

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.017

4 例非妊娠性绒毛膜癌临床病理分析

赵 媛,张春芳,陈 昊
(江苏省连云港市第一人民医院病理科 222002)

[摘要] **目的** 探讨非妊娠性绒毛膜癌的临床表现、病理特征、治疗和预后情况。**方法** 回顾性分析该院 4 例非妊娠性绒毛膜癌患者的临床及病理资料,并复习相关文献。**结果** 4 例患者初诊均未得到明确诊断,所有患者均接受手术治疗及术后行 BEP 方案化疗;随访 3~32 个月。1 例术后 26 个月时因肺转移死亡;1 例失访;2 例一般情况可。**结论** 非妊娠性绒毛膜癌是罕见的高度侵袭性的滋养叶细胞肿瘤,易早期发生血行转移,治疗推荐采用手术及术后结合多药联合化疗。

[关键词] 绒毛膜癌;睾丸;隐睾;卵巢;非妊娠性
[中图分类号] R737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)01-0075-03

Clinicopathological analysis of nongestational choriocarcinoma in 4 cases

Zhao Yuan,Zhang Chunfang,Chen Hao

(Department of Pathology,Lianyungang Municipal First People's Hospital,Lianyungang,Jiangsu 222002,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical manifestations,pathological features,treatment and prognosis of nongestational choriocarcinomas.**Methods** The clinicopathological data in 4 cases of nongestational choriocarcinoma were retrospectively analyzed and the relevant literatures were reviewed.**Results** All 4 patients had no confirmed diagnosis at first visit to hospital. All patients received the operative therapy and postoperative bleomycin,etoposide and cis-platinum (BEP) regimen chemotherapy. The followed up lasted for 3—32 months. One case died at postoperative 26 months due to pulmonary metastasis;one case was loss of follow up;two cases had relatively favorable condition.**Conclusion** Nongestational choriocarcinoma is a rare and highly invasive trophoblastic neoplasm,and is prone for early distant metastasis. The treatment is recommended to adopt operation combined with postoperative combined chemotherapy of multiple drugs.

[Key words] choriocarcinoma;testis;cryptorchidism;ovary;nongestational

非妊娠性绒毛膜癌,即原发性绒毛膜癌(简称绒癌)是一种罕见的高度恶性肿瘤,与妊娠无关,男女均可发病。男性绒癌少见,好发 25~30 岁,其中单纯性绒癌占睾丸生殖细胞肿瘤的 0.19%,有绒癌的混合型生殖细胞肿瘤占 8.00%^[1]。卵巢原发性绒癌好发于儿童及年轻女性,文献报道,50%发生于儿童和青春期前,可出现性早熟;发生于成年妇女少见,临床可表现为不规则阴道流血或月经不调^[2]。此病发病率低,无典型临床症状,早期诊断较为困难。现报道本院 4 例性腺绒癌,并结合文献予以讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2003 年 9 月至 2015 年 11 月确诊的绒癌 4 例,其中男性睾丸 1 例,女性卵巢 3 例,年龄 12~32 岁,平均 22 岁。睾丸绒癌患者无意中扪及腹股沟肿大淋巴结为首发症状,于外院行右侧腹股沟淋巴结活检,病理提示淋巴结转移性绒癌为主的生殖细胞肿瘤;血清 β 亚基-促绒毛膜性腺激素(β -HCG):术前 18 401 U/L,术后 17 687 U/L;另外 3 例为女性卵巢绒癌患者,分别因月经不调或无意扪及腹部包块和急腹症入院,术后查血清 β -HCG 均明显升高,最高 7 829 U/L,最低 3 210 U/L。睾丸绒癌患者术前行全身 CT 检查未见脑、胸、腹部脏器及腹膜后淋巴结转移;3 例卵巢患者术后行腹部 CT 检查未见转移病灶。4 例术后均行 5 个周期顺铂、依托泊苷和博来霉素(BEP 方案)联合化疗。其中 1 例卵巢绒癌患者目前为止只进行到第 3 个周期。

1.2 方法

1.2.1 试验方法 术后标本均经 10%中性甲醛溶液固定,常规石蜡切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜观察。应用罗氏免疫组织化学自动染色仪(EnVision 法)行免疫组织化学染色,所选一抗均购自广东安必平医药科技有限公司。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,并分别设立阳性对照,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素对比衬染,光镜观察。具体操作步骤按说明书进行。

1.2.2 观察指标 请免疫组织化学染色后,观察各蛋白的表达部位和表达水平。采用常用的半定量积分法,即阳性细胞百分数和着色强度两个因素得分结果相乘:0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。全部病例均由两名高年资病理医师进行双盲阅片,取平均值。

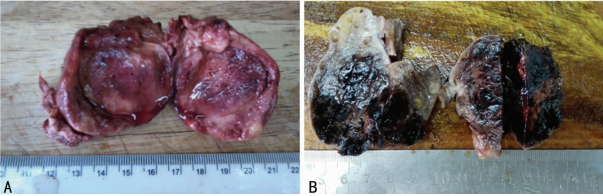
2 结 果

2.1 外观 睾丸绒癌标本,睾丸 1 枚,大小 6.0 cm×4.5 cm×3.5 cm,剖面中央见一肿块,边界尚清,大小 3.5 cm×2.5 cm×2.0 cm,暗红色,质中,大部分出血坏死,边缘可见残存睾丸组织。3 例卵巢绒癌标本,表面大部分光滑,暗红色,最大径 4.5~6.5 cm,1 例表面局部破裂出血,肿物剖面见不规则结节,边界不清,暗红色,质中,大部分出血坏死,输卵管水肿明显,见图 1。

2.2 镜检 4 例肿块反复多量取材,示肿瘤成分大部分为出

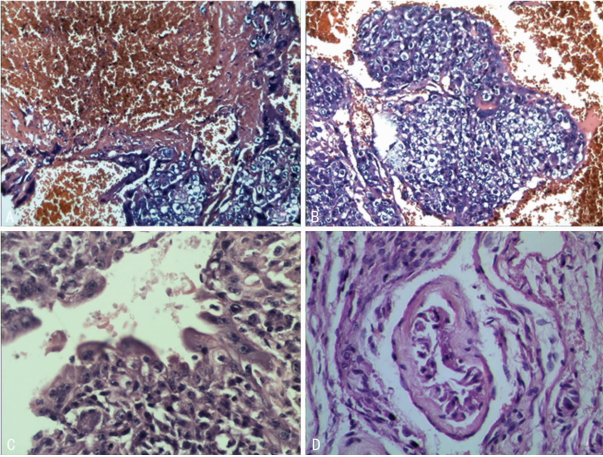
作者简介:赵媛(1987—),住院医师,在读硕士,主要从事肿瘤病理诊断方面研究。

血坏死,出血区边缘见少量细胞成分,肿瘤细胞由细胞滋养叶细胞、合体滋养叶细胞和中间型滋养叶细胞组成,不见胎盘绒毛结构。细胞滋养叶细胞排列成不规则条索状、丛状、巢状,细胞呈多边形,境界清楚,大小较一致,胞质着色较浅,核呈卵圆形,可见多核的瘤巨细胞形成。合体滋养叶细胞形态不规则,胞质红染,境界不清楚,似“帽带”覆盖在细胞滋养叶细胞周围。间质可见纤维素聚积。可见血管侵犯现象。其中睾丸绒癌周边残存睾丸组织曲细精管内生精细胞明显减少或缺如,未见精子,见图 2。



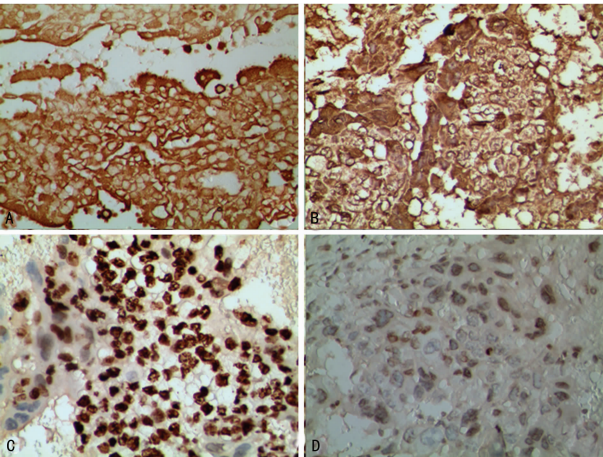
A:睾丸绒癌 B:卵巢绒癌。

图 1 大体巨检图



A:合体滋养叶细胞和细胞滋养叶细胞(HE,×200);B:癌组织侵犯血管(HE,×200);C:合体滋养叶细胞围绕在细胞滋养叶细胞周围(HE,×400);D:残存睾丸组织曲细精管(HE,×400)。

图 2 绒癌镜检图



A:合体滋养叶细胞和细胞滋养叶细胞强阳性表达 CK(EnVision 法,×400);B:合体滋养叶细胞强阳性表达 HCG(EnVision 法,×400);C:肿瘤细胞 Ki67 高表达(EnVision 法,×400);D:细胞滋养叶细胞弱阳性表达 P63(EnVision 法,×400)。

图 3 主要的免疫组织化学标记物

2.3 免疫表型 4 例癌细胞 Ckpan 及 CK7 弥漫强阳性,其中合体滋养叶细胞 HCG 强阳性,细胞滋养叶细胞弱阳性,细胞滋养叶细胞 p63 弱阳性, Ki-67 阳性表达率 60%~75%;AFP、Vimentin、D2-40、CD117、CEA 和 CD30 均阴性,见图 3。

2.4 TNM 分期 睾丸绒癌患者 pT2N2M1a,卵巢绒癌患者 pT2aNxMx、pT2aNxMx 和 pT2aNxMx。

2.5 随访 随访方式为门诊复查(包括血清 β -HCG 和影像学检查等)及电话随访,睾丸绒癌患者化疗 5 疗程后血清 β -HCG 降至正常,术后 23 个月 CT 检查发现双肺多发转移,至今随访 32 个月,一般状况可。卵巢绒癌患者 1 例化疗 2 个疗程后血清 β -HCG 降至正常,因经济原因未继续化疗,26 个月后因肺转移死亡。1 例化疗 5 个疗程结束后失访,1 例化疗 3 个疗程后血清 β -HCG 降至正常,一般情况可。

3 讨论

绒癌是一种分泌 β -HCG 的高度恶性滋养细胞肿瘤,与妊娠性绒癌不同,后者常继发于正常或异常妊娠后的滋养细胞疾病,育龄女性常见。非妊娠性绒癌,男女均可发病,多见于青少年或儿童^[3]。Meta 分析数据显示睾丸绒癌发病年龄平均为 26 岁,卵巢绒癌患者平均年龄 32 岁^[4-5]。部位多位于性腺,性腺外多沿身体中轴线分布,如纵膈、脑-松果体、肺、腹膜后、肝脏、胆囊、泌尿道、食管、胃、空肠、结肠、乳腺和腹股沟汗腺等^[6]。绒癌很容易在早期发生血行转移,多数患者在就诊时就出现全身其他部位的转移灶,通常是肺、肝、消化道和脑^[7]。

3.1 临床表现 本文 4 例患者均发生于性腺,分别为睾丸和卵巢。睾丸绒癌患者伴同侧腹股沟淋巴结转移,术后,行全身 CT 检查未见脑、胸、腹部脏器及腹膜后淋巴结转移。但术后 23 月时 CT 检查发现双肺多发转移。卵巢绒癌患者中 2 例术中见肿瘤已破裂,盆腔内多量积血,1 例术后 26 个月因肺转移死亡。

β -HCG 和甲胎蛋白(AFP)是生殖细胞肿瘤常用的特异性肿瘤指标,血 β -HCG 增高,是绒癌最重要的肿瘤指标^[8]。本文 4 例患者血清 β -HCG 均明显升高(3 210~18 401 U/L)。由于血清 β -HCG 增高,部分患者会出现继发性激素变化,如出现乳房发育等女性征及甲状腺中毒征^[9]。女性可有性早熟、闭经和阴道不规则出血等表现,如肿瘤发生坏死、破裂出血,可出现急腹症的表现。本文睾丸绒癌患者雌二醇和垂体泌乳素均升高,但未发现明显女性特征及甲状腺中毒征。卵巢绒癌患者中 1 例月经失调伴阴道不规则出血,其余 2 例未发现明显激素变化症状。

3.2 诊断及鉴别诊断 绒癌初确诊尤为困难,卵巢绒癌易被误诊为卵巢蒂扭转、异位妊娠等,男性绒癌更为罕见,多为手术获得标本经病理确诊,镜下瘤组织由细胞滋养细胞、合体滋养细胞和中间型滋养细胞排列成不同的结构,巢状、条索状和片状,无胎盘绒毛结构。合体滋养细胞似“帽带”围绕细胞滋养细胞的周围,间质可见纤维素聚集。

鉴别诊断方面:(1)与其他生殖细胞肿瘤成分鉴别,特别是伴有合体滋养叶细胞的精原细胞瘤(无性细胞瘤)、卵黄囊瘤、胚胎性癌等鉴别,与它们在治疗和预后均不相同,绒癌需加强化疗。在 HE 形态基础上,免疫组织化学标志物有助于鉴别诊断,合体滋养叶细胞阳性表达 HCG 和胎盘生乳素(hPL),中间型滋养叶细胞弱阳性表达 hPL,细胞滋养叶细胞阳性表达

p63。新近研究发现 CK7 在合体细胞和滋养细胞均阳性表达,而在精原细胞瘤(无性细胞瘤)、卵黄囊瘤、胚胎性癌则不表达,对鉴别诊断有价值^[10-11]。(2)与分化癌鉴别,从年龄上,绒癌发病年龄较分化癌小,一般青少年或年轻人,而后者在 40 岁以后多见;病理形态改变不同,绒癌广泛性出血和坏死,合体滋养细胞似“帽带”围绕细胞滋养细胞的特殊排列方式,分化癌则伴明显的促纤维反应。其他还有淋巴瘤、恶性黑色素瘤和肉瘤等,借助免疫组织化学标志物容易鉴别。

3.3 治疗及预后 原发性绒癌治疗上尚无统一标准。对于病变范围较局限的患者,Nakamura 等^[12]推荐以手术切除,术后采用 BEP 联合化疗方案。而 Le 等^[13]对 2004~2015 年国外文献报道的 14 例卵巢非妊娠性绒毛膜癌分析数据显示术后大多数采用 BEP 联合化疗方案(占 54%)和 EMA-CO 联合化疗方案(占 27%),疗程数尚未统一,一般 3~6 个周期不等。绒癌易侵犯血管,在所有生殖细胞肿瘤中预后最差,可在原发性肿瘤不明显的情况下发生广泛性播散。血清 β -HCG 水平较高、绒癌综合征(广泛转移所致的广泛内脏出血)均提示预后不好^[14]。本文睾丸绒癌患者术后行 5 个周期 BEP 方案联合化疗,术后 23 个月 CT 检查发现双肺多发转移,一般状况可。3 例卵巢患者术后均行 BEP 方案联合化疗。卵巢绒癌患者 1 例化疗 2 疗程后血清 β -HCG 降至正常,因经济原因未继续化疗,26 个月因肺转移死亡;1 例化疗 5 疗程后失访;1 例化疗 3 疗程后血清 β -HCG 降至正常,一般情况可。

参考文献

[1] 邹习明,项晶晶,吴能定.左锁骨上淋巴结转移为首发症状的睾丸绒毛膜癌 1 例[J].临床与实验病理学杂志,2005,21(6):750-751.
[2] 李励军,陈瑞莲,池慧娟,等.卵巢单纯性非妊娠性绒毛膜癌 1 例[J].中国实用妇科与产科杂志,2005,21(7):444.
[3] 陈佩玉,陈旭.原发性绒毛膜癌[J].罕少疾病杂志,2002,9(3):28-29.
[4] 姜忠彩,刘爱军,宋欣,等.睾丸绒毛膜癌 2 例临床病理观

察[J].诊断病理学杂志,2014,21(4):220-223.
[5] 曹冬焱,向阳,杨秀玉,等.非妊娠性绒毛膜癌 17 例临床分析[J].中华妇产科杂志,2003,38(5):284-286.
[6] 李琴,孔欣,古巧平,等.原发性肺绒毛膜癌致血气胸 1 例[J].实用妇产科杂志,2015,31(5):395-396.
[7] Ahsaini M,Tazi F,Mellas S,et al. Pure choriocarcinoma of the testis presenting with jaundice;a case report and review of the literature[J].J Med Case Rep,2012,31(6):269.
[8] Jiang F,Xiang Y,Feng FZ,et al. Clinical analysis of 13 males with primary choriocarcinoma and review of the literature[J].Onco Targets Ther,2014,20(7):1135-1141.
[9] Albers P,Albrecht W,Algaba F,et al. EAU guidelines on testicular cancer;2011 update[J].Eur Urol,2011,60(2):304-319.
[10] 张春芳,刘冲,石群立,等.睾丸混合性生殖细胞肿瘤临床病理分析[J].中华男科学杂志,2011,17(4):336-338.
[11] Humphrey PA. Choriocarcinoma of the testis[J].J Urol,2014,192(3):934-935.
[12] Nakamura T,Miki T. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer[J].Int J Urol,2010,17(2):148-157.
[13] Le X,Beier A,Tiede S,et al. Laparoscopic fertility-preserving treatment of a pure nongestational choriocarcinoma of the ovary;case report and review of current literature [J]. Minim Invasive Gynecol,2015,22(6):1095-1099.
[14] Jiang F,Xiang Y,Feng FZ,et al. Clinical analysis of 13 males with primary choriocarcinoma and review of the literature. [J]. Oncol Targets Ther,2014(7):1135-1141.

(收稿日期:2016-07-26 修回日期:2016-09-07)

(上接第 74 页)

Exp Res, 2003,15(6):488-493.
[6] Reiter M,Twerenbold R,Reichlin T,et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays[J].Eur Heart J,2011,32(11):1379-1389.
[7] Herlitz J,Thuresson M,Svensson L,et al. Factors of importance for patients' decision time in acute coronary syndrome[J].Int J Cardiol,2010,141(3):236-242.
[8] Thuresson M,Jarlöv MB,Lindahl B,et al. Factors that influence the use of ambulance in acute coronary syndrome [J]. Am Heart J,2008,156(1):170-176.
[9] Thang ND,Karlson BW,Bergman B,et al. Characteristics of and outcome for patients with chest pain in relation to transport by the emergency medical services in a 20-year

perspective[J]. Am J Emerg Med,2012,30(9):1788-1795.
[10] Thang ND,Karlson BW,Bergman B,et al. Patients admitted to hospital with chest pain——changes in a 20-year perspective[J].Int J Cardiol,2013,166(1):141-146.
[11] Mathews R,Peterson ED,Li S,et al. Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction; findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines[J].Circulation,2011,124(2):154-163.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-08-30)