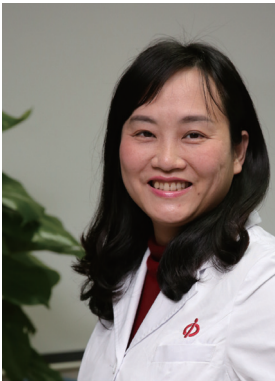


• 专题论著 •



郑菊，影像医学与和医学博士，中山大学附属第一医院主治医师。从事妇产超声诊断工作十年。研究方向为疑难妇科疾病及胎儿畸形超声筛查。兼任广东优生优育协会产前超声诊断专业委员会秘书、广东省超声工程学会委员、中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会青年委员会委员。

中间型滋养细胞肿瘤的临床和超声特征分析

郑菊，谢红宁，李丽娟，杜柳，雷婷
中山大学附属第一医院超声科，广东广州510080

【摘要】 目的：探讨中间型滋养细胞肿瘤患者的临床特点及超声声像特征。方法：对经病理证实的11例中间型滋养细胞肿瘤患者的临床资料及超声图像进行回顾性分析，总结临床及超声声像特征。结果：最常见的临床症状为不规则阴道流血(10/11)和停经(7/11)。前次妊娠以足月妊娠(5/11)、流产(4/11)为多。诊断距离前次妊娠的平均时间为16.3个月(2~34个月)。血清 β 人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)水平中位数为277 IU/L(2.9~29 608 IU/L)。出现远处转移的患者 β -HCG水平中位数为2 486.5 IU/L(1 414~29 608 IU/L)。伴有远处转移与不伴转移患者之间 β -HCG水平差异有统计学意义($P=0.023$)。所有患者均显示子宫内单一病灶。超声声像：I型(病灶位于宫腔)2例(实性、囊实性各1例)；II型(病灶部分位于宫腔、部分位于肌层)4例(实性3例、囊实性1例)；III型(病灶位于子宫肌层)5例(实性2例、囊实性1例、囊性2例)。实性病变血供可稀少、中等或丰富；囊性及囊实性病变均血供丰富。结论：中间型滋养细胞肿瘤的超声声像有一定特征，结合临床表现及血清低 β -HCG水平，有助于初步判断。

【关键词】 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；超声

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2017)03-0188-05

Clinical features and sonographic characteristics of intermediate trophoblastic tumor ZHENG Ju, XIE Hongning, LI Lijuan, DU Liu, LEI Ting (Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yet-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China)

Correspondence to: XIE Hongning E-mail: hongning_x@126.com

【Abstract】 **Objective:** To investigate the clinical features and sonographic characteristics of intermediate trophoblastic tumor (ITT). **Methods:** Eleven cases of ITT were identified at The First Affiliated Hospital of Sun Yet-sen University between January 2003 and December 2016, and the clinical features and findings on ultrasound were investigated. **Results:** The most frequent symptoms associated with ITT were abnormal vaginal bleeding, which was present in 10 cases, and amenorrhea, which was present in 7 cases. The interval from antecedent pregnancy to diagnosis was 2–34 months (median, 16.3 months). The serum level of β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) was generally low, with a median of 277 IU/L (range, 2.9–29 608 IU/L). The findings on ultrasound were classified according to the location of the lesions. Type I, lesions located in the uterine cavity (1 case with solid mass, 1 case with alveolate mass); Type II, lesions located both within the uterine cavity and myometrium (3 cases with solid masses, 1 case with alveolate mass); Type III, lesions located in the myometrium (2 cases with solid masses, 1 case with alveolate mass, 2 cases with cystic lesions). The solid masses presented with minimal to a high degree of vascularization. Both the alveolate and cystic lesions were highly vascularized. **Conclusion:** Combined with clinical features, the findings on ultrasound could lead to the suspicion of ITT and contribute to clinical diagnosis.

【Key words】 Intermediate trophoblastic tumor; Placental site trophoblastic tumor; Epithelioid trophoblastic tumor; Ultrasound

胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)及上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)是罕见的妊娠滋养细胞肿瘤。两者均来源于胎盘种植部位的中间型滋养细胞,有相似的生物学行为及临床特征,因此将其统称为中间型滋养细胞肿瘤(intermediate trophoblastic tumor, ITT)。ITT非常罕见,临床表现缺乏特异性,而治疗方案及临床结局又与其他常见滋养细胞肿瘤有较大差异,因此早期诊断对选择合理治疗方案、改善患者预后至关重要。本研究总结分析中山大学附属第一医院经病理证实的ITT患者临床及超声声像特征,为正确的早期诊断提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

研究对象为2003年1月—2016年12月于中山大学附属第一医院经手术病理证实的ITT患者。

1.2 方法

1.2.1 临床数据收集

回顾性收集患者临床资料,包括年龄、孕产史、主要临床症状、前次妊娠类型、诊断距前次妊娠的时间、血清 β 人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)水平、有无远处转移、治疗方案等。追踪患者有无复发、远处转移或死亡。

1.2.2 超声图像分析

所有患者均采用彩色多普勒超声诊断仪(GE公司Voluson 730/E6)行经腹经阴道联合超声检查。首先行经腹超声检查,观察子宫大小、形态及宫腔和肌层内有无异常回声,显示周围脏器与子宫的关系、有无增大淋巴结。患者排空膀胱后行经阴道超声扫查,重点观察并记录宫腔或子宫肌层内有无异常回声及其与周围组织的关系;启动彩色多普勒血流显像检查,并记录病灶及周边的血流分布。

调取患者超声图像资料,由两名工作5年以上的超声医师分别分析其声像特点。如两者意见不一致,由第3名同样资历的医师分析,取三者中两个意见一致的结论作为结果。

1.3 统计学处理

数据处理采用SPSS 12.0统计软件,计量资料以均值或中位数描述,组间比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

研究期间确诊ITT共11例,其中PSTT 10例、ETT 1例。患者临床资料见表1,本院初治5例、外院初治6例。患者平均31岁(21~51岁),平均妊娠2.27(1~4)次,产次0.91(0~2)次。

PSTT患者中,4例继发于足月妊娠,4例继发于流产,2例继发于葡萄胎。1例ETT继发于足月妊娠。诊断时距离前次妊娠平均时间为16.3个月(2~34个月)。7例有停经史,11例有不规则阴道流血。10例 β -HCG值升高,1例正常, β -HCG值中位数为277 IU/L(2.9~29 608 IU/L)。4例出现远处转移。出现远处转移者 β -HCG值中位数为2 486.5 IU/L(1 414~29 608 IU/L)。伴有远处转移与不伴转移患者之间 β -HCG值差异有统计学意义($P=0.023$)。

2.2 临床结局

PSTT患者中,6例采用全子宫切除并辅助化疗方案。4例要求保留生育能力的患者中,1例行双侧子宫动脉栓塞化疗,1例化疗,1例化疗后宫腔镜下病灶切除,1例宫腔镜下病灶切除。所有病例自发病随访至2016年12月,9例无复发,预后良好。病例9因怀疑“子宫肌瘤”在外院行“子宫肌瘤剔除术”,术后病理证实PSTT后转本院治疗,入院后发现双肺、腹股沟淋巴结转移,化疗3次后行全子宫切除+淋巴结清扫,术后再EMA/CO方案化疗2次。治疗结束时,患者血清 β -HCG值仍达98 IU/L,诊断后10

个月出现肝脏转移, 15个月死亡。4例保留生育能力的患者在随访期内均未妊娠。

1例ETT患者全子宫切除后行化疗4次(MAC方案), 6个月后出现卵巢转移, 10个月后出现肝脏转移, 13个月后出现肺部转移, 最终17个月后因肠穿孔合并腹膜炎死亡。

2.3 超声声像特征

本组11例患者子宫均有不同程度增大, 病灶均位于子宫体内。根据病灶位置分成3型: I型, 病灶大部分位于宫腔内; II型, 病灶部分位于子宫肌层, 部分向宫腔突起; III型, 病灶局限于子宫肌层。病灶内部回声可分实性、囊实性及囊性回声。

10例PSTT患者均仅有单一病灶, 病灶最

大径为7~62 mm, 均值30.4 mm (图1)。声像表现 I 型2例(实性及囊实性各1例); II型4例(实性3例, 囊实性1例); III型4例(实性及囊实性各1例, 囊性2例)。实性病变血供稀少1例, 血供中等3例, 血供丰富1例; 囊性及囊实性病变均血供丰富, 其中2例病灶形成动静脉瘘(表1)。PSTT病灶的血流频谱均为中、低阻力, 阻力指数0.35~0.55, 均值0.45。

1例ETT患者病灶为肌层内单个病灶, 最大径66 mm, 实性等回声, 边界清晰, 彩色多普勒显示丰富血流信号(图2)。

2例患者卵巢内出现生理性小囊肿, 其余患者卵巢声像正常。

表 1 中间型滋养细胞肿瘤患者的临床及超声声像特征

病例	年龄(岁)	诊断	前次妊娠	距前次妊娠时间(月)	停经	阴道流血	β-HCG (IU/L)	转移部	声像特征	治疗方案	随访时间(月)
1	34	PSTT	流产	16	有	有	36	无	宫腔内实性回声12 mm×10 mm, 边界清, 血供稀少	宫腔镜下病灶电切	132
2	51	PSTT	葡萄胎	3	无	有	2 954	肺部	宫腔及肌层内囊实性回声26 mm×10 mm, 边界不清, 血供丰富	全子宫切除, 术前化疗2次	111
3	24	PSTT	流产	2	无	有	2.91	无	肌层内囊实性回声36 mm×21 mm, 边界清, 血供丰富, 探及动静脉瘘频谱	双侧子宫动脉栓塞化疗	78
4	21	PSTT	流产	16	有	有	277	无	宫腔及肌层内实性回声29 mm×24 mm, 边界不清, 血供丰富	宫腔镜下病灶电切, 术前化疗2次	77
5	21	PSTT	足月妊娠	6	无	有	190	无	宫腔内囊实性回声28 mm×26 mm, 边界不清, 血供丰富	全子宫切除, 术前、术后各化疗1次	53
6	35	PSTT	葡萄胎	22	有	有	29 608	肺部	肌层内实性回声29 mm×15 mm, 边界不清, 血供中等	化疗7次	48
7	34	PSTT	流产	6	有	有	2 019	肺部	肌层内囊性回声7 mm×6 mm, 边界清, 血供丰富	全子宫切除, 术前化疗2次	46
8	29	PSTT	足月妊娠	25	有	有	39.1	无	宫腔及肌层内实性回声32 mm×25 mm, 边界不清, 血供中等	全子宫切除, 术前化疗3次	38
9	26	PSTT	足月妊娠	10	无	有	1 414	肺部、腹股沟淋巴结	肌层内囊性回声43 mm×40 mm, 边界不清, 血供丰富, 探及动静脉瘘频谱	全子宫切除, 术前化疗3次, 术后化疗2次	15
10	32	PSTT	足月妊娠	23	有	有	2 870	无	宫腔及肌层内实性回声62 mm×59 mm, 边界不清, 血供中等	全子宫切除, 术后化疗2次	15
11	33	ETT	足月妊娠	34	有	无	110	无	肌层内实性回声66 mm×44 mm, 边界清, 血供丰富	全子宫切除, 术后化疗4次	17

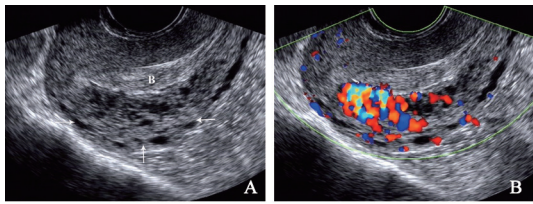


图1 PSTT患者子宫肌层内囊实性病变超声表现

A: PSTT患者子宫肌层内囊实性病变(B为宫腔内积血, 箭头所示为肌层内病变); B: 彩色多普勒超声显示子宫肌层内囊实性病变血流丰富

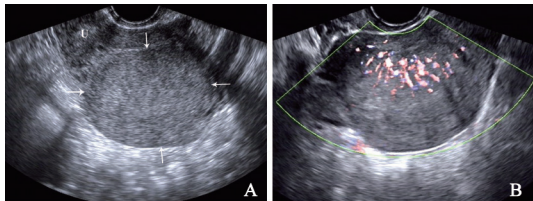


图2 ETT患者子宫肌层内实性病变超声表现

A: ETT患者子宫肌层内实性病变(U为子宫, 箭头所示为肌层内病变); B: 彩色多普勒超声显示同一患者子宫肌层内实性病变血流丰富

3 讨 论

妊娠滋养细胞肿瘤包括侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、PSTT及ETT。后两种滋养细胞肿瘤极为罕见, 发生率为1/10万次妊娠, 占所有滋养细胞肿瘤1%~2%^[1-2]。两者均起源于中间型滋养细胞, 其中PSTT来源于种植型中间滋养细胞, ETT来源于绒毛型中间滋养细胞。以往对这两种疾病的认识及命名很混乱, 直到1981年Scully和Young首次提出“胎盘部位滋养细胞肿瘤”的命名^[3], 而Shih也于1998年阐述了ETT的命名及特点^[4]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2003年明确将PSTT和ETT归为ITT的两个亚型^[5]。与其他滋养细胞肿瘤的高侵袭性不同, ITT大部分临床经过良好, 但由于临床表现较隐匿, 易误诊。同时由于其分化程度相对较高, 对常规化疗方案不敏感, 手术切除是主要治疗手段, 早期发现对临床治疗及改善预后至关重要。

ITT主要发生于生育年龄妇女, 本组病例中除1例继发于葡萄胎的患者51岁外, 其余均小于35岁。与绒毛膜癌一样, ITT可继发于多种妊娠结局之后, 包括足月妊娠、流产及葡萄胎。但与绒毛膜癌中50%病例继发于葡萄胎不同^[6], 大部分ITT继发于足月妊娠或流产后^[7], 本组病例有相似结果。疾病诊断至前次妊娠的时间间隔长短

不一, 文献报道最长为33年, 最短可与足月妊娠同时发生^[8]。本组病例距前次妊娠的间隔为2~34个月, 平均16.3个月。由于细胞肿瘤可分泌催乳素, 导致高催乳素血症, 大多数患者可出现停经及不规则阴道流血^[3,5-6]。本组病例中, 7例有停经, 10例有不规则阴道流血。

与其他妊娠滋养细胞疾病相比, ITT患者血清中 β -HCG值大多轻度升高, <1 000 IU/L。但约10%患者的 β -HCG水平正常, 或少数高达100 000 IU/L^[4,9-11], 这往往会对诊断造成干扰。本组病例中, 6例 β -HCG值<1 000 IU/L, 1例正常, 而1例高达29 608 IU/L。尽管 β -HCG水平并不能反映肿瘤负荷, 但在发生转移时血清 β -HCG水平可明显升高。本组病例中, 出现远处转移者的血清 β -HCG水平明显高于不发生转移者, 差异有统计学意义。因此, β -HCG可作为监测ITT肿瘤复发或转移的指标之一。

肿瘤细胞异常增殖, 浸润胎盘部位的蜕膜、肌层, 形成宫腔或肌层内团块状结节; 同时部分肿瘤细胞还可侵蚀子宫肌层血管, 引起血管构筑改变, 形成局部血管扩张或动静脉瘘, 因此有可能通过超声检查发现可疑病灶。超声检查是目前诊断ITT最简单、重复性好的影像学方法。本研究发现, PSTT的病灶均发自子宫肌层, 根据不同的生长方向分3型。I型病灶大部分突向宫腔; II型病灶部分位于宫腔, 部分位于肌层; III型病灶局限于子宫肌层。同时病灶大多向周围浸润, 与周围组织分界不清。Zhou等^[12]回顾性分析PSTT的超声声像, 也有类似发现。与侵蚀性葡萄胎或绒毛膜癌广泛侵蚀血管不同, 约1/2的PSTT表现为实性低回声或等回声病灶, 大多血流信号稀少或中等, 此时应与子宫肌瘤等鉴别。本组有2例初诊误认为子宫肌瘤。PSTT病灶还可表现为囊性或囊实混合性回声, 彩色多普勒超声均显示丰富的血流信号或探及动静脉瘘的血流频谱, 与病灶内血管扩张, 甚至形成动静脉瘘有关, 此表现易与侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌甚至妊娠组织残留物的声像混淆。本研究中, ETT患者仅有1例, 表现为肌层内等回声实性肿块, 与周围肌层分界清晰, 彩色多普勒显示丰富血流信号, 与Qin等^[13]描述的11例ETT患者的声像特点基本一致。也有研究发现, 并非所有ETT都具有

特征性,少数亦可表现为血流信号稀少^[14]。

由于ITT对化疗不敏感,一直以来子宫切除是首选治疗方法^[15],同时辅助化疗,特别是有远处转移的患者。本研究PSTT患者中,有6例行子宫切除及化疗,除1例合并肺部及腹股沟淋巴结转移者在治疗后15个月死亡外,其余均未复发,预后良好。1例ETT在全子宫切除及化疗后6个月复发,最终死亡。本组4例有生育要求的患者没有行子宫切除,而是根据病情特点进行个性化治疗。治疗前均经超声评估,2例病灶大部分向宫腔突起,选择宫腔镜下病灶切除术;1例病灶表现为肌层内动静脉瘘形成,采用双侧子宫动脉栓塞化疗方案;最后1例患者除肌层内局限的实性病灶外,还合并肺部转移,选择了联合化疗方案。由此可见,超声检查对子宫内病变范围的评估及治疗方案的选择均起重要作用。随访期内4例患者均无复发,但亦未妊娠。目前,对PSTT患者保留生育功能的安全性及有效性还存在较大争议^[16-17],需积累更多的证据。

综上所述,ITT的超声表现有一定特点,结合临床表现及血清低水平 β -HCG,可进行初步临床诊断。超声检查对子宫内病变范围评估及治疗方案选择也有一定作用。

参考文献

- [1] Lybol C, Thomas C M, Bulten J, et al. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 334-338.
- [2] ZHANG X, LÜ W, LÜ B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(7): 1334-1338.
- [3] SCULLY R E, YOUNG R H. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal [J]. *Am J Surg Pathol*, 1981, 5(1): 75-76.
- [4] SHIH I M, KRUMAN I U. 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.
- [5] GENEST D R, BERKOWITZ R S, FISHER R A, et al. Gestational trophoblastic disease: WHO classification of tumours pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon, IARC Press, 2003: 250-254.
- [6] LURAIN J R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(6): 531-539.
- [7] BAERGEN R N, RUTGERS J L, YOUNG R H, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(3): 511-520.
- [8] ALLISON K H, LOVE J E, GARCIA R L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(12): 1875-1877.
- [9] ZHAO J, LV W G, FENG F Z, et al. Placental site trophoblastic tumor: a review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 102-108.
- [10] NGAN H Y, SECKL M J, BERKOWITZ R S, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 2): S123-S126.
- [11] SCHMID P, NAGAI Y, AGARWAL R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9683): 48-55.
- [12] ZHOU Y, LU H, YU C, et al. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41 (6): 679-684.
- [13] QIN J, YING W, CHENG X, et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112618.
- [14] OKUMURA M, FUSHIDA K, REZENDE W W, et al. Sonographic appearance of gestational trophoblastic disease evolving into epithelioid trophoblastic tumor [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36(2): 249-251.
- [15] TEMPFER C, HORN L C, ACKERMANN S, et al. Gestational and non-gestational trophoblastic disease: guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k level, AWMF registry no. 032/049, December 2015) [J]. *Geburtsh Frauenh*, 2016, 76(2): 134-144.
- [16] 赵峻, 向阳, 郭丽娜, 等. 胎盘部位滋养细胞肿瘤保留生育功能治疗17例临床分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(4): 265-269.
- [17] SASO S, HADDAD J, ELLIS P, et al. Placental site trophoblastic tumors and the concept of fertility preservation [J]. *BJOG*, 2012, 119(3): 369-374.

(收稿日期: 2017-05-31)