

少见妇科恶性肿瘤诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002823

胎盘部位滋养细胞肿瘤 1 例及文献学习

何密斯, 钟林, 王海霞, 邹冬玲

(重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心, 重庆 400030)

Placental site trophoblastic tumor: a case report and literature review

He Misi, Zhong Lin, Wang Haixia, Zou Dongling

(Gynecological Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital)

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】B

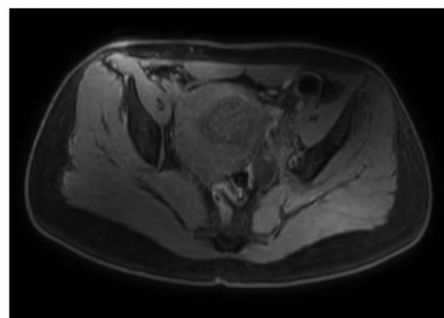
【收稿日期】2021-02-28

胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)是一种来源于胎盘种植部位的特殊类型妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasm, GTN)。与多数妊娠滋养细胞肿瘤不同, PSTT 诊断依赖病理检查, 治疗以手术为主, 预后相对较差, 临床罕见, 发病率为 1/10 万次~1/5 万次妊娠, 仅占有 GTN 的 1%, 至今国内外报道不足 300 例, 缺乏前瞻性研究, 故其最优治疗方案仍需探索^[1-3]。本文报道 1 例重庆大学附属肿瘤医院 2018 年 10 月收治的外院误诊病例, 并复习相关文献, 旨在提高对本病的认识, 从而及时、准确地诊断并选择最适治疗方案, 以期改善预后。

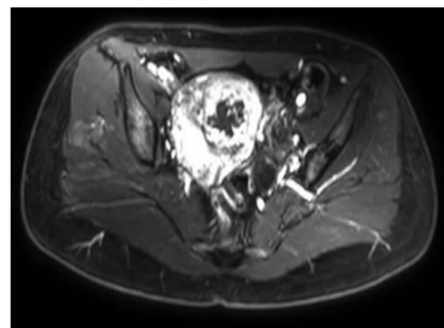
1 病例报告

患者女, 37 岁, 平素月经规则, 末次月经 2018 年 5 月 1 日, 孕 6 产 1, 剖宫产 1 次(女活婴), 药流 2 次, 人流 3 次。2018 年 5 月患者因“不全流产”于外院行清宫术, 术后未复诊, 2018 年 7 月因不规则阴道流血, 再次于外院就诊, 行宫腔镜下左侧宫角组织电切术, 术后 2 周开始出现血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)复升, 结合术后病检诊断绒毛植入, 予以甲氨蝶呤单药化疗一程, 化疗后血清 HCG 持续升高, 于 2018 年 10 月因“停经 5 个月, 不规则阴道流血 3 个月”入本院。妇科检查: 子宫增大约 1+个月孕大, 余查体无特殊。辅助检查: 血清 HCG 35 798.98 mIU/mL, MRI: 子宫腔内异常信号肿块影, 范围 4.1 cm×4.0 cm×5.6 cm, 侵及子宫肌层, 浆膜面尚光整, 盆腔内及腹膜后未见肿大淋巴结(图 1)。外院切片会诊: 滋养叶细胞显示非典型性及出

血坏死, 考虑胎盘部位滋养叶细胞肿瘤, 遂行经腹全子宫切除术, 术中见子宫增大约 1+个月孕大, 左侧宫底近宫角处见 5 cm 直径肿块, 暗红色, 突破近浆膜(图 2)。术后血清 HCG 640.12 mIU/mL, 病检(图 3): 符合胎盘部位滋养细胞肿瘤伴出血、坏死, 核分裂象 5~8/10HPF, 肿瘤侵及深肌层(>2/3), 脉管(-), 左右宫旁切缘净, 免疫组化: 人胎盘泌乳素(human placental lactogen, HPL)散在(+), HCG(+), Ki67 40%, p63(-), 诊断胎盘部位滋养细胞肿瘤 I 期, 予以 EMA-CO 化疗 3 程后, HCG 降至正常, 随访至今, 血清 HCG 及影像学均未见异常。



A. MRI 平扫



B. MRI 增强

图 1 MRI 影像资料

作者介绍: 何密斯, Email: hemisi1986@sina.com,

研究方向: 妇科恶性肿瘤。

通信作者: 邹冬玲, Email: cqzl_zdl@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1727.052.html>

(2021-05-16)

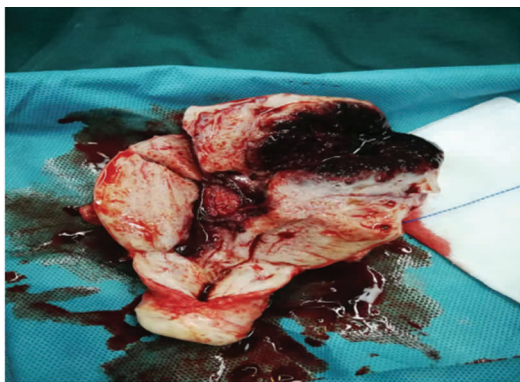


图2 大体标本

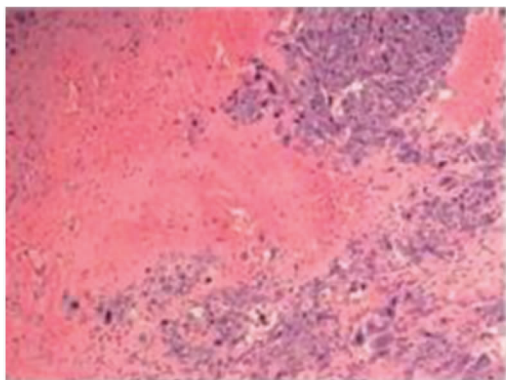


图3 术后病检

2 讨论

PSTT是一种临床罕见的妊娠滋养细胞肿瘤,好发于育龄期女性,可继发于多种妊娠状态,包括足月妊娠(61%)、葡萄胎(12%)、人流(9%)、引产(8%)、异位妊娠(3%)及其他(7%),临床表现以停经后不规则阴道流血或月经紊乱为主,肿瘤多位于宫底或宫体,按肿瘤形态,可分为结节息肉型、肿块型和弥漫浸润型^[4-5]。本例患者37岁,继发于流产,以停经后不规则阴道流血为主要临床表现,MRI提示肿瘤呈肿块型,位于左侧宫底近宫角,与既往文献报道相符。

PSTT临床表现不典型,缺乏特异性、敏感性肿瘤标志物,诊断困难,容易误诊,误诊率约1/3,确诊需靠组织病理学检查^[6]。本例患者因不全流产后血清HCG持续升高,外院误诊为绒毛植入,予以甲氨蝶呤化疗后,效果差,血清HCG持续升高入本院。与其他妊娠滋养细胞肿瘤不同,一方面,由于PSTT仅来源于中间型滋养细胞,缺乏合体滋养细胞,大多数患者血清HCG呈阴性或低水平升高,少数病例合并绒癌可达100 000 mIU/mL^[7-8],本例患者血清HCG>30 000 mIU/mL,考虑与人流后胎盘残留相关。另一方面,由于PSTT的化疗敏感性较差,其治疗以手术为主,原则是切除一切病灶。一项历经17年的PSTT临床试验发现行子宫切除术的13例患者中,有5例出现复发,复发率高达38.5%,提示转移灶的处理

在手术治疗中至关重要^[9]。PSTT易发生淋巴结转移,切除转移淋巴结可改善预后,但预防性盆腔淋巴结清扫是否改善预后尚不明确,目前大多数专家共识支持FIGO I期患者行子宫切除±盆腔淋巴结活检,II~IV期患者在切除子宫及转移灶的同时,应行盆腔淋巴结活检,进一步评估其淋巴结转移情况,指导是否进行盆腹腔淋巴结清扫^[10-12]。PSTT患者多为育龄期女性,目前已有卵巢转移个案报道^[13],术中是否行卵巢切除尚有争议,多主张在决定是否行卵巢切除前,应结合患者年龄、分期、生育需求及影像学检查等因素综合分析。此外,亦有报道指出,对于有卵巢疾病家族史的患者,应充分考虑行卵巢切除的必要性,以降低卵巢转移风险,提高疗效。对合并高危因素的I期或伴有转移的II~IV期患者,建议术后辅以化疗,目前各项研究报道,与PSTT预后不良有关的危险因素尚不确切,主要包括FIGO分期(II~IV期)、距前次妊娠间隔>2年、深肌层浸润、广泛坏死、有丝分裂指数>5/10HP。亦有学者提出血清HCG水平、血管浸润、胞浆透明与预后不良相关^[14-15]。化疗方案多采用以含依托泊苷或者铂类为主的多药联合化疗,主要包括EMA/CO、EMA/EP、TP及TE^[16-17]等,此外,亦有BEP和ICE方案运用于复发性PSTT的报道^[12]。本例患者育有1女,术前MRI未见可疑盆腹腔淋巴结,术中探查盆腹腔淋巴结无肿大,卵巢无肉眼异常,遂行全子宫切除术,保留卵巢,未行盆腹腔淋巴结活检,术后患者恢复好,无手术并发症,因合并高危因素(深肌层、有丝分裂指数5~8/10 HP),术后辅以EMA/CO化疗3程,预后好。

PSTT大多数预后良好,I期患者10年生存率可达90%,II~IV期患者为30%~50%,复发患者预后差,5年生存率仅22%。化疗反应性低,是治疗失败主要原因^[9],有研究表明,在108例PSTT病例中,仅7例死亡,而其主要原因均为化疗耐药。因此,针对晚期及复发病例,迫切需要探索除手术、化疗之外的治疗新策略。靶向治疗可选择性灭活特定分子信号通路,从而杀伤肿瘤细胞,且副反应相对小,临床耐受好。研究表明,PSTT组织中VEGF及TGF- β 表达升高,提示其可能增强肿瘤侵袭性,导致预后不良^[18]。针对VEGF及TGF- β 的靶向治疗是否有助于PSTT的治疗,尚需进一步研究。近年来,免疫治疗已应用于部分癌种的后线治疗,如PD-1抑制剂(尼鲁单抗、派姆单抗)用于治疗铂耐药型卵巢癌患者^[19]。而化疗耐药亦是PSTT治疗失败的主要原因,且研究发现PD-L1在PSTT组织中呈阳性表达^[20],使用派姆单抗治疗化疗耐药型GTN,包括PSTT可延长其PFS 6~24个月^[21],提示PD-1/PD-L1抑制剂可能是改善PSTT患者预后的一种新治疗方法。

3 结论

胎盘部位滋养细胞肿瘤是一种临床罕见的特殊类型滋养细胞肿瘤,大多数患者预后良好,但合并高危因素、转移及复发病例预后差,化疗敏感性低是影响疗效的主要原因,手术

联合化疗、靶向治疗及免疫治疗的综合性治疗策略可能改善其预后,但尚无临床研究证据支持。因此,建立 PSTT 专属的登记管理随访系统,做好多中心、大样本量研究,为探索 PSTT 的发病机制、制定预防及早诊方案,并探索新的综合治疗策略,改善预后提供高级别证据是目前亟待解决的难题和主要探索方向。

参 考 文 献

- [1] Cole ME, Broaddus R, Thaker P, et al. Placental-site trophoblastic tumors; a case of resistant pulmonary metastasis[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(3): 171-175.
- [2] Lan C, Li Y, He J, et al. Placental site trophoblastic tumor; lymphatic spread and possible target markers[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(3): 430-437.
- [3] Zhang Y, Zhang S, Huang W, et al. Intermediate trophoblastic tumor; the clinical analysis of 62 cases and prognostic factors[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(5): 1353-1364.
- [4] Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(2): 708-712.
- [5] Hancock BW, Tidy J. Placental site trophoblastic tumour and epithelioid trophoblastic tumour[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.10.004.
- [6] Moutte A, Doret M, Hajri T, et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours; diagnostic pitfalls[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(3): 568-572.
- [7] De Nola R, Schönauer LM, Fiore MG, et al. Management of placental site trophoblastic tumor; two case reports[J]. *Medicine*, 2018, 97(48): e13439.
- [8] Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, et al. Gestational trophoblastic disorders; an update in 2015[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015, 75(10): 1043-1050.
- [9] Feltmate CM, Genest DR, Wise L, et al. Placental site trophoblastic tumor; a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(3): 415-419.
- [10] Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, et al. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor; clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(3): 684-693.
- [11] Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease[J]. *Oncologist*, 2010, 15(6): 593-600.
- [12] Feng X, Wei Z, Zhang S, et al. A review on the pathogenesis and clinical management of placental site trophoblastic tumors[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 937.
- [13] Milingos D, Doumplis D, Savage P, et al. Placental site trophoblastic tumor with an ovarian metastasis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(4): 925-927.
- [14] Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, et al. Placental site trophoblastic tumor; analysis of presentation, treatment, and outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 58-62.
- [15] Zheng Y, Bao L, Ning Y, et al. Retrospective analysis of the clinicopathologic and prognostic characteristics of stage I placental site trophoblastic tumor in China[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 129(1): 67-70.
- [16] Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors; biology, natural history, and treatment modalities[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1): 208-214.
- [17] Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, et al. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia; utility or futility?[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 74-80.
- [18] Singh M, Kindelberger D, Nagymanyoki Z, et al. Vascular endothelial growth factors and their receptors and regulators in gestational trophoblastic diseases and normal placenta[J]. *J Reprod Med*, 2012, 57(5-6): 197-203.
- [19] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncology*, 2015, 33(34): 4015-4022.
- [20] Bolze PA, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in pre-malignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and independent of clinical outcomes[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(3): 554-561.
- [21] Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2343-2345.

(责任编辑:唐秋姗)