

中华医学会妇科肿瘤学分会

中国妇科肿瘤临床实践指南 2024 版

上卷

总主审 马 丁

总主编 孔北华 向 阳

妊娠滋养细胞疾病

主 编 向 阳 张国楠

《妊娠滋养细胞疾病》编委会

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（按姓氏笔画排序）：

吕卫国 孙立新 李 延 李 斌 李小平

杨宏英 吴玉梅 苗劲蔚 郭 清 鹿 欣

訾 聃 熊正爱

秘 书：蒋 芳

目录

CONTENTS

滋养细胞疾病诊疗路径与原则

一、妊娠滋养细胞疾病的病理分类.....	1
二、病理诊断原则.....	2
（一）完全性葡萄胎与部分性葡萄胎的鉴别.....	2
（二）滋养细胞疾病免疫组化的鉴别特点.....	3
三、葡萄胎的诊断和初始治疗.....	4
四、葡萄胎初始治疗的说明.....	5
五、葡萄胎初始治疗后的处理.....	6
六、恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统.....	7
（一）临床分期（FIGO 2000）.....	7
（二）预后评分系统（FIGO 2000）.....	7

七、恶性滋养细胞肿瘤的诊断及治疗原则	8
八、低危 GTN 的初始治疗	9
九、低危 GTN 的进一步治疗	10
十、高危 GTN 的初始治疗	11
十一、中间型滋养细胞肿瘤的初始治疗	12
十二、低危 GTN 的单药化疗方案	14
十三、高危 GTN 的联合化疗方案	15
十四、多药耐药 / 复发 GTN 的其他治疗	18
十五、中间型滋养细胞肿瘤的治疗方案	18
十六、推荐等级	19

讨 论

一、概述	20
二、妊娠滋养细胞疾病的分类	20
三、葡萄胎	21
四、侵袭性葡萄胎	25
五、绒毛膜癌	27
六、侵袭性葡萄胎及绒毛膜癌的治疗原则及方案	29
七、中间型滋养细胞肿瘤	34
参考文献	37

滋养细胞疾病诊疗路径与原则

一、妊娠滋养细胞疾病的病理分类

葡萄胎	妊娠滋养细胞肿瘤	肿瘤样病变	异常绒毛病变
<ul style="list-style-type: none"> 完全性葡萄胎 (9100/0) 部分性葡萄胎 (9103/0) 	<ul style="list-style-type: none"> 绒毛膜癌 (9100/3) 侵袭性葡萄胎 (9100/1)¹ 胎盘部位滋养细胞肿瘤 (9104/1) 上皮样滋养细胞肿瘤 (9105/3) 混合性滋养细胞肿瘤 (9101/3) 	<ul style="list-style-type: none"> 超常胎盘部位反应 胎盘部位结节 / 斑块² 	<ul style="list-style-type: none"> 异常绒毛病变 (非葡萄胎)

¹ WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类 (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, 并与绒毛膜癌合称为妊娠滋养细胞肿瘤。

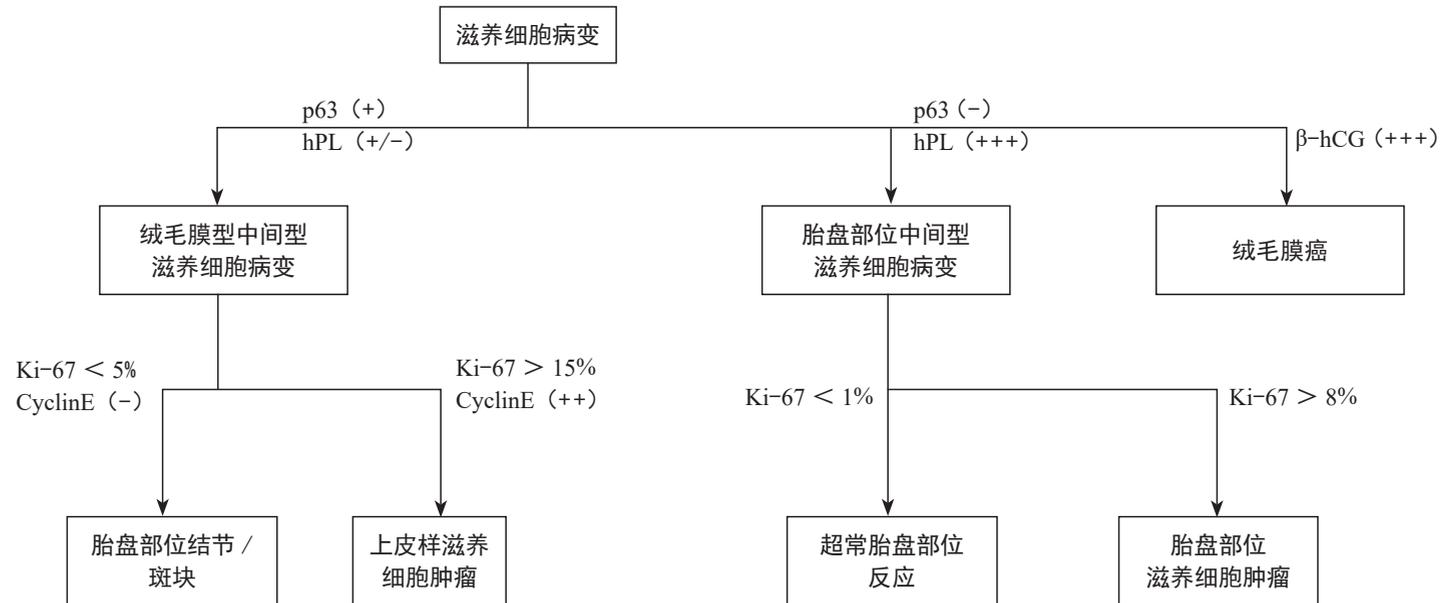
² 非典型胎盘部位结节 (atypical placental site nodule, APSN) 可与胎盘部位滋养细胞肿瘤或上皮样滋养细胞肿瘤混合存在, 也可逐渐发展为胎盘部位滋养细胞肿瘤或上皮样滋养细胞肿瘤。非典型胎盘部位结节患者中 10% ~ 15% 可能会进展为胎盘部位滋养细胞肿瘤或上皮样滋养细胞肿瘤 [引自: KAUR B, SHORT D, FISHER R A, et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease: a clinicopathologic study of 21 cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2015, 34 (2) : 152-158.]。

二、病理诊断原则

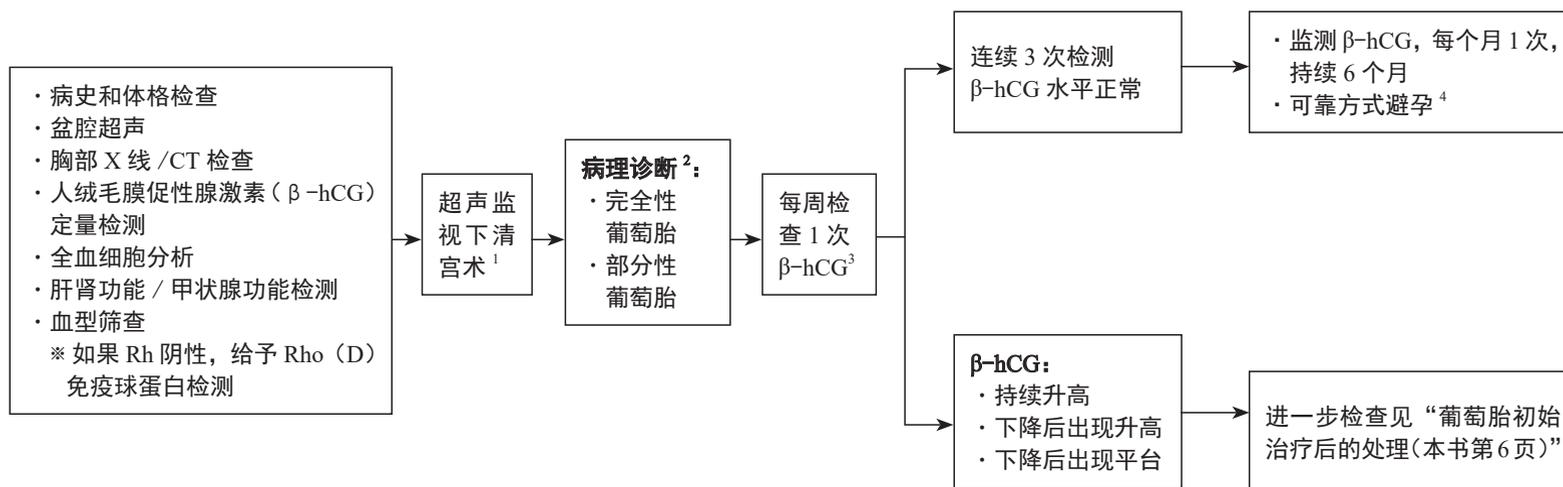
(一) 完全性葡萄胎与部分性葡萄胎的鉴别

疾病	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，伴中央水池形成和 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 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	轻度	可能有中央水池形成；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

(二) 滋养细胞疾病免疫组化的鉴别特点



三、葡萄胎的诊断和初始治疗



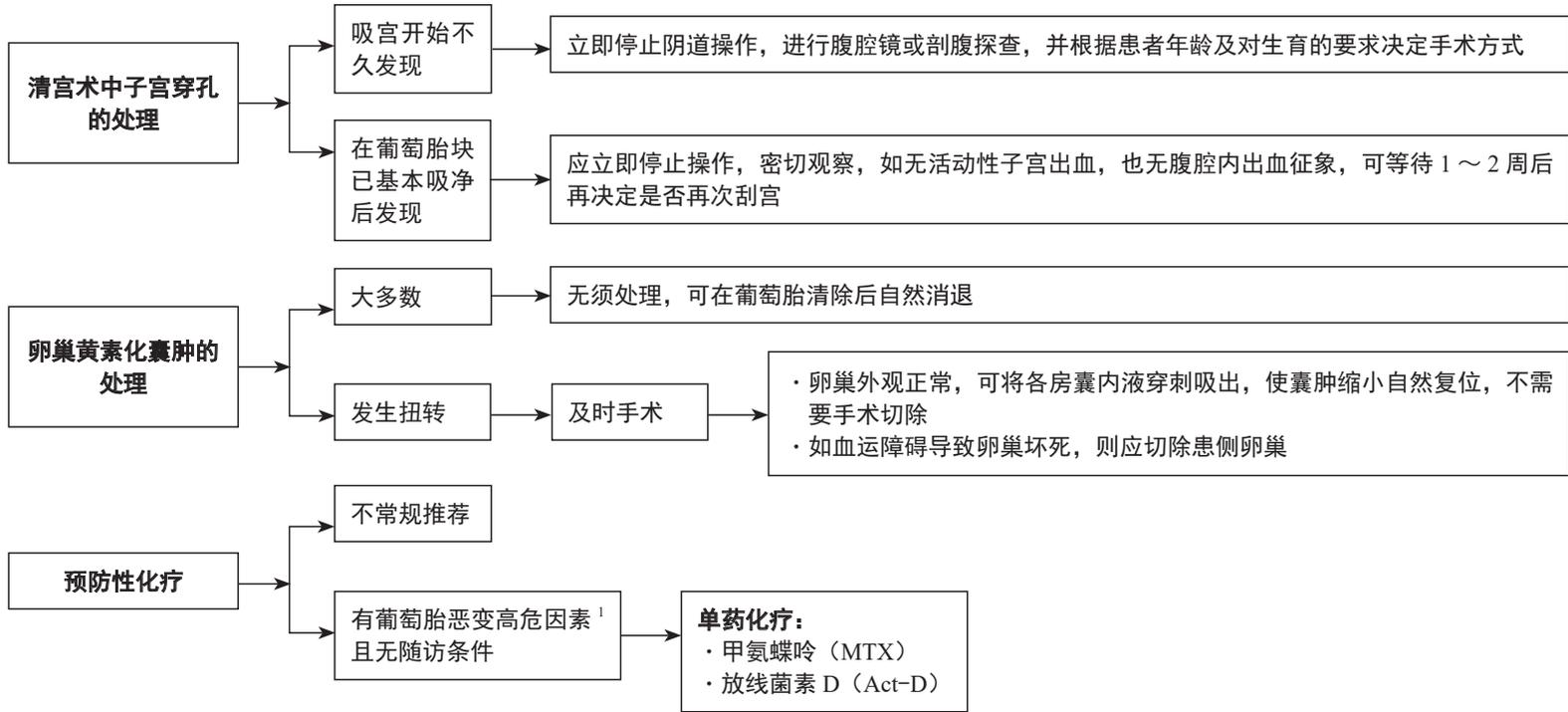
¹ 在可行的情况下, 使用最大号的吸管, 先吸后刮。在开始清宫后使用缩宫药物。子宫切除术不是首选替代方式, 仅在子宫穿孔等急诊情况下进行。不推荐药物流产。

² 当依靠大体和显微镜下的表现很难区分完全性葡萄胎和部分性葡萄胎时, 借助 P57 免疫组化, 或者短串联重复序列检测。

³ 规范的随访监测能早期发现妊娠滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasia, GTN), 从而减少化疗的应用 [引自: 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.]。

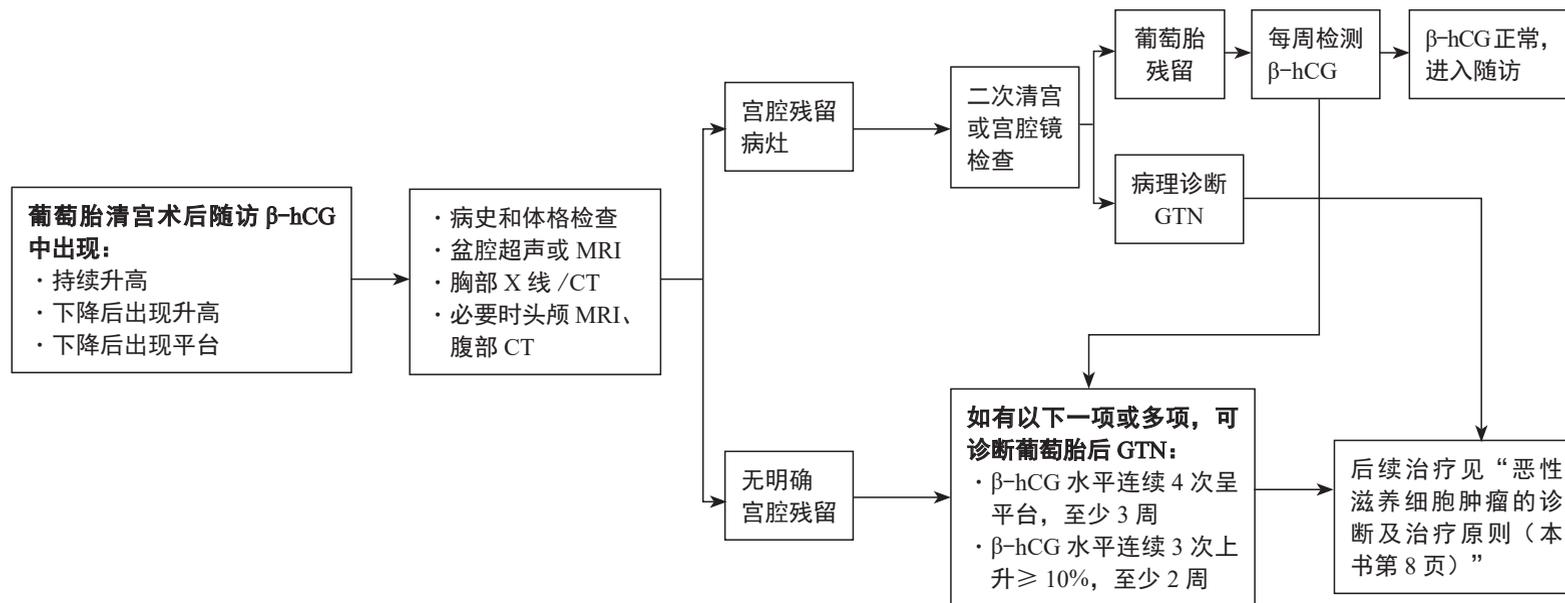
⁴ 口服避孕药优于宫内节育器, 口服避孕药可以抑制内源性 LH/FSH, 从而减少 LH/FSH 对低水平 β-hCG 测定时的干扰。

四、葡萄胎初始治疗的说明



¹ 葡萄胎恶变的高危因素包括年龄 > 40 岁、β-hCG > 50 万 mIU/mL、子宫异常增大和卵巢黄素化囊肿 > 6 cm。

五、葡萄胎初始治疗后的处理



六、恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统

(一) 临床分期 (FIGO 2000)

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

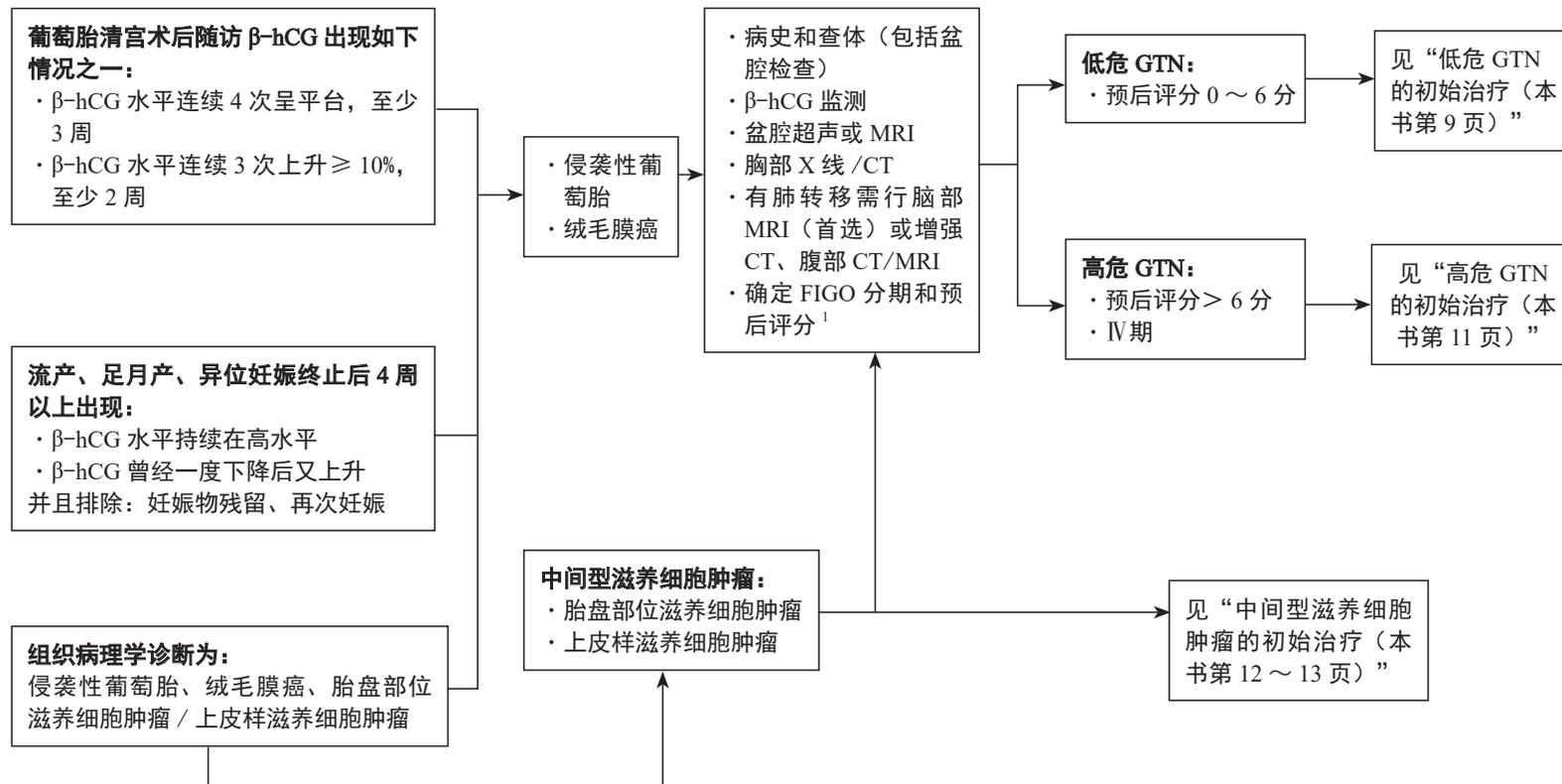
(二) 预后评分系统 (FIGO 2000)

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 分
β-hCG (IU/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*	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，即 FIGO 预后评分，低危：≤ 6 分；高危：> 6 分。

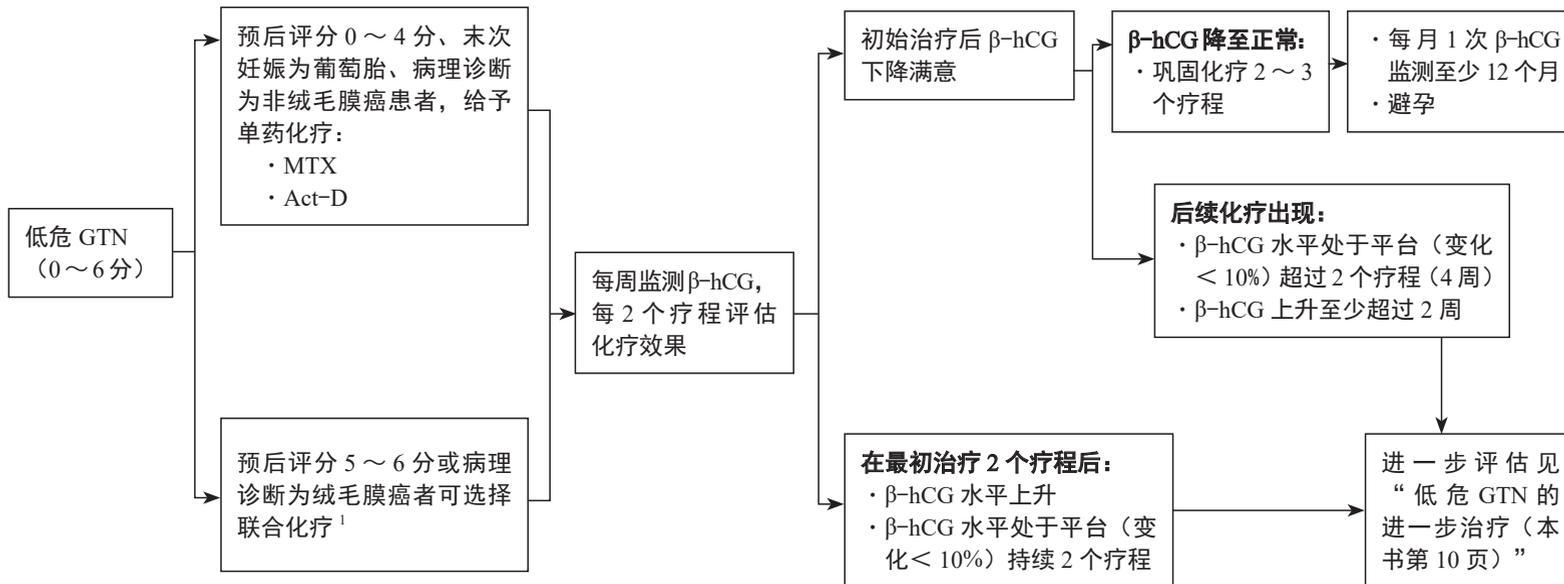
* 肺内转移瘤以胸片所见计数，或 CT 下转移瘤最大直径大于 1.5 cm 计算。

七、恶性滋养细胞肿瘤的诊断及治疗原则



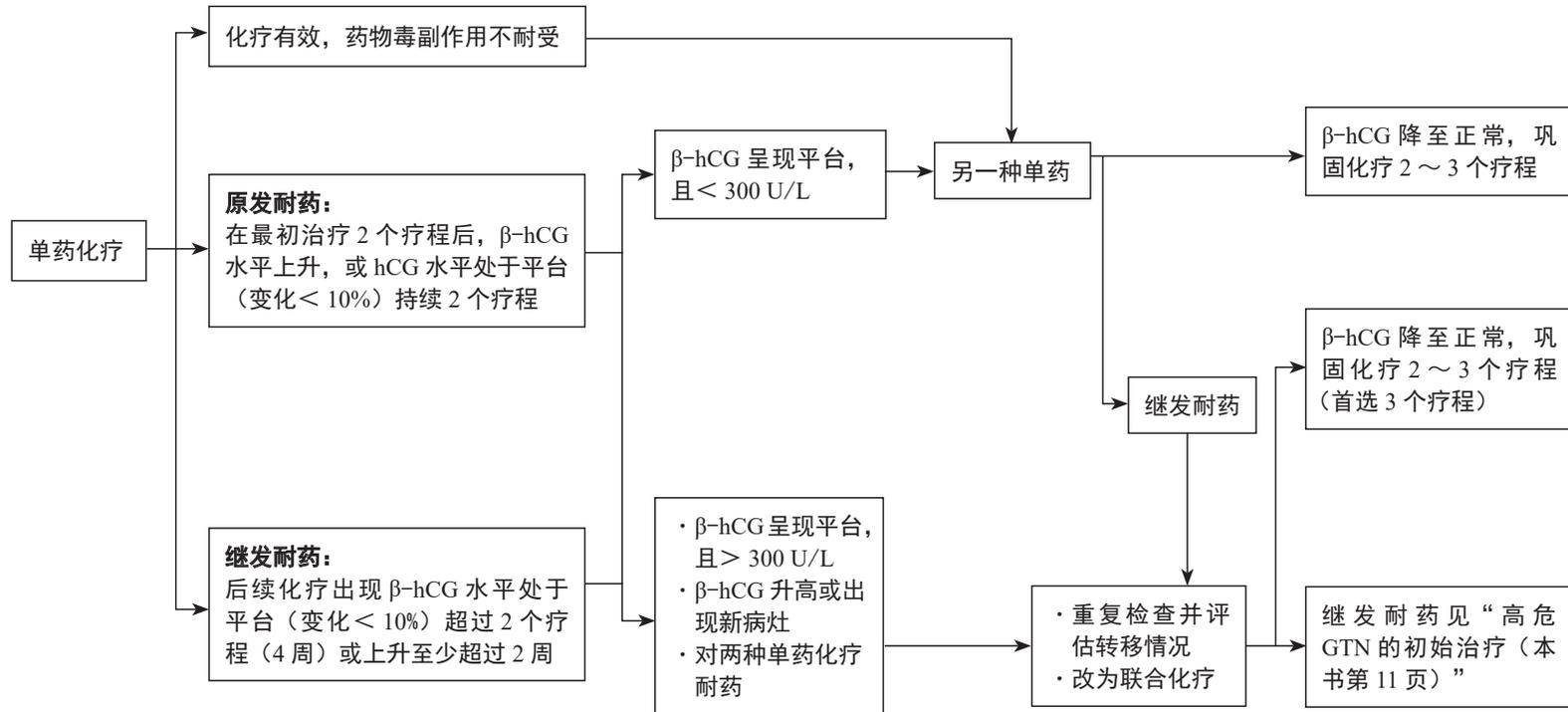
¹ FIGO 分期适用于所有 GTN，预后评分不适用于胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤。

八、低危 GTN 的初始治疗

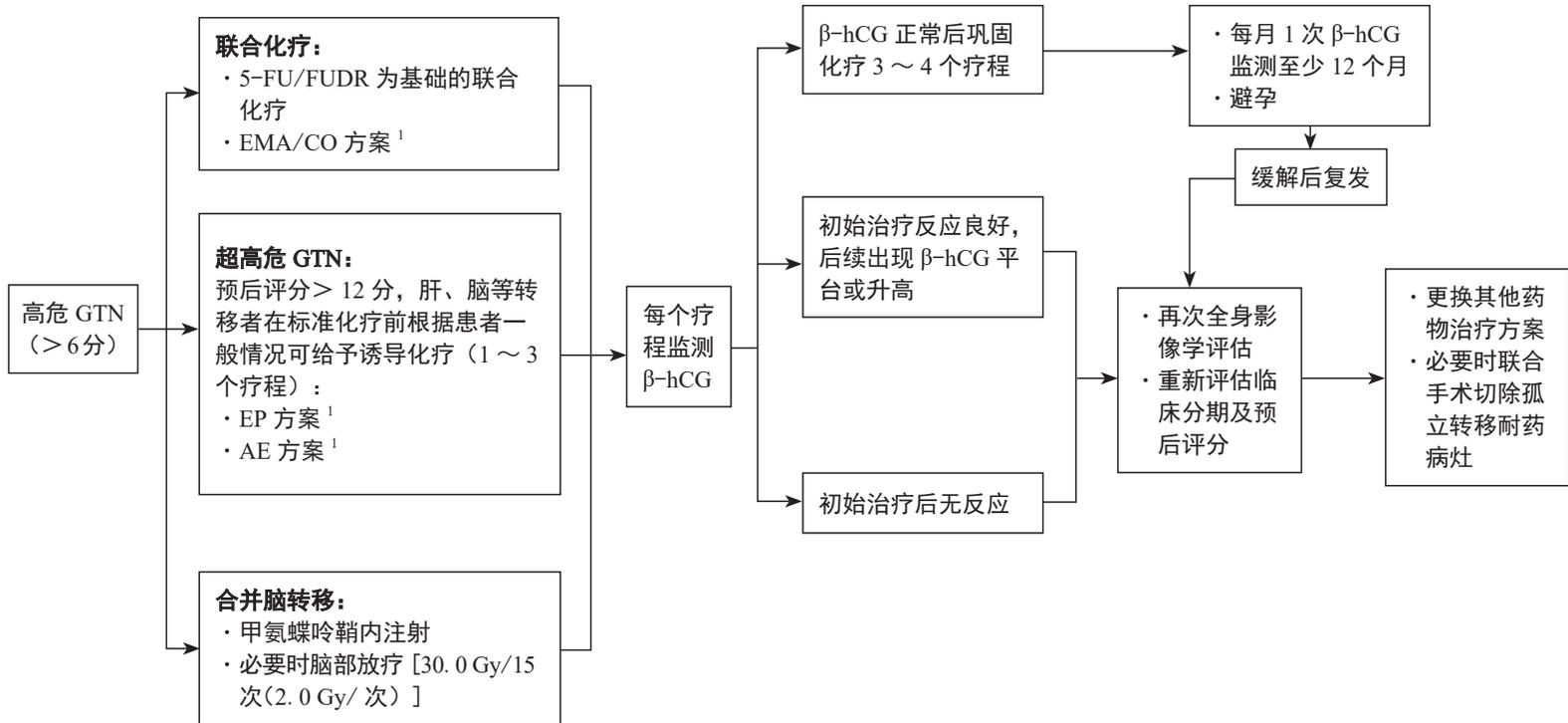


¹ 联合化疗方案参照高危 GTN 的首选化疗方案。

九、低危 GTN 的进一步治疗

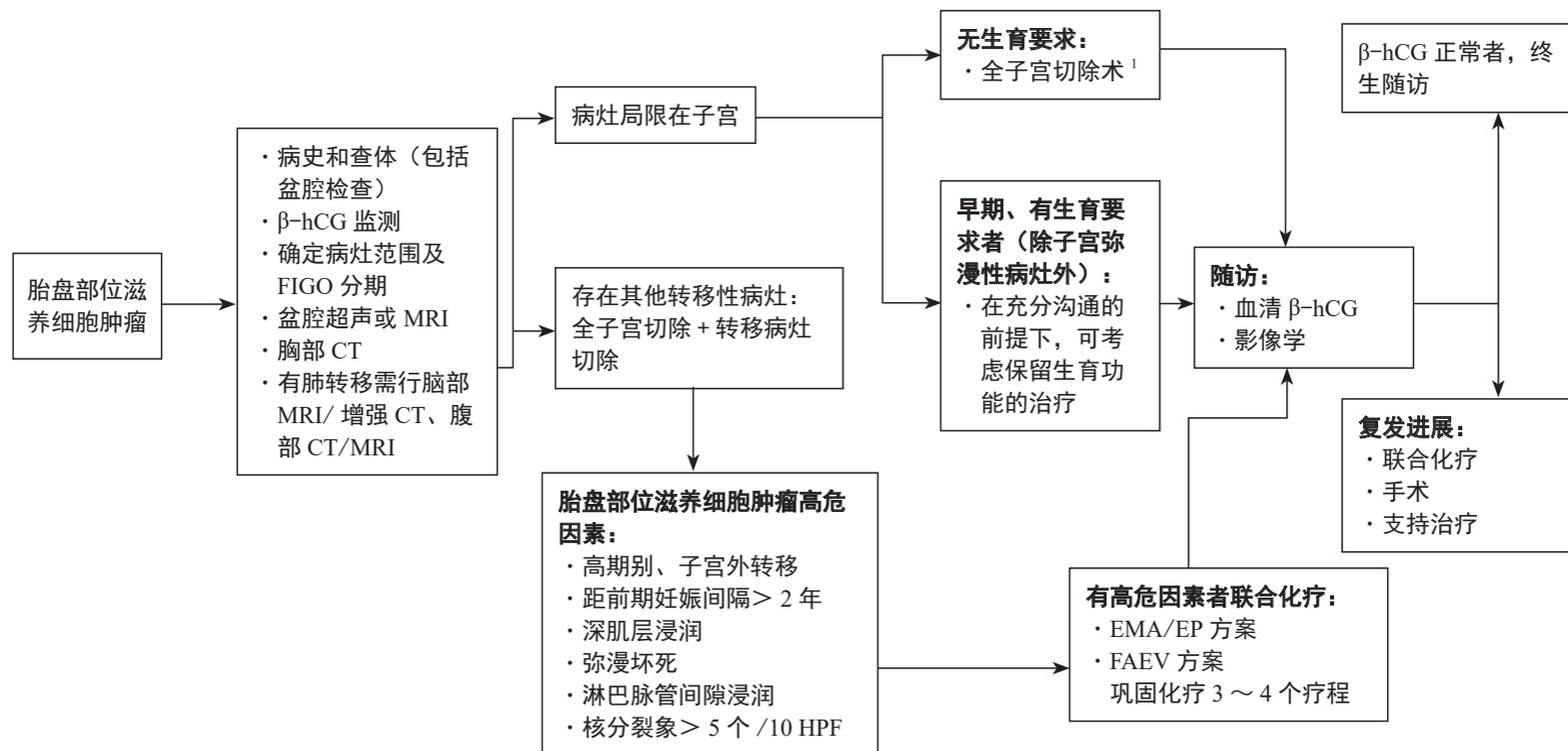


十、高危 GTN 的初始治疗

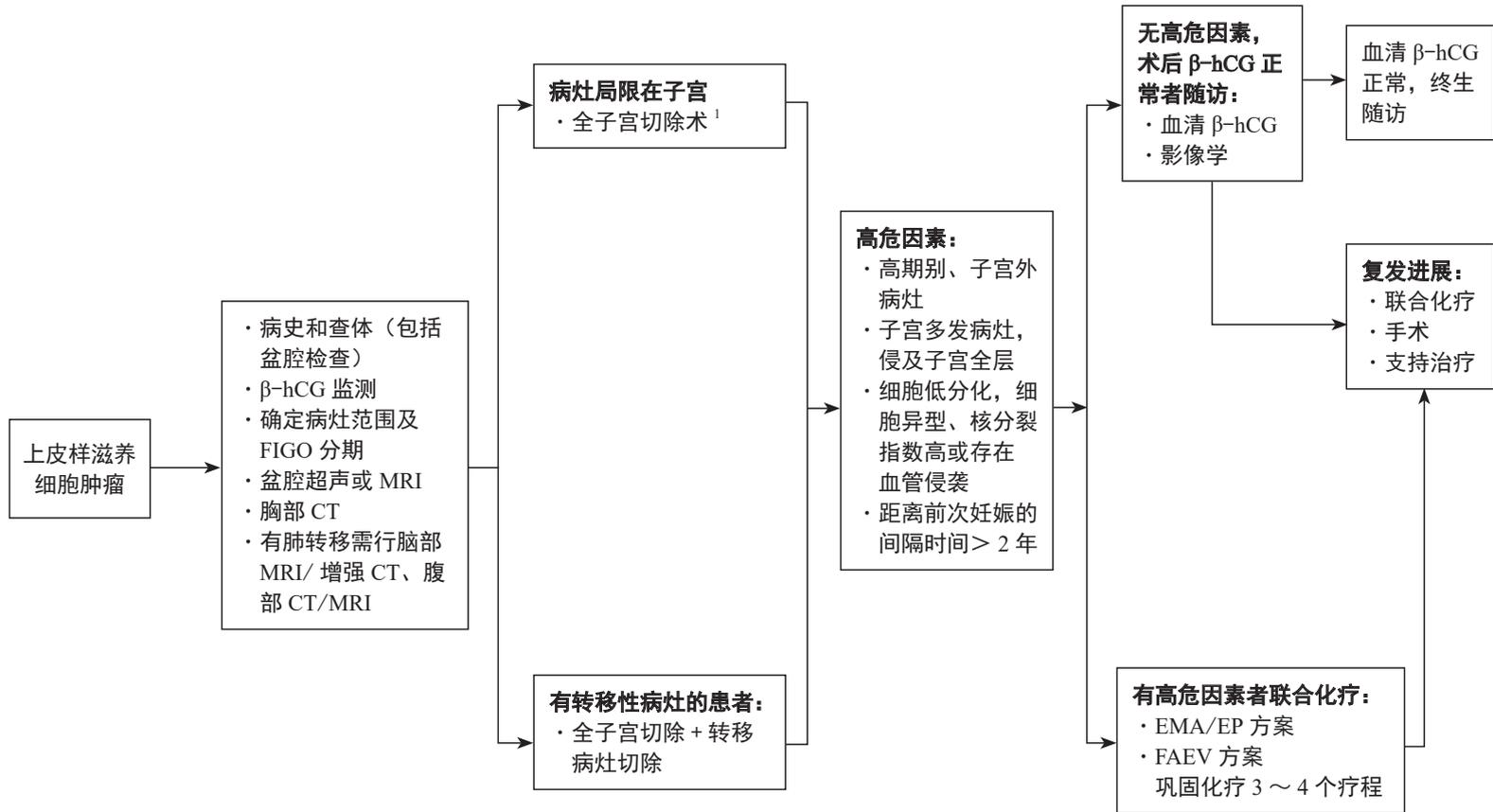


¹ 具体化疗方案内容详见“高危 GTN 的联合化疗方案 (本书第 15~17 页)”。

十一、中间型滋养细胞肿瘤的初始治疗



¹ 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。



¹ 卵巢切除：不常规推荐，结合年龄；淋巴结清扫进行决策：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；考虑到上皮样滋养细胞肿瘤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。

十二、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, 肌肉注射, 第 1 天、第 3 天、第 5 天、第 7 天; 四氢叶酸 0.1 mg/kg 或 15 mg, 肌肉注射, 第 2 天、第 4 天、第 6 天、 第 8 天	2 周
	5 天方案	0.4 mg/kg (单次最大剂量 25 mg), 肌肉注射, 连续 5 天	2 周
Act-D	脉冲方案	1.25 mg/m ² , 静脉注射 (最大剂量 2 mg)	2 周
	5 天方案	10 ~ 12 μg/kg 或 0.5 mg, 静脉注射, 连续 5 天	2 周

十三、高危 GTN 的联合化疗方案

诱导化疗 ¹	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 静脉滴注, 2 天, · 顺铂 20 mg/m² 静脉滴注, 2 天, · 每周 1 次 <p>AE 方案</p> <ul style="list-style-type: none"> · Act-D 500 μg 静脉滴注, 3 天 · 依托泊苷 100 mg/m² 静脉滴注, 3 天 · 疗程间隔 2 周 	<p>FAEV 方案 (5 天为一个疗程, 间隔 17 ~ 21 天)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 长春新碱 2 mg, 第 1 天 · 依托泊苷 100 mg/ (m² · d) 静脉滴注, 5 天 · Act-D 200 μg/ (m² · d) 静脉滴注, 5 天 · 5-FU/FUDR 800 ~ 900 mg/ (m² · d), 静脉输液时间 > 8 小时, 5 天 <p>FAV 方案 (6 天为一个疗程, 间隔 17 ~ 21 天)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 长春新碱 2 mg, 第 1 天 · Act-D 4 ~ 6 μg/ (kg · d) 静脉滴注, 6 天 · 5-FU/FUDR 24 mg/ (kg · d), 静脉输液时间 > 8 小时, 6 天 	<p>EMA/CO 方案 (包括 EMA 及 CO 两部分, 每 2 周重复 1 次)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 依托泊苷 100 mg/ (m² · d) 静脉滴注, 第 1 天和第 2 天 · Act-D 0.5 mg 静脉滴注, 第 1 天和第 2 天 · MTX 100 mg/m² 静脉输注 1 小时, 第 1 天 · MTX 200 mg/m² 静脉输注超过 12 小时, 第 1 天 · 亚叶酸 / 亚叶酸钙 15 mg 口服 (首选) 或肌肉注射, 每 12 小时 1 次, 共 4 次 <p>MTX 开始输注 24 小时后开始给药</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 5 ~ 10 分钟, 第 8 天 <p>注: 环磷酰胺可替换为异环磷酰胺 1600 ~ 1800 mg/m², 用美司钠解救, 用法: 20% 异环磷酰胺的量 (一般为 400 mg), 0 小时、4 小时和 8 小时</p>

¹ 诱导化疗适用于超高危患者。

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
 - Act-D 0.5 mg 静脉滴注，第 1 天
 - MTX 100 mg/m² 静脉输注 1 小时，第 1 天
 - MTX 200 mg/m² 静脉输注超过 12 小时，第 1 天
 - 亚叶酸 / 亚叶酸钙 15 mg 口服或肌肉注射每 12 小时 1 次，共 4 次
- MTX 开始输注 24 小时后开始给药
- 依托泊苷 150 mg/m²（最大剂量 200 mg）静脉滴注，第 8 天
 - 顺铂 60 ~ 75 mg/m² 静脉滴注（最大剂量 100 mg），第 8 天

TP/TE（紫杉醇、顺铂 / 紫杉醇、依托泊苷每 2 周交替，每 4 周 1 个疗程）

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

BEP：博来霉素、依托泊苷、顺铂（每 21 天 1 个周期）

- 博来霉素 30 U 每周静脉滴注，第 1 天、第 8 天和第 15 天或第 2 天、第 9 天和第 16 天，或 15 mg/ (m² · d)，第 1 ~ 2 天
- 依托泊苷 100 mg/ (m² · d) 静脉滴注，第 1 ~ 5 天
- 顺铂 20 mg/ (m² · d) 静脉滴注，第 1 ~ 5 天

VIP：依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂（每 21 天 1 个周期）

- 依托泊苷 75 mg/ (m² · d) 静脉滴注，第 1 ~ 4 天
- 异环磷酰胺 1200 mg/ (m² · d) 静脉滴注，美司钠保护，第 1 ~ 4 天

→ 异环磷酰胺用药前 15 分钟静脉推注美司钠 120 mg/ (m² · d)，然后在异环磷酰胺给药后，美司钠 1200 mg/ (m² · d) 静脉输注超过 12 小时，第 1 ~ 4 天

- 顺铂 20 mg/ (m² · d) 静脉滴注，第 1 ~ 4 天

其他联合化疗方案

ICE：异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷（每 21 天 1 个周期）

- 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 分钟静脉推注美司钠 $120 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，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 小时，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 1 个周期）

- 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 分钟给予美司钠 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注，然后在第 2 ~ 5 天每次异环磷酰胺用药后 4 小时和 8 小时给予美司钠
- 顺铂 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注，第 1 ~ 5 天

注：本方案骨髓抑制严重，可以根据情况减量

十四、多药耐药 / 复发 GTN 的其他治疗

多药耐药 / 复发 GTN 中的其他药物 / 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 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 200 mg（静脉滴注，每 2 周 1 次）+ 甲磺酸阿帕替尼 250 mg（口服，每天 1 次）
- ◆ 化疗 + PD-1 抑制剂
- ◆ 大剂量化疗联合外周血干细胞移植

十五、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、MTX、Act-D / 依托泊苷、顺铂 · EMA/CO: 依托泊苷、MTX、Act-D / 环磷酰胺、长春新碱 · FAEV: 长春新碱、依托泊苷、Act-D、5-FU / FU DR 	<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

十六、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；或基于高级别临床研究证据，专家意见存在争议
3类	无论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

注：如无特殊说明，均为2A类推荐。

讨论

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]; 而在欧洲和北美洲, HM 发病率通常小于 1/1000 次妊娠^[5]。绒毛膜癌 (以下简称“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, 为 (1 ~ 9) /40 000 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、妊娠滋养细胞疾病的分类

根据 2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类 (第五版)》^[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 lesion): 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, 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 具有独特的组织学来源、生物学行为和对化疗敏感等特点, 其成为最早可通过化疗治愈的实体肿瘤。

三、葡萄胎

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。良性 HM 根据组织病理学上有无胚胎成分分为 CHM 及 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]。

1. 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。

（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）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。

（3）辅助检查：主要包括超声检查及血清 β -hCG 水平测定。CHM 患者由于滋养细胞过度增生，血清 β -hCG 水平异常升高，通常 > 10 万 U/L。但是，该情况在 PHM 患者中的发生率不到 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，清宫术前 CHM 及 PHM 的确诊率可分别达 86.4% 和 41.4%。

另外，对于 HM 患者，需行全血细胞分析、肝肾功能和甲状腺功能检查，以及血型筛查[如果为 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 的典型症状越来越不典型。原因是妊娠早期超声筛查的普及和 β -hCG 的准确检测，使大多数的 HM 病例在出现典型临床表现前就被发现了。PHM 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，经清宫术后行组织病理学检查确诊。

2. 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

次清宫术的刮出物必须全部送病理学检查。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 和 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。

根据病理形态学检查有时难以区分 CHM、PHM 与其他非葡萄胎性流产。免疫组化 $p57^{Kip2}$ 染色和染色体核型检查、短串联重复序列（short tandem repeats, STR）检测有助于 CHM、PHM 和非葡萄胎性流产的鉴别诊断^[15]。

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或称之为雄异配性三倍体（diandric triploidy）。

$p57^{Kip2}$ 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 $p57^{Kip2}$ 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 $p57^{Kip2}$ 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。

STR 又称微卫星 DNA，是广泛分布于基因组中的 2 ~ 6 bp 序列的反复重复，富含 A-T 碱基对，个体间具有遗传多态性。聚合酶链反应（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，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]。

3. 治疗

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

(1) HM 清宫术

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 Rho (D) 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。

2) 术中注意事项：①充分扩张子宫颈，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。术术前用物理方法或前列腺素促进子宫颈成熟，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

[如甲麦角新碱和(或)前列腺素制剂]，或给予缩宫素(10 U 加至 500 mL 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由于葡萄胎妊娠时子宫极软，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，可再次行清宫术。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 Rho (D) 免疫球蛋白。

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。

(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。

(3) 卵巢黄素化囊肿的处理：葡萄胎清宫术后，大多数黄素化囊肿均能自然消退，无须处理。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，不需要手术切除卵巢。如血运障碍导致卵巢坏死，则应切除患侧卵巢。

(4) 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。

(5) 预防性化疗：葡萄胎清宫术后，建议进行集中化管理及规范随访（详见下文的“随访与监测”），如具备良好的随访条件，预防性化疗并不推荐^[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）[详见“低危 GTN 的单药化疗方案（本书第 14 页）”]。β-hCG 正常后，不再需要巩固化疗。恶变高危因素包括：血 β-hCG > 50 万 IU/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。

4. 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 恶变率为 15% ~ 20%，而 PHM 仅为 0.1% ~ 5.0%^[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，这个概率是 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，一般在清宫术后 8 ~ 12 周降至正常。血 β-hCG 正常后继续每周监测，持续 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，清宫术后超过 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（luteinizing hormone, LH）/ 卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH），从而减少 LH/FSH 对低水平 β-hCG 测定时的干扰。葡萄胎清宫术后 6 个月 β-hCG 已降至正常者可妊娠。即使妊娠发生在随访不足 6 个月时，只要孕前 β-hCG 已恢复正常，无须终止妊娠。1 次葡萄胎妊娠后再次葡萄胎妊娠的发

生率为 0.6% ~ 2.0%，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。

5. 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/(22 000 ~ 100 000) 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，甚至肝脏、脑部，形成转移性葡萄胎。根据转移部位不同，引起的相应症状不同，肝脑转移往往预后不良。

1. 病理特点

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，也可以蔓延到或穿透子宫壁，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。葡萄胎清宫术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，甚至发生内出血休克。

(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 天、第 7 天、第 14 天、第 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 天、第 7 天、第 14 天)，持续 2 周或更长。

(3) 病理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，不推荐作为常规检查。

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] 比较了二次刮宫是否减少化疗疗

程数，结果显示达到完全缓解（complete remission, CR）的化疗疗程在未行二次刮宫组为 4.4 ± 2.2 个疗程，而行二次刮宫组为 3.8 ± 2.3 个疗程（ $P=0.14$ ），两组患者的复发率相当。因此，对于葡萄胎清宫术后患者，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清除葡萄胎残留。

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 1.60 ~ 64.96），病理诊断为绒癌（ $OR=14.295$ ，95% CI 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治疗方案。

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 临床分期和治疗建议进行管理（根据风险 / 预后评分进行分层治疗）。

化疗见下文“绒毛膜癌”。

五、绒毛膜癌

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，也称为“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，转移性病变更常伴出血。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。如果仅为 β -hCG 轻度升高而无影像学疾病证据，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，不需要立即进一步治疗。

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。盆腔影像学检查包括盆腔超声或 MRI 检查。应检查胸部 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

如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 可在没有组织学诊断的情况下，而仅根据临床表现做出诊断。 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，

应进行病理组织学诊断。病理组织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 天、第 7 天、第 14 天、第 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 天、第 7 天、第 14 天）持续 2 周或更长。③病理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 [详见“恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统（本书第 7 页）”]。

目前应用的于 2000 年审定并通过的 FIGO 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 [详见“恶性滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分系统（本书第 7 页）”]。

诊断时分期与评分系统相结合,更有利于患者对治疗方案的分层选择及对预后的评估。根据每项评分的总和,即 FIGO 预后评分,可分为低危 GTN (≤ 6 分)和高危 GTN (> 6 分)。TMN 分期在 GTN 中很少应用。此预后评分系统不适用于中间型滋养细胞肿瘤(包括 ETT 和 PSTT)。

六、侵袭性葡萄胎及绒毛膜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,实施分层或遵循个体化治疗的原则。

1. 低危 GTN

低危 GTN 指 FIGO 预后评分 ≤ 6 分者,首选 MTX 或 Act-D 单药化疗。

(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、病理诊断为非绒癌的患者。常用的一线药物有 MTX 和 Act-D。常用单药方案见“低危 GTN 的单药化疗方案(本书第 14 页)”。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 Meta 分析纳入 6 个随机对照试验(randomized

controlled trial, RCT) 研究、577 例低危 GTN 患者,结果显示^[38-39]Act-D 似乎比 MTX 的初始疗效更好($RR=0.65$, $95\% CI 0.57 \sim 0.75$),一线用 MTX 似乎比 Act-D 失败风险高,证据等级是中等($RR=3.55$, $95\% CI 1.81 \sim 6.95$; $I^2=61\%$)(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 MTX 5 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 方案优于 Act-D。

目前 Act-D 的推荐给药方案包括 5 天静脉方案(10~12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 0.5 mg 固定剂量静脉滴注,每天 1 次,每 2 周重复 1 次)或脉冲给药(1.25 mg/m^2 , 单次最大剂量 2 mg, 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为 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 天、第 3 天、第 5 天、第 7 天,50 mg 肌肉注射;亚叶酸 15 mg 肌肉注射或口服,第 2 天、第 4 天、第 6 天、第 8 天;每 2 周重复 1 次)和 MTX

5 天方案（0.4 mg/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 ~ 50 mg/m²），使用 30 mg/m² 时，缓解率为 49% ~ 63%。Hasanzadeh 等^[42] 临床研究中，使用 50 mg/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]，但由于副作用较多且不利于管理，目前已不再推荐。

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（30 mg/m²）方案的 CR 率分别降至 44.4% 和 12.5%。Hasanzadeh 等^[42] 对 MTX 静脉周疗（50 ~ 75 mg/m²）方案的前瞻性研究中，5 ~ 6 分患者的 CR 率明显降低，尤其是 6 分的患者，CR 率只有 12.5%。英国 Charing Cross 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 1 万 mIU/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。

Braga 等在 2021 年的多中心队列研究中^[50] 提出，对于预后评分为 5 ~ 6 分者，“病理诊断为绒癌”和“生殖系统外转移”是化疗耐药的重要预测因素。对于不存在这两项危险因素者，hCG ≥ 41 万 IU/L 时应考虑联合化疗；若存在其中一种危险因素，当 hCG ≥ 15 万 IU/L 时建议联合化疗；若两项危险因素均存在，则直接考虑联合化疗。

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，本指南推荐直接采用高危组患者的联合化疗方案作为初始治疗方法。

（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，每个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%^[51]。

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^[52]：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。

（3）二线治疗：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，当出现以下情况时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 U/L。若出现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 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。可选择的联合化疗方案包括FAV方案、AE方案或EMA/CO方案（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。

（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的患者，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的治疗进展，目前这些患者的预后已有所改善。

（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CR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）的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。

在中国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CR

率达 80% 以上。前瞻性临床研究显示^[53]，FAEV 方案与 EMA/CO 方案具有同样的疗效，且副作用不增加。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的药物进行选择，常见联合化疗方案具体药物及剂量见“高危 GTN 的联合化疗方案（本书第 15 ~ 17 页）”。

停止化疗指征： β -hCG 正常后再巩固化疗 3 ~ 4 个疗程。

（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^[54]。可直接选择 EMA/EP 等二线方案^[55]。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^[56]（依托泊苷 100 mg/m^2 和顺铂 20 mg/m^2 ，2 天，每周 1 次共 1 ~ 3 周）或 AE 方案^[57]（Act-D $500 \mu\text{g}$ 和依托泊苷 100 mg/m^2 ，3 天，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。

（3）中枢神经系统转移的管理：对于存在中枢神经系统（central nervous system, CNS）转移的患者，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^[58]。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 300 mg/m^2 的剂量增加到 1000 mg/m^2 ，并在开始输注 MTX 24 小时后，每 6 小时加用 15 mg 亚叶酸，共 4 次^[58]。

脑转移患者也可考虑立体定向放射治疗（stereotactic radiotherapy, SRT）或全脑放疗^[59]，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^[60]。

（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. 耐药和复发高危 GTN 的处理

约 20% 的高危患者一线治疗后未达 CR 或缓解后复发^[61]。

耐药标准：目前尚无公认的耐药标准。一般认为，对于高危患者的联合化疗，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^[62]。

治疗前需重新进行临床分期与预后评分。需进行综合治疗。

(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、异环磷酰胺和顺铂）、TE/TP（紫杉醇、依托泊苷/紫杉醇、顺铂）、BEP（博来霉素、依托泊苷、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^[63]，具体用法见“其他联合化疗方案（本书第 17 页）”。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。

(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^[64-65]、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受体-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个案报道，截至 2022 年初，综合 Ghorani 等^[66]、Huang 等^[67] 报道的 6 个应用帕博利珠单抗治疗的耐药绒癌病例^[68-70] 均获得 CR。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^[71]，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 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客观缓解率（ORR）为 55%，其中 CR 为 50%（10/20）^[72]。所有 CR 患者无复发。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，没有严重不良事件发生。2023 年北京协和医院牵头发表的多中心回顾性研究^[73] 结果显示，对于多线化疗耐药的 GTN 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，对于高危耐药/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) 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时应用。手术指征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, ITT)，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。ITT 约占 GTN 病例的 1%，由于病例数少，对其生物学行为和治疗方案的研究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^[74]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做出组织病理学诊断，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、内生性肿块或弥漫性病

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呈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。免疫组化染色显示 PSTT 弥漫表达种植部位滋养细胞的标记 HPL、Mel-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，可能与宫颈鳞状细胞癌相混淆。

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 ITT 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, 75]：①核分裂象 > 5 个/10 HPF。②距前次妊娠时间 > 2 年。③子宫外转移。④深肌层浸润、淋巴脉管间隙浸润、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^[76]；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^[77]。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

相对而言，ITT 对化疗不敏感，手术干预是 ITT 的主要治疗手段。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 ITT 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^[78]。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^[79]。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，目前不推荐对其行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 ITT 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盆腔增强 MRI 检查。随访时限同 GTN。

6. 小结

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，术后规范随访血 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 多学科制定治疗策略。中间型 GTN 采取以手术为主的综合治疗。随着 GTD 诊疗的进展，中华医学会妇科肿瘤学分会对 GTD 诊疗指南进行更新，旨在规范诊疗。

参考文献

- [1] EYSBOUTS Y K, BULTEN J, OTTEVANGER P B, 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-June2020[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 H H, et al. Decreasing incidence of registered hydatidiform moles in Denmark 1999-2014[J].*Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 17041.
- [6] NGAN H Y S, SECKL M J, BERKOWITZ R S, 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 M E, 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 Editorial Board. Female genital Tumours[M]. 5th ed. Lyon: World Health Organization, 2020.
- [9] 向阳. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤学 [M]. 4 版. 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 J L, MATUREN K E, MOWERS E L, 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 A M, REZVANI M, HAROUN R R, et al. Gestational trophoblastic disease: clinical and imaging features (1) [J]. *Radiographics*, 2017, 37 (2) : 681–700.
- [14] BENSON C B, GENEST D R, BERNSTEIN M R, et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles[J].*Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 16 (2) : 188–191.
- [15] RONNETT B M. 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 K M, BERKOWITZ R S, HOROWITZ N S. 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 R J, FILIACI V L, SCHINK J C, 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 K M, 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 A J, BERKOWITZ R S, GOLDSTEIN D P, 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 R E, MILLER D S, RADEMAKER A W, 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.
- [31] SEBIRE N J, FOSKETT M, PARADINAS F J, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin[J].*Lancet*, 2002, 359 (9324) : 2165-2166.
- [32] SUN S Y, MELAMED A, GOLDSTEIN D P, 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 M J, BERKOWITZ R S, 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 P A, 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 L A. 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 K D. 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 J C, FILIACI V, HUANG H Q, 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 D P, BERKOWITZ R S, HOROWITZ N S. 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 R N, HOLDEN L, NEWLANDS E S, 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 H C, WU P C, YANG H Y. 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 R J, FILIACI V, SCHINK J C, 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 A E, LURAIN J R. 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 folic acid[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (15) : 3184–3190.
- [50] BRAGA A, PAIVA G, GHORANI E, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study[J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22 (8) : 1188–1198.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.

- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] GAVANIER D, LEPOR 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] FELDMAN D R, HU J, DORFF T B, 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] GHORANI E, KAUR B, FISHER R A, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia[J].*Lancet*, 2017, 390 (10110) : 2343–2345.
- [67] 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.
- [68] GOLDFARB J A, DINOI G, MARIANI A, et al. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with pembrolizumab[J].*Gynecol Oncol Rep*, 2020, 32: 100574.
- [69] CLAIR K H, GALLEGOS N, BRISTOW R E. 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.
- [70] 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.
- [71] YOU B, BOLZE PA, LOTZ J P, 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] ZHAO S, SEBIRE N J, KAUR B, et al. Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance[J].*Gynecol Oncol*, 2016, 142 (3) : 501–507.
- [75] FROELING F E M, RAMASWAMI R, PAPANASTASOPOULOS 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] FRIJSTEIN M M, 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.
- [79] ZHAO J, LV W G, FENG F Z, et al. Placental site trophoblastic tumor: areview of 108 cases and their implications for prognosis and treatment[J].Gynecol Oncol, 2016, 142 (1) : 102-108.