

· 妇幼卫生研究 ·

## 155例妊娠滋养细胞疾病临床资料分析

吴龙英, 韦雯雯, 颜士杰

安徽医科大学第一附属医院妇产科, 安徽 合肥 230022

**摘要:** **目的** 探讨妊娠滋养细胞疾病的临床特征、治疗、预后及随访情况。**方法** 收集2008年1月—2013年10月因妊娠滋养细胞疾病入住安徽医科大学第一附属医院155例患者的临床资料,其中葡萄胎99例,滋养细胞肿瘤56例。按年龄分组:<25岁35人,25~35岁49人,>35岁71人。妊娠次数为1次、2次、3次、≥4次分别有20、48、55、32人。**结果** 患者年龄17~52岁,平均31.7岁;其中年龄>35岁占45.8%,明显高于年龄<25岁组及25~35岁组。155例患者中妊娠次数为2、3、≥4次分别占31.0%、35.5%、20.6%,与初次妊娠即发病者所占12.9%相比明显增高( $P<0.05$ )。99例葡萄胎患者中行清宫术51例,二次清宫术32例,预防性化疗+清宫术8例,预防性化疗+子宫切除术8例。56例滋养细胞肿瘤患者行MTX单药化疗9例,5-FU单药化疗12例,EMA-Co方案9例,BEP方案8例,VP+DDP方案2例,5-FU+KSM方案16例。化疗疗程3~11个,平均5.47个。葡萄胎的恶变率达12.1%。妊娠滋养细胞肿瘤的治愈率达85.7%。**结论** 年龄及既往孕次和妊娠滋养细胞疾病的发生有关:年龄>35岁,妊娠滋养细胞疾病的风险增高;既往有妊娠史者较初孕者发生妊娠滋养细胞疾病的风险高。葡萄胎有恶变倾向,因此,早期诊断、治疗和严密随访至关重要。

**关键词:** 葡萄胎;妊娠滋养细胞肿瘤;恶变率;随访

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)03-0457-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.03.029

**A clinical analysis of gestational trophoblastic disease: report of 155 cases** WU Long-ying, WEI Wen-wen, YAN Shi-jie. Department of Gynaecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features, treatment and outcome of the gestational trophoblastic disease (GTD). **Methods** The clinical date of 155 in-patients with GTD in our hospital between January, 2008 and October, 2013 were retrospectively analyzed and summarized. There were 99 cases of hydatidiform mole and 56 cases of trophoblastic tumor. 35 patients were less than 25 year-old, 49 patients were between 25 and 35 years of age, 71 patients aged above 35. The cases with first, second, third or more pregnancies were 20, 48, 55 and 32, respectively. **Results** The age of patients were 17 to 52 year-old with an average of 31.7, among them, the patients aged above 35 year-old accounted for 45.8%, which was obviously higher than the proportion of the patients aged less than 25 year-old and between 25 and 35 years old. The incidence of GTD in patients with 2, 3 and 4 and more pregnancies was significantly higher than that in patients with the first pregnancy ( $P<0.05$ ). Among 99 cases of hydatidiform mole, 51 patients underwent the dilatation and evacuation, 32 cases underwent second curettage, 8 patients underwent preventive chemotherapy combined with evacuation, and 8 patients underwent preventive chemotherapy combined hysterectomy. Among 56 cases of gestational trophoblastic neoplasia (GTN), 9 patients received single-agent of Methotrexate, 12 patients received 5-FU, 9 cases received multiple-agent of EMA-Co, 8 patients received BEP, 2 patients received VP+DDP, and 16 patients received 5-FU+KSM. Chemotherapy courses were 3 to 11, averaged 5.47. The incidence of malignant transformation among hydatidiform mole was 12.1%. The cure rate of GTN was 85.7%. **Conclusions** The age and times of previous pregnancies are related to the occurrence of GTD. Women aged above 35 will be with a higher risk of GTD. The risk for GTD in women with a reproductive experience is higher than that in first-time moms. The hydatidiform moles tend to undergo malignant transformation. The early diagnosis, treatment and closely follow-up should be paid more attentions to the patients with GTD.

**Key words:** Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic neoplasia; Incidence of malignant transformation; Follow-up

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是来源于胎盘滋养细胞的疾病,按其组织学形态特征分为:葡萄胎(hydatidiform mole, HM)、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌及胎盘部位滋养细胞肿瘤等,其中后三种又统称为妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)。妊娠滋养细胞疾病与妊娠相关,其发病原因尚不明,本文收集2008年1月—2013年10月在我院住院治疗的155例患者的临床资料,探讨其发病规律及临床特征,提高对该疾病的认识

和防治。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 安徽医科大学第一附属医院2008年1月—2013年10月住院治疗的妊娠滋养细胞疾病患者155例,其中葡萄胎99例(63.9%),侵蚀性葡萄胎27例(17.4%),绒毛膜癌28例(18.1%),胎盘部位滋养细胞肿瘤1例(0.6%)。其中首诊患者123例,占79.4%。

1.2 分析指标 回顾性调查分析,详细记录个人情况、年龄、发病过程及转归,分析年龄、孕产次与妊娠滋

养细胞性疾病的关系,及临床表现、治疗方法等。

1.3 临床特点 葡萄胎患者中,主要表现为停经后阴道流血 58 例,停经后无症状常规 B 超检查发现 16 例,严重恶心呕吐 8 例,腹痛 8 例,子痫前期 4 例,停经后一直无胎动感 3 例,其中合并子宫异常增大 32 例,合并卵巢黄素化囊肿 23 例,合并贫血 12 例。妊娠滋养细胞性肿瘤前次均有妊娠史,其中继发于葡萄胎 26 例,流产 21 例,足月产 8 例,异位妊娠 1 例。按 FIGO 标准分期: I 期 19 例, II 期 10 例, III 期 30 例, IV 期 7 例。根据预后评分分组:低危组( $\leq 6$ 分)47 例,高危组( $\geq 7$ 分)9 例。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计学软件,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 妊娠滋养细胞疾病与年龄的关系 妊娠滋养细胞疾病好发于育龄期妇女,在 155 例妊娠滋养细胞疾病患者中,年龄 17 ~ 52 岁,平均年龄 31.7 岁,其中年龄  $< 25$  岁有 35 人(占 22.6%),25 ~ 35 岁有 49 人(占 31.6%), $> 35$  岁有 71 人(占 45.8%),年龄  $> 35$  岁组其发病率高于年龄  $< 25$  岁组及 25 ~ 35 岁组。可见,年龄  $> 35$  岁妊娠滋养细胞性疾病的发病率增加。

2.2 孕次与妊娠滋养细胞疾病的关系 本次研究中 155 例妊娠滋养细胞疾病患者,初次妊娠即发病者占 12.9%,妊娠 2 次者为 31.0%,妊娠 3 次者占 35.5%,妊娠次数  $\geq 4$  次者占 20.6%,见表 1。与初孕患者相比,前次有妊娠史的患者发病率高于初孕者,这表明妊娠滋养细胞疾病的发生与妊娠次数有关。

表 1 妊娠滋养细胞疾病与孕次的关系[例(%)]

孕次	HM	GTN	合计
1	12(12.1)	8(14.3)	20(12.9)
2	31(31.3)	17(30.4)	48(31.0)
3	36(36.4)	19(33.9)	55(35.5)
$\geq 4$	20(20.2)	12(21.4)	32(20.6)
合计	99(100.0)	56(100.0)	155(100.0)

### 2.3 妊娠滋养细胞疾病的治疗方法

2.3.1 葡萄胎的治疗 葡萄胎一经诊断,予以及时清宫术,清宫一周后复查 B 超,若宫腔仍有残留则行二次清宫术,对高危因素的患者予以清宫术 + 预防性化疗及预防性化疗 + 子宫切除术。其中有 1 例行 B 超引导下卵巢囊肿穿刺放液术。99 例葡萄胎患者中随访 HCG 有 78 例恢复正常(占 78.8%),12 例发生恶变,恶变率达 12.1%,9 例患者失访,HCG 首次降至正常的时间见表 2,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3.2 妊娠滋养细胞肿瘤的治疗 本研究中妊娠滋养细胞肿瘤 56 例,行 MTX 单药化疗 9 例,5-FU 单药化疗 12 例,EMA-Co 方案 9 例,BEP 方案 8 例,VP + DDP 方案 2 例,5-FU + KSM 方案 16 例。其中有 12 例出现

耐药及严重骨髓抑制等副反应而改变方案,其中有 2 例行介入术,1 例行肺部局部病灶放疗,1 例行部分膀胱切除术,1 例行直肠局部病灶切除术。化疗期间,对于年龄  $> 40$  岁,无生育要求,发生严重耐药、复发等并发症,经短疗程化疗后 HCG 接近正常则行子宫切除术共 7 例。56 例患者化疗疗程 3 ~ 11 个,平均 5.47 个。所有患者均进行电话随访,其中有 7 例失访,1 例放弃治疗后死亡,其余患者随访 1 ~ 2 年 HCG 均在正常范围内,治愈率达 85.7%。

表 2 葡萄胎的治疗及 HCG 首次降至正常的时间( $\bar{x} \pm s$ )

治疗方式	例数	HCG 降至正常的时间(d)
清宫术	51	58.9 $\pm$ 3.3
二次清宫术	32	57.3 $\pm$ 2.4
预防性化疗 + 清宫术	8	49.7 $\pm$ 1.8
预防性化疗 + 子宫切除术	8	53.5 $\pm$ 3.7

## 3 讨论

3.1 妊娠滋养细胞疾病的流行病学 流行病学的调查表明,妊娠滋养细胞疾病发病率有一定地域差异,东南亚国家每 1 000 次妊娠中发生 2 例葡萄胎,每 40 000 次妊娠中发生 9.2 例绒毛膜癌,北美洲每 1 000 次妊娠中发生 0.6 ~ 1.1 例葡萄胎,每 20 000 ~ 40 000 次妊娠中发生 1 例绒毛膜癌<sup>[1]</sup>。

3.2 妊娠滋养细胞疾病与年龄及孕次的关系 妊娠滋养细胞疾病好发于生育期妇女,本次研究中年龄  $> 35$  岁发病的患者占 45.8%,较其他年龄段明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有研究表明<sup>[2]</sup>,葡萄胎好发于高龄或青少年,年龄  $> 35$  岁或  $< 21$  岁女性妊娠发生葡萄胎的风险增加 1.9 倍。本研究中妊娠次数为初次妊娠者占 12.9%,妊娠 2 次者为 31.0%,妊娠 3 次者占 35.5%,妊娠次数  $\geq 4$  次者占 20.6%。初次妊娠即发病者所占比例较低。说明年龄越大,妊娠次数越多,发生妊娠滋养细胞疾病的危险性越大。因此鼓励育龄期妇女做好避孕措施,坚持计划生育,减少妊娠滋养细胞疾病的发生。

3.3 妊娠滋养细胞疾病的诊断 妊娠滋养细胞疾病的诊断主要依靠临床症状和体征、HCG 的测定、超声检查、临床病理检查。

3.3.1 葡萄胎的诊断 ①症状和体征:停经后阴道流血、子宫异常增大变软、腹痛、妊娠呕吐加重、卵巢黄素化囊肿、子痫前期症状、甲状腺功能亢进等。②HCG 的测定:HCG 水平大于正常妊娠,且停经 8 ~ 10 周后 HCG 持续上升,多  $> 10^5$  IU/L。③超声检查:葡萄胎的典型超声表现为子宫大于相应孕周,宫腔内充满无数无回声区,形成“落雪征”或“蜂窝征”。④病理检查:组织学病理是葡萄胎的主要确诊依据,特征为滋养细胞的不同程度增生,绒毛间质高度水肿,间质内血管消失,而部分性葡萄胎可见部分胚胎或胎儿<sup>[3]</sup>。

3.3.2 滋养细胞肿瘤的诊断 滋养细胞肿瘤 60.0% 继发于葡萄胎, 30.0% 继发于流产, 10.0% 继发于足月妊娠或异位妊娠<sup>[4]</sup>。侵袭性葡萄胎一般仅造成局部侵犯, 绒癌主要经血行转移, 发生早且广泛。

### 3.4 妊娠滋养细胞疾病的治疗

3.4.1 葡萄胎的治疗 葡萄胎一经诊断应立即予以清宫术, 对于是否需要二次清宫术目前存在争议, 一般认为子宫大于妊娠 12 周或术中感到一次刮净有困难者, 一周后行二次清宫术。本组研究中所有患者清宫术后一周均行 B 超复查, 其中 32 例发现宫腔残留, 均予以二次清宫术, 术后病理检查无阳性发现。

3.4.2 葡萄胎恶变因素 葡萄胎是一种良性病变, 绝大多数清除葡萄胎组织后可治愈, 但仍有恶变的风险。完全性葡萄胎的恶变率达 18.0% ~ 29.0%, 部分性葡萄胎达 0.0% ~ 11.0%<sup>[1,5]</sup>。其恶变因素有: ①年龄 > 35 岁; ②HCG > 10<sup>5</sup> U/L; ③子宫明显大于相应孕周; ④卵巢黄素化囊肿直径 > 6 cm; ⑤葡萄组织以小葡萄为主; ⑥病理报告为中度至高度增生; ⑦无条件随访者。耿硕等<sup>[6]</sup>认为,  $\beta$ -HCG > 7.5 × 10<sup>5</sup> U/L 的患者需要进行预防性化疗, 特异度为 91.0%, 敏感度为 58.0%。一般认为有高危因素、随访条件差、依从性差的完全性葡萄胎患者可予以预防性化疗。本研究中有 16 例高危因素患者行预防性化疗, 其中有 8 例患者行子宫切除术。

3.4.3 妊娠滋养细胞肿瘤的治疗 妊娠滋养细胞肿瘤的治疗原则以化疗为主, 手术和放疗为辅。治疗方案的选择基于 FIGO 分期与评分、患者年龄、对生育的要求和经济条件等综合考虑, 实行个体化治疗。低危患者首选单一化疗, 常用的一线化疗药物有甲氨蝶呤 (MTX), 放线菌素 D (Act-D) 或更生霉素 (KSM) 和氟尿嘧啶 (5-FU)。高危患者选择多药联合化疗, 国外多选用 MTX 为主的化疗方案, 如 EMA-CO 方案, 国内多选用氟尿嘧啶为主的方案, 如 5-FU + KSM。研究表明, 单药化疗的缓解率达 50.0% ~ 90.0%<sup>[7]</sup>, 多药联合化疗的有效缓解率达 90.0% 以上<sup>[5]</sup>。低危患者的五年生存率达 100.0%, 高危患者达 94.0%<sup>[8]</sup>。对于年龄较大近绝经期且无生育要求的患者, 为缩短治疗时间, 经过几个疗程化疗病情稳定后可考虑行子宫切除术。另外对于耐药及复发的患者手术包括子宫切除术和局部病灶切除术能够取得较好的结局<sup>[9]</sup>。

3.5 妊娠滋养细胞疾病的随访 本研究中 56 例妊娠滋养细胞肿瘤患者, 来源于葡萄胎的 26 例, 占 46.4%, 说明葡萄胎有恶变倾向。因此葡萄胎患者应严密定期随访 HCG 水平。目前建议若 HCG 在第 1 次清宫后的 8 周内恢复正常, 随访时间为第 1 次清宫后半年进行, 若 HCG 在第 1 次清宫后的 8 周以后恢复正常, 随访时

间为 HCG 恢复正常之日起半年后进行<sup>[10-11]</sup>。

3.6 妊娠滋养细胞疾病的继续妊娠问题 有研究中心<sup>[12]</sup>对 1965—2013 年期间 2 432 例妊娠滋养细胞疾病之后的妊娠进行随访, 发现完全性葡萄胎之后的活产率为 75.0%, 自然流产率为 17.9%, 而部分性葡萄胎之后的活产率为 75.8%, 自然流产率为 18.4%。Joneborg U 等<sup>[13]</sup>学者对 1973—2009 年在瑞士登记的 3 730 825 例妊娠进行队列研究, 其中有葡萄胎妊娠史 5 186 例, 对其妊娠结局进行随访发现, 葡萄胎病史与妊娠不良结局无明显相关性。葡萄胎妊娠史患者再次妊娠时发生胎儿畸形、妊娠高血压疾病、胎儿生长受限、胎盘早剥、胎膜早破等风险与正常人群差异无统计学意义。目前观点建议停止化疗 1 年以上可考虑再次妊娠, 停药 6 个月内妊娠者发生自然流产、死产和重复性葡萄胎的风险增高<sup>[14-15]</sup>。

### 参考文献

- [1] Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational Trophoblastic Disease[J]. Radiol Clin N Am, 2013, 51(6): 1023-1034.
- [2] 黄禾, 范辰辰, 冯凤芝. 葡萄胎的诊治进展[J]. 中国医刊, 2016, 51(1): 40-43.
- [3] 王心, 尚丽新. 妊娠滋养细胞疾病的诊治与预防[J]. 人民军医, 2013, 56(6): 715-717.
- [4] 南钰, 刘宗谕, 杨瑞琦, 等. 多普勒超声在妊娠滋养细胞疾病中应用的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(33): 2683-2685.
- [5] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2012, 26(1): 111-131.
- [6] 耿硕, 冯凤芝, 向阳, 等. 有高危因素的葡萄胎患者预防性化疗的结局及临床特点分析[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(1): 24-27.
- [7] Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 717-729.
- [8] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(1): 11-18.
- [9] Ngu SF, Chan KK. Management of Chemoresistant and Quiescent Gestational Trophoblastic Disease[J]. Curr Obstet Gynecol Rep, 2014, 3: 84-90.
- [10] 冯凤芝, 向阳. 妊娠滋养细胞疾病的规范化治疗[J]. 中国癌症防治杂志, 2012, 4(1): 19-22.
- [11] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(1): 3-5.
- [12] Varrgas R, Barroilhet LM, Esselen K, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center[J]. J Reprod Med, 2014, 59(5-6): 188-194.
- [13] Joneborg U, Eloranta S, Johansson AL, et al. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 211(6): 681.e1-7.
- [14] 赵峻, 向阳. 滋养细胞肿瘤患者再妊娠相关问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(5): 345-348.
- [15] 石一复. GTD/GTN 诊治进展和争议问题[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(6): 488-490.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2016-09-15