

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.029>

## 特殊部位转移性妊娠滋养细胞肿瘤的诊断与处理

王凯 综述 陈亚侠 审校

(浙江大学医学院附属妇产科医院肿瘤科, 杭州 310006)

**[摘要]** 妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)与妊娠密切相关,多继发于葡萄胎妊娠,也可继发于流产、足月妊娠、异位妊娠及早产。GTN常发生转移,并且转移早且广泛,主要播散至肺部。对于特殊部位(本文泛指生殖系统、肺部之外)的转移性GTN,部分患者以转移部位症状、体征首次就诊,子宫及肺部影像学检查及病理活检均未发现病灶,可能与原发病灶消失,特殊部位转移灶进展有关。这类患者的诊治方案、预后及预后相关影响因素,值得进一步探究。

**[关键词]** 妊娠滋养细胞肿瘤;特殊部位;转移;诊断;治疗;免疫组织化学;靶向治疗

## Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to special sites

WANG Kai, CHEN Yaxia

(Department of Oncology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

**Abstract** Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is a group of tumors closely associated with pregnancy. The malignant forms can arise after any type of pregnancy, mainly after hydatidiform mole, the rest can occur after a spontaneous abortion, a term, ectopic pregnancy or a premature birth. The metastasis of GTN appears early with many sites involved, which are commonly found in the lungs. Some patients with GTN in special sites (only those outside the reproductive system and lungs are discussed in this article) see their doctors only because of their symptoms related to special metastatic lesions, while there is no evidence of GTN in genitalia or lungs after imaging or histopathological examination. It may be related to the disappearance of primary lesions and development of metastatic lesions in special sites. This review aims to summarize the diagnosis, treatment protocols and prognosis of GTN in special sites.

**Keywords** gestational trophoblastic neoplasia; special sites; metastasis; diagnosis; treatment; immunohistochemistry; targeted therapy

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-19

通信作者 (Corresponding author): 陈亚侠, Email: chen yax@zju.edu.cn

临床上妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)包括侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌(绒癌)、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), 是一组来源于胎盘滋养细胞的增生性疾病。其中恶性程度极高的绒癌, 发病率为1/40 000至9.2/40 000<sup>[1]</sup>, 常发生转移, 转移早且广泛, 中间型滋养细胞肿瘤(PSTT及ETT)发病率约1/100 000, 相比其他类型GTN, 两者更加惰性, 肿瘤局限, 发生广泛转移者少见<sup>[2]</sup>。GTN发生转移主要见于前次妊娠为非葡萄胎妊娠者, 肺转移常见, 占80%, 其次为阴道, 占30%, 盆腔占20%, 肝、脑分别占10%<sup>[3]</sup>。考虑到阴道及盆腔内转移对GTN患者预后没有显著影响<sup>[4]</sup>, 肺转移常见并且对预后影响仍有待商榷, 本文所述特殊部位泛指生殖系统及肺部以外其他部位, 即转移至脑、肝、脾、肾、胃肠道及胰腺等显著影响预后的部位。部分患者以转移灶症状、体征首次就诊, 子宫及肺部影像学及病理活检均未发现病灶, 这可能与原发病灶消失, 特殊部位转移灶进展有关, 必须加以鉴别诊断, 排除其他疾病可能。这是一组特殊类型的IV期GTN, 仅出现特殊部位的转移, 该肿瘤的侵袭转移机制在这一情况的发生中或许扮演着重要角色。本文通过文献复习, 总结相关经验及体会, 以进一步提高临床医生对GTN的认识, 特别强调特殊部位转移性GTN的发生发展及相应诊疗方案。

## 1 概况

GTN患者年龄分布广, 主要见于育龄期, 该肿瘤与妊娠关系密切, 大多继发于葡萄胎妊娠之后, 也可继发于其他妊娠情形。妊娠物去除后, 且排除再次妊娠, 血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)水平居高不降或反升者即可诊断为GTN, 结合影像、组织病理及免疫学等检查评估疾病程度。GTN主要经血行播散, PSTT与ETT有较大的淋巴道转移倾向<sup>[2,5]</sup>, 转移性GTN患者绝大多数均合并肺部转移, 少有单一的特殊部位转移, 这是一个复杂的动态过程, 是多种基因、多条信号通路共同作用的结果, 关乎滋养细胞本身及种植部位特征, 涉及肿瘤转移基因、miRNA与表观遗传学、肿瘤相关免疫、新生血管形成、肿瘤微环境、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)等

多个重要环节<sup>[6-8]</sup>。患者主要伴有阴道流血、子宫增大、卵巢黄素化囊肿及转移病灶相关临床表现, 如局部出血、压迫周围组织脏器等。据文献[3]报道, GTN的化疗治愈率高达90%, 治疗上采取化疗为主, 手术及放疗为辅的综合治疗原则。对于特殊部位的转移性GTN, 治疗及预后有其特征性。化疗方案的选择、是否需联合放疗等、手术指征和手术范围等问题当前尚无统一意见, 仍需不断总结经验。发生远处转移的GTN患者存在较高的化疗全身毒性、耐药及复发率, 如能有效利用基因表达、抗原抗体以及干细胞的靶向载药系统针对性治疗, 同时切断上述肿瘤侵袭转移的重要环节, 可很大程度上解决这一矛盾。GTN患者接受治疗后, 予密切监测血清hCG水平及严格有效避孕可以很大程度上提高GTN的治愈率。

## 2 流行病学特征

GTN脑转移全球范围内的发生率为3.0%~21.4%不等, 被视为不良预后因素, GTN总体病死率约5%, 发生脑转移的GTN患者病死率约30%<sup>[9-10]</sup>, 除外早期死亡患者, 脑转移经化疗是可以治愈的, 总体5年生存率可达71.1%~81.5%<sup>[9,11]</sup>, 脑出血、肿瘤病灶体积增大所致颅内高压、脑疝形成以及颅内病变相关神经后遗症是主要死因。发生脑转移主要见于非葡萄胎妊娠后(此处非葡萄胎妊娠者是指除外葡萄胎妊娠及病因不明的GTN), 此类患者出现中枢神经系统病变得风险约为20%, 而前次妊娠为葡萄胎者, 发生脑转移概率极低, 约1/22 000<sup>[12]</sup>。

GTN发生肝转移罕见, 发生率1.8%~7.7%, 也是预后不良的危险因素之一。相比单纯脑转移, 单纯肝转移患者危及生命可能性似乎更小<sup>[10,13]</sup>, 但肝转移患者经化疗后总体5年生存率为41.0%~55.7%。近年来多因素分析提出预测肝转移患者不良结局的唯一独立因素是多药化疗的失败, 指出某些阴性预测因素如年龄、前次妊娠类型、血清hCG水平及合并脑转移等与GTN肝转移患者生存率之间无明显相关性<sup>[13-14]</sup>。

胃肠道、肾、脾、肾上腺及胰腺等特殊部位的转移鲜有报道, 出现上述部位转移的患者在全球范围内均少见, 乃至几乎没有开展流行病学调查, 多为个案报告。结合多项病例报告, GTN出现胃肠道转移者总体预后差, 主要因其出现消化道大出血、穿孔、营养障碍等<sup>[15-16]</sup>。有报道称肾转移100%继发于肺转移患者的血流播散, 也有

报道反驳,发现肾转移患者行根治性肾切除术后复查才发现肺部出现病灶<sup>[17]</sup>,肾转移患者主要表现为血尿、肾周血肿、双侧腹部疼痛及患肾自发破裂。孤立的脾、肾上腺及胰腺转移极其罕见,迄今为止,国内外文献及病例报道中少有提及。2018年印度学者报道了所有英译文献中首例因“急性重症胰腺炎”就诊的单一胰腺转移的妊娠性绒癌病例,患者最终仅接受了对症支持治疗,由于其基础情况很差,未能接受化疗,最终死于多脏器功能衰竭和感染性休克,死亡后尸检证实为孤立性胰腺转移的妊娠性绒癌,未见其他任何部位转移病灶<sup>[18]</sup>。

### 3 诊断及鉴别诊断

部分患者因转移部位病灶相关临床表现首次就诊,临床上其诊断依据为影像学检查及病理活检结果,术后病理加以明确。在选择治疗方案问题上,对于育龄期女性,可疑外周组织脏器恶性肿瘤者,尤其认为有出血坏死性病灶的,需考虑GTN的可能,宜首先测定血清hCG水平。前文提到脑转移主要发生在前次妊娠为非葡萄胎情形,尽管尚未表现出相关症状和体征,推荐流产、足月分娩、异位妊娠后GTN患者常规行头颅影像学检查,葡萄胎妊娠后GTN发生脑转移风险极低,评估头颅CT或MRI并非必要<sup>[12]</sup>。

病灶组织形态学检查是鉴别GTN各类型的必要条件<sup>[19-20]</sup>,免疫组织化学染色在这方面也有一定应用,如p40、p63染色可鉴别中间型滋养细胞肿瘤(ETT与PSTT),二者阳性为ETT可能性大<sup>[21]</sup>;组织病理区分绒癌和PSTT较困难,可利用hCG及人胎盘生乳素(human placental lactogen, hPL)分别在绒癌及PSTT中表达强阳性进行辅助鉴别;SALL4几乎在绒毛膜癌中均有表达,而在PSTT及ETT中未检出,可有助于鉴别<sup>[22]</sup>。GTN各型之间可互相合并存在。

特殊部位转移性GTN须与卵巢原发性绒癌(非妊娠性滋养细胞肿瘤)发生远处转移相鉴别,后者极为罕见,仅占生殖细胞肿瘤0.6%,若二者鉴别困难,病理组织学特征仍无法区分时,DNA多态性检测可辅助鉴别<sup>[23]</sup>。妊娠性绒癌基因组中存在源自父亲一方的DNA,而非妊娠性绒癌基因组与患者一致。多项研究<sup>[24-26]</sup>已证实分子遗传学基因多态性检测的应用有助于区分妊娠性与非妊娠性绒癌,例如限制性长度的基因片段多态性分析和微卫星短串联重复序列(short tandem repeat, STR)基

因分型等。

GTN特殊部位转移须与各部位原发性或其他组织来源的转移瘤相鉴别,结合病史、临床表现和影像学资料一般不难鉴别,组织形态学检查是明确组织来源的必要手段。需注意的是,胃原发性绒癌(primary gastric choriocarcinoma, PGC)的细胞生物学行为与病理学特征有时与转移性妊娠性绒癌、卵巢原发性绒癌相似,当原发病灶消失时,各疾病间鉴别困难。所幸之处在于,不论是PGC,GTN胃转移还是卵巢原发性绒癌,均十分罕见。有研究<sup>[27-28]</sup>表明高达70%的PGC组织病理中含有普通型胃癌成分,可依此辅助鉴别。

然而,手术不是治疗GTN的必要手段,组织标本获取很有限,若能利用一些无创诊断方式则更佳,例如从患者血液中分离出有效生物标志物、游离肿瘤细胞或DNA。多年来关于此类生物标志物的研究很多,SALL4、CD44v6、NF- $\kappa$ Bp65、Kiss-1、GATA3以及miRNAs等被证明是GTN诊断、鉴别诊断、评估化疗反应和预后的有用标志物<sup>[8,29-30]</sup>,但由于缺乏特异性,信号通路的复杂性及基因的差异性表达,对其应用尚无定论,血清hCG仍是中流砥柱。

### 4 治疗及预后

GTN特殊部位转移的治疗有其特殊性。以脑、肝、胃肠道等相关临床表现为主诉首次就诊的患者,由于主要就诊于对应专科,多因病灶性质不明而接受手术治疗,并且术前能完善血清hCG检测的较少,结合术后病理及术后hCG方证实为GTN。部分患者因病灶已去除,并行术后化疗,得到较好的疗效,甚至治愈;部分患者则因术后发现仍存在子宫原发病灶、肺部转移灶等,只剔除特殊部位病变,不仅未能提高化疗治愈率,且有加重转移之嫌,由于累及组织器官范围广,化疗后可能出现耐药、复发或持续性低水平hCG。

脑转移患者单纯全身应用化疗可获得很高的存活率<sup>[11]</sup>。关于初次化疗方案的选择,FEAV(florouracil/floxuridine, etoposide, dactinomycin, vincristine)方案对于高危型GTN及复发耐药型效果显著<sup>[9]</sup>,完全缓解率约71.9%;国际上常用EMA-CO(etoposide, methotrexate, dactinomycin-cyclophosphamide, vincristine)方案或EMA-EP(etoposide, methotrexate, dactinomycin-etoposide, cisplatin)方案<sup>[11-12]</sup>,治愈率约85%。上诉化疗方案耐药的患者以及部分初治病例中可见

一些其他化疗方案, 多为以依托泊苷和/或铂类为基础的方案, 如低剂量依托泊苷联合铂类的诱导方案(low-dose induction etoposide and platinum, LD EP)、APE(actinomycin D/Act-D, cisplatin, etoposide)、BEP(bleomycin, etoposide, cisplatin)、TIP(paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)等, 化疗用足疗程者治疗有效, 大多治愈。

GTN肝转移患者的初次化疗采取FEAV方案或EMA-CO方案均能明显改善其存活率, 由于病例数过少, 尚无法比较两种化疗方案的效益高低<sup>[13]</sup>。脾、肾、胃肠道及胰腺等远处转移鲜有病例报道, 病例中一般情况能耐受化疗的患者均予根据FIGO评分决定化疗方案, 选择以甲氨蝶呤和/或放线菌素D(Act-D)为基础的单药或多药化疗, 其中EMA-CO多药化疗方案的应用经典、有效, 临床缓解率高<sup>[15-17,31]</sup>。

GTN特殊部位转移的患者手术治疗效果有限, 存在促进或诱发肿瘤进一步转移的风险, 并且GTN多见于育龄期女性, 尚需考虑保留生育力问题, 目前推荐仅行挽救性手术治疗, 化疗耐药、复发者可考虑手术切除顽固病灶。

特殊部位转移性GTN患者经足疗程有效化疗及个体化手术针对性治疗, 治愈率高, 放疗及现有的免疫治疗等仅能作为经验性辅助方案, 利弊权衡仍有待研究和总结。部分患者术前术后试验多药多方案化疗, 仍无效或复发难治, 出现严重的化疗不良反应。为解决这一问题, 有研究发现外周多发转移灶、耐药复发难治患者可在经典的化学治疗方案基础上加用选择性抗原抗体和/或基因靶向治疗, 生物工程编辑负载靶向抗癌基因或抗原抗体的药物前体系统, 选择性定向绒癌, 不仅提高药物反应率, 同时减少对正常组织的杀伤作用。同时, 在脑肿瘤动物模型相关研究中发现另一种靶向治疗途径—神经干细胞系统。当干细胞被移植到肿瘤部位时, 可有效传递多种治疗基因, 如自杀基因胞嘧啶脱氨酶基因(cytosine deaminase, CD)和免疫调节基因IFN- $\beta$ 基因等, 直接有效地作用于转移病灶。但这些发现目前仅限于临床前动物实验<sup>[32-33]</sup>。关于治疗靶点, 主要瞄准肿瘤侵袭转移的各个环节。近年来, 关于GTN靶向治疗的研究大多着眼于抑制肿瘤血管形成, 探索肿瘤微环境, 分析肿瘤相关分子及其信号通路网络, EMT和非编码RNA。内分泌腺来源的血管内皮生长因子(endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor, EG-VEGF)是一种新发现的关键性胎盘生长因子, 靶向EG-VEGF

受体可很大程度上抑制滋养细胞的增殖与侵袭。EMT调节细胞表达的黏附分子, 使之表现出侵袭和转移行为, MET则与之相反, 使细胞呈现迁移行为的缺失。EMT/MET过程受多基因调控, 是在一系列信号因子构成的复杂信号通路网络作用下实现的。随着不断深入了解, 很可能将之应用于抑制肿瘤生长播散及靶向治疗中。MiRNAs与lncRNAs都属于非编码RNA, 各自为营或相互合作参与调控真核生物基因组表达, 研究证实两者在GTN的免疫、侵袭、增殖等生物学行为中起重要作用, 或成为治疗靶点之一<sup>[6-7,34-38]</sup>。疟疾蛋白VAR2CSA可选择性定向黏附于胎盘滋养细胞表面的特异性糖蛋白硫酸软骨素黏多糖链的特异性亚型(chondroitin sulphate A, CSA), 利用此特异性结合机制, 制作出靶向治疗GTN肿瘤病灶的药物前体具有可行性, 亦可应用于其他类型肿瘤患者<sup>[39]</sup>。尽管相关文献很多, 但真正得以应用的非常有限, 肿瘤和机体是个庞大且极其复杂的体系, 相互反应, 考虑到肿瘤细胞内在异质性、分子层面调控网络纵横交错, 并非简单线性相关, 切断某一条通路所带来的级联效应有好有坏, 探索之路不会不艰辛。

## 5 结语

GTN在脑、肝等特殊部位的转移很罕见。本文收集资料发现多数研究的样本量较少, 且大多数为病例报告, 故计算及估计相关概率存在较大偏差可能, 上诉流行病学资料、治疗方式抉择及预后评估仅供参考。结合病史及血清hCG水平, 辅以影像学检查, 必要时获取组织病理标本, 不难诊断特殊部位转移性GTN, 注意做好鉴别诊断。关于免疫组织化学染色在GTN的诊断、评估疗效及预后中的作用, 血清hCG仍占据重要地位, 已有很多相关生物标志物出现, 部分具有很大的临床应用潜能, 目前研究较少, 若进一步深入, 有望发掘其在诊断、靶向治疗及预后评估中更多的利用价值。这类特殊型IV期GTN治疗上仍以足疗程有效化疗为主, 治愈率高。绒癌经血液途径转移, 多发转移常见, 靶向治疗能够针对性杀死肿瘤细胞, 同时避免正常组织受损, 减少化疗耐药及不良反应。目前临床上尚无针对GTN特异性的靶向药物, 非特异性靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)等药物的尝试性使用亦未得到理想结局。希

望将来高效靶向治疗方案能够在众多有效证据基础上诞生, 应用并造福于GTN患者。

## 参考文献

- Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer report 2018[J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2018, 143: 2-3.
- 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.
- Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. 87-gestational trophoblastic disease[M]//Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, et al. *Abeloff's clinical oncology* (sixth edition). Philadelphia: Content Repository Only, 2020:1544-1559.e1543.
- Jiang F, Wan XR, Xu T, et al. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: a ten-year review of 1420 patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(3): 539-544.
- 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.
- Vaiman D. Genes, epigenetics and miRNA regulation in the placenta[J]. *Placenta*, 2017, 52: 127-133.
- 李洁. LAMP3介导上皮间质转化在绒毛侵袭迁移中的作用及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.  
LI Jie. The effect and mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition modulated by LAMP3 in invasion and migration of choriocarcinoma cells[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
- Zhao JR, Cheng WW, Wang YX, et al. Identification of microRNA signature in the progression of gestational trophoblastic disease[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 94.
- Xiao C, Yang J, Zhao J, et al. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: a 24-year experience in Peking union medical college hospital[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 318.
- Kong Y, Yang J, Jiang F, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: a retrospective cohort study[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 81-86.
- Gavanier D, Lepout H, Massardier J, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(2): 153-160.
- Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, et al. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1): 73-76.
- Zong L, Yang J, Wang X, et al. Management and prognosis of patients with liver metastases from gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective cohort study[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 557-563.
- Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes[J]. *J Reprod Med*, 2014, 59(5/6): 199-203.
- Iyomasa S, Senda Y, Mizuno K, et al. Primary choriocarcinoma of the jejunum: report of a case[J]. *Surg Today*, 2003, 33(12): 948-951.
- 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): S87-S89.
- Karadeniz T, Topsakal M, Ozkaptan O, et al. Bilateral renal choriocarcinoma in a postmenopausal woman[J]. *Korean J Urol*, 2011, 52(7): 498-501.
- Muktesh G, Mitra S, Sinha SK, et al. Acute pancreatitis caused by isolated pancreatic metastasis from uterine choriocarcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38(5): 430-434.
- 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.
- Heller DS. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease[J]. *APMIS*, 2018, 126(7): 647-654.
- McCarthy WA, Paquette C, Gundogan F, et al. Comparison of p63 and p40 immunohistochemical stains to distinguish epithelioid trophoblastic tumor from other trophoblastic lesions[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(4): 401-404.
- Stichelbout 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.
- Jia N, Chen Y, Tao X, et al. A gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by DNA polymorphic analysis: a case report and systematic review of the literature[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1): 46.
- Fisher RA, Kaur B. Molecular genotyping in the diagnosis of trophoblastic tumours[J]. *Diagnostic Histopathology*, 2019, 25(2): 66-76.
- Zhang X, Yan K, Chen J, et al. Using short tandem repeat analysis for choriocarcinoma diagnosis: a case series[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 93.
- Aranake-Chrisinger J, Huettner PC, Hagemann AR, et al. Use of short tandem repeat analysis in unusual presentations of trophoblastic tumors and their mimics[J]. *Hum Pathol*, 2016, 52: 92-100.
- Xiong Y, Yang MX. Primary gastric choriocarcinoma with multiple metastases – a case report and literature review of carcinogenesis[J]. *Human Pathology: Case Reports*, 2019, 18: 200330.
- 李杰, 陈薇, 张啸波, 等. 胃原发性绒毛膜癌3例临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(12): 730-733.

- LI Jie, CHEN Wei, ZHANG Xiaobo, et al. Clinicopathological features of primary gastric choriocarcinoma: report of three cases[J]. J Diag Pathol, 2014, 21(12): 730-733.
29. 辛礼辉, 练玲芝, 惠京. 胎盘部位滋养细胞肿瘤中NF- $\kappa$ Bp65、CD44v6、Kiss-1的表达及相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(9): 955-958.
- XIN Lihui, LIAN Lingzhi, HUI Jing. Expressions and correlation of NF- $\kappa$ Bp65, CD44v6 and Kiss-1 in placental site trophoblastic tumor[J]. J Clin Exp Pathol, 2011, 27(9): 955-958.
30. 张冬梅, 魏建国. GATA3在不同类型肿瘤中表达情况的研究进展[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(10): 701-704.
- ZHANG Dongmei, WEI Jianguo. Update on GATA3 expression in different types of tumors[J]. J Diag Pathol, 2019, 26(10): 701-704.
31. Yao K, Gan YU, Tang Y, et al. An invasive mole with bilateral kidney metastases: A case report[J]. Oncol Lett, 2015, 10(6): 3407-3410.
32. Kim GS, Hwang KA, Choi KC. A promising therapeutic strategy for metastatic gestational trophoblastic disease: engineered anticancer gene-expressing stem cells to selectively target choriocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 2576-2582.
33. Kim GS, Heo JR, Kim SU, et al. Cancer-specific inhibitory effects of genetically engineered stem cells expressing cytosine deaminase and interferon-beta against choriocarcinoma in xenografted metastatic mouse models[J]. Transl Oncol, 2018, 11(1): 74-85.
34. Traboulsi W, Sergent F, Boufettal H, et al. Antagonism of EG-VEGF receptors as targeted therapy for choriocarcinoma progression in vitro and in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(22): 7130-7140.
35. Wanleenuwat P, Iwanowski P. Metastases to the central nervous system: Molecular basis and clinical considerations[J]. J Neuro Sci, 2020, 412: 116755.
36. Berger GK, Gee K, Votruba C, et al. Potential application and prevalence of the CD30 (Ki-1) antigen among solid tumors: a focus review of the literature[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 113: 8-17.
37. Mary Photini S, Chaiwangyen W, Weber M, et al. PIM kinases 1, 2 and 3 in intracellular LIF signaling, proliferation and apoptosis in trophoblastic cells[J]. Exp Cell Res, 2017, 359(1): 275-283.
38. Shi D, Zhang Y, Lu R, et al. The long non-coding RNA MALAT1 interacted with miR-218 modulates choriocarcinoma growth by targeting Fbxw8[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 543-550.
39. Zhao K, Li D, Cheng G, et al. Targeted delivery prodigiosin to choriocarcinoma by peptide-guided dendrigraft poly-l-lysines nanoparticles[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5458.

**本文引用:** 王凯, 陈亚侠. 特殊部位转移性妊娠滋养细胞肿瘤的诊断与处理[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 438-443. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.029

**Cite this article as:** WANG Kai, CHEN Yaxia. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to special sites[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(2): 438-443. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.029