

妊娠性绒癌肠转移与原发性肠道绒癌鉴别诊断的研究进展

王雨婷, 钱建华

(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

摘要: 妊娠性绒癌肠转移和原发性肠道绒癌在肿瘤的遗传学起源、免疫源性、对化疗的敏感性以及预后等方面均不相同。早期明确诊断有利于提高绒癌患者的生存率, 改善预后。因妊娠性绒癌肠转移和原发性肠道绒癌的罕见性, 目前诊断方式较为局限。全文通过从临床表现、影像检查、病理检查、基因检测等方面讨论妊娠性绒癌肠转移和原发性肠道绒癌的差异, 为临床鉴别诊断提供思路。

关键词: 妊娠性绒癌肠转移; 原发性肠道绒癌; 鉴别诊断; 基因检测

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)07-0563-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.07.B006

Advances in Differential Diagnosis Between Intestinal Metastasis of Gestational Choriocarcinoma and Primary Intestinal Choriocarcinoma

WANG Yu-ting, QIAN Jian-hua

(The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

Abstract: Intestinal metastasis from gestational choriocarcinoma and primary intestinal choriocarcinoma are distinctive in tumor genetic origin, immunogenicity, sensitivity to chemotherapy and prognosis. Early diagnosis is beneficial to improve the survival rate and prognosis of patients. The differential diagnosis is difficult because both conditions are rare. In this article, the differentiation between intestinal metastasis of gestational choriocarcinoma and primary intestinal choriocarcinoma are reviewed in terms of clinical manifestations, imaging findings, pathological examination and genetic detection to provide reference for clinical differential diagnosis.

Subject words: intestinal metastasis from gestational choriocarcinoma; primary intestinal choriocarcinoma; differential diagnosis; genetic testing

绒毛膜癌是由细胞滋养细胞发生恶变而形成的恶性肿瘤, 其特征是异常滋养细胞增生和间变、无绒毛结构、合并有出血和坏死。根据病因, 绒毛膜癌可分为妊娠性绒癌和非妊娠性绒癌。妊娠性绒癌与既往妊娠相关, 50%以上来源于葡萄胎妊娠, 25%来源于足月妊娠或早产, 其余和流产或输卵管妊娠相关^[1]。妊娠性绒癌在北美和欧洲发病率为 1/40 000, 但在东南亚发病率明显上升^[2]。非妊娠性绒癌较为罕见, 可作为生殖细胞肿瘤的组成部分存在, 也可与低分化癌的体细胞突变相关。

妊娠性绒癌恶性程度高, 发生转移早而广泛,

可直接侵犯子宫肌层和血管, 向远处扩散至肺、肝脏、中枢神经系统等, 转移至胃肠系统的比例小于 5%, 其中转移至肠道的病例更为罕见, 迄今仅有 27 例病例报道^[3]。非妊娠性绒癌可原发于生殖系统及肝、肺或消化道等实质器官中, 其中原发于肠道的非妊娠性绒癌预后较差, 迄今仅有 31 例病例报道^[4]。妊娠性绒癌肠转移和原发性肠道绒癌患者均可表现为血清人绒毛膜促性腺激素升高伴影像学提示肠道病变, 病理均见滋养细胞浸润及出血坏死, 且缺乏特异性的生物标志物, 因而临床鉴别诊断难度大。两者在肿瘤的遗传学起源、免疫源性、对化疗的敏感性以及预后等方面均不相同。妊娠性绒癌肠转移一般被认为是同种异体移植, 因此具有较强的免疫源性, 对细胞毒性药物有较好的反应, 对化疗

基金项目: 浙江省科技厅重点研发计划(2020C03116)

通信作者: 钱建华, E-mail: qianjianhua@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-03-31

较为敏感,预后较好。而原发性肠道绒毛癌的肿瘤组织完全起源于患者,没有异体成分,免疫源性弱,虽然原发性肠道绒毛癌患者对化疗也有一定反应,但是易耐药,需要根据疾病分期选择手术方式并结合多药化疗。

为改善绒毛癌患者的预后,在诊断方面进行探索研究十分必要。本文从临床表现、影像检查、病理检查、基因检测等方面探讨妊娠性绒毛癌肠转移和原发性肠道绒毛癌的差异,为疾病的鉴别诊断提供思路。

1 一般情况及临床症状

妊娠性绒毛癌肠转移一般见于有妊娠史的生育期女性,分析既往病例发病平均年龄为 34 岁,无绝经后女性报道。患者常因以下 4 种情况就诊:(1)上消化道出血,如呕血;(2)下消化道出血,如便血、黑粪症或行粪便常规检查提示隐血阳性;(3)顽固性贫血,以中重度贫血常见,此类患者常因感乏力就诊,可见贫血貌,在完善辅助检查时发现肠道肿物;(4)急腹症,常见的原因有腹腔内出血、肠梗阻,较为少见的原因有肠套叠、肠穿孔^[5-6]。其中下消化道出血最为常见,可伴或不伴阴道流血。

原发性肠道绒毛癌的发病人群包括各年龄段人群,无性别限制。分析既往 31 例病例报道,女性约占 55%,年龄最小 26 岁,最大 74 岁,平均起病年龄为 46 岁。患者一般因下消化道出血就诊,一般不合并阴道流血。如性不成熟、不能怀孕或从未发生过性行为的患者血清人绒毛膜促性腺激素升高,肠道病灶病理学提示绒毛癌则应高度怀疑原发性肠道绒毛癌。有研究人员认为末次妊娠与发现绒毛膜癌的间隔时间为 15 年或更长应被认为是非妊娠期绒毛膜癌^[7-8],但仍然存在争议,Mittal 等^[5]收集的病例中,末次妊娠至诊断为妊娠性绒毛癌的间隔时间最长可达 25 年。

2 影像学检查

绒毛癌患者的影像学评估是必不可少的,通过影像学评估可以了解患者的病灶转移情况,由此进行分期和评分,从而决定治疗方案。全腹 CT 及 PET-CT 最常用于评估是否存在肠道病灶及病灶的位置。回顾既往病例,妊娠性绒毛癌肠转移的患者肠道病灶

一般位于空肠、回肠。原发性肠道绒毛癌的病灶则好发于乙状结肠、直肠及升结肠^[9]。这能解释两者间症状的差异,但尚不能作为明确诊断的证据。Ravi 等^[10]发现当妊娠性绒毛癌发生肠转移时,患者不可避免的合并有肺部及肝脏的转移。回顾已报道的 31 例原发性肠道绒毛癌病例发现,其中 14 例合并肺转移,23 例合并有肝脏转移,其中 8 例仅有肝脏转移^[4]。这一现象可以为绒毛癌的早期鉴别提供一定的思路。

妊娠性绒毛癌肠转移和原发性肠道绒毛癌患者在临床症状及影像学方面存在一定差异,但仅以此为依据进行鉴别诊断存在一定的困难。

3 病理学检查

病理学及免疫组织化学方法是临床诊断的重要举措,同时也是与其他疾病进行鉴别诊断的重要依据。通过肠镜活检或者手术切除获得的标本进行病理学相关分析是诊断的重要部分。

典型的妊娠性绒毛癌镜下可见成片异型增生的滋养细胞,由细胞滋养细胞、合体滋养细胞和中间型滋养细胞组成,呈腺样、巢团样排列,常伴不典型的有丝分裂,浸润周围组织、血管,常可见血管内癌栓,且肿瘤内无绒毛组织^[11]。原发性绒毛癌通常包含其它可识别的组织成分,如腺癌、透明细胞癌、鳞癌、巨细胞癌或尿路上皮癌^[12-14]。原发性肠道绒毛癌病变被认为起源于已存在的具有高度不典型增生的管状绒毛状腺瘤内,并完全延伸至固有肌层和浆膜表面。对 18 例原发性肠道绒毛癌的英文报道整理发现,14 例镜下可见绒毛癌与腺癌同时存在,两种组织类型之间通常有一个过渡区,其中腺癌成分由高柱状细胞组成,表现出核异常的特征,如广泛分层、核透明、极性完全丧失、核仁大、局灶性有丝分裂,另可见灶性坏死区。随着肿瘤的扩散和转移,肿瘤的腺癌特征逐渐减少,绒毛癌特征逐渐增多^[2,4,15],如原发性肠道绒毛癌肝转移病灶的镜下观常只见绒毛癌成分。在组织学上,绒毛癌与另一种恶性肿瘤(混合生殖细胞瘤、腺癌、尿路上皮癌等)同时存在从本质上否定了妊娠起源的可能性^[16]。但在单纯的绒毛膜癌中,或者在绒毛膜癌成分占肿瘤主导地位的情况下,确定其来源并不容易。

免疫组化特点在临床相关疾病的鉴别诊断中占据重要位置。Ki-67 作为一种抑癌基因,表达于不同

的增殖时期的细胞,因此,临床诊断中 Ki-67 多用来反映细胞增殖的活跃程度。既往研究报道妊娠性绒毛的 Ki-67 标记指数平均为 $69\% \pm 20\%$,中间型滋养细胞肿瘤的 Ki-67 约为 $18\% \pm 5\%$,胎盘部位滋养细胞肿瘤为 $14.0\% \pm 6.9\%$ ^[17]。SALL4 常用于生殖细胞肿瘤的初筛,在生殖细胞和妊娠来源的绒毛膜癌中均有表达^[18]。但原发性肠道绒毛癌病灶中 Ki-67 表达指数和 SALL4 的表达尚无明确报道。滋养细胞肿瘤确诊最常用的蛋白标志物为 β -hCG,其余标志物包括 HPL、PD-L1、Inhibin^[19],但这些标志物无法区分肿瘤病灶的组织学起源^[20]。现有研究认为 GATA-3 是鉴别妊娠滋养细胞疾病与非妊娠滋养细胞疾病的一个敏感指标,是潜在的生物标志物。目前免疫组化在两者间的差异仍不显著,通过免疫组化进行鉴别诊断仍具有一定的难度。且因绒毛癌具有易出血的特点,在病变部位活检具有高风险,可能发生危及患者生命的持续性出血,因此欧洲肿瘤医学协会(ESMO)指南明确强调在开始化疗前活检不是必要的^[21],这限制了绒毛癌在病理学及免疫组化的研究进展。

4 基因检测

在临床不明确的病例中,患者没有明确的妊娠滋养细胞疾病证据,组织学检查也不能提供确切的答案时,基因检测能够为诊断提供明确的证据。广义的基因检测包括 DNA、RNA 及蛋白组学的检测,目前针对妊娠性绒毛癌转移和原发性肠道绒毛癌的研究主要集中在 DNA 检测。

妊娠性绒毛癌的一个公认的遗传标志是父系遗传物质的存在,其组成包括完全父系来源或双亲来源,而非妊娠性绒毛癌则起源于患者本身,不存在父系遗传物质。因而对患者的肿瘤组织进行基因分型检测,通过分析是否存在正常组织中不存在的父系基因即可明确区分妊娠性绒毛癌转移和原发性肠道绒毛癌。

Whaley 等^[16]研究荧光原位杂交检测 X 和 Y 染色体着丝粒用于确定疾病是否为妊娠来源。在妊娠性绒毛癌中,无论染色体是完全父系来源还是双亲来源,都有缺少 Y 染色体的可能性,这使荧光原位杂交检测存在局限性。因而研究方向转向了比较来自肿瘤和母体组织的 DNA 模式以确定妊娠和非妊娠的性质。

短串联重复序列(short tandem repeats,STR)是由 2~7 个核苷酸组成的重复 DNA 序列,是人类基因组中普遍存在的 DNA 多态性位点,具有高度的特异性、遗传稳定性和体细胞稳定性,已被广泛应用于许多研究,如基因定位、组织法医学鉴定、基因缺失检测和骨髓植入证明^[22]。STR 多态性是指 STR 基因座上的等位基因在个体间的重复次数不同,通过分析多个 STR 基因座可以将遗传物质加以区分^[23]。根据同样的原理,对患者的肿瘤组织和正常组织进行 STR 基因分型,如果肿瘤组织和患者正常细胞的多态性等位基因的 STR 分析模式相同,则诊断为非妊娠性绒毛癌;另一方面,如果等位基因模式不同(理想情况下肿瘤与已知男性性伴侣的肿瘤部分匹配),则诊断为妊娠绒毛膜癌。STR 基因分型产生直接和可靠的结果,而不依赖于 Y 染色体的证明,因此,对于荧光原位杂交未解决的问题,用这种或类似的方法进行进一步分析则可明确诊断。Fisher 等^[24]于 1992 年首次将分析 DNA 多态性用于绒毛膜癌的诊断。此后随着该分析中涉及的多态位点的增加,诊断的准确性也越来越高,研究人员将此用于区分妊娠性绒毛癌和非妊娠性绒毛癌,同时也可确定妊娠性绒毛癌的起源并精确识别致病妊娠^[25-26]。STR 基因分型可以在福尔马林固定的组织上进行,即使是固定时间久远或者存在损坏的样本也能给出可解释的结果,因而在临床应用及项目研究中都具有发展前景。

阵列比较基因组杂交(array comparative genomic hybridization,ACGH)是一种筛选基因组失衡的方法,它能识别反复发生的拷贝数改变及其作为预后生物标志物和治疗分子靶点的潜力。Mello 等^[25]通过 ACGH 描述和比较妊娠及非妊娠绒毛膜癌的基因组图谱,发现 TRIM32、PAPPA、CDH7 和 CDH19 以及 Polycomb 抑制复合物(CBX2、CBX4 和 CBX8)都参与了妊娠性绒毛癌的分子病理学过程,PTEN 和 PI3K-Akt 通路是妊娠性绒毛癌发生的最重要的信号通路;但在非妊娠绒毛癌病例中,拷贝数改变并不显著。由于样本限制,妊娠性绒毛癌和非妊娠性绒毛癌的区别和遗传机制仍有待进一步研究,这也有助于探索潜在的分子标记,为临床诊断和治疗提供方向。

细胞游离 DNA(cfDNA)由坏死和凋亡的细胞释放到血液循环中的核酸组成,来源包括正常细胞和肿瘤细胞,其中来源于肿瘤细胞的 DNA 被称为 ctD-

NA^[27-29]。ctDNA 的检测在早期就能精确检测出具体的肿瘤类型,同时可以提供患者体内肿瘤的全景数据。Luo 等^[30]收集 11 例妊娠性绒癌患者治疗前的血浆样本中的 ctDNA,监测发现所有患者均存在 ctDNA 突变,其中 *MAP3K1* 和 *BMPRI1A* 可能是妊娠性绒癌发生和发展的候选基因。进一步研究原发性绒癌的 ctDNA 特点及妊娠性绒癌和原发性绒癌在 ctDNA 方面的差异或许有利于在早期筛查时即明确诊断。

5 小 结

妊娠性绒癌肠转移和原发性肠道绒癌临床表现、影像及病理特征方面存在差异,但由此进行鉴别诊断难度较大,免疫组化尚缺乏特异性标志物。目前诊断的最佳方式是 DNA 检测,包括荧光原位杂交及 STR 基因分型等分子技术,通过分析是否存在父系基因即可明确诊断,同时有助于确认致病妊娠,为机制研究奠定基础。

参考文献:

- [1] Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy [J]. *Cancer Genet*, 2012, 205(3): 63-77.
- [2] Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 79-85.
- [3] Cho EB, Byun JM, Jeong DH, et al. Metastatic choriocarcinoma as initial presentation of small bowel perforation in absence of primary uterine lesion: a case report [J]. *Tumori*, 2016, 102(Suppl 2). doi: 10.5301/tj5000379.
- [4] Boyce J, Tawagi K, Cole JT. Primary colon adenocarcinoma with choriocarcinoma differentiation: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14(1): 220.
- [5] Mittal S, Aird I, Haugk B. Gestational choriocarcinoma in liver mimicking ruptured ectopic pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(5): 499.
- [6] Molina Infante J, Beceiro Pedreno I, Ripoll Noiseux C, et al. Gastrointestinal hemorrhage due to metastatic choriocarcinoma with gastric and colonic involvement [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2004, 96(1): 77-80.
- [7] Bolze PA, Lopez J, Allias F, et al. Transcriptomic and immunohistochemical approaches identify HLA-G as a predictive biomarker of gestational choriocarcinoma resistance to monotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158(3): 785-793.
- [8] Lv L, Yang K, Wu H, et al. Pure choriocarcinoma of the ovary: a case report [J]. *J Gynecol Oncol*, 2011, 22(2): 135-139.
- [9] Di Fiore R, Suleiman S, Felix A, et al. An overview of the role of long non-coding RNAs in human choriocarcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6506.
- [10] Ravi B, Dalal AK, Sharma U, et al. Choriocarcinoma of the small gut [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997, 76(7): 712-713.
- [11] Arora A, Thawrani A, Kirnake V, et al. An unusual cause of lower GI bleeding in a young woman: metastatic gestational choriocarcinoma [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(1): 152-154.
- [12] Hu YJ, Ip PP, Chan KK, et al. Ovarian clear cell carcinoma with choriocarcinomatous differentiation: report of a rare and aggressive tumor [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 29(6): 539-545.
- [13] Mukonoweshuro P, McCluggage WG. Clear Cell carcinoma of the cervix with choriocarcinomatous differentiation: report of an extremely rare phenomenon associated with mismatch repair protein abnormality [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(4): 323-327.
- [14] Rawish KR, Buza N, Zheng W, et al. Endometrial carcinoma with trophoblastic components: clinicopathologic analysis of a rare entity [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(2): 174-190.
- [15] Telli TA, Demircan NC, Alan O, et al. A rare case of primary rectal choriocarcinoma and review of the literature [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(4): 989-994.
- [16] Whaley RD, Dougherty RE, Cheng L, et al. Fluorescence in situ hybridization for the X and Y chromosome centromeres helps differentiate between gestational and nongestational choriocarcinoma in clinically ambiguous cases [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(7): 863-868.
- [17] Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies [J]. *Hum Pathol*, 1998, 29(1): 27-33.
- [18] Stichelboud M, Devisme L, Franquet-Ansart H, et al. SALL4 expression in gestational trophoblastic tumors: a useful tool to distinguish choriocarcinoma from placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor [J]. *Hum Pathol*, 2016, 54: 121-126.
- [19] Bellizzi AM. An algorithmic immunohistochemical ap-

- proach to define tumor type and assign site of origin [J]. Adv Anat Pathol, 2020, 27(3): 114–163.
- [20] Banet N, Gown AM, Shih IeM, et al. GATA-3 expression in trophoblastic tissues: an immunohistochemical study of 445 cases, including diagnostic utility[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(1): 101–108.
- [21] Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24 (Suppl 6): vi39– vi350.
- [22] Cankovic M, Gaba AR, Meier F, et al. Detection of non-maternal components of gestational choriocarcinoma by PCR-based microsatellite DNA assay [J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2): 614–617.
- [23] Buza N, Hui P. Genotyping diagnosis of gestational trophoblastic disease: frontiers in precision medicine [J]. Mod Pathol, 2021, 34(9): 1658–1672.
- [24] Fisher RA, Newlands ES, Jeffreys AJ, et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis [J]. Cancer, 1992, 69(3): 839–845.
- [25] Mello JB, Ramos Cirilo PD, Michelin OC, et al. Genomic profile in gestational and non-gestational choriocarcinomas [J]. Placenta, 2017, 50: 8–15.
- [26] Wang Y, Yang Y, Teng F, et al. Pure nongestational uterine choriocarcinoma in a postmenopausal Chinese woman confirmed with short tandem repeat analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(1): e1–e3.
- [27] Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (18): 1754–1765.
- [28] Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology [J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(3): 347–376.
- [29] Uchida J, Kato K, Kukita Y, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive genotyping of EGFR in lung cancer patients by deep sequencing of plasma cell-free DNA [J]. Clin Chem, 2015, 61(9): 1191–1196.
- [30] Luo L, Lin L, Zhang X, et al. Next-generation sequencing panel analysis of clinically relevant mutations in circulating cell-free DNA from patients with gestational trophoblastic neoplasia: a pilot study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1314967.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxxz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。