指南解-渎

DOI： 10.19538/j.£k2021020117

＜2020年RCOG妊娠滋养细胞疾病管理指南》解读

王丽娟，林海雪，林仲秋

关键词：葡萄胎;妊娠滋养细胞肿瘤;管理;指南

**Keywords:** hydatidiform mole; gestational trophoblastic neoplasia; management; guideline

中图分类号:R737.3 文献标志码:A

2020年9月，英国皇家妇产科医师学院(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)发布了 妊娠滋养 细胞疾病的管理指南，该指南为第4版。前3版分别发布 于1999年、2004年和2010年。现对其进行简要解读：

1定义

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease , GTD)是一组疾病的统称,包括属于癌前病变的完全性葡萄 胎和部分性葡萄胎(也统称为水泡状胎块)；属于恶性病变 的侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌以及罕见的胎盘部位滋养细胞 肿瘤(placental site trophoblastic tumour, PSTT)及上皮样滋 养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumour, ETT),非典型 胎盘部位结节(placental site nodule, PSN )的恶性潜能尚不 确定。

若有任何证据表明初治后GTD持续存在，这种情况属 于妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia , GTN),最常见的表现是持续性人绒毛膜促性腺激素(hu­man chorionic gonaflotrophin, hCG)升高。GTN 的诊断不需 要组织学确诊，而完全性葡萄胎、部分性葡萄胎、非典型 PSN、PSTT及ETT则需要组织学确诊：

2目的和范围

本指南的目的是描述GTD和GTN的临床表现、诊断、 管理、治疗和随访,此外,还对将来的妊娠结局和避孕给! II 了建议。

3介绍和流行病学背景

根据遗传学和组织病理学特征,葡萄胎可分为完全性 和部分性葡萄胎。完全性葡萄胎是父源性的二倍体,缺乏 胎儿组织。大多数(75% ~ 80%)完全性葡萄胎为单精子复 制的空卵受精，少部分(20% ~ 25%)是双精子的空卵受 精。部分性葡萄胎通常(90%)为三倍体，具有两组父系单 作者单位：屮山大学孙逸仙纪念医院妇产科，广东广州 510120

通讯作者:林仲秋，电子信箱:lin-zhongniufs1163.com倍体染色体及一组母系单倍体染色体。几乎所有部分性 葡萄胎都发生于双精子单卵受精。有时，葡萄胎也会出现 四倍体或嵌合体，但并非所有的三倍体或四倍体妊娠都是 部分性葡萄胎。部分性葡萄胎通常会有胎儿或胎儿红细 胞。部分性葡萄胎的诊断必须有滋养细胞增生的组织病 理学证据。

GTD (水泡状胎块、侵蚀性葡萄胎、绒癌、PSTT)在英国 并不常见，发病率为每714例活产中有1例。英国GTD的 发生率存在种族差异，来自于亚洲的女性发病率高于菲亚 洲女性(分别为每387例活产中有1例和每752例活产中有 1例)0 GTD的发生率与年龄有关，在生育年龄的两端发生 率较高，年龄＜ 15岁者为每500例妊娠有1例,年龄＞ 50岁 者为每8例妊娠有1例。但是，由于报道时部分患者没有 病理诊断或未能明确诊断,这些数据可能低于GTD的真实 发病率，尤其是部分性葡萄胎。GTN可能继发于葡萄胎、 非葡萄胎妊娠或活产，活产后GTN的发病率约为5万分之 一。妇产科医生可能平均每2年只处理1个新发病例：

在英国，有一项有效的注册和治疗项目。该项目患者 的治愈率为98% ~ 100%,部分性葡萄胎后GTN的化疗率为 0.5% - 1.0%,完全性葡萄胎后为13% - 16%,临床医生应 该意识到,通过GTD中心进行持续管理,GTN和GTD患者 会有更好的结局。GTD患者在GTD中心注册是对其进行 管理的最低标准。

4证据的鉴定及评价

本指南是依照发展RCOG Green-top指南的标准方法 学而制定。通过Cochrane图书馆(包括Cochrane系统评价 数据库、效果评价回顾性摘要数据库［DARE］和Cochrane 对照试验中心登记册［CENTRAL］). EM BASE. MEDLINE和 Trip检索了 2008年1月至2019年6月发表的所有相关文 献。使用相关的医学主题词(MeSH)(包括所有副标题和同 义词)搜索数据库,并将其与关键字搜索相结合,搜索词包 括"滋养细胞肿瘤(trophoblastic neoplasms/tumour)”"滋养 细胞疾病(trophoblastic disease )”“葡萄胎(hydatidiform)”和 “葡萄胎妊娠(molar pregnancy)”，搜索仅限于开展在人类的研究以及英文文献。此外,还使用相同标准在国家指南 指导中心和国家卫生与保健优化研究院(NICE)中搜索相 关指南。详细完整的搜索策略可在线查看支撑数据。

本指南给出的建议尽可能基于现有证据。有些缺乏 证据的部分将突岀显示并标注为“好的实践要点”。有关 证据评估和建议等级的更多信息参见附录1。

A 至少一项1++级证据的Meta分析,系统评价或RCT,并在目标人群

1卩直接应用;RCT的系统评价或由1+级研究组成的证据休系,:并 在目标人群「卩直接应用,且结果具有\_致性

B由2++级研究组成的证据休系,并在目标人群-卩直接应用,且结果 具有一致性;或由1++級或1+級研究外推得出的结论

C由2+级研究组成的证据休系,并在目标人群屮直接应用，旦结果具 有一致性;或由2++级研究外推得出的结论

D 3、4证据;或由2+級研究外推得出的结论

好的V根据指南制定小组的临床经验推荐的最佳实践

实践

要点

附录1指南证据水平

正据等级分类 推荐等级

1++基于RCT或极低偏倚风险的RCT的高质量Meta分析 和系统评价

1+ 基于RCT或极低偏倚风险的RCT的设计良好的Meta

分析和系统评价

1. 基于RCT和高偏倚风险的RCT的Meta分析和系统评价

2++基于病例对照或队列研究或混杂、偏倚、变化风险极低 且因果关系可能性很高的高质量病例对照或队列研 究的高质量系统评价

2+ 混杂、偏倚、变化风险低旦因果关系可能性屮等的设计 良好的病例对照或队列研究

1. 混杂、偏倚、变化风险高旦并非因果系的病例对照或

队列研究

1. 非分析性研究，如病例报道,系列病例
2. 专家意见

5葡萄胎的临床表现

临床医生应注意葡萄胎妊娠的症状及体征。最常见 的表现是阴道不规则流血、妊娠试验阳性和特征性超声检 查(C)。

少见的表现包括妊娠剧吐、子宫过度增大、甲亢、早发 型子痫前期和因卵巢黄素化囊肿引起的腹胀［2020年新 增］(J )o

极少数可岀现因肺部或脑部转移病灶引起的咯血或 癫痫发作［2020年新增］(J )o

阴道流血仍然是葡萄胎妊娠最常见的症状，约占临床 表现的60%o尽管从1996—2006年,葡萄胎妊娠岀现临床 症状的孕周有所下降(从孕11周降至孕10周)，但症状并 未改变。同期,仅表现为超声异常而无其他表现的患者比 例从1%上升至12%(2+)。

妊娠早期行超声检查可早期诊断出葡萄胎。Soto- Wright等证实了近年来葡萄胎诊断的孕周不断下降，从孕 16周(1965—1975年)降至孕12周(1988—1993年)，再降 至孕9周(1994—2013年)。经组织学证实的大多数葡萄胎 的超声表现为流产或无胚胎妊娠。一项研究表明，清宫前 葡萄胎的诊断准确率随孕周的增加而增加，孕14周前为 35% ~40%,孕14周后为60%。另一项进一步的研究表明， 在疑似稽留流产的孕妇中，超声检查可准确识别;I'. 56%的 葡萄胎。清宫术后常规检查妊娠组织物发现，清宫前未诊 断出的葡萄胎及非典型PSN的发生率为2.7%(2+)。

完全性葡萄胎的超声特征包括孕5~7周的息肉样肿 块，孕8周后绒毛组织增厚囊性变以及无可识别的妊娠 囊。部分性葡萄胎表现为胎盘增大,与空囊或延迟性流产 相关的蜕膜反应引起的囊性改变。使用这些标准，完全性 葡萄胎诊断的灵敏度为95%,部分性葡萄胎为20%。然而， 对于两者而言，阳性预测值均较低，完全性葡萄胎为40%, 部分性葡萄胎为22%。几项回顾性研究分析完全性和部分 性葡萄胎的超声特征后发现,部分性葡萄胎的超声诊断需 要更加细致。这些研究报道了多个软指标，包括胎盘内囊 性间隙、胎囊横径与前后径之比＞1：1.5,这些特征有助于 诊断部分性葡萄胎。使用这些额外标准，清宫前部分性葡 萄胎的确诊率为41.4%,而完全性葡萄胎则达86.4%。一项 关于早孕女性的研究显示，超声诊断完全性葡萄胎的准确 率为88.2%,部分性葡萄胎为56%(2+)。

血hCG水平可能有助于诊断葡萄胎。一项纳入51例 疑似葡萄胎的小样本病例研究结果显示，完全性和部分性 葡萄胎的血hCG值均显著升高(2+)o

少见的临床表现包括甲亢、早发型子痫前期或因卵巢 黄素化囊肿引起的腹胀。极少数情况下，患者因转移性病 灶而出现咯血、急性呼吸功能衰竭或神经系统症状如癫痫 发作(4)。

6葡萄胎的诊断

葡萄胎确诊需要组织学检查(D)。

完全性葡萄胎的病理特征包括:胎儿组织缺失、绒毛 广泛水肿和滋养细胞过度增殖。部分性葡萄胎的病理特 征包括：胎儿组织存在、绒毛局灶水肿和部分滋养细胞过 度增殖。染色体倍体状态和父系印记基因p57免疫组化染 色可能有助于鉴别部分性和完全性葡萄胎(2+).0

7葡萄胎的治疗

7.1葡萄胎的最佳治疗方法吸刮术是完全性葡萄胎的 治疗选择3 )。

超声引导下吸刮术可能有助于最大程度地降低子宫 穿孔风险，并确保清除更多的组织(J ).0

吸刮术是部分性葡萄胎的一种选择方法，当胎儿过大 影响吸刮术的使用时，可以选择药物引产(J ).0

建议在葡萄胎清宫后预防性应用抗D免疫球蛋白 (J )o

对于完全性葡萄胎，因其无胎儿部分，不论子宫大小 如何，吸刮术都是清除子宫病灶的方法。此外，对于完全 性葡萄胎而言,要避免使用任何药物行清宫术。一项纳入 4247例GTD患者的回顾性研究显示，与手术清宫相比,使 用药物清宫后发生GTN旦后续需要化疗的风险增高16 倍。另外，理论上来讲，常规使用强力缩宫素药物有可能 通过静脉系统发生栓塞以及滋养细胞组织的播散，导致成 人呼吸窘迫综合征，出现类似于羊水栓塞的表现。以上这 些理论也有临床实例的支持(2+).0

对于双胎妊娠，一胎为非葡萄胎妊娠，另一胎为葡萄 胎，如患者要求终止妊娠,或者共存的胎儿死亡，这种情况 下胎儿部分的大小决定了行吸刮术还是行药物清宫(2+).=

药物清宫增加了清宫不全的可能性，而清宫不全则增 加了 GTN治疗的风险,其中完全性葡萄胎为13% ~ 16%,部 分性葡萄胎为0.5% - 1%(2+)=

目前，尚未发现有公开发表的文献评价GTN清宫时联 合使用超声的作用。然而，公认的观点为超声引导下清宫 可能是首选的手术方式。

未考虑到葡萄胎妊娠而行药物或手术流产的患者，发 生危及生命的GTN并发症的风险增加，旦需要更多的手术 千预和化疗(3)。

完全性葡萄胎的绒毛血管形成不良旦滋养细胞缺乏D 抗原，这意味着完全性葡萄胎患者可以不需要预防性使用 抗D免疫球蛋白，而部分性葡萄胎则需要使用。完全性葡 萄胎可能难以在清宫后很快就明确诊断,使得抗D免疫球 蛋白给药延迟。所以，如果完全性葡萄胎无法在清宫后 72h内确诊,结合实际可考虑进行预防性给予抗D免疫球 蛋白(4)。

7.2清宫前行子宫颈准备是否安全在清宫前即刻行子 宫颈准备是安全的(D)：

在清宫前,用物理方法扩张子宫颈或前列腺素促子宫 颈成熟都不会增加进展为GTN的风险。一项纳入219例患 者的病例对照研究显示，在清宫前促子宫颈成熟与化疗风 险增高无关(2+)。

7.3清宫时是否可以使用缩宫素阴道流血量过多可能 与葡萄胎清宫术有关，建议由有经验的医生操作(J )。

在清宫结束前不推荐使用缩宫素输注(J )o

如在清宫前或清宫术中出血严重，应尽快清除组织 物，缩宫素输注的必要性应权衡发生组织栓塞的风险 (J )o

葡萄胎清宫手术可能会出现大量阴道流血。理论上 来讲，常规使用缩宫素(包括麦角新碱和米索前列醇)有风 险，可通过静脉系统造成栓塞以及滋养细胞的扩散。这种 情况可发生于正常妊娠，尤其是当子宫活动增强时，如胎 盘早剥，子宫肌层收缩可能使滋养细胞组织进入胎盘着床 部位的静脉系统,这种组织扩散可能使患者病情恶化，出 现肺栓塞和肺转移。但当术中发生致命性大出血或持续 性出血时,可使用缩宫素(4)。

7.4 2次手术 什么情况下需要2次手术？何时进行？对 于因阴道持续大量流血而出现急性血流动力学障碍的患 者，尤其是超声检查提示妊娠组织物残留时，通常需紧急 行外科手术治疗［2020年新增］(J )o

除紧急情况外，同1次妊娠在行2次手术前，最好应先 咨询相关GTD诊治中心(D)：

患者出现阴道持续大量流血旦超声提示妊娠组织物 残留时，可能需要再次手术清宫。当患者前次清宫疑似 GTD时，也应行再次清宫。当出现急性血流动力学障碍 时，首选尽快手术处理，而延误治疗对病情不利。有生育 要求者，可考虑行球囊填塞和子宫动脉栓塞以降低子宫切 除的风险。虽然栓塞术并不总能完全止血,但能有效控制 失血量。阴道填塞压迫可以减少阴道转移引起的出血(4)。

几项病例系列研究发现,在某些hCG< 5000 U/L的病 例行2次清宫术可能有效。一项前瞻性II期临床试验显 示,GTN患者行2次清宫术后有40%的患者避免了化疗，且 手术并发症低。在初始治疗失败的34例GTN患者中，有3 例在2次清宫后诊断完全发生了改变,从葡萄胎变为PSTT (3).o

8 GTD诊断中妊娠组织的组织学检查

8.1是否应对所有自然流产后的妊娠组织进行组织学检 查如在妊娠的任何阶段均未发现胎儿部分，推荐对所有 自然流产者通过药物或手术处理得到的组织行组织学评 估,以排除滋养细胞肿瘤(D)。

推荐所有自然流产的患者在流产后3周行尿液妊娠试 验［2020年新增］(J ).=

由于在自然流产时难以识别是否为GTD,因此推荐: (1)自然流产者通过药物或手术处理得到的所有组织均应 送病理检查。(2)如组织物未送病理检查，则应在自然流产 后3周行妊娠试验。如妊娠试验仍阳性，则应随访血hCG 水平以确保其处于下降趋势。如血hCG未下降，则应行超 声检查以便进一步发现妊娠组织.此时获得的所有组织物

均应送病理检查。在清宫前未能发现的GTD发生率约 2.7%(2+)=

8.2是否应对流产后的妊娠组织进行组织学检查如术 前超声或手术流产时已见胎儿部分，则在治疗性流产后无 需常规对妊娠组织进行组织学检查(D)。

推荐药物流产的患者在流产后3周行尿液妊娠试 验［2020年新增］(J ).=

Seckl等的回顾性研究分析了治疗性流产后发生GTN 的风险，发生率约为每20 000例有1例。但是，在流产时未 能及时诊断出GTD将会导致不良后果，出现危及生命的并 发症,旦增加了需要外科手术干预(包括子宫切除术)和多 药化疗的风险(3)。

9可能的妊娠事件处理后,hCG升高者应如何处理？

对于所有hCG持续升高者，在除外异位妊娠后或经连 续2次甲氨蝶吟治疗的妊娠部位不明确者，应转诊至GTD 中心［2020年新增］(J ).=

GTN可能发生在任何妊娠事件后，治疗失败的GTN可 能是致命的。比起妊娠部位不明确者的治疗,GTN需要更 强的化疗。家族性hCG升高罕见,这部分女性的hCG水平 在10-200 U/L之间，有月经周期旦可以妊娠。低水平的 hCG升高也可能与女性生殖细胞恶性肿瘤或任何上皮癌有 关,包括膀胱癌、乳腺癌、肺癌、胃癌和结直肠癌;还可能与 垂体hCG或人抗鼠抗体存在有关(4)。

hCG糖蛋白在血清和尿液中有多种存在形式,包括完 整hCG、游离hCG-13亚基、缺刻hCG和hCG |3核心片段。 葡萄胎和GTN可以产生所有形式的hCGo常规实验室所 用的大多数商业hCG试剂盒并不能检测所有形式的hCG, 在英国有3个GTD中心使用专门的内部hCG试剂盒检测所 有形式的hCG：

10非葡萄胎妊娠后，哪些女性应进行GTN的排查？

妊娠事件后，出现持续性阴道流血的任何女性都有发 生GTN的风险(D)：

对所有妊娠事件后持续性或不规则阴道流血超过8周 的女性,均应行尿液hCG检查(J )=

转移性疾病的相关症状极少见,如呼吸困难、咯血、新 发癫痫发作或瘫痪(D)。

不推荐对阴道转移病灶进行活检，因为可能会导致大 出血(J )c

GTN可继发于自然流产、治疗性流产和足月妊娠。绒 毛膜癌发病率约为每50 000例妊娠发生1例。葡萄胎清宫 后8周内尿液或血清hCG正常者,发展为GTN的机会＜1% (3).o

几项系列病例研究表明，自然流产、治疗性流产或产 后诊断为GTN者最常见的症状是阴道流血(2+).0

非葡萄胎妊娠后发生GTN者可能会由于诊断延迟或

疾病晚期,如肝脏、中枢神经系统转移，导致预后更差(2+)。

11如何管理疑似的异位葡萄胎妊娠患者？

异位妊娠患者若怀疑是葡萄胎,应与其他异位妊娠的 患者进行相同处理。如果局部组织学诊断为异位葡萄胎 妊娠，则组织应送到具有相关专业能力的中心进行病理检 查［2020年新增］(J ).=

异位葡萄胎妊娠较罕见,症状和体征与其他类型的异 位妊娠相同。早期完全性异位葡萄胎妊娠的组织病理学 特征与绒毛膜癌极其相似，容易混淆(4)。

12如何管理活胎与疑似葡萄胎并存的双胎妊娠？

诊断葡萄胎与活胎并存的双胎妊娠或诊断不明确的 患者，应转诊至当地胎儿医学中心或GTD中心(J )。

对于活胎与葡萄胎并存的双胎妊娠患者，应告知其围 产期相关疾病发生风险可能会增加以及GTN的结局(D)c

若不清楚妊娠为完全性葡萄胎与正常胎儿并存的双 胎妊娠还是单胎部分性葡萄胎，则应考虑行侵入性产前诊 断检查胎儿染色体核型。若胎盘异常(如怀疑胎盘间质异 常增生),也应考虑行侵入性产前诊断(D)。

活胎和葡萄胎并存的双胎妊娠患者的早期流产(40%) 和早产(36%)的风险均增加。子痫前期的发病率不定，据 报道可高达20%。但是,英国一项大型系列研究发现,此类 患者子痫前期的发病率仅为4%旦没有孕产妇死亡;其发生 GTN的风险没有增加,化疗后的预后也不受影响。英国另 一项纳入153例此类病例的研究结果与前述一致,26周后 分娩者，新生儿存活率略高(51%),无产妇死亡，需化疗患 者的比例未增加(15%)(2+)0

活胎和葡萄胎并存的双胎妊娠患者中，有一部分可能 希望继续妊娠。对这部分患者，妊娠期间应加强子痫前期 和母胎的健康监测。建议对胎盘行组织学检查,所有确诊 的GTD病例均应向GTD中心登记(4)。

13如何管理PSTT及ETT患者？

所有PSTT或ETT患者均应在GTD中心进行注册和治 疗［2020年新增］(D)C

PSTT和ETT是GTD的罕见类型,必须通过组织病理学 检查确诊。它们的临床表现及生物学行为多样旦难以预 测。对于病灶局限者，大多可经子宫切除术达到治愈。对 于距上次妊娠时间间隔较长或病灶有远处和(或)广泛转 移的患者,强化化疗起着非常重要的作用(2+).0

14如何管理PSN和非典型PSN患者？

对于非典型PSN或局部病理不确定者,应对其组织病 理进行集中复核。并将所有非典型PSN患者进行集中复 核，讨论现有数据、进行阶段调查并制定进一步治疗方 案。对于典型PSN患者，目前不需要进一步调查或复

核［2020年新增］(J ).=

多年以来，PSN被认为是临床意义较小的良性病变= 据报道，伴或不伴非典型特征的PSN可与PSTT或ETT混和 同时存在，也可逐渐发展为PSTT或ETT。非典型PSN患者 10% -15%可能会进展为PSTT或ETTo发现病变常见的症 状为阴道流血需要行子宫内膜活检,或因其他原因行宫腔 镜下活检。对于已完成生育的患者在没有转移性病灶的 情况下可考虑行子宫切除术。如希望保留生育功能，则需 要进一步咨询和检查(3)。

15哪些患者需要在GTD中心登记注册？

临床医生应向GTD登记注册的患者提供书面病情资 料，并向其解释转诊至GTD中心进行随访的必要性。(D)

临床医生应认识到在GTD中心持续随访的GTD和 GTN患者的结局更好，而患者在GTD中心登记注册是对其 进行管理的最低标准［2020年新增］(J ).0

具有以下诊断的患者应进行登记并需要接受随访:完 全性葡萄胎或部分性葡萄胎;双胎妊娠伴完全性或部分性 葡萄胎；肉眼或显微镜下可见的葡萄胎样改变，提示可能 是早期完全性或部分性葡萄胎或绒癌;PSTT或ETT；非典 型 PSN［2020 年新增］(D)C

完全性葡萄胎后进展为需要化疗的GTN的总体风险 为13% ~ 16%,部分性葡萄胎*为0.5%* - 1.0% 3因此，葡萄 胎患者需要注册和随访,对血清或尿液行连续hCG水平测 定。绒癌若不尽早治疗可能会致命，患者需要立即注册、 专家评估和治疗。PSTT/ETT是罕见旦无法预测的肿瘤，同 样需要专家评估和治疗。非典型PSN可能会转变为PSTT 或ETT,因此这类患者也需要进行注册(2+).0

16诊断为GTD者的最佳随访策略是什么？

对于完全性葡萄胎患者，若hCG在妊娠事件后56 d内 恢复正常,则从清宫后开始随访6个月；若hCG在妊娠事件 后56 d仍未恢复正常，则从hCG恢复正常的时间开始随访 6个月(C)：

对于部分性葡萄胎患者,若hCG2次测定均正常，旦至 少间隔4周，则结束随访［2020年新增］(C)。

对于未接受化疗的葡萄胎患者,在随后的妊娠事件后 无需随访hCG［ 2020年新增］(C)c

多项大型病例分析显示，一旦hCG恢复正常，后续发 生GTN的概率很低。未接受过化疗的葡萄胎患者,在随后 的妊娠事件中GTD的发生率也非常低,约1/4011(2+)=

17 GTN的最佳治疗方案是什么？

GTN患者可予单药或多药联合化疗(B)c

化疗前先根据国际妇产科联盟(FIGO )2000年预后评 分系统在治疗中心进行评估［2020年新增］(B)。

PSTT和ETT是GTN的特殊类型。因其对化疗敏感度

低，可以行手术治疗(D),

GTN化疗前需根据FIGO 2000年预后评分系统进行评 估。评分W 6分者为低危型，予肌肉注射甲氨蝶吟单药方案 化疗,每天与甲酰四氢叶酸钙交替治疗共1周，之后休息6 d。评分＞ 7分者为高危型,予静脉多药方案化疗(EMA/C0 方案)，包括甲氨蝶吟、放线菌素D、依托泊昔、环磷酰胺和 长春新碱。所有GTN患者化疗至hCG降至正常后均需再 巩固治疗6周。疑似绒癌患者需要在专科中心进行更进一 步的检查，除了血清hCG和盆腔超声多普勒外，还应行胸 部和腹部CT平扫加增强、或头部及盆腔MRI平扫加增强。 评分＞ 13分者早期死亡风险高(4周内)，原因多为器官出 血，或由于多药耐药导致晚期死亡。评分W 6分者治愈率几 乎达100% 7分者为94%。极少见情况下，对于多次复发 者需行大剂量化疗联合干细胞修复治疗(2+)。

PSTT和ETT是GTN最罕见的类型，占所有GTD的 0.2%O与其他类型GTN相比，其血清hCG水平更低，局限 于子宫的时间更长，更常累及淋巳，旦更易发生化疗耐 药。基于这些特点，FIGO预后评分系统不适用于PSTT和 ETT。有证据表明，与不良预后相关的最重要预测指标是 出现症状的时间距离已知最后1次和所认为的成因性妊娠 的时间间隔。即使是对初始治疗反应好，不论肿瘤分期如 何，间隔＞ 48个月的患者病死率为100%O相反，间隔在48 个月内者几乎都能长期存活。近期一项研究中，对距离成 因性妊娠间隔很长的PSTT和ETT患者给予强化的治疗后 可以提高其生存率，但仍有50%以上的患者死亡。此外，IV 期也是不良预后的独立危险因素。手术在PSTT和ETT的 治疗中起着非常重要的作用，手术方式根据分期和危险因 素而定。因此，对于I期患者，子宫切除术是治疗的主要 手段,只有时间间隔＞ 48个月者才需要给予强化的以钳类 为基础的联合化疗。极少见情况下，对于多次复发者需行 大剂量化疗联合干细胞修复治疗，或者使用英格兰国家医 疗服务体系(NHS)批准的应用于此类患者的免疫治疗 (2+).0

18完全性或部分性葡萄胎后推荐避孕多长时间？成功 妊娠后如何监测？前次葡萄胎妊娠，再次妊娠的结局？

建议在整个随访期间避孕(C)。

出于安全考虑，建议化疗结束后避孕1年(C)：

前次妊娠为葡萄胎旦未接受GTN治疗的患者再次妊 娠后，若为正常妊娠,无需定期监测hCG,也不需行胎盘组 织病理学检查［2020年新增］(D)：

前次葡萄胎妊娠后，再次妊娠为葡萄胎的风险很低 (约1 %),旦与完全性葡萄胎相比，部分性葡萄胎的风险更 低。有葡萄胎史者，再次妊娠母体发生并发症的风险不增 加；但是早产风险增加近25% (OR 1.23,95% CI 1.06 - 1.43)；若在本次妊娠与既往葡萄胎妊娠之间至少有1次分 娩者，其发生大于胎龄儿和死产的风险增加(分别为OR L35.95%CI 1.1 ~ 1.67和 OR 1.81.95%CI 1.11 ~ 2.96)( 2+) 3 一项纳入230例化疗后12个月内妊娠的GTN患者的 研究显示,接受多药联合化疗的GTN患者与接受单药化疗 者相比，流产风险及流产率均增高。流产率增加的部分原 因可能是多药化疗产生更多的致畸作用。但不论哪种类 型的化疗，先天畸形的发生率都很低(1.8%)。与正常人群 相比,此类患者的死产率升(1000次分娩约18.6次)。但 英国另一项纳入了 242例GTN患者的类似研究却显示，化 疗后12个月内妊娠者与英国普通人群相比，其流产、异位 妊娠、再次葡萄胎妊娠或死产风险均无显著增加。与化疗 12个月后妊娠者相比,这部分患者GTN的复发风险也没有 增加(2+).=

英国一项国家性回顾性分析显示，对于既往无并发症 的葡萄胎妊娠者,对之后妊娠行常规筛查发现复发性GTD 的比例极低，因此停止此类筛查可能是安全的。但是，如 既往为接受化疗的GTN患者，后续妊娠仍需监测hCG水 平。英国另一项回顾性研究纳入4000例接受化疗的低危 或高危GTN患者，结果显示.hCG随访10年后结束是安全 的(2+).0

1. GTN患者治疗后的长期结局如何？

GTN治疗后患者的长期结局通常很好，总治愈率接近 100% ［2020 年新增］(B)C

GTN患者经单药甲氨蝶吟或多药治疗后，约80%能再 次妊娠［2020年新增］(B)C

多药联合治疗的GTN患者绝经期提前的风险增加，应 告知患者(尤其是近40岁者)，接受大剂量化疗可能会对生 育能力有潜在影响(B)。

GTN患者在化疗期间一般会出现停经，但化疗结束后 通常几周至几个月患者月经即可恢复。无论是单药甲氨 蝶吟化疗者,还是多药联合化疗(如EMA/CO方案)者，妊娠 概率相似,约为83%。但是接受联合方案化疗的患者绝经 期年龄比预期要早，其中13%在40岁绝经，36%在45岁绝 经。因此,应对近40岁者提供咨询,使其了解化疗可能对 其生育能力产生负面影响。此外，接受大剂量化疗患者的 卵巢功能不可恢复。GTN化疗后行生育能力检查的女性， 应认识到抗米勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH )检 查可能会产生误导性的低值，无法反映真实的受孕能力 (3).o

化疗诱发第二肿瘤的潜在风险非常低。目前,规模最 大的GTN研究提供了超过30 000人年的随访数据,结果显 示单药甲氨蝶吟或EMA/CO方案治疗GTN的患者发生第 二肿瘤的总体风险没有增加(2+).0

1. GTD治疗后的安全避孕措施是什么？何时开始使用？

建议葡萄胎患者在清宫后严格避孕,直至完成随访， 这一点非常重要［2020年新增］(D)。

葡萄胎妊娠后避孕的建议可见于性与生殖健康学院 (the Faculty of Sexual and Reproductive Health, FSRH )指南 中关于妊娠后避孕的概述［2020年新增］(D)C

*GTN*治疗后在随访期间hCG升高提示可能复发，所以 随访期间最好严格避孕，直到确认治愈为止(3)：

21葡萄胎妊娠后接受辅助生殖的女性，使用外源性雌激 素和其他生育药物安全吗？

一旦患者hCG水平恢复正常，外源性雌激素和其他生 育药物可能可以应用［2020年新增］(J ).0

目前,似乎没有证据表明使用外源性雌激素和其他生 育药物对GTN的结局有负面影响(4)。

1. GTD后使用激素替代疗法安全吗？

hCG水平恢复正常后，激素替代疗法可能可以应用 (J )o

目前似乎没有证据表明使用激素替代疗法会影响 GTN 预后(4)。

1. GTD的诊断对患者及其家庭有什么影响？

目前,GTD中心通过专门的护理专员和顾问为患者及 其家庭在其整个GTD诊治过程中提供个体化支持，患者可 通过GTD中心或电话与这些人员联系。英国伦敦的Char- ing Cross医院和谢菲尔德的Weston Park医院提供线上支 持小组(molarpregnancy.co.uk )以及规律的无需预约的支持 小组。每个GTD中心都可提供更多相关的信息［2020年新 增］(J ).0

有证据表明，罹患GTD可以是一段令人感到孤立和恐 惧的经历，会对患者的身体、情感乃至社交方面都产生影 响。对患者结局研究的系统评价发现，罹患GTD会对患者 短期健康相关的生活质量有负面影响，包括与疾病相关的 有临床意义的焦虑、抑郁、性功能障碍和与生育相关的困 扰。而对于长期生存的GTD患者，其生活质量达到或超过 平均水平(3)。

1. GTD治疗中心(英国)

略C

25对未来硏究的建议

明确肿瘤血管生成、多普勒超声搏动指数、生物学及 分子机制在预测哪些葡萄胎妊娠会白愈、哪些会发展为持 续存在的GTN或进展为绒癌、PSTT或ETT方面的作用=

评估超声在葡萄胎清宫过程以减少持续存在的妇科 症状、因持续妇科症状而行2次清宫或化疗中的作用。

非典型PSN的病因，是否所有PSN都会发展为非典型 PSN?

优化FIGO评分系统以便能更好地预测单药化疗的耐药性。目前的研究表明，有70%评分为5分或6分的低危型 GTN患者需要通过多药联合化疗才能达到治愈。

评估免疫检查点抑制剂（如帕姆单抗）在多次治疗失 败的疾病中的作用：

进一步了解GTD给患者、伴侣及家庭带来的影响以及 他们的经历。这些问题包括性心理问题和增加的焦虑= 进一步的工作要求我们通过分析和利用患者提供的各方 面信息来更好的理解并帮助她们克服这些困难。

26指南解析

该指南是针对英国的GTD管理指南，目的是使GTD的 诊断、治疗、随访等方面的管理更加规范化,使患者有更好 的结局。其有以下几个特点：（1）该指南规定了指南的证 据等级和推荐等级，在每一项推荐和对推荐的描述后均清 晰的进行标注，让指南的广大实践者对于推荐的强度和所 依据的证据等级心中有数。由于GTD发病率低，故难以有 较多大规模的前瞻性RCT研究，因此该指南的证据等级多 为2+级，其余为3级和4级。（2）该指南以问答的形式将指 南推荐内容以黑色加粗字体呈现出来，紧随其后给；11具体 的原因和证据等级。此种方式非常新颖,重点突出，（3 ）该 指南在内容方面注重细节，除了 1 ~4项的概述性内容外， 5 ~ 23项以19个问题从多个方面对GTD相关问题进行解 答，包括在其他指南中未详细阐述的清宫前是否可以行子 宫颈准备、如何管理疑似的异位葡萄胎妊娠患者等，这些 内容可能可以解答很多临床中实际遇到的问题。（4）第24 项列出了英国GTD治疗中心和联系方式，使GTD患者和接 诊医生可以很方便的联系GTD治疗中心并进行注册，以利 于后续的治疗和随访,从而提高GTD患者的预后并为将来 进行更高水平的研究积累经验。（5）指南的最后一部分对 将来的研究给出了建议,从这些建议中也可以看出只有将 GTD患者在GTD中心进行集中治疗、随访，才有可能进行 高水平的研究，为将来的临床诊疗提供更高等级的证据： （6）与应用更加广泛的NCCN指南和FIGO指南相比，该指 南多为纲要性的建议，并未就GTN的诊断标准、相关化疗 方案、如何进行方案的更换等进行详细的描述，也未给出 治疗失败时其他可选择的治疗方案以及具体实施方法： 因此，RCOG指南可与NCCN指南和FIGO指南互为补充， 用于指导临床工作。

（2020-11-30 收稿）

读者•作者•编者

《中国实用妇科与产科杂志》订阅方法

《中国实用妇科与产科杂志》创刊于1985年，系全国性妇产科学术类期刊：中国科技论文统计源期刊、中国期刊方阵双 效期刊、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》之妇产科学类核心期刊、2020年第五届中国精品科技期刊。本刊以“发 行量大，临床实用”为特色，深受广大读者欢迎和喜爱。本刊为月刊，每月2 0出版，每册15元，全年180元：

订阅办法：

一、 全国各地邮政局订阅：本刊为全国公开发行,各地邮政机构均可办理订阅手续。邮发代号：8-172；|

二、 中国邮政线上订阅：本刊已全面接入中国邮政线上订阅服务！订阅渠道包括中国邮政报刊订阅网（http:// bk.11185.cn）和“中国邮政”微信服务号，即时下单、轻松收刊。长按下方图片识别二维码进入订阅平台，依次选择投送 地区、起订H期、截止0期、订购份数、加入购物车（或立即购买），根据提示操作，在中国邮政报刊系统注册后一键下单，网上 结算支付。请妥记微信订阅的订单号（CNSI开头），以便必要时与客服更好地沟通。请准确填写联系电话和详细地址，具体 到门牌号，以免投递失败造成不必要的麻烦。通过微信订阅后，投递服务由中国邮政承担，如需查询，请在“中国邮政” 微信公众服务号中查询，也可拨打全国统一客服电话：11185—按9号键一按2号键。

三、 通过本刊编辑部订阅（特别针对补订者）：可订阅《中国实用妇科与产科杂志》任意期次。邮局汇款，每册15元；收 款人：中国实用妇科与产科杂志编辑部；地址：沈阳市和平区南京南街9号508室，邮编110001

汇款单附言请注明“订阅妇科杂志”、购买年份、期次及册数。我刊收到汇款后邮寄杂志，并免收邮寄费。如需挂号邮 寄，加收5.4元挂号费；若需快递邮寄，亦请注明“到付”字样，并注明手机号码：

联系人及电话：秦老师，024-23866489

电子信箱：[fck23394474@sina.com](mailto:fck23394474@sina.com)

本刊微信号:zgsyfkyck

《中国实用妇科与产科杂志》编辑部