

# 近年 GTD/GTN 诊治在 EOTTD、NCCN 和 FIGO 指南中的异同

李娟清<sup>1</sup>, 杨建华<sup>2</sup>, 石一复<sup>1\*</sup>

基金项目:浙江省基础公益研究计划项目(项目编号:LGF19H040019)

作者单位:310006 浙江 杭州,1. 浙江大学医学院附属妇产科医院;2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

作者简介:李娟清,毕业于浙江大学,博士,主任医师,主要研究方向为妇科肿瘤、子宫内异位症

\* 通信作者,E-mail:shiyifu1229@163.com

【关键词】妊娠滋养细胞疾病;妊娠滋养细胞肿瘤;指南;异同

【中图分类号】R 737.33

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)01-024-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.01.06

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)/妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)是继妇科三大恶性肿瘤(宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌)后相对较为少见的肿瘤相关性疾病,其中 GTN 是指侵蚀性葡萄胎(invasive mole, IM)、绒毛膜癌(choriocarcinoma, CC)和中间型滋养细胞肿瘤(intermediate trophoblastic tumor, ITT)中的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)。此类疾病在西方国家相对少见,但在人口众多的第三世界国家及我国则并不少见。所以,仍应引起我国妇产科医务人员的重视和关注。

2020 年欧洲滋养细胞疾病组织<sup>[1]</sup>(the European Organization for Treatment of Trophoblastic Disease, EOTTD)、美国国立综合癌症网络<sup>[2]</sup>(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和 2018 国际妇产科联盟<sup>[3]</sup>(Federation International Gynecology and Obstetrics, FIGO)及其他一些国家均陆续公布 GTD/GTN 及有关 ITT 的诊治指南,但仍有一些不一致或分歧之处。现对比列出,以便我国妇产科医师在诊治本类疾病/肿瘤时,可结合我国国情和患者个体化情况参考选择之用。

相比之下,本文 3 位作者认为目前 EOTTD 的临床实践指南相对更适合世界各国的情况,既考虑到先进和发达国家、具有优越设备条件的滋养细胞肿瘤中心、大医院对本类肿瘤高标准的“最佳策略方案”;同时也兼顾各国尤其是基层医疗单位,或目前尚不具备发达国家设备和条件的大多数医院对本类肿瘤诊治的“最低标准”,

从实际出发,在目前尚无法一致的情况下可至少采用“最低标准”诊治患者;其次是多种不同情况下的诊治流程图,更易于临床各级医生和不同条件医院所接受和理解。此也是 EOTTD 与 NCCN 和 FIGO 在本类疾病处理上的区别之一,FIGO 主要通过高危因素评分后分别处理,近年评分的分值对治疗的指导略有调整,但仍有未能被完全接受之处。NCCN 则在各种治疗上叙述较多。

综观三大国际组织和机构对 GTD/GTN 的诊治、随访、病理等异同,本文特将主要不同观点分别叙述如下,以供妇产科医师重新参考和认识。

## 1 发病率和罕见病问题

EOTTD 报道欧洲国家 GTD 发病率为(0.5~3)/1 000 次妊娠, NCCN 报道美国 GTD 发病率约 1/1 000 次妊娠,中间型 GTN 为 1/10 万次妊娠。WHO 和欧洲委员会的定义是某种疾病的发病率 <5 例/1 万人即为罕见病(与欧洲定义 <1 例/2 000 人一致)。GTD/GTN 的发病率符合这个标准,可被认为是罕见病。FIGO 虽未明确将 GTD/GTN 列入罕见病,但 2012 年、2016 年及 2018 年指南中提到的发病率,亚洲、欧美等国均符合罕见病标准。然而根据我国按医院住院患者标准、过去大宗流调结果及现今国内常用的发病率, GTD/GTN 尚不能完全列入“罕见病”,还有待进一步的详细流调后再定论。中国大陆<sup>[4,6]</sup>1957、2005 年分别有 202 万余例妇女普查和 367 万余例妊娠统计中 GTD/GTN 的大宗流调统计,随计划生育观念的改变,总体发生率已明显下降,中国葡萄胎 1957 年统计的发生率约为 1/1 238 次妊娠,2005

年统计的发生率为 1/400 次妊娠。2010 ~ 2014 年 7 所医学院校附属医院<sup>[7]</sup> 36 万正常和异常妊娠统计中每千次妊娠中滋养细胞疾病数为 1.38, 葡萄胎为 0.44, GTN 为 0.94 (与三甲医院重大疾病患者相对集中有关), 此仅为小范围数字, 也显示局部地区医院统计数字未可为罕见病之列。更全面大范围的数据统计, 有待日后深入工作。

## 2 癌前病变问题

EOTTD 和 NCCN 在 2020 年的指南中首次提出将部分性葡萄胎、完全性葡萄胎列为癌前病变, 这是妇科肿瘤中继宫颈癌的 CIN、外阴癌的 VIN、阴道癌的 VaIN、子宫内膜癌的 EIN 及 WHO 卵巢肿瘤组织分类<sup>[8-9]</sup> 后提出的交界性肿瘤, 也有癌前病变之意。葡萄胎为癌前病变说明其生物学行为特性, 应引起妇产科医师的重视。

EOTTD 和 NCCN 将部分性葡萄胎和完全性葡萄胎均列为癌前病变也值得进一步商榷。虽两者均有恶变, 但部分性葡萄胎恶变率明显低于完全性葡萄胎, 高危因素不一, 最主要是涉及病理、临床、影像学、人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG), 有无每例标本均送检等诸多问题, 若临床和病理医师见到有水泡样物均认为是癌前病变, 则对发病率引起误解、恐慌等, 也有“过度诊断”之弊端。实际列入癌前病变, 应有正确的病理诊断, 甚至有分子生物学指标检测。尤其对稽留流产中有水泡样变性更宜慎重, 不应随意诊断为部分性葡萄胎及一定列入癌前病变之列。

## 3 手术问题

2020 年 EOTTD 对 PSTT 和 ETT 的最低治疗标准是做子宫切除术, 而最佳策略中认为欲获最佳疗效必须手术切缘阴性, 宜做子宫切除术或扩大根治性子宫切除术。为达分期和减瘤目的, 对疑有淋巴结转移者应行淋巴结切除术。2015 年 EOTTD 提出早期者可行腹腔镜手术, 但应避免用粉碎器导致肿瘤扩散和种植。若 I 期、成因性妊娠间隔 < 48 个月, 有强烈保留生育功能意愿者, 可行子宫病灶切除术。

2020 年 NCCN 提出病灶局限于宫、无生育要求的 GTN 可考虑子宫切除 + 输卵管切除术。对持续性葡萄胎后的 GTN 可考虑行再次刮刮术或子宫切除术。对多药联合方案治疗后病灶持续存在或复发者可考虑行子宫切除术, 尤其是肺、子宫孤立耐药病灶 PSTT 和 ETT 远处转移率 30% ~ 50%, 且更倾向于通过淋巴转移, 故提出淋巴结切除, 推荐全子宫切除 + 淋巴结切除。

2018 年 FIGO 更新指南中指出 PSTT、ETT 化疗敏感性低于绒癌, 子宫切除是主要治疗。子宫有弥漫性病变者不适合保留子宫。

二次刮宫问题随时代不同也有变化。早先均提倡葡萄胎二次刮宫, 因病理性子宫增大, 柔软、易出血、易

损伤, 待第二次刮宫时彻底清除; 后又认为在 B 超监护下一次彻底清宫可减少感染、损伤和子宫穿孔, 更能促使子宫早日恢复和促进 hCG 及早恢复正常, 减少恶变可能等。但现今又提出二次刮宫术, 2020 年 EOTTD 对低危 GTN 前瞻性研究认为二次刮宫可治愈 40% 患者, 回顾性研究治愈效果为 9% ~ 80%, 认为应与患者商讨此种治疗方法的可行性。

## 4 病理学和基因检测分型问题

2020 年 EOTTD 提出对 GTD 排出组织应做病理检查, 最佳策略要求新鲜组织做基因分析检测。葡萄胎到 GTN 的最佳策略是病理专家复核原先 GTD 病理结果, 因为 26% 病理诊断发生改变 (本文作者注: 因各地病理医师诊断水平不一, 我国也常有漏诊、误诊, 部分性和完全性葡萄胎、绒毛水肿等诊断不一情况)。疑有 PSTT 或 ETT 必须要有活检或切除原发灶或转移灶的病理组织。低危型 GTN 的随访流程中提出“在每次妊娠后应考虑行胎盘病理检查”。PSTT 遗传学检查可证实妊娠起源, 确定成因性妊娠; PSTT 或 ETT 必须要有病理组织学诊断, 应活检或切除整个原发灶或转移灶行组织学检查, 且应有病理专家复核确认。

2020 年 EOTTD 在葡萄胎后 GTN 的诊断流程中提出“在当地病理诊断或怀疑诊断者, 葡萄胎应在 2 周内由 GTD 中心专家复查。”

2020 年 NCCN 指南中提到 PSTT 起源于胎盘种植部位的间质细胞, 由肌层间质浸润的单核中间型滋养细胞组成, 无绒毛, 出现血管浸润、坏死、出血者少见; ETT 是由绒毛型中间滋养细胞恶化转变而来。

有关 GTD/GTN 开展基因检测常因设备、人员条件因素而受影响。大多数医院, 即使我国三甲医院也几乎不能开展基因检测, 更不适合基层医院, 仅有个别研究机构采用。

2016 年 FIGO 指南和 2018 年 FIGO 更新指南中提及 p57kip2 免疫组化可帮助检测母系基因存在而排除完全性葡萄胎。免疫组化 PSTT 显示 HPL、MUC4、HLA-G、CD146 广泛阳性, hCG、inhibin 局灶阳性; ETT 显示 p63 阳性, 可区分两者。2016 年 FIGO 指南中提出不典型胎盘部分结节 (atypical placental site nodule, APSN) 10% ~ 15% 合并或可发展为 ETT 和/或 PSTT, 认为不能视为良性病变。

2020 年 EOTTD 提出葡萄胎确诊使用 p57kip2 染色, 葡萄胎诊断流程最佳策略中, 建议清宫组织送病理时可做基因检测分析。

## 5 单药化疗和联合化疗问题

2018 年 FIGO 指南更新中提出对于单药化疗失败率较高, 可直接选择联合化疗, 而之前几乎均强调严格根据预后评分分别采用单药或多药联合化疗。2013 年

之前国内<sup>[10-12]</sup>也早有提出异议和商榷,直到2015年FIGO指南更新中提及各国可根据经验来调整低危组纳入标准;提出极高危组新概念,指评分 $\geq 13$ 分或伴脑、肝转移或有广泛转移者,建议初始治疗直接用联合化疗。2018年FIGO指南更新中提出0~4分,末次妊娠为葡萄胎,病理诊断非绒癌建议首选单药化疗;评分5~6分或病理为绒癌者直接考虑按照高危者选用联合化疗。

直至目前有关肺转移在预后评分中仍为0分,肺部病灶数目、是否须直径 $\geq 3$  cm才能计算评分等,尚需进一步研讨。

## 6 人绒毛膜促性腺激素检测问题

hCG对本类疾病的诊断、疗效观察、随访、复发和耐药的监测等十分有助,但各单位采用的检测方法、标准、hCG的细分等水平各异,有的甚至相差甚大。

2006年及2012年FIGO<sup>[13]</sup>在葡萄胎的诊断中还提出“早孕时出现阴道流血或剧吐,无胎儿或hCG高于8万mIU/mL可诊断为葡萄胎”,此与临床大多不符而未被采用。两个指南均提出对GTD应测定hCG分子所有部分,尤其是游离 $\beta$ -hCG、缺刻hCG、高糖基化hCG及C端缺如的hCG;GTN中这些hCG成分较总hCG更为多见;但一些商业性hCG试剂盒不能测出游离 $\beta$ -hCG、缺刻hCG或区分高糖基化hCG。

2018年FIGO对葡萄胎清宫后6个月以上hCG仍为异常水平,为了监测GTN,应测定各种形式的hCG,呼吁建立GTD中心以更规范、系统地监测和治疗GTD。

2015年EOTTD对低危型GTN hCG降至正常后随访至少12个月,而高危型至少持续18个月。

上述对hCG各种形式的测定,直至目前世界范围内能达到此要求的机构甚少,即使先进发达国家也不普遍,仅为个别机构,更不适合发展中国家。据我们3位作者了解在我国也几乎不存在,所以均是高标准(最佳策略)的要求。

2020年NCCN版本中也仅提到幻影hCG和高糖基化hCG,EOTTD最低标准中还提到尿hCG测定,均提及hCG测定而无各种形式hCG测定要求,此更符合所有地区最低标准和目前绝大多数国家和地区的实际状况。当然,有条件深入研究hCG与GTD/GTN关系,是我们需要达到的远期目标。

其他有关GTD/GTN hCG的随访问隙、时间、次数等总体基本相似,关键还是各国各地区hCG监测的方法学、试剂盒质量和正确性问题。

## 7 影像学检查问题

### 7.1 X线胸片使用

2020年EOTTD提出对葡萄胎者疑有肺部转移可行X线摄片,胸部X片也是葡萄胎后发生GTN的评估和分期的最低标准,同意2000年FIGO评分标准中胸部X

线用来计算转移病灶数。

2020年NCCN也认为葡萄胎后的GTN肺部病灶用胸部X线和胸部CT检查可评估肺部有无转移,首先选择胸部X线检查,若可见转移病灶则行计数并根据数目进行评分;若胸部X线片正常,则不需其他影像学检查即可开始治疗。

上述两个指南与FIGO原历次的指南有异。2003年对GTN的诊断还不提胸片,可疑有脑、肝转移分别采用CT和MRI,2006年FIGO指南认为葡萄胎者胸片欠满意,疑有肺栓塞、肺转移应采用肺部CT检查。2006年、2012年对葡萄胎和葡萄胎后的GTN与前述观点相同,伴有肺转移者宜行CT检查。2015年FIGO取消了肺部X线检查的标准,2015年及2018年FIGO对GTD指南更新中取消了肺部X线检查诊断标准。2018年FIGO/WHO滋养细胞肿瘤预后评分系统中明确提出肺内 $> 3$  cm的肿瘤计数或肺内转移肿瘤数以胸片所见计数,实际仍有异议和可商榷之处。

### 7.2 其他影像学检查

2020年NCCN对高危型GTN最低标准应作影像学评估(胸、腹部增强CT,盆腔和脑部MRI),超高危型GTN者近期未作影像学检查者也同上检查。PSTT、ETT者也同样。对于葡萄胎后的GTN或CC,经治疗后hCG正常,则不建议影像学随访。PSTT或ETT者经治疗后若hCG升高不明显则应行影像学随访。有学者认为PET-CT有助于病灶定位,而EOTTD则认为意义不大。

2020年EOTTD对葡萄胎最低要求对子宫采用多普勒超声检查,如临床疑有转移的最佳策略中是先作胸部X线检查,对葡萄胎后GTN最低要求须盆腔B超和胸部X线检查,可疑转移则作CT,CT片转移灶 $\geq 1$  cm则再作脑和腹部CT或MRI,最佳策略为转到中心治疗,盆腔做MRI检查,尽可能24 h内完成检查并开始治疗。对PSTT、ETT者就诊时hCG正常或仅轻微升高,宜作影像学随访,高危型及超高危型GTN巩固治疗结束后随访,4~8周再次全身影像学检查,可考虑切除残余病灶,以确保不存在活动性肿瘤组织。

## 8 避孕与妊娠问题

2015年EOTTD对葡萄胎清宫后推荐避孕,完全性葡萄胎hCG降至正常后,建议避孕半年可再次妊娠,部分性葡萄胎hCG正常后即可开始妊娠,GTN经过化疗,在hCG降至正常后,低危型推荐延迟12个月后妊娠,高危型推荐18个月后妊娠。

2020年EOTTD对葡萄胎清除后至少每2周一血hCG,直至正常,以后每月测血hCG一次,共6个月,意指避孕6个月即可。若葡萄胎后GTN及低危型GTN通常hCG正常后避孕1年,高危型GTN hCG正常后建议先接受4~8周的巩固治疗后,应避孕至少1年。高危型GTN hCG正常后1年内复发率高达86.4%,强烈

建议在治疗结束后至少避孕 1 年,可采取任何形式的避孕措施。化疗后 1 年内应避免过度紫外线暴露,以预防化疗后紫外线引起的皮肤毒性。超高危型 GTN 在 hCG 正常后建议接受 8 周的巩固治疗。高危型和超高危型年龄较大妇女强烈劝告避孕至少 1 年,可采用任何方式的避孕措施;有生育要求者受孕宜早。

对 PSTT 和 ETT I 期患者通常应行子宫切除术,但对 I 期且与成因性妊娠间隔 <48 个月者,若有强烈保留生育功能愿望,可考虑采用试验性方案,包括子宫病灶切除和(或)化疗,但需要明确告知之并非标准治疗方案,可能会带来额外风险。遗传学检测证实妊娠起源。

2020 年 NCCN 指南解读中未提及避孕问题,推荐口服避孕药与 EOTTD 可采取任何形式的避孕措施有异。

2006 年和 2012 年 FIGO 指南均认为葡萄胎后需采取有效避孕方法,最好是口服避孕药,若 hCG 呈对数性下降,则随访 6 个月可妊娠(C 级证据),若葡萄胎后 hCG 下降缓慢则需要更长时间才可妊娠,其流程图上为 hCG 正常后随访 6~12 个月可妊娠,且下次妊娠应早期作超声检查。GTN 各期者,单药或联合化疗,hCG 正常 12 个月可妊娠。2012 年 FIGO 指南中指出,转移性化疗停止≥12 个月才可以妊娠(C 级证据)。

国际上大多认为最好使用口服避孕药,不增加葡萄胎后持续滋养细胞疾病发生,也不影响 hCG 的消退。

总之,从本文对比观察发现:国际上虽有权权威性学术组织、网络机构等常有指南出台可供各国参考,但许多问题和观点尚未完全统一,还有待继续研究、资料积累、标准统一;也必须考虑到技术、资源等分布不均的实际情况,所以制定“最低需求建议”和“最佳实践建议”可结合各国国情,量力而行,既能尽量达到最低诊治要求,又能创造条件逐步向高标准要求和条件的诊治要求努力。所以相比之下,目前 EOTTD 的指南更为切合实际。当然更有待大家共同努力,不断完成对 GTD、GTN 的防治,保护妇女的生殖健康。本文作者仅对近年多个指南等予以初步梳理,让读者对目前国际多个指南等有所了解,结合具体条件,治疗本类疾病和肿瘤上可供参考和借鉴。

## 【参考文献】

- [1] Lok C, Trommel NV, Massuge L, et al. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease [J]. *Europ J Cancer*,2020,130: 228-240.
- [2] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2. 2019 [J]. *JNCCN org*,2019,17(11):1374-1391.
- [3] Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. *Int J Gynecol Obstet*,2018, 143(Suppl 2):79-85.
- [4] 石一复主编.葡萄胎、绒毛膜癌及相关疾病 [M]. 北京:人民军医出版社,2006:2-7.
- [5] 石一复.妊娠滋养细胞疾病的流行病学 [A]. 向阳主编.宋鸿钊妊娠滋养细胞肿瘤 [M]. 北京:人民卫生出版社,2020: 29-39.
- [6] 石一复,李娟清,郑伟,等. 360 余万次妊娠中妊娠滋养细胞疾病发生情况调查 [J]. *中华妇产科杂志*,2005,40(2):76-78.
- [7] 石一复,郝敏,李娟清,等. 7 所医学院校附属医院 2010~2014 年正常和异常妊娠浅析 [J]. *中国计划生育和妇产科*,2016,8(6):6-9.
- [8] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
- [9] 石一复.《第 4 版 WHO 女性生殖器官肿瘤组织学分类》解读 [J]. *国际妇产科学杂志*,2014,41(6):697-704.
- [10] 石一复. 12 年来第 1-4 版 FIGO 妊娠滋养细胞疾病分期、分类及临床实践指南的演变和我们的思考 [J]. *国际妇产科学杂志*,2013,40(3):195-197.
- [11] 石一复. 对低危型妊娠滋养细胞疾病单药化疗的浅识 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2016,32(8):769-771.
- [12] 石一复. GTD/GTN 诊治进展和争议问题 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2016,31(6):387-389.
- [13] Ngan HYS, Kohorn EI, Cole LA, et al. FIGO cancer report 2012 Trophoblastic disease [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2012, 119(suppl 2): S 130-S 136.

(收稿日期:2020-10-28 编辑:杨叶)