

## 子宫上皮样滋养细胞肿瘤 1 例并文献复习

蔡兆根<sup>1,2</sup>, 谢 群<sup>1</sup>, 郭冰沁<sup>1,2</sup>

**[摘要]**目的:探讨子宫上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)的临床病理特征和鉴别诊断。方法:对 1 例子宫 ETT 的临床和病理资料进行回顾分析,并结合文献讨论。结果:患者女性,30 岁。经期延长、不规则阴道出血半年。大体见子宫左侧壁有一病灶,界限不清,呈腐鱼肉样,直径 5 cm,伴出血、坏死。镜下肿瘤由单一型中间滋养细胞组成,排列成巢团状,位于玻璃样或嗜伊红色肿瘤坏死碎屑组织中,形成“地图样外观”;瘤细胞中等大小,胞质透亮或嗜伊红色,细胞境界清楚,核圆形或卵圆形、核仁明显。肿瘤细胞 AE1/AE3、p63 和 Ki-67 均阳性,hCG 部分阳性。结论:ETT 是一种罕见的滋养细胞肿瘤,具有恶性的生物学行为,但恶性程度较低。应与子宫颈鳞状细胞癌及其他滋养细胞肿瘤等鉴别。

**[关键词]** 子宫肿瘤;上皮样滋养细胞肿瘤;免疫组织化学

**[中国图书资料分类法分类号]** R 737.33 **[文献标识码]** A

### Epithelioid trophoblastic tumor: one case report and review of the literature

CAI Zhao-geng<sup>1,2</sup>, XIE Qun<sup>1</sup>, GUO Bing-qin<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Pathology, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinicopathological features of epithelioid trophoblastic tumor (ETT) of the uterus with emphasis on its differential diagnosis. **Methods:** The clinicopathological data of 1 case of ETT was analyzed and the literature was reviewed. **Results:** The patient was a 30-year-old female with the symptoms of delayed menstruation and abnormal vaginal bleeding for half a year. Gross examination of the hysterectomy specimen revealed a limit-unclear lesion involving the left uterine wall. The tumor was 5 cm in size and was necrotic with areas of hemorrhage; microscopically, the tumor was composed of one type intermediate trophoblastic cells arranged in nests and cords, which distributed in a geographical pattern with hyalinization or eosinophilic debris of tumor cell necrosis. The medium-sized tumor cells contained abundant eosinophilic or clear cytoplasm and distinct cell borders, round or oval nuclei with distinct nucleoli. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for AE1/AE3, p63 and Ki-67, and partially positive for hCG. **Conclusions:** ETT is a rare gestational trophoblastic tumor that has malignant biological behavior of lower grade. It should be differentiated from cervical squamous cell carcinoma and other trophoblastic tumors.

**[Key words]** uterus neoplasms; epithelioid trophoblastic tumor; immunohistochemistry

上皮样滋养细胞肿瘤 (epithelioid trophoblastic tumor, ETT) 是一种很少见的滋养细胞肿瘤,起源于绒毛膜型中间滋养细胞 (intermediate cell, IT)。1998 年由 Shih 等<sup>[1-2]</sup> 首先报道并命名,2003 年 WHO 分类将 ETT 列为由极相似于平滑绒毛膜的 IT 构成的单一形态的肿瘤<sup>[3]</sup>。近几年国内外相继有 ETT 的报道<sup>[4-5]</sup>。迄今共报道 60 多例,其中国内报道 14 例。本文报道 1 例子宫 ETT 并复习文献,对其临床特点、病理特征、组织来源、鉴别诊断、生物学行为及预后进行分析。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料 患者女性,30 岁。既往月经规则,

量中等,无痛经。半年前因阴道不规则流血,外院发现有子宫肌瘤,3 cm 大小,予以清宫术后好转。随后定期复查,自述子宫肌瘤无明显增大,月经来潮后一直淋漓不尽,口服药物未见明显好转。本院妇科检查:外阴正常,阴道有暗红色血液流出,子宫体前位增大如孕 2 月大、质中、活动度可、压痛(+)。双侧附件未扪及包块。术前血  $\beta$ -hCG 5 240 mIU/ml (正常参考值 <6.15 mIU/ml),血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 (CA) 199、CA153、CA125 均正常;B 超:子宫增大,子宫体后壁见 66 mm × 75 mm × 10 mm 略高回声,外形规则,边界清。临床诊断:子宫肌瘤;诊刮病理:流血期子宫内膜,腺体呈增生期图像,间质较疏松,呈轻度蜕膜样反应。6 天后行全子宫双附件+盆腔淋巴结清扫术,术中发现肿瘤位于子宫肌层右侧壁,无明显界限,质脆,腐鱼肉样,术中冷冻病理检查:差分化癌。常规石蜡切片病理诊断:子宫 ETT。术后血  $\beta$ -hCG 412 mIU/ml。

#### 1.2 方法 标本经 10% 甲醛溶液固定,常规 5 $\mu$ m

[收稿日期] 2010-04-08

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 病理科,安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院 病理学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 蔡兆根 (1976 -),男,硕士,讲师。

厚石蜡切片,苏木精-伊红染色。免疫组织化学采用 S-P 法,选用的抗体有 AE1/AE3、 $\alpha$ -inhibin、PLAP、hCG、HPL、p63、Ki-67,均购于福州迈新生物制品有限公司。

## 2 结果

2.1 大体 子宫体 7.5 cm × 6.0 cm × 5.5 cm,子宫深 9.0 cm,内膜 0.1 cm,肌层 2.2 cm,子宫颈 4.0 cm 尚光滑,部分阴道壁 5.0 cm × 2.0 cm;于子宫左侧壁肌层内见一缺损区,直径 5.0 cm,表面较粗糙,灰红色颗粒状,伴出血、坏死,双侧输卵管及卵巢未见异常。

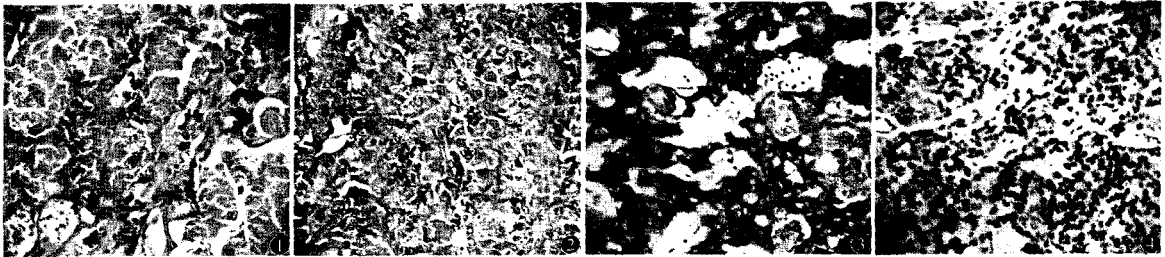


图 1 肿瘤细胞呈地图样外观(苏木精-伊红染色) 图 2 巢中央充盈嗜酸性透明变性物质及坏死碎片,酷似角化物质(苏木精-伊红染色)  
图 3 瘤细胞 CK 强阳性(S-P 染色) 图 4 瘤细胞 p63 强阳性(S-P 染色)

2.4 病理诊断 子宫 ETT。

## 3 讨论

3.1 临床表现 ETT 多发生于育龄期女性,年龄 15~48 岁。本例患者为 30 岁,但也有发生于绝经后女性的报道<sup>[6]</sup>。绝大多数患者伴有流产、足月妊娠、葡萄胎及绒毛膜细胞癌(choriocarcinoma, CC)史,其中发生于肺脏者,多因患葡萄胎或 CC 接受化疗诱发所致。文献<sup>[1]</sup>报道,67% 继发于足月分娩,16% 继发于自然流产,16% 继发于葡萄胎妊娠。前次妊娠至 ETT 诊断的时间不等,本例从足月妊娠到发病相隔 4 年。不正常的阴道出血是最常见的临床症状,部分患者伴有下腹部疼痛,少数病例以转移症状为首发<sup>[7-8]</sup>,罕见无症状者。术前测定血清 hCG 值都只有轻度升高,本例术前 hCG 值高达 5 240 mIU/ml,导致临床怀疑子宫 CC,经诊断性刮宫而未获确诊,遂行全子宫切除术,术中冷冻病理检查为分化癌,再经常规石蜡切片并结合免疫组织化学才获确诊。

3.2 病理特征 大体:绝大多数 ETT 位于子宫体、子宫下段或子宫颈管,子宫外 ETT 病灶可见于肺、阔韧带、阴道、肠及输卵管等<sup>[1,7-10]</sup>,肿瘤最大直径 0.5~5.0 cm,呈孤立性或分散性结节膨胀性生长,

2.2 镜检 肿瘤细胞排列成巢状、片状、团块状,位于广泛凝固性坏死的组织中,形成“地图样外观”(见图 1)。瘤细胞中等大小,多边形或卵圆形,胞界清楚,核卵圆或圆形,染色较淡,染色质呈细颗粒状,有的可见小而清楚的核仁,核分裂象易见,缺乏病理性核分裂象,多数瘤细胞胞质嗜酸性,少数透明,巢中央充盈嗜酸性透明变性物质及坏死碎片,酷似角化物质(见图 2);间质内可见大小不等血管及少量淋巴细胞浸润。

2.3 免疫表型 瘤细胞 AE1/AE3(见图 3)、p63 弥漫强(+)(见图 4),hCG 局灶(+),Ki-67 >45%; $\alpha$ -inhibin、HPL 和 PLAP 均(-)。

切面实性、囊实性,有的呈溃疡型,褐色或棕色,常有不等量的出血、坏死。肿瘤常侵入子宫颈和(或)子宫体深部,文献<sup>[5]</sup>中仅 1 例侵及阴道口,呈息肉状肿物。

镜检:肿瘤主要由绒毛膜型 IT 组成,排列成巢状、团块状,大多数细胞巢周围有淋巴细胞围绕;可见丰富的嗜伊红玻璃样物质和坏死肿瘤碎片位于病灶内或包绕于病灶周围,形成“地图样外观”;瘤细胞为较一致的单核滋养细胞,呈上皮样分化,细胞境界清楚,胞质嗜酸或透明(富含糖原),细胞核不规则,染色质细而分散,核仁显著,核分裂象 0~9 个/10HPF,平均 2 个/10HPF,少数可见病理性核分裂象,少数瘤细胞体积较大,可有双核甚至多核;典型者小血管位于细胞巢中央,瘤组织中可有灶性钙化。多数 ETT 细胞(绒毛膜型 IT)比构成胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)的种植部位 IT 小,但比细胞滋养细胞大。一个不常见的特征是 ETT 发生在子宫颈时,肿瘤细胞可向表面生长取代子宫颈管内膜上皮,刺激并导致子宫颈鳞状上皮及腺上皮的上皮内瘤变<sup>[1,11-12]</sup>,极易误诊为子宫颈鳞腺癌。免疫组织显示瘤细胞 AE1/AE3、E-cadherin 和 p63 均弥漫阳性; $\alpha$ -inhibin、HPL、hCG 仅局灶阳性;核增殖指数 Ki-67 较低,约为 10%~

25%。本例免疫组织化学结果与上述相似,只是 Ki-67 指数较高 (>50%),且瘤组织内坏死广泛,提示本例肿瘤可能具有更高的恶性度。

**3.3 组织来源及发病机制** ETT 由 IT 组成,是一种在形态特征上介于合体与细胞滋养细胞间的滋养细胞。光镜及电镜观察发现,本瘤与 PSTT 的 IT 明显不同,前者的 IT 类似妊娠期在子宫肌壁间浸润的种植部位 IT,而本瘤的 IT 却类似平滑绒毛膜的 IT,因此,可将 PSTT 及胎盘部位超常反应(EPS)的滋养细胞称为“种植部位 IT”,而本瘤及胎盘结节的 IT 可称为“绒毛膜型 IT”。上述 2 种滋养细胞可能来源于胎盘滋养细胞柱的 IT,称为绒毛型 IT。Oldt 等<sup>[13]</sup>对 ETT 进行分子遗传学分析,证实瘤细胞内含 Y 染色质基因等位点和新等位基因(可能属父系),而邻近的正常组织缺乏上述基因,首次从分子遗传学角度提示 ETT 可能来源于胚胎,尤其是正常妊娠或流产后,仅 10% 以下发生于葡萄胎或 CC 后,而不是来源于母系细胞。

**3.4 诊断及鉴别诊断** 由于 ETT 起源于绒毛膜型 IT,大多数病例血 hCG 水平不高或表现出轻度升高,故依赖于 hCG 诊断 ETT 常易导致误诊。因此,需根据临床表现、病史、形态学特征、病理学检查确诊。ETT 应与 PSTT、胎盘部位结节(placenta site nodules, PSN)、EPS、CC 和子宫颈角化型鳞状细胞癌相鉴别,PSTT 来源与 ETT 不同,肿瘤细胞较 ETT 大,弥漫性浸润性侵入子宫平滑肌束间分隔肌纤维,常见肿瘤细胞浸润血管壁,ETT 则呈结节膨胀式生长,细胞呈特征性的地图样分布,很少侵犯血管;另外,PSTT 显示 HPL 弥漫阳性,p63 阴性,而 ETT 中 HPL 局灶阳性,p63 弥漫阳性。PSN 与 ETT 来源相同,但边界相对清楚,由致密玻璃样变以及周围放射状排列的良性 IT 组成,异型性低,Ki-67 指数低。EPS 表现为 IT 在胎盘种植部位非破坏性浸润肌层和血管壁,无大片坏死和出血,不形成肿块,HPL 弥漫阳性,Ki-67 指数接近于 0,属于良性非肿瘤性病变。CC 由细胞滋养细胞和合体滋养细胞两型细胞组成,有明显的出血,ETT 的细胞形成离散的巢状和条索状,没有明显的出血,CC 中的 hCG 弥漫阳性而 ETT 中 hCG 仅局灶阳性。有研究<sup>[14]</sup>表明,人白细胞抗原 G 仅在 IT 中有表达,可作为 IT 的标志物。ETT 易在子宫下段或子宫颈生长,并取代表面上皮,因此,需与子宫颈角化型鳞状细胞癌相鉴别。前者  $\alpha$ -inhibin 及 hCG 对以上 2 种标记均呈阳性表达,而后者为阴性。

**3.5 治疗及预后** 有限的资料表明,ETT 对治疗妊娠滋养细胞疾病的常规化疗并不敏感,子宫切除和肺切除能够成功治疗局部病灶。术后辅以化疗,以血 hCG 水平监测临床治疗效果<sup>[1,10-11]</sup>。Shih<sup>等</sup><sup>[1]</sup>报道的 14 例 ETT 中,10 例行全子宫切除术,2 例行内膜刮术,2 例子宫外 ETT 行小肠切除及肺切除术。2 例子宫 ETT 发展、转移至肺和骨骼,其中 1 例带瘤存活 48 个月,1 例 2 个月后失访;2 例子宫外 ETT 中的 1 例在诊断后 36 个月,因广泛转移死亡;余无病生存 1~120 个月。因本瘤对常规化疗药并不敏感,所以患者经诊断性刮宫确诊后,应立即施行全子宫切除术。年轻患者酌情保留双侧附件,术后宜辅以化疗(放线菌素 D、VP16、甲氨喋呤及甲酰四氢叶酸)并检测血 hCG 水平。本例术前 hCG 水平异常升高且病理检查示肿瘤细胞核分裂象多见,Ki-67 增殖指数 50%,遂行广泛全子宫+双侧附件切除并盆腔各组淋巴结清扫术,术后辅以氟尿嘧啶+放线菌素 D 化疗,随访 22 个月,患者情况尚好。ETT 是近几年才认识的一种独特、少见的滋养细胞肿瘤,与 PSTT 相似,ETT 的生物学行为是变化的,一般预后较好,但具有一定的恶性程度。因缺乏长期随访资料,故对其生物学行为、治疗方法及预后尚不十分了解,还需要积累更多的病例资料进行深入的研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumour. A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour simulating carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(11): 1393-1403.
- [2] Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor like lesions [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2001, 20(1): 31-47.
- [3] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003: 251-254.
- [4] 张建民,沈世明,李立. 上皮样滋养细胞肿瘤二例 [J]. *中华病理学杂志*, 2002, 31(1): 83-85.
- [5] Fadare O, Parkash V, Carcangiu ML, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathological features with an emphasis on uterine cervical involvement [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(1): 75-82.
- [6] Coulson LE, Kong CS, Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman. A case report and review of the literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(11): 1558-1562.
- [7] Hamazaki S, Nakamoto S, Okino T, et al. Epithelioid trophoblastic tumour. Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions [J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(11): 1321-1327.
- [8] Ohira S, Yamazaki T, Hatano H, et al. Epithelioid trophoblastic

- tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2000, 19 (4): 381 - 386.
- [9] Kuo KT, Chen MJ, Lin MC. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament. A case report and review of the literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (3): 405 - 409.
- [10] Parker A, Lee V, Dalrymple C, *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor; report of a case in the fallopian tube [J]. *Pathology*, 2003, 35 (2): 136 - 140.
- [11] Meydanli MM, Kucukali T, Usubutun A, *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor of the endocervix: a case report [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 87 (2): 219 - 224.
- [12] Narita F, Takeuchi K, Hamana S, *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor initially interpreted as cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13 (4): 551 - 554.
- [13] Oldt RJ, Kurman RJ, Shih IM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161 (3): 1033 - 1037.
- [14] Singer G, Kurman RJ, McMaster M, *et al.* HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (7): 914 - 920.

[文章编号] 1000-2200(2010)10-0999-01

· 个案报道 ·

## 成人水痘伴多器官功能障碍误诊 1 例

李冰冰<sup>1</sup>, 孟雪梅<sup>2</sup>, 黄维<sup>3</sup>, 方军<sup>1</sup>

[关键词] 水痘; 多器官功能障碍; 误诊

[中国图书资料分类法分类号] R 511.5

[文献标识码] B

患者女性, 25 岁, 因发热伴皮疹、心悸、胸闷 5 天, 加重 3 天, 于 2009 年 5 月 9 日急诊入院。半月前曾因咽痛于私人诊所服用头孢类药物 (具体不详), 5 天前胸部出现皮疹, 于私人诊所就诊, 予以头孢类抗生素、清胃中药、含片 (具体不详) 服用, 近 3 天皮疹加重, 逐渐延及头面部、躯干, 伴发热、心悸、胸闷、呼吸困难、腰酸、乏力, 体温最高 39.5 ℃。体格检查: T 38.7 ℃, P 166 次/分, R 22 次/分, BP 91/62 mmHg, 神志清晰, 面部肿胀, 应答困难, 躯干、面部、四肢可见大量散在分布的红色皮疹, 其中有粟粒状、豌豆大的水疱, 部分为脓疱, 以颈、胸、背部为多, 有抓痕, 头皮内可见十余个散在分布的新发水疱, 如绿豆大, 周围有红晕。双眼睑水肿, 睁眼困难, 口唇紫绀, 咽部水肿, 外生殖器水肿。心电图检查示窦性心动过速, 阵发性房性心动过速。血常规检查: WBC 18.8 × 10<sup>9</sup>/L, N 0.868, L 0.132, BPC 26 × 10<sup>9</sup>/L; 尿常规: 蛋白 (++)、隐血 (++)、酮体 (++)、肾功能正常。天冬氨酸转氨酶 4 153 u/L (正常参考值 0 ~ 39 u/L), 丙氨酸氨基转移酶 1 834 u/L (正常参考值 0 ~ 40 u/L), 肾功能基本正常; 乳酸脱氢酶 13 500 u/L (正常参考值 80 ~ 285 u/L), 肌酸激酶 2 611 u/L (24 ~ 195 u/L), 肌酸激酶同工酶 50 u/L (正常参考值 0 ~ 25 u/L); 凝血酶原时间 18.7 s (正常参考值 11.0 ~ 13.0 s), 凝血酶原活动度 46.1% (正常参考值 80.0% ~ 120.0%), 部分凝血活酶时间 40.4 s (正常参考值 21.1 ~ 36.5 s), 凝血酶时间 21.9 s (正常参考值 14.0 ~ 21.0 s)。胸部 X 线片示双肺纹理增多。入院诊断: 重度药疹, 病毒感染待查, 多器官功

能障碍综合征 (急性肝损害、急性心肌损害、凝血功能紊乱)。请皮肤科会诊后, 考虑“重度药疹, 大疱性表皮坏死松解症”。予以甲基泼尼松龙 80 mg、阿昔洛韦 500 mg, 静脉滴注, 每天 1 次; 地塞米松 10 mg 静脉注射, 丙种球蛋白 20 g 静脉滴注, 每天 1 次, 以及抑酸、保肝及补充血浆、扩容, 调节内环境稳定等对症支持治疗。当日夜间患者出现躁动, 予安抚、镇静等治疗效果不佳, 后渐出现谵妄, 意识模糊, 言语混乱。入院第 3 天转入上级医院行相关病毒学检查确诊为“水痘”并转入传染病院, 后治愈。

**讨论** 水痘是水痘-带状疱疹病毒引起的急性、具有高度传染性的发疹性疾病, 接触者约 90% 发病, 年龄以 2 ~ 10 岁最多, 6 个月以下婴儿及成人患者较少见<sup>[1]</sup>。近年来成人水痘报道<sup>[2]</sup>逐渐增多, 成人水痘中毒症状多且严重, 皮损往往呈大疱性损害, 如确诊和治疗不及时, 极易出现各种并发症, 且前驱期较长, 早期易被误诊<sup>[3]</sup>。本例先被误诊为上呼吸道感染而应用头孢类药物治疗, 头孢类药物易引起过敏, 而成人水痘又常有瘙痒感, 故使得出疹后又误诊为重度药疹, 大疱性表皮坏死松解症; 又由于误诊应用了肾上腺皮质激素, 从而引起水痘皮疹泛发。本例除严重皮损外, 还出现高热、心肌受损、肝功能受损、凝血系统异常、中枢神经系统受损等并发症加重。由于实验室条件受限, 又未能进行相关的病毒学检查, 这些都使得诊治偏离了方向。本例警示我们以后在临床工作中发现疱疹性皮肤病的患者时, 须注意水痘和疱疹性药疹的鉴别, 避免延误病情。

### [参 考 文 献]

[收稿日期] 2010-06-10

[作者单位] 中国石油天然气集团公司中心医院 1. 重症监护治疗病房, 2. 皮肤科, 河北廊坊 065000; 3. 新疆独山子石化总厂医院 传染病科, 833600

[作者简介] 李冰冰 (1968 -), 女, 硕士, 副主任医师。

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 299 - 300.
- [2] 杨雁, 王尚兰, 薛竞. 成人水痘 35 例临床分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33 (5): 274.
- [3] 许松涛. 水痘 [J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15 (1): 78 - 82.