断 ETT。

诊治情况:入院后行诊断性刮宫术,刮出少许内膜样组织,其中见绿豆大小机化组织,送病理检查考虑滋养细胞肿瘤,绒癌不能除外。将切片送至上级医院会诊并行免疫组化检查明确诊断 ETT。完善胸部 CT、腹部彩超检查未发现转移灶,遂行腹腔镜辅助阴式全子宫切除术。术后 7 d 查血 β -HCG 定量 636.6 mIU/mL,1 个月后降至正常。术后大体标本见:全子宫大小 9.0 cm \times 6.0 cm \times 3.0 cm。剖视子宫见:肌壁厚约 2.8 cm,内膜粗糙,厚约 0.1 cm,子宫前壁下段肌壁间可见一突向宫腔结节,约 2.8 cm \times 1.0 cm \times 0.9 cm。切面灰暗,伴溃烂。见图 1。镜下检查:滋养叶细胞弥漫性增生,细胞呈上皮样,轻度异型性,瘤细胞呈推挤性生长,与周围组织界限清楚,由一致的圆形单核细胞巢和细胞条索构成,细胞细而分散,核仁显著,核分裂象平均 2/10 HPF,局部可见双核、多核瘤巨细胞及合体样滋养细胞,瘤组织中可见灶性钙化。肿瘤周围见淋巴细胞、浆细胞等慢性炎性细胞浸润,未见清润现象及瘤栓。高倍镜下征象见图 2。免疫组化:HCG(+),a-inhibin(-),CK/18(+),Ki-67(20%),PLAP 灶(+),P63(+).

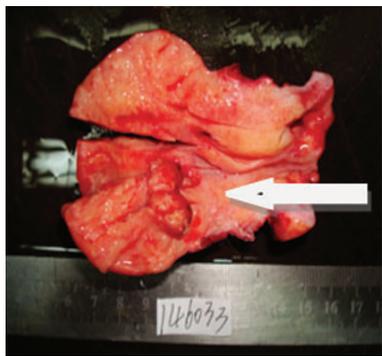


图 1 大体标本图片(未固定)

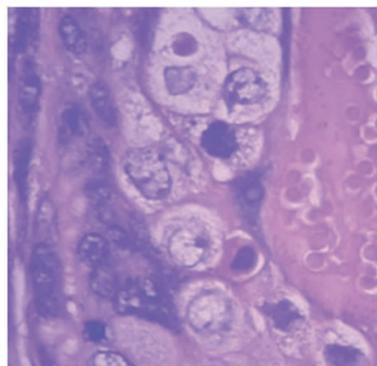


图 2 滋养细胞病理性核分裂象(HE \times 400)

2 讨论

GTN 是因机体调控机制变化导致妊娠相关的罕见性并发症,包含了良性葡萄胎胎、侵袭性葡萄胎胎、CC、罕见的 PSTT 和 ETT。GTN 的发病率西亚和拉丁美洲较西方国家高^[1]。ETT 是 GTN 中最少见的一种肿瘤,1998 年第一次被描述来源于绒毛型中间型滋养细胞而区别于来源于胎盘中型滋养细胞 PSTT^[2]。2003 年被国际卫生组织认可^[3]。ETT 目前国内外发现病例不多,公开可查询的报道病例有 100 多例,大多数是以个案形式报道。

回顾学者们的报道,ETT 主要在孕龄期发病,发病年龄 15~66 岁,平均发病年龄(37.1 \pm 8.7)岁^[1],本例患者 34 岁,与国外报道相符合,但国外 Almarzooqi 等^[4]也报道过 2 例绝经后妇女发病的情况,因此临床工作中对老年患者是否患有此病也应保持警惕。此病与妊娠密切相关,其前期妊娠性质包括足月产、流产、葡萄胎胎及绒癌,而继发于足月产为多见,发病距前次妊娠时间为 1~18 年,平均 6.2 年^[5],本例前期妊娠为足月剖宫产,时间间隔为 8 年,与现有文献相吻合。ETT 患者主要的妇科临床表现为阴道流血,而 β -HCG 表现为轻度升高或者不升高,当出现转移后会出现相应的临床症状。目前报道的病例发现血 HCG 升高较 PSTT、CC 等疾病低,患者初次就诊时约 69% 的患者 β -HCG 小于 2 500 mIU/mL^[6],偶尔可高达 174 315.5 mIU/mL^[1],也有为 0 mIU/mL 的病例报道^[7]。本例患者初次就诊时血 β -HCG 956.3 mIU/mL,在诊治过程中最高监测到 138 888.11 mIU/mL。ETT 最早被报道是在肺组织中^[8],但最常见的病变部位为子宫下段,肺为最易转移的器官,此外也有报道转移到阴道、附件、盆壁、肾等多个部位^[1]。ETT 临床工作中诊断较困难,除外其他可能疾病而血 β -HCG 表现为不升高或轻度升高的患者需考虑到 ETT,如确诊为 ETT 应常规行胸片检查,如发现异常需行胸部 CT 扫描,因不能除外其他部位是否转移,如条件允许可行 SPECT 检查明确是否有更多的转移病灶。

ETT 大体特征为子宫体或子宫下段及宫颈的肿块,直径约 0.5~5.0 cm,一般 4.0 cm,肿块多表现为单个或多个不连续结节,可表现为囊实性出血坏死性结节。高倍镜下可见肿瘤结节样膨胀性方式生长,向周围浸润少见,肿瘤细胞主要由绒毛中间型滋养细胞组成。细胞圆形、大小一致,细胞界限清楚,细胞质大多红染,部分因富含糖原而呈透明状,细胞核染色质细,分布尚均匀,核仁明显,核分裂象为 0~9/10 HPF(平均 2/10 HPF)。肿瘤细胞呈巢团状或条索样排列,亦可形成较大的片、团块,常见嗜伊红的透明变性或坏死物位于细胞巢中或周围,在细胞巢中央酷似角蛋白,而类似鳞状细胞癌;在肿瘤的坏死区内亦可存在肿瘤细胞岛,而表现出地图样,中央可见小血

管壁有纤维素样物质沉积或钙盐沉着,大概半数病例在肿瘤病灶周围有淋巴细胞浸润。本例患者病变部位存在于子宫下段前壁,大小约 2.8 cm×1.0 cm×0.9 cm 单一结节。大体上表现褐色、膨胀、实性包块、核分裂象与报道相符合。报道患者刮宫病理标本检查提示鳞状细胞肿瘤改变,可能为高倍镜视野主要集中在较大片的透明变性、坏死部位而导致判断错误。后期行免疫组化检查除外诊断。术后标本高倍镜检查与报道相符合。在临床工作中对阴道流血行诊断性刮宫的病理标本行病理检查时,如不能用常规临床知识解释患者病情,应行进一步检查明确诊断。

ETT 的细胞形态学表现与 PSTT、SCC、CC 和胎盘部位结节(placental site nodules, PSN)有相似性,容易误诊,需行免疫组化检查进一步加以鉴别。学者们归纳发现 ETT 通常普遍表达抑制素 α 抗原、细胞因子 AE1/AE3,上皮膜抗原、E-黏附素、脯氨酸-4-羟化酶和表皮生长因子受体等。同时也可局灶性表达滋养层蛋白质如 HCG、PIAP 和 MelCAM。而 PSTT 弥漫性表达 PIAP、和 MelCAM。CC 弥漫性表达 HCG。人胎盘催乳素(human placental lactogen, HPL),正常情况下被合体滋养层细胞分泌,在 PSTT 时高表达,在 ETT 和 PSN 中最低限度的表达^[9]。最近研究发现蛋白 P63 在绒毛中间滋养叶细胞间表达,而不在胎盘型中间滋养细胞表达,可以明确的区分 ETT 和 PSTT。而抑制素 α 抗原和细胞因子 18(CK18)在 ETT 上表达但不会在 SCC 上表达,所以免疫组化可以很容易鉴别 ETT 和 SCC^[7]。此外 Ki-67 核标记物也可用于鉴别 ETT 和其他滋养细胞肿瘤。ETT 的 Ki-67 平均指数约 17.7%(波动在 10%~25%),而 CC 和 SCC 最高,大于 50%,PSTT 相对较低(15%~25%),PSN 最低(小于 10%)^[10]。本文报道的本例患者术后病理免疫组化检查提示 HCG(+),CK8/18(+),PLAP 灶(+),inhibin(+),HPL(-),P63(+),Ki6720%可明确诊断 ETT。虽然免于组化标志物可以帮助区分多种滋养细胞肿瘤,但有作者报道一例共存滋养细胞肿瘤的病例^[11],这进一步复杂化了鉴别诊断进程。

对 ETT 的治疗,确诊十分重要,因为 ETT 和 PSTT 与其他滋养细胞肿瘤不同,对化疗不敏感。目前有学者提出因其细胞学行为与 PSTT 相似,故可以采取相似的治疗方案:对于国际妇产科联合会(FIGO)解剖分期为 I 期的患者首选给予全子宫切除,如为绝经后或有卵巢癌家族史的患者,卵巢也需切除,对存在核分裂象高、切缘距肿瘤 1 mm 和有淋巴、血管浸润这些高危因素的患者,术后推荐 EP/EMA 或 TE/TP 化疗方案化疗 8 周;对距上次妊娠 4 年的患者,因存在很高的复发率和病死率,也需行序贯大剂量化疗;而 FIGO 解剖分期为 II-IV 期的患者除切除子宫、可疑盆腔、淋巴病灶外,需行 EP/EMA 化疗,直到 β-HCG 降至正常^[12]。但 Zhang 等^[1]总结 78 例 ETT 患者相关情况行 FIGO 解剖分期分组,并通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析得出行积极手术干预可以明显延长生存时间,术后行化疗的患者较单纯行手术治疗患者的复发率高、存活时间短的结论。此结论虽有较多的病例支持,但仍存在化疗方案不统一、病例数不足、随访时间短等缺陷,仍需更多的多中心随机对照实验来指导制订治疗方案。ETT 是否对放射治疗敏感,目前未见相关报道。本次报道病例术后 1 个月血 β-HCG 降至正常范围,未行化疗,将继续严密随访病情变化。

ETT 在滋养细胞肿瘤中最罕见的一种,临床工作中容易漏诊,通过对病变组织进行免疫组化检查准确诊断对指导治疗有着决定性意义,而目前国内外报道病例有限,术后是否行化疗,以及选择何种化疗方案并未得到多中心研究的证实。

参考文献

- [1] Zhang X, Lü W, Lü B, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(7): 1334-1338.
- [2] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(11): 1393-1403.
- [3] Böcker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics[J]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2002, 86(4): 116-119.
- [4] Almarzooqi S, Ahmad Al-Safi R, Fahad Al-Jassar W, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: report of two cases in postmenopausal women with literature review and emphasis on cytological findings[J]. *Acta Cytol*, 2014, 58(2): 198-210.
- [5] 程晓东, 谢幸. 妊娠与滋养细胞肿瘤[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(3): 172-173.
- [6] 向春香, 袁静萍, 赵兵, 等. 子宫上皮样滋养细胞肿瘤临床病理特征分析并文献复习[J]. *中华内分泌杂志*, 2013, 7(5): 433-434.
- [7] Zhao J, Xiang Y, Zhao D, et al. Isolated epithelioid trophoblastic tumor of the vagina: a case report and review of the literature[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1523-1526.
- [8] Mazur MT. Metastatic gestational choriocarcinoma. Unusual pathologic variant following therapy [J]. *Cancer*, 1989, 63(7): 1370-1377.
- [9] Luiza JW, Taylor SE, Gao FF, et al. Placental site trophoblastic tumor: Immunohistochemistry algorithm key to diagnosis and review of literature[J]. *Gynecol Oncol Case Rep*, 2013, 7(9): 13-15.
- [10] Sung WJ, Shin HC, Kim MK, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases[J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(1): 67-73.
- [11] Shen DH, Khoo US, Ngan HY, et al. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinoma of the uterus following a chemoresistant hydatidiform mole[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(7): 291-293.
- [12] Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014[J]. *Curr Oncol Rep*, 2014, 16(11): 408.