

【疾病名】滋养细胞肿瘤

【英文名】trophoblastic tumor

【缩写】

【别名】滋养层细胞瘤；滋养层肿瘤；滋养细胞疾病；滋养叶肿瘤；
trophoblastic disease；致溃疡性胰岛细胞瘤；滋养层细胞疾病

【ICD 号】D39.1

【概述】

滋养细胞肿瘤(trophoblastic tumor)，又称“滋养细胞疾病(trophoblastic disease)”，是指胚胎的滋养细胞发生恶变而形成的肿瘤。最早分为两种，一种良性的称“葡萄胎(hydatidiform mole)”，另一种恶性的称“绒毛膜上皮癌(chorioepithelioma)”。以后发现介于这两种之间，还有一种形态上像葡萄胎，但具有一定的恶性，可以侵蚀肌层或转移至远处。过去对这类情况，有人归类于葡萄胎，有人归类于绒毛膜上皮癌，极为混乱。近年来，多数人主张将这类肿瘤另立一类，称“恶性葡萄胎(malignant mole)”或更确切地称为“侵蚀性葡萄胎(invasive mole)”。为避免和过去的名称相混淆，良性的仍称葡萄胎或“良性葡萄胎(benign mole)”。恶性的绒毛膜上皮癌，因滋养细胞来源于胚外层(exoblastoembryonic)，不属于上皮性质，故改称“绒毛膜癌(choriocarcinoma，简称‘绒癌’)”，而废除绒毛膜上皮癌这一名称。所以，现在滋养细胞肿瘤包括：葡萄胎，侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌三种。近来又发现两种所谓“胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)”，和上皮性滋养细胞肿瘤。由于都是来源于胚胎滋养细胞，故总称滋养细胞肿瘤，其中葡萄胎属良性病变，称良性滋养细胞肿瘤，侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌为恶性滋养细胞肿瘤，胎盘部位滋养细胞肿瘤一般为良性，但也可以极为恶性。由于胎盘部位滋养细胞肿瘤少见，一直未作为一种疾病而单独加以叙述；许多这类疾病常归于绒毛膜癌；以往曾有许多不同名称：如不典型癌(atypical choriocarcinoma)、合体细胞瘤(syncytioma)、绒毛上皮疾病(chorioepitheliosis)、滋养细胞假瘤(trophoblastic pseudotumor)等，至近 10 余年才正式命名这类肿瘤为胎盘部位滋养细胞肿瘤，现已获得公认是滋养细胞肿瘤中除葡萄胎、侵蚀性葡萄胎和绒癌以外第四种滋养细胞疾患。各名称之间的关系可用图 1 表示。



图1 各类滋养细胞之间的关系

葡萄胎：是胚胎外层的滋养细胞发生增生，绒毛水肿变性而形成串串水泡状物，病变局限于宫腔内，属良性病变。

侵蚀性葡萄胎：是葡萄胎组织侵蚀了子宫肌层或转移至其他器官，具有一定的恶性。

绒毛膜癌：是恶性的滋养细胞失去绒毛或葡萄胎样结构而散在地侵蚀子宫肌层或转移至其他器官，造成破坏，以致病人死亡，具有高度恶性。

根据近代研究，葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌这三种情况可能是一种疾病的不同发展阶段。即由良性葡萄胎恶变而成侵蚀性葡萄胎，再进一步发展而成绒毛膜癌。换言之，侵蚀性葡萄胎是由葡萄胎发展为绒癌的一个过渡阶段。但由于绒癌可来自流产或足月产，也有人否定这种关系。绒癌可来自足月产、流产或葡萄胎，但自葡萄胎恶变而来的绒癌，中间多数仍经过侵蚀性葡萄胎阶段，其间关系如下(图 2)。

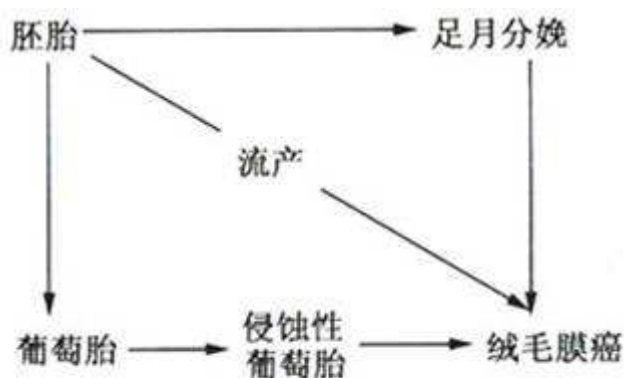


图2 绒毛膜癌起源示意图

变成肿瘤的滋养细胞和正常妊娠的滋养细胞，在许多方面仍保持不少相似之处。在形态上两种情况的滋养细胞都分化为细胞滋养细胞(cyto-trophoblast, 旧称郎汉斯细胞, Langhans cell)和合体滋养细胞(syncytiotrophoblast, 旧称合体细胞, syncytial cell), 并都能看到由细胞滋养细胞转变为合体滋养细胞的各种“过渡型细胞”(transiflontal cell, 或称“中间型滋养细胞”, intermediate trophoblast cell), 也都能形成瘤巨细胞。就是在电子显微镜下, 两类情况的滋养细胞也均具有极为相似的微细结构。在功能上, 两类情况的滋养细胞都有生长活跃和侵蚀母体组织的特点, 并都能取代血管内皮细胞而形成血管内皮层, 从而使滋养细胞极易侵入母体血液中去。此外, 肿瘤的滋养细胞和正常妊娠的滋养细胞也都能产生绒毛促性腺激素(HCG)等糖蛋白和性激素。

对正常妊娠滋养细胞入侵母体到一定程度即可停止继续入侵, 不产生任何后患, 而变成肿瘤的滋养细胞却可不断在母体造成破坏, 以致母体死亡。滋养细胞变成肿瘤的原因是细胞本身受到某种内在或外界刺激触发, 还是由于母体失去自然抑制能力。这些问题都是在研究滋养细胞肿瘤中期待解决的问题。

滋养细胞肿瘤和其他肿瘤比较, 它一方面具有其他恶性肿瘤的共同特点, 但它也具有自身的特点, 这些特点是:

1. 来源 滋养细胞系来源于受精卵发育至囊胚期细胞分化所形成的滋养层, 属胚外层细胞属异性细胞。而其他肿瘤除少数外(如内胚窦瘤)均来自胚胎的外胚层、中胚层和内胚层所发育而成的各器官属自体细胞。

2. 细胞成分 除原发性绒癌外, 绝大部分滋养细胞肿瘤的滋养细胞均具有男方成分, 属半异体细胞。滋养细胞肿瘤在体内生长具有同种异体移植的性能。

3. 免疫源性 异体细胞入侵应具有较强的抗原性。但至目前为止, 尚未找到特异性抗原。滋养细胞也不受母体所排斥。

4. 临床表现 这类肿瘤生长极快。即使良性的葡萄胎也具有入侵母体的潜力。而绒癌的恶性程度很高, 很早就可以通过血运传播至全身, 破坏力极强, 病人一旦发病绝大多数在半年内死亡。

5. 病理特点 显微镜下所见切片中，常有大量的细胞分裂象，而在其他肿瘤如宫颈癌或卵巢上皮性癌中则很少有此现象，说明这类肿瘤细胞参与生殖周期的数目多，周期也短。

6. 产生激素 滋养细胞肿瘤均可产生大量的糖蛋白激素如 HCG 和性激素。其存在可以作为诊断依据，也是观察病情变化、评定治疗效果以及预测有无复发的研究时一项极好的监测肿瘤标记物。

7. 地理分布 这类肿瘤在地理分布上有很大特点。在欧美发达国家较少见，而在东南亚和非洲发展中国家比较多见。在同一地区，不同民族发病机会不一样。有说可能和经济发展有关。

8. 对化疗极敏感 滋养细胞肿瘤是因许多肿瘤中对化疗最敏感者。即使病人已有广泛转移，化疗后大部分病人仍能取得根治效果。

9. 可积极预防 由于这类肿瘤绝大部分继发于妊娠，做好避孕，可以降低其发生率。更由于半数以上恶性滋养细胞肿瘤继发于葡萄胎，积极处理葡萄胎，严密观察，加强随诊，可以防止或早期发现恶变，从而减少恶性滋养细胞肿瘤的发生，降低其病死率。

10. 便于病因学研究 由于这类肿瘤绝大部分继发于妊娠之后，发病时间可以追溯，且病程短、极易观察病情变化的全过程，有利于流行病学和病因学研究。

以上各特点，引起了很多学者的兴趣，并进行了多方面的研究。无论在发病机制，临床和病理表现，诊断治疗以及基础理论均取得了极大的进展。

【流行病学】

1. 发病率 以往所报道的葡萄胎和绒癌的发病率只是代表医院病人的收治情况或医院发病率(hospital incidence)，而不是人群发病率(population incidence)，特别是来自一些较大的医院，主要收治各地转诊病人，所以葡萄胎病人相对较为集中，则会造成发病率、恶变率增高的现象。

(1) 国外发病率至今为止，滋养细胞肿瘤(疾病)的发病率尚无很好的统计，我们对以往已报道的该类肿瘤(疾病)的流行病学资料应持有分析态度，因为如下多种情况，限制了对许多已发表资料的可利用程度：

①许多报道中缺乏明确的疾病定义，1977 年前发表的大多数资料中对葡萄胎的分类不明确，因葡萄胎包括了完全性葡萄胎和部分性葡萄胎两种不同类型的疾病。

②水泡样变性和葡萄胎之间尚有混淆。

③诊断侵蚀性葡萄胎需要有子宫肌层侵犯的证据，由于子宫切除术并不多，所以其诊断的正确率也受到限制。

④临床拟诊的绒癌，经化疗而无组织学证据时也与上述侵蚀性葡萄胎的情况相类似。

⑤已发表的文献资料中在确定妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)时易出现错误，即估计过高或过低，因为与家庭分娩的无并发症的妊娠相比，癌症或其他有异常的妊娠更多地发生在住院分娩中；也有因某些早期葡萄胎不经任何治疗而自然排出；绒癌也可能因未经治疗而死亡，又未作尸检而漏诊。

⑥不同的统计学角度也会影响发病率，因只有已妊娠的妇女才有患妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)的危险，若用人口学统计而不考虑生育因素，势必有误，所以对妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)危险性的合理基础，也即统计时的分母，应是所有已经妊娠的妇女。

“妊娠”包括流产、宫外孕、活产、死产、死胎，可最大程度地代表了危险人群。“分娩”较少用于作统计的基础(分母)，因为其排除许多未知的妊娠，如人为的或自然的流产及小部分的宫外孕。“活产”漏掉了更多的危险人群，但其本身的数字可能最为确切。因为采用不同的统计学基础，易使比较妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)的发病率出现错误，若对危险人群统计过低，势必导致妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)的发病率过高。

此外，确定统计发生率的方法各种各样，以医院分娩或活产作为分母，则可得出在不发达国家妊娠滋养细胞疾病发病率更高的结果，尤其对那些有在家分娩风俗习惯的地区更是如此。若通过妇女的回忆来统计同样不可信。依靠中心病理研究单位和大医院监督的人群调查应该可对妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)发病率作出最准确的估价。

一般来说，以往报道的葡萄胎和绒癌的发病率只是代表医院病人的收治情况或医院发病率(hospital incidence)，而不是人群发病率(population

incidence)，特别是来自一些较大的医院，主要收治各地转诊病人，所以葡萄胎病人相对较为集中，则会造成发病率、恶变率增高的现象。

国外文献报道葡萄胎和绒癌发病率情况(表 1)。

表1 世界一些国家和地区葡萄胎发病率

国家 (地区)		年份	千分率(‰)		
			活产 ^a	妊娠 ^b	分娩 ^c
人群研究					
拉丁美洲	巴拉圭	1960~1969	0.2	—	—
北美洲	加拿大	1967~1973	—	—	0.7
	格陵兰	1950~1974	—	1.2	—
	美国	1970~1977	1.1	—	—
亚洲	日本	1974~1980	1.96	—	3.02
	新加坡	1963~1965	—	1.2	—
欧洲	挪威	1953~1961	—	0.8	—
	瑞典	1958~1965	0.6	—	—
医院研究					
非洲	尼日利亚	1969~1973	—	5.8	—
	尼日利亚	1974~1977	—	2.6	—
	尼日利亚	1966~1975	—	1.7	—
	乌干达	1967~1970	—	1.0	—
拉丁美洲	牙买加	1953~1967	—	1.0	—
	墨西哥	1961~1965	4.6	—	—
	墨西哥	d	1.6	1.9	2.0
	委内瑞拉	1938~1968	0.9	1.1	1.1
北美洲	美国	1930~1965	0.7	—	—
	(阿拉斯加)	1969~1974	—	3.9	—
	美国	1932~1942	—	0.5	—

亚洲	(夏威夷)	1951~1965	0.8	—	—
	(夏威夷)	1950~1970	—	—	1.0
	(夏威夷)	1951~1965	—	—	4.6
	中国台湾省	1951~1960	—	8.0	—
	印尼	1962~1963	10.0	11.6	—
	伊拉克	1960~1964	4.5	—	—
	伊朗	1964~1965	7.8	10.6	—
	伊朗	1970~1975	3.2	—	3.7
	以色列	1950~1975	—	—	0.8
	日本	1972~1977	1.9	2.6	—
	黎巴嫩	1956~1960	2.6	—	—
	马来西亚	1972~1976	—	1.5	—
	菲律宾	1955~1957	1.1	—	—
	泰国	1966~1972	2.8	2.9	—
欧洲	意大利	1961~1974	—	0.8	—
大洋洲	澳大利亚	1940~1959	—	2.4	—
	澳大利亚	1950~1966	0.9	1.0	—

a. 活产定义通常不明确

b. 妊娠包括活产、死胎、流产和宫外孕

c. 分娩包括活产和死胎

d. 不详

(引自: WHO Scientific Group, 1983)

根据报道, 葡萄胎发病率在世界不同地区变化很大, 亚洲国家比欧洲或北美高 3~10 倍, 部分性葡萄胎和完全性葡萄胎的发病率分别为 1:695 次妊娠和 1:1945 次妊娠。有自然流产史可增加完全性或部分性葡萄胎的危险。

从上述表中数字可见在亚洲如印尼, 印度, 菲律宾, 泰国, 日本等国家葡萄胎发病率均比欧美国家为高。过去认为在东南亚国家中每 300~500 次妊娠中有 1 次葡萄胎, 而在欧美国家则每 2000~2500 次妊娠中有 1 次葡萄胎。

(2) 我国发病率: 北京协和医院绒癌研究组负责人, 国际著名的滋养细胞肿瘤专家宋鸿钊首先领导我国 23 个省市, 开展了全国性的大规模回顾性调查, 共调查 202 万余妇女, 其结果如下:

① 平均发病率: 根据各省市自治区调查结果所得数据虽有差异, 但总的看来数据还比较集中, 如表 2 所示。

表2 全国23省、市自治区葡萄胎发病率调查

地区	调查方法	调查人数	妊娠总数	葡萄胎总数	占10万妇女数	妊娠总数		妊娠率/人	流产率(%)
						%	比例		
北京	普查	70 326	257 268	143	203	0.56	1 : 1799	3.7	20.0
河北	专题	116 707	644 493	448	394	0.69	1 : 1438	5.5	10.5
山西	妇女病	101 502	445 227	127	125	0.29	1 : 3506	4.4	13.8
内蒙古	普查	60 740	264 884	81	133	0.31	1 : 3270	4.4	17.5
河南	普查,专题	119 213	418 160	237	199	0.57	1 : 1764	3.5	13.0
黑龙江	普查	38 242	156 792	125	326	0.80	1 : 1254	4.1	11.0
吉林	普查	28 770	120 834	103	358	0.85	1 : 1173	4.2	—
辽宁	普查	40 751	134 478	101	247	0.75	1 : 1331	3.3	23.2
青海	普查	18 648	70 279	52	279	0.74	1 : 1351	3.8	20.6
陕西	普查	62 877	271 285	176	280	0.65	1 : 1541	4.3	13.4
宁夏	普查	21 005	90 321	75	357	0.83	1 : 1204	4.3	25.4
上海	普查	118 217	378 294	198	167	0.52	1 : 1910	3.2	—
江苏	普查	111 072	442 074	212	190	0.48	1 : 2085	3.8	21.2
山东	普查,专题	201 554	612 885	569	282	0.93	1 : 1077	3.0	11.5
浙江	普查,专题	97 473	245 648	342	350	1.39	1 : 718	2.5	—
福建	普查,专题	125 418	446 856	460	366	1.03	1 : 971	3.6	11.7
江西	普查,专题	104 258	406 211	558	535	1.37	1 : 728	3.9	8.0
安徽	普查	45 644	159 682	121	265	0.75	1 : 1319	3.5	18.0
广东	普查	134 058	326 644	447	339	1.37	1 : 730	2.4	17.7
四川	普查	113 181	462 729	272	240	0.58	1 : 1701	4.1	22.0
云南	普查	60 375	230 541	166	275	0.72	1 : 1389	3.8	—
贵州	普查	61 019	225 567	283	464	1.25	1 : 797	3.7	20.1
广西	普查,专题	172 571	750 727	567	328	0.76	1 : 1324	4.4	—
合计		2023 621	7561 879	5 863	290	0.78	1 : 1290	3.7	—

(引自:宋鸿钊,吴荷帙,唐敏一,等,1981)

根据上述数据,综合全国葡萄胎平均发病率如下:

A. 以10万妇女计算: $(5863/2023621) \times 100000 = 290/10$ 万

最高为江西 535/10 万, 贵州 464/10 万; 最低为山西 125/10 万, 内蒙古 133/10 万。

B. 以千次妊娠计算: $(5863/7591879) \times 1000 = 0.78\%$

最高为浙江 1.39%, 江西 1.37%; 最低为山西 0.29%, 内蒙古 0.31%。

C. 以多少次妊娠中有1次葡萄胎计算: $2023621/5863 = 1290$ 即 1 : 1290

最高为江西 1 : 729, 广东为 1 : 730; 最低为山西 1 : 3506, 内蒙古 1 : 3270。

②地理差别:

A. 南方和北方: 南方的浙江、福建、广东等地发病率偏高, 而中国北方各省发病率偏低。但上海和江苏发病率均偏低, 其原因不明。

B. 沿海和内陆：沿海各省如浙江、福建、广东等葡萄胎发生率均高于内陆各省。其他沿海各省虽总的数字不高，但如分地区计算，沿海地区发病率也比同一省内的内陆地区为高。

对山区、丘陵和平原：据河南、江西、山东、福建等省有意识地调查对比稍有差别，但结果不一致，差别也不明显。

③生活条件：对比城市和农村，工人与农民，不同生活水平，居住环境，经济状况，各地报道结果不一致，山西、山东、贵州调查城市发病率一般比农村为高。认为这和城市工业化高、环境污染严重有关。但浙江省调查城市发病率比农村低，认为这和农村大量用农药有关。

④民族差异：广西壮族发病率似高于汉族。内蒙古的蒙族妇女发病率也高于汉族。福建、宁夏等地的资料显示不同民族间无差异。

⑤高发地区：广西南宁地区和扶绥县葡萄胎发病率分别为 1：316 或 3.16‰和 1：483 或 2.07‰。浙江丽水市缙云县三联乡发病率高达 1：111.5 或 8.83%，此为植棉区，施用杀虫农药较多，可能有关。

以上回顾性调查，葡萄胎的发生数字不可避免的会有遗漏，所以回顾性调查的平均数字，只是我国的一个最低数字，此与国外公认的发生率每 2000～2500 次妊娠中有 1 次葡萄胎相比，我国葡萄胎的发病率比国外高。

2. 地理差异 尽管已报道葡萄胎的发生率有很大的地区差异见表 1，但部分是由于前面提及的方法学所致。譬如，亚洲和拉丁美洲葡萄胎的高发生率的报告大多来自单一医院的研究。但是，将其与来自世界各地以人群为基础研究的发生率进行比较，差异形式则不相同。

根据以人群为基础的研究，在北美、南亚和欧洲的发生率并无显著性差异。但来自日本的资料表明有更高的发生率。相反，一份来自拉丁美洲的报道显示了最低的发生率。总体上以人群为基础的研究表明，葡萄胎的发生率为每 1000 次妊娠中有 0.2～1.96 例。相反在以医院为基础的研究中每 1000 次妊娠中为 0.7～11.6 例。这样与医院为基础的研究相比，以人群为基础的研究所显示的葡萄胎的发生率更低，在各地间更趋统一。

3. 时间趋势 关于葡萄胎在不同年代发生率报道并不多见，而且尚有矛盾。美国有两家医院在 1930～1964 年，葡萄胎的发生在二次大战期间下降，然后又上升达战前水平。以色列的犹太妇女在 1950～1965 年持续上升。土生的格

陵兰妇女在 1950~1974 年，葡萄胎的发生率在 1965 年以后明显上升。美国葡萄胎的发生率在 1970~1977 年变化更大，但资料不宜用于时间趋势的分析。

4. 发病年龄 滋养细胞肿瘤一般均发生在生育年龄范围以内，文献报道最小为 15 岁，最大为 57 岁。北京协和医院平均年龄为 31.68 岁。文献报道滋养细胞肿瘤(疾病)易发生于生育年龄的两头，即 20 岁以下和 40 岁以上。北京协和医院分析 1948~1975 年资料，年龄大于 39 岁者葡萄胎占 21%，侵蚀性葡萄胎占 16.3%，绒毛膜癌占 25.2%。浙江医科大学妇产科医院资料，>40 岁者恶性滋养细胞肿瘤占 20.0%。母亲年龄超过 35 岁可增加 2 倍患完全性葡萄胎的危险，超过 40 岁者，其危险增加 7.5 倍。部分性葡萄胎与母亲年龄无关。

葡萄胎的发生与母亲的年龄也有关，母亲年龄>35 岁时，妊娠后葡萄胎发生率将明显增加，如>40 岁则为普通人群的 7.5 倍，此与精子、卵子老化，染色体易发生异常，异常受精不宜自然淘汰有关。且随年龄增大，葡萄胎恶变率也明显增加。

5. 孕产次 国外文献报道认为妇女孕产次多的发生率也高。北京协和医院统计滋养细胞肿瘤发生于经产妇亦多于初产妇，尤以 6 胎以上最为明显。浙江医科大学妇产科医院资料也表明，本病发生与孕产次多少有关，但首次妊娠即为葡萄胎者为数也不少，若已有一个小孩者能采取避孕措施，则有 1/2 以上妇女可避免滋养细胞肿瘤，也可避免大多数滋养细胞肿瘤发生恶变。

目前根据 1983 年世界卫生组织妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)科学组有关(妊娠滋养细胞疾病)报告中指出：据文献估计，在每 1000 例活婴分娩中有 0.5~8.3 例发生葡萄胎。如果以每 1000 例活婴分娩中发生 1 例葡萄胎计算，全世界每年有 1.26 亿婴儿出生，估计将有 12.6 万例葡萄胎发生，实际数字可能比此更高。

上述病例中约半数发生贫血，至少有 10%的葡萄胎发展为绒毛膜癌或侵蚀性葡萄胎而需化疗。大约每 10 万例正常妊娠中有 2 例发生绒毛膜癌，发生于流产的绒毛膜癌的比例也大致如此。总之，由此计算每年有 2000~4000 例病人因绒毛膜癌或侵蚀性葡萄胎而需要化疗。

6. 葡萄胎几率 流行病学调查表明，有葡萄胎妊娠史的妇女，再次妊娠葡萄胎的发生率增加，英国 1965~1992 年的资料表明，一次葡萄胎后重复葡萄胎的风险是 1%，而 2 次葡萄胎之后，再发葡萄胎的风险可达 15%~20%。此外，多

次自然流产的妇女，发生葡萄胎的机会将增加， ≥ 2 次自然流产的妇女，再次妊娠后发生葡萄胎的可能性将是普通人群的 3 倍。

7. 口服避孕药 妊娠前口服避孕药与妊娠滋养细胞肿瘤的发生风险之间也有一定的关系，在本次妊娠前曾服用口服避孕药妇女，则发生妊娠滋养细胞肿瘤的相对风险度为 1.9，并随口服避孕药时间的延长风险增加。同样在口服避孕药过程中妇女发生妊娠滋养细胞肿瘤的风险增加至 4.0，其可能与口服避孕药导致卵子损害有关。

8. 流行病学研究方法 世界卫生组织妊娠滋养细胞疾病学组对本类疾病流行病学的研究认为，由于已发表的资料对反映妊娠滋养细胞肿瘤的病因和地区性发生资料多不满意，推荐进行下列研究以纠正其不足。

(1) 进行病例对照研究以探讨妊娠滋养细胞肿瘤的病因学，这一研究将特别有助于发生率不高地区的研究。所有葡萄胎应在病理形态学基础上区分完全性和部分性。可能的话，尚应进行遗传学研究。各单位之间的合作将有助于增加病例对照的样本和深度。

(2) 研究葡萄胎后滋养细胞肿瘤的发病率，应开展有合作的前瞻性研究。参加单位应有大量的葡萄胎病例，有能力进行准确分类和有能力保证较高的随访率。

(3) 提高有用的关于各不同地区的妊娠滋养细胞肿瘤发病率的资料，研究应以人群为基础。在统计发病率时，分母(危险人群)应包括所有调查期间已妊娠的妇女，但可选择调查期间所有的活产、死产和已知的流产作为分母。妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)应通过有权威性的大单位确认。来自以医院为基础的妊娠滋养细胞肿瘤(疾病)发病率的统计结果并不可靠，一般不应采用。

滋养细胞疾病经过数十年的诊断和治疗，流行病学调研，以及社会生育观念和计划生育等因素的影响，也均逐步发生了一些变迁，具体表现如下：

① >30 岁的患者从 20 世纪 60 年代的 44%，到 90 年代下降至 5%； <30 岁的患者从 37% 上升到 70%。

② 多产妇减少， <2 胎的患者 20 世纪 60 年代 33%，到 90 年代上升至 94%。

③ 前次妊娠为葡萄胎者 20 世纪 60~70 年代为 6.5%，而在 80~90 年代则减少，前次为足月妊娠者也逐渐减少。

④患者发病后治疗时间提早。

⑤HCG 测定广泛开展，方法学改进，灵敏度高，及时诊断治疗，故 HCG 高值者逐渐减少，低值者较多。

⑥葡萄胎的正确合理处理，发病后转移率逐步下降。

⑦治愈率提高。

⑧高危病人仍不少。

有学者总结 20 余年前葡萄胎也均有一系列变化，葡萄胎与妊娠比率分别为 1:67 和 1:176；葡萄胎与分娩数比率分别为 1:45 和 1:126；孕产次明显减少；第 1 胎葡萄胎约占 1/3，第 2 胎患葡萄胎减少； ≥ 40 妇女患葡萄胎明显减少， < 30 岁者葡萄胎发病情况基本类同；葡萄胎发病孕周及停经史均以 8~12 周为主，现今均因及时诊断更是在此期限内，99.4% 在 16 周以内；发病季节均以每年 1~3 月份为高。葡萄胎合并妊娠明显减少，子宫大于孕周明显减少，刮宫标本病理送检率达 96.7%；滋养细胞中，重度增生减少，合体细胞子宫内膜炎明显减少；预防性化疗和预防性子宫切除大为减少；恶变率前后分别为 14.19% 和 3.4%，且恶变以 I 期和 III 期为多；患者血型间无明显差异。总之，随着控制生育工作的顺利开展，孕产次数减少，辅助诊断技术进步，葡萄胎治疗的规范化。葡萄胎的早期诊断，合理正确处理，恶变率下降，使葡萄胎的流行病学发生变化。

有关滋养细胞疾病流行病学资料全世界差异甚大，葡萄胎和绒癌发病率在印度尼西亚孕妇的 11.5%，而美国为 1%；绒癌的发生率台湾为 2%，而美国和欧洲为 1/4 万。在高危区与低危区发病率差别高达 30 倍。

有关葡萄胎的流行病学研究在诊断和选择人群方面均有局限性，由于研究方法学上的各种限制，所以得出的发病率并非具有完全的真实性与可靠性。例如诊断标准，是否常规病理学检查，不同的取材，辅助诊断方法 (HCG、X 线、超声、CT 等) 应用，妊娠调查统计的对象，以医院为特定范围，还是以人群或地区调查或普查，回顾性或前瞻性调查等均可影响其结果。部分性葡萄胎发生率更是困难，从已发表资料葡萄胎变化范围为 3%~35%，而回顾性自然流产资料，部分性葡萄胎的发病率为完全性葡萄胎的 2 倍。

胎盘部位滋养细胞肿瘤是一种极为少见的滋养细胞肿瘤。发病年龄与孕产次有一定关系。一般均发生于生育年龄，也有报道最小年龄为 19 岁，最大年龄超过 50 多岁者，但不多见。多数为经产妇。

【病因】

滋养细胞肿瘤的发生原因至今不明，虽假设甚多，但只能解释部分现象，有关病因大致可归纳以下几个方面：

1. 营养不良学说 实验动物中缺乏叶酸可致胚胎死亡，推测母体缺乏叶酸可能和滋养细胞肿瘤的发生有关。特别在胚胎血管形成期(受孕后 13~21 天)，如营养物质中缺乏叶酸和组胺酸，会影响胸腺嘧啶的合成，从而导致胎盘绒毛的血管缺乏以及胚胎坏死。葡萄胎的绒毛基本病理改变也符合此点。从葡萄胎的地理分布看，葡萄胎及滋养细胞肿瘤高发于以大米和蔬菜为主食的居民中，因食品烹煮过久，破坏和丢失大量蛋白质、维生素和叶酸。国外学者也证实滋养细胞疾病患者血清中叶酸活力很低。也有报道葡萄胎者尿素、肌酐浓度较对照组明显升高，血浆白蛋白和总蛋白明显降低，认为上述发现系饮食不当和分解代谢异常所致。但此学说无法解释为何双胎妊娠中一胎发展为葡萄胎，而另一胎尚可正常发育的事实。在有关葡萄胎饮食原因均无临床对照观察，无确切的资料可予证实。近年来美国和意大利的研究表明胡萝卜素缺乏与葡萄胎的发生有关。故提出在葡萄胎高发地区的妇女可采用饮食补充胡萝卜及维生素 A 等方法来预防葡萄胎的发生。

2. 病毒学说 有报道认为葡萄胎与病毒感染有关。20 世纪 50 年代 Ruyck 曾报道在葡萄胎和绒癌组织中分离出一种滤过性病毒，称为“亲绒毛病毒”，并认为这种病毒是导致滋养细胞肿瘤的原因。但迄今 30 余年，未再有人证实这种病毒的存在。20 世纪 60 年代有作者通过电子显微镜检查滋养细胞肿瘤标本，见到一些细胞浆内的包涵体，类似实验性白血病中见到的病毒颗粒，因此提出滋养细胞肿瘤由滤过性病毒诱致的看法，但也有异议。

有学者对 50 例妊娠滋养细胞肿瘤中人乳头状瘤病毒(HPV)DNA 进行检测，提示葡萄胎和绒癌中易检出 HPV-18 型 DNA 但有必要进一步研究 HPV 在滋养细胞肿瘤中的生物学特性和潜在的致癌作用。

3. 内分泌失调学说 北京协和医院临床资料表明 20 岁以下和 40 岁以上妇女妊娠后发生滋养细胞肿瘤(疾病)的机会相对为高。WHO 综合报告，15~20 岁

组葡萄胎发生率较 20~35 岁组为高, 40 岁以上发病的危险性增加, 50 岁以上妊娠后发生葡萄胎的危险性将是 20~35 岁者的 200 倍。此时期都为卵巢功能尚不完全稳定或已逐渐衰退特点, 故联想到滋养细胞肿瘤是否与卵巢内分泌功能密切相关, 卵巢功能紊乱是否与产生的卵子不健全有关。动物实验证明, 怀孕早期切除卵巢, 可使胎盘产生水泡样变性, 因而认为雌激素不足可能是引起葡萄胎的原因之一。临床上见到停药口服避孕药的妇女, 若在短期内妊娠后再流产者, 常可见绒毛有水泡样变性, 提示绒毛变性与卵巢内分泌不平衡有关。

4. 孕卵缺损学说 更多的作者认为, 葡萄胎的发生与孕卵异常有关。如上所述, 小于 20 岁或大于 40 岁妇女中葡萄胎发生率较高, 该年龄组妇女妊娠后自然流产率及新生儿畸形率也高, 可能与孕卵本身缺陷有关。国内有关出生缺陷的调研资料也证明, 小于 20 岁或大于 40 岁妊娠者畸形等发生率为高, 此也支持孕卵缺损的有关因素, 异常或孕卵虽能着床, 但其胚胎部分没有足够的生活力, 而滋养细胞却有过盛的生长力, 因而发展为葡萄胎。

5. 种族因素 葡萄胎多见于亚洲各国, 特别是东南亚一带更为多见, 有人认为可能与种族有关。但种族问题与环境、气候、饮食习惯、水源、传染病、动物媒介等因素相关。夏威夷的不同种族妇女中滋养细胞疾病的发病率, 东方人(包括日本、中国、菲律宾)占该地居民的 49%, 但占该地区滋养细胞肿瘤发病人数的 72%。而占人口 30% 的白种人, 发病占 14%。夏威夷人占人口不到 20%, 占发病的 9%。

在新加坡, 欧亚混血人种葡萄胎发生率比中国人、印度人或马来西亚人高 2 倍。在以色列, 出生在欧洲的 45 岁以上妇女葡萄胎的发生率较同年龄生在非洲、亚洲或以色列者明显为高。

6. 细胞遗传异常学说 葡萄胎的细胞遗传学研究已积累了大量资料, 对探讨其发生有重要的临床价值和理论意义。对染色质和染色体研究, 发现绝大多数葡萄胎的滋养细胞均为性染色质阳性。性染色质在人胚胎的第 11 天的滋养细胞中出现, 可存在于人的一生, 在人的女性间质细胞中显示出两个性染色体的一个, 在分裂期间可以染色的, 因此在低倍显微镜下可以看见。1957 年由 Park 发现性染色质阳性占优势, 大部分葡萄胎显示为女性。后来分别有许多作者先后证实, 虽然阳性和阴性的比例不一, 但总是以染色质阳性者占优势。

1960 年又有作者报道完全性葡萄胎不出现胎儿成分，其核型是父源性二倍体，即 46 条染色体均来源于父方，其核型表现为 46, XX 或 46, XY。纯合子 46, XX 葡萄胎的发生很可能是无核卵与单倍体精子受精，继之染色体数目加倍所致。完全性葡萄胎染色体核型 95% 为 46, XX，4%~5% 为 46, XY。染色体的分带技术研究证明，染色体 46, XX 的两个部分均来自父方，而没有母方成分。父方成分倍增的原因：①两个精子同时进入卵子；②由于具有双倍体的异常精子进入卵子；③由于卵子染色体退化，而精子染色体发生内在的自我复制。由于 Y 精子自我复制为 46, YY 无法继续生长，而只有 X 待于自我复制为 46, XX 才能生成下去。因此，葡萄胎染色体主要以 46, XX 形态出现。

也有罕见的多倍体完全性葡萄胎。一种为三倍体父源性葡萄胎，核型为 69, XXY；一种为四倍体葡萄胎为 92, XXXX。四倍体完全性葡萄胎，染色体的多态性显示所有染色体均为父源性，所见到的染色体核型可能是 46, XX 基础上的复制，其机制可能是 1 个正常单倍体卵子与 3 个精子，或两个精子其中之一是二倍体精子受精；还有另一种是亚二倍体或超二倍体葡萄胎，即二倍体父源性完全性葡萄胎少了或多了一条染色体。

1986 年，Surani 等报道鼠核配子移植试验，采用人工单性生殖方法，将父源或母源性早期生殖细胞核移植至不含卵原核的卵细胞内，当受精卵染色体全来自母方时，胚鼠可发育成 25 个中胚叶节阶段，但无滋养细胞生长；而当受精染色体均来自父方时，则滋养细胞增生活跃，且胚鼠仅发育成 6 个中胚叶节阶段，随后自行退变。说明父源和母源性基因对胚胎正常发育具有不同的和必不可少的作用，父源性基因成分对控制滋养细胞增生十分重要，而母源性基因成分则对调节胚胎生长和发育至关重要。完全性和部分性葡萄胎均表现过多的父源性染色体，从而促使滋养细胞过度增生而致发生葡萄胎。

有关葡萄胎染色体核型与恶变关系也有一些报道。Wake 在分析纯合性和杂合性葡萄胎相比有较高的恶变趋势。Lawler 等报道纯合性者均为父系染色体复制，杂合性若为双精子受精起源，其雄性起源的双倍体完全性葡萄胎滋养细胞过度增生较明显，发生滋养细胞肿瘤的危险性较大。

部分性葡萄胎的染色体组成通常是三倍体，其中有一套多余的来自父方的染色体，几乎所有的三倍体部分性葡萄胎都是由一套母源性染色体和两套父源性染色体构成，是由双精入卵引起的。除上述通常所见的三倍体部分性葡萄胎

外，还可有罕见的一种二倍体部分性葡萄胎，一种四倍体部分性葡萄胎，以及另一种亚倍体或超倍体部分性葡萄胎。

Ohama 等对部分性葡萄胎染色体核型和临床病理分析，部分性葡萄胎大部为三倍体，其组织学特点是局部的轻～中度滋养细胞增生伴有基底滋养细胞包涵体。

葡萄胎、侵蚀性葡萄胎和绒癌的染色体变化，反映了癌变的程度，从整倍体到异倍体的变化趋势是侵蚀性葡萄胎的一个值得注意的特征，在绒癌中异倍体是常见的，同时染色的畸变程度随着恶变的增加而增加。侵蚀性葡萄胎的细胞染色体总数为 52，绒癌的非整倍体和四倍体明显增多，同时内复制核型较多。对葡萄胎患者外周血淋巴细胞染色体进行观察，并对其是否为肿瘤属性进行探讨。从染色体角度提示部分性或完全性葡萄胎的肿瘤属性。

滋养细胞肿瘤遗传学的研究已逐步深入。从 20 世纪 50 年代开始研究，80 年代前后越来越多的研究集中到葡萄胎的起源上，主要采用染色体多态性，酶的研究和 DNA 多态分析。多态性研究主要利用 Q 带和 C 带观察方法；酶的研究主要在染色体多合性基础上观察着丝点或接近着丝点区域的荧光标记，可以对远着丝点的位点上基因产物进行分析。确定葡萄胎的来源：DNA 多态性为采用限制性核酸内切酶以识别人体 DNA 最小程度的多态型。以上遗传学研究对葡萄胎的潜在恶性因素，如完全性葡萄胎比部分性者恶变倾向大，杂合子葡萄胎比纯合子葡萄胎更易恶变等予以说明，现对恶性滋养细胞肿瘤的遗传学研究也已发展到细胞水平和分子水平，研究绒癌细胞染色体核型、数目和结构异常。癌基因存在于不同物质中，在细胞增殖和分裂过程中被正常激活，可表现为无控制地增殖状态，现发现 C-myc 癌基因在孕 4～5 周的胎盘显示一个峰值——C-myc 主要表达早期胎盘的滋养细胞，其与滋养细胞增殖关系密切。已发现 C-myc 和 C-ras 两种癌基因在葡萄胎中有表达，C-myc 在葡萄胎和绒癌的两种细胞成分中表达，C-fms 在葡萄胎和绒癌的合体细胞中有表达，C-sis 则在葡萄胎中表达而绒癌则无。上述均证实有关癌基因与滋养细胞肿瘤的增殖、发育、分化有关。

用免疫组化染色方法发现 ras 基因的表达产物野生型 p21，它在早期妊娠细胞滋养细胞和合体滋养细胞中强表达，提示 ras 基因不仅参与早孕绒毛滋养细胞增殖，分化过程，也可能与合体滋养细胞分泌 HCG 和发挥侵袭功能有关，

在滋养细胞增生的完全性葡萄胎中 p21 表达甚强，妊娠滋养细胞肿瘤作为带有父方基因的胚外层滋养细胞起源的肿瘤，它的肿瘤形成机制可能与其他体细胞肿瘤的形成不同，可能存在某种机制使 p21 表达随着肿瘤的恶性程度增加而表达下降。石一复等(1996)对 p53 抑癌基因第 5~8 外显子 PCR 扩增后 DNA 测序也未发现 1 例突变，推测带有父源基因的具有部分胚胎干细胞特征性的滋养细胞具有顽强地抑制基因突变或修复已突变的基因的能力。

研究表明，端粒酶 RNA 基因的表达和端粒酶的激活与许多恶性肿瘤的形成和发展密切相关。浙江医科大学附属妇产科医院近研究发现绒癌 JAR 和 BeWo 细胞株及绒癌组织中端粒酶 RNA 基因呈高水平表达，并检测到其端粒酶的活性，而人早孕绒毛和足月胎盘绒毛组织中呈阴性或低水平表达，再一次证实人端粒酶 RNA 和端粒酶的激活与癌细胞之间存在着特异性关系，其在恶性滋养细胞肿瘤的形成和发展中，端粒酶可能起到关键性作用。

利用基因微矩阵芯片技术，筛选正常妊娠绒毛和葡萄胎绒毛组织差异表达的基因，以期探讨葡萄胎的分子发病和恶性转化机制。通过对正常胎盘绒毛和葡萄胎组织取材，组织提取的 mRNA 表达探针的制备，芯片杂交，采用包含 4096 个基因位点与基因表达芯片，并分别采用 Cy3-dUTP 及 Cy5-dUTP 两种探针混合杂交，结果 2 例葡萄胎组织中均有差异表达的基因有 89 条，占基因总数的 2.2%，均上调者 24 条基因，均下调者 65 条基因，此结果看出大部分基因在孕周接近的正常绒毛和葡萄胎组织中的表达水平基本一致，具有明显差异表达的基因仅占所检基因总数的 2.2%，且表达谱与其他肿瘤明显不同。通过基因分析发现了可能与葡萄胎发病相关的基因群，大部分基因在妊娠滋养细胞疾病中还没有证实。因此需要从核酸和蛋白水平进行验证，全面了解葡萄胎的分子发病机制，最后用于临床疾病的诊断、预防和基因干预治疗。

7. 免疫学说

(1)有关 HLA 问题：对孕妇来说，胎盘是一种不被排斥的异体移植物。胚胎和妊娠滋养细胞肿瘤均有部分来自父方成分，因此，理论上讲在母体内生长，如同异体移植一样，会引起母体的免疫排斥。胚胎之所以不被斥，系绒毛外层有一种缓冲物质，能阻止移植物抗原进入母体，因而不引起母体淋巴细胞反应。已知正常胎盘有人淋巴细胞抗原 (HLA)，即完整胎盘所含有的细胞均可能表现有 HLA 抗原。至于滋养细胞是否表达 HLA 意见尚不一致，不知滋养细胞、绒

毛间质细胞或间质血管中胎儿淋巴细胞中的哪一种成分所含有。少数葡萄胎含抗父系 HLA 抗原的特异性抗体。由于葡萄胎的绒毛缺乏间质血管，故胎儿淋巴细胞引起母体形成抗 HLA 抗体可以排除，但绒毛间质可通过胎盘完整性的破坏，直接与母体接触，仍有可能引起抗体产生，所以还不能得出结论，究竟是葡萄胎滋养细胞抑或间质细胞在母体中致免疫。

现已表明，完全性葡萄胎具有 HLA 抗原，对 HLA 分析也支持细胞遗传学结论，完全性葡萄胎是由单倍体精子受孕所致，而不是由第二次减数分裂畸变的二倍体精子所致，其染色体复制在减数分裂之后。这一机制必将导致 46XX 葡萄胎占优势，因为 YY 精子不能存活，在早期分裂时便死亡。当然其他原因引起的完全性葡萄胎也不能排除。

据报道，有关经治疗的妊娠滋养细胞肿瘤患者及丈夫 HLA 类型的研究，将病人按低危、中危和高危分成 3 组，225 例高加索患者 HLA-A 和 HLA-B 位点的总频率与正常对照人群相比无显著性差异，但是当检测抗原的不相容性时，发现患者与其丈夫的组织相容性有一倾向，即与丈夫 HLA-A 位点一致的患者更可能属于中或高危组中。当绒癌继发于活婴分娩之后时，孩子和肿瘤的基因应为一一致，但与母亲在每一 HLA 位点上的某一等位基因可以不同。这种不同性的数目虽然可以确定，但由于存在某些尚未发现的特异性或仅表面上的同一性，所以其数目有时实际尚难以确定。有 39 例母亲和孩子配对资料表明，有 67% 的后代与其母亲在 A 和 B 位点并不一致，仅 8% 在这两位点上相同。在英国约 2% 的孩子在 A 和 B 两位点与其母亲相同。尽管资料表明大多数绒癌发生于 HLA 不相容胎儿，但有趣的是尚有少量 HLA 相容的病例，类似情况尚可在来自美国的资料中见到。因为大多数发生于足月产后的绒癌被认为是预后的高危因素，所以有母亲和胎儿组织相容性的资料提示，在这些病人中，更多的是 HLA 系统相同的病例。

在需要治疗的葡萄胎病例中，证实葡萄胎的免疫遗传学特性为葡萄胎有免疫原性。首次妊娠即为葡萄胎患者比正常妊娠有更强的免疫原性，前者被致敏者为 41%，而后者仅 20%。在完全性葡萄胎中致敏过程并非因为胎儿淋巴细胞，滋养细胞层和绒毛间质是致敏原。这种滋养层部位抗原的量很少，一般组织化学方法不能测得，但足以作为免疫原刺激母体发生反应。

HLA 基因控制对抗原各特殊部位的免疫反应，所以可将病人分为反应和无反应两组，采用预后评分系统，高危组病人比低危组病人更容易形成抗体，除多次妊娠或输血等可能有机会刺激产生抗体的因素后，仍可在每一患者中观察到已表明高危组病人中 HLA 抗体的存在可能有抗肿瘤作用。

(2) 血型的问题：有关滋养细胞肿瘤患者与配偶血型的报道结果尚不一致。患者与配偶血型不一致者，如 $(A \times O, O \times A)$ ，治疗后死亡率高于相一致者 $(A \times A, O \times O)$ 。B 型或 AB 型患者在一些国家发生率较低，但患者具有这种血型，预后相对较差，而当丈夫为 B 型或 AB 型时其预后较好。来自美国、英国和新加坡的资料表明，在绒癌患者中，A 型偏多，而 O 型较少。来自美国的资料还表明，患者丈夫的血型也为绒癌发生的危险因素，这种作用在足月产后绒癌尤为显著。在一个 A 型和 O 型比例相同的人群中，可假定不同血型的婚配的总和与相同血型婚配的总和应为一，也即 $(A \times O + O \times A) / (A \times A + O \times O) = 1$ 。在伦敦 Charing Cross 医院对 115 例足月产后或非葡萄胎后绒癌的婚配进行调查发现，不同/相同血型婚配的比例为 2.19，提示不同血型的婚配为绒癌的易患因素。来自日本的报道，葡萄胎患者中 Rh 阴性患者发生率低于总体人群。至今尚无血缘性或家族史对葡萄胎发生的影响方面的报道。总之有关血型问题尚需要在世界范围内收集更多资料，有关这方面的回顾性资料也应鼓励他们总结发表。

WHO 推荐对葡萄胎和继发于任何类型的妊娠滋养细胞肿瘤应检查患者与其丈夫的 ABO 血型，可能的话还包括 HLA 类型。如妊娠滋养肿瘤发生于足月产后，这一孩子的血型和 HLA 类型也应检查。如此研究可获得有关 ABO 和 HLA 对妊娠滋养细胞肿瘤发生的预后影响的信息。也可检测葡萄胎和妊娠滋养细胞肿瘤患者血清中 HLA 抗体，以研究患者对 HLA 的免疫反应。

(3) 免疫功能：滋养细胞肿瘤者免疫功能变化研究较少。日本报道，葡萄胎时细胞免疫功能亢进；侵蚀性葡萄胎时无明显变化；绒癌在治疗后有下降，但较其他癌病患者为好，所以提出对绒癌不能只考虑一般细胞免疫功能的激活疗法，还需研究患者的特异免疫功能，采用特异免疫疗法：有关滋养细胞肿瘤 PHA 皮试测定的报告中指出，葡萄胎 PHA 皮试红斑反应直径为 $(8.0 \pm 7.6) \text{mm}$ ，较良性肿瘤平均 $(12.4 \pm 6.8) \text{mm}$ 为小，侵蚀性葡萄胎、绒癌者则明显为小，平均为 $(3.1 \pm 3.2) \text{mm}$ 。PHA 皮肤试验是一种迟发型的超敏反应，它与机体细胞免

疫状态是平衡的，可反映机体内细胞免疫功能的状况。恶性滋养细胞肿瘤治疗前对 PHA 皮肤无反应或反应甚小，而治疗后临床症状消失，转移灶吸收后再复测 PHA 皮试，则皮肤红斑反应直径均可恢复到正常妇女皮试红斑反应直径 10mm 以上，与文献报道一致，PHA 皮试有可能作为滋养细胞肿瘤预测其治疗效果、预后等参考指标。

8. 其他 我国广西对葡萄胎病例进行病例对照调查发现葡萄胎病例中家庭有癌瘤史者发生率较高。江西调查结论为每年 3~5 月份为发生率较其他月份为高，结婚年龄小的发生率高。微量元素铜/锌比值在葡萄胎中增高，完全性葡萄胎血浆中锌含量较部分性葡萄胎为低，侵蚀性葡萄胎与非侵蚀性葡萄胎比较锌含量低，铜/锌比值最高。也有报道硒含量与滋养细胞肿瘤恶性程度呈负相关。有关微量元素与滋养细胞肿瘤发生的关系尚待进一步探讨。

胎盘部位滋养细胞肿瘤是来源于中间型滋养细胞的肿瘤。细胞滋养细胞(旧称朗汉细胞)作为干细胞，经双途径分别分化成合体滋养细胞和中间型滋养细胞。中间型滋养细胞根据解剖部位不同又分为绒毛型、种植型和绒毛膜型 3 种亚型，各种亚型具有不同的形态学和免疫组织化学特征，并可分化为不同类型的肿瘤。

胎盘部位滋养细胞肿瘤来源于种植型细胞，可产生类纤维蛋白，人胎盘泌乳素(HPL)和大量的妊娠相关主要基础蛋白(MBP)。

【发病机制】

1. 正常绒毛和滋养细胞 滋养细胞来自胚胎外的滋养层。滋养层细胞生长迅速，在胚囊表面形成许多毛状突起，称“绒毛”(villi)。

滋养层开始只有一层扁平立方细胞，当形成绒毛时，这层细胞逐渐分化为两层。内层和间质接触，以往称“郎汉斯细胞”，现称“细胞滋养细胞(cytotrophoblast)”。外层和子宫蜕膜接触，旧称“合体细胞”，今称“合体滋养细胞(syncytiotrophoblast)”。

经更进一步了解正常滋养细胞具有某些独特的生物学特点，这些特点更接近于恶性肿瘤而非正常组织。滋养细胞从包绕胚囊的部位离心性侵犯子宫内、肌层及螺旋动脉，建立子宫胎盘循环。滋养细胞因侵犯血管，在整个正常妊娠期广泛播散在血液中，主要到肺，分娩后消失。

被覆于绒毛膜绒毛的滋养细胞称“绒毛滋养细胞”。子宫内其他部位的滋养细胞叫“绒毛外滋养细胞”。绒毛外滋养细胞形成滋养细胞柱，从绒毛锚着的基底处横贯绒毛间隙；浸润包绕胚囊底蜕膜，形成滋养细胞壳，其部分演变成光滑绒毛的上皮层；侵犯胎盘床的螺旋动脉；浸润种植部位下的肌层。

滋养细胞由异源性细胞群组成，形态上有 3 种明确的类型，即：①细胞滋养细胞(CT)；②合体滋养细胞(ST)；③中间型滋养细胞(IT)。

细胞滋养细胞(CT)由均匀、多角形至卵圆形的上皮细胞组成，具单个、圆形核、胞质少、透明或颗粒状，胞界清，核分裂活跃。

合体滋养细胞(ST)由多核的、胞质丰富、双染性或嗜酸性细胞组成，在妊娠的头两星期内含大小不等的空泡，其中有些形成陷窝。合体滋养细胞缺乏核分裂现象，因其是滋养细胞中最分化的类型。

中间型滋养细胞(IT)大多由单个核细胞组成，比细胞滋养细胞大，但也可见多核细胞型、中间型滋养细胞呈圆形或多角形，在绒毛外可呈梭形，胞质清、丰富，双染性或嗜酸性，核呈圆形和叶状、卵圆形，染色质分布不规则，核分裂少见。中间型滋养细胞与细胞滋养细胞，合体滋养细胞具有某些共同特点，但在光镜、超微结构、生物化学及功能的特点与细胞滋养细胞、合体滋养细胞显然不同。

绒毛滋养层主要是细胞滋养细胞和合体滋养细胞。中间型滋养细胞是覆盖了上述两种细胞的形态和功能特征的独立的滋养细胞类型，其是绒毛外滋养层的主要组成。

三种滋养细胞具有不同的光镜、超微结构和免疫组化特征(表 3)。

表3 CT、ST、IT光镜、电镜与免疫组化的比较

	CT	ST	IT
光镜			
形态	一般的卵圆至多角形	大的,多种形态	多种形态,圆形,多角形,梭形
核	单核	多核	一般为单核,偶见多核
胞浆	稀疏透明胞浆	致密,嗜伊红胞浆	丰富嗜双色胞浆
分裂相	存在	无	存在
超微结构			
桥粒	数量少	存在	数量较少
中间丝	无	粗张力纤维束	位于核周
核轮廓	平滑	不规则	中等
细胞表面的微绒毛	无	丰富	较少
免疫组化			
HCG	—	+++	+/-
HPL	—	+++	+++

在绒毛形成时,游离在胚囊中另有一种细胞,称“胚外中胚层”,也迅速发展,进入绒毛,构成绒毛的中轴或间质,由此而产生绒毛内血管等组织。

将绒毛切片做病理检查,可见绒毛的外层合体滋养细胞间界限不清,含有多个细胞核,核染色体粗而深,胞质嗜酸性较强,呈粉紫色毛玻璃状。内层细胞滋养细胞核呈圆形或椭圆形,染色质细、细胞界限清楚胞质浓而透明、嗜碱性弱。在绒毛中轴间质中有梭形或星形细胞散在于一些黏性物质(称 Wharton 胶质)中,同时也可见到一些细胞颗粒状,胞核空泡状的圆形细胞,称“霍夫勃(Hofbour)细胞”,这是一种吞噬细胞,其功能尚不清楚,可能和免疫或内分泌有关。在绒毛间质中也可见细小血管,管腔内可见胎儿血液中有核红细胞,在绒毛与绒毛之间,可见成团的滋养细胞,称“滋养细胞团”。

合体滋养细胞功能,主要有三:①是从母体吸收养料,并向母体排出废物;②是将吸收物质经过选择、降解或合成,以符合胚胎的需要;③能制造各种糖蛋白激素和性激素,细胞滋养细胞则无此等功能。一般认为它是产生合体

滋养细胞的干细胞，是细胞滋养细胞多次分裂，但子细胞不相分开形成合体滋养细胞。细胞滋养细胞内常可见核分裂是其证明。

过去认为只有细胞滋养细胞具有潜在恶性，现在了解合体滋养细胞侵蚀力也很强，在孕卵进入蜕膜时，常可见合体滋养细胞排在最前列，胞体变成狭长，挤入内膜细胞之间，并可出现吞噬其他细胞或组织碎片现象。

2. 妊娠滋养细胞疾病组织学分型 WHO 关于妊娠滋养细胞疾病科学组和国际妇产科病理学家学会联合修订了分类表(括号内的术语为以前的名称，现已弃用)：

葡萄胎(水泡状胎块)：完全性葡萄胎；部分性葡萄胎(过渡性葡萄胎)

侵蚀性葡萄胎(破坏性绒毛膜腺瘤)

绒毛膜癌(绒毛膜上皮癌)

胎盘部位滋养细胞肿瘤(滋养叶假瘤)

上皮样滋养细胞肿瘤

混合型滋养细胞病变

胎盘部位过度反应(exaggerated placental site)

胎盘部位结节及斑块(placental site nodule and plaque)

未分类的滋养细胞病变

(1) 葡萄胎病理：葡萄胎是一种良性的绒毛病变，局限于子宫，其特征是绒毛发生水肿变化，每一分支绒毛变成一个小水泡，其间有绒毛干相连，累累成串，形如未成熟葡萄，因而得名，也有称为水泡状胎块。水泡大小不一，小的如米粒，大的直径 1~2cm。

葡萄胎可分为完全性葡萄胎与部分性葡萄胎两种。完全性葡萄胎为全部胎盘绒毛变性，肿胀呈葡萄样无正常绒毛，无胚胎及脐带、羊膜等胎儿附属物；部分性葡萄胎为胎盘的部分绒毛变性，肿胀呈葡萄样，直径一般不超过 5mm，偶达 20mm，有时妊娠可持续到中期，有部分正常绒毛可见，可伴有胚胎或胎儿、脐带和(或)羊膜。

葡萄胎的镜下特点为：绒毛间质水肿而肿大；间质血管稀少或消失；滋养细胞有不同程度的增生，增生的滋养细胞为所有 3 型滋养细胞(细胞滋养细胞、合体滋养细胞、中间型滋养细胞)，以不同的比例组成，滋养细胞的非典型表现为核的增大、多形性和染色质过深。

参照滋养细胞增生及分化程度，将葡萄胎分为 3 级：

①滋养细胞轻度增生(包括无增生)：多数绒毛被覆薄层滋养细胞，常为两层，有退化时只剩合体细胞一层，细胞滋养细胞消失或残留少量。绒毛间可见少许滋养细胞团，无分化不良或轻度分化不良，核稍增大，染色质稍深。

②滋养细胞中度增生绒毛间隙小片滋养细胞团外，个别地区可见较大片增生的滋养细胞团(超过 20 层)，伴轻度或中度分化不良，核更大，染色质更深，核异型性明显，可见核分裂。

③滋养细胞高度增生，增生的滋养细胞面积常超过整个绒毛面积，细胞呈轻～高度分化不良，出现畸形核或瘤巨细胞，核仁明显，核分裂比较易找到。

在病理组织学上，完全性和部分性葡萄胎两者的最重要是部分性葡萄胎绒毛有功能性循环，主要证据是绒毛内有红细胞存在，其中有核红细胞的比例与正常相同，两者的区分(表 4)。

表4 完全性和部分性葡萄胎的区别

	完全性葡萄胎	部分性葡萄胎
核型	通常为二倍体	多数为三倍体
胚胎/胎儿	没有	有(直接或间接证据)
绒毛外形	圆	扇形
间质	成熟迟缓,霍夫勃细胞少,形成中央池过程中有零乱分布的核碎裂	成熟较迟,无核碎裂
水泡变性(水肿至中央池形成)	明显,在葡萄胎发展的早期,累及全部绒毛	不太明显,有不定数目的绒毛持续不成熟
绒毛血管	毛细血管在原位形成,无血液,中央池形成时血管消失	毛细血管持续存在,有功能,有多量原始红细胞生成
滋养细胞	显著增生,分布杂乱	不成对,灶性,轻至中度增生,主要是合体细胞增生
发展为持续性GTD的危险	较高	较低
发展为绒癌的危險	非偶然	可能存在

有关葡萄胎患者细胞滋养细胞和合体滋养细胞增生程度,两种细胞比例与恶变关系,水泡大小与恶变关系等北京协和医院进行专门研究,经病理切片和随诊结果尚难看出细胞增生和分化程度和恶变间有关系,两种细胞比例与恶变也无明显关系;葡萄胎小泡者可能系绒毛水肿变性正在开始,滋养细胞增生旺盛,易侵入子宫壁血窦,故恶变机会较高。

葡萄胎的另一病理变化为卵巢黄素化囊肿,此为大量绒毛膜促性腺激素(HCG)的长期刺激,使卵巢内颗粒细胞和卵泡膜细胞发生黄素化反应而成。卵巢黄素化囊肿常呈双侧性,囊肿小的仅在显微镜下可见,大的则有几头大或更大,外观光滑,多房性,囊壁薄。在葡萄胎排出后可逐步萎缩(有时暂增大),

一般须经 2~3 个月逐步恢复正常，但也有存在长达半年或更长时间者。黄素化囊肿的囊液常呈淡黄色，储有大量 HCG，使葡萄胎排出后血或尿内 HCG 常不立即转阴。囊肿也易发生扭转破裂，刺激腹膜产生症状和腹水。

葡萄胎排出后立即切除子宫，在病理切片常可见蜕膜和浅肌层有散在的合体细胞，并混有不同量的炎性细胞，这种情况在正常分娩和流产后切除子宫切片中也可见到，一般认为这不是恶性表现，是胎盘部位的反应，称“合体细胞子宫内膜炎 (syncytial endometritis)”。但必须多做切片，确切无滋养细胞侵蚀深层肌肉，才可明确诊断，也应和胎盘部位滋养细胞肿瘤相区别。

部分性葡萄胎与完全性葡萄胎不同，其水性肿胀是局灶的；池的形成也较不明显，且更局限性。绒毛膜绒毛常有扇形轮廓，不同于完全性葡萄胎的圆形、肿大的形态。部分性葡萄胎的绒毛间质常发生纤维化，有别于完全性葡萄胎的间质水肿及池的形成。部分性葡萄胎中绒毛的毛细血管内常含有有核红细胞，被覆绒毛的滋养细胞常仅有灶性轻度增生，细胞类型是由细胞滋养细胞和合体滋养细胞组成，中间型滋养细胞偶可见到。部分性葡萄胎常有三倍体核型，典型者为 69, XXY，偶见 69, XXX，最少见为 69, XYY。一个正常卵子与两个减数分裂的精子受精，常出现胎儿及胎膜，但需仔细检查才能发现，因一般胎儿很早死亡(在月经第 8~9 周)。部分性葡萄胎若延至妊娠中期，可合并胎盘肥厚、面积大、羊水过多，胎儿畸形等。

部分性葡萄胎发展为持续滋养细胞疾病的危险性比完全性葡萄胎减少。

(2) 侵蚀性葡萄胎(恶性葡萄胎)病理：侵蚀性葡萄胎是葡萄胎性绒毛出现在子宫肌层或其血管内的水泡状胎块。绒毛通常肿大，但不如宫腔内的完全性葡萄胎那么大，滋养细胞增生的程度不定，由于采取药物保守性治疗，常得不到子宫标本，故看不到对肌层或血管的侵袭，但在子宫外部位发现的病灶中的胎块性绒毛，也是胎块具侵袭性的证据。在子宫外部位，侵袭常表现为胎块性绒毛出现于血管内，而不是侵袭邻近组织。不能根据刮宫检查来作侵蚀性葡萄胎的诊断，即使偶尔刮出肌层碎片，其内含有侵蚀性胎块的绒毛，也不能显示其深肌层浸润。

侵蚀性葡萄胎的病理特点是葡萄胎组织侵入子宫肌层或其他组织，侵入程度自数毫米至可深达浆膜面。如侵蚀部分深达浆膜面，则可见子宫表面有紫蓝色结节，切面可见子宫肌层内有缺损，或含有不等量的葡萄样组织及凝血块。

水泡样组织、出血、凝血块和坏死组织多少不定。显微镜下可见绒毛结构或阴影，滋养细胞有不同程度的增生。

侵蚀性葡萄胎也易引起肺或阴道转移，偶见脑转移、肝脾等其他脏器的转移，转移灶病理所见与子宫原发灶病变基本相似，也可见水泡样组织、出血坏死等或镜下可见绒毛结构或阴影。

也有部分病例原发灶为侵蚀性葡萄胎，而转移灶已符合绒毛病理所见者，或原发灶为绒癌而转移灶仍为侵蚀性葡萄胎病理所见者，只要任何部位的病灶中仍见到绒毛，则仍应诊断为侵蚀性葡萄胎。

(3)绒毛膜癌：为浸润性肿瘤，由两型滋养细胞组成，缺乏绒毛结构。绒癌可发生于任何形式的妊娠和妊娠之后，其特点是细胞团块侵袭邻近组织，并侵入血管腔通常肿瘤呈扩张性、离心性生长，常伴有广泛的出血及坏死。活的肿瘤细胞只存在于肌层的界面处，形成环绕中央出血和坏死的一个薄层。血管浸润明显，因绒癌无内在的间质性血管。典型的生长方式是重演了绒毛前的滋养细胞形成，但也可出现其他生长方式。不同类型的滋养细胞类型能以不同比例出现，但大多病例中，有明确的细胞滋养细胞及合体滋养细胞，或是以中间型滋养细胞及合体滋养细胞这两种细胞类型结合的形式出现在肿瘤区域。

刮宫标本中出现无绒毛的滋养细胞，特别是小标本，可能很难诊断。应强调的重点，是绒癌出血及坏死的倾向可使其诊断特点不清楚，另一方面早期妊娠的滋养细胞异常，以致易疑为绒癌。在刮宫标本要诊断绒癌，只适用于胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)。

绒癌为滋养细胞高度增生并大片侵犯子宫肌层和血管，伴有明显和广泛的出血坏死，常伴有远处转移。妊娠性绒癌病变始发于子宫，子宫呈不规则增大、柔软，表面可见蓝紫色结节样突起。剖视子宫及病灶，见局部呈暗红色，伴有出血、坏死及感染，组织软而脆。术前若经多个疗程化疗者，可见子宫病变局限，病灶与周围间界限较清，切面呈退化的棕黄色或黄白色。显微镜下见有增生和分化不良的滋养细胞，排列成片状，侵入子宫组织。瘤组织排列紊乱，无绒毛结构，增生的滋养细胞较正常绒毛滋养细胞增大2~3倍，并具有明显核仁。绒癌组织在侵入血管或正常组织时，其最前列是排成团的合体细胞，变成狭长形伸入组织或细胞间隙，并引起出血和坏死。在细胞团之后为细胞滋养细胞。不同的绒癌病例，两种细胞的组织比例各异。

绒癌组织学的研究也渐增多，对了解肿瘤的发生、发展、免疫等也均有所裨益。

绒癌病例各器官转移发生率高，转移方式主要有 3 种：①局部静脉栓塞性转移，栓子经子宫静脉、阴道静脉或其他盆腔静脉逆行栓塞而转移；②血行远处转移；③淋巴转移，但较少见。现今多方报道，恶性滋养细胞肿瘤可随血运转移人体各器官、各部位。除头发和指甲绒癌合并妊娠尚可转移至胎儿。

(4) 胎盘部位滋养细胞肿瘤：

①大体形态：胎盘部位滋养细胞肿瘤呈多样性。它以肌壁内界限不清的包块或界限清楚的结节，突入或不突入子宫内腔为主。病灶呈棕黄色或黄色伴局灶性坏死，但通常缺乏明显的出血，宫腔内肿瘤呈息肉状、结节状，或弥漫浸润宫壁使子宫壁增厚而宫腔内无肿块。大体变化多数病例经过刮宫，所以切除的子宫肉眼不易看到尚有肿瘤残存。但在许多标本均可见到实体肿块，可见宫腔呈息肉状，有时可充满整个子宫腔，也可植入子宫肌层，甚至穿破子宫壁，在子宫肌层内也可局限浸润生长，也可弥漫性浸润。前者子宫可局限性增大，子宫呈不规则形，后者子宫均匀性增大。切面可见白色或黄色组织，质软，有小出血灶，但未见绒癌样弥漫性出血灶。

②镜检：肿瘤主要由中间型滋养细胞(intermediate cell)所组成。故肿瘤细胞形态较复杂，呈圆形，多角形或梭形，胞质丰富，呈异染性。前两者似蜕膜细胞，但胞质较嗜碱；后者有时与平滑肌细胞难鉴别，但胞质嗜伊红较轻。偶可见胞质内含有大空泡。极大多数瘤细胞为单核，少数可见多核，核的大小、形状及染色可有变异。有些核小而圆，呈苍白色，核仁明显；另一些大而扭曲，可深染。核分裂象少见。在细胞丰富的部位，连续 50 个高倍视野的核分裂象计数，其范围为 1~5/10 个高倍视野，平均为 2/10 个高倍视野。异型核分裂象极少找到。瘤细胞可单个分散或小群呈索状或小片状向单个肌纤维或肌纤维束之间作指间状浸润或弥漫性增生。平滑肌纤维大多完整，有些可轻度变性，可见小灶性出血，未见广泛性出血及大片凝固性坏死。无论刮宫标本或全子宫标本中，在内膜及肌层内均可见到肿瘤细胞的侵犯，特别是对肌层的特征性浸润。浸润肌层浅的仅约 0.5cm，深的可累及全肌层直达浆膜。散在的瘤细胞浸润可出现于距离主要病灶较远的部位。

也可有不同程度的血管侵犯，常累及小到中等的动、静脉，肿瘤细胞浸润血管内皮细胞是最常见的特征，可见丰富的嗜酸性细胞外纤维样物。侵犯细胞可以单个侵入或穿越血管壁，在血管腔内出现单个散在的或呈团块状的侵犯细胞。侵犯细胞不仅可以顶起血管内皮细胞，而且可以取代内皮细胞，有时甚至部分或整个血管壁被侵犯细胞或红染纤维样物质所取代。

子宫内膜呈蜕膜样反应，少数可见 Arias-stella 现象。未见到滋养细胞绒毛结构或其退变阴影。卵巢可见有黄素化囊肿。

③胎盘部位滋养细胞肿瘤的特点如下：

A. 单一形态中间型滋养细胞增生，形成肿瘤，呈息肉状凸向宫腔，在肌束间浸润，或至浆膜及宫旁组织。

B. 肿瘤细胞形态多样呈多角性、圆形或梭形，胞质嗜酸性，瘤细胞浸润血管型多见。

C. 生物学行为可有良性、潜在恶性、恶性。核分裂少者多为良性，核分裂 $\geq 5/HPF$ 多为恶性， $1\sim 4/HPF$ 为潜在恶性。

④超微结构：胎盘部位滋养细胞肿瘤由类滋养细胞和类纤维细胞组成，前者细胞直径 $20\sim 30\mu m$ ，细胞大，胞核明显，细胞周围有一层非细胞结构物质围绕，细胞凹凸不平，有时表面有微绒毛突起，以中间型滋养细胞为主多数有中间微丝包绕的单个圆形核，核仁网状，胞质内含众多游离核糖体、糖原和类脂滴、成排粗面内质网伴扩张的囊泡；其内常储有絮状物质，发育良好的高尔基体及层嵴状线粒体。

细胞核内含有大量常染色体，有时核仁明显。核周围有许多微丝团块，或微丝集成束，似弹力纤维。细胞浆内可见粗面内质网、线粒体、核糖体。空泡、类脂小滴等细胞器，其中粗面内质网最为显著，而高尔基体发育不良。一般单核细胞内微丝较多，而多核细胞内细胞器较丰富。胞质内还可见桥粒，以相邻的单核、多核细胞较丰富。

⑤免疫组化：胎盘部位滋养细胞肿瘤免疫组织化学试验，证实瘤细胞内含有 HCG，HPL，典型病例 HCG 和 HPL 阳性更明显，提示 HPL 是胎盘部位滋养细胞肿瘤更敏感的肿瘤标志，对诊断及鉴别肿瘤发展均有意义。细胞形态与强 HPL 和弱 HCG 免疫反应的形态有力支持 PSTT 是间叶滋养细胞肿瘤。

浙江医科大学附属妇产科医院曾对该肿瘤及分别采用 SP 和 ABC 法, 进行上皮膜抗原(EMA)、角蛋白(keratin)、妊娠特异性球蛋白(SP_I)、胎盘碱性磷酸酶(PLAP)、人胎盘催乳素(HPL)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、催乳素(PRL)肌动蛋白(actin)和波形蛋白(vimentin)等 9 种抗体标记。染色阳性部位有异, EMA 为细胞膜阳性, Ker、SP_I、PLAP、HPL、HCG、PRL 为细胞浆阳性。EMA、Ker、HPL 均阳性, Act、Vim 均阴性。SP_I、PLAP、HCG、PRL 阳性和阴性各半, 上述免疫组化染色是一种简单易行的诊断胎盘部位滋养细胞肿瘤的手段, 可协助临床和光镜组织学特征而诊断本病, 其主要特征改变是 HPL 的表达强于 HCG、EMA、Ker, 同时无 Vim、Act 表达。从免疫组织化学研究提示本病是一种来源于滋养细胞肿瘤, 但不同于绒毛膜癌和侵蚀性葡萄胎, 在监测本病的病情中血清 HPL 比 HCG 更敏感。

⑥细胞增殖动力学研究: 从细胞增殖力角度探讨其与胎盘部位滋养细胞肿瘤病理临床特征的关系, 是从另一侧面探讨 PSTT 的本质。主要内容是在连续 50 个高倍视野下作核分裂计数, 细胞核仁组成区嗜银蛋白(AgNORs)染色和流式细胞计数 DNA 分析并与葡萄胎和绒癌对比。结果表明胎盘部位滋养细胞肿瘤的核分裂数为 1.3/10HPF, 而葡萄胎和绒癌分别为 0.8/10HPF 和 2.2/10HPF。PSTT 的 AgNORs 数为 (2.70 ± 0.055) 个/细胞, 而葡萄胎和绒癌分别为 (1.96 ± 0.38) 个/细胞和 (4.50 ± 0.73) 个/细胞。胎盘部位滋养细胞肿瘤的 DNA 指数(DI)为 1.10, 为近二倍体, 增殖指数(PI)26.6%, 以上均说明: 胎盘部位滋养细胞肿瘤有较低的细胞增殖力, 其良性临床进程和非恶性病理特征可能与胎盘部位滋养细胞肿瘤二倍体 DNA 及低细胞增殖力有关, 也能解释 PSTT 与绒癌相比大多呈良性经过, 预后较好, 病理上虽有肌层浸润等类似恶性表现, 但缺乏出血坏死和血管破坏。

光镜、免疫化学方法和超微结构研究表明, PSTT 细胞与正常胎盘的细胞相似, 浸润细胞与正常胎盘的滋养细胞在结构上, 特别是与早期胎盘的初级绒毛滋养细胞相类似, 支持了病变起源于滋养细胞的观点。

3. 滋养细胞肿瘤的超微结构 20 世纪 60 年代后国外开展对滋养细胞肿瘤超微结构的研究, 但在为数不多的报道中对超微结构的描述并不一致, 其原因可能为滋养细胞本身形态的变异, 取材部位不同或观察者的误差, 但是大部分

研究者均认为葡萄胎、绒癌和正常早期绒毛的滋养细胞在超微结构上是相似的。

(1)细胞滋养(肿瘤)细胞：每个细胞均有清楚的质膜，在基底层的一面呈波浪状，在合体细胞层的一面有短而少的细胞突起及桥粒存在。葡萄胎时基底层厚度一致，不超过 100nm；侵蚀性葡萄胎或绒癌时成片增生的细胞滋养细胞之间无基底层，内质网稀少，高尔基复合体不很发达，细胞核比正常大，核质均匀；在侵蚀性葡萄胎或绒癌时，核的形状不规则且密度不均出现核分裂。

(2)过渡型(中间型)滋养(肿瘤)细胞：葡萄胎和绒癌中增生的滋养细胞大部分是这种过渡型细胞。电镜下细胞大小、形态、电子密度和细胞器的构成都介于两种滋养细胞之间，质膜和桥粒依然存在，但细胞器丰富，内质网常平行排列，高尔基复合体发育良好，线粒体较大。

(3)合体滋养(肿瘤)细胞：当中间型细胞逐渐过渡为典型的合体细胞时，细胞的核和质比例逐渐减少，细胞表面具有特征性的微绒毛。合体细胞无桥粒，但富含大量圆或卵圆形扩张的内质网，较不成熟的细胞中，内质网呈平行管状排列，或密集成层板状。较成熟细胞中内质网呈囊状。线粒体数目增多，在侵蚀性葡萄胎和绒癌时，线粒体有水肿，嗜碱颗粒丰富，常聚集在高尔基复合体和线粒体周围。绒癌时合体细胞核呈不规则的锯齿状或分叶状，核仁密度不一。

(4)萎缩和退化的滋养细胞：退化地区合体细胞层变薄，微绒毛变纯或消失，线粒体的基质先退化，其后线粒体脊退化。内质网更扩张，最后变成碎片并消失。分泌颗粒和顶浆分泌小滴变得不明显，胞质中可见吞噬的红细胞和其他细胞碎屑。

(5)未分化的滋养细胞：其特点是胞质的均一性，缺少分化良好的粗面内质网和高尔基复合体，线粒体稀少，呈椭圆形，核呈卵圆形、透明而较大，总体接近细胞滋养细胞。

超微结构的观察和研究，有助于滋养细胞疾病生物化学特点，免疫学行为，肿瘤发生和发展的研究，证实了光镜下的某些推测，纠正了先前的一些错误，其可总结为：

①合体细胞来源于细胞滋养细胞的推测由电镜得到证实。

②证明 HCG 主要由合体滋养细胞分泌，因其含有大量粗面内质网和高尔基复合体，与分泌功能和合成外源性蛋白质密切相关，HCG 的两个亚单位都是在粗面内质网上合成的。

③免疫学特点：存在于滋养细胞和母体蜕膜之间的纤维素样物质可能形成一种屏障，使胎盘组织免被母体排除而幸存下来的推测在电镜下得到证实，揭示了滋养细胞的一些免疫学特点。

④根据超微结构的不同，如组织成分、细胞结构和吞噬活动来区分葡萄胎和恶性滋养细胞肿瘤。

⑤滋养细胞肿瘤发病原因的研究。

4. 滋养细胞肿瘤其他病理学研究 滋养细胞肿瘤其他病理学研究也涉及许多领域，包括基础和临床应用范畴，其对探索滋养细胞肿瘤的发生、发展以及结合临床诊断和治疗方面均有所裨益。

(1)滋养细胞肿瘤的子宫血管构筑研究：滋养细胞肿瘤起源于胎盘绒毛的滋养细胞，该肿瘤具有不同于人类其他实体肿瘤的一般特性，它本身并无固有的血管，而是靠侵袭并破坏邻近血管获取了营养。为此，国内外学者对其进行了有关血管的基础与临床研究，然而，迄今对滋养细胞肿瘤子宫血管方面的研究，仅限于影像学(血管造影、彩色多普勒血管阻力指数、脉冲指数等)进行间接观察，但均有一定的局限性，不能直接、准确和全面地显示整个子宫立体的血管构筑，更无法对微小血管进行深入观察。万小云等(1993)采用血管铸型法，结合扫描电镜观察子宫血管铸型和深入研究包括微小血管在内的复杂的立体构筑。妊娠滋养细胞肿瘤者子宫血管构筑与正常子宫相比，发生了变化，主要为：

①血管层次消失，走向紊乱，妊娠滋养细胞肿瘤子宫壁血管外纵、中横和内纵 3 个层次消失，病灶周围血管常以病灶部位为中心，呈辐射状排列。

②血管数目、形态改变，小血管数目增多、分支多而杂乱。扫描电镜下见小动脉不经激动脉直接发出毛细血管前微动脉，后者起始部可见环形缩窄，在部分微小动脉铸型表面尚可见球形隆起。子宫壁静脉管径增粗，存在多种形态的静脉扩张和膨大如球形，静脉间吻合非常丰富。

③子宫壁动-静脉吻合存在，数目不多，但耐药者子宫壁病灶部位存在丰富的动-静脉吻合。化疗 1、2 个疗程者子宫血管构筑变化与未化疗者一致。

(2)核仁组成区嗜银蛋白检测：近年来，对肿瘤细胞核仁区嗜银蛋白(AgNORs)的研究日见增多，有关滋养细胞疾病(肿瘤)细胞中 Ag-NOR 的分布情况，形态学改变以及化疗对 AgNOR 的影响，探索 AgNORs 测定在滋养细胞疾病(肿瘤)的诊断及预后判断方面也有报道。葡萄胎滋养细胞核中 AgNOR 颗粒数及每个细胞核中 AgNOR 平均数较侵蚀性葡萄胎及绒癌明显为低，而以绒癌为最高；AgNORs 与两种滋养细胞的比例无关，与滋养细胞的增生程度呈正相关，Ag-NOR 计数高者其恶变率也高，化疗后 AgNOR 也明显降低。因为核仁组成区(NORs)位于某些染色体的特殊部位，NORs 数目和结构改变的主要原因是转录活性增强，携带 NORs 染色体的多倍体，以及与肿瘤细胞的相关分化有关。滋养细胞肿瘤是以滋养细胞不同程度增生为主要特征，不仅细胞增生活跃，而且染色体畸变率增高，所以 AgNORs 可以反映其在病理和遗传方面的改变。

(3)妊娠滋养细胞组织中白细胞介素-6 的检测：白细胞介素-6(IL-6)与肿瘤的发生、发展，以及在肿瘤免疫中起作用，体外实验表明 IL-6 对肿瘤有双重作用，对某些肿瘤有促进其增殖、生长作用，而对另一些肿瘤细胞则具有明显的抑制生长作用，IL-6 还与肿瘤的浸润和转移，细胞程序死亡，对化疗药物的反应有关。采用免疫组织化学方法(SP 法)研究发现早孕、葡萄胎、侵葡和绒癌中滋养细胞均可分泌产生 IL-6，IL-6 阳性反应颗粒定位于滋养细胞浆，但胞核和胞膜不着色，且大多位于合体滋养细胞，少数细胞滋养细胞中亦见阳性反应。间质细胞不着色。

早孕绒毛滋养层细胞及葡萄胎组织中，IL-6 均呈中、强阳性，分别为 92.8%和 91.6%，而侵蚀性葡萄胎组织中无强阳性表达，中等强度阳性为 23%，余均为弱阳性和阴性，绒癌中无强阳性表达，中等程度阳性为 17%，其余也为弱阳性和阴性，所以侵葡和绒癌组织中 IL-6 均显著低于葡萄胎。恶性滋养细胞肿瘤中 IL-6 表达明显减弱，提示 IL-6 在妊娠滋养细胞肿瘤的发生过程中起一定作用，IL-6 可能与一些细胞因子共同以自分泌方式抑制恶性滋养细胞的生长和增殖，化疗后组织中产生 IL-6 明显减少，可能系化疗对恶性滋养细胞杀伤而影响其 IL-6 的分泌。

(4)绒癌细胞凋亡的研究：对绒癌细胞凋亡进行研究，采用紫杉醇(300nmol/L)处理 JAR 绒癌细胞，DNA 琼脂凝胶电泳出现典型的梯状条带，说明细胞内 DNA 被激活的核酸内切酶在核小体间断裂为 180~200bp 整倍数的 DNA 片

段,应用 Feulgen 核酸染色及透射电镜观察、在光镜下见 JAR 绒癌细胞体积变小、变圆,核染色由均一状态固缩成高度凝集的点状结构。电镜下细胞胞质密度增高,核染色质浓集,紧靠核膜,核膜内陷,并出现外被完整包膜的凋亡个体、以上说明某些抗癌药物,如紫杉醇对 JAR 细胞杀伤是一种诱导凋亡过程。

5. 滋养细胞肿瘤其他免疫组化的研究 通过免疫组织化学检查,可检测妊娠滋养细胞肿瘤 nm23H₁,增殖细胞核抗原(PCNA)、P 糖蛋白(P-gp)、谷胱甘肽 S 转移酶(GST- π)、野生型和突变型 p21 蛋白的存在,对滋养细胞肿瘤基础研究、临床分期、化疗方案选择、预后及耐药问题等均有参考意义。

nm23H₁ 在葡萄胎的绒毛结构中阳性细胞分布均匀,细胞滋养细胞和合体滋养细胞均可呈阳性,侵蚀性葡萄胎绒毛结构中阳性细胞分布如较均匀,绒癌细胞团中,阳性细胞较少。

PCNA 阳性表现为细胞核显色,在绒毛结构中的 PC-NA 阳性细胞以靠近绒毛间质的细胞滋养细胞为主,妊娠滋养细胞肿瘤 PCNA 阳性细胞百分率较正常绒毛为高($P<0.05$)。

P-gp 在妊娠滋养细胞肿瘤中表达较弱,耐药病例 P-gp 高表达,正常早孕绒毛,葡萄胎,侵蚀性葡萄胎和绒癌的 P-gp 表达逐渐降低,P-gp 表达与滋养细胞分化以及恶性程度有关,P-gp 的检测有助明确妊娠滋养细胞肿瘤的病理诊断。

化疗后可诱导妊娠滋养细胞肿瘤中 GST- π 表达增强,耐药病例 GST- π 的染色强度高于化疗敏感病例,提示 GST- π 为介导妊娠滋养细胞肿瘤化疗获得耐药的重要机制之一。

妊娠滋养细胞疾病中野生型 p21 存在着不同程度的表达,在早孕绒毛和完全性葡萄胎中表达最强,侵蚀性葡萄胎中呈中等程度表达,绒癌中表达较弱,并有显著性差异($P<0.001$),突变型 p21 在妊娠滋养细胞肿瘤中未见表达。

金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)对肿瘤的发生与转移起重要作用,因为滋养细胞肿瘤有很强的亲血管性,葡萄胎转变为侵蚀性葡萄胎,进一步可转变为绒癌的一系列过程中,均必须多次溶解血管内皮基底膜,MMP 能降解基底膜底IV型胶原,促进恶变及转移的发生。正常情况下 MMP 以酶原的形式与 TIMP 结合,TIMP 活性受抑制,故 MMP 过度表达可作为预测葡萄胎恶变及早期诊断的重要指标之一。

端粒酶在滋养细胞疾病中的国内首先由浙江大学医学院郑伟和石一复研究(1994)，在妊娠滋养细胞增殖及生长过程中，具有不同程度的端粒酶活性的表达，端粒酶的活性与滋养细胞增殖的活性密切相关，在滋养细胞肿瘤的发生、发展过程中起重要作用，端粒酶活性检测对判断恶性滋养细胞是一项有用的诊断指标。

此外，黑色素瘤细胞黏附因子(Me1-CAM)可在各种滋养细胞及组织中表达；合体滋养细胞内存在抑制素；葡萄胎中调节蛋白酶 Cathepsin D 的雌激素呈强表达；癌基因和抑癌基因的表达在调节细胞生长方面，DNA 测序研究也均有相应报道，上述也均与病理学研究有关。

【临床表现】

1. 葡萄胎 是一种良性的滋养细胞肿瘤，故又称“良性葡萄胎(benignmole)”。如前所述，葡萄胎有完全性和部分性两种；临床所见以完全性葡萄胎为多，部分性较少见。过去认为，部分性葡萄胎继续发展即成为完全性葡萄胎，两者是发展程度上的差异。近代细胞染色体研究证实，两者是不同性质的疾病。

(1)临床症状：良性葡萄胎的症状常和妊娠相似，有闭经和妊娠反应。但妊娠反应常比正常妊娠早而明显，闭经6~8周即开始出现不规则阴道流血，最初出血量少，呈暗红色，时出时止，逐渐增多，连绵不断，因而病人常出现不同程度的贫血。当葡萄胎要自行排出时(常在妊娠4个月左右)，可发生大出血，处理不及时，可导致病人休克，甚至死亡。在排出血液中，有时可见杂有透明的葡萄样物，如有发现则对诊断帮助很大。

在约10%病人中，除妊娠剧吐外，还可出现蛋白尿、水肿、高血压等妊娠期高血压疾病，甚至可出现子痫症状，发生抽搐和昏迷。也有发生心功衰竭。因正常妊娠很少在妊娠20周前出现妊娠期高血压疾病，如有发生应即怀疑为葡萄胎。有时病人也可有心慌气短。过去认为是合并心脏病，近年来知道是由于HCG增加导致甲状腺功能亢进。在葡萄胎中腹痛并不常见，即使有也属急性腹痛，主要发生于初孕妇女子宫异常增大者。但葡萄胎将排出时，可因子宫收缩而有阵发性腹痛，此时常伴有出血增多现象。不在排出时有急性腹痛，应考虑并发症发生。葡萄胎病人肺无明显转移，但有咯血，葡萄胎排出后咯血立即消失。过去认为无重要意义，但长期随访结果具有咯血史者，将来恶变机会增加

很多，应予重视。由于长期阴道流血，子宫内常有轻度感染，因而病人可出现低热和白细胞升高。

部分性葡萄胎的临床症状和早期流产相似。

(2)临床体征：在妇科检查时，葡萄胎子宫常比相应月份子宫为大(约占50%)。但葡萄胎在早期时，往往增大不明显。为此，不能单纯以子宫是否异常增大作为诊断葡萄胎的依据。如有异常增大，有助于葡萄胎的诊断。反之，不能除外葡萄胎的可能。除子宫增大，检查时还可发现子宫比正常妊娠子宫下段宽而软，易因激惹而收缩。同时子宫即使已有4~5个月妊娠大小，仍不能听到胎心、胎动或摸到胎肢。近来，由于A、B超声设备的更新技术人员检查经验的积累，病人就诊时间提前等因素，使确诊葡萄胎的时间大大提前，大多数患者于妊娠早期(8~10周)就能明确诊断。

在子宫一侧或两侧常可摸卵巢黄素化囊肿(luteinizing cyst of ovary)。但如黄素化囊肿较小或隐藏在子宫后则不易摸到。黄素化囊肿易发生扭转，破裂时也可引起腹内出血，或导致腹水。

部分性葡萄胎子宫常不见明显增大，黄素化囊肿也较少见。

(3)胎儿情况：在完全性葡萄胎中，一般找不到胚胎或胎儿和胎盘等组织。在部分性葡萄胎中，则可见到发育不良的胚胎及胎盘等组织。在双胎妊娠中，偶可见一胎已变为葡萄胎，而另一胎为正常胎儿或死亡胎儿受压而成一纸样胎儿(fetus papyraceus)。正常胎儿也有出生存活的。

(4)残余葡萄胎：葡萄胎排出不净，部分葡萄胎组织残存宫内，可使子宫持续少量出血，子宫复归欠佳，血或尿内HCG测定持续阳性。但如再次刮宫，将残存葡萄胎组织刮净，所有症状和体征均迅速消失，HCG即转正常，这种情况称“残存葡萄胎(residual mole)”，一般无严重后果。但由于长期流血，也易发生宫内感染，处理也应极为小心。

(5)持续性葡萄胎和恶变：如上述情况经再次刮宫，仍未见症状和体征好转，血或尿内HCG持续3个月仍阳性，不降，则称为“持续性葡萄胎(persistent mole)”。部分持续性葡萄胎虽过一定时期，可自行转为正常。但我国情况多数在不久后即出现血或尿内HCG含量上升或出肺或阴道转移，则明确已发生恶变。应及时处理。根据北京协和医院统计，良性葡萄胎恶变率为14.5%，和国外报道恶变率相近。40岁以上妇女恶变机会将更高。

(6)转移问题：有人认为，良性葡萄胎也能发生阴道或肺转移。部分病人在葡萄胎排出后转移可自行消失，但这种情况比较少见，论证依据也不足。有的病例转移暂时“消失”不久又复出现，就成为侵蚀性葡萄胎。这些情况事前很难预料。因之，如有转移应按恶性处理，似对病人较为有利。

(7)重复性葡萄胎：一次葡萄胎之后，再次妊娠又为葡萄胎并不少见，称“重复性葡萄胎 (repeat mole 或 recurrent mole)”。文献报道发病率为葡萄胎病人的 2%~4%。国外报道最多有连续达 10 多次者，但资料不可靠。根据北京协和医院统计，葡萄胎病人发生率为 3.7%其中 3 例连续 3 次，7 例连续 2 次。另外笔者在院外曾见到 4 例连续 5 次，其中有的中间有足月分娩或流产。再次葡萄胎恶变机会并不增加，甚至还较少，原因不明。山东省临沂地区报道一家姊妹 3 人均连续有 3~4 次葡萄胎。国外也报道 2 例。家谱分析，葡萄胎的发生有家族性，问题可能在女方。

(8)死亡率：自输血术和抗生素药物发明以及刮宫时改用吸宫术后，上述前 3 项的并发症已显见减少。但仍偶见急性肺栓塞和肺源性心脏衰竭的报道。前者发生主要是用了缩宫素（催产素）或前列腺素引产或为减少刮宫时出血，在刮宫时宫口未开，过早应用上述两素以加强子宫收缩，迫使小葡萄珠进入子宫壁血窦中去，引流而至肺，阻断在肺小动脉中。应引以为戒。

2. 侵蚀性葡萄胎 多继发于葡萄胎之后。也有报道在葡萄胎排出之前，已有侵蚀子宫肌层或发生远处转移。同时，认为这是原发的侵蚀性葡萄胎。事实上，这些病例多发生于未及时清宫的晚期葡萄胎，仍属葡萄胎发生恶变。侵蚀性葡萄胎原发于子宫的病灶切除后，有时转移灶可自行消失，但不多见。有的暂时消失后，在一定时间又再出现。这些变化事前很难预测。因此，凡出现转移者均应及时治疗，不要等待自然消失，将贻误治疗的机会。有时子宫原发灶亦可自行消失，但转移灶继续发展仍可导致病人死亡。

侵蚀性葡萄胎虽有一定恶性，但恶性程度不高，在应用有效化疗药物治疗前，单纯子宫切除，死亡率均为 25%。采用化疗后，可以做到无死亡。

(1)临床症状：侵蚀性葡萄胎主要临床表现常是在葡萄胎排出后，阴道持续不规则出血，血或尿内 HCG 含量持续不正常或一度正常又转不正常，胸部 X 线摄片或肺 CT 可见肺内有小圆形阴影。如有阴道转移，则可见有紫蓝色结节。

自葡萄胎恶变为侵蚀性葡萄胎，相隔时间不一，有如上述的在葡萄胎排出前已变恶性，也有如前节所述的葡萄胎排出后只是血或尿内 HCG，持续不下降，所谓“持续性葡萄胎”，经过一定时候再出现转移的。有的病例在葡萄胎排出后可先有几次正常月经，然后出现闭经、再发生阴道出血和(或)转移。临床上常误把这次闭经认为是再次妊娠。也有在葡萄胎排出后，月经转正常并再流产或甚至足月产 1 次，以后出现恶性变(常是绒癌)。这时很难区分这恶变是继发于葡萄胎或最近的这次流产或足月产。总之，葡萄胎发生恶变时间是长短不一，潜伏期是多变多样的。

侵蚀性葡萄胎侵蚀子宫肌层、穿破浆膜，可引起腹内出血，发生急性腹痛。但更多见的是葡萄胎在即将穿破浆膜时，大网膜常先移行过来，黏附于出血处，出血缓慢，只在大网膜中形成血肿，病人只有感觉轻微腹痛。如侵蚀性葡萄胎侵入阔韧带内，则在阔韧带可形成巨大肿物。

侵蚀性葡萄胎如绒癌一样，很早就可以发生转移。但常见于阴道和肺、偶见于脑，其他脏器转移则少见，原因不明。阴道转移如破溃可出现阴道大出血。肺转移也可使病人有咯血。但转移一般并不广泛，很少出现胸痛或气短。如有出现，应注意心脏是否有右心衰竭问题。发生脑转移病人可出现一些神经性症状，甚至抽搐或昏迷。因此，侵蚀性葡萄胎临床表现，比良性葡萄胎更为复杂。

(2) 妇科检查：侵蚀性葡萄胎病人子宫常有增大，其大小常和宫壁病变大小有关，但也有子宫内病变不大，而子宫异常增大的。这可能是由于大量雌激素刺激，子宫肌层增厚所致。子宫上病灶如已接近于浆膜面达一定大小时，可触到该处子宫向外突出，质软且有压痛。检查不慎可导致急性破溃出血，故宜慎行。

3. 绒毛膜癌 是一种高度恶性的滋养细胞肿瘤。绝大多数绒毛膜癌继发于正常或不正常妊娠之后，称“继发性绒毛膜癌 (secondary choriocarcinoma)”或“妊娠性绒毛膜癌 (gestational choriocarcinoma)”。主要发生于生育年龄妇女，是由妊娠时滋养细胞发生恶变而成。但也有极少数绒毛膜癌发生于未婚女性或男性青年，常和卵巢或睾丸的恶性肿瘤(如生殖细胞瘤，睾丸细胞瘤等)同时存在。这是病人自己在胚胎时原始生殖细胞异常分化的结果，称“原发性绒毛膜癌 (primary choriocarcinoma)”或“非妊娠性绒毛膜癌 (non-gestational

chriocarcinoma)”。这两类绒癌在病理形态上无明显差别，但从发生学或组织来源观点看，原发绒癌系来自自身一代的滋养细胞，妊娠性绒癌系来自下一代的滋养细胞。从免疫性看，妊娠性绒癌是有丈夫细胞(精子)成分在内的异体细胞变成的肿瘤，具有较强的免疫源性。原发性绒癌和其他肿瘤一样，系自体细胞变成的肿瘤，免疫原性弱。由于这两类绒癌临床表现亦不一样，现分开予以叙述。

另文献报道，尚有另一种类似绒癌的滋养细胞肿瘤，在胎盘原位发生，称“胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)”。由于这类肿瘤报道不多，多数人尚不太熟悉，也有认为和绒癌不全相同，故另立一类将于第九节加以专题叙述，在此只介绍妊娠性和非妊娠性绒癌。

(1) 妊娠性绒癌(gestational chonocarcinoma)：

①前次妊娠：在妊娠性绒癌中前次妊娠可以为葡萄胎，也可以为流产(包括异位妊娠，人工流产和稽留流产或足月产及早产)，说明绒癌可以继发于正常或不正常妊娠。但继发于前次妊娠的几率，文献报道很不一致。这和诊断标准和统计方法有关。如绒癌诊断不十分严格，包括3部分的侵蚀性葡萄胎在内，则前次妊娠为葡萄胎发生率就可明显增加。又如有人指出，如将所有病人统计在内，则前次妊娠为葡萄胎：流产：足月产的比例2：1：1，但是仅将死亡病例进行统计，则比例就成为1：1：1。此外，影响这种统计数字的还有一个问题，即是有不少病例前次妊娠为足月产或流产，但有葡萄胎史，在这种情况下，有人认为前次妊娠为足月产或流产，而有人认为绒癌是继于葡萄胎，因而统计结果就不同。据北京协和医院资料自1949～1975年共收治绒癌429例，其中有15例前次妊娠性质不详。其余414例中，凡有葡萄胎史者均列入继发于葡萄胎者共284例，占69.1%，而继发于流产或足月产者分别为15.7%和15.2%。如将有葡萄胎史者仍依末次妊娠分析，则继发于葡萄胎、流产和足月产的数字分别为56.8%，18.1%和24.1%。总的看来绒癌继葡萄胎而来的占总数的半数以上(上述数字中流产75例中有4例宫外孕，12例人工流产；在足月产100例中有4例早产，尚有1例绒癌合并妊娠)。

②潜伏期：前次妊娠至发病其中时间间隔并无一定，文献有报道(Acosta-Aizon, 1995)有所谓“直接绒癌”，即初次妊娠就有绒癌，中间无间隔期，也无前次妊娠史。也有报道间隔可长达17年的。但这些报道的证据均有争论。据

北京协和医院资料，葡萄胎发生绒癌的潜伏期在1年以内占1/10。而流产和足月产的潜伏期在1年以内占1/2。最长一例潜伏期为13年，是一例葡萄胎，在当时外院已切除子宫。在我院资料中未见有直接绒癌者。4例绒癌合并妊娠者均有前次葡萄胎史。

③症状：绒癌在临床上常见症状为葡萄胎、流产或足产后，阴道有持续不规则出血，量多少不定。有时也可出现一时期正常月经之后再闭经，然后发生阴道出血，此时和一般流产极易相混。有人还因而把闭经认为一次流产，绒癌是继发于这次流产。如绒癌未及时发现(早期者)，也可合并再次妊娠。则可表现为妊娠中反复出血，因而误诊为先兆流产(早期妊娠)或前置胎盘(中晚期妊娠)。出血量多少也不一定，但以经常反复大出血为多。

④体征：检查时可发现阴道有酱色而特臭的分泌物，子宫增大、柔软，形状不规则。有时可发现宫旁两侧子宫动脉有明显搏动，并可触到像猫喘样的血流漩涡感觉，这是因为宫旁组织内有转移瘤或已发生动静脉瘘(arteriovenous fistula)。有时也可探到双侧卵巢肿大的黄素化囊肿，但不如在葡萄胎中常见，也没有葡萄胎那样大于手拳的。

长期阴道出血可使患者发生严重贫血。大出血时可使病人发生休克。肿瘤在体内多处破坏，大量消耗，也可病人极度衰弱，出现恶病质，这也是病人死亡原因之一。这种肿瘤也极易感染，可早期出现体温升高及蛋白尿等。

子宫内肿瘤穿破浆膜可引起腹腔出血，但多数在将穿破时大网膜即移行过来而黏于破口处，因而出血缓慢，而在腹腔内或盆腔中形成血肿。如肿瘤破入阔韧带内，可在阔韧带内形成血肿，严重的可沿腹膜后间隙，上达至肝或脾区(侵蚀性葡萄胎也可发生这种情况)。

绒癌发生转移后，则因转移部位不同而发生不同的症状。如阴道转移破溃出血可发生阴道大出血，检查时可见阴道有一个或数个大小不一的转移结节，以阴道下段前壁或尿道口为多见。如发生脑转移可出现头痛、喷射性呕吐、抽搐、偏瘫以及昏迷等。如发生肺转移，则病人可有咯血、胸痛及憋气等，肺部X线摄影或肺CT可见有肺转移阴影。肝脾转移可出现肝脾肿大以及上腹胀闷或黄疸等，破溃可出现腹腔内出血，形成急腹症。如在肝包膜内出血，则可突然触到肝脾肿大，并有压痛，如潜在包膜破裂可能而再形成腹内出血。消化道转移可出现呕血或柏油样便。肾转移可出现尿血等。严重者一处出血即可致病人

死亡。但最常见的死亡原因则为脑转移。许多病人入院时主诉常是一些转移瘤的症状，如不注意常可误诊为其他疾病，特别是不少病例子宫原发灶消失而继发转移发展时，更易引起误诊。原发灶在子宫内消失，而继发转移发展的原因目前尚不清楚。有说是由于子宫局部的抵抗力增强的结果，但有待证实。原发灶消失而继发转移发展而致病人死亡的并不鲜见，约占病例总数的 10%。所谓母瘤切除后，子瘤可以自然消失，在绒癌中未见有明确的报道。

异位绒癌(ectopic choriocarcinoma)：主要指原发于子宫以外的(输卵管或卵巢)绒癌，而不是由子宫绒癌继发转移至输卵管或卵巢所形成的转移癌。这种情况文献上虽有报道，但不多见，有的也有待证实。

输卵管或卵巢绒癌：可以是输卵管或卵巢妊娠后滋养细胞发生恶变而形成。因此，也属妊娠性绒癌的一种。妊娠性卵巢绒癌需和非妊娠卵巢绒癌相区别。后者常合并其他卵巢生殖细胞病部分。妊娠性输卵管或卵巢绒癌，由于所在部位的关系，易于出现症状，但由于组织学特点，较易侵入血管而早期出现转移。因此，死亡率极高。异位绒癌的诊断必须有病理证明。

胎儿绒癌(fetal choriocarcinoma)：绒癌合并症妊娠时，不仅在妊娠期可发生大出血，误诊为流产或前置胎盘，分娩时出血也可很严重。由于胎盘常被肿瘤侵蚀，通过脐带血运，胎儿也可发生绒癌。其转移途径是通过脐静脉。一方面经肝门静脉或经肝静脉形成肝转移。另一方面，经脐静脉和静脉导管经下腔静脉而进入右心。此时由于胎儿房间隔卵圆孔尚未闭合，癌细胞即由右心房直接进入左心房，经左心室而由主动脉扩散而分布至全身各器官，形成各个部位的转移。由于此时血流很少进入肺脏，故胎儿绒癌肺转移很少见。这是胎儿绒癌和成人绒癌不同之处。

胎儿发生绒癌后，有的在宫内死亡，但也可以为活产而于新生儿期死亡。有的是由于发现了胎儿绒癌，进一步检查胎盘和母亲，才发现母亲为绒癌。胎儿绒癌并不多见，北京协和医院共收治 4 例(占此期间收治绒癌病人 429 例中的 1%)。

(2) 非妊娠性绒癌：非妊娠性绒癌也称原发性绒癌(primary choriocarcinoma)，是一种极少见的绒癌。不仅在女性中出现，也可在男性中出现。原发灶可在生殖系统内，也可以发生在生殖系统外：发生于生殖系统内的多见于男性的睾丸和女性卵巢。发生于生殖器官外的男性常多于女性。据各

方面报道，原发部位有纵隔、腹膜后、腹腔、盆腔、肺、食管、胃、肝、膀胱、肾以及颅内等处。

非妊娠性绒癌在病理形态上与妊娠性绒癌基本相同。也存在细胞滋养细胞和合体滋养细胞，也可见到从细胞滋养细胞过渡到合体滋养细胞的中间型(或过渡型)细胞和瘤巨细胞。即使在电镜下，细胞在形态上也未见有明显的不同。所不同的是在非妊娠绒癌中，发生在卵巢的常可见有卵巢生殖细胞肿瘤同时存在，常见的为无性细胞瘤(dysgerminoma)、畸胎瘤(teratoma)、内胚窦瘤(endodermatous tumor)、精原细胞瘤(seminoma)等。绒癌组织在这些肿瘤中所占的成分，各不相同。在多数病例中，绒癌只占其中极小一部分。但也有肿瘤为大部分绒癌组成，其他肿瘤只占极少部分，甚至肿瘤中全部为绒癌而无其他肿瘤组织。这种情况称为“单纯性原发绒癌”，但更为少见。

非妊娠性绒癌和妊娠性绒癌一样，极易在早期就通过血运发生广泛转移。最常见的转移为肺，其次为脑、肝、脾、肾、胃肠等。如绒癌原发于纵隔或腹膜后，则淋巴转移的机会较妊娠性绒癌为大，颈部淋巴结常见肿大(这可能和合并存在的生殖细胞有关)。有些病人原发绒癌病灶不大，但转移广泛，发展迅速而致病人于短期内死亡。

非妊娠性绒癌的组织来源，已逐步取得一致意见，绒癌组织来源于原始的生殖细胞。由于某种不明原因，出现异常分化和发育，产生了多种生殖细胞肿瘤。向性腺方向异常发育则为无性细胞瘤和精原细胞瘤；向多能性方向分化，发生在胚体的，就形成胚体畸胎瘤(包括成熟的和未成熟的)，如发生于胚外则可形成内胚窦瘤和非妊娠绒癌。原始生殖细胞在向尾部运行中，部分细胞停留在半途，以后发生异常分化即在纵隔或腹膜后形成畸胎瘤和绒癌等肿瘤。这学说不仅说明了原发绒癌的组织来源，也说明了为什么原发绒癌常和各种生殖细胞瘤同时存在。因此，这学说已为多数学者所接受。

非妊娠绒癌的临床表现和妊娠性绒癌则很不相同。妊娠性绒癌的均发生于生育年龄妇女，并有既往妊娠史。而非妊娠绒癌则多见于青春期发育男女或甚至儿童期。由非妊娠性绒癌的滋养细胞也同样能产生绒毛促性腺激素 HCG 等糖蛋白激素和雌激素等类固醇激素，男性病人常可出现乳房肿大、睾丸肿胀(曲精细胞和睾丸间质细胞增生)。青春发育期女子可有性早熟和乳腺增殖现象。也由于非妊娠性绒癌常合并其他生殖细胞肿瘤，除了绒癌部分发生转移，造成各种

症状外，尚可因其他肿瘤的发展而产生更多的其他症状。因而临床表现也更为复杂。

①根据多数报道，非妊娠性绒癌的临床表现为：

A. 原发睾丸绒癌的典型症状：睾丸肿大、质硬、有时也可有红肿疼痛或鞘膜积液；腹股沟及下腹部下坠感或坠痛；一侧或双侧乳腺肿大。

B. 原发卵巢绒癌典型的症状：青春期前女子可有性早熟和乳房胀大；成年妇女可有月经不调，闭经或功能性子宫出血或不规则阴道出血；下腹肿胀，有时有腹水增长。检查可摸到盆腔肿物。

C. 原发纵隔绒癌的典型症状：咳嗽、咯血；胸痛、气促；女性乳房和声音嘶哑。如发生转移，则依据转移部位而出现一些相应的症状。

②非妊娠性绒癌诊断比较困难。多数病例是手术或尸检取得标本进行病理检查才发现。但如对此类肿瘤提高认识，凡青年男女患有睾丸或卵巢生殖细胞肿瘤或患有纵隔或腹膜外肿瘤时，应进行一次血或尿 HCG 测定。如阳性也可在术前作出诊断。但对生育年龄妇女还应和妊娠性绒癌相区别，以免误诊为非妊娠性绒癌。为了寻找其他肿瘤的成分，明确非妊娠性绒癌，所有标本作病理切片时，必须十分仔细，每隔一定的距离即应切片一张。

③非妊娠性绒癌治疗效果较差，远不如妊娠性绒癌的效果，主要原因有四点：

A. 妊娠性绒癌细胞成分有部分来自男方，免疫源性强，化疗药物杀死大部分癌细胞后，剩余的细胞即可由机体的免疫力加以处理。而非妊娠性绒癌则癌细胞来自自身，免疫源性差，化疗后剩余细胞无法继续消灭，很易复发，效果较差。

B. 非妊娠性绒癌含有其他肿瘤细胞和绒癌多种成分：现有治疗绒癌的化疗方法，不一定也对其他肿瘤有效，因此，化疗后绒癌可以获得控制，而其他恶性肿瘤发展，仍可致病人死亡。

C. 非妊娠性绒癌比较少见，很多医生对此认识不足，难以在早期作出诊断，很多病例住院时已到晚期，有的尸检才确诊，已失去了治疗的机会。

D. 由于迷信于这类肿瘤难以治疗，即使早期作出诊断，也很少有人去积极处理，因而难以取得效果。

但是事实上，如果我们能对此症提高认识，早期作出诊断，并采取积极措施，疗效是可以改进的。我院自 1949 年以来共收治 18 例非妊娠性绒癌，经积极治疗有 8 例治愈，有的存活已超过 25 年，这种情况国外也有不少报道。

4. 胎盘部位滋养细胞肿瘤

(1) 前次妊娠性质：根据北京协和医院董淑英收集 53 例文献报道：60% 继发于足月产，25% 继发于流产，13.6% 继发于葡萄胎和我国绒癌统计学数字相比，24% 继发于足月产，18% 继发于流产，60% 继发于葡萄胎，两者有明显的差别。

(2) 潜伏期：即前次妊娠终止至出现本病症状的间隔时间。根据董淑英收集 53 例报道，43 例有明确的潜伏期，绝大多数为 2 年内。最久 1 例潜伏期为 15 年。也有 1 例无潜伏期，患者孕 30 周开始阴道流血，孕 35 周剖宫产 1 男孩，子宫肌层活检为本病。

(3) 症状和体征：主要症状为闭经和阴道出血，闭经发生率为 74%，多数发生于妊娠终止月经恢复正常后，闭经时间 1 个月~1 年不等，阴道不规则出血发生率为 78%。多为少量连续出血，少数病例出血较多。

有报道瘤组织侵蚀肌层至浆膜而穿破出血，也有报道瘤组织向阔韧带和卵巢转移。个别也可像绒癌一样，经血行广泛转移，可多处出现转移病灶。

盆腔检查半数以上有子宫增大，因而易误诊为妊娠。

5. 恶性滋养细胞肿瘤的临床分期 国内外对绒癌和侵蚀性葡萄胎的诊断标准已渐趋一致，但对其临床分期的标准一直未能完全统一。由于这类肿瘤无转移和有转移，转移少和转移多的以及不同部位转移的预后都很不同，缺乏一个统一的临床分期与预后评分标准，统计方法就无法一致，所有资料也难以相比。1965 年有学者(Ishizuka 等)在菲律宾一次会议上提出了一个临床和病理的分类，1967 年在国际抗癌联盟(U. L. C. C)会议上通过成为国际性的分类的方法。这一分类方法，虽亦将病变有无转移及转移是否超出盆腔进行分类，但分期过程难以详细说明病变过程。1975 年 Jones 提出了另一种临床病理分类，主要分 4 类，如下：

I 类：病变无转移。

II 类：病变有转移，低危组(low risk)：

诊断标准：①HCG 测定值 <10 万 U/24h 尿；②病程 <4 个月；③无脑或肝转移。

III类：病变有转移，高危组(high risk)：

诊断标准：①HCG 测定值>10 万 U/24h 尿；②病程>4 个月；③无脑或肝转移。

IV类：脑或肝转移(高危组)。

随后在国外有许多学者即沿用这种方法或稍加改变用以指导临床治疗(Bageshave, 1976; Goldstein, 1977)。但是这种方法，作为分期尚不够理想，分级标准不一致，比较复杂，除脑及肝转移列为IV期外，II期和III期差异不是根据病变发展过程而是依据发病时间及HCG测定结果。但发病时间有时很难确定，例如病人前次患葡萄胎，以后有一次流产或足月产，再发现有恶变，发病时间是从前次葡萄胎算起，还是从上次流产或足月产算起，很难确定下来。再有HCG测定目前方法很多，各地应用均不一样，不同方法测定值往往差异很大，特别是现在已有放射免疫测定血浆内HCG的方法，上述以10万U/24h尿的标准已经不再适用。此外，从转移看，只分有转移和无转移以及有无脑或肝转移，其他均在一起，也不够清楚，因此，仍不能用以代替临床分期。

1962年起，北京协和医院宋鸿钊教授等根据大量和系统的临床和病理资料，总结了病变发展规律，提出了一个临床分期(宋鸿钊, 1983)，经过几十年的应用证明这种分期方法虽还存在一些缺点，但在实用中还有一定的价值，可以说明病变发展情况和病人预后。这一分期方法在1962年莫斯科召开的第八届国际抗癌会议上全文介绍后，发表于1964年该国际抗癌联盟杂志。以后又经大量病例的验证修改后，又于1982年在非洲肯尼亚首都召开的第一届国际滋养细胞肿瘤会议上宣读，受到与会专家的重视。同年世界卫生组织进行了详细讨论，推荐给国际妇产科联盟(FIGO)，作为国际统一临床分期标准(WHO Scientific Group, 1983)。FIGO讨论后同意采纳。1985年瑞典Stockholm所出版的妇科肿瘤治疗结果年报即用我们分期作为统一分期标准(表5)。

表 5 国际抗癌联盟提出的滋养细胞肿瘤
的临床及病理分类

I 非妊娠性(non-gestational)
II 妊娠性(gestationgal)
A. 临床诊断(clinical diagnosis)
1. 非转移性(non-metastatic)
2. 转移性(metastatic)
a. 局部或盆腔内(local or pelvic)
b. 盆腔外(extrapelvic)(说明部位)
3. 其他需要资料
a. 依据
I 病理的(pathologic)
II 非病理的(non-pathologic)
b. 前次妊娠
I 足月(正常)
II 流产
III 葡萄胎
c. 以往治疗
I 无治疗
II 有治疗(说明什么治疗)
B. 病理诊断(pathologic diagnosis)
1. 葡萄胎(hydatidiform mole)
a. 非侵蚀性(non-invasive)
b. 侵蚀性(invasive)
2. 绒毛膜癌(choriocarcinoma)
3. 诊断不明确(uncertain)
4. 其他需要资料
a. 诊断基础
I 刮宫(C)
II 切下的子宫(U)
III 尸检标本
IV 其他(O)
b. 诊断日期(与开始治疗的间距)
c. 以后病理诊断的改变

(1)临床分期的依据：为制定临床分期，宋鸿钊教授等于 1962 年复习了 113 例绒癌和 103 例侵蚀性葡萄胎，所有这些均经病理证实，并在治疗过程中，均经过详细和系统的临床观察和实验室检查。有不少病例系由葡萄胎开始一直追踪到发展为绒癌，以至死亡(经尸检证实)。

病变开始均局限于子宫，经过一定时间之后(时间长短不一)，即从子宫向外发展，其途径主要通过血液循环，只有 6 例绒毛癌是穿破子宫直接种植于附件/膀胱和直肠，9 例有淋巴结转移。通过血循环，瘤细胞首先由子宫侵入子宫壁内血窦进入子宫或卵巢静脉丛。临床常可见这两处静脉明显充盈，有的肉眼即可见血管内有瘤栓存在。有的在病理切片中可见到血管内有瘤栓或细胞团。这些瘤细胞如继续发展即可在宫旁或卵巢等处形成转移灶。如逆行至阴道静脉丛，继续发展即成为阴道转移灶，但更多的是沿卵巢静脉或子宫静脉向上，经下腔静脉流入右心，再侵入肺动脉，首先在肺动脉内形成瘤栓。经过一定时间，瘤细胞繁殖生长而穿破血管壁而侵入肺泡，发展为肺转移瘤(图 3，4)。

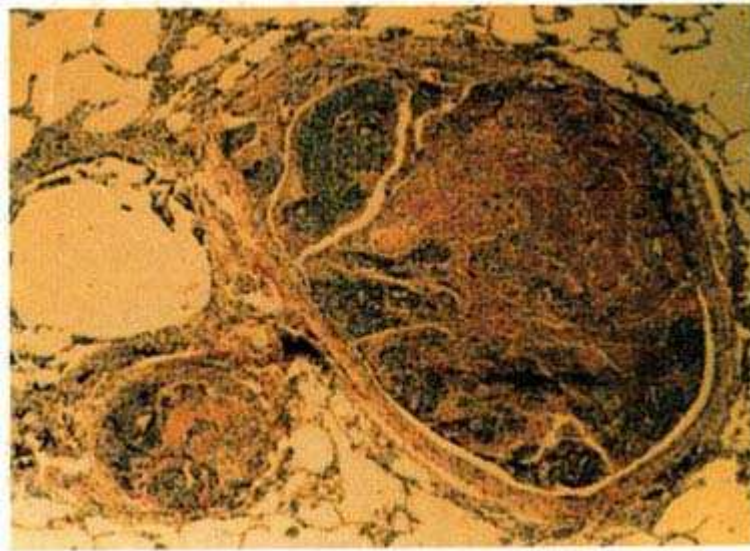
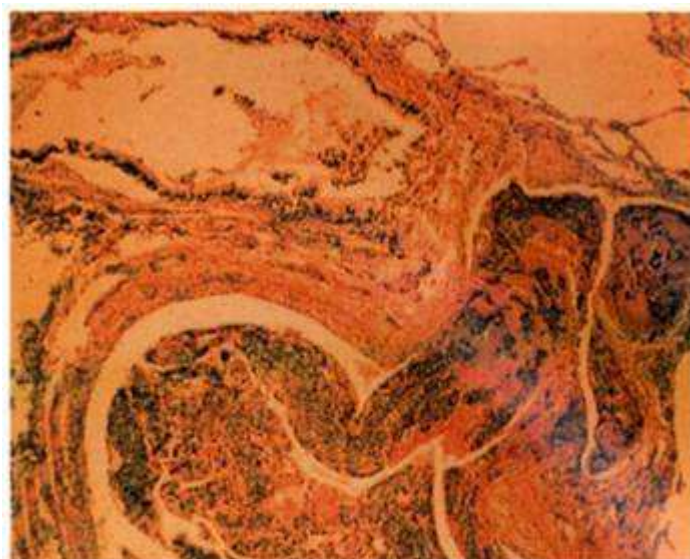


图3 绒毛肺小动脉内瘤栓形成



**图4 绒癌肺转移肺动脉内瘤组织穿破血管
侵入附近肺组织**

根据临床病理检查及手术病例术中所见，凡有脑、肝、脾、肾等脏器转移，都是继发于肺转移，是肺内转移瘤细胞侵入肺静脉，回至左心，然后通过体循环而扩散到全身各处，在各处繁殖生长而形成转移瘤。此时病情往往发展至晚期，如无适当治疗，病人不久即死亡。在这过程中，宫旁、阴道及附件转移瘤基本上均开始于静脉内形成瘤栓，然后再发展为转移瘤，因此，属于静脉转移。自肺内转移开始，继续扩散至其他器官，则都是先在动脉内形成瘤栓，然后发展成为转移瘤，故属于动脉转移。

由于肺内瘤细胞可来自子宫原发灶，也可来自宫旁、阴道或附件转移灶，也可来自肺本身的继发扩散(肺转移瘤内瘤细胞侵入肺静脉，回至左心，再由体循环转移至肺)，甚至有时也可来自其他器官如肝、脾、肾等处转移的继发扩散。因此，肺内常可出现多处转移，在同一 X 线胸片上可见早晚不同的各种转移灶。

(2) 临床分期标准：

①宋鸿钊教授提出的临床分期标准：根据以上所说，绒癌和侵蚀性葡萄胎的发展过程，大致可分为 4 个阶段。第 1 阶段为病变开始于子宫但仍局限于子宫，第 2 阶段为病变由子宫经肌层内静脉窦侵入宫旁组织、附件或阴道，第 3 阶段为病变转移至肺，第 4 阶段为病变由肺继发扩散而广泛转移至全身各器官。根据这 4 个阶段，我们乃将病变分为 4 期。

由于宫旁及附件转移和阴道转移的临床表现、预后及处理方法不一样，故将它又分为两分期，宫旁或附件转移属第Ⅱ期 A，阴道转移属第Ⅱ期 B。又由于肺内转移的多少和转移灶的大小，也标志着病变发展的早晚，肺内转移少和小的，一般说来尚属肺转移早期，而肺内转移多或大的，一般说来已属晚期，预后很不一样，在后者有一些病例常合并其他脏器的转移，但因临床症状不明显，无法明确诊断，为区分这两种情况起见，我们也将第 3 期分为 A 和 B 两分期。根据不同临床表现，球形阴影直径小于 3.0cm 或片状阴影总面积估计不超过一侧之一半的预后较好。但如超过上述范围，则预后就差得远。前者乃称为ⅢA 期，后者称为ⅢB 期。确定临床分期，主要依据入院时或治疗前临床检查所见。如不久(2 周内)手术，则可依据手术中所见，加以修改。如入院时肺片所见为ⅢB 期，但手术中发现已有早期肝转移或脾转移，则可修正为临床Ⅳ期。有时病人有阴道、宫旁或附件合并肺转移，也有的病人仅有肺转移而无其他盆内转移，两者都属临床Ⅲ期。为区分起见，前者在Ⅲ期后加注阴道、宫旁或附件，标志方法为“临床Ⅲ期(A 或 B) + 宫旁(或附件或阴道)”。而如仅有肺转移则就写成“临床Ⅲ期(A 或 B)”。在临床Ⅳ期病人中，有的为脑转移，有的为肝或脾转移，有的合并多处转移，为区分起见，可在Ⅳ期后加注括号，内注明转移部分。如病人仅有脑转移，则可写成临床Ⅳ期(脑)。如病人同时有脑、肝和脾转移，则可写成临床Ⅳ期(脑、肝、脾)。宋式临床分期标准示意图如图 5 所示。

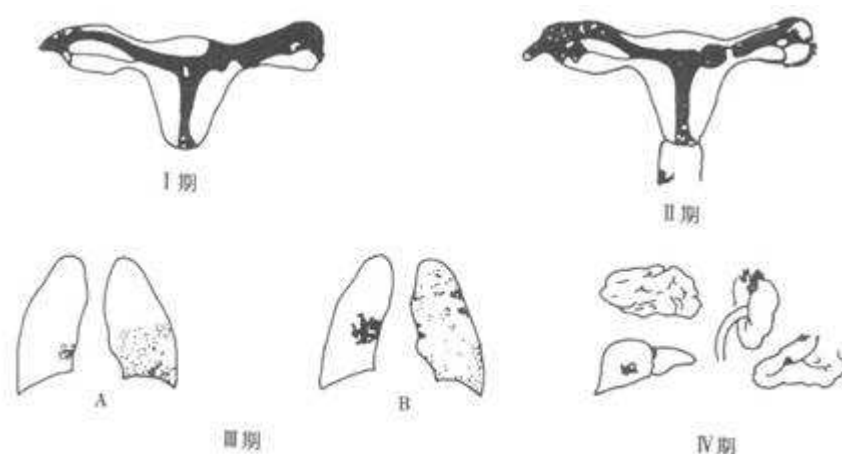


图5 临床分期标准示意图

②美国国立卫生研究所(NIH)提出的滋养细胞肿瘤临床分类标准：20 世纪 70 年代，NIH 根据滋养细胞肿瘤的发生与临床发展过程，将滋养细胞肿瘤分为良性与恶性两大类(Miller DS, 1988)。良性滋养细胞肿瘤包括有完全性葡萄胎和部分性葡萄胎。恶性滋养细胞肿瘤又分为未转移性和转移性两类，转移性滋养细胞肿瘤又根据高危因素的存在与否分为许多亚类(表 6)但由于滋养细胞肿瘤有极强的亲血管性，而可发生全身各脏器转移，该分类方法并不能全面准确的反映许多患者的具体情况与预后，因而该方法目前并未被临床广泛应用。

表 6 NIH关于妊娠滋养细胞肿瘤分类标准

类别	定义
I	良性滋养细胞疾病
A	完全性葡萄胎
B	部分性葡萄胎
II	恶性滋养细胞疾病
A	未转移性滋养细胞肿瘤
B	转移性滋养细胞肿瘤
1.	预后好,低危(无高危因素)
2.	预后差,高危(存在高危因素)
高危因素	
a	妊娠终止至化疗开始的间隔大于 4 个月
b	治疗前血 HCG>40 000miu/ml
c	脑或肝转移
d	足月产后
e	曾接受过化疗

③国际妇产科联盟(FIGO)——1992 年的滋养细胞肿瘤临床分期标准：1982 年由世界卫生组织(WHO)推荐，国际妇产科联盟(FIGO)采纳了宋鸿钊教授提出的临床解剖分期标准，认为该标准可以较为客观的反映疾病的进展与病情的严重程度，经稍微修改并附加高危因素后，于 1992 年正式提出了宋式分期法修改后

的 FIGO 关于滋养细胞肿瘤的临床分期标准(表 7)。该临床分期标准已被国际上广泛应用(Creasman WT, 1992)。

表 7 妊娠滋养细胞肿瘤FIGO
临床分期标准(1992)

期别	定义
I	病变局限于子宫
I a	无高危因素
I b	一个高危因素
I c	两个高危因素
II	病变超出子宫但局限于生殖器官(宫旁、附件及阴道)
II a	无高危因素
II b	一个高危因素
II c	两个高危因素
III	病变转移至肺伴或不伴有生殖道转移
III a	无高危因素
III b	一个高危因素
III c	两个高危因素
IV	病变转移至脑、肝、肠、肾等其他器官
IV a	无高危因素
IV b	一个高危因素
IV c	两个高危因素
* 高危因素 1 HCG>10 ⁵ miu/ml	
2 妊娠终止至化疗开始的间隔大于 6 个月	

(3)滋养细胞肿瘤的预后评分标准：1976 年 Bagshawe 首先提出了主要与肿瘤负荷有关的预后评价指标。这些指标包括了 13 个影响预后的因素，即年龄、孕产次、前次妊娠史、组织学诊断、发病至化疗开始的间隔时间、HCG 水平、

患者及其配偶的 ABO 血型、转移灶数量、转移部位、最大肿瘤直径、淋巴浸润与否、患者免疫状况以及化疗后再次复发。1983 年世界卫生组织(WHO)对 Bagshawe 的评分标准进行修改后,提出了改良的预后评分系统,并根据累加总分将患者分为低、中或高危 3 组(表 8)。依此指导化疗方案的选择及进行预后判断(Ngan HYS, 1992; Greenfield AW, 1995)。

表 8 滋养细胞肿瘤预后评分标准(WHO)

预后因素	计 分			
	0	1	2	4
年龄(岁)	<39	>39		
末次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	
妊娠终止至化疗开始的间隔(月)	<4	4~6	7~12	>12
HCG(U/L)	>10 ³	<10 ⁴	<10 ⁵	>10 ⁵
ABO 血型(女 X 男)		OXA, AXO	B, AB	
肿瘤最大直径(cm)	<3	3~5	>5	
转移部位		脾、肾	胃肠道、肝 脑	
转移瘤数目		1~3	4~8	>8
曾否化疗			单药化疗	多药化疗
* 总计分	0~4 低危; 5~7 中危; ≥8 高危			

(4)FIGO 新的临床分期与预后评分标准: 由于妊娠滋养细胞肿瘤的 WHO 预后评分和 FIGO 分期在实际使用过程中有其局限性, 与临床实际情况有出入, 所以 1998 年国际滋养细胞肿瘤协会(ISSTD)即提出建立新的滋养细胞肿瘤分期与预后评分标准, 并将修改意见提交 FIGO 讨论。FIGO 于 2000 年讨论并审定了新的分期及预后评分标准(表 9, 10)(KohornEI, 2000; Kohorn EI, 2001)。新的分期标准其基本框架仍按宋鸿钊教授提出的解剖分期标准, 仍分为 I、II、III、IV 期, 删除了 a, b, c 亚期, 但以修改后的 FIGO 评分替代。修改后的评分系统与原 WHO 评分标准的区别为: ABO 血型作为危险因素被去掉, 肝转移的记分由原来的 2 分上升至 4 分。总记分<6 分者为低危患者, ≥7 分者为高危患者, 删除了原来 WHO 评分系统中的中危记分, 因为中危患者亦需进行联合化

疗，故中危因素不再单独列出。临床诊断病人时应结合解剖分期与预后记分，如患者为绒癌肝转移，预后评分为 16 分，则应表注为Ⅳ：16。这样能更客观准确的反映患者的具体情况及估计患者的预后。以下是该分期方法的三个具体病例。

表 9 妊娠滋养细胞肿瘤FIGO解剖分期(2000)

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

表 10 FIGO滋养细胞肿瘤预后评分标准(2000)

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

* 肺内转移瘤超过 3cm 者予以记数。

病例 1：45 岁患者，葡萄胎清宫术后 10 周，血 HCG 900miu/ml，宫腔内无残留物，无转移灶。FIGO 分期与评分应为：I：1(低分期，低评分)。

病例 2: 40 岁患者, 足月产后 7 个月, 不规则阴道出血 5 个月, 咳嗽 1 个月伴头痛 1 周。胸片提示 4 个转移灶, 脑 CT 提示颅内转移瘤 5cm, 腹部 CT 提示双肾转移瘤。血 HCG 42000miu/ml。FIGO 分期与评分应为: IV: 15(高分期, 高评分)。

病例 3: 44 岁患者, 流产后 8 个月伴不规则阴道出血。B 超显示子宫肌层内 8cm 多血管占位, 血 HCG 18000miu/ml, 同时发现阴道前壁 5cm 转移结节。曾予单药化疗失败。未发现其他脏器转移。FIGO 分期与评分应为: II: 10(低分期, 高评分)。

(5)临床分期及预后评分标准的应用: 确定临床分期, 主要依据入院时或治疗开始前临床检查所见。如不久(2 周内)手术, 则可以根据手术所见加以修改, 例如入院时肺相所见已属IIIb 期, 但手术时探查已有肝或脾转移, 则可修正为IV期。但如手术是入院后或治疗后相隔很久才进行, 则不能根据手术所见改变期别, 因为这是所见并不代表入院时病情, 可能在这过程中有所进展。

由于侵蚀性葡萄胎的病变发展过程基本上和绒癌相似, 宋氏分期方法也适用于侵蚀性葡萄胎。这个分期方法, 在实际应用中, 具有以下优点: ①分期方法基本上是根据病变发展过程而定的, 所以从期别上即可看出病变发展情况。分期愈高, 病变发展愈晚, 预后也愈差; ②分期方法较细, 可以比较精确地对比各期的预后和治疗效果, 可以看出肺转移多少和大小不同预后不同; ③分期方法比较简单, 分期的标准也前后一致, 无需参考发病时间及 HCG 测定结果等多种因素。

但是, 宋氏分期方法也存在以下缺点: ①有的病人有肺及阴道转移, 有的只有肺转移, 但在分期时都一样属于III期, 看不见其间的区别, 需要在III期后加上“阴道”的标记或称为IIIc 期。②宫旁转移当发展至盆壁, 治疗效果和预后均差, 近似IV期, 需要改订为IV期, 这不是完全依据发展过程而制订的, 这些缺点均有待于进一步研究解决。

FIGO 的临床分期标准(1992)则是在宋氏分期的基础上附加了两个高危因素, 从而在解剖分期的同时更仔细的区分了患者的病情。

WHO 关于滋养细胞肿瘤的预后评分系统较为详细的综合了患者各方面的高危因素, 从而使临床医师可结合临床分期与 WHO 预后评分, 更为准确地评估患者预后及制定相应的化疗方案。Azab(1988)曾分析了 162 例滋养细胞肿瘤患者

的治疗与预后，他将 162 例患者分为未转移组及转移组，转移组又根据 WHO 评分标准分为高危病例和低危病例。未转移组及低危转移组病人接受了单药化疗 (MTX, Act. D, 或 Vp-16)，所有高危转移组患者均接受了多药联合化疗。162 例患者中，90% 获得完全缓解，其中高危转移组病例完全缓解率为 80%，而未转移及低危转移病例完全缓解率达 94%。采用与预后相关的单因素分析表明，除年龄、孕产次与病程外，WHO 预后评分中其他因素与预后均有重要的相关性。多因素分析表明，前次妊娠史、转移灶的数量以及对既往化疗的反应则是最重要的相关因素。

由于 FIGO 分期 (1992) 与 WHO 预后评分系统在临床实际应用过程中未能充分体现其实用价值，分期与评分系统之间尚存在一定程度的脱节，常常使临床大夫不能有机地将其结合起来。故国际滋养细胞肿瘤协会 (IS-STO) 于 1998 年即提出了新的滋养细胞肿瘤分期与预后评分标准，该修改意见于 2000 年由 FIGO 正式通过并予公布。该分期与评分系统更加客观地反映了滋养细胞肿瘤患者的实际情况，而且在疾病诊断的同时更加简明地指出了患者除分期之外的病情轻重及预后危险因素。一些期别较早的患者可能存在较高的高危因素，而一些期别较晚的患者可能仍属于低危组，新的分期与评分系统则能一目了然地给予诊断，更有利于患者治疗方案的选择及对预后的评估。

【并发症】

①难以控制的大出血；②严重感染引起的腹膜炎或败血症；③子宫穿孔合并出血、感染和内脏损伤；④急性肺栓塞 (acute pulmonary embolization)，大量小葡萄珠侵入肺动脉，可致病人迅速死亡；⑤急性肺源性右心衰竭 (acute cor pulmonale)。

部分胎盘部位滋养细胞肿瘤可合并肾病综合征、红细胞增多症、脾大或蜘蛛痣。

【实验室检查】

1. 绒毛膜促性腺激素测定 滋养细胞所产生的绒毛膜促性腺激素 (HCG) 是滋养细胞肿瘤理想的肿瘤标记物。对该类肿瘤的诊断和治疗都具有特殊意义。近年来由于生物化学、分子生物学、放射免疫测定、放射受体测定、单克隆抗体制备、激素免疫荧光测定以及电子显微镜技术等科学和技术的发展，对 HCG 的分泌部位、分子结构、氨基酸排列和生物学及免疫学功能有了进一步的认识。

现知 HCG 是一种精蛋白，极易溶解，受热不凝固，提纯后每毫克含 1.2 万 U。HCG 由两条多肽链组成，分别定名为 α -亚单位和 β -亚单位。HCG 的 α -亚单位与促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)及促甲状腺激素(TSH)的 α -亚单位相同，因此可以产生交叉免疫反应，而 β -亚单位结构为 HCG 所特有。血、尿和脑脊液中 HCG 的含量与体内滋养细胞数量及其活性有关。因此测定 HCG 含量有助于正常和异常妊娠的诊断和治疗，特别在滋养细胞肿瘤的诊治中应用价值更大，可视为滋养细胞肿瘤的特异性肿瘤标志物。

HCG 测定的方法很多，最早为生物法测定，以后逐渐发展为免疫测定、放射免疫测定，1972 年以后又发展了 HCG β -亚单位部分的放射免疫测定等，近年更有放射受体、单克隆抗体检测等，不仅使测定方法的敏感度提高，而且更具特异性。

近年来 HCG 的测定方法主要如下：

(1)放射免疫测定：此为一种放射性核素技术与免疫化学相结合的体外测定超微量物质的技术。HCG 放射免疫测定法(HCG-RIA)中常用双抗体法和因相法分离特异与非特异结合，由于与 LH 有交叉反应，使 HCG-RIA 的特异性及灵敏度受限。现用 β -HCG-RIA 可避免 LH 的干扰，选择性地测定 β -HCG。目前应用的 β -HCG-RIA 快速测定法，灵敏度为 100~200pg/ml (0.68mUml)。

(2)单克隆抗体技术：抗 HCG 抗体的制备应用单克隆技术，用只与 β -HCG 相结合而不与整分子 HCG 结合，也不与 TSH、FSH、LH 等的 β 亚单位有交叉反应的高度特异的单克隆抗体测定 HCG 与放射、荧光等方法相结合，此为测定血清 HCG 水平的又一高亲和力、高灵敏度、高特异性的免疫测定方法。

(3)免疫放射分析法(IRMA)：此为用放射性核素标记抗体而非标记抗原进行的放射免疫测定法。HCG-IR-MA 与 HCG-RIA 一样具高度特异性，而 HCG-IRMA 的灵敏度更高，在 HCG 水平低时 IRMA 更为敏感。

(4)放射受体测定：其原理是根据卵巢卵泡膜细胞或睾丸间质细胞的细胞膜上有 HCG/LH 受体，用牛的黄体的细胞膜作为 HCG 受体。此法可作定量测定，灵敏度为 3U/L。全部试验在 1h 内完成。但本法不能区别 HCG 与 LH 特别是测定低水平的 HCG 时，可受 LH 干扰。此法在国外已广泛应用，国内尚少。

(5)免疫吸附分析：英文缩写 ELISA 法，不仅可定性，还可定量。其灵敏度、特异性与 RIA 相似，而 ELISA 法与 RIA 法相比不需特殊设备，对人无害，操作简单，尤其适用于大面积应用，灵敏度高。

(6)荧光免疫法：即 DELFIA 技术，已有商品化的标准试剂供应，灵敏度为 0.5U/L。

(7)HCG 抗体放射标记影像检查：采用 ^{131}I 或 ^{111}In 标记 HCG 抗体，作静脉注射，体外闪烁摄像发现肿瘤部位，再与 CT、超声及手术结果比较，结果阳性显像率 78%，阴性 32%，阳性均出现于血 HCG 值较高者。本法可作为其他影像学检查的一种补充，对耐药滋养细胞肿瘤者手术选择有参考价值。

目前应用最多的是 HCG-RIA， β -HCG-RIA 和 HCG ELISA 法。

葡萄胎病人外周血 HCG 水平比相同孕期的正常妊娠要高，所以疑患葡萄胎者应定量检测 HCG。HCG 是最重要、最有价值、最广泛应用于妊娠滋养细胞肿瘤诊断的标志物。

一般血清和尿中 HCG 值十分相关，在血清中浓度是尿中的 2 倍。游离 HCG 在血清和尿中同样相关，但游离 β -HCG 与总 HCG 相比是绝对的低。游离 β -HCG/总 HCG 比值是比血清和尿中 HCG 和游离 β -HCG 明显为高。 β 核心片段仅能在病人尿中发现。葡萄胎病人 β 核心片段在总尿产 HCG 免疫活性计数中约占 40%，在绒癌中约占 70%。对滋养细胞肿瘤患者来说，应测定血清中总 HCG 值，这比测定尿 HCG 更有肿瘤标记价值。总 HCG 值，游离 β -HCG 和 β 核心片段的测定对滋养细胞肿瘤患者来说均有意义。美国 Cole 等报告，滋养细胞肿瘤患者和妊娠妇女血中至少有 7 种不同的 HCG 分子——规则 HCG、缺刻 HCG、酸性 HCG、规则游离 β -HCG、缺刻游离 β -HCG、 β 核心片段和 β 核心片段蛋白化合物，指出检测总 β -HCG 对监测滋养细胞肿瘤最为理想。

以往认为葡萄胎和正常妊娠 HCG 水平并无明显界限，所以难以单纯从 HCG 水平来诊断葡萄胎，同样 HCG 水平的高低也并不能准确地鉴别葡萄胎。侵蚀性葡萄胎和绒癌，因三者血清 HCG 值无明显差异。但现在却不然，美国 Kardana 和 Cole 报告正常妊娠，葡萄胎和恶性滋养细胞肿瘤患者血清中都存在游离 β -HCG，但后者的游离 β -HCG/总 β -HCG 比值明显高于前两者，认为游离 β -HCG 是区别良恶性的标记，将比值大于 6%作为诊断恶性变的指标，可测出 65%的恶性患者。最近他们又研究病人血清和尿中 HCG 的碳水化合物和微肽结构，发现

绒癌时 80% HCG 为缺刻 HCG，因而建议在区别良恶性时直接测缺刻 HCG 和酸性 HCG 代替测定游离 β -HCG，也有以游离 β -HCG/总共 β -HCG 作为区别恶性的监测指标。其他也有一些基本类似的报告。

有关 HCG 测定对诊断脑转移的意义，至今仍有争议，脑脊液 HCG 一部分是血中 HCG 通过血-脑脊髓屏障而来，另一部分是脑转移灶直接释放入脑脊液。日本鸟取孝成等报道正常妊娠时血清和脑脊液 HCG 比例为 400:1~300:1，多数绒癌无转移时，其比在 20:1，而绒癌脑转移时比例在 20:1 以下。石一复等的报告基本与上述符合，建议作血清与脑脊液 HCG 比例有助于脑转移的早期诊断，特别是 CT 价格昂贵，设备尚未普及的情况下更值得推荐使用。

β 亚单位包括非缺刻 β 亚单位(游离 β)及缺刻 β -HCG(HCG β n)。正常妊娠时血中游离 β 的水平很低，占 HCG 浓度的 0.5%~0.9%，GTD 时由于非缺刻 HCG 的降解增强导致游离 β -HCG 的比例异常高，其水平可增加 4~100 倍，因此当血中可测到高浓度的游离 β 时则高度提示滋养细胞疾病，游离 β 亚单位还可用来区分部分性葡萄胎(PHM)和完全性葡萄胎(CHM)，以及葡萄胎和侵蚀性葡萄胎研究表明，游离 β -HCG/总 HCG 的比值与滋养细胞疾病的类型有强相关性，主要与滋养细胞分化有关，比值在葡萄胎最低，在绒癌最高。王小平等应用化学发光法对 GTT 患者及正常妊娠血清中的整分子 HCG、总 β HCG 及游离 β 亚单位(F- β HCG)进行了检测，结果表明，即 HCG 在葡萄胎及恶性 GTT 组明显高于正常妊娠组，F- β HCG 与 HCG 的比值在正常妊娠，葡萄胎及恶性 GTT 之间呈上升趋势，且绒癌患者又高于侵蚀性葡萄胎患者，因此认为 F- β HCG 可以作为妊娠后判断是正常妊娠，还是葡萄胎的一项辅助指标；F- β HCG/HCG 的比值有助于判断滋养细胞疾病的恶性程度，可为葡萄胎恶变的预测与早期诊断以及高危患者的判断提供依据。最近的研究又发现，高糖化 HCG(hyperglycosylated HCG)在滋养细胞肿瘤患者中含量极高，它是绒癌细胞分泌的主要 HCG 相关分子，故又称侵蚀性滋养细胞抗原(invasive trophoblast antigen, ITA)，其分子含有两个 O 键连接的寡糖侧链及一个大的 N 键连接的寡糖侧链。另外在唐氏妊娠时 ITA 含量也有所增高，而正常妊娠时其血清浓度则很低。因此，ITA 可作为鉴别正常与异常妊娠的重要指标，尤其对滋养细胞肿瘤的诊断具有独特的参考价值。

HCG 测定时应注意假阳性结果的可能性。近年临床研究发现，在少数无妊娠、无滋养细胞疾病史的妇女血清中可测到持续低水平的 HCG，而被误诊为绒癌接受了不必要的化疗。该现象称为错觉 HCG (phantom HCG) 及错觉绒癌综合征 (phantom choriocarcinoma syndrom)。美国耶鲁医学院报道了 12 例患者因 HCG 假阳性造成了不必要的手术和化疗。能与动物抗体结合的人体内异嗜性抗体的存在是造成 HCG 假阳性反应的主要原因，而这些人异嗜性抗体是大分子糖蛋白，并不能分泌到尿中，故即使血清样本中发现有人异嗜性抗体所致 HCG 免疫活性，而同时采取的尿样本中却测不到 HCG 或 HCG 的降解产物。另外随着血清稀释倍数的增加 HCG 免疫测定结果也不会出现相应的平行变化。异嗜性抗体引起假阳性结果的机制与商业免疫试剂盒测定的原理有关。大多数 HCG 测定都应用至少两种针对 HCG 的动物源性抗体。第一抗体通常是鼠单克隆 IgG，通过 HCG 分子上的一个位点与之结合。第二抗体(标记抗体)是被酶或化学荧光剂包被，通过与 HCG 另一个远端位点结合，标记一抗固定的抗体。二抗通常是来源于鼠、兔或羊的多克隆抗体。抗体-HCG 标记抗体复合物中 HCG 的数量是与标记物的数量成比例的。异嗜性抗体通常结合与人类或其他种属相同位点的化验 IgG。它们是二价的，可以连接固定抗体和标记抗体，因此模仿了 HCG 的免疫活性。人抗体与鼠 IgG 的结合是最常见的造成干扰的原因。研究发现 1%~3% 的健康妇女血清中存在嗜异性抗体，因此对于可疑假阳性 HCG 的患者，应同时测定血和尿中 HCG 的代谢产物，以确保血清 HCG 浓度反应体内的真实水平，从而避免不必要的误诊与化疗。

2. 妊娠特异蛋白检测 滋养细胞肿瘤产生的妊娠特异蛋白中，除了 HCG 外，还有胎盘催乳素(HPL)，妊娠特异糖蛋白(SP)，胎盘蛋白 5(PP5)和妊娠相关蛋白 A(PAPPA)。HCG 在滋养细胞肿瘤诊治中最为重要，临床应用最广泛，已于前叙述，不予赘述。现分别介绍其他几种妊娠特异蛋白，对滋养细胞肿瘤的进一步研究均有裨益。

(1) 胎盘催乳素：又名妊娠相关血清蛋白(PAPP-D)，其存在于合体细胞胞浆内，正常妊娠时孕 5 周即可检出，34 周浓度上升维持平稳，产后即消失。一般滋养细胞疾病时均可呈阳性，因 HPL 在血中半衰期很短，可望作为滋养细胞疾病的一种敏感标志。HPL 和 HCG 之间无关系，局部病变去除后，HPL 很快消失，在活动病灶血中可检出 HCG，但 HPL 则不能检出，因此 HPL 对转移灶无监护作

用。葡萄胎病人 HPL 水平比相应月份的正常妊娠病人低 10~100 倍，可以此区别正常妊娠与葡萄胎。

(2) 妊娠特异性糖蛋白 (SP1)：其由合体细胞产生，正常妊娠排卵后 7 天即可检出 SP1，随着妊娠月份增大，SP1 血清浓度渐上升，在 36 周达平稳水平。各种恶性滋养细胞肿瘤的合体细胞均有 SP1，所以大多滋养细胞肿瘤可检出 SP1，一般 SP1 值比 HCG 低，SP1 和 β -HCG 的比例似可反映滋养细胞的分化程度，两者比值高表明滋养细胞分化好，常为正常或葡萄胎，绒癌时两者比值低，而侵蚀性葡萄胎介于两者之间。

(3) 胎盘蛋白 5 (PP5)：其在合体细胞内合成。PP5 在滋养细胞肿瘤病人外周血可检出，但含量很少。因其半衰期短，切除肿瘤后很快下降。临床上检查血中 PP5 浓度可用于鉴别正常妊娠及恶性滋养细胞肿瘤。一般正常妊娠时 HCG，SP1 和 PP5 三者均可检出，而恶性滋养细胞肿瘤时，虽 HCG 及 SP1 可检出，但却查不到 PP5。

(4) 妊娠有关血浆蛋白 A (PAPP-A)：此物质也存在于合体细胞和未分化的滋养细胞浆内。一般本物质测定其价值并不比 HCG 大，至今仅有少数作为滋养细胞肿瘤的标志。

(5) 抑制素：抑制素是由异源二聚体 (α 和 β) 组成的一种生殖激素，妊娠期胎盘是抑制素的来源部位及作用的靶器官，它可调节胎盘其他激素的分泌，使 HCG、孕激素的分泌下降，并调节母体免疫。孕期抑制素 α 的水平及分布随孕龄和细胞类型的不同而不同。早孕时抑制素 α 在合体滋养细胞中有强表达，中、晚孕时下降，而胎盘种植部位的中间型滋养细胞及平滑绒毛膜样中间型滋养细胞中抑制素 α 的表达随着孕龄的升高而升高。孕龄各个时期细胞滋养细胞中无抑制素 α 的表达。关于抑制素对 GTD 意义的研究表明：

① 监测 GTD 对治疗反应和预测预后：抑制素 α 水平在葡萄胎明显高于正常妊娠，研究表明葡萄胎吸宫后血清抑制素在 7~10 天内下降到早卵泡期水平 ($< 0.4 \text{ U/ml}$) 的病人，都不发展为持续性滋养细胞疾病 (PGTD)，吸宫后 1~2 周血清抑制素仍高于早卵泡期的水平是发展为 PGTD 的高危因素。

② 在中间型滋养细胞疾病中的应用：抑制素 α 亚单位对于低 HCG 水平的中间型滋养细胞疾病如 PSTT、上皮样滋养细胞肿瘤 (ETT) 有特殊意义。PSTT 中抑制素 α 是比 HPL 更敏感的指标。ETT 对 CD146、HPL 着色浅而局限，但所有 ETT

总持续表达抑制素 α 亚单位，因而抑制素 α 的血清水平是估价 ETT 对治疗反应和监测复发的有用指标。

③与非滋养细胞肿瘤的鉴别诊断：抑制素 α 是 GTD 高度敏感和特异性的标志物，可用来鉴别 GTD 与非滋养细胞疾病。抑制素 α 除在 40% 的 EPS 中染色阳性外，在其他所有 GTD 染色都为阳性，绒癌中强阳性，而在各种非滋养细胞疾病如宫颈鳞状细胞癌、子宫内膜间质肉瘤、平滑肌肉瘤等全无染色。

(6) 主要碱性蛋白 (MBP)：MBP 主要定位于中间型滋养细胞，在细胞滋养细胞和合体滋养细胞中不着色。妊娠相关性主要碱性蛋白 (pMBP) 绝大部分以前蛋白的形式存在于孕妇血清中，在无嗜酸性粒细胞增多的情况下，孕妇血清中 pMBP 是非孕妇的 10~20 倍。中间型滋养细胞疾病中 HPL 与 MBP 染色有阳性关联但也有不同，MBP 主要为细胞外较弱的染色，而 HPL 为细胞浆较强的均一染色，pMBP 联合 HPL 是诊断中间型滋养细胞疾病的极好方法，但不能鉴别 EPS 和 PSTT。pMBP 在良性 PSTT 中染色强，而在有转移的 PSTT 中浅着色，因只有 15%~20% 的 PSTT 有恶性表现，这就为确定合理的治疗方案，估计预后提供了良好手段。血清低水平的 pMBP 预示着持续性或恶性滋养细胞疾病。正常妊娠 pMBP 血清水平低限为 500ng/mL，而 100% 的绒癌和 85% 的 PGTD 患者的血清 PMBP < 500ng/mL，这就为临床上判断 GTD 的恶性潜能提供了早期信号。

3. 细胞因子检测 细胞因子是由免疫活性细胞和间质细胞分泌的可溶性的小肽和糖蛋白。它们组成复杂的网络系统传导细胞间的信号，除了参加必要的免疫功能外，还作为自分泌及旁分泌生长因子，对滋养细胞肿瘤的发生及生长有重要作用。

(1) 白介素 (IL)：

①白介素 1- β (IL-1 β)：IL-1 是宿主对各种感染免疫反应的关键调节因子。滋养细胞浸润可导致合体细胞子宫内膜炎和子宫肌炎，GTD 中 IL-1 β 的升高与子宫内膜和肌层被浸润的程度有关，IL-1 β 正常或低值可作为预后良好的指标。

②IL-2 及受体 (IL-2R)：GTD 病人血清 IL-2 水平都低于正常妊娠。绒癌细胞上清液强烈抑制其产生，在绒癌扩散中起一定作用；IL-2R 水平与肿瘤负荷高度相关，低危及高危绒癌的 IL-2R 分别比正常高 2 及 6.1 倍，正常血清 IL-2R 水平可排除高危疾病。

③IL-6: 葡萄胎需要化疗组血清 IL-6 明显高于良性转归组, IL-6 < 175pg/ml 是葡萄胎预后良好的指标, >78000pg/ml 高度预示绒癌转移。

(2) 血管内皮生长因子(VEGF): 肿瘤的生长与转移: 需血管形成, 许多肿瘤组织都表达高水平的 VEGF。妊娠及 GTD 时 VEGF 的水平与滋养细胞的子宫肌层浸润有关, 正常妊娠时、VEGF 水平在早孕期升高, 中孕时下降, 晚孕时低于非孕妇。葡萄胎时 VEGF 的水平明显高于正常妊娠, 故 VEGF 可作为早期诊断葡萄胎妊娠的标志物。

(3) 表皮生长因子(EGF)及受体(EGFR)与转化生长因子(TGF): TGF- α 与 EGF 具有结构功能的同源性, 和 EGFR 结合能促进 DNA 复制。正常妊娠和葡萄胎中都有 EGF-EGFR、TGF- α -EGFR 自分泌途径激活, EGF-EGFR 主要与正常胎盘早期分化和增生有关, 而 TGF- α -EGFR 途径则与肿瘤的高侵袭性有关, 与 CHM 的自然消退组相比, PGTD 组 TGF- α -EGFR 表达显著升高。TGF- β 可抑制滋养层分化, 绒癌中的抑制作用明显减弱, 与肿瘤的进展和转移有关。

4. 流式细胞计数(FCM) 肿瘤组织制成单细胞悬液, 用 DNA 特异荧光色素染色, 利用荧光强度与 DNA 含量成正比的原理, 显示检测结果, 每秒可检查至少 1000 个以上细胞。大多实体瘤细胞群为 DNA 二倍体, 当具有另外一个 G_1 峰时则为非整倍体。非整倍体的不同程度用 DNA 指数(DI)表示。DI 1 相当于二倍体肿瘤, DI 1.5 表示三倍体, DI 高表示肿瘤增殖力强。

采用流式细胞计数(FCM)对不同类型的滋养细胞肿瘤中的滋养细胞 DNA 含量进行估价, 国内外均已开展。因为 FCM 对滋养细胞肿瘤非整倍体 DNA 含量的研究是一种可靠的方法, 并能对胞核 DNA 含量进行正确的定量估计。对于组织学形态不典型者, 以前诊断依靠确定二倍体的核型的细胞遗传学来区别, 但耗时太长, 且很少成功。现采用 FCM 技术, 应用组织的 DNA 研究可得出确切的依据。本法可用于进行回顾性分析, 又可同邻近的组织学研究进行对照, 且耗费低, 可靠性强, 省时, 也是协助葡萄胎病理诊断的一种有效手段, 可区别完全性或部分性葡萄胎。

美国报道, 86%完全性葡萄胎为 DNA 非整倍体, 国内河北报道葡萄胎 DNA 非整倍体为 25%。浸润性葡萄胎为 83%, 绒癌为 85.7%; 山东省人民医院报道葡萄胎 DNA 和 RNA 的正确诊断率分别为 60%和 85.7%, 在侵蚀性葡萄胎中均为 86.7%, 统计分析中 RNA 的假阳性率低于 DNA。若采用 FCM-DNA 和 RNA 联合诊断

准确率可高达 96.7%。DNA 非整倍体可作为预测葡萄胎恶变的指标，两者可作为是否行预防性治疗或治疗性治疗和预后的重要指标。

5. 聚合酶链反应(PCR)技术 英国 Fisher 等报道采用 DNA 聚合酶链反应(PCR)技术，通过检测夫妇血淋巴细胞和葡萄胎组织中的 DNA 可将葡萄胎正确地分为部分性，单精子完全性和双精子完全性 3 种不同类型。

6. 荧光原位杂交法(FISH) 美国匹兹堡大学应用荧光原位杂交技术(简称 FISH 法)，在绒毛细胞株中检出第 1，7，12，13 和 21 号染色体有异常，第 12 号染色体部分片段 DNA 扩增。

7. 细胞遗传学检查 用基因微矩阵芯片技术筛选表达基因。

【其他辅助检查】

1. B 型超声检查 超声检查法的临床应用表明，B 型超声检查可以清楚显示软组织图像。目前国内外应用 B 超在滋养细胞肿瘤的诊断，治疗效果观察及随访已十分普遍，配合 HCG 测定可提高早期诊断率。具体应用于：①对完全性葡萄胎的诊断，正确率最高可达 90%以上；②对部分性葡萄胎的诊断也较敏感，符合率也高，而临床上在胎块排出前不易发现，葡萄胎与胎儿共存者也易超声查出，而单靠临床很难确诊；③有助于对胎盘水泡样退行性变也可作出诊断；④对持续滋养细胞疾病行超声检测，配合 HCG 测定可早期确诊；⑤恶性滋养细胞肿瘤诊断，治疗过程中观察病灶消退情况，估计疗效；⑥滋养细胞肿瘤远处转移灶(肝、肾转移)病灶探测。

(1)完全性葡萄胎超声图像：

①子宫增大，多数大于孕周。

②子宫内回声丰富，宫腔内充满闪亮密集光点及大小不等蜂窝状小暗区，光点为众多的水泡，暗区为退化组织和血液。

③子宫腔内无胎儿及羊膜等附属物。

④约 1/3 患者可有一侧或双侧黄素化囊肿，大小不等，多房性。

(2)部分性葡萄胎超声图像：子宫增大或不增大，宫腔内含有水泡样结构及一部分正常胎盘组织，并可见胎儿或羊膜腔等，胎儿常合并有畸形。合并胎儿者宫腔内可见水泡状胎块，同时有一完整胎盘及胎儿。

(3)持续性滋养细胞疾病超声显像：它比良性滋养细胞疾病丰富多样，无特异性，可靠性也差，应结合 HCG 及临床表现，常可见子宫增大、外形不规则，

子宫内回声增多，病变可局灶或弥漫性分布，病灶常呈海绵状，由肌层向宫腔或向浆膜突出，病灶边缘不规则，也不清楚，海绵状病灶内光团与暗区相间，多见一侧或两侧黄素囊肿，如有子宫穿孔，则子宫直肠窝内可见液性暗区。

(4) 胎盘水泡样退变超声图像：表现为胎盘结构紊乱，可见类似水泡状胎块图像，子宫一般不大，无卵巢黄素化囊肿。

(5) 恶性滋养细胞肿瘤超声图像：病灶区早期改变为宫壁见棉团状强回声光团，形态不规则，有的强光团中的部分呈弱回声。宫腔无内容物者，宫壁见散在粗大强反射光点。疾病晚期病灶，可见子宫增大、不规则，宫壁有大小不等的不规则弱反射区或暗区，暗区或孤立或相互沟通，形如“沼泽地”，无明显界限。

病灶部位经与手术对照，B超所见的弱回声及暗区为宫壁的病灶坏死组织及出血，声像图所见宫壁粗大光点为扩张血管回声，棉团状光团为浸润灶，但尚未发生坏死。

将B型超声探测恶性滋养细胞肿瘤子宫内病灶的正确性与手术、子宫造影、腹腔镜检查进行对照，其中19例手术标本与超声图结果符合，符合率达95%，较其他方法为优。傅庆诏等(1990)还对声像图与血 β -HCG测定的关系作研究，发现两项指标呈正相关性，图像显示宫壁破坏严重时，血 β -HCG处于较高峰值；声像图显示病灶缩小时， β -HCG值呈下降趋势；声像图正常时 β -HCG呈正常水平。采用阴道B超较腹部B超对诊断子宫滋养细胞肿瘤和盆腔变化更为清晰有助，能显示直径 $<2\text{cm}$ 的包块，可观察治疗后的变化包括病灶的缩小、液化、消失，也可观察葡萄胎病变区的血流速度变化等。

1990年第五届国际滋养细胞疾病会议上，英国Long等用B超和多普勒超声检查侵蚀性葡萄胎和绒癌，记录子宫对循环的阻力以搏动指数(PI)表示，正常非孕妇女为3.25，患者为1.43，耐药者为0.03，表明肿瘤患者子宫对循环阻力减低。而耐药者更低于非耐药者。

近年国内外采用彩色B超也逐见增多，同样可用于对各种滋养细胞疾病患者的诊断。除了子宫图像观察外，有关血管及血流方面的特异表现也有助诊断。

彩色多普勒超声技术在妊娠滋养细胞肿瘤的诊断、治疗和随访中的应用逐渐增多，由于子宫肌层有浸润，造成肌层破坏，使子宫肌层血运增加，局部血

管丰富，此为利用超声多普勒血流图像(CDBFI)观察病理学基础，病灶内血流显示明显，大多呈“束状”，见有血管扭曲、变形、扩张及动静脉瘘形成，频谱多为双峰低阻型血流，包络线不光滑呈“毛刺状”。子宫病灶彩色多普勒血流显像一般也随化疗疗程增加而有所改变，病灶血流逐步减少，原有五彩镶嵌现象均有范围缩小，彩色辉度减弱，色彩逐步暗淡，后转为正常或因病灶缩小、血流减少，血流仅在实性区域散在可见。

血流指数中搏动指数(PI)、阻力指数(RI)和收缩期峰值血流速度/舒张末期血流速度(S/D)也有变化，PI 与化疗前比较有所提高，RI 化疗后均较化疗前上升。

根据病灶血管分布形态可将妊娠滋养细胞肿瘤患者子宫分为 4 种类型：

I 型：弥散型，二维超声于子宫肌层未见明显局灶性病变，但肌层较疏松，回声减低。CDBFI 则可见子宫肌层血流着色明显增加，血管弥漫性扩张。

II 型：血窦型，二维超声于子宫肌层内见不均质包块，内含条状或囊状无回声区。CDBFI 显示这些无回声区全被血流充填，色彩明亮。

III 型：水泡型，二维超声见子宫肌层出现局灶性蜂窝状无回声区，CDBFI 显示无回声区内无血流着色，但周边血流丰富。

IV 型：实质型，二维超声见子宫肌层内出现境界清晰回声不均的实质性光团，无液性暗区。CDBFI 显示肿块内血流稀少，周边血流丰富。

I 型者对化疗敏感，有可能单纯化疗而愈，随分型级别升高，手术率增高，尤以 II、III 型手术率高于 I、II 型。II、III 型者常为侵蚀性葡萄胎，IV 型多为绒毛膜癌。

CDBFI 动态观察子宫病灶血流图像变化及血流参数改变，结合 HCG 变化可指导临床治疗工作，如观察病灶消退，推测是否有耐药可能，需否更改化疗方案，因为子宫病灶随化疗增加而有改变，尤其是化疗敏感者以第 2~3 个疗程的病灶缩小为明显，若 3 个疗程后病灶不缩小或缩小不明显，结合 HCG 下降变化，也作为耐药的指标之一。同时，血流参数经 2~3 个疗程后，PI、RI 不增高，也说明血流仍丰富，为对化疗反应不佳的指标之一。

总之，应用彩色多普勒超声对 GTT 子宫内病灶分型，对指导临床诊治，判断其病理类型及预后均有一定价值。

2. X 线检查 X 线检查是滋养细胞肿瘤诊断中的一项重要手段，主要用于肺部检查，其他如子宫、骨、心脏、胃肠道、泌尿系等转移也需采用 X 线诊断。

(1)肺转移的 X 线表现：北京协和医院对恶性滋养细胞肿瘤肺部转移的 X 线表现进行了详细的研究，其经验已为国内公认，现介绍如下：

肺部 X 线表现多种多样，但基本形态可分两类：

①片状阴影：不规则形态有云片状阴影，常分布在肺的一侧或两侧边界不清，阴影可仅只 1 个片，也可满布双肺，如不结合病史和 HCG 很难和肺结核或不典型肺炎相鉴别，此种阴影常见于早期病例。

②圆形阴影：转移灶呈圆形，密度不高。根据圆形阴影又可按其大小，再分为 3 种：

A. 小豆或结节状阴影，直径 $<3\text{cm}$ 。

B. 中型或棉球状阴影，呈圆形，直径 $3\sim 5\text{cm}$ 。

C. 大型或团块状阴影，直径 $>5\text{cm}$ 。

上述每类阴影又可按边缘模糊和边缘清楚两种。除上述常见片状和圆形阴影外，尚可见肺纹理增粗(常是肺转移最早出现的现象)、不定型(在肺片上若隐若现，多数以后发展为片状阴影，也有自然消失者)。串珠状或鼓槌路状(沿肺纹理有一节一节的扩大，形状像佛珠，或纹理末端粗大)；弥散型或粟粒形(在一侧或双侧肺野有散在的斑点样阴影，如粟粒性肺结核，但粟粒较粗，分布不均匀，有部分融合现象)。此外尚有胸腔积液、血胸、胸膜粘连，以及肺不张，气胸和心影扩大，右心扩大等。上述各种形态可为单发或多发。

恶性滋养细胞肿瘤肺转移病灶的分布两下肺较中、上肺为多，右侧较左侧肺转移灶易出现，外侧带比中、内侧带为多，由于以上特点，所以阅片时须掌握上述特点，再结合肺部 X 线表现及 HCG 值。病史等不难作出诊断。

北京协和医院尚对肺部 X 线检查与病理切片对照研究发现，肺片示片状阴影者，主要为肺动脉有瘤栓存在，部分血管壁向外突出，有的已破裂使滋养细胞侵入附近肺泡内，将血管内及肺泡内癌变联结成片，但范围不大，无明显坏死和凝血块。周围组织可见细胞浸润、水肿和出血。圆形病灶者，病理均相似，中心为凝血块及坏死组织，周围有滋养细胞集聚。圆形阴影边缘模糊者，其周围的滋养细胞生长很活跃，周围肺组织受压挤而萎缩，并有出血、水肿及

炎性细胞浸润。HCG 已转“正常”但肺转移阴影持续存在者，病理检查显示病变周围已形成纤维组织，已无或仅有少量已坏死的滋养细胞。

恶性滋养细胞肿瘤肺部转移宜进行动态观察，一般在治疗期间至少每月摄片 1 次，常为正位片，必要时须加摄侧位片，以了解肺部病灶大小及部位。肺部病灶经过几个疗程化疗，多数皆能逐渐消失，但也有少数虽经多个疗程化疗，临床症状消失，HCG 也达正常水平，肺部转移灶基本消失，但肺片仍有残存淡薄阴影，甚至持续时间较长。浙江医科大学附属妇产科医院总结 148 例肺转移者中，肺部残留阴影者 31 例，占 20%左右，主要为小片状或条索状，停止化疗后有时持续 1 年以上，甚至 2~3 年才逐渐消退，个别可长达 4~5 年。国外 Tow 和 Swet 也报道类似情况，后经肺切除，证实系纤维化，也有与化疗药物有关，Act.D 或其他化疗药物会引起肺纤维化。

肺部转移灶有时 X 线摄片常显示阴性，但若有条件作 CT，则易发现病灶。

此外，滋养细胞急性肺栓塞时由于广泛肺小动脉栓塞及出血性肺梗死，使呼吸面积锐减，肺循环受阻而引起急性肺心病，或由于肺水肿可致呼吸衰竭，此时 X 线也有相应改变。另一种情况是肺部广泛转移，可出现呼吸功能障碍，导致成人呼吸窘迫综合征(ARDS)，X 线除显示广泛转移病灶外，常合并肺部感染，若不结合病史及血清 HCG 值易误诊为肺炎、肺癌、肺结核等内科疾患。

(2)心脏 X 线表现：一些恶性滋养细胞病例可有心脏扩大，胸片以右心扩大为主。并可见肺动脉段显著突出。此也常发生于盆腔检查、手术等情况下，癌细胞脱落而移行至肺，造成肺动脉栓塞及肺动脉痉挛而影响肺循环，使右心负担增加。同时肺动脉受阻，左心因血量不足，致冠状动脉供血不足，心肌缺氧等因素有关。

(3)子宫输卵管造影：自 1914 年 Rubin 首用子宫造影术诊断子宫肌瘤以来，已逐步发展为诊断子宫内新生物的一种辅助诊断方法。浙江医科大学附属妇产科医院自 1972 年起对恶性滋养细胞肿瘤患者作子宫输卵管造影术，并与临床和手术标本对照。

本法操作简单，步骤同一般子宫输卵管碘油造影，宫腔输卵管充盈后在 80mA/S、75kV 的条件下摄前后位片，继将 Rubin 头拔除，碘油急速外流，宫腔呈半充盈状时摄第 2 张片，以资对照，次晨再摄片 1 次，观察造影剂有否在宫

腔，病灶内残留或经输卵管流入腹腔。一般在无子宫出血或停止出血 3 天后即可造影。

恶性滋养细胞肿瘤子宫造影有 9 种 X 线表现：

①宫腔充盈缺损：宫腔内类圆形阴影密度减低，阴影边界不规则但尚清楚，病灶大小不一，一般在 1~2cm。

②宫腔浅表充盈缺损：阴影呈压迹状向宫腔突出，呈半月状或弧形压迹阴影，边缘清楚，深度 1cm 以下。

③宫腔充盈缺损阴影并向宫壁浸润，边界粗糙。

④向宫腔外宫壁穿凿灌注状阴影。

⑤宫腔造影剂静脉逆流，造影剂注入时可见宫腔完全显影，然后突然出现宫腔外团块密度增高，数分钟又突然淡薄，隐约如网状，而后消失。

⑥宫腔弛缓状，子宫缺乏张力，子宫形态松弛，宫腔不能保持原有形态。

⑦宫腔边线或部分边缘呈细小绒毛状不规则缺损阴影。

⑧宫腔阴影均匀性增大。

⑨宫腔显影正常。

部分患者 X 线所见可同时兼有上述多种表现。上述 1~5 种表现者则可确定子宫内存在病灶。6~9 种表现者须结合临床、HCG、子宫大小等综合考虑。即使宫腔造影正常，也不能单凭此而否定子宫内病灶存在，还需结合子宫实体大小，有无某处突起感等。因若病灶在肌壁间未累及内膜或向浆膜面突起，不向宫腔方向伸展者，则子宫造影可以正常。本法对需要保留子宫者，观察输卵管是否通畅也属重要，若见输卵管闭塞，或部分通畅者，则需加强抗炎治疗。应用于它造影术除确定子宫内有无病灶，对比观察化疗效果，病灶有否消除和决定子宫去留外，它对病灶定位也有很大参考价值。也有 2 例未生育的年轻恶性滋养细胞肿瘤患者，根据子宫造影的发现，进行保守性手术即子宫内病灶挖出术，保留子宫获生育成功。

(4) 盆腔动脉造影术：鉴于滋养细胞肿瘤极易侵入子宫肌层，造成肌壁破坏，并使子宫血运增多，1955 年有人开始试用盆腔动脉造影术用于这些疾病的诊断，有助于明确病变大小和部位。1962 年北京协和医院也曾应用本法。本操作是创伤性的，须股动脉穿刺插管或股动脉切开插管，将造影导管插入股动

脉，逆行至腹主动脉，均在放射科 X 线透视下进行，插管后快速(1~2s 内)注入造影剂，立即快速连续摄片，每隔 1~2s 摄片 1 张。

造影剂注入后盆腔动脉即显影，自腹主动脉向下分左右髂总动脉，再向下分髂内、外动脉。髂外向下通过腹股沟管为股动脉；髂内动脉分支有子宫动脉，造影剂进入子宫小血管，即通过这些小血管而逐渐汇集在一起而进入静脉内。造影剂在盆腔，子宫动脉全部显影，称动脉期，2~3s 后肌壁弓形动脉显影，3~5s 内肌壁血管网显影，此称微血管期，5~7s 造影剂进入静脉且显影称静脉期，大约 7s 后造影剂即全部从子宫或盆腔消失。一般情况下，3 个时期有规律地循序出现，如有紊乱也说明子宫内有异常。

恶性滋养细胞肿瘤在动脉造影中可见：

①患侧子宫动脉延长屈曲且变粗，子宫肌壁血管丰富，病灶部位出现多血管区。

②弓形动脉不经过子宫肌壁血管网而直接与肌壁间因动静脉瘤形成的血窦相通。

③肌壁血窦中有时可见有圆形或半圆形和边缘锐利的充盈缺损，但一般并不常见。

④静脉期提前出现。

⑤病变区造影剂排空延缓。

⑥病变向子宫外发展而成宫旁转移时，可见子宫范围外有多血管区或血窦造成的成团阴影。

⑦如转移至阴道，在阴道上端也有同样所见。

3. 电子计算机横断体层摄影(CT) 肺部是滋养细胞肿瘤最常见的转移部位。脑转移继发于肺转移，早期诊断肺、脑转移时对改善预后极为重要，以往常用普通 X 线摄片诊断肺转移，但难以显示微小和隐蔽的病灶，对临床造成错误导向。脑转移一般均靠临床判断，发现较晚，延误治疗。采用 CT 对肺、脑转移早期诊断有价值。

肺 CT 可见单个小结节。类圆形，边界清，两肺散在或广泛转移，病灶从米粒大小至核桃大小不等，以胸膜下居多，边界清，锐利，圆形或类圆形为主，若伴有周围炎性渗出时边界模糊，个别为单个团块病灶。滋养细胞肿瘤单个团块型转移较少，常系多个病灶融合而成。

脑 CT 见有直径大小不等的低密度软化处，转移灶周围均见脑组织水肿。

肺 CT 与普通 X 线对照有助诊断，常 CT 显示单个小结节转移时而 X 线片上为两肺正常。散在或广泛转移者，普通 X 线胸片病灶均较 CT 少，CT 易发现胸片忽视的病灶。

常规肺 CT 可早期发现和早期诊断肺部病灶，因 CT 的高分辨力和轴位扫描是普通 X 线所不能及到的，对肺尖、胸膜下、脊柱旁、心影后及纵隔内等处，普通 X 线不易发现的病灶，CT 可以显示其形态及大小。CT 能显示米粒大的极微小病灶和胸膜细微改变，此均优于普通 X 线片。脑 CT 对早诊断也作用很大。北京协和医院资料胸相微小肺转移漏计率 40%，一般若有条件，滋养细胞肿瘤者应将肺 CT 作为常规检查，有肺转移者应常规作脑 CT 为宜。

4. 磁共振成像(MRI) 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是近 10 年发展起来的影像新技术，具有无创，软组织对比度好及多断面成像等优点。对妇科疾病，尤其是肿瘤定位、定性诊断均较其他技术优越。MRI 可三维成像，以显示盆腔的复杂解剖结构。盆腔成像至少需要 3 个断面，横断面是必要的，其他断面可根据病情需要选择。冠状面显示附件病变较好，而矢状面对检查子宫。子宫颈、阴道及局限于膀胱前后壁的病变最佳，检查常规采用 10mm 层厚，根据情况可间隔 0~10mm。

滋养细胞肿瘤包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎和绒癌，一般超声和实验室检查(β -HCG-RIA)相结合已能确立诊断。MRI 具有同样功效，同时由于 MRI 软组织对比度好，对显示子宫肌层有无受累非常敏感，判断有无转移处存在，MRI 也较优越。

葡萄胎主要由胎块囊状扩大的血管和出血组成，在 MRI 图像上主要是在横向恢复加权成像(T_2 , weishte dimases)时呈小圆形高密度区和树样低明暗度，在纵向和横向恢复加权成像上可见各种不同的高或低明暗度阴影，这些 MRI 上的发现与病理组织学改变相一致。侵蚀性葡萄胎和绒癌肌层内病灶 MRI 的发现率可达 83%，而 CT 为 50%。MRI 上观察到侵蚀性葡萄胎和绒癌均有连接带消失和肌层中断，此是提示肌层内有病灶的一个重要征象。

葡萄胎刮宫后 HCG 持续下降的病例，MRI 可清楚显示子宫肌层有局灶性多血管损伤，正常结构消失，所以葡萄胎刮宫后根据 HCG 判断是否恶性变时，MRI 是协助诊断的一个有价值的手段，但 MRI 显示肌层损伤在 HCG 低时无意义。

总的说来，此项检查费用昂贵，所以盆腔磁共振检查仅用于临床检查不能肯定诊断的病例，而脑和肝磁共振检查亦仅在其价格与 CT 检查相同的检查中选择进行。

5. 正电子发射断层显像(PET) 正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)是现代影像医学的尖端技术，也将是 21 世纪人类研究生命现象的最先进的手段之一。它是利用 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等发射正电子的短寿命核素，PET 可以从体外无创、定量、动态的观察人体内的生理、生化变化，从分子水平洞察标记的药物在正常人或病人体内的活动。因此，PET 也被称为“活体生化显像”。PET 可以一次获得三维的全身图像，可以发现其他检查所不能发现的问题。在临床上特别适应在没有形态学改变之前，早期诊断疾病。发现亚临床病变以及早期、准确的评价治疗效果等。研究表明，PET 可以早期发现肿瘤的原发、转移和复发病灶，鉴别肿瘤和瘢痕坏死组织，在肿瘤分期、恶性程度分级和疗效判断等方面，PET 均有显著的优势。已证实 PET 对卵巢恶性肿瘤原发灶、转移灶及其复发灶的定性与定位诊断有十分重要的价值。对滋养细胞肿瘤，特别是肺转移的诊断，鉴别活性肿瘤和瘢痕坏死组织方面有其独特之处。Lee HP 等对 3 例耐药性滋养细胞肿瘤患者进行了 PET 检查，并准确的定位了活动性转移病灶，有利于选择针对性治疗方案，认为 PET 检查对发现肿瘤转移灶及判断肿瘤的活动性的价值明显优于 CT 及 MRI 检查。但其可行性仍需积累更多的经验来进一步评价。

6. 腹腔镜检查 腹腔镜可用于滋养细胞疾病的诊断和治疗，且有独特之处。1981 年起浙江石一复等对 122 例滋养细胞疾病(葡萄胎 24 例，侵蚀性葡萄胎 69 例，绒癌 29 例)中的 62 例作了 65 人次腹腔镜检查，发现子宫和(或)宫外转移病变 40 例，卵巢黄素化囊肿 58 例，比国外单纯用于观察卵巢黄素囊肿，有进一步发展。对这类疾病作腹腔镜检查可发现妇科双合诊时未能发现的病变，如子宫壁突起的小病灶或宫旁的转移灶，在镜下可见呈蓝紫色结节向浆膜外突起。病灶位于肌层者，则可见子宫呈不对称状，局部色泽较苍白，呈红白相间的突起，表面可见少许小血管。对年轻未生育者可根据子宫病灶大小、范围等决定是否保留子宫，或作进一步临床分期的依据。腹腔镜直视下子宫病灶及周围注入抗癌药物，同时配合全身化疗，对保留生育机能者是一新疗法，比子宫病灶挖出术具有病人易接受及子宫不遗留瘢痕等优点。腹腔镜下对卵巢

黄素化囊肿穿刺抽液可防止扭转，个别急性扭转历时不长者予以抽液与复位可免除剖腹手术及切除卵巢之弊，此外抽吸囊液易使患者血清 HCG 值迅速下降等。此法检查如能正确仔细进行，不仅安全而且并发症少。虽也有一定的局限性，但不失为对滋养细胞肿瘤患者有用的辅助诊治措施之一。

【诊断】

典型滋养细胞疾病者诊断并无困难，主要根据病史、体征等临床表现予以诊断。

1. 典型葡萄胎 诊断常根据停经后有不规则阴道出血，子宫异常增大，质软；子宫如孕 5 个月大小时听不到胎心，摸不到胎体胎肢，患者自己无胎动感，即应考虑为葡萄胎。如伴有重度妊娠反应及孕早期伴有妊娠期高血压疾病则更有助于诊断。若阴道有水泡样物排出则确诊更属无疑。

部分性葡萄胎临床上常难以诊断，常表现为过期流产。但临床上部分性葡萄胎与完全性葡萄胎有差异，部分性葡萄胎半数临床表现为自然流产，43%为过期流产。意大利和巴西等国分析：完全性葡萄胎患者的年龄较部分性者为大；阴道出血完全性葡萄胎较部分性者多；部分性葡萄胎很少子宫大于停经月份；妊娠反应也以部分性葡萄胎为轻；持续性滋养细胞疾病以完全性者多；以往有葡萄胎史者完全性葡萄胎多；HCG 值以完全性葡萄胎升高明显，部分患者升高不明显。

有关滋养细胞疾病的确诊还须依靠病理检查，尤其在症状、体征不典型时确诊尚有一定困难，须采用有关辅助诊断，以利于早期确诊及治疗。有关辅助诊断方法甚多，价值各异，可根据病情、设备条件等综合考虑和运用。

2. 侵蚀性葡萄胎 诊断一般也不困难。葡萄胎排出后，阴道不规则出血持续不断，HCG 在葡萄胎排出后 8 周仍持续阳性或一度阴性又转阳性；排除葡萄胎未刮净，排除有较大卵巢黄素化囊肿存在，子宫增大、柔软、具有阴道转移结节或咯血等，应考虑有侵蚀性葡萄胎可能。

3. 绒毛膜癌 凡是流产后、产后及葡萄胎后，子宫有持续不规则出血，子宫复旧不佳，增大而柔软，HCG 测定值升高或有阴道或肺部等转移证据，应考虑本病。根据北京协和医院经验，葡萄胎后 1 年以内恶变者基本临床诊断为侵蚀性葡萄胎，葡萄胎 1 年以后恶变者，基本为绒癌。

病理诊断：滋养细胞肿瘤明确诊断主要依据大体标本病检，尤在区分侵蚀性葡萄胎和绒癌时，更需要病理检查。刮宫取得内膜标本以及阴道结节的活检均不足以证明是侵蚀性葡萄胎或绒癌。

根据 1954 年 Novak 提出的区分方法。凡大体标本或显微镜下见到有绒毛或葡萄胎样组织均属侵蚀性葡萄胎。反之，标本中不见有绒毛或葡萄胎样组织而只见散在的滋养细胞侵入子宫肌层或转移至其他脏器则属绒癌。我们同意这观点。但按 Novak 的意见如标本见有已退化坏死的绒毛(称绒毛“鬼影”，ghost villi)仍可诊为绒癌，而我们认为，侵蚀性葡萄胎经过化疗，绒毛或葡萄样组织均可发生坏死和退化，故凡化疗后病人出现绒毛鬼影，仍应诊为侵蚀性葡萄胎。

4. 胎盘部位滋养细胞肿瘤 诊断主要依赖于病理学检查。其特点：

- (1) 为单一类型中间型滋养细胞，无绒毛。
- (2) 缺乏典型的细胞滋养细胞和合体细胞。
- (3) 出血坏死较少，如有也较局限。
- (4) 免疫组化染色大多数瘤细胞 HPL 阳性，仅少数细胞 HCG 阳性。

虽然许多 PSTT 可通过刮宫标本作出诊断、但要全面。准确判断 PSTT 侵蚀子宫肌层的深度和范围必须靠子宫切除标本。

【鉴别诊断】

由于单纯化疗均能取得较好治疗效果，无需再加手术，故常无大体标本可供病检。在这种情况下，只有依据临床资料区分侵蚀性葡萄胎和绒癌。

在早期或症状不典型者，应与先兆流产、双胎妊娠等鉴别。有时水肿性流产(枯萎卵)与部分性胎块难以鉴别。与完全性或部分性葡萄胎不同之处为水肿性流产中无肉眼可见的绒毛肿胀，池的形成也少见。葡萄胎与水肿性流产的区别是流产的肿胀绒毛通常包绕的是薄层滋养细胞，后者的滋养细胞增生，是规则的、有离心性和极性，这些不是葡萄胎的特征。滋养细胞的非典型性并不是水肿性流产的特点，若出现则提示是葡萄胎。根据北京协和医院资料总结，以下两点对鉴别诊断有一定帮助：

1. 前次妊娠性质 根据 300 余例手术切除标本病检，凡前次妊娠性质为流产(包括人工流产、宫外孕和稽留流产等)或足月产(包括早产)的，基本均可诊

断为绒癌。如前次妊娠为葡萄胎，则可以是侵蚀性葡萄胎，也可以是绒癌，需依据葡萄胎排出时间再进行区分。

2. 葡萄胎排出时间 根据 170 例前次妊娠为葡萄胎且经手术标本病检者分析：凡葡萄胎排出后已经超过 1 年者 69 例中 62 例为绒癌。如葡萄胎排出时间在半年以内，则 73 例中 72 例病检为侵蚀性葡萄胎。至于葡萄胎在 0.5~1 年，则两者均有可能，进行区分还有困难。一般说来间隔时间愈长，绒癌可能愈大。但在统计治疗效果时，为严格起见，这些病例均列入侵蚀性葡萄胎中。根据上述总结在以后病例作进一步验证，证明这种区分是基本上可行的(图 6)。

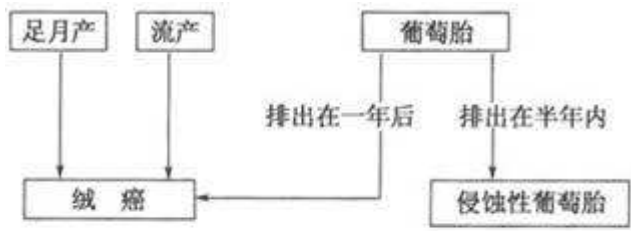


图 6 临床区分绒癌和侵蚀性葡萄胎示意图

部分性葡萄胎与伴有绒毛水样变性的流产的区别是一个棘手的问题。后者显示绒毛水肿并具有葡萄胎样妊娠的某些特征，如绒毛水样肿胀、血管消失。伴有葡萄胎胎儿组织或在葡萄胎块血管内出现胎儿红细胞，但这不足以将其分类为部分性葡萄胎，它可能是一个孪生的完全性葡萄胎，在水泡状胎块内胎儿发育，或可能是第 3 型(即完全性和部分性以外的)水泡状胎块。总之，这仍是一个需深入研究的问题之一。

侵蚀性葡萄胎如发生在葡萄胎排出后不久妇检中也可摸到一侧或双侧黄素化囊肿，但不如葡萄胎病人中常见。黄素化囊肿发生扭转或破裂也可出现腹痛，需和其他腹内出血相鉴别。

胎盘部位滋养细胞肿瘤须与稽留流产(宫腔刮出物有绒毛及胎囊)、绒癌(有典型的细胞滋养细胞、合体滋养细胞和大量的出血坏死)以及合体细胞子宫内膜炎(胎盘部位浅肌层有合体滋养细胞浸润，并混有不等量的炎性细胞)相鉴别。同时形态上也需和平滑肌肉瘤、内膜间质肉瘤和透明细胞癌相区分，当瘤细胞呈梭形，类似平滑肌细胞时易与平滑肌肉瘤相混淆，但本病核分裂象少，无退变的平滑肌束，其临床经过及预后与平滑肌肉瘤也不相同。绒癌通常具有细胞

滋养细胞和合体细胞滋养细胞的双相反应，细胞核分裂象多，有广泛的出血坏死，破坏母体组织，而本病缺乏上述特点，肿瘤细胞只沿组织间隙浸润，对母体组织亦不产生破坏及溶解作用。本病与合体细胞子宫内膜炎相比，肌层浸润程度较后者为深，是胎盘着床部位对抗滋养细胞浸润的局部防御机制遭到破坏所致，故认为是夸大形式的合体细胞子宫内膜炎。

有关胎盘部位滋养细胞肿瘤与绒癌也可从多方面予以鉴别(表 11)。

表 11 PSTT 与绒毛癌鉴别		
	PSTT	绒癌
临床	闭经或不规则阴道流血	不规则阴道出血或肺、脑转移症状
葡萄胎史	5%~14%有葡萄胎史	50%有葡萄胎史
HCG	正常或轻度升高	明显升高
细胞组成	单一的中间型细胞组成	由细胞滋养细胞和合体细胞组成
浸润方式	肿瘤细胞呈束状或团块状在肌束间浸润生长	浸润、破坏伴大量出血坏死
血管浸润	血管浸润以内皮为常见特征	浸润明显，少见完整血管
免疫组化	HCG(-)或弱阳性	HCG 强(+)
	HPL 呈中、强(+)	HPL(-)
核分裂象	一般 1~5/HPF	常>10/HPF
超微结构		
细胞表面	较少	丰富
微绒毛		
中间丝	位于核周	合体滋养细胞具有粗张力纤维束，细胞核无间丝围绕

Rosenshein 将本病、合体细胞子宫内膜炎，浸润性葡萄胎和绒癌的鉴别归纳如表 12 所示。

表12 各种滋养细胞疾病之鉴别

	PSTT	合体细胞子宫内膜炎	侵蚀性葡萄胎	绒癌
出血	—	—	+	+
坏死	+/-	+/-	+	+
滋养细胞浸润	+	+	+	+
绒毛	—	—	+	—
血管浸润	+	—	—	+
合体细胞/郎汉细胞	+/-	+/-	+/+	+/+

【治疗】

1. 葡萄胎的治疗 葡萄胎虽属良性，但处理不好也有一定的危险性。葡萄胎一经确诊，应及时予以清除。目前均采用吸宫方法。其优点为手术时间短，出血量少，也较少见手术穿孔等危险，比较安全。

(1) 葡萄胎的清除：

①术前准备：

A. 详细了解患者一般情况及生命体征，合并重度妊娠期高血压疾病或心力衰竭者，应先积极对症治疗，待病情平稳后予以清宫。

B. 配血，保证静脉通路开放。

C. 阴试子培养，以便一旦发生感染可选择有效抗生素。

②术中注意：

A. 充分扩张宫颈管，从小号依次扩至8号以上，以免宫颈管过紧操作，并可减少创伤。

B. 尽量选用大号吸管，以免葡萄胎组织堵塞吸管而影响操作，如遇葡萄胎组织堵塞吸头，可迅速用卵圆钳钳夹，等基本吸净后再用刮匙，宫壁轻刮2~3周至闻肌声。

C. 出血多时可予缩宫素静脉点滴(10U，加入5%葡萄糖液500ml中)，但应在宫口已扩大，开始吸宫后使用，以免宫口未开，子宫收缩，将葡萄胎组织挤入血管。

D. 由于葡萄胎子宫极软，易发生穿孔，故第 1 次吸宫时，如果子宫较大，并不要求一次彻底吸净，常在第 1 次清宫后 1 周左右行第 2 次刮宫术，一般不主张进行第 3 次刮宫，除非高度疑有残存葡萄胎必须再次刮宫。目前主张对子宫小于妊娠 12 周者，应争取一次清宫干净。

③术后处理：

A. 仔细检查清出物的数量、出血量、葡萄粒的大小，观察术后阴道出血情况。

B. 将宫腔内吸出物与宫壁刮出物分别送病理检查，以了解滋养细胞增生程度。

④如子宫过大，宫底超过脐平线，为防止吸宫时发生大出血，也有主张剖宫取出葡萄胎组织，术中需注意用纱布填好腹腔及切口，以免葡萄胎组织进入腹腔或遗留于切口，而发生种植。但自采用吸宫方法后。从阴道吸宫也同样可以减少出血，已无必要行剖宫术。

⑤由于 40 岁以上妇女患葡萄胎后易发生恶变，也有人主张在这年龄组的病人中，采用子宫切除方法，但实践证明，单纯切除子宫并不能完全防止恶变，其预防恶变作用不如预防性化疗。

(2) 黄素化囊肿的处理：葡萄胎清除后，大多数黄素化囊肿均能自然消退，无需处理。但如发生卵巢黄素化囊肿扭转，则需及时手术探查。如术中见卵巢外观，无明显变化，血运尚未发生障碍，可将各房囊内液穿刺吸出，使囊肿缩小自然复位，不需手术切除。如血运已发生障碍，卵巢已有变色坏死，则应切除病例卵巢而保留健侧卵巢。

(3) 合并妊娠期高血压疾病、心力衰竭和甲亢的处理：如病人症状严重，需先对症治疗，待病人情况好转后，再清理宫腔。但也不宜等待过久，因为葡萄胎不排除，一般情况也难恢复。一般地说葡萄胎排除后，妊娠期高血压疾病症状和甲亢症状即迅速消失。

(4) 子宫穿孔的处理：如吸宫开始不久即发现穿孔，应立即停止阴道操作，剖腹探查，并根据患者的年龄及对生育的要求，决定剖宫取胎子宫修补或切除子宫。如在葡萄胎块已基本吸净后发现穿孔，则应停止操作，并给子宫缩剂及抗生素，严密观察。如无活动性子宫出血，也无腹腔内出血征象，可等待 1~2

周后再决定是否再次剖宫，如疑有内出血则应进行超选择性子宫动脉栓塞术或及早开腹探查。

(5) 葡萄胎排出后的随诊：由于葡萄胎排出后仍有可能发生恶变，葡萄胎治疗后，还需做好随诊工作。一般要求在葡萄胎排出后每周测定血或尿 HCG 1 次；至正常后，每 3 个月测定 1 次；1 年后，每半年测定 1 次；至少随诊 2 年。

在检查 HCG 同时，需作肺 X 线或肺 CT 检查。如葡萄胎排出后 HCG 一度阴性又转阳性，并继续上升，胸片又见转移阴影，则应按侵蚀性葡萄胎处理。

为避免再次妊娠，使尿或血 HCG 又出现阳性，造成诊断上的困难。一般劝告病人要避孕 2 年。自从可利用 B 超进行确诊后，现一般劝告病人避孕 1 年。避孕 1 年主要是为了使病人体力有恢复机会，也可使造成葡萄胎发生的暂时因素消退，以避免再次葡萄胎。但如果 1 年内已妊娠 B 超证实为正常，也不需劝告行人工流产。同时也需注意，以后即使有了 1 次正常分娩，仍不能排除葡萄胎发生恶变的可能，仍需继续随诊(朱兰，杨秀玉，2001)。

关于避孕方法，有人认为，避孕药含有大量的雌激素，有促进恶变可能，宫内节育器有造成子宫穿孔危险。但现已证明，如果血或尿 HCG 测定正常，口服避孕药不会促进恶变。宫内节育器不在葡萄胎刮宫时立即放置，而是在月经恢复后随诊时再放，也不会造成子宫穿孔或淋漓出血等。当然，如果能应用阴茎套避孕则更为放心。

2. 恶性滋养细胞肿瘤的治疗 侵蚀性葡萄胎和绒癌的危害性远较良性葡萄胎为大，一经诊断，即需及时处理。过去均采用手术切除子宫的方法，效果很差，尤以绒癌为甚。除了一些早期病例，病变局限于子宫无转移的部分病人可以存活外，凡有转移的，一经诊断几乎全部在半年内死亡，总的病死率均在 90% 以上。为提高疗效，手术后加用放疗，对某些部位的肿瘤虽有一定的增效作用，但对较晚病例，疗效依然很差。也有报道，个别病例采用氮芥性激素治疗，手术或放射破坏垂体等也声称有效，但其他医生都未重复出他们的结果。

自 20 世纪 60 年代开始，找到几种有效的化疗药物后，恶性滋养细胞肿瘤的治疗效果才有了明显的提高。国外最早试用成功的是甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗 2 例绒癌和 1 例侵蚀性葡萄胎均取得了较好的疗效。随后又找到了放线菌素 D(actinomycin, ActD)，不仅单独使用有效，和甲氨蝶

呤(MTX)交替或合并使用,效果更好。以后又试用了一些其他药物如硫酸长春碱(长春花碱,VLB)、苯丁酸氮芥(chloroambucil)、环磷酰胺(cytoxan,CTX)等,因毒性太大,效果也不如前者的好,故不作为主要药物使用。随着细胞动力学、药物动力学等的发展,又出现了不少联合用药的方法。方式繁多,经各方试用,优选了几种方案,成为国外当前治疗恶性滋养细胞肿瘤主要方案,如大剂量甲氨蝶呤(MTX)和亚叶酸钙(甲酰四氢叶酸)解救的方案,EMA/CO方案等,也淘汰了一些复杂但效果不佳,副反应较重的方案如CHAMOCA方案等。

在我国最早试用成功的是巯嘌呤(六巯基嘌呤,6-mercaptopurine,6-MP),为解决耐药问题随后又找到氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶,5-Fu)、放线菌素D(更生霉素,Kenshengmycin,KSM)、磺巯嘌呤钠(溶癌呤,AT-1438)、磷脂苯芥(抗瘤新芥,AT-581)、硝卡芥(消瘤芥,AT-1258)和依托泊苷(Etoposide,VP16)等。经交替或联合使用,也取得了极好的疗效。根据不同药物性质和不同部位转移的特点,制订了不同治疗方案,进一步提高了疗效。

由于上述化疗药物试用成功,恶性滋养细胞肿瘤的治疗效果有了极大的提高,即使已有全身广泛转移,极晚期病人,也可以取得根治,在化学治疗恶性肿瘤史上创造了一个成功的先例,开创了化学治疗恶性肿瘤史上新的一页。

由于化疗的进展,手术和放射治疗在恶性滋养细胞肿瘤中已退于次要的地位,只是在一些特定的条件中应用。

除化学药物以外,祖国医药方面,我国也有报道应用有一定的效果,但因试用例数不多,较少追踪远期效果,其治疗效果尚难以正确评定。

近年来,随着免疫学和新技术单克隆抗体发展,也有不少研究应用特性单克隆作为载体,携带放射性物质或特效性药物进行治疗,但成功尚不多,有待于进一步研究。

(1)治疗前评估:在滋养细胞肿瘤诊断成立后,必须在处理前对病人作全面评估。评估内容包括两个方面。第一,评估肿瘤的病程进展和病变范围,为治疗方案的制定提供依据;第二,评估病人一般状况及重要脏器功能状况,既往是否接受过化疗,以估计病人对所制定的治疗方案的耐受能力。用于治疗前评估的手段和方法远远超过用于诊断者,包括仔细询问病情、全面体格检查、血清HCG测定、盆腔超声、胸部X摄片、盆腔和(或)全身CT及MRI、血尿常规、心电图、肝肾功能及甲状腺功能测定等。盆腔超声是估计子宫原发病灶和盆腔

内转移灶的常用及有效的方法，尤其是彩色多普勒检查可进一步提高盆腔超声的敏感性。当病人选择手术治疗时，超声对病灶定位及病变范围的估计有重要意义(向阳，1997)对于无症状，盆腔检查及胸片阴性的病人，甚少有其他部位转移，尤其是肝、脑转移的可能性极少。但是，仅胸部 X 线摄片阴性并不完全排除肺转移，在胸片阴性而改用肺 CT 检查时，常可能发现肺微小转移。Nevin 等对 121 例胸部 X 线阴性的滋养细胞肿瘤病人再用肺 CT 检查，发现 23 例有肺微小转移。北京协和医院前瞻性研究也证明 40% 的肺微小转移灶，胸部 X 线不能发现，尤其位于心缘旁、横膈上、锁骨上者更易漏诊(朱兰，2000)，目前对胸部 X 线阴性者是否常规作肺 CT 尚无明确规定，但从准确分期及肺 CT 高分辨率有利于正确分期因素考虑，应对胸部 X 线阴性者再行肺 CT 以排除肺转移。对于有肺或阴道转移者或绒癌病人应选择颅脑及上腹部 CT 或 MRI，以除外肝、脑转移。对于判断有无脑转移还可通过测定血清和脑脊液 HCG 来间接估计，但目前尚无统一标准，国外推荐血清/脑脊液 HCG 比值在 60 以下时，有脑转移可能。但如果接受化疗后，血清 HCG 变化快于脑脊液，血清/脑脊液 HCG 比值的临床意义降低，更不能单凭一次测定便作出判断，而应该动态观察。滋养细胞肿瘤其化部位转移相对不常见，可根据症状和体征，选择有关辅助检查，作出评估。

(2) 实施治疗的标准：鉴于滋养细胞肿瘤对化疗的高敏感性和 HCG 作为肿瘤标志物的理想性，目前对是否应对每一位葡萄胎病人诊断成立后立即实施治疗，尚无统一意见。在美国，当葡萄胎排空后若排除葡萄胎残留或再次妊娠， β -HCG 测定连续 3 周升高或不下降，便开始实施化疗。根据这种相对较宽的实施治疗的标准，据统计约有 20% 的登记在册的葡萄胎病人日后接受化疗。但在英国等其他欧洲国家，实施治疗的标准相当严格，许多病人即使滋养细胞肿瘤诊断成立，也不立即开始治疗。对滋养细胞肿瘤实施化疗的标准(表 13)。

表 13 Schffield滋养细胞疾病筛查中心
滋养细胞疾病化疗

葡萄胎排空后第 2 或第 3 次刮宫后 HCG>20000U/L
葡萄胎排空后第 2 或第 3 次刮宫后 HCG 升高或稳定
持续性子宫出血伴 HCG 升高
葡萄胎排空后 6 个月持续性 HCG 升高
肺转移伴 HCG 稳定或升高
肝、脑或胃肠道转移
组织学确诊为绒癌

根据这些严格的化疗实施标准，使得只有 5% 的登记在册的葡萄胎病人日后最终接受化疗。这意味着，相当部分的葡萄胎病人在恶变后即使不接受化疗也可自然消退。对于哪些在观察过程中最终并不自然消退，又必须接受化疗的滋养细胞肿瘤病人是否会因延迟治疗而影响预后，从目前文献报道看，延迟化疗不影响预后。Gillesple 等报道，在 4257 例登记的滋养细胞疾病，最终 231 例接受化疗，其中 18 例在观察等待过程中符合上述化疗实施标准后才开始化疗。从葡萄胎排空至化疗开始时间平均 33 周 (24~56 周)。全部 18 例均为低危病例，17 例通过单一药物化疗达到完全缓解，1 例在改用 EA 联合化疗后也达到完全缓解。结果提示，部分滋养细胞肿瘤可自行消退，无需处理。只要严密随访，对确需治疗的滋养细胞肿瘤即使延迟 6 个月后再开始化疗也不影响预后。

我国目前尚未明确提出滋养细胞肿瘤实施化疗的标准，香港玛丽医院实施化疗的标准是 β -HCG 水平不变或上升。 β -HCG 水平不变是指连续 4 周 β -HCG 值下降不足 50%， β -HCG 水平上升是指连续 3 周 β -HCG 值上升超过上周 25% 以上。从大陆大多数临床实践来看，一般以滋养细胞肿瘤诊断成立为实施化疗标准。一般而论，采用相对宽松的化疗标准可减轻随访压力，并确保疗效，但也会造成过度诊疗，使部分无需治疗的病人接受化疗或其他治疗，引起躯体和心理创伤及费用增加。相反，采用严格的化疗标准，有助于减少化疗或其他治疗带来的副作用、并发症或心理创伤，也有助于减少医疗费用，但可能造成延误治疗，提高复发或死亡率。英国等欧洲国家之所以能推行这种严格的实施治疗标准是基于他们有完整的疾病监测网络及病人均有极好的依从性。鉴

于滋养细胞肿瘤的治疗现状，是否有必要制定适合我国国情的滋养细胞肿瘤实施治疗标准，以便在确保疗效的前提下，减少化疗不良反应和费用，值得考虑。

(3) 治疗方案的选择：滋养细胞肿瘤处理的总原则是以化疗为主，结合手术、放疗等其他治疗。目前国内外大多数学者认为，滋养细胞肿瘤的处理，应在处理前评估的基础上，根据现有分期分类系统，实施分层次或个体化治疗。目前世界上比较公认的分期分类系统有宋鸿钊临床分期(1962)（中国多采用此分期法）、Hammond 临床分类(1973)、WHO 预后评分系统(1983)和 FIGO 分期(1991)。Hammond 临床分类法于 1973 年由 Hammond 首先提出，目前主要在美国广泛应用。该方法根据：尿 HCG >10 万 U/L 或血清 HCG >4 万 U/L；病程 >4 个月；出现脑或肝转移；先前化疗失败；先行足月妊娠 5 个高危因素，将滋养细胞肿瘤分为无转移、低危转移和高危转移 3 类。WHO 预后评分系统根据年龄、先行妊娠、病程、HCG 水平、ABO 血型、最大肿瘤直径、转移部位和先前化疗 8 个因素综合评分，将滋养细胞肿瘤分为 3 类： ≤ 4 分为低危，5~7 分为中危， ≥ 8 分为高危。FIGO 分期则根据尿 HCG ≥ 10 万 U/L 或血清 HCG >4 万 U/L 和病程 ≥ 6 个月，两个高危因素的有无或多少，在每一以解剖学为基础的期别下再分为 A, B, C 3 个亚期。

上述各种分期分类在世界各地均有采用，也各有优缺点。但当今流行趋势，包括 Novak 妇科学等权威教科书均推荐联合 FIGO 分期和 WHO 评分系统，以指导滋养细胞肿瘤治疗方案的制定(表 14)。2002 年 FIGO 公布了 2000 年在美国华盛顿修改的新的 FIGO 分期(表 15, 16)，该分期系统分为两个部分，第一部分为解剖学分期，第二部分为 WHO 预后评分。其解剖学分期采纳我国宋鸿钊教授早期提出的解剖学分期。分期标准，但取消 II 期和 III 期 a、b 亚期而以 WHO 预后评分代替。并对 WHO 预后评分系统也进行修改。WHO 预后评分系统改正后。与以前比较具有以下特点：评分更加精确；放弃了血型；肝转移与脑转移具有同等地位；根据评分分为低危和高危二组，低危组评分 ≤ 6 分，高危组 ≥ 7 分，取消了中危组。

表14 滋养细胞肿瘤分层治疗方案

I 期	首选 单药化疗或子宫切除+辅助化疗
	耐药 联合化疗
	子宫切除+辅助化疗
	局部病灶切除
	盆腔动脉插管化疗
II 和 III 期	
低危	首选 单药化疗
	耐药 联合化疗
高危	首选 联合化疗
	耐药 二线联合化疗
IV 期	首选 联合化疗
	脑转移:全脑放疗,开颅手术
	肝转移:病灶切除
	耐药 二线联合放疗
	耐药 肝动脉插管化疗

表15 滋养细胞肿瘤解剖学分期 (FIGO, 2000年)

I 期	病变局限于子宫
II 期	病变扩散,但仍局限于生殖器官(附件、阴道、阔韧带)
III 期	病变转移至肺,有或无生殖系统病变
IV 期	所有其他转移

表16 改良WHO预后评分系统(FIGO, 2000年)

评分	0	1	2	4
年龄(岁)	<40	≥40	—	—
前次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	—
距前次妊娠时间 (月)	<4	4~<7	7~<13	≥13
治疗前血 HCG (IU/ml)	<103	103~ <104	104~ <105	≥105
最大肿瘤大小 (包括子宫)	—	3~ <5cm	≥5cm	—
转移部位	肺	脾、肾	肠道	肝、脑
转移病灶数目	—	1~4	5~8	>8
先前失败化疗	—	—	单药	二种或二 种以上联 合化疗

① I 期滋养细胞肿瘤的处理：全部 FIGO I 期均被认为低危病例。治疗方案的选择主要取决于病人有无保留生育功能的要求。若病人不要求保留生育功能，则首选手术切除术和单一药物辅助治疗，双侧卵巢应予保留。辅助性化疗应在手术同时实施，通常为单疗程。其目的为：减少手术引起的肿瘤细胞播散；在外周血和组织中保持一定细胞毒水平的化疗药物浓度，以杀灭万一在术中发生的肿瘤细胞播散；治疗业已存在的隐匿性转移。辅助性化疗一般不增加手术和化疗本身的并发症。

对希望保留生育功能的妇女，则首选单一药物化疗。大量文献报道，单一药物化疗治疗 I 期滋养细胞肿瘤的完全缓解率高达 90%以上。对于极少数对单一药物化疗耐药病例，通常在改用联合化疗后达到完全缓解。对于希望保留生育但又发生化疗耐药者，若子宫病灶局限，可考虑行子宫病灶切除术。

② II 期和 III 期滋养细胞肿瘤的处理：对于 FIGO 分期为 II 期和 III 期的病人，可进一步根据 WHO 评分系统将其分为低危和高危。WHO 评分为 ≤6 分者，则属于

低危转移者，首选单一药物化疗。而 WHO 评分为 ≥ 7 分者，则属于高危转移者，则首选联合化疗。

目前认为，单一药物化疗对低危转移病例仍然有效。美国新英格兰滋养细胞疾病中心，首次报道 1965~1997 年应用单一药物甲氨蝶呤 (MTX) 或放线菌素 D (ActD) 治疗 II 和 III 期滋养细胞肿瘤的疗效，结果在 19 例低危 II 期中，16 例 (84.2%) 达完全缓解，在 91 例低危 III 期中，74 例 (81.3%) 达完全缓解。重要的是全部对单一药物耐药者，在改用联合化疗后均达到完全缓解，此后又经许多其他中心证实，单一药物化疗对低危转移滋养细胞肿瘤的完全缓解率在 87% 以上。

近年来，一些学者已开始关注有哪些高危因素可能与无转移和低危转移病例对单一药物化疗发生耐药有关而需要补救联合化疗，但结果尚不统一。Lurain 等分析 337 例无转移病例对单一甲氨蝶呤 (MTX) 化疗发生耐药的高危因素，认为治疗前 β -HCG 水平、非葡萄胎末次妊娠、临床或病理诊断为绒癌为高危因素。而 Roberts 等分析 92 例低危转移病例，仅发现较大的阴道转移结节为高危因素。治疗前高 HCG 的病例虽有更高比例需要补救联合化疗，但未达显著性差异。最近 Nevin 等报道，与低危转移滋养细胞肿瘤发生单一药物化疗耐药有关而需补救联合化疗的高危因素是大体积子宫病灶和经 CT 诊断的肺转移。鉴于目前有关报道不多，结果也不一致，所以有关高危因素的临床意义尚不清楚。当可能的高危因素存在时如何处理，是否需要首选联合化疗也无明确意见，所以这一问题尚有待进一步研究。

③IV 期滋养细胞肿瘤的处理：全部 IV 期病例均属于高危病例，其治疗原则是首选联合化疗和选择应用放疗及手术等其他治疗。迄今已有许多联合化疗方案可用于高危转移及 IV 期滋养细胞肿瘤，但目前国内外许多学者均首推 EMA-CO 方案。用该方案初次治疗高危转移病例的完全缓解率及生存率大多在 80% 以上 (表 17)。对 EMA-CO 案发生耐药或治疗后复发者 15%~20%。与高危转移病例发生 EMA-CO 耐药有关高危因素有：病程大于 12 个月；转移脏器数目大于 2 个；肺和阴道外部位转移；不适当的先前治疗，包括无计划的手术和不规范的化疗。由于高危转移尤其 IV 期病例容易发生耐药，预后凶险，故特别强调在联合化疗的基础上，根据不同个体，适时选用化疗、手术等治疗手段，以缩短化疗疗程或减少耐药复发，提高生存率。

表17 EMA-CO方案治疗高危转移
滋养细胞肿瘤的疗效

作者	初次化疗			二线化疗		
	例数	CR (%)	生存率 (%)	例数	CR (%)	生存率 (%)
Bolig 等	17	94	88	14	71	64
Newlands 等	76	80	82	72	79	89
Schink 等	12	83	100			
Soper 等	6	67	—	16	81	68
Bower 等	151	78	85	121	79	90
向阳等	—	—	—	51	64.7	81.8
叶大风等	17	88.2*	—	15	73.3*	—

*: 为有效率, 包括完全有效和部分有效

3. 化学治疗

(1) 单一药物化疗: 单一药物化疗适用于无转移和低危转移病例。目前国外常用一线单一化疗药物有甲氨蝶呤(MTX), 放线菌素 D(Act-D)和 VP 等(表 18), 其中首选甲氨蝶呤(MTX)和放线菌素 D(Act-D)。甲氨蝶呤(MTX)由 Li 等于 1956 年首次报道用于 3 例绒癌化疗, 而放线菌素 D(Act-D)则由 Ross 等于 1962 年首次用于甲氨蝶呤(MTX)耐药病例的治疗, 并获得 46%的完全缓解率。迄今, 该两种药物已成为治疗无转移和低危转移滋养细胞肿瘤首选的和标准的化疗药物。经大量文献报道, 用甲氨蝶呤(MTX)或放线菌素 D(Act-D)治疗无转移和低危转移病例的完全缓解率分别为 70%~100%和 50%~70%。更重要的是, 大多数病人对其中一药物发生耐药后, 可改用另一药物而达到完全缓解。当二次单一药物化疗失败后, 可改用联合化疗。几乎全部无转移和低危转移病例均可通过联合化疗达到完全缓解。表 19 是目前常用的在一线单一药物化疗失败后应用的二线补救联合化疗方案。

表18 国外常用单药化疗药物及用法

药物	用法		
MTX	0.4mg/kg	im	qd×5天
Weekly MTX	50~60mg	im	每周一次
MTX+FA	MTX 1mg/kg	im	第1,3,5,7天
	FA 0.1mg/kg	im 或 po	第2,4,6,8天
	MTX 100mg/m ²	iv	
	+200mg/m ²	ivgtt	
Act-D	FA 15mg	po, q12h×4次	在 MTX 应用后 24 小时开始
	10~12μg/kg	ivgtt	qd×5天
	1.25mg/m ²	iv	间隔14天
V16	200mg/m ²	po	qd×5天

表19 国外常用单药化疗失败后补救化疗方案

方 案	药物及用法
三联方案	MTX+FA(用法同单药化疗)
	Act-D 12μg/kg, iv, qd×5天
	CTX 3mg/kg, iv, qd×5天
EA	VP 16 100mg/m ² , iv, 1~3天
	Act-D 0.5mg, iv, 1~3天

在上述各种药物中，一般认为增加剂量强度不增加反应率。甲氨蝶呤(MTX)+FA 是日前关注较多的方案，其反应率可能优于其他方案。美国新英格兰滋养细胞疾病中心最近报道 185 例低危病例应用甲氨蝶呤(MTX)+FA 治疗的疗效，结果 162 例(87.6%)达到完全缓解，其中 132 例(81.5%)仅用了单一疗程。在另外对甲氨蝶呤(MTX)+FA 耐药的 23 例中，14 例改用放线菌素 D(Act-D)和 9 例改用联合化疗，均达到完全缓解。

我国以北京协和医院为代表，更多选择氟尿嘧啶(5-Fu)等药物，也取得 93%(I 期)和 86%(II 期)的完全缓解率(表 20)。国内对单一药物化疗认识主要认

为单一化疗药物治疗主要用于临床 I 期患者，预防性化疗，巩固化疗等情况。有时，患者病情虽属 II、III 期，但因肝功异常等情况难以耐受高强度的化疗方案，而病情紧急又不宜拖延，亦可先予单一药物方案，以期在积极采取措施改善身体状况的同时，使肿瘤得到初步的控制，为进一步的治疗赢得时间。

表 20 我国几种单药化疗药物及用法

药名(代号)	用药途径	用药剂量	疗程天数	疗程间隔	适用情况	附 注
6-巯基嘌呤 (6MP)	口服	6.0~6.5mg/(kg·d), 分早 8 点晚 8 点两次服	10 天	3~4 周	一般病情均适用	目前已经少用
5-氟脲嘧啶 (5-FU)	静滴	28~30mg/(kg·d)	10 天	2 周	一般病情均适用, 特别适用于盆腔、阴道转移	溶于 500ml 5%葡萄糖, 8 小时均匀滴完
	动滴	25~30mg/(kg·d)	10 天	2 周	脑转移, 肝转移	同静滴
	局部注射	250~500mg/次	2~3 天 1 次	按病情决定	盆腔肿物, 阴道、宫颈转移	无需稀释
更生霉素 (KSM)	静滴	8~10μg/(kg·d)	10 天	2 周	一般病情均适用, 特别适用于肺转移	一般用 300~400μg 溶于 500ml 5%葡萄糖液中 2~4 小时滴完
消瘤 (AT14238)	静滴	400~600mg/d	10 天	2~3 周	一般病情均适用, 多数用于对上述药耐药病人	溶于 500ml 5%葡萄糖水中滴点 4 小时, 目前已少用
氨甲蝶呤 (MTX)	静滴	10~15mg/d	5~7 天	3~4 周	一般病情均适用	溶于 500ml 5%葡萄糖, 滴 4 小时
	鞘内	10~15mg/d	2~3 天一次 3~4 次一疗程	按病情决定	特别适用于脑转移	溶于 4~6ml 双蒸水中
氨甲蝶呤 (MTX)	肌注	1.0~2.5mg/kg	隔日一次 (1,3,5,7 日)	2 周	一般病情均适用	化疗期间, 小苏打 1g qid
十四氢叶酸 (CVF)	肌注	1/10 MTX 量	隔日一次 (2,4,6,8 日)			记尿量, 测尿 pH 值 qid

(2) 联合化疗：适用于高危转移滋养细胞肿瘤及复发病例。在国外治疗高危转移滋养细胞肿瘤的历史上，基本集中在 MAc 三联方案、CHAMOCA 方案和 EMA-CO 方案(表 21)。MAC 方案最早由 John Brewer 滋养细胞疾病中心于 1968 年报道，他们首选 MAC 方案治疗高危病例达到 65%的生存率，而相比之下，那些首选单一药物耐药后再用 MAC 药，生存率仅 39%。MAC 三联方案最普遍应用于 20 世纪 70~80 年代，其用于高危转移病例的完全缓解率在 63%~70%。但该方案对 WHO 评分>7 分者的完全缓解率仅 51%。CHAMOCA 方案由 Bagshawe 于 20 世纪 70 年代中期提出，其所用药物较多，包括羟基脲、放线菌素 D(Act-D)、长春新碱(VCR)、多柔比星(阿霉素)、环磷酰胺(CTX)等。据报道，用该方案治疗高危

病例可达 82%的完全缓解率。但后来经 GOG 临床对照试验发现，当比较 MAC 和 CHAMOCA 治疗高危转移病例，MAC 更有效且不良反应更小。故目前 CHAMOCA 方案应用不多。

表 21 滋养细胞肿瘤解剖学分期 (FIGO, 2000)

I 期 病变局限于子宫
II 期 病变扩散,但仍局限于生殖器官(附件、阴道、阔韧带)
III 期 病变转移至肺,有或无生殖系统病变
IV 期 所有其他转移

大约在 20 世纪 80 年代初，人们发现了依托泊苷 (VP16) 对滋养细胞肿瘤的特别疗效。Newlands 等报道了 EMA-CO 方案 (表 22)，用于高危转移病例，该方案以依托泊苷 (VP-16) 为主，联合甲氨蝶呤 (MTX)、放线菌素 D (ACt-D) 等多种有效的细胞毒药物，经大量临床研究证明，用该方案治疗高危转移病例，其完全缓解率和长期生存率多在 80% 以上，已成为当今治疗高危转移病例的首选方案。最近，Bower 报道，用 EMA-CO 治疗 272 例高危病例，213 例 (78%) 达完全缓解，47 例 (17%) 对 EMA-CO 耐药，其中 33 例 (70%) 进一步接受顺铂为基础的联合化疗和手术。在完全缓解并无避孕措施的 152 例中，85 例 (56%) 妊娠，其中 112 个活胎分娩。

表 22 国外常用联合化疗方案

方案	药物及用法		
EMA-CO			
EMA			
ActD	0.5mg 静脉注射 第 1 日		
VP-16	100mg/m ² 静脉注射 第 1 日		
MTX	100mg/m ² 静脉注射 第 1 日		
MTX	200mg/m ² 静脉滴注(12 小时)第 1 日		
ActD	0.5mg 静脉注射 第 2 日		
VP-16	100mg/m ² 静脉注射 第 2 日		
CF	15mg 肌肉注射 自 MTX 后 24 小时开始, 每 12 小时 1 次, 共 4 次		
CO			
VCR	1mg/m ² 静脉注射 第 8 日		
CTX	600mg/m ² 静脉滴注 第 8 日		
	疗程间隔 2 周		
PEA	用法 1	用法 2	
	DDP	100mg/m ² 静脉注射 第 1 日	100mg/m ² 静脉注射 第 1 日
	VP-16	100mg/m ² 静脉注射 第 1~3 天和第 14~16 日或 200mg/m ² 口服 第 1~3 天和 14~16 日	100mg/m ² 静脉注射 第 1,3,5 日
	Act-D	300μg/m ² 静脉注射 第 1~3 日和 14~16 日	500μg 静脉注射 第 1,3,5 日
		疗程间隔 28 日	疗程间隔 21 日

根据现有报道, EMA-CO 一般来说耐受性较好, 最常见的毒性反应为骨髓抑制, 其次为肝肾毒性。由于非格司亭(G-CSF)骨髓支持和预防性抗吐治疗的实施, EMA-CO 方案的计划化疗剂量强度已能得到保证。目前看来, 应用 EMA-CO 治疗高危病例的最大问题是依托泊苷(VP-16)可诱发某些癌症。已经报道, 依托泊苷(VP-16)可诱发骨髓细胞样白血病、黑色素瘤、结肠癌和乳癌等, 其中 VP 治疗后继发白血病的发生率高达 1.5%。所以目前认为 EMA-CO 方案的指征应严格, 仅适用于那些必须应用 EMA-CO 的病例。

随着对 EMA-CO 方案应用的广泛, 一些学者提出对一些不十分高危的病例(WHO 分在 8~11 分者)可选择 EMA 方案, 疗程间隔 12~14 天, 以减轻毒副反应。而对高评分的高危病例可选择 EMA 与其他药物如顺铂和依托泊苷(VP-16)联合应用(EMA-EP), 以提高疗效且不增加毒副反应。

最近有文献报道提出 PEA 方案治疗高危转移病例(表 22), 已取得较好疗效, 但报道不多, 是否能作为高危病例一线方案尚需积累病例进一步探讨。我

国是滋养细胞肿瘤的高发地区，在治疗高危病例方面也取得丰富的经验。表 23 列举了国内常用的几种联合化疗方案及其适用情况。

表 23 国内几种联合化疗方案及适用情况

方案	药物及用法	疗程间隔	适应情况
5-Fu+KSM	5-Fu 24~26mg/(kg·d)	ivgtt×6~8天	17~21天 适用于晚期或耐药病人
	KSM 4~6μg/(kg·d)	ivgtt×6~8天	
AT1258+KSM	AT1258 24~26mg/d	iv×6~8天	17~21天 适用于晚期或耐药病人
	KSM 4~6μg/(kg·d)	ivgtt×6~8天	
V16+KSM	VP16 100mg/m ²	ivgtt 第1~5天	9天 适用于晚期或耐药病人
	KSM 500μg/d	ivgtt 第3~5天	
ACM 三联序贯	Act-D 400μg	ivgtt 第1,4,7,10,13天	28天 适用于中、晚期病人
	CTX 400mg	iv 第2,5,8,11,14天	
	MTX 20mg	iv 第3,6,9,12,15天	
5-FU+KSM+AT1258	5-Fu 24~25.5mg/(kg·d)	ivgtt×5天	17~21天 适用于晚期或耐药病人
	KSM 4~5.5μg/(kg·d)	ivgtt×5天	
	AT1258 0.4~0.55mg/(kg·d)	iv×5天	
5-FU+KSM+VP16	5-Fu 800~900mg/(m ² ·d)	ivgtt×5天	17~21天 适用于晚期或耐药病人
	KSM 200μg/(m ² ·d)	ivgtt×5天	
	VP16 100mg/(m ² ·d)	ivgtt×5天	
CMV 方案	卡铂 100~200mg	ivgtt×5天	21天 主要适用于Ⅱ、Ⅲ期
	MTX 15~20mg	iv×5天	
	VCR 1~2mg	iv 每周一次	

- ①二个药物联合化疗：主要用于临床Ⅱ~Ⅲa期的患者。
- A. 氟尿嘧啶(5-Fu)+放线菌素 D(KSM)：
- 氟尿嘧啶(5-Fu)24~26mg/(kg·d)+5%GS 500ml 8h 匀速静脉点滴。
- 放线菌素 D(KSM) 4~6 μg/(kg·d)+5%GS 200ml 静脉点滴 1h。
- 一般于第 1 天化疗时，提前 3h 加用长春新碱(VCR)2mg+NS 30ml 静脉推注(需床旁化药)，以起同步化作用。6~8 天为一疗程，间隔 17~21 天。
- B. 氟尿嘧啶(5-FU)+硝卡芥(AT-1258)：
- 氟尿嘧啶(5-FU)24~26mg/(kg·d)+5%GS 500ml 8h 匀速静脉点滴。
- 硝卡芥(AT-1258)0.4~0.6mg/(kg·d)+NS 30ml 静脉推注。
- 一般于第 1 天化疗时，提前 3h 加用长春新碱(VCR)2mg+NS 30ml 静脉推注(需床旁化药)，以起同步化作用。6~8 天一疗程，间隔 17~21 天。
- C. 依托泊苷(VP-16)+放线菌素 D(KSM)：
- 依托泊苷(VP-16)100mg/(m²·d)+NS 300ml 静脉点滴，第 1~5 天用。
- 放线菌素 D(KSM)500 μg/d+5%GS 200ml 静脉点滴，第 3~5 天用。
- 对于骨髓抑制严重者，可免除第 1~2 天的依托泊苷(VP-16)，间隔 9 天。

②三个或多个药物联合化疗：主要用于临床IIIb 以上和(或)复发和耐药患者。

A. ACM 三联序贯化疗：

放线菌素 D(Act-D) 400 μ g + 5%GS 500ml 静脉点滴。

环磷酰胺(CTX) 400mg + NS 20ml 静注。

甲氨蝶呤(MTX) 20mg + NS 20ml 静注。

以上抗生素类、烷化剂和抗代谢类 3 种药物，每天用 1 种，每 3 天 1 轮，各共 5 次，疗程间隔为 4 周。

B. 氟尿嘧啶(5-Fu) + 放线菌素 D(KSM) + 硝卡芥(AT-1258)：

氟尿嘧啶(5-Fu) 24~25.5mg/(kg d) + 5% GS 500ml 8h 匀速静脉点滴。

放线菌素 D(KSM) 4~5.5 μ g/(kg d) + 5%GS 200ml 静脉点滴 1h。

硝卡芥(AT-1258) 0.4~0.55mg/(kg d) + NS 30ml 静脉推注。

一般于第 1 天化疗时，提前 3h 加用长春新碱(VCR) 2mg + NS 30ml 静脉推注(需床旁化药)以起同步化作用。用药 5 天一疗程，间隔 17~21 天。

C. 氟尿嘧啶(5-Fu) + 放线菌素 D(KSM) + 依托泊苷(VP-16)：

氟尿嘧啶(5-Fu) 800~900mg/(m^2 d) + 5%GS 500ml 8h 匀速静脉点滴。

放线菌素 D(KSM) 200 μ g/(m^2 d) + 5%GS 200ml 静脉点滴 1h。

依托泊苷(VP-16) 100mg/(m^2 d) + NS 300ml 静脉点滴 1h。一般于第 1 天化疗时，提前 3h 加用长春新碱(VCR) 2mg + NS 30ml 静脉推注(需床旁化药)，以起同步化作用。用药 5 天，疗程间隔 17~21 天。

D. CMV 方案：卡铂 100~200mg/d(一疗程总量 500~700mg)溶于 5%GS 500ml 中，静滴 2~4h；甲氨蝶呤(MTX) 15~20mg 溶于 20ml NS 中静推，连续 5 天，疗程间歇 3 周；长春新碱(VCR) 1~2mg 溶于 20ml NS 中静推，在每一疗程开始前 12~22h 先用 1 次，化疗间歇期每周 1 次。根据病情及预后评分可调整剂量。

(3) 化学治疗的重要问题：

①药物的选择：原则上以疗效肯定而毒副作用轻者为首选。病情轻的单药治疗即可，病情重的需联合用药。联合用药原则有：

A. 每一药物需单独应用时确有效果，否则加上后只增加毒性，不增加疗效。

B. 每一选用药物的抗癌机制应有不同，至少在抗癌两个环节上起作用。

C. 每一选用药物的毒副作用也应不完全一样，否则增加疗效同时也增加毒性。

D. 每一选用药物的给药途径也不一样，对不同部位转移采用不同给药途径。

②用药剂量：上面介绍用药剂量均经多方探索实践而决定的，不宜随意更改。偏大剂量易于出现毒性反应，偏小剂量易于发生肿瘤耐药。如担心无经验发生毒副作用，开始用药者可将用药天数缩短 1~2 天，切勿将每天用量擅自减少。多数用药均按体重或体表面积计算，因此，体重(及身高)必须测量准确。计算所得用药量必须全部输给病人，切勿有浪费，影响疗效。

③给药途径：不同给药途径，药物在体内分布不全一样。静脉给药沿回心血流，经右心而首先至肺，所以肺是首先接受全部药量，由肺再分布到全身其他器官。口服药物，需经肠道吸收(有的药物易于吸收，有的药物不易吸收)，通过门静脉而首先至肝，由肝通过下腔静脉经右心而至肺。动脉给药则可直接进入它所供血的部分脏器。所以，应根据病情，各转移所在不同部位，采取不同给药途径。

④给药速度：不少药物给药速度常对疗效和毒性起决定作用，特别是氟尿嘧啶(5-Fu)需缓慢滴入，才能起到应有的作用而少毒性反应。一般溶于 500ml 葡萄糖水中应于 8h 均匀滴完，约每分钟滴入 1.2ml(如用头皮针每分钟约 18 滴即等于 1.2ml)，过快增加毒副作用，过慢影响疗效，时快时慢也影响疗效。

⑤疗程天数：单药以 8~10 天为 1 个疗程最好，双药联合至少也应用 6 天。恶性滋养细胞肿瘤的细胞增殖周期为 2~4 天，用药 8~10 天，药物则可维持 2~3 周期。

⑥疗程间隔：主要根据两个情况而定，一是病情需要，二是条件许可。病情急，需要缩短疗程间隔，但需要上一疗程药物反应完全消失，才可继续用药。如药物反应尚未恢复，骨髓抑制可应用非格司亭(G-CSF)升白细胞药，仍应按时进行下一疗程。如条件不许可，则应延缓给药或延长疗程间隔，暂缓下一疗程。

⑦疗效观察：观察疗效主要依据血或尿内 HCG 测定及 X 线胸片上的变化。药物应用后，一般并不立即可见到效应。血或尿内 HCG 含量下降需在药物用完 1 个疗程 10 天左右才出现。肺转移阴影吸收也需在停药后 2 周左右才明显。因

此，为观察疗效而进行这些检查不宜过早进行，否则，常可造成错觉，以为无效。HCG 下降至少 1 个对数(即少 1 个十位数，如 4 位数变成 3 位数)才称有效。

⑧换药指标：在一般情况下，用完 1 个疗程后即可出现一定疗效。但有个别病情疗效不明显，宜再应用 1 个疗程，如仍无明显疗效才换药或合并用药。

⑨停药指征：目前国内许多医院仍遵循经典的停药指征，即 HCG 测定持续正常、肺或其他转移灶消失、临床症状消失，还需再加 1~2 个巩固疗程后，才可停药，观察 2~3 周无变化才出院。有些病情原来复杂的，还应多加几个巩固疗程。但由于不少化疗药物具有免疫抑制作用，也不是疗程愈多愈好。

近年来，国外大多数学者认为对高危转移病例仍推荐多疗程，直至 HCG 测定连续 3 次正常，并在 HCG 正常后继续给 2 个或更多疗程的巩固化疗。但对于无转移和低危转移病例，可在第一疗程化疗结束后，根据 HCG 下降趋势决定是否进行下一疗程化疗。只要 HCG 持续下降，可仅进行单药单疗程化疗。第 1 疗程化疗结束后进行第 2 疗程化疗的指征是：

- A. 第 1 疗程化疗结束后持续 3 周 HCG 水平不下降或再次上升。
- B. 第 1 疗程化疗结束 18 天内 HCG 下降不足 1 个常用对数。

⑩出院随访：由于上述原因，病人出院仍有复发可能，出院还需做好随访工作。一般于出院后每 3 个月 1 次，两次后每半年 1 次。至 2 年后 1 年 1 次至少 5 年。如随访中发现尿或血 HCG 又转阳性或出现肺转移应入院检查，确定为复发时及时治疗，仍有治愈机会。由于 50%的滋养细胞肿瘤在 3 个月内复发，而 85%在 18 个月内复发，平均复发时间是 6 个月，所以目前国外对滋养细胞肿瘤病人初次治疗后的随访相对简洁。他们建议在连续 3 周 HCG 正常后，可改为每月 1 次 HCG 测定。对 I~III 期病人，随访至 12 个月，对 IV 期随访至 24 个月。在随访期，病人应严格避孕。

由于和正常妊娠不同，滋养细胞肿瘤合成分泌的 HCG 含有更多异源成分。除完整 HCG 外，还包括游离 β -HCG、缺刻 HCG 及 β -核心片段等。因此，在 HCG 随访时，建议除测定 β -HCG 外，还应测定各种代谢产物和片段。另外，滋养细胞肿瘤病人在接受多疗程化疗后，卵巢功能受抑，性激素分泌不足，导致 LH 水平升高。升高的 LH 可能与 HCG 发生交叉反应，引起 HCG 测定假阳性。因

此国外有学者建议，随访期间采用口服避孕药避孕，有助于抑制垂体 LH 分泌，减少 HCG 测定假阳性的发生率。

疗效评定：根据出院病人随访结果。完全恢复持续至 3 年者，即复发机会很少。所以，病人出院后至少要随访 3 年(最好 5 年)，才能称为治愈。

维持治疗：在治疗其他肿瘤中，有人主张治疗一阶段出院，以后每隔一定时间用 1 个疗程化疗。但由于这种用法一方面可因机体长期处于免疫功能低下，对细胞和肿瘤无抵抗力，另一方面也可使肿瘤细胞发生耐药。为此，在治疗绒毛癌这类疾病，不主张应用维持治疗。

(4) 化学治疗的毒性反应及其并发症处理：上述各种药均有一定的毒副作用，处理不好，可因诱发并发症而导致严重后果。

①主要副作用：

A. 造血功能障碍：这是最常见的一种。主要表现为外周血白细胞和血小板计数减少，对红细胞影响较少。在上述规定剂量和用法下，造血功能障碍在停药后均可自然恢复，且有一定规律性。在服药期间细胞计数虽有下降，但常在正常界线(白细胞 $4 \times 10^9/L$ ，血小板 $100 \times 10^9/L$) 以上，但用完 10 天后即迅速下降。严重的白细胞可达 $1 \times 10^9/L$ 上下，血小板可达 $20 \times 10^9/L$ 左右。但几天后即迅速上升，以至恢复正常。血象下降本身对病人无严重危害，但如白细胞缺乏则可引起败血症。血小板减少引起出血。

B. 消化道反应：最常见的为恶心、呕吐，多数在用药后 2~3 天开始，5~6 天后达高峰，停药后即逐步好转。一般不影响继续治疗。但如呕吐过多，则可因大量损失胃酸而引起代谢性碱中毒和钠、钾和钙的丢失，出现低钠、低钾或低钙症状，病人可有腹胀、乏力、精神淡漠、手足搐搦或痉挛等。除呕吐外，也常见有消化道溃疡，以口腔溃疡为最明显，多数是在用药后 7~8 天出现。抗代谢药物常见于口腔黏膜，放线菌素 D(更生霉素)常见于舌根或舌边。严重的均可延至咽部，以至食道，甚至肛门。一般于停药后均能自然消失。除影响进食和造成痛苦外，很少有不良后患。但由于此时正值白细胞和血小板下降，细菌很易侵入机体而发生败血症。氟尿嘧啶(5-Fu)除上述反应外，还常见腹痛和腹泻。一般在用药 8~9 天开始，停药后即好转，但如处理不当，并发假膜性肠炎，后果十分严重。

C. 药物中毒性肝炎：主要表现为用药后血转氨酶值升高，偶也见黄疸。一般在停药后一定时期即可恢复，但未恢复时即不能继续化疗，而等待恢复时肿瘤可以发展，影响治疗效果。

D. 肾功能损伤：甲氨蝶呤(MTX)和顺铂等药物对肾脏均有一定的毒性，肾功能正常者才能应用。

E. 皮疹和脱发：皮疹最常见于应用甲氨蝶呤(MTX)后，严重者可引起剥脱性皮炎。脱发最常见于应用放线菌素 D (KSM)。1 个疗程往往即为全秃，但停药后均可生长。

F. 其他：巯嘌呤(6MP)可引起心电图改变，应用氟尿嘧啶(5-Fu)也可偶见。平阳霉素可引起发热等。

②处理：目前我们尚无预防副作用的有效方法。处理要点在于防止并发症的发生。用药前需先检查肝、肾和骨髓功能及血、尿常规。一切正常才可开始用药(一般贫血对用药无禁忌)。用药时应注意血象变化，宜每天检查白细胞和血小板计数。如发现血象低于正常线即应停药，待血象恢复后再继续用药。疗程完后仍要每天查血象至恢复正常为止。如血象下降过低或停药后不及时回升，可输少量新鲜血液，以防止感染或出血。如病人出现发热，应及时给予有效抗生素。有出血倾向者可给云南白药等止血药物。呕吐严重者引起脱水、电解质紊乱或酸碱平衡失调时，可补给 5%~10%葡萄糖盐水。缺钾时应加氯化钾(经常测定二氧化碳结合率和钾、钠、氯)。因缺钙而发生抽搐时可静脉缓慢注射 10% 10ml 葡萄糖酸钙(注射时需十分缓慢)。为防口腔溃疡发生感染，用药前即应注意加强口腔卫生，常用清洁水漱口。已有溃疡时要加强护理，每天用生理盐水清洗口腔 2~3 次。用 5-Fu 发生腹泻时宜注意并发假膜性肠炎。一般 5-Fu 药物大便次数不超过 4 次，大便不成形。但如见有腹泻应立即停药，严密观察。如大便次数逐步增多，即勤做大便涂片检查(每半小时 1 次)如涂片经革兰染色出现革兰阴性杆菌(大肠埃希杆菌)迅速减少，而革兰阳性球菌(成堆)或阴性杆菌增加，即应认为有假膜性肠炎可能，宜及时给予有效抗生素如万古霉素、盐酸去甲万古霉素及口服甲硝唑(灭滴灵)。

停止化疗后 1 周，应重复肝功能检查，如应用顺铂等肾毒性药物，应重复检查肾功能。如发现血清转氨酶值升高，应即口服五味子蜜丸(五味子 500g 研末加蜂蜜 500g，做成蜜丸，每丸 3 钱，每天口服 3 次，每次 1 丸，连续服用 2

周)或口服联苯双酯。待血清转氨酶恢复正常后再继续化疗。应用甲氨蝶呤(MTX)发生皮疹时可口服地塞米松。

4. 转移部位及其治疗 多数绒毛癌和侵蚀性葡萄胎病人入院时已有不同部位的转移。因此,除全身用药外,还需按照不同部位转移采取相应的处理。

(1)外阴阴道转移:以阴道转移为多见,常发生在阴道前壁尿道周围。破溃后可引起大出血,也易致感染,压迫尿道可造成排尿困难。一般均采用静脉点滴 5-Fu, 1~2 个疗程后均可完全消失。如已有破溃出血,可先用纱布条压迫止血,并立即开始静脉点滴 5-Fu。用纱布条压迫需注意:①必须先弄清出血部位,用手指压住,再填纱条,由阴道顶端向外有条不紊进行,切忌盲目填塞,扩大破溃,引起更多出血,填塞纱条必需紧压出血处。②纱条填塞 24h 需更换 1 次,以免引起感染。更换时即使出血已止,仍宜继续填塞,勿存侥幸心理,否则随时可以再次大出血,形成被动局面。一般需填 6~7 天后才可停用。③止血后,勿存好奇心理,过早做阴道检查,以免引起再次出血。阴道转移结节消失后,很少遗留瘢痕。

正确的阴道填塞可有效控制大部分转移结节破溃大出血,但在应用过程中也有缺点,如填塞时间过久易招致阴道感染。为避免感染,过勤更换纱条,则会反复刺激阴道创面,影响愈合,这是一个较难处理的问题。近年来,有文献报道,应用选择性髂内动脉栓塞治疗阴道结节破溃大出血,可明显降低阴道填塞次数,减少失血量,避免多次输血和感染的发生,取得显著疗效。

(2)宫颈转移:比较少见,一般经静脉点滴氟尿嘧啶(5-Fu)即可迅速消失。但极易复发,宜多用巩固疗程,必要时可合并手术切除。

(3)宫旁转移:多数为一侧。静脉点滴氟尿嘧啶(5-Fu),转移瘤可以消失,消失不满意时,可加用局部注射氟尿嘧啶(5-Fu)或放射治疗。宫旁转移可并发子宫或盆腔动静脉瘘。

(4)盆腔转移:常由宫旁转移扩散而成,多数为一侧,可用氟尿嘧啶(5-Fu)。静脉点滴氟尿嘧啶(5-Fu)效果不佳时,也可考虑局部注射氟尿嘧啶(5-Fu)或动脉插管给 5-Fu。

(5)肺转移:是转移中最常见的。一般均采用静滴药物氟尿嘧啶(5-Fu)和放线菌素 D(KSM),单用或联合用,一般效果较好。少数疗效不好的,如病变局限于肺的一叶,可考虑肺叶切除。为防止术中扩散,需于术前后应用化疗。如肺

转移破裂，发生血胸，可静脉点滴氟尿嘧啶(5-Fu)合并放线菌素 D(更生霉素)，同时加用胸腔内注射氟尿嘧啶(5-Fu) (先抽出部分血液)。如发生大咯血，可静脉点滴缩宫素(催产素)，使血管收缩，并立即开始全身化疗，必要时，止血后可考虑肺叶切除。但肺叶切除的作用是有限的。只有严格掌握指征，才能取得预期效果。Tomoda 等提出肺叶切除的指征是：①可以耐受手术；②原发灶已控制；③无其他转移灶；④肺转移局限于一侧；⑤HCG 滴度 $<1000\text{mU/ml}$ 。在决定做肺叶切除前，必须注意鉴别肺部耐药病灶和纤维化结节，因为在 HCG 正常后，肺部纤维化结节仍可在 X 线胸片上持续存在。对于难以鉴别的肺部阴影，外国推荐应用放射核素标记的抗 HCG 抗体显像，有助于两者间的鉴别。

(6)脑转移：是绒癌和侵蚀性葡萄胎主要死亡原因之一，均继发于肺转移。一般可分为 3 期：瘤栓期或起病期：细胞由肺扩散，进入脑血管，形成血管内瘤栓，并引起附近血管痉挛，致使脑组织缺血，产生一时性症状，如猝然跌倒，暂时性肢体失灵、失语、失明等，约数分钟即可消失。

脑瘤期或进展期：血管内瘤栓细胞继续繁殖生长，侵入脑组织，伴有出血及细胞反应、水肿等，在脑内形成占位性肿瘤。此时由于颅压增高，病人常可发生剧烈头痛、喷射性呕吐、偏瘫、失语、失明以至抽搐和昏迷等症状，并迅速进展，不再自然消失。

脑疝期或终末期：由于颅压逐步增高，脑室受压或小脑嵌顿于枕骨大孔，形成脑疝。此时由于呼吸中枢受压，病人即骤然停止呼吸，最后死亡。一般在瘤栓期或脑瘤早期，经过积极治疗，病人仍有获救机会，如已至脑疝期，则挽救希望很少。治疗方法如下：

①全身用药：由于脑转移绝大部分继发于肺转移，也常合并肝、脾等其他脏器转移。为此，在治疗脑转移的同时，必需兼顾治疗其他转移。只有肺和其他转移也同时被控制，则脑转移治疗效果才能令人满意。一般采用氟尿嘧啶(5-Fu)和放线菌素 D(KSM)联合应用。

②局部给药：主要为鞘内或颈内动脉插管给药。鞘内给药时，一般用甲氨蝶呤(MTX)，用量如前表所述。为防止颅压过高，防止腰穿时发生脑疝，穿刺时需注意：穿刺前给甘露醇等脱水剂以降低颅压；穿刺时宜用细针，并要求一次成功，以免针眼过大或多次穿孔、术后脑积液外渗，引起脑疝；穿刺时不宜抽

取过多脑脊液作常规检查，以免引起脑疝。只测颅压，再将测量管内的脑脊液送作蛋白含量测定。其他如细胞计数、糖量测定均可免测。

颈动脉插管给药，由于插管技术复杂、术后护理工作要求高，工作量大，目前已少应用。

③应急治疗：也是治疗中的一个重要部分。主要在控制症状，延长病人生命，使化学药物有机会发挥充分作用。治疗包括以下几方面：

A. 继续降颅压，减轻症状。可以每 4~6 小时给甘露醇 1 次 (20%甘露醇 250ml 静脉快速点滴，半小时滴完)，持续 2~3 天；也可静脉注射地塞米松 (氟美松) 10mg 和甘露醇交替应用。

B. 镇静止痛剂以控制反复抽搐和剧烈头痛等症状，肌注副醛 6ml 或地西洋 (安定) 15~20mg，以后酌情给以维持量。如同时有头痛，也可用哌替啶 100mg 即刻，2h 后再用 100mg 缓慢静滴，共 12h。

C. 控制液体摄入量，以免液体过多，增加颅压，每天摄入量宜限制在 2500ml 之内并忌用含钠的药物。所用葡萄糖水也以 10% (高渗) 为宜

D. 防止并发症如咬伤舌头、跌伤、吸人性肺炎以及褥疮等，急性期应有专人护理。

目前国外比较推荐在全身化疗的同时给予全脑放疗。全脑放疗有止血和杀瘤细胞双重作用，可预防急性颅内出血和早期死亡。早在 1987 年，Yorden 等报道，在单用化疗的 25 例脑转移病人中 11 例 (44%) 死亡，而在化疗联合放疗的 18 例病人中无一例死亡。最近有人报道，采用 EMA-CO 全身化疗联合 2200cGy 全脑放疗治疗 21 例脑转移病人，其脑转移病灶 5 年控制率高达 91%。在全脑放疗的同时，给强烈的全身化疗是必要的，因为脑转移病人通常合并全身其他脏器转移，而这些脑外转移部位的存在是影响脑转移病人预后的重要因素。当脑外转移灶已控制时，脑转移的 2 年和 5 年生存率可高达 100% 和 80%；而脑外转移未能控制者，2 年和 5 年生存率仅 8% 和 0%。也有相反资料认为单用化疗治疗脑转移可取得较好的疗效，北京协和医院报道应用联合化疗结合鞘内化疗治疗脑转移 57 例，取得 71.9% 的缓解率和 45.8% 的 5 年生存率。

急诊开颅手术是挽救濒临脑疝形成病人生命的最后手段，通过开颅减压及肿瘤切除，可避免脑疝形成，从而为脑转移病人通过化疗达到治愈赢得了时间。目前对耐药而持续存在的脑转移病灶是否可通过手术切除尚有争议。由于

脑转移常常是多灶性的，尤其对影像检查不能显示的微小转移灶，手术难以切净，所以对通过开颅手术切除顽固耐药病灶要慎重。

(7)肝转移：常常与肺、脾等其他脏器转移同时存在，预后凶险。病人通常死于严重的肝出血。肝转移的处理比较棘手，一般采用全身联合化疗。有报道可在全身化疗的基础上联合全肝放疗，为控制大出血和切除耐药病灶，有时可选择肝叶切除，但疗效尚不肯定。近年有报道采用肝动脉插管化疗联合全身化疗，对肝转移瘤的治疗及肝出血的控制均有效，并有助于改善生存率。

(8)肾及膀胱转移：如肾无大出血，可静脉点滴氟尿嘧啶(5-Fu)，常可自行消失，无需手术切除。膀胱转移可用氟尿嘧啶(5-Fu)膀胱内灌注。

(9)消化道转移：目前治疗效果最差。口服巯嘌呤(6MP)或氟尿嘧啶(5-Fu)(水剂)无效时，可考虑手术切除，但由于常为多发，手术较困难。

(10)皮肤和牙龈转移：这两处转移并不少见。一般在氟尿嘧啶(5-Fu)静滴治疗后即可迅速消失。牙龈转移易出血，需用纱条加压止血。

5. 胎盘部位滋养细胞肿瘤的治疗 手术是胎盘部位滋养细胞肿瘤首选的治疗方法，手术范围一般为全子宫及双侧附件切除术。由于胎盘部位滋养细胞肿瘤卵巢转移不常见，而卵巢切除也不能阻止术后子宫外转移或改善预后，故年轻妇女手术时未见卵巢转移者可保卵巢。

有关通过刮宫治疗胎盘部位滋养细胞肿瘤的方法并不可取，因仅是病灶呈息肉状位于宫腔者，虽可通过刮宫去除部分病变组织，但大多 PSTT 均有中间型细胞在肌纤维索间侵蚀生长，甚至达子宫浆膜或超出子宫达盆腔者，故这些均非可通过刮宫而治愈的。

胎盘部位滋养细胞肿瘤对化疗不如绒癌和侵蚀性葡萄胎敏感，仅为手术治疗后辅助治疗，但对年轻，无子宫外转移，希望保留生育功能者，可采用 B 超监视下锐性刮匙刮宫，清除宫腔内病灶，再予化疗，但也须严密随访，若出血不止，HCG 下降不理想或 HPL 高等仍应切除。

凡有子宫外转移者手术后均须化疗，常用 MAC、PVB 和 EMA/CO 方案。

要保留生育功能者，若为内膜息肉型可行多次刮宫并再予化疗。

胎盘部位滋养细胞肿瘤化疗对已有转移者不甚敏感。EMA/CO 用于转移性 PSTT 总反应率 71%~75%，完全反应率为 28%~38%。EMA/EP 方案可用于对 EMA/CO 复发或耐药病例，也可使用其他化疗方案如 VIP、Taxol 等。

【预后】

20 世纪 80 年代中期之前，滋养细胞肿瘤被视为一个高度恶性的肿瘤，常导致致命的结果，即使属于良性的葡萄胎，也可因各种并发症如出血、感染、肺动脉栓塞以及恶变等原因，其预后也不是均良性。恶性滋养细胞肿瘤预后则更差，手术治疗后死亡率也约 25%，而绒癌除极早期无转移者早期手术有部分病人能生存外，凡有转移者无一例可幸免于死亡，且绝大多数在发病半年内死亡。Ewing 在 1941 年评论：“如果某患者诊断为绒癌而存活者，则此诊断是错误的”。1950 年 Park 和 Lees 仔细复习 295 例转移性绒癌的病理标本和临床结果，发现这些手术治疗的病例中仅有 32 例 (10.8%) 转移性绒癌生存，此 32 例幸存者中 29 例转移灶位于阴道或盆腔。158 例肺转移者仅 3 例 (2%) 治愈，其余病例从确诊转移性绒癌到死亡，平均生存 4 个月，因为手术时已有转移或术后广泛播散之故，所以单纯手术对这些病人难以治愈。

自从 1956 年 Li 在 3 例使用 MTX 治疗转移性绒癌取得完全缓解后在治疗妊娠滋养细胞肿瘤上开创了一个新纪元，此后 Hertz 等报道国家癌肿中心有关转移性滋养细胞肿瘤使用 MTX 治疗的成绩，证实处理转移性滋养细胞肿瘤中 MTX 作为一个有效的，有可能治愈该病的化疗药物。1967 年 Hammond 报道 MTX 治疗非转移性滋养细胞肿瘤者 95% 获完全缓解，其中 21 例完全缓解后有 29 次妊娠，其中足月妊娠 23 次，且阴道自然分娩，开创了化疗可不切除有病灶的子宫，而保存生育功能的先例。此后又发现 ActD 对抗 MTX 者有效，20 世纪 50 年代末~60 年代中期我国宋鸿钊教授先后发现 6-MP 及 5-Fu 对本类疾病的优良治疗效果，在国内大力推广，尤以 5-Fu 为我国治疗本类疾病中化疗组合之主要药物之一。北京协和医院侵蚀性葡萄胎的死亡率在 1958 年前为 89.2%，20 世纪 70 年代已几乎接近 0。绒癌由 89.2% 降至 80 年代为 15%，预后大为改善。总之，目前文献报道恶性滋养细胞肿瘤总的治愈率已超过 90%，无转移者，低危转移者近代文献报道治愈已接近 100%。

滋养细胞肿瘤大都发生在生育期年龄的年轻妇女，其中又有相当一部分为年轻的未产妇，她们迫切希望保留子宫，保留生育功能，以往的处理是凡诊断恶性者均行子宫切除，从而丧失生育机会。自从采用化疗后，情况大为改观。各国均有单纯予以化疗，保留子宫而获生育成功的报道。国内宋鸿钊教授等报道 265 例青年患者均获保留子宫成功，其中 205 例治疗后孕育，所生 303 位子

代均健康，智力良好，有的已生育了后代。浙江石一复报道化疗配合子宫病灶挖出术后获 80% 的妊娠率。总之，单纯化疗和(或)子宫病灶挖除术等保守治疗的成功为年轻妇女达到消灭肿瘤，保留生育功能之目的，与过去相比其预后大为改观。

高危转移性滋养细胞肿瘤的治疗通过改换药物及不同方案，采用化疗、插管化疗、手术、免疫、放射等相互配合，使疗效大为提高，预后较前明显好转。如北京协和医院绒毛膜癌肝转移采用全身+局部化疗，治愈率为 23.3%，IV 期病例尽管多数有数处转移，但也均获痊愈。

滋养细胞肿瘤的预后与多方面因素有关，涉及滋养细胞肿瘤本身的生物学行为，机体免疫功能，早期诊断、早期治疗等肿瘤本身方面的问题，患者和医务人员以及经济状况等多方面的问题。

1. 开始治疗时情况 早在 20 世纪 60 年代一些研究者已发现开始治疗时 HCG 值高者，症状重者，发病至治疗间隔长者，或者有脑、肝转移者治疗困难、预后不良。1973 年 Hammond 提出滋养细胞肿瘤分类系统，此法被美国癌症研究会(NCI)所接受，又称 NCI 分类系统，至今美国仍广泛使用。此分类只用于转移性滋养细胞肿瘤，其依据肿瘤负荷、病程长短、是否有盆腔或盆腔外扩散，分为低危组、高危组，两组差别在于治疗反应。高危组对单一药物反应不良，初治即多药联合。

(1) 预后良好组：

- ① 病程 < 4 个月。
- ② 治疗前 HCG < 10 万 mU/24h 尿或 4 万 U/L 血清。
- ③ 无脑、肝转移。
- ④ 不是足月产后。
- ⑤ 未经化疗。

(2) 预后不良组(具备下列任何一次者)：

- ① 病程 > 4 个月。
- ② 治疗前 HCG > 10 万 mU/24h 或 > 4 万 U/L 血清。
- ③ 脑或肝转移。
- ④ 复发于足月产后。
- ⑤ 有化疗史(以往治疗失败)。

预后不良组属高危病例，其预后不良。

2. 一些局部地区采纳的分类法

(1)Lewis 分类法：本法非常相似 NCI 分类，增加一个中危组：包括 HCG 10 万 U/L，病程>4 个月。

(2) 荷兰分类法：本法分低危组高危组。

高危组：足月产后；先行妊娠间隔超过 12 个月；有化疗失败史；有脑、肝、肾、脾及胃肠道转移；有 2 处以上超出子宫转移。

低危组：除上述外。

3. Bagshawe 预后评分 1976 年 Bagshawe 制定了妊娠滋养细胞肿瘤的预后评分法，如表 24 所示。

表 24 Bagshawe 预后评分法				
	0	1	2	3
1. 先前妊娠	葡萄胎	流产, 异位妊娠	足月妊娠	
2. 前次妊娠至开始治疗间隔月数	<3	3~5	7~12	>12
3. 开始治疗时 HCG 值	<10 ³	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁵	>10 ⁵
4. 病人 ABO 血型			B 或 AB	
5. 最大肿瘤直径(cm)	<2		2~5	>5
6. 转移部位		肺	胃肠道, 肾, 脾	脑, 肝
7. 转移灶数目		1~4	4~8	>8
8. 以前化疗			预防性	治疗性

如评分>7为高危组(引自BagshaweKD, 1976)

4. 葡萄胎的低危、高危区分 1979 年在香港召开的国际滋养细胞肿瘤会议上将妊娠滋养细胞肿瘤分期中的葡萄胎列为 0 期，其中又分 0-A 低危，0-B 高危，高危者系指子宫大于停经月份，血 HCG>10 万 U/L，黄素囊肿直径>6cm，年龄>40 岁，妊高症、凝血障碍、以往有滋养细胞肿瘤史、甲状腺功能亢进和滋养细胞栓塞。

5. WHO 预后评分 1983 年世界卫生组织(WHO)专家组对：①患者年龄；②种族；③妊娠数目；④间发病(intercurrent disease)；⑤ABO 血型；⑥肿瘤标记物(HCG)；⑦先行妊娠结束至开始化疗间隔时间；⑧先行妊娠；⑨转移部位；⑩肿瘤大小；?转移灶数目；?以往治疗；?肿瘤的淋巴细胞增殖；?病人免疫状态等多方面进行研讨，然后制定预后因素评分表(表 25)。有 WHO 评分系统在具

体预后因素项目的数值因有些不确切，国内外一些作者均自行改动，此未得到公认，所以均不能代替 WHO 原评分系统，只是一些作者个人的任意改动。

表 25 WHO 预后评分

预后因素	评分			
	0	1	2	4
年龄	≤39	>39		
先行妊娠	葡萄胎	流产	足月产	
发病至治疗(月)	4	4~6	7~12	>12
HCG(U/L)	10 ³	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁵	>10 ⁵
ABO 血型(♀×♂)		O×A	B	
		A×O	AB	
最大肿瘤直径(cm)		3~5	>5	
转移部位		脾、肝	肝	脑
转移灶数目	1~4	4~8	>8	
以前治疗			单药	二药以上

≤4分低危，5~7分中危，≥8分高危，引自：WHO Scientific Group, 1983

6. FIGO 分类标准 国际妇产科联盟 (FIGO) 的分类适合转移和非转移妊娠滋养细胞肿瘤。此分类基本同宋鸿钊教授按解剖部位分期法，也与 FIGO 对其他妇科分期标准相一致，1992 年被 FIGO 修订后采纳。其分期如下：

- I 期：病变局限于子宫。
- II 期：病变超出子宫，但局限于生殖系统。
- III 期：病变累及肺，伴或不伴生殖系统受累。
- IV 期：所有其他部位转移。

各期再分：无高危因素；具有 1 个高危因素；具 2 个高危因素。
 高危因素：治疗前 HCG ≥ 10 万 U/L；病程 ≥ 6 个月。

以上各种妊娠滋养细胞肿瘤评分预后系统也均并不理想，现有评分法也不统一，主要是：

(1) 评分方法不一：Bagshawe 评分原为 0，10，20，40 分制；Goldstein 改为 0，1，2 分制；WHO 改为 0，1，2，4 分制；香港大学又改为 3 分制。

(2)危险因素选用：大多同意并采用 WHO 年龄因素，也有不采用者；肿瘤大小不同评分；判断肿瘤大小的方法未解决。

(3)化疗史的含义：不同看法，评分也不一。

(4)ABO 血型：不统一。

(5)其他因素：手术因素也有作为危险因素。

(6)高危定义不统一：有分低危、高危；有分低危、中危、高危。

(7)肿瘤评估及预测问题：子宫肿瘤大小何种方法来检查判断？肺转移灶检查方法以 X 线或 CT 判断；肺部微小转移问题；CT 对脑转移的漏诊问题。

理想的妊娠滋养细胞肿瘤预后评分系统应符合如下各点：①能估价疾病及其分布；②指导决定初次治疗；③个体生存情况。

现今各种分类法均不能完全满足上述要求，所以仍需共同努力，以日趋完善。

7. 2000 年 FIGO 关于 GTT 分期与预后评分新标准(表 26) 改善了一些原临床应用过程中的脱节现象。

表 26 FIGO关于GTT的预后评分标准(2000)

预后因素	评分(分)			
	0	1	2	4
年龄(岁)	<39	≥39		
末次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	
妊娠终止至化疗开始的时间(月)	4	4~6	7~12	>12
HCG(U/L)	<10 ³	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁵	>10 ⁵
最大肿瘤直径(cm)		3~4	>5	
转移部位		脾、肾	胃肠	脑、肝
转移灶数目*(个)		1~4	4~8	>8
曾否化疗			单药化疗	多药化疗

修改后：①ABO 血型作为影响预后因素被删除；②肝转移的评分由原来 2 分上升为 4 分；③总评分 <6 分者为低危患者， ≥ 7 分为高危患者，删除了中危评分，因为中危者 also 需进行联合化疗，故不再单独列出。

临床诊断时应结合解剖分期与预后评分，如一患者绒毛膜癌脑转移，预后评分为 16 分，则诊断时标注“绒毛膜癌Ⅳ期：16”。该分期与评分标准更客观地反映 GTT 的实际情况，在疾病诊断的同时，更加简明指出患者的分期之外的病情轻重及影响预后的危险因子。

8. 病理学与预后的研究 早在 1947 年 Herting 和 Sheldon 提出葡萄胎组织学 6 级分级有预后意义以来，有关价值一直存在争议，近来 Genest 等又按上述标准进行回顾性分析，结果提示随后的临床过程、自然缓解率、滋养细胞肿瘤持续存在、肿瘤转移、化疗耐药和生存率均无显著统计学差异。组织分级并不能对用现代监测和治疗方法管理的病人提供有用的预后资料。1972 年，Elston 和 Bagshawe 也提出病理组织学的 3 级分级法。北京协和医院按此标准进行分析，结论为细胞增生不同，恶变率似有差别，但差异无显著性，无统计学意义，特别是无增生者也有发生恶变，因此也难以说明细胞增生和分化程度与恶变有什么关系。

至于恶性滋养细胞肿瘤病理学上有关细胞滋养细胞和合体滋养细胞两者比例与预后的关系也有不同意见。Elston 1973 年认为其与预后无关，而 1951 年 Sutherland 认为细胞滋养细胞过多是恶性度增加的标志。浙江医科大学附属妇产科医院对恶性滋养细胞肿瘤正常和肿瘤组织交界外的淋巴细胞、浆细胞、组织细胞、单核细胞等浸润进行观察，发现组织反应强度与预后有一定影响，反应显著者预后良好。

恶性滋养细胞肿瘤的病理与预后有一定关系，如：

(1) 细胞反应：指病灶周围存在的淋巴细胞、组织细胞、浆细胞等单个核细胞浸润，可分为：

无反应：病灶周围无上述细胞。

轻度反应：少数上述细胞，分散在病灶周围。

中度反应：较多上述细胞，分散在病灶周围。

重度反应：大量上述细胞，分散在病灶周围。

(2) 两种细胞比例。

(3)病灶中新鲜出血程度。

(4)滋养细胞增生程度。

浙江医科大学附属妇产科医院于 20 世纪 70 年代末对化疗病人作子宫切除者也进行上述研究观察，结果为病灶周围有显著反应者其预后为好，经化疗后病灶中仍以合体滋养细胞为主者，结合 HCG 下降不明显，应考虑耐药；病灶中出血程度反映肿瘤细胞穿透、浸润、破坏能力强，也与恶性程度及预后有关；化疗后病灶中滋养细胞增生仍以Ⅱ、Ⅲ级为主者，则预后也差。

9. 细胞及分子遗传学与预后的研究 有关研究提出杂合性葡萄胎比纯合性葡萄胎有较高的恶性潜能；XY 核型葡萄胎发生转移和恶变率均较高。近来采用流式细胞计数和显像式细胞计数方法对诊断、分型及推测预后有帮助。近来又用多聚酶联反应分析滋养细胞肿瘤 DNA 以推测其预后。

10. 化疗对预后的影响 不同化疗药物对滋养细胞肿瘤的敏感性不一，采用化疗的具体方案，单一或联合用药，化疗剂量，是否正规化疗，化疗间隙时间，疗程不足，有否巩固化疗，化疗过程中 HCG 下降程度，药物副作用而影响化疗，化疗抑制免疫功能等多种因素的对预后优劣有关。

11. HCG 值与预后的关系 从 HCG 对滋养细胞肿瘤的诊断、治疗和预后的作用来看均为理想的肿瘤标记物。当存有活的肿瘤细胞时，HCG 会不断产生，对滋养细胞肿瘤的随访价值甚大。HCG 值升高提示有增生或恶变，比临床症状出现及 X 线要早数周至数月。Goldstein 把葡萄胎清宫后 HCG 下降曲线分为 4 型，如图 7 所示。

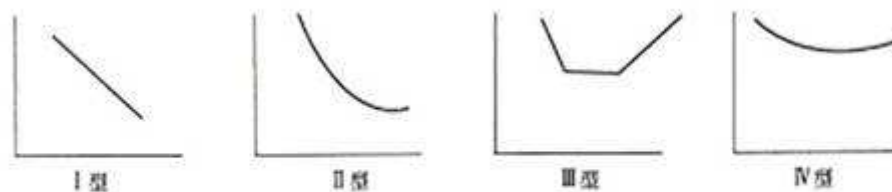


图7 葡萄胎清宫术后HCG下降曲线
(引自: Goldstein DP, 1982)

I、II型在 8 周内下降至正常。III型 HCG 降至正常或某一水平后又迅速上升，IV型 HCG 始终处于高值且持续上升。I、II 型曲线的患者呈良性经过，后二型称之为持续性滋养细胞疾患。

日本妇产科学会提出葡萄胎排净后 HCG 下降要分两型：顺利型（I 型），其标准为免疫试验尿中 HCG 值在第 5 周时为 1000U/L 以下，8 周时为 100U/L 以下，11 周时为 20U/L 以下（即 LH 水平）；如 HCG 高于以上标准，则为非顺利型（II 型）。对滋养细胞肿瘤接受化疗者而言，并不是仅根据一两次 HCG 值来决定，而是应重视分析每个病人的 HCG 动态变化，Goldstein 认为接受化疗病人每周应测 1 次 HCG，如 HCG 滴度在化疗 18 天内下降 1 个对数，就不必再进一步化疗，如果 HCG 下降小于 1 个对数或虽下降 1 个对数值，但仍滞留在高值，持续 3 周以上或再次上升，则需继续化疗。

12. 避孕药与预后之关系 有关这一问题至今仍有不同意见。Stone 等报道 1976~1979 年资料认为：①葡萄胎后使用口服避孕药可迟缓 HCG 的下降；②口服避孕药者，HCG 未达正常时，可能增加化疗的机会；③另外恶变率也比未服避孕药组高，所以认为口服避孕药对葡萄胎清宫术后患者来说是不安全的，对其预后不利，故不主张使用。与 Stone 相反的报道有在葡萄胎 HCG 下降期间使用口服避孕药是安全的报告。也有认为在治疗期间口服避孕药增加化疗药物的耐药性和增加以后复发的危险，所以在治疗结束 6 个月内不用避孕药。也有认为含有雌激素成分联合口服避孕药有使 HCG 下降缓慢的危险，则可用单纯孕激素制剂的避孕药，直到 HCG 不能测得后再改用联合口服避孕药。

最近 Deicas 等对葡萄胎后避孕及其避孕方式以及其他预后因素与发生滋养细胞肿瘤之间的相关性进行研究，多次分析表明，避孕方式在葡萄胎预后中是重要因素，未避孕组发生肿瘤是口服避孕药的 19.6 倍，工具避孕药是口服避孕药的 3 倍多，未避孕组是工具组的 6 倍。口服避孕药雌激素剂量高低与肿瘤发生间无显著相关性。其结论为葡萄胎排除后口服避孕药可明显降低滋养细胞肿瘤的发生工具避孕或宫内避孕器与肿瘤发生无显著相关性。口服避孕药的保护作用可能是抑制 LH，使其和 HCG 的交叉反应减少；或抑制促性腺激素，减少滋养细胞组织增生；或由雌孕激素直接发挥药理作用。

13. 其他免疫组化或细胞因子测定与预后的关系 近年有关免疫一组化或细胞因子测定与预后关系的研究也逐见报道，如前已提及的金属蛋白酶 (MMP) 过度表达可作为预测葡萄胎预后、有无恶变的重要指标之一。白介素、表皮生长因子 (EGF) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 等检测对预后、转归的预测也均有一定意义。

14. 临床有关问题与预后的关系

(1) 影响临床预后及易造成复发的治疗、诊断、检测、手术、药物、机制和免疫力问题：①疗程不足；②未巩固化疗；③未选用敏感化疗药物；④药物治疗剂量不足；⑤化疗方案组合不合理；⑥HCG 高、下降缓慢；⑦广泛转移(尤以肝脑)；⑧顽固巨大病灶；⑨错失手术时机；⑩化疗反应剧，未能坚持化疗；？经济因素；？免疫功能低下；？检测手段不先进，造成误诊、漏诊，或误认为已达治愈标准者；？药浓度和药代动力学等因素均可造成患者治疗不及时、诊断不准确、达不到治愈而致疾病进展或成为耐药、复发等而影响患者预后。

(2) 耐药妊娠滋养细胞肿瘤的预防：预防高危、耐药病例应诊断及时、准确，治疗应及时，初治及初治化疗方案十分重要，也应药量足够，使自然耐药细胞和获得性耐药细胞减少，化疗也应足够疗程，随访时注意个体化，化疗中采用辅助治疗，减少反应和毒性反应，保证按时治疗。

化疗时选用有效药物，放线菌素 D(更生霉素)及氨甲蝶呤一致公认是治疗妊娠滋养细胞肿瘤的最有效药物，VP₁₆₂₁₃、DDP、Taxol、Ifosfamide 也是有效的细胞毒药物；参考评分系统，低危者可单一药物化疗，中危者采用联合化疗，高危者采用强有力化疗。

总之，遵循上述各点，则可预防耐药的发生，对改善预后有益。

(3) 减少复发，改善预后：临床治疗后常遇复发病例、其与上述所提及的影响预后的 14 个因素有关，复发后使生存机会减少，也给治疗增加困难，其预后更差。为减少复发，改善预后，在临床上与预后评分有关，与治疗肿瘤抑制时间有关，放射检测、超声等影像学检测均不能作为化疗后抑制状态的可靠手段， β -HCG 也并不能代表疾病完全抑制，当 β -HCG(一)时，体内还有 $10^4 \sim 10^5$ 的肿瘤细胞，相当于 0.1cm 直径肿瘤，所以 β -HCG(一)仍要巩固化疗，可根据 WHO 预后评分，低危、中危病例巩固 1~2 个疗程，高危病例至少巩固 3 个疗程，否则一旦复发，则治疗困难，预后也差。

预防 GTT 发生耐药复发的关键是诊断和治疗及耐药机制的研究，随访的个体化等。另外，避免和消除产生 GTT 耐药和复发的临床因素，准确评估 GTT 化疗后的反应，开发新的更有效的化疗药物及化疗方案，加强巩固治疗，预防高危转移性 GTT，对减少耐药和复发性 GTT 也很重要。

胎盘部位滋养细胞肿瘤大多呈良性临床经过，仅 10%~15%预后不良，一般认为有下列高危因素者预后为差：①前妊娠为女胎；②核分裂>5 个/10HPF，但核分裂不高并不一定预后良好；③出现大片坏死与出血；④出现大量透明细胞；⑤血清 β -HCG 阴性或低度升高，但 β -HCG 染色阳性更具有进展性；⑥合并足月妊娠；⑦子宫外转移。

【预防】

滋养细胞肿瘤(疾病)至今由于真正的病因不清楚，故迄今尚无预防葡萄胎发生的有效措施。

1. 实行计划生育 一般来说我国实行计划生育，控制人口增长，采取了一系列的避孕措施，积极开展优生优育工作，对减少和降低葡萄胎的发生及其恶变也起到积极作用。

2. 预防性子宫切除 因为恶性滋养细胞肿瘤除局部浸润外，主要通过血行播散，所以对子宫切除方法也并不能完全防止恶变，国外也有报道采用剖宫或子宫切除以后恶变机会增多。1989 年第四届世界滋养细胞疾病会议上菲律宾报告 1619 例葡萄胎，其中预防性子宫切除、化疗加子宫切除共 404 例，子宫标本病检为恶性及随访后恶变仅 35 例，恶变率占总数的 2.2%，比 1976~1982 年报告的恶变率 7%为低。认为采用上述两措施，可降低葡萄胎后滋养细胞肿瘤的发生率。

3. 预防性化疗 预防性化疗药物均有一定毒性，需要住院进行，费用较大，为预防 15%左右的病人发生恶变而对所有患葡萄胎者均进行化疗，需费很大力量，承担一定风险，是否合理值得慎重考虑，不宜将预防性化疗列为常规。根据北京协和医院的经验，只对一些恶变机会较大的病例进行预防性化疗，如年龄>40 岁，吸宫前子宫大于停经月份，HCG 值异常高者，葡萄胎排除后仍有症状，HCG 一度下降又持续上升者或来自偏僻地区又无定期随访可能者，则可予考虑。目前多数均不主张对所有葡萄胎病人给予预防性化疗，而主张在 HCG 监护下，根据葡萄胎排出后的 HCG 水平，子宫的大小。有无黄素囊肿，病人的年龄等决定是否给予预防性化疗。

4. 随访工作 预防葡萄胎后恶变，目前的关键是做好随访工作，因为通过随访能对发生恶变的病例做到早期发现，早期诊断和早期治疗，仍可以做到减少恶变造成的危害性。

葡萄胎排出后的随访与其他妊娠滋养细胞肿瘤一样，检测 HCG 是主要随访内容之一。Khoo 提出：①葡萄胎排出前应查 β -HCG 水平；②每周 1 次 β -HCG 直至连续 3 次阴性；③每月 1 次 β -HCG，直至连续 6 次阴性；④ β -HCG 未正常之前用避孕套避孕， β -HCG 转阴后可用口服避孕药；⑤在低危组，连续 6 个月阴性 β -HCG 后方可考虑再次妊娠。

若随访后发现：①葡萄胎排出后任何时间连续 3 周 β -HCG 水平上升或停滞高值；②葡萄胎排出后 12 周 β -HCG $>12\text{ng/ml}$ ；③有转移症状，并检出 β -HCG；④持续子宫出血，并检出 β -HCG；⑤不论 β -HCG 值多少，病理报告为绒癌者，均应化疗。国内一般单位为葡萄胎排出后每周作 HCG 测定，至正常后每个月次，连续 3 次，以后 3 个月 1 次，1 年后每年 1 次，至少 2 年。此方案也可根据具体情况适当变更。

在检测 HCG 的同时，需拍胸片，有条件者做肺 CT 为好。尚须通过 B 超观察子宫本小、宫腔。宫壁及双侧卵巢黄素囊肿变化，同时注意临床症状如不规则阴道出血、咯嗽、咯血等。为避免再次妊娠后 HCG 阳性而造成诊断上是复发水再次妊娠诊断上的困难，出院时应嘱病人坚持避孕 1 年以上为宜。避孕方法以男用阴茎套为好，宫内节育器易引起出血导致误诊。口服避孕药如当有活的滋养细胞时有促致恶变的可能，宜慎重使用。