

妊娠合并滋养细胞疾病的诊治进展

王晓雨, 向阳*

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科

作者简介: 向阳, 毕业于湖南医科大学, 本科, 主任医师, 主要研究方向为妇科肿瘤, 目前为国际滋养细胞肿瘤学会执行主席、中华医学会妇科肿瘤分会副主任委员、中华医学会妇产科学分会委员、北京医学会妇科肿瘤分会主任委员、北京医学会妇产科分会副主任委员。

* 通讯作者, E-mail: xiangy@pumch.cn

【关键词】 妊娠; 滋养细胞疾病; 诊治

【中图分类号】R 737.3

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2019)02-006-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.02.02

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是一组起源于胎盘妊娠滋养细胞、多与妊娠相关的疾病,根据组织学类型可将其分为葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)。其中侵蚀性葡萄胎全部继发于葡萄胎妊娠,而绒毛膜癌、PSTT、ETT则可来源于任何一种妊娠形式,如葡萄胎、流产、异位妊娠、足月妊娠等。除葡萄胎外,临床上常见的滋养细胞疾病多继发于妊娠之后,而妊娠合并滋养细胞疾病则相对罕见。本文对妊娠合并滋养细胞疾病的两种特殊类型双胎之一葡萄胎妊娠(hydatidiform mole and coexisting fetus, HMCF)及胎盘内绒毛膜癌(intraplacental choriocarcinoma, IC)的诊治进展进行综述。

1 双胎之一葡萄胎妊娠

1.1 病因及病理特点

完全性葡萄胎和部分性葡萄胎均可与正常胎儿共存于双胎妊娠之中,总发病率约占1/2万~10万次妊娠^[1],其中绝大多数为完全性葡萄胎合并妊娠(complete hydatidiform mole and coexisting fetus, CHMCF),而部分性葡萄胎合并妊娠(partial hydatidiform mole and coexisting fetus, PHMCF)则更为罕见。CHMCF为均含46条染色体的异卵双胎,其中正常胎儿染色体为双亲来源,而葡萄胎染色体基因均为父系。病理上CHMCF表现相对单一,其中一个受精卵发育为正常胎儿及正常的

胎盘组织,而异常受精卵则发育为完全性葡萄胎,表现为滋养细胞高度增生、绒毛水肿的“葡萄胎样”胎盘结构而无真正的胎儿及胎盘成分。PHMCF的两个受精卵分别为双倍体(23条母源和23条父源)及三倍体(23条母源和46条父源)核型,具有多样性的病理特征。其中双倍体核型的受精卵可发育为完全正常的胎儿及胎盘组织,也可生长受限或发育为畸形儿。三倍体核型的受精卵可仅发育为同时包含正常外观及“葡萄胎样”的胎盘结构,也可具有胎儿组织,但多表现为系统性发育迟缓及结构缺陷,包括手部畸形、侧脑室增宽、心脏畸形及小颌畸形等^[2]。

1.2 临床表现

HMCF会引起多种并发症产生,包括停经后阴道出血、妊娠呕吐、子痫前期、甲状腺功能亢进、腹痛、卵巢黄素化囊肿、持续性滋养细胞疾病(persistent trophoblastic disease, PTD)等,临床表现非特异但往往较单纯葡萄胎妊娠复杂且严重。Lin^[3]回顾了1966~2015年于美国多个中心诊治的72例CHMCF患者,妊娠期并发症的总发病率高达63%。综合多篇文献复习,CHMCF患者阴道出血发生率为14%~59%,甲状腺功能亢进发生率为14%~50%,子痫前期发病率为3%~40%^[2,4-8]。其中子痫前期被认为与妊娠不良结局有关,Maki^[9]通过回顾17例CHMCF患者妊娠结局发现,所有合并子痫前期患者胎儿的死亡率为100%,而不合并子痫前期患者的胎儿存活率则高达55%。

HMCF后PTD的发生风险存在较大争议,同时也是

影响多数患者和医生临床决策的重要因素。不同的回顾性研究中 CHMCF、PHMCF 后 PTD 发生率分别为 14%~57% 和 0.5%~14%^[10-13], 而单纯完全性葡萄胎及部分性葡萄胎妊娠后 PTD 发生率则分别为 20% 和 4%^[14]。值得关注的是, 仅有 Niemann^[6] 与 Sebire^[1] 两位学者比较了相同中心 CHMCF 及单纯葡萄胎患者妊娠后 PTD 发生风险, 发现二者发病率分别为 25% 与 17%、19% 与 16%, CHMCF 并未明显增加 PTD 发病率。通过比较终止妊娠和继续妊娠的 CHMCF 患者 PTD 发病率, 发现终止妊娠并不能明显降低 PTD 风险 (16% 和 21%)^[1,15]。然而, PTD 的产生与母体严重并发症和 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 水平有关, 高水平的 β -hCG 往往提示具有较大风险出现局部浸润和远处转移^[1]。在 HMCF 中, β -hCG 持续上升预示滋养细胞高度增生及预后不良, 而 β -hCG 下降则提示葡萄胎组织萎缩变性^[7,9,16]。因此, 在临床决策时, 应充分考虑患者临床表现和 β -hCG, 而不推荐仅仅因预防 PTD 发生而终止妊娠^[6]。

1.3 诊断及鉴别诊断

尽早明确诊断可对母胎安全进行严密监测, 及时进行临床干预, 避免严重并发症的发生。然而, 因为发病罕见及临床表现非特异性, 正常胎儿往往对合并葡萄胎妊娠起到“保护性作用”而忽略了 HMCF 的可能性, 因此明确诊断孕周通常较单纯葡萄胎妊娠晚两周左右 (14~16 周)^[6]。

常规的辅助检查方法包括母体血清 β -hCG 检测、超声、核磁共振 (MRI) 及相关的病理学检查。由于部分性葡萄胎更易合并胎儿染色体异常、畸形而无法存活, 因此 HMCF 应首先与部分性葡萄胎相鉴别。另一方面, 存在于正常妊娠之中胎盘间质增生也表现为胎盘增厚及囊性改变, 但其预后较好, 因此明确诊断对于防止不必要的终止妊娠至关重要。由于双胎妊娠, 母体 β -hCG 水平较单纯葡萄胎妊娠明显升高, 诊断时 CHMCF 患者平均 β -hCG 为 400 000 mIU/mL, 文献中最高者可达 2 052 500 mIU/mL^[3]。早孕期超声对于部分性葡萄胎的敏感性仅为 18%~49%, 而在 CHMCF 中, 当“葡萄胎样”胎盘结构与存活的正常胎儿相连续时, 超声的诊断率仅为 68%^[17]。MRI 对于鉴别胎盘间质水肿具有较好的特异性, HMCF 在正常羊膜囊之外的妊娠组织内和/或组织外可见出血灶, 而胎盘间质水肿则位于羊膜囊之内的胎盘中且无出血^[18]。Wu 等^[19] 对 1 例妊娠 20 周的 CHMCF 患者进行 MRI 检查发现葡萄胎组织与子宫肌层相连续, 而无明显的肌层受侵。

细胞遗传学分析和病理检查对于明确 HMCF 诊断具有重要意义, 绒毛活检和羊水穿刺可获得可疑葡萄胎组织及正常胎儿的遗传信息, 因此产前诊断推荐用于所有怀疑双胎合并葡萄胎患者。Ishii 等^[20] 曾指出明确诊

断需要依赖 DNA 多态性分析, 通过包括短重复序列 (STR) 的多肽位点分析、细胞间期荧光原位杂交技术 (FISH)、流式细胞仪等技术, 可判断染色体核型、数目及来源。而当终止妊娠后, 可对病理组织进行 HE 染色及母源表达印迹基因 P 57 KIP 2 的免疫组化染色, 进而对完全性和部分性葡萄胎进行鉴别诊断。

1.4 治疗及妊娠结局

在治疗方式的选择上, 应在明确诊断的基础上充分评估母胎安全及继续妊娠的风险。通过回顾 3 篇入组量最大的文献报道 (90 例^[8]、77 例^[1] 和 72 例^[3]), 发现 HMCF 的终止妊娠率为 14%~59%, 其中 6%~10% 患者因妊娠期并发症而选择终止妊娠。自然流产和宫内死亡多发于早中孕期, 总发病率约为 19%~24%。总活产率 (包括早产和足月产) 为 32%~52%。其中在选择期待治疗的患者中, 总体活产率约为 57%~60%。在获得活产儿的 HMCF 患者中, 早产率约为 62%, 15 例获得活产儿的 HMCF 患者平均分娩孕周为 (34.4 \pm 5.3) 周^[6]。虽然分娩方式鲜有报道, 但剖宫产依然是公认较为安全的方案。最近的研究表明, 母体 β -hCG 对于胎儿存活和围产期良好预后的预测值为 400 000 mIU/mL^[21]。高水平 β -hCG 及早发、多发妊娠期并发症均提示预后不良。当患者选择期待治疗时, 应充分告知继续妊娠的风险, 并严密监测 β -hCG, 当 β -hCG 呈持续下降趋势时获得活产儿的可能性更高。

1.5 小结

HMCF 为双胎妊娠的特殊类型, CHMCF 较 PHMCF 常见且预后更好。HMCF 会引起多种妊娠期合并症产生, 临床表现非特异但往往较单纯葡萄胎妊娠复杂且严重。产前诊断推荐用于所有怀疑 HMCF 患者中。在临床决策时, 应充分考虑患者临床表现和 β -hCG, 而不推荐仅仅因预防 PTD 发生而终止妊娠。HMCF 的总活产率为 32%~52%, 当患者选择期待治疗时, 应充分告知继续妊娠的风险, 并严密监测 β -hCG, 当 β -hCG 呈持续下降趋势时获得活产儿概率更高。

2 胎盘内绒癌

2.1 流行病学及病理特点

当绒癌组织存在于胎盘之中时可诊断为 IC, 往往与正常胎儿并存。根据英国 Charing Cross Hospital 统计, IC 发病率在该院占有 GTD 的 0.03%, 占有 GTN 的 0.3%, 而占妊娠绒癌的 2.3%^[22]。IC 诊断必须依赖病理检查, 根据 62 例 IC 患者胎盘病理组织回顾性分析, 29% 肉眼观完全正常, 55% 表现为单一病灶, 10% 表现为多发病灶。而病灶形态多为出血、梗死或血栓形成, 中位直径为 2 cm。镜下观察主要为成簇排列的异型滋养细胞围绕或起源于绒毛并深入绒毛间隙之中^[23-26], 部分可见正常滋养细胞向异型滋养细胞移行。通过对 2 例 IC 患者正常胎盘和绒癌组织 STR 分析, 发现 1 例患

者在所有位点基因型完全一致,表明 IC 起源于此次妊娠^[27];而另 1 例患者却完全不同,表明 IC 可能起源于其前次妊娠而转移至受累胎盘之中^[28]。值得注意的是,部分 IC 患者无临床症状,产后单纯依赖肉眼观察胎盘外观正常而未送病理检查,因此许多 IC 患者可能出现漏诊而使 IC 的实际发病率高于文献报道。部分学者认为,发病于产后数周至数月的绒癌可能起源于 IC,但因缺少胎盘病理确诊而无法归类于 IC。

2.2 临床表现和诊断

IC 的生物学行为和临床症状具有多样性,可仅表现为母体 β -hCG 升高而无临床症状,也可表现为母体和胎儿的广泛转移。当孕妇合并 IC 时,血清 β -hCG 可明显升高,中位数约 228 000 IU/L,当 β -hCG 高于同期妊娠的第 95 百分位数时,需考虑 GTN 的可能性^[29]。然而有半数 IC 患者无任何临床表现,此类患者孕早期之后往往忽略 β -hCG 的监测,因此早期诊断较为困难。

50% 患者孕期可出现 GTN 浸润和转移相关症状,如阴道出血(29%),肺部受累症状包括咳嗽、咯血和呼吸困难(11%),神经系统受累症状如头痛、视野缺损、偏瘫、癫痫等(8%),消化系统受累如便血等(1%)。在受累器官中,最常见的为肺转移(48%),其次是子宫肌层受侵(19%)、脑部转移(15%)、阴道转移(10%)^[3]。仅有 3% 患者可同时出现母胎转移^[30-31]。当孕期出现上述症状时,需高度怀疑 IC 可能性并进行 β -hCG 和相关影像学检查。

2.3 母体治疗及预后

文献报道 29 例未发生转移的 IC 患者,4 例接受预防性化疗后 β -hCG 全部降至正常且无复发;25 例患者密切随访,24 例 β -hCG 自行降至正常后未见复发,1 例在产后出现肺转移,在接受 EMA/CO 化疗后获得完全缓解^[22]。而对于已经发生转移的患者,及时有效的化疗可明显改善患者预后。多数患者接受了以 EMA/CO 方案为主的多药化疗,部分患者联合手术治疗且预后良好。在报道的死亡病例中,多数由于延误诊断和多发转移^[32]。因此对于未发生转移的 IC 患者,在胎盘娩出之后可密切随访 β -hCG,减少不必要的化疗^[33];而当患者出现 β -hCG 下降不满意以及合并转移时,早期有效的化疗仍然可以获得较好的预后。

2.4 胎儿及新生儿预后

母胎出血(fetomaternal hemorrhage, FMH)是伴随 IC 的少见并发症,发病率约为 16%~28%^[22]。因为恶性滋养细胞侵入子宫肌层和胎盘血窦后,引起胎儿出血并进入母体血液循环中。大量 FMH 可引起胎儿或新生儿贫血、水肿,严重者可导致胎儿或新生儿死亡。She 等^[32]总结了 25 例 IC 并发 FMH 胎儿结局,其中绒癌转移率为 20%,合并转移的胎儿或新生儿全部死亡;在 19 例活产儿中,84.2% 的新生儿血色素低于 9 g/dL。除了 FMH 外,其他胎儿合并症包括新生儿畸形、宫内发育迟

滞等。

多数 IC 患者胎儿及新生儿预后较好,绒癌转移率在总体胎儿及新生儿中仅为 5.3%。Liu 等^[34]报道了 1 例新生儿绒癌,在接受部分空肠切除及联合化疗后获得完全缓解。Avril 等^[30]则报道 1 例新生儿绒癌合并多发皮损,接受 MTX 单药化疗后 16 d 死于肺出血。对于仅表现为 β -hCG 升高而无明确转移的新生儿,可密切随访 β -hCG。She 等^[32]报道了 1 例 IC 患者产后 109 d 死于绒癌多发转移及脑出血,其新生儿在出生 6 d 时 β -hCG 为 30.4 IU/L,在未接受化疗的严密随访下,出生 41 d 时 β -hCG 降至正常。

2.5 小结

由于 IC 发病罕见、患者多数无临床症状且胎盘大体外观正常,易于漏诊和延误诊断。当出现以下情形应考虑胎盘病理学检查:孕期并发症如阴道出血、呼吸及神经系统症状;胎盘外观异常;胎儿贫血、生长受限;既往有 GTD 病史^[22]。对于未发生转移的 IC 患者,应首先密切随访 β -hCG 而不急于化疗;当患者出现 β -hCG 下降不满意或合并转移时,早期有效的化疗仍然可以获得满意的预后。除外广泛转移者,新生儿预后总体较好。

【参考文献】

- [1] SEBIRE N J, FOSKETT M, PARADINAS F J, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin [J]. *Lancet*, 2002, 359(9324): 2165-2166.
- [2] WEE L, JAUNIAUX E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2005, 25(9): 772-776.
- [3] LIN L H, MAESTÁ I, BRAGA A, et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 145(1): 88-95.
- [4] MATSUI H, SEKIYA S, HANDO T, et al. Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a National collaborative study in Japan [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2000, 15(3): 608-611.
- [5] MASSARDIER J, GOLFIER F, JOURNET D, et al. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus: obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009, 143(2): 84-87.
- [6] NIEMANN Isa, SUNDE L, PETERSEN L K. Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 197(1): 45.e1-45.e5.
- [7] LEE S W, KIM M Y, CHUNG J H, et al. Clinical findings of multiple pregnancy with a complete hydatidiform mole and coexisting fetus [J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2010, 29(2): 271-280.

- [8] Niemann I, Fisher R, Sebire N, et al. Update on UK outcomes for women with twin pregnancies comparing a complete hydatidiform mole (CHM) and a normal co-twin[J]. *World Congr Gestation Trophobl* 2013;57.
- [9] KIHARA M, USUI H, TANAKA H, et al. Complicating preeclampsia as a predictor of poor survival of the fetus in complete hydatidiform mole coexistent with twin fetus[J]. *The Journal of Reproductive Medicine*, 2012, 57(7/8): 325-328.
- [10] SCHOOLMEESTER J K, ERICKSON L A. Gestational trophoblastic disease [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2017, 92(11): 1739-1740.
- [11] ALBAYRAK M, OZER A, DEMIR O F, et al. Complete mole coexistent with a twin fetus [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2010, 281(1): 119-122.
- [12] COPELAND J W, STANEK J. Dizygotic twin pregnancy with a normal fetus and a nodular embryo associated with a partial hydatidiform mole [J]. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2010, 13(6): 476-480.
- [13] CHU Wenjiang, CHAPMAN J, PERSONS D L, et al. Twin pregnancy with partial hydatidiform mole and coexistent fetus [J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2004, 128(11): 1305-1306.
- [14] STELLER M A, GENEST D R, BERNSTEIN M R, et al. Clinical features of multiple conception with partial or complete molar pregnancy and coexisting fetuses [J]. *The Journal of Reproductive Medicine*, 1994, 39(3): 147-154.
- [15] KASHIMURA Y, TANAKA M, HARADA N, et al. Twin pregnancy consisting of 46, XY heterozygous complete mole coexisting with a live fetus [J]. *Placenta*, 2001, 22(4): 323-327.
- [16] OKUMURA M, FUSHIDA K, FRANCISCO R P, et al. Massive necrosis of a complete hydatidiform mole in a twin pregnancy with a surviving coexistent fetus [J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2014, 33(1): 177-179.
- [17] FISHMAN D A, PADILLA L A, KEH P, et al. Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatidiform mole and normal fetus [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 1998, 91(4): 546-550.
- [18] HIMOTO Y, KIDO A, MINAMIGUCHI S, et al. Prenatal differential diagnosis of complete hydatidiform mole with a twin live fetus and placental mesenchymal dysplasia by magnetic resonance imaging [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014, 40(7): 1894-1900.
- [19] WU Te-chang, SHEN S H, CHANG Sheng-ping, et al. Magnetic resonance experience of a twin pregnancy with a normal fetus and hydatidiform mole: a case report [J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2005, 29(3): 415-417.
- [20] ISHII J, IITSUKA Y, TAKANO H, et al. Genetic differentiation of complete hydatidiform moles coexisting with normal fetuses by short tandem repeat-derived deoxyribonucleic acid polymorphism analysis [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(3 Pt 1): 628-634.
- [21] SUKSAI M, SUWANRATH C, KOR-ANANTAKUL O, et al. Complete hydatidiform mole with co-existing fetus: Predictors of live birth [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2017, 212: 1-8.
- [22] JIAO L, GHORANI E, SEBIRE N J, et al. Intraplental choriocarcinoma: Systematic review and management guidance [J]. *Gynecologic Oncology*, 2016, 141(3): 624-631.
- [23] SEBIRE N J, LINDSAY I, FISHER R A, et al. Intraplental choriocarcinoma: experience from a tertiary referral center and relationship with infantile choriocarcinoma [J]. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2005, 24(1): 21-29.
- [24] FOX H, LAURINI R N. Intraplental choriocarcinoma: a report of two cases [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1988, 41(10): 1085-1088.
- [25] GANAPATHI K A, PACZOS T, GEORGE M D, et al. Incidental finding of placental choriocarcinoma after an uncomplicated term pregnancy: a case report with review of the literature [J]. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2010, 29(5): 476-478.
- [26] CHUNG C, KAO M S, GERSELL D. Incidental placental choriocarcinoma in a term pregnancy: a case report [J]. *Journal of Medical Case Reports*, 2008, 2: 330.
- [27] KANEHIRA K, STAROSTIK P, KASZNICA J, et al. Primary intraplental gestational choriocarcinoma: histologic and genetic analyses [J]. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2013, 32(1): 71-75.
- [28] YAMAMOTO E, NIIMI K, SHINJO K, et al. Identification of causative pregnancy of gestational trophoblastic neoplasia diagnosed during pregnancy by short tandem repeat analysis [J]. *Gynecologic Oncology Case Reports*, 2014, 9: 3-6.
- [29] JACQUES S M, QURESHI F. Intraplental choriocarcinoma without associated maternal or fetal metastases [J]. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2011, 30(4): 364-365.
- [30] AVRIL M F, MATHIEU A, KALIFA C, et al. Infantile choriocarcinoma with cutaneous tumors. An additional case and review of the literature [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1986, 14(5 Pt 2): 918-927.
- [31] LANDAU D, MAOR E, MAYMON E, et al. Intraplental choriocarcinoma metastasizing to the maternal lung [J]. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2006, 27(1): 29-32.
- [32] SHE Qin, CHENG Zhi, EL-CHAAR D, et al. Intraplental choriocarcinoma coexisting with fetomaternal hemorrhage: Case report, chemotherapy management, and literature review [J]. *Medicine*, 2018, 97(14): e9977.
- [33] KOIKE Y, WAKAMATSU H, KUROKI Y, et al. Fetomaternal hemorrhage caused by intraplental choriocarcinoma: a case report and review of literature in Japan [J]. *American Journal of Perinatology*, 2006, 23(1): 49-52.
- [34] LIU Jianping, GUO Lina. Intraplental choriocarcinoma in a term placenta with both maternal and infantile metastases: a case report and review of the literature [J]. *Gynecologic Oncology*, 2006, 103(3): 1147-1151.