



中华医学会妇科肿瘤学分会

中国妇科肿瘤临床实践指南

(2023版)

妊娠滋养细胞疾病 (Gestational Trophoblastic Neoplasm)



妊娠滋养细胞疾病指南专家委员会

主审： 马丁 孔北华

主编： 向阳 张国楠

副主编： 康山 孟元光 王丹波

编委（以姓氏拼音为序）：

郭清 李小平 李斌 李延 吕卫国 鹿欣

苗劲蔚 孙立新 吴玉梅 熊正爱 杨宏英 訾聃

秘书： 蒋芳



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

一、诊疗路径与原则

- (一) 滋养细胞肿瘤的病理分类
- (二) 病理诊断原则
- (三) 葡萄胎的诊断和初始治疗(HM-1)
- (四) 葡萄胎初始治疗的说明(HM-2)
- (五) 葡萄胎初始治疗后的处理(HM-3)
- (六) 恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统 (GTN-A、B)
- (七) 恶性滋养细胞肿瘤的诊断及治疗原则(GTN-1)
- (八) 低危GTN的初始治疗(GTN-2)
- (九) 低危GTN的进一步治疗(GTN-3)
- (十) 高危GTN的初始治疗(GTN-4)
- (十一) 中间型滋养细胞肿瘤的初始治疗(GTN-5、6)
- (十二) 低危GTN的单药化疗方案 (GTN-C1)
- (十三) 高危GTN的联合化疗方案 (GTN-C2~4)
- (十四) 多药耐药/复发GTN的其他治疗 (GTN-C5)
- (十五) 中间型滋养细胞肿瘤的治疗方案 (GTN-C6)

对证据和共识的分类：所有推荐均为2A类，除非另有说明。
参见中华医学会妇科肿瘤学分会推荐等级。



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

二、讨论

(一) 概述

(二) 妊娠滋养细胞疾病分类

(三) 葡萄胎

1. 概述

2. 临床表现及辅助检查

3. 病理诊断

4. 葡萄胎的治疗

5. 随访与监测

6. 双胎之一合并葡萄胎的管理

(四) 侵袭性葡萄胎

1. 病理学特点

2. 临床表现

3. 葡萄胎后GTN诊断

4. 鉴别诊断

5. 治疗

(五) 绒毛膜癌 (绒癌)

1. 病理特点

2. 临床表现

3. 诊断

4. 临床分期及预后评分标准

(六) 侵葡及绒癌的治疗原则及方案

1. 低危GTN

2. 高危GTN

3. 高危耐药和复发GTN的处理

(七) 中间型滋养细胞肿瘤

1. 病理特点

2. 临床表现及辅助检查

3. 高危因素

4. 治疗方案

5. 随访和监测



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

滋养细胞肿瘤的病理分类

葡萄胎

- 完全性葡萄胎(CHM) (9100/0)
- 部分性葡萄胎(PHM) (9103/0)

妊娠滋养细胞肿瘤

- 绒毛膜癌(CC) (9105/3)
- 侵袭性葡萄胎(IM) (9100/1) ^a
- 胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT) (9104/1)
- 上皮样滋养细胞肿瘤(ETT) (9100/3)
- 混合性滋养细胞肿瘤 (MTT) (9101/3)

肿瘤样病变

- 超常胎盘部位反应(EPS)
- 胎盘部位结节/斑块 (PSN/PSP)^b

异常绒毛病变

异常绒毛病变 (非葡萄胎)

a 女性生殖系统肿瘤病理分类 (2020年, 第5版) 标准中, 将侵袭性葡萄胎列在葡萄胎分类中, 但考虑其为交界性或生物学行为不确定肿瘤, 在临床上仍将其归类于恶性肿瘤, 并与绒癌合称为GTN。

b 非典型PSN (APSN) 可与PSTT或ETT混和存在, 也可逐渐发展为PSTT或ETT。APSN患者中10%~15%可能会进展为PSTT或ETT [Int J Gynecol Pathol, 2015, 34(2):152-158]



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

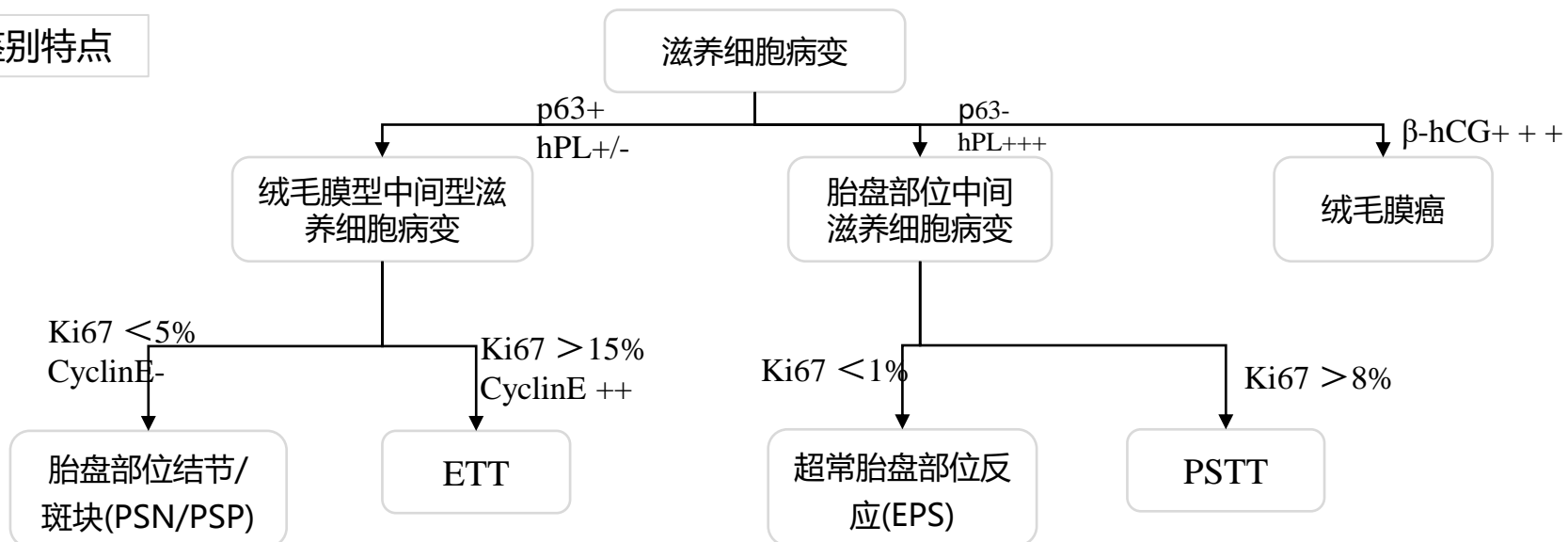
妊娠滋养细胞疾病

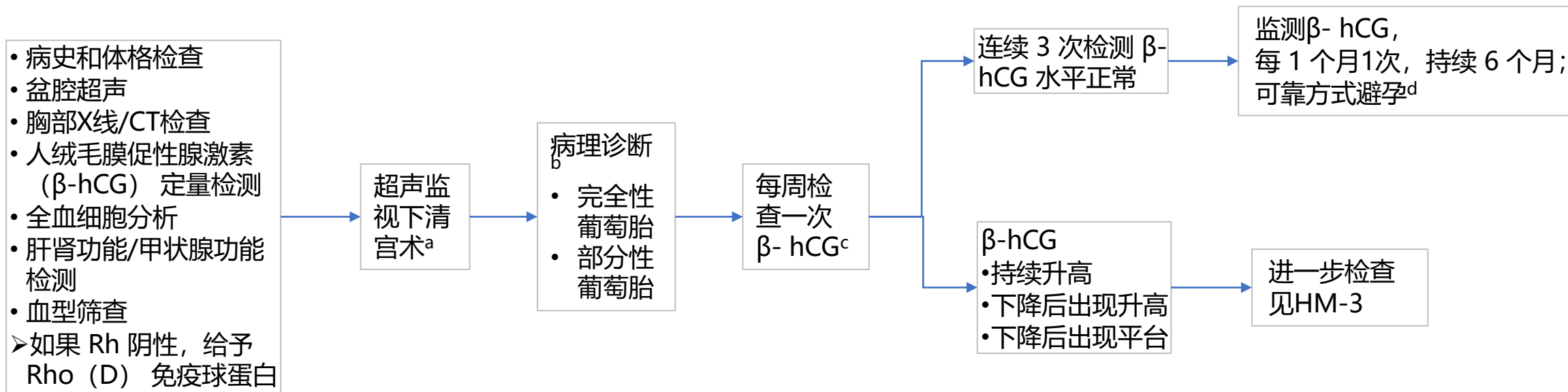
病理诊断原则

完全性葡萄胎与部分性葡萄胎的鉴别

	大体检查	绒毛	滋养细胞增生	细胞异型性	绒毛间质	p57 免疫组化	DNA 核型
完全性葡萄胎	弥漫性绒毛水肿； 无胚胎成分	弥漫性增大	显著，通常环绕绒毛一周增生	可能较显著	水肿明显，伴中央池形成和滋养细胞包涵体；血管消失；有核红细胞不可见	细胞滋养细胞和绒毛间质细胞核染色阴性	双雄源性二倍体
部分性葡萄胎	部分绒毛水肿； 可能存在胎儿组织	由增大的绒毛和小的纤维化绒毛组成的两种绒毛	轻度增生	轻度异型	可能有中央池形成；滋养细胞假包涵体；血管存在；有核红细胞可见	细胞滋养细胞和绒毛间质细胞核染色阳性	双雄单雌三倍体

滋养细胞免疫组化鉴别特点





a 在可行的情况下, 使用最大号的吸管, 先吸后刮。在开始清宫后使用缩宫药物。子宫切除术和输卵管切除术不是首选替代方式, 仅在子宫穿孔等急诊情况下进行。不推荐药物流产。

b 当依靠大体和显微镜下的表现, 很难区分完全性和部分性葡萄胎时, 借助P57免疫组化, 或者STR (short tandem repeats, 短串联重复序列) 检测

c 规范的随访监测能早期发现GTN, 从而减少化疗的应用 (Sita-Lumsden A 等人 Br J Cancer 2012;107:1810-1814)

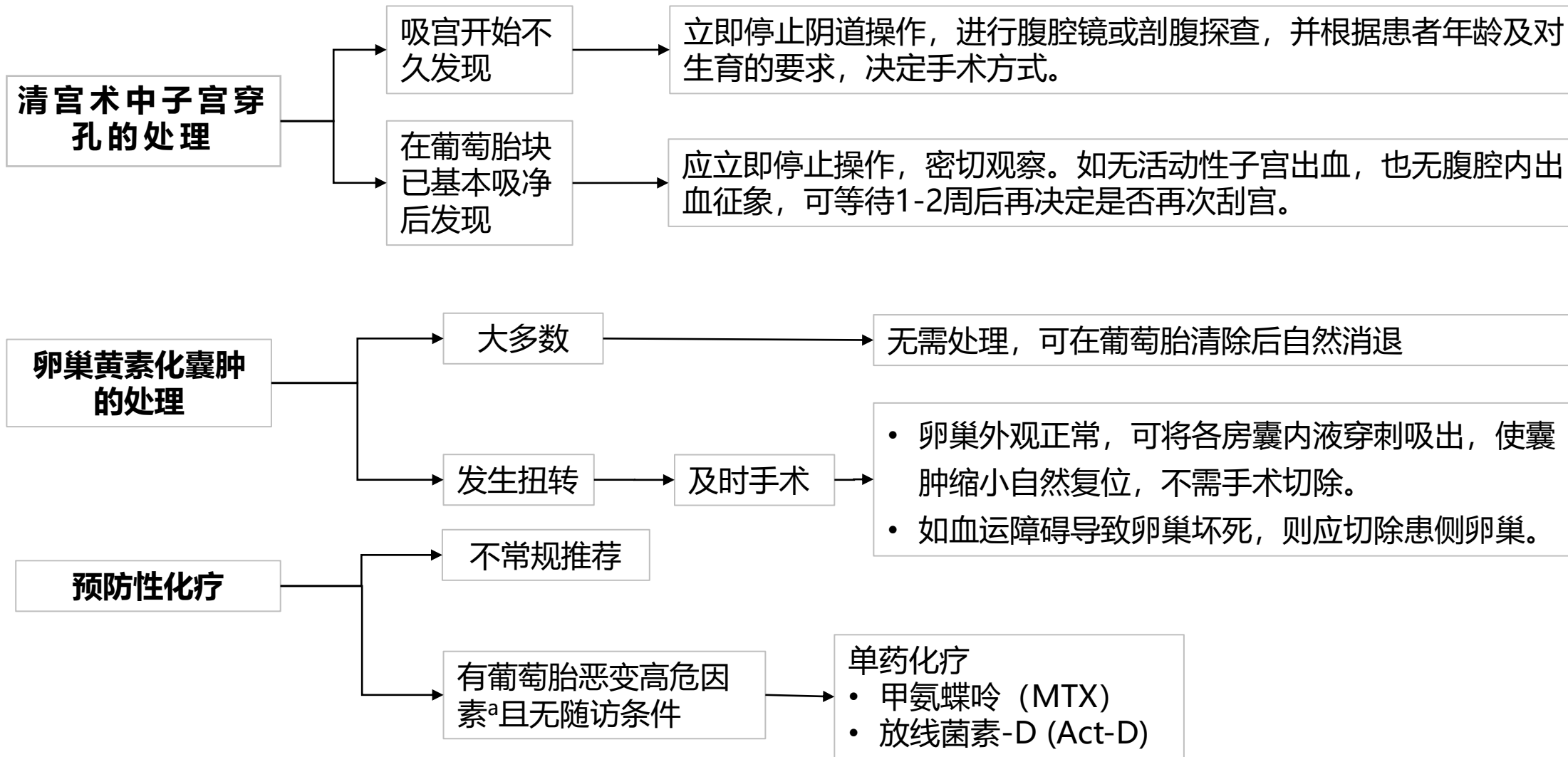
d 口服避孕药优于宫内节育器 (IUDs), 口服避孕药可以抑制内源性LH/FSH, 从而减少LH/FSH对低水平 β- hCG 测定时的干扰。



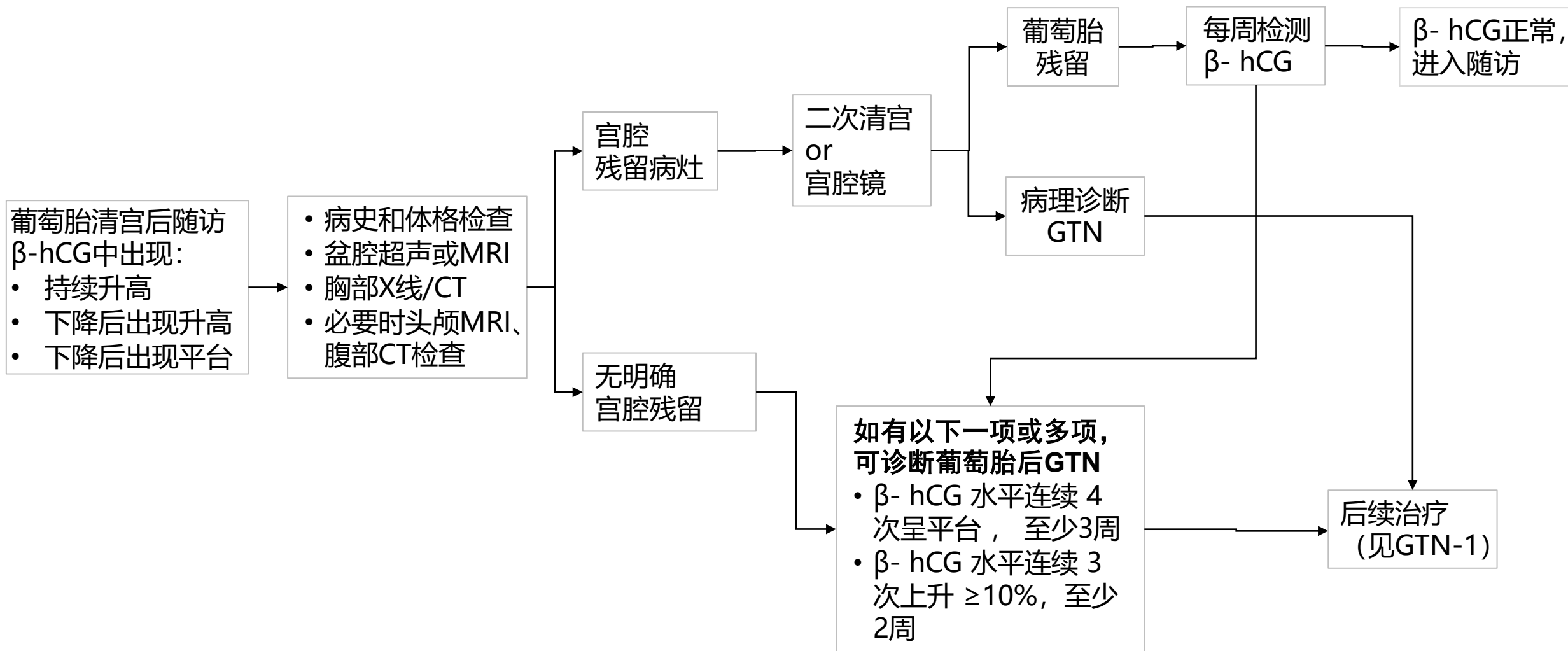
中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

葡萄胎初始治疗的说明



a 葡萄胎恶变的高危因素包括：年龄>40岁， β -hCG >500,000 mIU/mL，子宫异常增大和卵巢黄素化囊肿 >6 cm





中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统

临床分期 (FIGO 2000)

分期	描述
I	肿瘤局限于子宫
II	肿瘤超过子宫到其他生殖器官： 阴道、卵巢、阔韧带、输卵管
III	转移到肺
IV	其他远处转移



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统

预后评分系统 (FIGO 2000)

预后因素	计分 (分)			
	0	1	2	4
年龄 (岁)	< 40	≥40		
末次妊娠性质	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
β-hCG (U/L)	< 10 ³	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁵	≥10 ⁵
肿瘤最大直径 (cm)	< 3	3~5	≥5	
转移部位	肺 ^a	脾、肾	消化道	脑、肝
转移瘤数目 (个)	0	1~4	5~8	> 8
既往化疗失败史			单药化疗	多药化疗

将每项预后因素的分值相加得到患者的总分值。

FIGO 预后评分

- 低危: ≤6分
- 高危: > 6分

a 肺内转移瘤数目以胸片所见计数

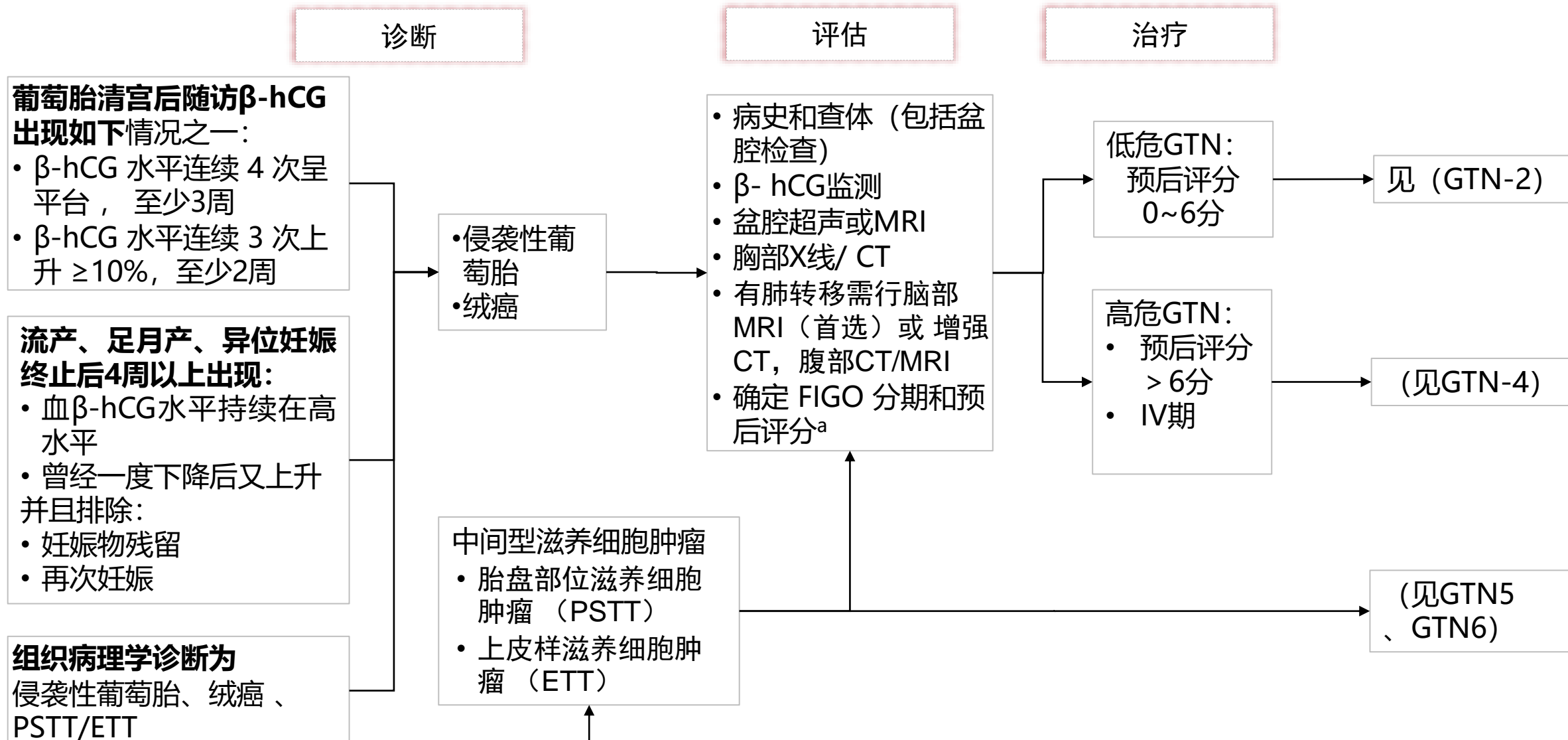
GTN-B



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

恶性滋养细胞肿瘤的诊断及治疗原则



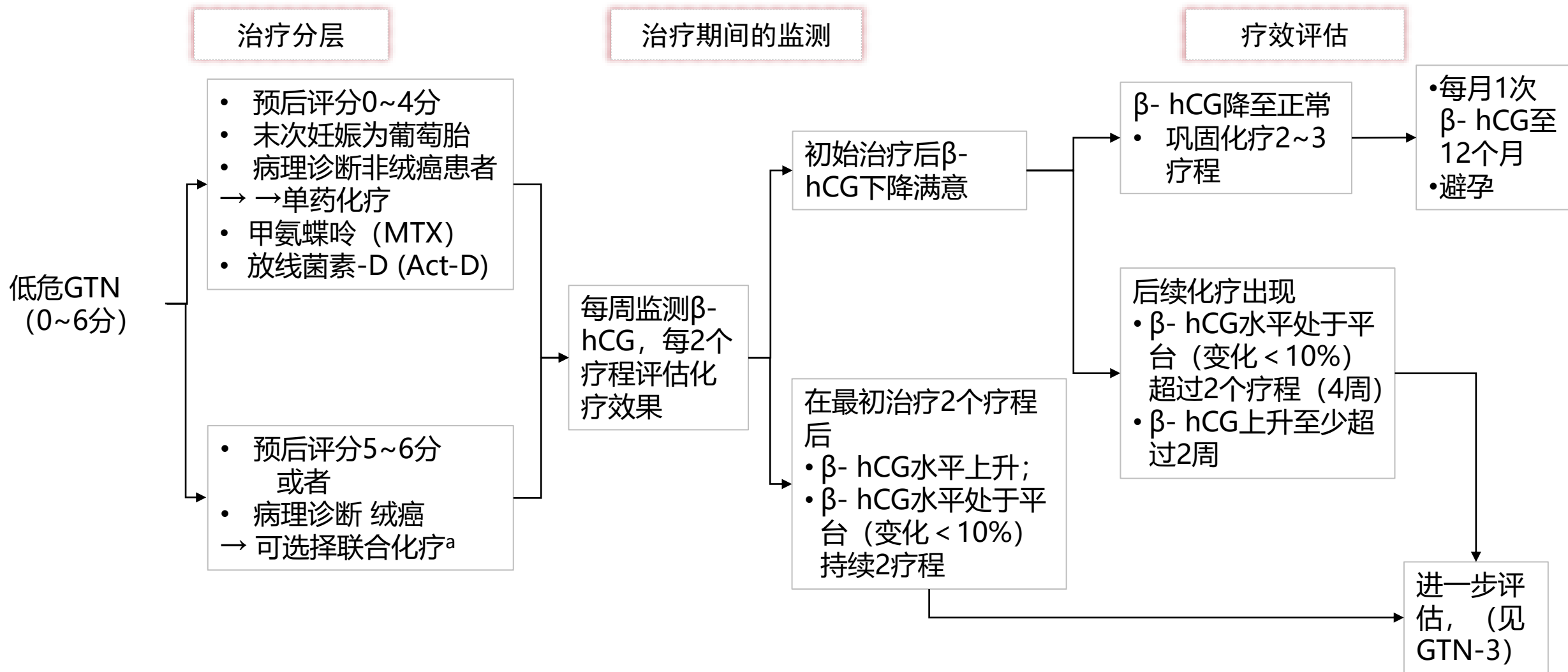
^a FIGO 分期适用于所有GTN, 预后评分不适用于PSTT和ETT



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

低危GTN的初始治疗



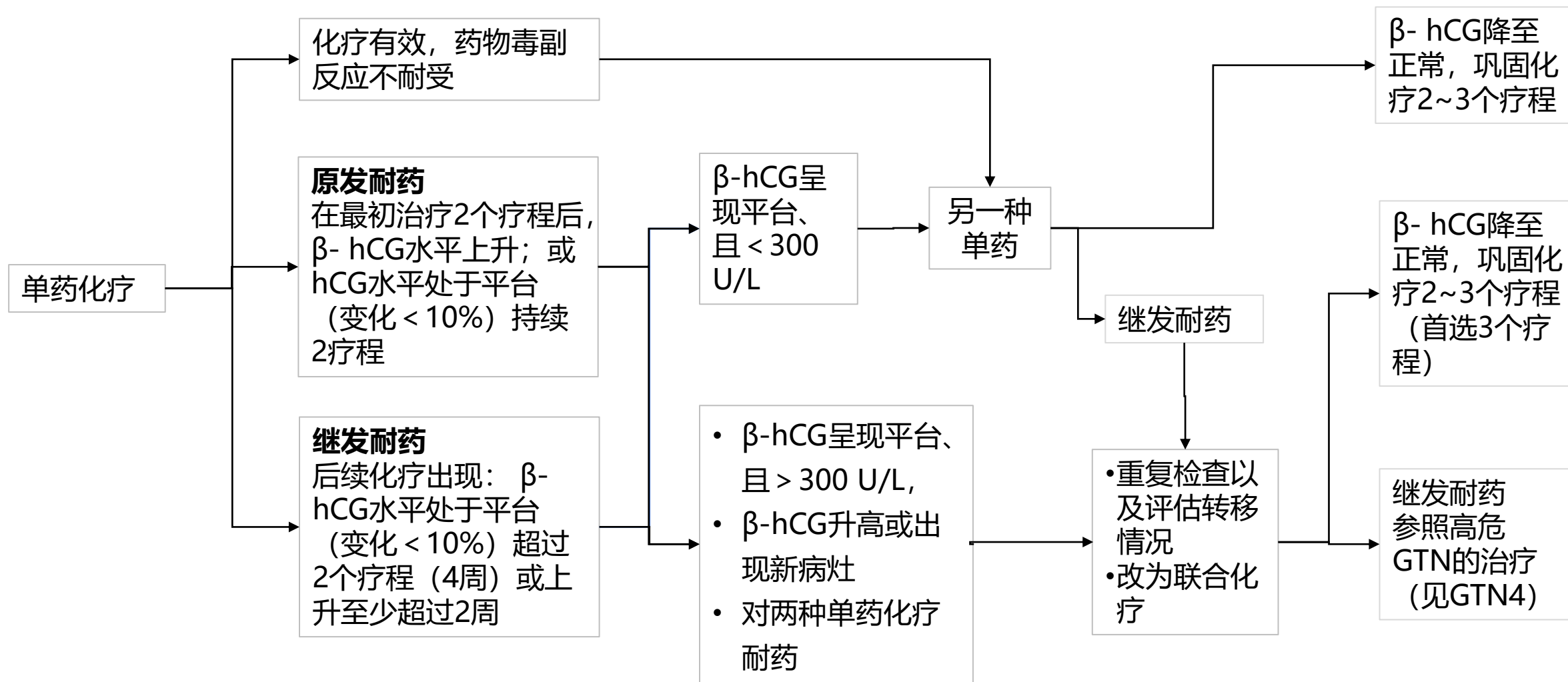
^a 联合化疗方案参照高危GTN的首选化疗方案



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

低危GTN的进一步治疗

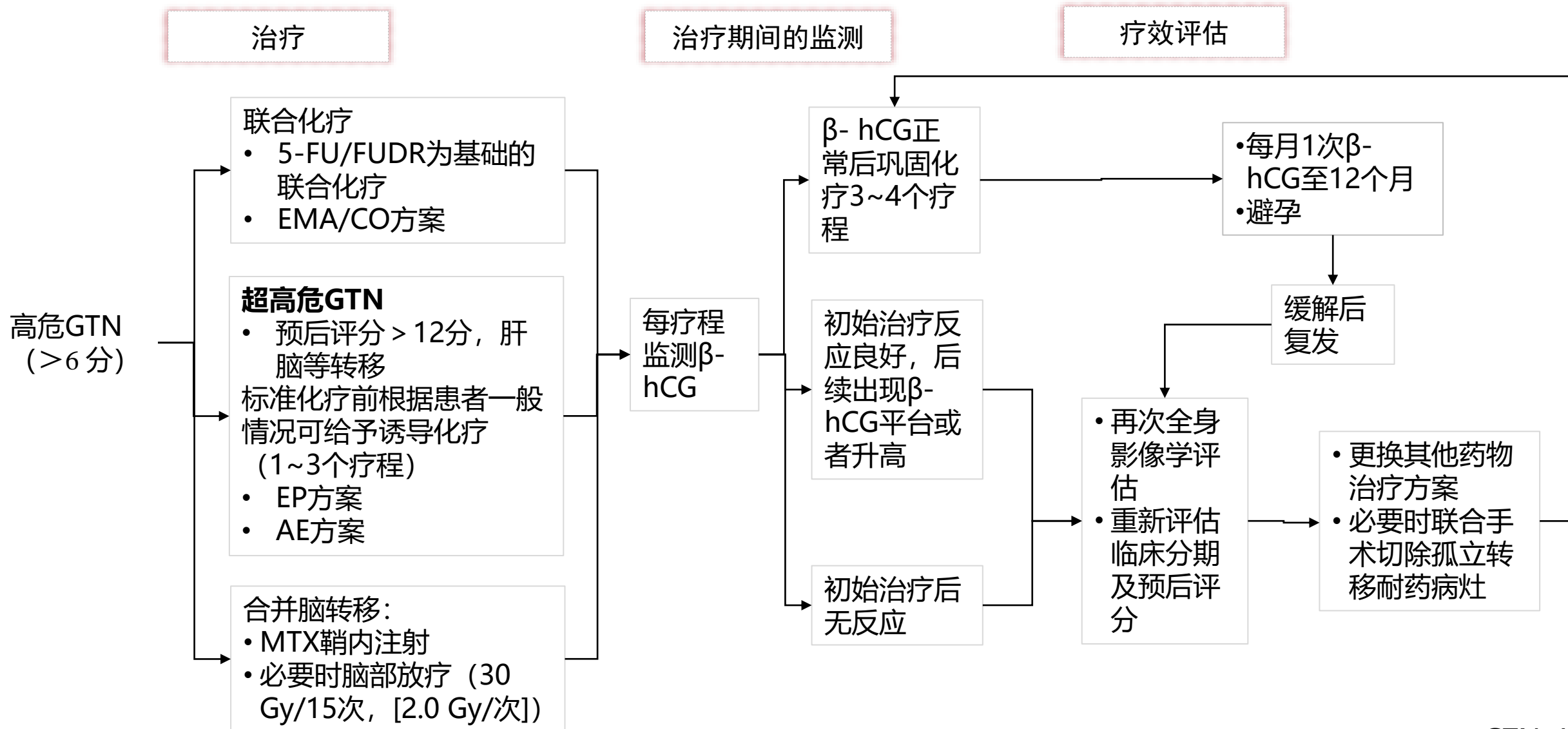




中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

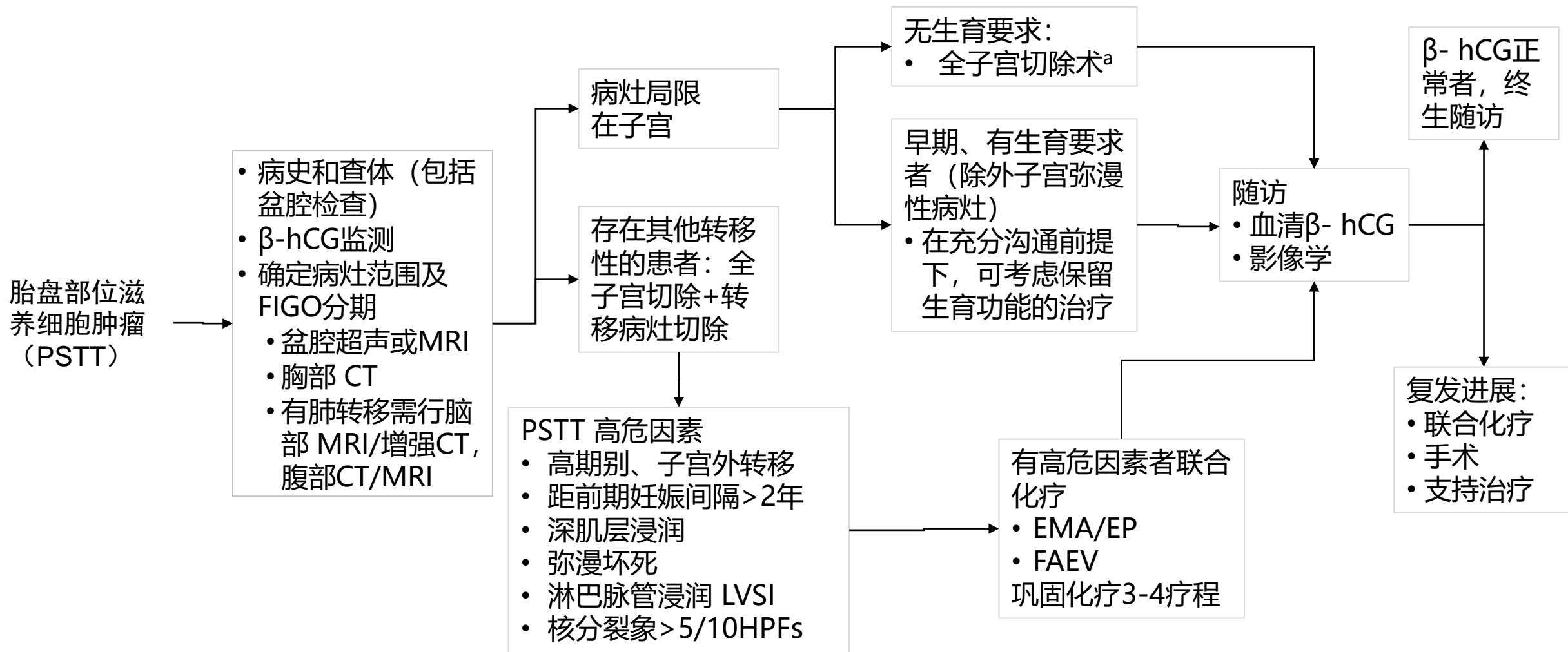
高危GTN的初始治疗



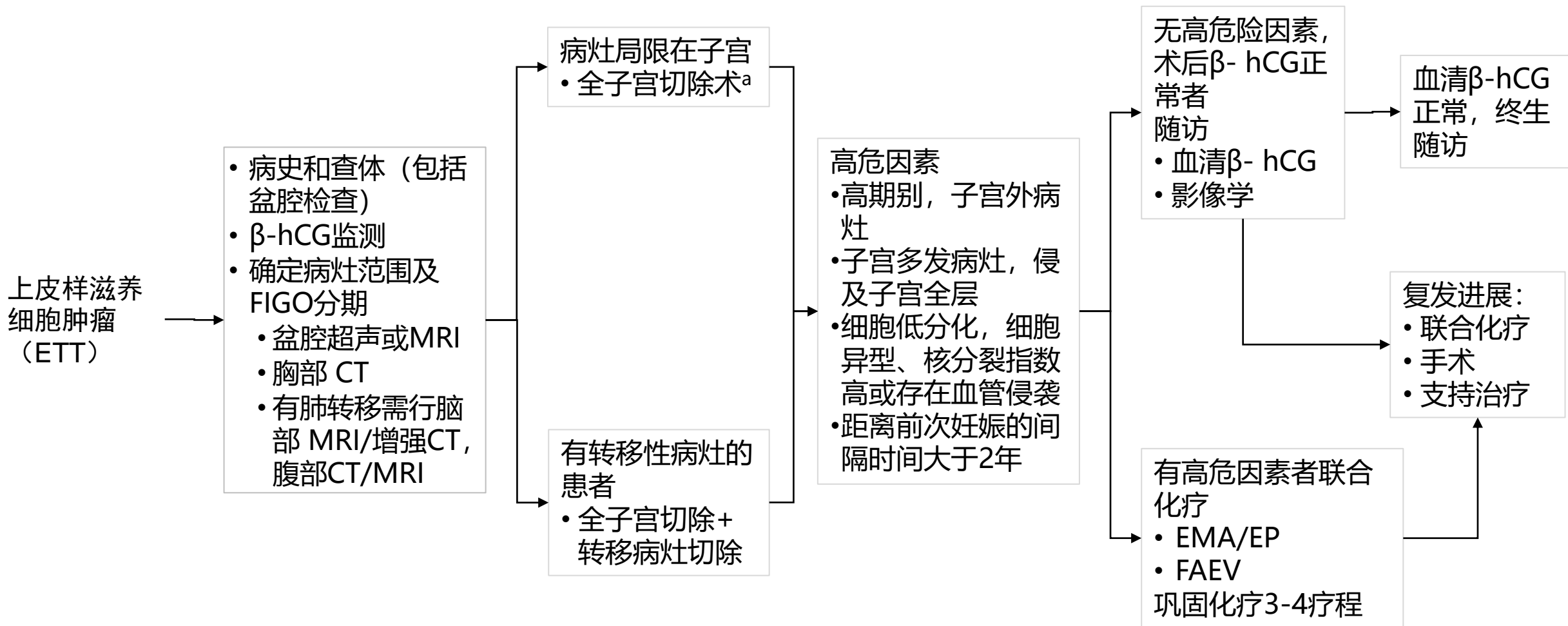
中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

中间型滋养细胞肿瘤的初始治疗



^a 卵巢切除：不推荐常规切除，结合年龄进行决策；淋巴结清扫：不常规进行，对于术前影像学或术中提示盆腔淋巴结增大者可考虑切除



a 卵巢切除: 不常规推荐, 结合年龄; 淋巴结清扫: 不常规切除, 对于术前影像学或术中提示盆腔淋巴结增大者可考虑; 考虑到 ETT 具有较强的侵袭行为和对化疗的不敏感性, 目前不常规推荐保留生育功能的手术。



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

低危GTN的单药化疗方案

药物名称	方案名称	给药方案	疗程间隔
MTX	8天方案	1 mg/kg或50 mg, IM, 第1, 3, 5, 7天; 四氢叶酸 0.1mg/kg或15mg, IM, 第2, 4, 6, 8天;	2周
	5天方案	0.4 mg/kg (单次最大剂量 < 25mg) , IM, 连续5天	2周
Act-D	脉冲方案	1.25 mg/ m ² IV (最大剂量 2 mg)	2周
	5天方案	10~12μg/kg 或0.5 mg IV, 连续5d	2周



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

高危GTN的联合化疗方案

诱导化疗	高危患者首选化疗方案	
<p>EP方案</p> <ul style="list-style-type: none">• 依托泊苷100 mg/m², 2d,• 顺铂20 mg/m², 2d,• 每周1次 <p>AE方案</p> <ul style="list-style-type: none">• 放线菌素D 500 μg, 3d• 依托泊苷100 mg/m², 3d• 疗程间隔2周 <p>备注：诱导化疗适用于超高危患者</p>	<p>FAEV 方案 (5d为一个疗程, 间隔17~21)</p> <ul style="list-style-type: none">• 长春新碱 2mg 第一天• 依托泊苷100 mg/(m²·d), 5d• 放线菌素D 200 μg/(m²·d), 5d• 5-FU/FUDR 800~900 mg/(m²·d), 静脉输液时间大于8小时, 5d <p>FAV 方案 (6d为一个疗程, 间隔17~21)</p> <ul style="list-style-type: none">• 长春新碱 2mg 第一天• 放线菌素D 4~6 μg/(kg·d), 6d• 5-FU/FUDR 24mg/(kg·d), 静脉输液时间大于8h, 6d	<p>EMA/CO 方案 (包括EMA及CO二部分, 每2周重复1次)</p> <ul style="list-style-type: none">• 依托泊苷100 mg/m²/天 静脉滴注, 第1天和第2天• 放线菌素D 0.5 mg 静脉滴注, 第1天和第2天• 甲氨蝶呤 100 mg/m² 静脉输注 1 h, 第1天• 甲氨蝶呤 200 mg/m² 静脉输注超过 12 h, 第1天• 亚叶酸/亚叶酸钙 15 mg 口服 (首选) 或 肌注 每 12 h 1次, 共 4 次• 甲氨蝶呤开始输注24 小时后开始给药• 环磷酰胺 600 mg/m² 静脉滴注, 第8天• 长春新碱 0.8 mg/m² (最大剂量 2 mg) 静脉推注大于5~10min, 第8天 <p>备注：环磷酰胺可替换为异环磷酰胺1 600~1 800mg/m², 用美司钠解救, 用法：20%IFO的量 (一般为400 mg), 0、4和8 h</p>



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

高危GTN的联合化疗方案

其他联合化疗方案

EMA/EP方案 (EMA和EP每周交替, 每2周重复)

- 依托泊苷100 mg/(m²·d) 静脉滴注, 第1天
- 放线菌素D 0.5 mg 静脉滴注, 第1天
- 甲氨蝶呤 100 mg/m² 静脉输注 1 h, 第1天
- 甲氨蝶呤 200 mg/m² 静脉输注超过 12 h, 第1天
- 亚叶酸 /亚叶酸钙15 mg 口服或肌注每 12 h 1次, 共 4 次
甲氨蝶呤开始输注24 h 后开始给药

- 依托泊苷 150 mg/m² (最大剂量200mg) 静脉滴注, 第8天
- 顺铂60~75 mg/m² 静脉滴注 (最大剂量100mg) , 第8天

TP/TE (紫杉醇、顺铂 / 紫杉醇、依托泊苷每两周交替, 每4周一疗程)

- 紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注, 第1天
- 顺铂 60mg/m² 静脉滴注 (最大100mg) , 第1天
- 紫杉醇 135 mg/m²静脉滴注, 第15天
- 依托泊苷 150 mg/m² 静脉滴注 (最大200mg) , 第15天



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

高危GTN的联合化疗方案

其他联合化疗方案

BEP: 博来霉素、依托泊苷、顺铂 (每 21天一周期)

- 博来霉素 30 单位每周静脉滴注, 第 1、8 和 15 天或第 2、9 和 16 天, 或者 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ($\text{d}1 \sim 2$)
- 依托泊苷 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1~5 天
- 顺铂 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1~5 天

VIP: 依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂 (每 21天一周期)

- 依托泊苷 $75 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1~4 天
- 异环磷酰胺 $1200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 美司钠保护, 第 1~4 天,
 > 异环磷酰胺用药前 15 min 静脉推注美司钠 $120 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 然后在异环磷酰胺给药后, 美司钠 $1200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉输注超过 12 h, 第 1~4 天
- 顺铂 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1~4 天

ICE: 异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷 (每 21天一周期)

- 异环磷酰胺 $1200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 美司钠保护, 第 1~3 天
 > 异环磷酰胺用药前 15 min 静脉推注美司钠 $120 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 然后在异环磷酰胺给药后, 美司钠 $1200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉输注超过 12 h, 第 1~3 天
- 卡铂 按 $\text{AUC}=4$ 计算, 静脉滴注, 第 1 天
- 依托泊苷 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1~3 天

TIP: 紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂 (每 21天一周期)

- 紫杉醇 $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注, 第 1 天
- 异环磷酰胺 $1000 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 美司钠保护, 第 1~5 天
 > 异环磷酰胺用药前 15 min 给予美司钠 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注, 然后在第 2~5 天每次异环磷酰胺用药后 4h 和 8h 给予美司钠
- 顺铂 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1~5 天
- 备注: 本方案骨髓抑制严重, 可以根据情况减量



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

多药耐药/复发GTN的其他治疗

多药耐药 GTN 中的其它药物/方案

- PD-1/PD-L1 抑制剂 (如: 帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗)
 - 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 200 mg 静脉滴注, 每 3 周 1 次, 或 400 mg 静脉滴注, 每 6 周 1 次
 - 卡瑞利珠单抗 200mg 静脉滴注, 每 2 周 1 次, + 甲磺酸阿帕替尼 100mg po Qd
- 化疗+PD-1抑制剂
- 大剂量化疗联合外周血干细胞移植



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

中间型滋养细胞肿瘤的治疗方案

中间型滋养细胞肿瘤 (PSTT 和 ETT) 的治疗方案

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下采用
<ul style="list-style-type: none">• EMA/EP: 依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D / 依托泊苷、顺铂• EMA/CO: 依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D / 环磷酰胺、长春新碱• FAEV: 长春新碱、依托泊苷、放线菌素D、5-FU/FUDR	<ul style="list-style-type: none">• BEP: 博来霉素、依托泊苷、顺铂• VIP: 依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂• ICE: 异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷• TP/TE: 紫杉醇、顺铂 / 紫杉醇、依托泊苷	<p>在治疗多药化疗耐药的 GTN 中显示具有一定活性的其他药物/方案:</p> <ul style="list-style-type: none">• PD-1/PD-L1 抑制剂 (如 帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗)• 大剂量化疗联合外周血干细胞移植



中国妇科肿瘤临床实践指南第7版（2023）

妊娠滋养细胞疾病

推荐等级

中华医学会妇科肿瘤学分会推荐等级及其意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别证据，专家意见存在争议
3类	不论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

参考文献:

1. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecol Oncol*[J], 2016, 140(1):70-75.
2. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 - June 2020. *BJOG*[J], 2021, 128(3):e1-e27.
3. Wairachpanich V, Limpongsanurak S, Lertkhachonsuk R. Epidemiology of Hydatidiform Moles in a Tertiary Hospital in Thailand over Two Decades: Impact of the National Health Policy. *Asian Pac J Cancer Prev*[J], 2015, 16(18):8321-8325.
4. Yamamoto E, Nishino K, Niimi K, et al. Epidemiologic study on gestational trophoblastic diseases in Japan. *J Gynecol Oncol*[J], 2022, 33(6):e72.
5. Lund H, Vyberg M, Eriksen HH, et al. Decreasing incidence of registered hydatidiform moles in Denmark 1999-2014. *Sci Rep*[J], 2020, 10(1):17041.
6. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*[J], 2021, 155 Suppl 1(Suppl 1):86-93.
7. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, et al. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol Oncol*[J], 2019, 153(3):684-693.
8. WHO Classification of Tumours (5th Edition) Female Genital Tumours. 2020.
9. 向阳. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤学 (第4版). 人民卫生出版社[J], 2020.
10. Killick S, Cook J, Gillett S, et al. Initial presenting features in gestational trophoblastic neoplasia: does a decade make a difference? *J Reprod Med*[J], 2012, 57(7-8):279-282.
11. Savage JL, Maturen KE, Mowers EL, et al. Sonographic diagnosis of partial versus complete molar pregnancy: A reappraisal. *J Clin Ultrasound*[J], 2017, 45(2):72-78.
12. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, et al. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta*[J], 2018, 62:28-33.
13. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features(1). *Radiographics*[J], 2017, 37(2):681-700.
14. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol*[J], 2000, 16(2):188-191.
15. Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*[J], 2018, 142(12):1485-1502.
16. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw*[J], 2019, 17(11):1396-1401.
17. Flam F, Lundstrom V, Petterson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*[J], 1991, 42(1):57-60.
18. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol*[J], 2016, 128(3):535-542.
19. Zhao P, Lu Y, Huang W, et al. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*[J], 2019, 19(1):13.
20. Jiao L, Wang Y, Jiang J, et al. Centralized surveillance of hydatidiform mole: 7-year experience from a regional hospital in China. *Int J Gynecol Cancer*[J], 2022, 32(2):147-152.



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

参考文献:

21. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, et al. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med[J]*, 2012, 57(5-6):254-258.
22. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol[J]*, 2005, 106(3):548-552.
23. Schmitt C, Doret M, Massardier J, et al. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type. *Gynecol Oncol[J]*, 2013, 130(1):86-89.
24. Braga A, Maesta I, Matos M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. *Gynecol Oncol[J]*, 2015, 139(2):283-287.
25. Coyle C, Short D, Jackson L, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecol Oncol[J]*, 2018, 148(2):254-257.
26. Sebire NJ, Foskett M, Short D, et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG[J]*, 2007, 114(6):760-762.
27. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, et al. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol[J]*, 1991, 78(2):221-226.
28. Shen Y, Wan X, Xie X. A metastatic invasive mole arising from iatrogenic uterus perforation. *BMC Cancer[J]*, 2017, 17(1):876.
29. Lin LH, Maesta I, Braga A, et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol[J]*, 2017, 145(1):88-95.
30. Sebire NJ, Foskett M, Paradinis FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet[J]*, 2002, 359(9324):2165-2166.
31. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol[J]*, 2015, 138(1):46-49.
32. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet[J]*, 2018, 143 Suppl 2:79-85.
33. Hemida R, Vos EL, El-Deek B, et al. Second Uterine Curettage and the Number of Chemotherapy Courses in Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol[J]*, 2019, 133(5):1024-1031.
34. Bolze PA, Mathe M, Hajri T, et al. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. *Gynecol Oncol[J]*, 2018, 150(2):282-287.
35. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet[J]*, 2000, 355(9205):712-715.
36. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer[J]*, 1976, 38(3):1373-1385.
37. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev[J]*, 2016, (6):CD007102.
38. Li J, Li S, Yu H, et al. The efficacy and safety of first-line single-agent chemotherapy regimens in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A network meta-analysis. *Gynecol Oncol[J]*, 2018, 148(2):247-253.
39. Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. *Gynecol Oncol[J]*, 2020, 158(2):354-360.
40. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther[J]*, 2015, 15(11):1293-1304.



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

参考文献:

41. Hasanzadeh M, Tabari A, Homae F, et al. Evaluation of weekly intramuscular methotrexate in the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Cancer Res Ther*[J], 2014, 10(3):646-650.
42. Hitchins RN, Holden L, Newlands ES, et al. Single agent etoposide in gestational trophoblastic tumours. Experience at Charing Cross Hospital 1978-1987. *Eur J Cancer Clin Oncol*[J], 1988, 24(6):1041-1046.
43. Sung HC, Wu PC, Yang HY. Reevaluation of 5-fluorouracil as a single therapeutic agent for gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol*[J], 1984, 150(1):69-75.
44. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*[J], 2012, 125(3):576-579.
45. Lok C, van Trommel N, Massuger L, et al. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer*[J], 2020, 130:228-240.
46. Ji M, Jiang S, Zhao J, et al. Efficacies of FAEV and EMA/CO regimens as primary treatment for gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer*[J], 2022, 127(3):524-530.
47. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *Am J Obstet Gynecol*[J], 2016, 214(3):390 e391-398.
48. Cyriac S, Rajendranath R, Sridevi V, et al. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*[J], 2011, 115(1):37-39.
49. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol*[J], 2013, 31(2):280-286.
50. Kong Y, Yang J, Jiang F, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*[J], 2017, 146(1):81-86.
51. Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, et al. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol*[J], 2015, 137(1):73-76.
52. Schechter NR, Mychalczak B, Jones W, et al. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*[J], 1998, 68(2):183-192.
53. Gavanier D, Leport H, Massardier J, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. *Int J Clin Oncol*[J], 2019, 24(2):153-160.
54. Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer*[J], 2007, 96(5):732-737.
55. Mapelli P, Mangili G, Picchio M, et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*[J], 2013, 40(4):505-513.
56. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Efficacy for First-Line Treatment of Patients With Intermediate- or Poor-Risk Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*[J], 2016, 34(21):2478-2483.
57. Yamamoto E, Niimi K, Fujikake K, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*[J], 2016, 5(5):660-664.
58. Yamamoto E, Niimi K, Fujikake K, et al. Erratum: High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*[J], 2017, 7(3):510.
59. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*[J], 2017, 390(10110):2343-2345.
60. Huang M, Pinto A, Castillo RP, et al. Complete Serologic Response to Pembrolizumab in a Woman With Chemoresistant Metastatic Choriocarcinoma. *J Clin Oncol*[J], 2017, 35(27):3172-3174.



中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023版)

妊娠滋养细胞疾病

参考文献:

61. Goldfarb JA, Dinoi G, Mariani A, et al. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab. *Gynecol Oncol Rep*[J], 2020, 32:100574.
62. Clair KH, Gallegos N, Bristow RE. Successful treatment of metastatic refractory gestational choriocarcinoma with pembrolizumab: A case for immune checkpoint salvage therapy in trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol Rep*[J], 2020, 34:100625.
63. Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, et al. Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: A case report. *Gynecol Oncol Rep*[J], 2021, 37:100817.
64. Cheng H, Zong L, Kong Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*[J], 2021, 22(11):1609-1617.
65. Zhao S, Sebire NJ, Kaur B, et al. Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance. *Gynecol Oncol*[J], 2016, 142(3):501-507.
66. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer*[J], 2019, 120(6):587-594.
67. Zhang X, Lu W, Lu B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer*[J], 2013, 23(7):1334-1338.
68. Shen X, Xiang Y, Guo L, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors in 9 patients with epithelioid trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer*[J], 2011, 21(6):1124-1130.
69. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*[J], 2019, 109:162-171.
70. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol*[J], 2016, 142(1):102-108.
71. Kaur B, Short D, Fisher RA, et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol*[J], 2015, 34(2):152-158.
72. Wang X, Cang W, Liu X, et al. Anti-PD-1 therapy plus chemotherapy versus anti-PD-1 therapy alone in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a multicenter, retrospective study. *Eclinicalmedicine*[J], 2023, 59:101974.



一、概述

妊娠滋养细胞疾病（gestational trophoblastic disease, GTD）是一组来源于胎盘滋养细胞异常的疾病，包括良性的葡萄胎及恶性滋养细胞疾病。GTD的发病率在不同地区存在差异^[1-2]，在中国及亚洲某些地区，葡萄胎（hydatidiform mole, HM）发病率为2/1000次妊娠^[3-4]；而在欧洲和北美，HM发病率通常 $<1/1000$ 次妊娠^[5]。绒毛膜癌（绒癌）的发病率低，由于临床上很多病例缺乏组织病理学证据，发生于HM后的绒癌与侵袭性葡萄胎（invasive mole, IM）难以区分，故其准确发生率难以估算，约为 $(1\sim 9)/40000$ 次妊娠^[6]。胎盘部位滋养细胞肿瘤（placental site trophoblastic tumor, PSTT）和上皮样滋养细胞肿瘤（epithelioid trophoblastic tumor, ETT）比绒癌更为罕见^[7]，其发生率约占所有妊娠滋养细胞肿瘤（gestational trophoblastic neoplasia, GTN）的1%~3%。

文献检索标准和指南更新方法

在PubMed 数据库、中文核心期刊进行检索，检索关键词：葡萄胎、妊娠滋养细胞疾病、绒癌、中间型滋养细胞肿瘤。PubMed 数据库是医学文献和索引同行评审的生物医学文献中使用最广泛的资源。



二、妊娠滋养细胞疾病分类

根据世界卫生组织（world health organization, WHO）2020年（第5版）女性生殖系统肿瘤病理分类标准^[8]，GTD在组织学上可分为：（1）GTN，包括绒癌、PSTT、ETT和混合性滋养细胞肿瘤；（2）HM，包括完全性葡萄胎（complete hydatidiform mole, CHM）、部分性葡萄胎（partial hydatidiform mole, PHM）和IM；（3）肿瘤样病变（tumor-like lesions），包括超常胎盘部位反应和胎盘部位结节/斑块；（4）异常（非葡萄胎）绒毛病变。虽然WHO分类将IM列为交界性或生物学行为不确定的肿瘤，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GTN独特的组织学来源、生物学行为和对化疗敏感等特点，使其成为最早可通过化疗治愈的实体肿瘤。



三、葡萄胎

1.概述

HM是最常见的GTD类型，也称为葡萄胎妊娠。通常被认为是GTN的癌前病变。

HM是以胚胎发育异常、胎盘绒毛水肿伴滋养细胞异常增生为特征的异常妊娠。组织病理学上良性HM根据有无胚胎成分分为完全性葡萄胎（CHM）和部分性葡萄胎（PHM）两种类型。中国流行病学调查显示，HM发生率约为0.81‰（以千次妊娠计算），若以多次妊娠中一次HM计算，其发生率为1：1238^[9]。



2. 临床表现及辅助检查

HM患者最常见的临床表现为停经后阴道流血， β -人绒毛膜促性腺激素（ β -human chorionic gonadotropin, β -hCG）明显升高和特征性的超声影像^[10]。临床诊断依据如下。

2.1 临床症状

60%的HM患者存在停经后阴道流血，一般在停经6~16周出现，其他临床表现包括妊娠剧吐、甲亢、子痫前期和因卵巢黄素化囊肿引起的腹胀。

2.2 临床体征

临床查体可见阴道血迹，子宫异常增大、质软，明显大于停经孕周。



2.3 辅助检查

主要包括超声检查及血清 β -hCG水平测定。CHM由于滋养细胞过度增生，患者血清 β -hCG水平异常升高，通常 $>100\ 000\ \text{U/L}$ 。但是，该情况在PHM患者仅不到10%。超声检查有助于鉴别HM、多胎妊娠或胎儿畸形，推荐经阴道超声检查。超声检查的特征性表现如下^[11-13]：CHM典型的超声表现为子宫增大伴有宫腔内的异质团块（即“落雪征”）；绒毛水肿生成小囊腔，进而形成囊泡。但是，妊娠早期诊断HM时，可能不易观察到这些征象，仅可见绒毛组织增厚囊性变及缺乏可识别的孕囊。PHM的超声征象包括胎盘增厚，回声杂乱，沿横轴拉长的妊娠囊或空囊和（或）胎儿畸形或胎儿死亡。应用这些标准，CHM和PHM诊断的灵敏度分别为95%和20%。此外，回顾性研究提出其他的超声软指标^[14]，包括胎盘内囊性间隙、胎囊横径与前后径之比 $>1:1.5$ ，增加这些指标后，清宫前CHM及PHM的确诊率可达86.4%和41.4%。

另外，对于HM患者，需行全血细胞计数（CBC）、肝肾功能和甲状腺功能检查，以及血型筛查[如果 Rh 阴性，给予Rho（D）免疫球蛋白，推荐的影像学检查还包括胸部X线/CT。

值得注意的是，HM的典型症征越来越不典型。原因是由于妊娠早期超声筛查的普及和 β -hCG的准确检测，大多数的HM病例是在出现典型临床表现前发现的。HPM生长相对缓慢，临床症状可能在早期妊娠末期或中期妊娠早期出现，常表现为不全流产或稽留流产，经清宫后行组织病理学检查确诊。



3. 病理诊断

组织病理学诊断是HM最重要和最终的诊断依据。HM每次清宫的刮出物必须全部送组织学检查。根据大体和镜下所见、染色体核型分析、细胞遗传特性及临床表现，可将良性HM分为CHM及PHM两种类型。

CHM的组织学特征为绒毛水肿增大，大小不等，多数绒毛可见中央水池；细胞滋养细胞和合体滋养细胞弥漫增生，在绒毛周围呈环状分布；早期CHM绒毛间质可以有裂隙样血管，但一般无有核红细胞，间质细胞的核碎裂明显。充分发育的CHM则血管通常消失伴中央水池形成。PHM可见正常大小的纤维化绒毛与水肿绒毛混合存在；水肿绒毛较CHM小，轮廓不规则，呈扇贝样，典型的中央水池不常见；滋养细胞增生通常局灶且轻微，可表现为增生滋养细胞簇从绒毛表面向外呈放射状排列；部分滋养细胞陷入绒毛间质内形成包涵体；同时可见胚胎发育的证据，如胚胎组织或胎儿、绒毛间质血管内出现有核红细胞等。

根据形态学病理检查有时难以区分CHM、PHM与其他非葡萄胎性流产。免疫组化p57Kip2染色和染色体核型检查、短串联重复序列（short tandem repeats, STR）有助于CHM、PHM和非葡萄胎性流产的鉴别诊断^[15]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

葡萄胎

CHM占葡萄胎的80%，多为二倍体核型，以46,XX为主（75%~85%），少数为46,XY，也有罕见的多倍体和非整倍体的报道。

目前认为，CHM按其基因组来源可分为纯合子和杂合子两种，按其发生机制至少有以下3种：（1）空卵单精子受精；（2）空卵双精子受精；（3）有丝分裂失败所致的二倍体精子与空卵受精，不同核型可能存在预后差别。PHM的核型一般为三倍体。通过细胞遗传学、酶学和分子遗传学的研究显示，PHM三倍体的核型多为69,XXX，69,XXY或69,XYY，其来源为双精子受精（diandric triploidy）或称之为雄异配性三倍体。

p57Kip2是一个父源印记母源表达基因，CHM细胞通常表现为滋养细胞和绒毛间质细胞呈p57Kip2核染色阴性；而PHM和非葡萄胎妊娠中，细胞滋养细胞和绒毛间质细胞呈p57Kip2核染色阳性。罕见的双亲来源完全性葡萄胎（biparental CHM, BiCHM）是一种特殊类型的CHM，约占CHM患者的0.16%。病理形态学与孤雄CHM高度相似。然而核型分析显示染色体为双亲来源，但绒毛周围细胞滋养细胞的p57免疫组化检查结果仍为阴性。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

葡萄胎

短串联重复序列又称微卫星DNA，是广泛分布于基因组中的2~6bp序列的反复重复，富含A-T碱基对，个体间具有高度多态性。多聚酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）法对妊娠物及双亲（至少母亲）STR多态性的检测，可确定妊娠物的基因型（genotype），从而确定妊娠物的遗传学起源，以便确认有无父源遗传物质及其比例。从而区分CHM、PHM与其他非葡萄胎性妊娠。STR检测可区别GTN与生殖细胞或体细胞起源的非妊娠绒癌，从而为进一步治疗方案的选择提供依据。如检查显示是GTN，则按照后续GTN的化疗方案；如是生殖细胞来源的肿瘤，则按生殖细胞恶性肿瘤选择方案；如果是体细胞来源具有滋养细胞分化的肿瘤，则选择相应的化疗方案。新近研究显示，在持续性或复发性GTN的情况下，STR分析还可帮助鉴别疾病是再次GTN还是既往GTN的复发^[16]。



4. HM的治疗

HM一经临床诊断，应尽快予以超声监视下清宫术^[17]，不推荐药物流产，不推荐首次清宫时使用宫腔镜。

4.1 HM清宫术

4.1.1 术前准备

详细了解患者一般情况及生命体征，完善术前检查，包括血常规、尿常规、血生化检查、甲状腺功能、血型，Rh阴性血型患者原则上应准备抗D人免疫球蛋白。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。此外，术前建立静脉通路，配血并保持静脉通路开放。



4.1.2 术中注意事项

（1）充分扩张宫颈，从小号扩宫棒依次扩张至8号以上，避免宫颈管过紧影响操作，进而减少损伤。术前用物理方法或前列腺素促进宫颈成熟，不会增加进展为GTN的风险^[18]。（2）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）建议由有经验的医师进行以上操作。如术中出血多，可给予子宫收缩药物〔如甲基麦角新碱和（或）前列腺素制剂〕，或给予缩宫素10 U加至500mL葡萄糖/葡萄糖氯化钠中静脉滴注。缩宫素应在宫口已扩大、开始吸宫后使用，避免因宫口未开时子宫收缩，滋养细胞经挤压后由静脉系统扩散。（4）葡萄胎子宫极软，易发生穿孔，建议清宫术在超声监视下进行。目前主张对子宫大小<妊娠12周者，争取一次清净，若高度怀疑葡萄胎组织残留则须再次清宫。此外，清宫后临床疑似GTN时，除外子宫肌层侵犯和远处转移，可行再次清宫。一项前瞻性II期临床试验显示^[19]，这类患者行二次清宫术后40%可避免化疗，且手术并发症低。（5）对于Rh阴性血型患者，清宫术后可预防性应用抗D免疫球蛋白。



4.1.3 术后处理

清宫术后，应仔细检查并记录清出物的重量（g）、出血量（mL）、水泡状胎块直径（cm），将吸刮出物送病理检查，有条件者可行葡萄胎组织STR检测。注意患者生命体征，观察术后阴道流血及子宫收缩情况。

4.2 子宫穿孔的处理

如吸宫开始不久即发现穿孔，应立即停止吸宫操作，同时行腹腔镜或开腹探查，根据患者的年龄及对生育的要求决定手术方式（如剖宫取胎、子宫修补或切除子宫等）。如在葡萄胎已基本吸净后发生穿孔，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周后复查超声再决定是否再次清宫；如疑有内出血则应尽早手术探查。

4.3 卵巢黄素化囊肿的处理

葡萄胎清宫后，大多数黄素化囊肿均能自然消退，无需处理。若发生囊肿扭转，需及时手术探查。如术中见卵巢血运尚可，可将各房囊内液穿刺吸出，使囊肿缩小自然复位，不需手术切除卵巢。如血运障碍导致卵巢坏死，则应切除患侧卵巢。



4.4 子宫切除术

2019年的一项Meta分析^[20]显示，对于40岁以上、无生育要求的葡萄胎患者，可直接行子宫切除术来替代吸宫术。但手术有一定难度，要求由有经验的医师完成，术后仍需密切随访。考虑到子宫切除并不减少远处转移发生的可能性，因此，不建议以此作为葡萄胎吸宫术的首选替代方法。

4.5 预防性化疗

葡萄胎清宫后，建议进行集中化管理及规范随访（见随访与监测），如具备良好的随访条件，预防性化疗（prophylactic chemotherapy）并不推荐^[21]。对于存在恶变高危因素的葡萄胎患者，并且规律随访困难时，可给予预防性化疗。预防性化疗以单药方案为宜，可选用放线菌素D（Act-D）、甲氨蝶呤（MTX）（具体用法见GTN-C1）。 β -hCG正常后，不再需要巩固化疗。恶变高危因素包括：血 β -hCG $> 5 \times 10^6$ U/L、子宫体积明显大于停经月份或并发黄素化囊肿（尤其是直径 > 6 cm）时，恶变率可高达40%~50%。随着年龄的增加，恶变率也将升高，年龄超过40岁时，恶变率可达37%^[22]，而超过50岁时，可高达56%。重复性葡萄胎患者，恶变机会增加3~4倍。



5. 随访与监测

葡萄胎清宫术后的 β -hCG监测至关重要，需随访 β -hCG到正常水平。CHM恶变率约为15~20%，而PHM仅为0.1%~5%^[23]。因此，严密监测 β -hCG有助于早期发现持续性GTN。文献报道， β -hCG自然降至正常后，不到1%的HM患者再次出现 β -hCG升高^[24-25]，在CHM中，这个几率是1/406，在PHM中为1/3195^[26]。

随访 β -hCG的频率：葡萄胎排出后，应每周检测血 β -hCG，滴度应呈对数下降，一般在清宫后8~12周降至正常。正常后继续随访血 β -hCG 3~4次，之后每个月监测血 β -hCG 1次，至少持续6个月^[27]。最近一项研究显示，清宫后超过56天 β -hCG水平未恢复正常的CHM患者发生葡萄胎后GTN的风险要高出3.8倍^[26]。

HM患者随访期间应采用可靠方法避孕，避孕方法首选避孕套或口服避孕药^[28]。不建议选用宫内节育器^[29]，以免穿孔或混淆子宫出血的原因。口服避孕药可抑制内源性黄体生成素（LH）/促卵泡激素（FSH），从而减少LH/FSH对低水平 β -hCG测定时的干扰。葡萄胎清宫后6个月、 β -hCG降至正常者可妊娠。即使发生随访不足6个月的意外妊娠，只要孕前 β -hCG已恢复正常，无需终止妊娠。1次葡萄胎妊娠后再次葡萄胎妊娠的发生率为0.6%~2%，连续发生葡萄胎后再次发生葡萄胎的风险显著增加。因此，对于葡萄胎后的再次妊娠，应在早孕期行超声和 β -hCG动态监测，以明确是否为正常妊娠，分娩后也需随访 β -hCG直至正常。



6. 双胎之一合并HM的管理

CHM与正常胎儿共存（complete hydatidiform mole with co-existing fetus, CHMCF）是一种罕见情况，发生率为1/（22000~100000）次妊娠，发生率可伴随诱导排卵及辅助生殖技术应用的增加而升高。

细胞遗传学分析对于诊断CHMCF至关重要。当无法鉴别CHMCF或单胎PHM时，应考虑行侵入性产前诊断检查胎儿染色体核型。若胎盘异常（如怀疑胎盘间质发育不良或异常），应考虑行侵入性产前诊断。

CHMCF患者是否继续妊娠必须充分考虑到患者的意愿、医疗条件及胎儿存活的可能性，应强调多学科讨论和遵循个体化处理的原则。如患者有强烈的生育意愿，应充分告知围产期相关疾病发生风险可能增加；早期流产（40%）和早产（36%）的风险均增加；进展为GTN的风险较高，从15%~20%增加到27%~46%^[30-31]。妊娠期间应加强产科并发症的监测。终止妊娠时，建议对胎盘行组织学检查，终止妊娠后应密切随访血 β -hCG水平。



四、侵袭性葡萄胎

葡萄胎后 GTN 包括侵袭性葡萄胎和绒癌，尽管CHM早期诊断率明显提高，但发展为葡萄胎后 GTN 的比例似乎没有改变^[32]。

侵袭性葡萄胎简称侵葡，又称恶性葡萄胎，与良性葡萄胎有所不同。良性葡萄胎的病变局限于子宫腔内，而侵袭性葡萄胎的病变则已侵入肌层或转移到子宫外。侵袭性葡萄胎还可经血液循环转移至阴道、肺，甚至肝、脑部，形成转移性葡萄胎。根据转移部位不同，引起相应症状，肝脑转移往往预后不良。



1. 病理学特点

侵袭性葡萄胎的病理特点为葡萄胎水肿绒毛侵入肌层、血管或子宫以外的部位，葡萄胎组织的肌层侵袭可以是浅表的，也可以蔓延、穿透到子宫壁，导致穿孔并累及韧带、附件或形成宫旁肿物，肉眼观察，病灶处可见局部出血或有水肿绒毛。镜下见胎盘绒毛和异型增生滋养细胞出现在子宫肌层、血管或远隔部位；绒毛水肿常不显著，滋养细胞增生程度也有较大差异。

如果被检查的部位（子宫或子宫外）不能确切地辨认出绒毛，仅有高度异型增生滋养细胞，则诊断为绒癌更为恰当。为了避免错误归类，必须连续切片，尽可能确认病变组织是否存在绒毛结构。



2. 临床表现

（1）阴道流血：为本病最常见的症状。葡萄胎清宫后持续异常阴道出血时，应高度警惕侵袭性葡萄胎的可能。

（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。若病灶突破子宫浆膜层，可引起腹痛加重，甚至内出血休克。

（3）其他侵袭转移症状：血 β -hCG异常升高者，需检查是否合并甲亢和妊娠期高血压疾病；若出现痰中带血或咯血，应警惕肺转移；脑转移患者可出现剧烈头痛、恶心呕吐，视野缺损，甚至偏瘫等神经系统症状；膀胱转移者可出现血尿。



3. 葡萄胎后GTN诊断

- （1）葡萄胎清除后血 β -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 β -hCG水平连续上升（ $>10\%$ ）达3次（第1、7、14天），持续2周或更长。
- （3）组织学诊断为侵袭性葡萄胎或者绒癌^[33]。

诊断时需注意排除妊娠物残留和再次妊娠。如不能除外者，建议再次清宫，必要时可行宫腔镜检查。

对于有可疑转移的患者，应当行盆腔超声、MRI，肺CT/胸片，当肺部有较大转移病灶时行头颅及腹部CT、MRI或超声评估病变转移范围，以确定FIGO预后评分和临床分期^[33]。PET/CT在临床分期的评价中没有额外优势，不推荐做为常规检查。



4. 鉴别诊断

侵袭性葡萄胎应与胎盘植入、超常胎盘部位反应、葡萄胎残留以及绒癌相鉴别。

（1）胎盘植入：主要特征是缺乏底蜕膜，绒毛直接黏附侵入子宫肌层，但绒毛没有侵袭性葡萄胎特有的水肿性变化，滋养细胞也无明显增生。

（2）超常胎盘部位反应：与侵袭性葡萄胎有时难以区别，尤其是当侵袭性葡萄胎绒毛数量很少时不易识别。超常胎盘部位反应的特征为种植部位型中间型滋养细胞过度增生对子宫内膜和子宫肌层形成广泛的滋养层侵袭，但是缺乏水肿性绒毛。

（3）葡萄胎残留：可导致子宫复旧不良及持续异常子宫出血，超声检查及再次刮宫有助于鉴别早期侵袭性葡萄胎及葡萄胎残留。



5. 治疗

侵袭性葡萄胎或葡萄胎后持续性GTN的患者，首选化疗，某些情况下可考虑行手术治疗。手术治疗包括二次清宫和子宫切除术+输卵管切除术。

一项II期临床研究中^[19]，对于没有转移的葡萄胎后持续性GTN患者行二次清宫，60例患者中，26例（40%）免于化疗。失败的危险因素包括：年龄 ≤ 19 岁或 ≥ 40 岁；预后评分为5~6分。另一项III期临床研究^[34]，比较两次刮宫是否减少化疗疗程数，结果显示达到完全缓解的化疗疗程在未行二次刮宫组为（ 4.4 ± 2.2 ）疗程，而行二次刮宫组为（ 3.8 ± 2.3 ）疗程（ $P=0.14$ ），两组患者的复发率相当。因此，对于葡萄胎清宫后患者，常规的二次清宫不推荐，应认识到，二次清宫的意义更多地在于除外葡萄胎残留。

子宫切除作为初始治疗的作用一直存在争议。法国GTN诊治中心回顾性研究结果显示^[35]，一线子宫切除后，82.4%的患者不需化疗（61/72），需化疗的危险因素包括FIGO预后评分5~6（OR=8.961，95% CI为1.60~64.96），病理诊断为绒癌（OR=14.295，95% CI为1.78~138.13）。虽然有些研究认为，对无生育要求的葡萄胎后GTN患者可选择子宫切除，但这些患者术后仍需接受化疗。因此，本指南中，不推荐子宫切除术作为侵袭性葡萄胎的首选方案。

对于存在转移性疾病、组织病理学确诊绒癌或有子宫外病灶的证据，根据GTN分期和治疗建议管理（根据风险/预后评分进行分层治疗）。

化疗见第五部分。



五、绒毛膜癌（绒癌）

绒癌由绒毛滋养细胞恶变发展而来，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，侵入子宫肌层，造成局部严重破坏，并可转移至其他任何部位。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。

1. 病理特点

大体上常为暗红色出血性肿块，伴不同程度坏死。镜下成片异型增生的滋养细胞浸润正常组织并破坏血管，肿瘤细胞大多数呈双相分化，可见细胞滋养细胞和合体滋养细胞混合存在，并可见不等量的中间型滋养细胞。肿瘤中央出血坏死，仅在周边见肿瘤细胞存活。肿瘤内部缺乏新生血管，可见由合体滋养细胞围绕形成的血池。肿瘤内通常没有绒毛组织。



2. 临床表现

(1) 前次妊娠：绒癌可继发于不同的妊娠，包括葡萄胎（50%），足月妊娠或早产（25%），输卵管妊娠或流产（25%）。前次妊娠至发病间隔时间不定，有的妊娠开始即可发生绒癌，也有报道间隔期可长达18年。

(2) 症状和体征：常见症状为葡萄胎排空、流产或足月产后出现异常子宫出血。滋养细胞肿瘤具有嗜血管性特点。因此，转移性病变常伴出血。如阴道转移瘤破裂可发生阴道大出血；若发生肺转移，可出现咯血、胸痛及憋气等症状；若发生脑转移，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，继发感染，甚至恶病质。

(3) 妇科检查：合并出血时可发现阴道有暗红色分泌物，双合诊子宫增大、柔软、形状不规则，有时可触及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，此征象是因宫旁组织内有转移瘤或动静脉瘘的形成。怀疑宫旁动静脉瘘时，应考虑行盆腔MRI评估病情，在临床处理时要警惕大出血的可能。

(4) 辅助检查：建议复查血常规及肝肾功能、甲状腺功能和 β -hCG测定。如果仅为 β -hCG轻度升高而无影像学的疾病证据，需要考虑可能为LH交叉反应或幻影hCG^[36]。若 β -hCG升高而高糖基化hCG正常则可能为静止期GTN，不需立即进一步治疗。

诊断恶性滋养细胞肿瘤后，应评估盆腔病变的范围，是否存在转移病灶。盆腔影像学包括盆腔超声或磁共振检查，胸部CT以明确是否存在肺转移。如存在肺转移，进一步行腹部CT增强扫描（或MRI，如有造影剂禁忌）以及脑部MRI（首选）或增强CT。由于存在出血风险，尽量不对下生殖道的可见病变进行活检。



3. 诊断

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。GTN可没有组织学诊断，而仅根据临床作出诊断， β -hCG水平变化是临床诊断的主要依据，影像学证据是重要的辅助诊断方法，但不是必需的。当可以获取组织时，应进行组织学诊断，组织病理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，则诊断为侵袭性葡萄胎，若仅见成片增生的滋养细胞浸润及出血坏死，未见绒毛结构，则诊断为绒癌。

（1）葡萄胎后GTN诊断标准^[33]：①升高的血 β -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 β -hCG水平连续上升（ $> 10\%$ ）达3次（第1、7、14天）持续2周或更长；③组织学诊断为侵袭性葡萄胎或者绒癌。

（2）非葡萄胎后GTN（绒癌）诊断标准：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. 临床分期及预后评分标准

根据临床表现、体征、辅助检查明确诊断后，应根据目前FIGO分期和预后评分系统对GTN进行分期和预后评分。FIGO分期基于肿瘤的部位和范围（见GTN-A）

目前应用的FIGO于2000年审定并通过的预后评分标准改自WHO分类，后者纳入了 Bagshawe 预后评分系统的预后因素^[37]，包含了分期之外的疾病程度及预后危险因素（见GTN-B）。诊断时分期与评分系统相结合，更有利于患者治疗方案的分层选择及对预后的评估。每项评分的总和即FIGO预后评分，包括低危 GTN (≤ 6 分) 和高危 GTN (> 6 分)。TMN分期在GTN中很少应用（见附录）。此预后评分系统不适用于 ITT，包括 ETT 和 PSTT。



六、侵葡及绒癌的治疗原则及方案

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、预后评分、年龄、对生育的要求和经济情况等综合考虑，实施分层或个体化治疗。



1. 低危GTN

低危GTN指FIGO预后评分 ≤ 6 分者，首选甲氨蝶呤（MTX）或放线菌素D（Act-D）单药化疗。

1.1 一线治疗

首选单药化疗。单药方案在下列患者中成功率更高：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。常用的一线药物有MTX和Act-D。常用单药方案见（GTN-C1）。目前尚无推荐某种单药或哪种给药方案优于其他方案。2016年的荟萃分析纳入6个RCT研究、577例低危GTN患者，结果显示^[38-39]，Act-D似乎比MTX的初治疗效更好（RR=0.65，95% CI为0.57~0.75；6项研究，577例受试者），一线用MTX似乎比Act-D失败风险高，证据等级是中等（RR=3.55，95% CI为1.81~6.95；I²= 61%）（中等质量证据）。然而，以上资料有55%的数据来自MTX单周肌肉注射方案（这一方案的疗效较MTX5天或8天方案差）。一项III期RCT（NCT01535053）比较了Act-D脉冲给药与MTX多天给药方案^[40]，结果显示Act-D脉冲给药的初始缓解率为79%（22/28例），而MTX多天给药方案为88.5%（23/26例，5天优于8天），总体生存质量评分相似。脱发在Act-D组更常见，而黏膜炎则多见于MTX组，没有患者需联合化疗或挽救性手术才能达到缓解。但该研究由于样本量不足而提前终止，并不足以证明MTX方案不劣于Act-D。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

侵葡及绒癌的治疗原则及方案

目前Act-D的推荐给药方案包括5天静脉方案（10~12 μ g/kg 或 0.5mg固定剂量静脉滴注，每天1次，每2周重复1次）或脉冲给药（1.25mg/m²，单次最大剂量2mg，静脉滴注，每2周重复1次）。Act-D 5天方案一线治疗的缓解率为77%~94%，脉冲给药的缓解率为69%~90%^[41]。MTX单药化疗方案有效率69%~80%，目前推荐的方案包括MTX与亚叶酸交替用药8日方案（MTX第1、3、5、7天，50mg肌肉注射；亚叶酸 15 mg 肌注或口服，第2、4、6、8天交替用药；每2周重复1次）和MTX5天方案（每天0.4mg/kg 静脉滴注或肌肉注射，每天1次，每2周重复1次）。5天方案的初始缓解率为87%~93%，8天交替方案的初始缓解率为74%~93%。

由于疗效较差而不再推荐的MTX使用方案，包括MTX脉冲式静脉滴注方案。荟萃分析认为，MTX周疗方案效果较差。但是，MTX周疗方案中，药物用量范围较大30~50mg/m²，使用30mg/m²时，缓解率为49%~63%。Hasanzadeh等^[42]临床研究中，使用50mg/m² MTX时，CR率为74%，并且不良反应没有明显增加。既往低危 GTN患者一线单药可替代方案包括依托泊苷^[43]和氟尿嘧啶^[44]，但由于副反应较多及不利于管理，目前已不再推荐。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

侵葡及绒癌的治疗原则及方案

在低危GTN中，FIGO评分5~6分的患者是否选择单药化疗作为首选治疗是值得讨论的问题。Osborne等^[45]的前瞻性III期临床试验包括216例患者，数据显示评分为5~6分时，Act-D与MTX周疗（30mg/m²）方案的CR率显著降至44.4%~12.5%。Hasanzadeh等^[42]对MTX静脉周疗（50~75mg/m²）方案的前瞻性研究中，5~6分患者的CR率明显减少，尤其是6分的患者，CR率只有12.5%。英国Charingcross医院的研究^[46]和美国西北大学滋养细胞疾病中心^[47]的数据均反映了相似的发现，即随着FIGO评分的提高，MTX单药化疗的成功率呈下降趋势，特别在5~6分患者中。

关于单药化疗的耐药风险，美国西北大学滋养细胞疾病中心的研究^[47]指出，病理诊断为绒癌、治疗前hCG值超过10000mIU/mL以及FIGO预后评分的提高均为关键的高危因素。此外，北京协和医院的研究^[48]也显示，FIGO评分≥5分、化疗前β-hCG≥4000 IU/L以及宫体侵袭性病灶的存在与耐药风险增加有关。Sheffield滋养细胞疾病中心的回顾性队列研究^[49]证实，在FIGO评分为6分的患者中，高达81%的患者对单药化疗耐药。

因此，针对FIGO评分为5~6的低危GTN患者，尤其存在其他高风险因素时，本指南推荐，可直接采用高危组患者的联合化疗方案作为初始治疗方法。



1.2 一线治疗期间的监测/疗效评估

从首次化疗开始，每周检测1次 β -hCG，每疗程后评估化疗疗效。 β -hCG正常后巩固化疗2~3个疗程。对于 β -hCG正常而影像学异常的患者不建议继续化疗。研究表明，巩固化疗2个疗程的复发率为8.3%，巩固化疗3个疗程的复发率为4%^[50]。

治疗后随访: 应包括每月监测 β -hCG，持续1年，同时避孕（首选口服避孕药）。

单药化疗耐药的定义^[51]：原发耐药指在开始应用单药化疗的前两个疗程即出现 β -hCG升高或平台（下降 $<10\%$ ）；继发耐药指开始化疗时有效，随后的化疗过程中 β -hCG呈现平台或升高。



1.3 二线治疗

约9%~33%的低危GTN患者首次单药化疗后会产生耐药或对化疗方案不耐受。尚无关于低危GTN二线治疗的RCT循证医学证据，但一般证据和共识均支持，以下情况可更换为另一种单药化疗方案：①当对第1种单药化疗有反应，但因毒性反应无法耐受化疗时；②如出现单药耐药， β -hCG呈现平台且 $<300\text{U/L}$ 。若以下情况则建议更换联合化疗方案：①如 β -hCG呈现平台且 $>300\text{U/L}$ ，或 β -hCG升高；②出现新病灶；③对两种单药化疗均反应不佳时。可选择的联合化疗方案包括FAV方案、AE方案或EMA/CO（依托泊苷、MTX和Act-D，与环磷酰胺和长春新碱交替用药）

对于一线治疗耐药的患者，如存在局限于子宫的病灶，根据患者是否有生育需求可考虑选择化疗同时行子宫病灶切除或子宫切除术+输卵管切除术。

1.4 二线治疗期间的监测/疗效评估

对二线单药和联合化疗患者，应每周监测一次 β -hCG水平，如 β -hCG水平呈现平台或上升，则需增加检测频率。如患者在连续两个化疗疗程后 β -hCG呈平台或 β -hCG在1个疗程后升高，需再次评估病变范围、更改治疗方案，必要时可联合手术治疗。



2. 高危GTN

高危GTN指预后评分 >6 分或FIGO IV期患者。治疗原则：以联合化疗为主，必要时结合手术、放疗等其他治疗。高危GTN治愈率可达90%，包括几乎所有仅有肺部或阴道转移灶者，以及70%的IV期患者。肝转移和脑转移与不良结局相关，尤其同时发生肝脑转移者。随着高危GTN治疗进展，目前这些患者的预后已有所改善。



2.1 高危GTN的初始治疗

高危GTN化疗方案首选EMA-CO方案或以5-氟尿嘧啶（5-FU）/氟尿苷（FUDR）为主的联合化疗方案。EMA-CO方案（依托泊苷、MTX、Act-D、环磷酰胺和长春新碱）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，最常见的不良反应为骨髓抑制，其次为肝肾毒性。由于粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）骨髓支持和预防肝肾毒性药物及止吐药物的支持，多药联合化疗方案的计划化疗剂量强度可得到保证。

中国GTN相对高发，在治疗高危病例方面也取得了丰富的经验，以5-FU/FUDR为主的联合化疗方案包括FAV（5-FU/FUDR、Act-D和长春新碱）和FAEV（5-FU/FUDR、Act-D、依托泊苷和长春新碱），治疗高危和耐药GTN的完全缓解率达80%以上。前瞻性临床研究显示^[52]，FAEV方案与EMA/CO方案具有同样的疗效，且副反应不增加。由于不同地区医疗条件存在差异，其他化疗方案可依据各地区医疗条件及可选择药物进行选择，常见联合化疗方案具体药物及剂量（GTN-C2~4）。

停止化疗指征： β -hCG正常后再巩固化疗3~4个疗程。



2.2 超高危GTN的治疗

超高危GTN指的是FIGO预后评分 ≥ 13 分，或伴有肝、脑或广泛转移的高危病例^[53]。可直接选择EP-EMA等二线方案^[54]。但对于一些广泛转移的患者，如一开始就采用标准多药联合化疗，可能造成肿瘤坏死出血、代谢性酸中毒、感染性败血症，甚至多器官衰竭，可导致患者早期死亡（即4周内死亡）。为改善这部分超高危GTN患者的结局，可在标准化疗前先采用低剂量的诱导化疗，如EP方案^[55]（依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 和顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，2d，每周1次共1~3周）或AE方案^[56]（Act-D $500\mu\text{g}$ 和依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，3d，疗程间隔2周），肿瘤负荷下降病情缓解后，转为标准化疗方案。血 β -hCG正常后巩固治疗3~4个疗程。



2.3 中枢神经系统转移的管理

对于存在中枢神经系统（CNS）转移患者，推荐增加相应的治疗。一些患者可能需紧急干预以控制颅内出血或颅压升高^[57]。葡萄胎后GTN的CNS转移率较低，但约20%的绒癌患者有CNS受累。EMA/CO方案化疗时应给予改良方案，包括将原有MTX 300mg/m²的剂量增加到1000mg/m²，并在开始输注MTX 24h后，每6h加用15mg四氢叶酸，共4次^[57]。

脑转移患者也可考虑立体定向放射治疗（SBRT）或全脑放疗^[58]，加或不加鞘内注射MTX。脑转移患者的治愈率为50%~80%。治愈率主要取决于患者的症状、脑转移灶数、大小和部位^[59]。

2.4 初始治疗期间的监测/疗效评估

高危GTN一线治疗期间的监测和疗效评估与低危GTN相同。一线化疗反应良好但随后 β -hCG出现持续低水平（平台期）、不完全缓解以及缓解后复发患者需进一步治疗（即挽救化疗和/或辅助手术）。



3. 高危耐药和复发GTN的处理

约20%的高危患者一线治疗后未达完全缓解或缓解后复发^[60]。

耐药标准：目前尚无公认的耐药标准。对于高危患者的联合化疗后，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 β -hCG未呈对数下降或呈平台（下降 $<10\%$ ）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。

复发标准：治疗后血清 β -hCG连续3次阴性1个月后出现血 β -hCG升高（除外妊娠）或影像学检查发现新病灶。

耐药和复发GTN患者应再次完善辅助检查（包括胸部及腹部CT，盆腔及脑部MRI），必要时可行PET/CT检查^[61]。治疗前需重新进行临床分期与预后评分。需进行综合治疗。



3.1 可选择的化疗方案

包括FAEV、EMA-EP、ICE（依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂）、VIP（依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂）、TE/TP（紫杉醇、依托泊苷/紫杉醇和顺铂）、BEP（博莱霉素、依托泊苷和顺铂）等。此外，TIP（紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂）方案可作为生殖细胞肿瘤的挽救性化疗方案，包括含绒癌成分的肿瘤^[62]。具体用法见表4。动脉灌注化疗可提高耐药、复发患者的疗效。停止化疗指征仍为血 β -hCG正常后再巩固化疗3~4个疗程。不良预后因素包括挽救治疗开始时高水平的 β -hCG、更多的转移部位、转移至肺和阴道以外的部位（IV期）以及FIGO评分大于12分。



3.2 其他潜在有效的治疗方案

对于多药耐药的患者，其他可考虑方案包括，大剂量化疗联合自体干细胞移植^[63-64]、免疫治疗和靶向治疗等。

多项研究证实，PD-L1在GTN组织中广泛表达。帕博利珠单抗（Pembrolizumab）是一种抑制程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）的单克隆抗体，该蛋白作为检查点蛋白，可调节多种免疫细胞，包括具有潜在抗肿瘤活性的T细胞。目前该药的疗效报道多数来自于个案报道，截止到2022年初，综合Ghorani等^[65]、Huang等^[66]报道的6个应用帕博利珠单抗治疗的耐药绒癌病例^[67-69]均获得完全缓解。阿维鲁单抗（Avelumab）是一种PD-L1抑制剂，在前瞻性TROPHIMMUN研究（NCT03135769）的队列2中^[70]，针对化疗耐药高危组GTN患者，给予阿维鲁单抗治疗，结果7例患者（4例绒癌，1例PSTT，1例ETT，1例混合型）中只有1例获得完全缓解（CR），6例患者均对阿维鲁单抗耐药，该试验因无效而停止。1~2级治疗相关不良事件发生率为57.1%，最常见的是疲劳（42.9%），其次是恶心、腹泻、输液相关反应、肌肉疼痛、眼睛干涩（各14.3%）。3例患者发生严重不良反应，包括2例出现脑出血，1例因子宫出血急诊手术。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

侵葡及绒癌的治疗原则及方案

中国的一项卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗复发/耐药GTN的II期单臂临床研究结果显示，20例多线化疗耐药患者，使用卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗的ORR为55%，其中CR为50%（10/20）^[71]。所有CR患者无再次复发。治疗的不良反应可接受，最多见的不良反应是高血压和骨髓抑制，没有SAE发生。2023年北京协和医院牵头发表的多中心回顾性研究^[72]显示，对于多线化疗耐药的患者，化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂，CR率为87%（27/31），整体ORR为96%（30/31）。综上，对高危耐药/复发的GTN患者，可选择化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂（帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗）或PD-1/PD-L1抑制剂（帕博利珠单抗）或卡瑞利珠单抗联合小分子抗血管生成药物（甲磺酸阿帕替尼）治疗复发、耐药的GTN患者。



3.3 手术治疗

手术作为辅助治疗，当发生肿瘤浸润导致致命性出血及化疗耐药病灶等特定情况下应用。手术治疗以及手术时间的选择在高危耐药和复发患者治疗中非常重要。

耐药性GTN患者的手术指征：患者一般情况好，可耐受手术；转移灶为孤立的可切除病灶；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。



七、中间型滋养细胞肿瘤

中间型滋养细胞肿瘤（intermediate trophoblastic tumors, ITTs），包括PSTT和ETT，来源于绒毛外滋养细胞（即中间型滋养细胞）恶变。ITTs约占GTN病例的1%，由于病例数少，因此对其生物学行为和治疗方案均来自回顾性病例或者队列报道，缺乏高级别的证据。这些肿瘤通常发生在妊娠后数月至数年，可能继发于任何类型的妊娠。遗传性起源的研究^[73]显示，ITT的前次妊娠中64%为足月产，21%为葡萄胎，15%为其他妊娠。



1. 病理特点

ITT的确诊依靠组织病理学诊断，大部分患者可通过刮宫标本作出组织病理学诊断，但要全面、准确判断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。

(1) PSTT：大体主要为息肉样、内生性肿块或弥漫型病变。边界欠清，切面黄褐色，可见灶性出血坏死。镜下见圆形或多角形中间型滋养细胞成大小不等的巢状弥散分布于平滑肌肌束间，呈浸润性生长，肿瘤细胞常围绕血管壁生长，但一般不破坏血管壁的完整性。免疫组化染色PSTT弥漫表达种植部位滋养细胞标记HPL、MeI-CAM（CD146）等，而hCG染色仅局灶阳性。

(2) ETT：肿瘤常在子宫形成结节状隆起，边界较清，局灶可见明显浸润。大体见实性、褐色或黄色肿块，可见灶性出血、坏死。镜下见相对单一的上皮样肿瘤细胞呈巢状、条索状或团块状排列，肿瘤内常见地图样坏死。免疫组化染色显示ETT弥漫表达p63，仅灶性表达HPL、CD146。超过 50% 的ETT 细胞表达cyclin E。ETT通常累及子宫下段和宫颈管，由于其呈上皮样组织类型且表达p63。因此，可能与鳞状细胞癌相混淆。



2. 临床表现及辅助检查

PSTT和ETT通常生长缓慢，在原发肿瘤出现数月或数年后发生转移，经常表现为异常子宫出血或停经。

大多数ITTs分泌 β -hCG，但是与其他类型的GTN相比， β -hCG水平明显较低。因此，对于这些GTN亚型， β -hCG并非有效的监测指标。约30%的患者诊断时存在转移，最常见转移部位是肺部。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。

3. 高危因素

一般认为，当出现下列情况之一者为高危PSTT，预后不良^[7,74]：（1）核分裂相 >5 个/10个HPF；（2）距前次妊娠时间 >2 年；（3）子宫外转移；（4）深肌层浸润、LVSI、弥漫坏死。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。

ETT虽然生长缓慢，但相比PSTT而言其恶性程度明显升高，一旦出现转移或复发，常常治疗效果不好。不良预后因素包括：FIGO分期晚^[75]，存在子宫多发病灶，侵及子宫全层并累及浆膜层；细胞低分化，细胞异型、核分裂指数高或存在血管侵袭等^[76]。子宫外病灶要进一步区分，子宫外的盆腔种植性病灶的预后要好于经血行转移的病灶（如肺转移）。



4. 治疗方案

ITTs相对而言，对化疗不敏感，手术干预是ITTs主要治疗手段。PSTT和ETT的治疗主要取决于是否有远处转移以及是否合并有高危因素。对于无转移的I期患者，生存率约为100%，而存在转移时，生存率约为50%~60%。随着铂类为基础的化疗方案应用的增加，提高了有不良预后因素（如与末次已知妊娠间隔 ≥ 48 个月）的ITTs患者的总生存率。

对无转移性疾病（I期）的患者，推荐子宫及输卵管切除术、年轻妇女若病灶局限于子宫，卵巢外观正常，可保留卵巢。淋巴结转移率目前无相关报道，是否在手术中行淋巴结活检需根据术前影像学检查及术中探查结果决定。对于存在转移的患者，尤其孤立性肺转移者，应行转移病灶切除术。

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，可选的化疗方案包括FAEV、EMA-CO、EMA-EP和TP/TE等。对于有远处或广泛转移的患者，高强度化疗可能有一定作用^[77]。化疗的疗程数同高危GTN。

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^[78]。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血 β -hCG水平异常，则应考虑子宫切除术。考虑到ETT具有较强的侵袭行为和对化疗的不敏感性，目前不常规推荐保留生育功能的手术。



5. 随访和监测

内容基本同GTN，但由于血 β -hCG水平多数正常或轻度增高，把 β -hCG 作为监测ITTs的肿瘤标记物不够可靠。影像学检查更为重要。有条件的医疗单位可选择增强MRI检查。随访时限同GTN。

GTD是罕见疾病，临床上需与妊娠相关疾病进行鉴别。良性葡萄胎一经诊断，应尽快行清宫术，清宫后规范随访血 β -hCG。GTN则根据FIGO预后评分予以分层治疗，低危GTN首选MTX或Act-D单药化疗。高危GTN选择以化疗为主的综合治疗，化疗方案首选EMA-CO方案或以5-氟尿嘧啶（5-FU）/氟尿苷（FUDR）为主的联合化疗。GTN可通过化疗治愈，耐药、复发和超高危GTN患者需MDT多学科治疗决策。中间型GTN采取以手术为主的综合治疗。随着GTD诊疗的进展，中华医学会妇瘤分会对GTD诊疗指南进行更新，旨在规范诊疗。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

参考文献

- [1]Eysbouts YK,Bulten J,Ottevanger PB,et al.Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study[J].Gynecol Oncol,2016,140(1):70-75.
- [2]Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No.38 - June 2020[J].BJOG,2021,128(3):e1-e27.
- [3]Wairachpanich V,Limpongsanurak S,Lertkhachonsuk R.Epidemiology of hydatidiform moles in a tertiary hospital in thailand over two decades: impact of the national health policy[J].Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(18):8321-8325.
- [4]Yamamoto E,Nishino K,Niimi K,et al.Epidemiologic study on gestational trophoblastic diseases in Japan[J].J Gynecol Oncol,2022,33(6):e72.
- [5]Lund H,Vyberg M,Eriksen HH,et al.Decreasing incidence of registered hydatidiform moles in Denmark 1999-2014[J].Sci Rep,2020,10(1):17041.
- [6]Ngan HYS,Seckl MJ,Berkowitz RS,et al.Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update[J].Int J Gynaecol Obstet,2021,155(Suppl 1):86-93.
- [7]Gadducci A,Carinelli S,Guerrieri ME,et al.Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor:clinical and pathological features,prognostic variables and treatment strategy[J].Gynecol Oncol,2019,153(3):684-693.
- [8]WHO Classification of Tumours (5th Edition) Female Genital Tumours.2020.
- [9]向阳. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤学（第4版）[M]. 北京：人民卫生出版社, 2020.
- [10]Killick S,Cook J,Gillett S,et al.Initial presenting features in gestational trophoblastic neoplasia: does a decade make a difference[J]?J Reprod Med,2012,57(7-8):279-282.
- [11]Savage JL,Maturen KE,Mowers EL,et al.Sonographic diagnosis of partial versus complete molar pregnancy: a reappraisal[J].J Clin Ultrasound,2017,45(2):72-78.
- [12]Jauniaux E,Memtsa M,Johns J,et al.New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole[J].Placenta,2018,62:28-33.
- [13]Shaaban AM,Berkowitz M,Haroun RR,et al.Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features(1)[J].Radiographics,2017,37(2):681-700.
- [14]Benson CB,Genest DR,Bernstein MR,et al.Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles[J].Ultrasound Obstet Gynecol,2000,16(2):188-191
- [15]Ronnett BM.Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis[J].Arch Pathol Lab Med,2018,142(12):1485-1502.
- [16]Buza N,Hui P.Genotyping diagnosis of gestational trophoblastic disease: frontiers in precision medicine[J].Mod Pathol,2021,34(9):1658-1672.
- [17]Elias KM,Berkowitz RS,Horowitz NS.State-of-the-art workup and initial management of newly diagnosed molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia[J].J Natl Compr Canc Netw,2019,17(11):1396-1401.
- [18]Flam F,Lundstrom V,Pettersson F.Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease [J]?Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,1991,42(1):57-60.
- [19]Osborne RJ,Filiaci VL,Schink JC,et al.Second curettage for low-risk nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia[J].Obstet Gynecol,2016,128(3):535-542.
- [20]Zhao P,Lu Y,Huang W,et al.Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis[J].BMC Cancer,2019,19(1):13.
- [21]Jiao L,Wang Y,Jiang J,et al.Centralized surveillance of hydatidiform mole: 7-year experience from a regional hospital in China[J].Int J Gynecol Cancer,2022,32(2):147-152.
- [22]Elias KM,Shoni M,Bernstein M,et al.Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years[J].J Reprod Med,2012,57(5-6):254-258.
- [23]Wolfberg AJ,Berkowitz RS,Goldstein DP,et al.Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy[J].Obstet Gynecol,2005,106(3):548-552.
- [24]Schmitt C,Doret M,Massardier J,et al.Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type[J].Gynecol Oncol,2013,130(1):86-89.
- [25]Braga A,Maesta I,Matos M,et al.Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation[J].Gynecol Oncol,2015,139(2):283-287.
- [26]Coyle C,Short D,Jackson L,et al.What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients[J].Gynecol Oncol,2018,148(2):254-257.
- [27]Sebire NJ,Foskett M,Short D,et al.Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit[J].BJOG,2007,114(6):760-762.
- [28]Deicas RE,Miller DS,Rademaker AW,et al.The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor[J].Obstet Gynecol,1991,78(2):221-226.
- [29]Shen Y,Wan X,Xie X.A metastatic invasive mole arising from iatrogenic uterus perforation[J].BMC Cancer,2017,17(1):876.
- [30]Lin LH,Maesta I,Braga A,et al.Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review[J].Gynecol Oncol,2017,145(1):88-95.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

参考文献

- [31] Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin[J]. *Lancet*, 2002, 359(9324): 2165-2166.
- [32] Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia[J]? *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 46-49.
- [33] 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.
- [34] Hemida R, Vos EL, El-Deek B, et al. Second uterine curettage and the number of chemotherapy courses in postmolar gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(5): 1024-1031.
- [35] Bolze PA, Mathe M, Hajri T, et al. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2): 282-287.
- [36] Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations[J]. *Lancet*, 2000, 355(9205): 712-715.
- [37] Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia[J]. *Cancer*, 1976, 38(3): 1373-1385.
- [38] 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.
- [39] Li J, Li S, Yu H, et al. The efficacy and safety of first-line single-agent chemotherapy regimens in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a network meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 247-253.
- [40] Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158(2): 354-360.
- [41] Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(11): 1293-1304.
- [42] Hasanzadeh M, Tabari A, Homae F, et al. Evaluation of weekly intramuscular methotrexate in the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(3): 646-650.
- [43] Hitchins RN, Holden L, Newlands ES, et al. Single agent etoposide in gestational trophoblastic tumours. Experience at Charing Cross Hospital 1978-1987[J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1988, 24(6): 1041-1046.
- [44] Sung HC, Wu PC, Yang HY. Reevaluation of 5-fluorouracil as a single therapeutic agent for gestational trophoblastic neoplasms[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150(1): 69-75.
- [45] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 825-831.
- [46] Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(11): 1810-1814.
- [47] Strohl AE, Lurain JR. Postmolar choriocarcinoma: An independent risk factor for chemotherapy resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 276-280.
- [48] Li L, Wan X, Feng F, et al. Pulse actinomycin D as first-line treatment of low-risk post-molar non-choriocarcinoma gestational trophoblastic neoplasia[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 585.
- [49] Taylor F, Grew T, Everard J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3184-3190.
- [50] Lybol C, Sweep FC, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3): 576-579.
- [51] Lok C, van Trommel N, Massuger L, et al. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 130: 228-240.
- [52] Ji M, Jiang S, Zhao J, et al. Efficacies of FAEV and EMA/CO regimens as primary treatment for gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(3): 524-530.
- [53] 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 e391-398.
- [54] Cyriac S, Rajendranath R, Sridevi V, et al. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2011, 115(1): 37-39.
- [55] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 280-286.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

妊娠滋养细胞疾病

参考文献

- [56]Kong Y,Yang J,Jiang F,et al.Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: aretrospective cohort study[J].Gynecol Oncol,2017,146(1):81-86.
- [57]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.
- [58]Schechter NR,Mychalczak B,Jones W,et al.Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease[J].Gynecol Oncol,1998,68(2):183-192.
- [59]Gavanier D,Leport 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.
- [60]Powles T,Savage PM,Stebbing J,et al.A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia[J].Br J Cancer,2007,96(5):732-737.
- [61]Mapelli P,Mangili G,Picchio M,et al.Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2013,40(4):505-513.
- [62]Feldman DR,Hu J,Dorff TB,et al.Paclitaxel,Ifosfamide,and Cisplatin efficacy for first-line treatment of patients with intermediate- or poor-risk germ cell tumors[J].J Clin Oncol,2016,34(21):2478-2483
- [63]Yamamoto E,Niimi K,Fujikake K,et al.High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: a case report and literature review[J].Mol Clin Oncol,2016,5(5):660-664
- [64]Yamamoto E,Niimi K,Fujikake K,et al.Erratum: High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: a case report and literature review[J].Mol Clin Oncol,2017,7(3):510
- [65]Ghorani E,Kaur B,Fisher RA,et al.Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia[J].Lancet,2017,390(10110):2343-2345.
- [66]Huang M,Pinto A,Castillo RP,et al.Complete serologic response to pembrolizumab in a woman with chemoresistant metastatic choriocarcinoma[J].J Clin Oncol,2017,35(27):3172-3174.
- [67]Goldfarb JA,Dinoi G,Mariani A,et al.A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab[J].Gynecol Oncol Rep,2020,32:100574.
- [68]Clair KH,Gallegos N,Bristow RE.Successful treatment of metastatic refractory gestational choriocarcinoma with pembrolizumab: a case for immune checkpoint salvage therapy in trophoblastic tumors[J].Gynecol Oncol Rep,2020,34:100625.
- [69]Paspalj V,Polterauer S,Poetsch N,et al.Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: a case report[J].Gynecol Oncol Rep,2021,37:100817.
- [70]You B,Bolze PA,Lotz JP,et al.Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to polychemotherapy: Cohort B of the TROPHIMMUN phase 2 trial[J].Gynecol Oncol,2023,168:62-67
- [71]Cheng H,Zong L,Kong Y,et al.Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm,open-label,phase 2 trial[J].Lancet Oncol,2021,22(11):1609-1617.
- [72]Wang X,Cang W,Liu X,et al.Anti-PD-1 therapy plus chemotherapy versus anti-PD-1 therapy alone in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a multicenter,retrospective study[J].EclinicalMedicine,2023,59:101974.
- [73]Zhao S,Sebire NJ,Kaur B,et al.Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance[J].Gynecol Oncol,2016,142(3):501-507.
- [74]Froeling FEM,Ramaswami R,Papanastopoulos P,et al.Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours[J].Br J Cancer,2019,120(6):587-594.
- [75]Zhang X,Lu W,Lu B.Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases[J].Int J Gynecol Cancer,2013,23(7):1334-1338.
- [76]Shen X,Xiang Y,Guo L,et al.Analysis of clinicopathologic prognostic factors in 9 patients with epithelioid trophoblastic tumor[J].Int J Gynecol Cancer,2011,21(6):1124-1130.
- [77]Frijstein MM,Lok CAR,Short D,et al.The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia[J].Eur J Cancer,2019,109:162-171.
- [78]Zhao J,Lv WG,Feng FZ,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.