

指南

DOI: 10.19538/j.fk.2018090113

妊娠滋养细胞疾病诊断与治疗指南(第四版)

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会

关键词:妊娠滋养细胞疾病;指南

Keywords: gestational trophoblastic disease; guideline

中图分类号:R714.56 文献标志码:C

妊娠滋养细胞疾病(GTD)是一组来源于胎盘滋养细胞的疾病。从流行病学来看,葡萄胎在我国及亚洲一些地区较常见,发病率高达2/1000次妊娠;欧洲和北美发病率通常小于1/1000次妊娠。近年来,亚洲国家葡萄胎的发生率有所下降,可能是经济和饮食的改善以及生育率下降所致。绒毛膜癌(绒癌)的发病率低,难以估算,约为(1~9)/40 000次妊娠,由于临床上缺乏组织病理学证据,发生于葡萄胎后的绒癌难以与侵蚀性葡萄胎相区分;胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(ETT)比绒癌更为罕见。

1 GTD的分类

根据2104年WHO的分类,GTD在组织学上可分为:(1)妊娠滋养细胞肿瘤(GTN),包括绒癌、PSTT和ETT。(2)葡萄胎妊娠,包括完全性葡萄胎、部分性葡萄胎和侵蚀性葡萄胎。(3)非肿瘤病变,包括超常胎盘部位反应和胎盘部位结节。(4)异常(非葡萄胎)绒毛病变。虽然WHO新分类将侵蚀性葡萄胎列为交界性或不确定行为肿瘤,但在临床上仍将其归类于恶性肿瘤,并与绒癌合称为GTN。由于其独特的组织学来源及生物学行为,使其成为最早可以化疗治愈的实体肿瘤。

2 葡萄胎

葡萄胎是一种良性滋养细胞肿瘤,故又称良性葡萄胎,是绒毛滋养细胞异常增生所致。葡萄胎的特点是病变局限于子宫腔内,不侵入肌层,亦不发生远处转移。我国流行病学调查表明,葡萄胎妊娠发生率为0.81‰(以千次妊娠计算),如以多

次妊娠中一次葡萄胎计算为1:1238。根据肉眼标本及显微镜下特点、染色体核型分析及临床表现,可将葡萄胎妊娠分为完全性葡萄胎及部分性葡萄胎两种类型。

2.1 葡萄胎的诊断

2.1.1 临床诊断 (1)病史。(2)临床检查。(3)超声推荐经阴道彩色多谱勒超声检查。(4)当超声检查无法确诊时,可行磁共振及CT等影像学检查。(5)血清hCG水平测定。

当早孕期出现阴道流血或剧烈呕吐时,行超声检查,有助于鉴别葡萄胎、多胎妊娠或胎儿畸形。无胎心及hCG高于80 000U/L有助于诊断葡萄胎”。

2.1.2 组织学诊断 组织学诊断是葡萄胎最重要和最终的诊断方法,葡萄胎每次刮宫的刮出物必须送组织学检查。完全性葡萄胎组织学特征为滋养细胞呈不同程度增生,绒毛间质水肿,间质血管消失或极稀少。部分性葡萄胎在水肿间质可见血管及红细胞,是胎儿存在的重要证据。

染色体核型检查有助于完全性和部分性葡萄胎的鉴别诊断。完全性葡萄胎的染色体核型为二倍体,部分性葡萄胎为三倍体。

2.2 临床处理及治疗原则 临床诊断为葡萄胎时,应进一步进行血清hCG定量测定和胸片或肺CT检查。后者是为了排除转移和为将来随访建立基础。葡萄胎一经诊断,应尽快予以清除。

2.2.1 术前准备 (1)详细了解患者一般情况及生命体征:合并重度妊娠期高血压疾病或心力衰竭者,应积极对症治疗,待病情平稳后予以清宫。(2)配血:保持静脉通路开放。(3)阴拭子培养:以便一旦发生感染可选择有效抗生素。

2.2.2 术中注意 (1)充分扩张宫颈管:从小号依次扩至8号以上,避免宫颈管过紧操作,并可减少

通讯作者:向阳,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科,北京 100730,电子信箱:xiangy@pumch.cn

创伤。(2)尽量选用大号吸管,以免葡萄胎组织堵塞吸管而影响操作,如遇葡萄胎组织堵塞吸头,可迅速用卵圆钳钳夹,基本吸净后再用刮匙沿宫壁轻刮2~3周。(3)出血多时可给予缩宫素静脉点滴(10U,加至5%葡萄糖液500mL中),但应在宫口已扩大,开始吸宫后使用,避免因宫口未开,子宫收缩,葡萄胎组织挤入血管。(4)由于葡萄胎子宫极软,易发生穿孔,故第1次吸宫时,如果子宫较大,并不要求一次彻底吸净,常在第1次清宫后1周左右行第2次刮宫术。一般不主张进行第3次刮宫,除非高度怀疑有残存葡萄胎必须再次刮宫;目前主张对子宫大小小于妊娠12周者,应争取1次清宫干净。

2.2.3 术后处理 (1)吸宫术后的处理:仔细检查清出物的数量、出血量、葡萄粒的大小,观察术后阴道流血情况。将宫腔内吸出物与宫壁刮出物分别送病理检查,以了解滋养细胞增生程度。(2)黄素化囊肿的处理:葡萄胎清除后,大多数黄素化囊肿均能自然消退,无需处理。但如发生卵巢黄素化囊肿扭转,则需及时手术探查。如术中见卵巢外观无明显变化,血运尚未发生障碍,可将各房囊内液穿刺吸出,使囊肿缩小自然复位,不需手术切除。如血运已发生障碍,卵巢已有变色坏死,则应切除病侧卵巢而保留健侧卵巢。(3)子宫穿孔的处理:如吸宫开始不久即发现穿孔,应立即停止阴道操作,开腹探查,并根据患者的年龄及对生育的要求,决定剖宫取胎、子宫修补或切除子宫。如在葡萄胎块已基本吸净后发现穿孔,则应停止操作,严密观察。如无活动性子宫出血,也无腹腔内出血征象,可等待1~2周后再决定是否再次刮宫;如疑有内出血则应进行超选择性子宫动脉栓塞术或及早开腹探查。

2.2.4 预防性化疗 大多数葡萄胎可经清宫治愈,但仍有部分病例可发展为侵蚀性葡萄胎。完全性葡萄胎恶变率约20%,然而当存在某些高危因素时,恶变率将明显上升。如当血hCG $>10^6$ U/L、子宫体积明显大于停经月份或并发黄素化囊肿(直径 >6 cm)时,恶变率可高达40%~50%,且随着年龄的增加,恶变率也将升高。研究表明,当患者年龄大于40岁时,恶变率可达37%,而大于50岁时,56%的患者将发展为侵蚀性葡萄胎。重复性葡萄胎患者,其恶变机会也将增加3~4倍。对有恶变高危因素的葡萄胎患者进行预防性化疗是有必要

的。预防性化疗以单药方案为宜,可选用氟尿嘧啶(5-FU)、更生霉素或甲氨蝶呤(MTX)。

2.3 随诊 对于葡萄胎排除后的随访,每周应随访血hCG或 β -hCG,滴度应呈对数下降,8~12周恢复正常。正常后再随访血hCG 3~4次,之后应该每个月监测1次,至少6个月。

葡萄胎随访期间应可靠避孕,避孕方法首选避孕套或口服避孕药。不选用宫内节育器,以免穿孔或混淆子宫出血的原因。由于葡萄胎后滋养细胞肿瘤极少发生于hCG自然阴性以后,故葡萄胎后6个月若hCG已降至阴性者可以妊娠。即使发生随访不足6个月的意外妊娠,只要hCG已阴性,也不需考虑终止妊娠。在1次葡萄胎妊娠后再次葡萄胎的发生率为0.6%~2%,但在连续葡萄胎后更高,所以对于葡萄胎后的再次妊娠,应在早孕期间行超声和hCG测定,以明确是否正常妊娠。分娩后也需随访hCG直至阴性。

3 侵蚀性葡萄胎

侵蚀性葡萄胎又称恶性葡萄胎,其与良性葡萄胎不同之处为:良性葡萄胎的病变局限于子宫腔内,而侵蚀性葡萄胎的病变则已侵入肌层或转移至近处或远处器官,在肌层内甚至子宫外的葡萄组织继续发展。肌层葡萄组织可以穿破子宫壁,引起腹腔内大出血,也可侵入阔韧带内形成宫旁肿物。主要经血液循环转移至阴道、肺,甚至脑部;根据转移部位的不同,引起相应症状,造成不良预后。

3.1 病理特点 侵蚀性葡萄胎的病理特点为葡萄胎组织侵蚀子宫肌层或其他部位。葡萄胎组织的肌层侵蚀可以是浅表的,也可以蔓延到子宫壁,导致穿孔并累及韧带和附件。由于这种病变的破坏性较强且葡萄样绒毛组织较小,肉眼观有时不能看到葡萄状囊泡。

当绒毛和滋养细胞造成子宫肌层和子宫外组织器官的破坏性侵犯时,侵蚀性葡萄胎的组织病理学诊断即可成立。侵蚀性葡萄胎的水肿性绒毛比非侵蚀性葡萄胎小,其直径为2~4mm。侵蚀性葡萄胎可累及子宫外器官,以阴道、外阴和肺最为常见。如果在任何被检查的部位(子宫或子宫外)不能确切辨认为绒毛,则应该诊断为绒癌才是恰当的,但是为了避免病变错误归类,应用连续切片方法采集标本,以尽可能确认病变组织是否为绒毛。

3.2 临床表现

3.2.1 阴道流血 为侵蚀性葡萄胎最常见的症状。葡萄胎清宫后持续不规则阴道流血时应高度警惕侵蚀性葡萄胎的可能。

3.2.2 腹痛及腹部包块 子宫病灶增大明显时,可出现下腹疼痛及腹部包块。若病灶穿出子宫浆膜层,可引起腹痛加重,甚至发生穿孔后内出血休克。

3.2.3 其他侵袭转移症状 血hCG过高者,伴有妊娠期高血压疾病;若出现痰中带血或咯血,应警惕肺转移的发生;脑转移患者可有剧烈头痛、恶心呕吐,甚至偏瘫等神经系统症状;膀胱转移者可出现血尿。

3.3 诊断 葡萄胎后滋养细胞肿瘤诊断标准如下:(1)升高的血hCG水平呈平台($\pm 10\%$)达4次(第1、7、14、21天),持续3周或更长。(2)血hCG水平连续上升($> 10\%$)达3次(第1、7、14天)持续2周或更长。(3)血hCG水平持续异常达6个月或更长。(4)组织学诊断为侵蚀性葡萄胎或者绒癌。

诊断时需注意排除妊娠物残留和再次妊娠。

3.4 鉴别诊断 侵蚀性葡萄胎应与胎盘植入异常如植入胎盘、超常胎盘部位反应、残余葡萄胎以及绒癌相鉴别。

3.4.1 胎盘植入 主要特征是缺乏底蜕膜,绒毛直接黏附于子宫肌层,且绒毛没有侵蚀性葡萄胎特有的水肿性变化特征。

3.4.2 超常胎盘部位反应 与侵蚀性葡萄胎有时难以区别,尤其是当侵蚀性葡萄胎绒毛很少时不易识别。超常胎盘部位反应的特征为中间型滋养细胞和合体滋养细胞对子宫内膜和子宫肌层形成广泛的滋养层侵蚀。

3.4.3 葡萄胎清宫不全 可导致子宫复旧不良及持续不规则出血,超声检查及再次刮宫有助于鉴别早期侵蚀性葡萄胎及残余葡萄胎。

3.5 治疗 参考绒癌治疗方案。

3.6 预后 在发现有效化疗药物之前,侵蚀性葡萄胎的死亡率可达25%,自20世纪50年代后期证实大剂量甲氨蝶呤能有效治疗该肿瘤以及随后发现了一系列有效化疗药物之后,侵蚀性葡萄胎已基本无死亡病例发生。

影响预后的重要因素有:年龄、发病潜伏期、血hCG滴度和临床期别及是否规范治疗等。

4 绒癌

绒癌是一种高度恶性的滋养细胞肿瘤,其特

点是滋养细胞失去了原来的绒毛或葡萄胎结构,散在地侵入子宫肌层,不仅造成局部严重破坏,并可转移至身体其他部位。绝大多数绒癌继发于正常或不正常的妊娠之后,称为“妊娠性绒癌”,主要发生于育龄妇女,是由妊娠滋养细胞恶变所致。

4.1 病理特点 为滋养细胞高度增生并大片侵犯子宫肌层和血管,伴有明显和广泛的出血坏死,常伴有远处转移。显微镜下见不到绒毛结构。

4.2 临床表现

4.2.1 前次妊娠史 绒癌可继发于正常或不正常妊娠之后,故前次妊娠史可认为葡萄胎,也可认为流产、足月产或异位妊娠。前次妊娠后至发病,其间隔时间不定,有的妊娠开始即可发生绒癌,中间无间隔期,也有报道间隔可长达18年。

4.2.2 临床症状和体征 常见症状为葡萄胎、流产或足月产后出现阴道持续不规则流血,有时也可出现一段时间正常月经之后再闭经,随后发生阴道流血。绒癌出现远处转移后,则因转移部位不同而产生不同的症状,如阴道转移瘤破裂可发生阴道大量流血;发生肺转移者,可出现咯血、胸痛及憋气等症状;发生脑转移后可表现为头痛、呕吐、抽搐、偏瘫甚至昏迷等。长期阴道流血者可发生严重贫血;肿瘤造成体内器官损害及身体大量消耗,也可使患者极度衰弱,出现恶病质。

4.2.3 妇科检查 妇科检查时可发现阴道有暗红色分泌物,子宫增大、柔软、形状不规则,有时可发现宫旁两侧子宫动脉有明显搏动,并可触到像“猫喘样”的血流漩涡感觉,这一征象是因为宫旁组织内有转移瘤或动静脉瘘的形成。

4.3 诊断要点 (1)根据葡萄胎排空后或流产、足月分娩、异位妊娠后出现阴道流血和(或)转移灶及其相应症状和体征,应考虑GTN可能。(2)滋养细胞肿瘤可以没有组织学诊断,而仅根据临床作出诊断,hCG水平是临床诊断GTN的主要依据,影像学证据不是必要的。(3)当有组织获得时,应作组织学诊断。若在子宫肌层内或子宫外转移灶组织中见到绒毛或退化的绒毛阴影,则诊断为侵蚀性葡萄胎;若仅见成片滋养细胞浸润及坏死出血,未见绒毛结构,则诊断为绒癌。

非葡萄胎妊娠后滋养细胞肿瘤诊断标准为:(1)流产、足月产、异位妊娠终止后4周以上,血 β -hCG水平持续在高水平,或曾经一度下降后又上升,已排除妊娠物残留或排除再次妊娠。(2)组织

学诊断为绒癌。

4.4 临床分期及预后评分标准

4.4.1 分期的沿革与标准 国际滋养细胞肿瘤学会(ISSTD)于1998年即提出了新的GTN分期与预后评分修改意见,并提交FIGO讨论,FIGO于2000年审定并通过了该分期标准(表1)。

表1 滋养细胞肿瘤FIGO 2000解剖分期标准

期别	定义
I	病变局限于子宫
II	病变超出子宫但局限于生殖器官(宫旁、附件及阴道)
III	病变转移至肺伴或不伴有生殖道转移
IV	病变转移至脑、肝、肠、肾等其他器官

4.4.2 预后评分系统 目前应用FIGO于2000年审定并通过了分期及预后评分标准(表2),该评分系统更加客观地反映了GTN患者的实际情况,在疾病诊断的同时更加简明地指出了患者除分期之外的病情轻重及预后危险因素。一些期别较早的患者可能存在较高的高危因素,而一些期别较晚的患者可能仍属于低危组。值得强调的是,诊断时新的分期与评分系统的结合,更有利于患者治疗方案的选择及对预后的评估。

表2 滋养细胞肿瘤FIGO 2000预后评分标准

预后因素	计分(分)			
	0	1	2	4
年龄(岁)	<39	>39		
末次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	
妊娠终止至化疗开始间隔(月)	<4	4~6	7~12	>12
hCG(U/L)	<10 ³	10 ³ ~10 ⁴	>10 ⁴ ~10 ⁵	>10 ⁵
肿瘤最大直径(cm)		3~4	≥5	
转移部位		脾、肾	胃肠道	脑、肝
转移瘤数目(个) ¹⁾		1~4	5~8	>8
化疗			单药化疗	多药化疗

注:1)肺内转移瘤直径超过3cm者或根据胸片可计数的予以计数;总计分0~6分为低危,>6分为高危

4.5 治疗原则及方案 治疗原则以化疗为主,辅以手术和放疗等其他治疗手段。治疗方案的选择根据FIGO分期、年龄、对生育的要求和经济情况综合考虑,实施分层或个体化治疗。

4.5.1 低危滋养细胞肿瘤的治疗 低危GTN治疗

方案的选择主要取决于患者有无子宫外转移灶和保留生育功能的要求。

4.5.1.1 化疗选择 根据最新的FIGO关于GTN的治疗指南,对于选择性低危患者,可以采用单药化疗。选择指标包括预后评分0~4分、末次妊娠为葡萄胎、病理诊断为非绒癌患者。常用的一线单一化疗药物有MTX、Act-D、5-FU等。大约9%~33%的低危GTN患者首次单药化疗后会产生耐药或者对化疗方案不耐受。当对第1种单药化疗有反应,但hCG不能降至正常或因毒性反应阻碍化疗的正常实施,且hCG < 300U/L时,可以改为另一种单药化疗。当对一线单药化疗无反应(hCG升高、或出现新病灶)或者对两种单药化疗均反应不佳时,建议改为联合化疗。

对于预后评分5~6分或者病理诊断为绒癌的低危患者,一线单药化疗失败的风险明显增高,可以按照预后评分高危患者的方案选择联合化疗。

4.5.1.2 停止化疗指征 hCG正常后巩固化疗2~3个疗程。

4.5.1.3 随访 治疗结束后应严密随访,第1年每个月随访1次,1年后每3个月1次直至3年,以后每年1次共5年。随访期间应严格避孕1年。

4.5.2 高危滋养细胞肿瘤的治疗

4.5.2.1 治疗原则 以联合化疗为主、结合手术等其他治疗的综合治疗。

4.5.2.2 化疗方案 高危GTN化疗方案首推EMA-CO方案或以5-FU为主的联合化疗方案。EMA-CO方案初次治疗高危转移病例的完全缓解率及远期生存率均在90%以上,根据现有报道,EMA-CO方案耐受性较好,最常见的毒副反应为骨髓抑制,其次为肝肾毒性。由于粒细胞集落刺激因子(G-CSF)骨髓支持和预防性抗吐治疗的实施,EMA-CO方案的计划化疗剂量强度已可得到保证。

我国是GTN的高发地区,在治疗高危病例方面也取得了丰富的经验,以5-FU为主的联合化疗方案治疗高危和耐药GTN的完全缓解率也达80%以上。

停止化疗的指征为hCG正常后再巩固化疗3~4个疗程。

4.5.2.3 手术 主要作为辅助治疗。对控制大出血等各种并发症、消除耐药病灶、减少肿瘤负荷和缩短化疗疗程等方面有一定作用,在一些特定的

情况下应用。

4.5.2.3.1 子宫切除术 对于大病灶、耐药病灶或病灶穿孔出血时应在化疗的基础上给予手术。手术范围一般为全子宫切除术,育龄妇女应保留卵巢。对于有生育要求的年轻妇女,若血hCG水平不高、耐药病灶为单个及子宫外转移灶已控制,可考虑行病灶切除术。

4.5.2.3.2 肺叶切除术 对于多次化疗未能吸收的孤立的耐药病灶,可考虑作肺叶切除。其指征为:全身情况良好;子宫原发病灶已控制;无其他转移灶;肺部转移灶孤立;hCG尽可能控制接近正常水平。

4.5.2.4 放射治疗 主要用于脑、肝转移和肺部耐药病灶的治疗。放疗为局部治疗,因肿瘤对放疗敏感,在某些情况下可作为辅助治疗,但必须与化疗密切配合才能起效,以单个病灶放疗效果最好。

4.5.2.4.1 放疗指征 (1)外阴、阴道、宫颈等广泛转移灶的急性出血,可放疗止血。(2)脑、肝等重要器官转移,而急需控制病情者。(3)化疗后残留病灶或耐药病灶。

4.5.2.4.2 放疗方法 根据病灶部位、大小选择放疗方法及设照射野。阴道及宫颈转移灶可用腔内放疗,其他部位均用外放射,宜用适形或调强适形放疗。肿瘤剂量为40Gy/3周左右。脑转移灶若为多发性,在全脑放疗的基础上,对残留病灶采用调强放疗,加大局部剂量至60Gy。化疗控制下的残留病灶也可选用 γ 刀或 χ 刀等立体定向照射。

4.5.2.5 随访 方法同低危GTN。

4.5.3 极高危滋养细胞肿瘤的治疗

4.5.3.1 诊断 极高危滋养细胞肿瘤指的是预后评分 ≥ 13 分及对一线联合化疗反应差的肝、脑或广泛转移的高危病例。

4.5.3.2 治疗 可直接选择EP-EMA等二线方案,但这类患者一开始采用强烈化疗,可能引起出血、败血症,甚至器官衰竭,可在标准化疗前先采用低剂量强度化疗,如依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 和顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2$,每周1次共1~3周,病情缓解后,转为标准化疗。

4.5.4 耐药和复发GTN的处理

4.5.4.1 耐药和复发标准 (1)耐药标准:目前尚无公认的耐药标准。一般认为,化疗过程中出现如下现象应考虑为耐药:经连续2个疗程化疗后,血清hCG未呈对数下降或呈平台状甚至上升,或影像学检查提示肿瘤病灶不缩小甚至增大或出现

新的病灶。(2)复发标准:治疗后血清hCG连续3次阴性,影像学检查提示病灶消失3个月后出现血hCG升高(除外妊娠)或影像学检查发现新病灶则提示复发。

4.5.4.2 耐药和复发GTN治疗方案选择

4.5.4.2.1 推荐的化疗方案 EMA-EP、ICE、VIP、TE/TP、VCR+FUDR+Act-D+VP-16等。动脉灌注化疗可提高耐药、复发患者的疗效。停止化疗指征仍然为hCG正常后再巩固化疗3~4个疗程。

4.5.4.2.2 手术治疗 强调手术治疗在高危耐药和复发患者治疗中的重要性及手术时机的选择。耐药性GTN患者的手术指征为:患者一般情况好,可耐受手术;转移灶为孤立的切除病灶;无手术切除部位以外的活跃性转移灶;术前血清 β -hCG应尽可能接近正常水平。

5 中间型滋养细胞肿瘤

5.1 胎盘部位滋养细胞肿瘤 指起源于胎盘种植部位的一种特殊类型的滋养细胞肿瘤,肿瘤几乎完全由中间型滋养细胞组成。临床罕见,多数不发生转移,预后良好。但少数病例可发生子宫外转移,预后不良。

5.1.1 诊断要点 确诊依靠组织学检查,可通过刮宫标本作出组织学诊断,但要全面、准确判断瘤细胞侵入子宫肌层的深度和范围,必须依靠手术切除的子宫标本。

血hCG水平多数阴性或轻度升高,但血hCG游离 β 亚单位升高。血人胎盘泌乳素(hPL)水平一般为轻度升高。

影像学检查均缺乏特异性,超声、MRI、CT等检查可用于辅助诊断。

5.1.2 分期 PSTT采用解剖学分期,但不适用预后评分,hCG水平与肿瘤负荷、疾病转归也无相关性。

一般认为,当出现下列情况之一者为高危PSTT,预后不良:(1)有丝分裂指数 > 5 个/10个HPF。(2)距前次妊娠时间 > 2 年。(3)有子宫外转移病灶。也有报道,FIGO晚期、病程大于4年及出现胞浆透亮的肿瘤细胞是独立不良预后因素。

5.1.3 治疗方案及原则 (1)手术:是首选的治疗方法,手术范围为全子宫切除术。年轻妇女若病灶局限于子宫、卵巢外观正常,可保留卵巢。对于非高危PSTT患者,手术后不必给予任何辅助治

疗。(2)化疗:主要作为高危患者子宫切除后的辅助治疗,应选择联合化疗,首选的化疗方案为EMA-CO,实施化疗的疗程数同高危滋养细胞肿瘤。(3)保留生育功能治疗。对年轻、渴望生育、低危且病灶局限的PSTT患者,可在充分知情同意的前提下,采用彻底刮宫、子宫病灶切除和(或)联合化疗等方法。病变弥漫者不适用保守性治疗。保守性治疗后若出现持续性子宫病灶和hCG水平异常,则应考虑子宫切除术。(4)随访:内容基本同滋

养细胞肿瘤,但由于hCG水平常常不高,影像学检查更为重要。有条件的医疗单位可选择MRI检查。

5.2 上皮样滋养细胞肿瘤 ETT起源于绒毛膜型中间型滋养细胞,可与绒癌或PSTT合并存在。ETT非常罕见,但育龄妇女多见,常继发于足月妊娠,临床表现与PSTT相似,约70%出现阴道流血,血hCG水平中度升高。手术是ETT主要的治疗手段,化疗不敏感,可直接选择EP-EMA等二线方案。

滋养细胞肿瘤常用化疗方案见表3、4。

表3 滋养细胞肿瘤常用单药化疗方案

药物	药物及用法
MTX-FA	MTX 1mg/(kg·d),肌注,隔日1次×4d(1、3、5、7d);CVF为1/10 MTX剂量(24或30h后),肌注,隔日1次×4d(2、4、6、8d);均每2周1次
Act-D	脉冲给药1.25mg/m ² ,静脉注射,每2周1次(最大剂量2mg)
MTX	0.4mg/(kg·d),静脉注射或肌注×5d,每2周1次(最大剂量25mg/d)
Act-D	0.5mg(10~13μg/kg),静脉注射×5d,每2周1次
5-FU	28~30mg/kg,静脉注射,每日1次×8d,间隔14d
其他	(1)MTX 100mg/m ² ,静脉注射;200mg/m ² ,静脉点滴×1d(12h以上),每2周1次;需要CVF解救;(2)VP-16 100mg/(m ² ·d)×5d,每2周1次

注:前两种方案为最常用的单药化疗方案

表4 滋养细胞肿瘤常用联合化疗方案

化疗方案	药物	剂量与溶剂	用法
VCR +5-FU/FUDR+ Act-D(FAV)	VCR	2mg+NS 20mL	静脉注射,化疗前3h(第1天用),床旁化药
	5-FU/FUDR	24~26mg/(kg·d)+5% GS 500mL	静脉滴注,每日1次(匀速,8h)
	Act-D	4~6μg/(kg·d)+5% GS 250mL	静脉滴注,每日1次(1h)
注意事项	6d为1个疗程,间隔17~21d		
VCR+5-FU/FUDR+Act-D+Vp-16 (FAEV)	VCR	2mg+NS 20mL	静脉注射,化疗前3h(第1天用),床旁化药
	VP-16	100mg/(m ² ·d)+NS 500mL	静脉滴注,每日1次(1h)
	Act-D	200μg/(m ² ·d)+5% GS 250mL	静脉滴注,每日1次(1h)
	5-FU/FUDR	800~900mg/(m ² ·d)+5% GS 500mL	静脉滴注,每日1次(匀速,8h)
注意事项	5d为1个疗程,间隔17~21d		
EMA/CO			
EMA			
第1天	Act-D	500μg+5% GS 250mL	静脉滴注(1h),体重小于40kg用400μg
	VP-16	100mg/m ² +NS 500mL	静脉滴注(1h)
	MTX	100mg/m ² +NS 30mL	静脉注射

续表

化疗方案	药物	剂量与溶剂	用法
注意事项	MTX	200mg/m ² +NS 1000mL	静脉滴注(12h)
	水化2d,日补液总量2500~3000mL,记尿量,尿量应>2500mL/d		
第2天	Act-D	500μg+5% GS 250mL	静脉滴注(1h),体重<40kg用400μg
CO	VP-16	100mg/m ² +NS 500mL	静脉滴注(1h)
	CVF	15mg+NS 4mL	肌注,每12h 1次,从静脉注射 MTX 开始 24h后开始,共4次
	第8天	VCR	2mg + NS 20mL
注意事项	CTX	600mg/m ² +NS 500mL	静脉滴注(2h)
	或 IFO	1600~1800mg/m ² +NS 500mL	
第15天	补液 1500~2000mL(用 CTX 者不需大量补液);IFO 时用美司钠解救,用法:20%IFO 的量(一般为 400mg),0、4 和 8h 重复下一疗程第1天		
EMA/EP			
EMA			
第1天	同EMA/CO方案第1天用药		
第2天	CVF解救		
EP			
第8天	VP-16	150mg/m ² (最大剂量 200mg)+NS 500mL	静脉滴注
第15天	DDP(水剂)	75mg/m ² (最大剂量 100mg)+NS 500mL	静脉滴注
	DDP需要水化 重复下一疗程第1天		
VP-16+Act-D(AE)	VP-16	100mg/(m ² ·d)+NS 500mL	静脉滴注,每日1次(1h),化疗第1~3天用
注意事项	Act-D	500μg+5% GS 250mL	静脉滴注,每日1次(化疗第1~3天用)
	3d为1个疗程,间隔9~12d		
TE/TP			
第1天	地塞米松	20mg	口服,化疗前12、6h
	西米替丁	30mg+NS 100mL	静脉注射>30min
	紫杉醇	135mg/m ² +NS 250mL	静脉注射>3h
	10%甘露醇	500mL	静脉注射>1h
	DDP	60mg/m ² (最大100mg)+NS 1000mL	静脉注射>3h
	水化液	5% GS 1000mL	静脉注射

续表

化疗方案	药物	剂量与溶剂	用法
第15天	地塞米松	20mg	口服,化疗前12、6h
	西米替丁	30mg+NS 100mL	静脉注射
	紫杉醇	135mg/m ² +NS 250mL	静脉注射 > 3h
	Vp-16	150mg/m ² (最大200mg)+NS 1000mL	静脉注射 > 1h
注意事项	TE和TP 2周交替,4周为1个疗程		

执笔者: 向阳(北京协和医院);周琦(重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院);吴小华(复旦大学肿瘤医院);刘继红(中山大学附属肿瘤医院);李力(广西医科大学附属肿瘤医院);朱笕青(浙江省肿瘤医院);白萍(中国医学科学院肿瘤医院);盛修贵(山东省肿瘤医院)

指南编写专家(排名不分先后): 蔡红兵(武汉大学中南医院);高国兰(北京航空总医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);郝敏(山西医科大学附属第二医院);黄曼尼(中国医学科学院肿瘤医院);柯桂好(复旦大学附属肿瘤医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);李广太(北京煤炭总医院);李隆玉(江西省妇幼保健院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);娄阁(哈尔滨医科大学肿瘤医院);曲芃芃(天津市中心妇产科医院);王珂(天津市肿瘤医院);王莉(河南省肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);王建六(北京大学人民医院);王淑珍(首都医科大学附属北京朝阳医院);吴强(江苏省肿瘤医院);吴令英(中国医学科学院肿瘤医院);吴绪峰(湖北省妇幼保健院);万希润(北京协和医院);谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院);杨宏英(云南省肿瘤医院);杨隽钧(北京协和医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);张国楠(四川省肿瘤医院);张师前(山东大学齐鲁医院)

秘书: 邹冬玲、刘芳容、唐凤(重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院)

主要参考文献

- [1] 向阳.宋鸿钊滋养细胞肿瘤学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:265.
- [2] Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease// Berek JS. Berek & Novak's Gynecology [M]. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 1581-1603.
- [3] Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. FIGO Cancer report 2015: Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. Int J Gynecol Obstet, 2015, 13 (Suppl 2): s123-s126.
- [4] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [M]. 4th ed. 2014: www.who.int/bookorders
- [5] Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 6: CD007102.
- [6] Bolze PA, Riedl C, Massardier J, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(3): 390.e1-8.
- [7] Yang J, Xiang Y, Wan X, et al. Primary treatment of stage IV gestational trophoblastic neoplasia with floxuridine, dactinomycin, etoposide and vincristine (FAEV): A report based on our 10-year clinical experiences [J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(1): 68-72.
- [8] Feng F, Xiang Y, Wan X, et al. Salvage combination chemotherapy with floxuridine, dactinomycin, etoposide, and vincristine (FAEV) for patients with relapsed/chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. Ann Oncol, 2011, 22(7): 1588-1594.

(2018-07-20收稿)