

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk.2024090115

低危妊娠滋养细胞肿瘤诊治中国专家共识 (2024年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组
中国医师协会微无创医学专业委员会

关键词:妊娠滋养细胞肿瘤;低危;专家共识

Keywords: gestational trophoblast neoplasm; low risk; expert consensus

中图分类号: R737.3 **文献标志码:** A

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)是一组与妊娠相关的恶性肿瘤,包括侵袭性葡萄胎(又称为恶性葡萄胎, invasive mole, IM)、绒毛膜癌(简称绒癌, choriocarcinoma, CC)、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)。

GTN根据国际妇产科联盟(FIGO)预后评分采用分级及个体化的治疗原则^[1]。GTN(本共识指侵袭性葡萄胎和绒癌,不包括PSTT和ETT)目前采用的是FIGO 2000临床分期和预后评分系统,该评分系统在2002年正式颁布并沿用至今。根据该评分系统,预后评分 ≤ 6 分者归为低危妊娠滋养细胞肿瘤(low-risk GTN, LR-GTN)。

随着有效化疗药物的发展,滋养细胞肿瘤的治疗效果有了显著改善,LR-GTN患者的治愈率接近100%。虽然LR-GTN在临床上预后较好,但其诊断与治疗仍需依赖规范、科学、系统的方法,以确保患者获得最佳的治疗效果,并减少不必要的并发症的发生。

本共识的制定基于最新的研究进展和临床经验,旨在临床实践中提供针对LR-GTN的规范化、标准化诊治方案,帮助临床医生作出更为准确的诊断和治疗决策。

1 低危妊娠滋养细胞肿瘤的定义及范围

LR-GTN包含的病理类型主要是侵袭性葡萄胎和绒癌。侵袭性葡萄胎是指葡萄胎病变侵入肌层或达子宫外,水泡状胎块可累及阴道、外阴、阔韧带或盆腔甚至发生远处转移。绒癌是一种高度恶性的滋养细胞肿瘤,其特点是滋养细胞失去了原来的绒毛或葡萄胎结构,浸润入子宫肌层,造成局部严重破坏,并可转移至全身其他任何部位。

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2705802);中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-C-058)

通信作者:向阳,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科,北京 100370,电子信箱:xiangy@pumch.cn

侵袭性葡萄胎和绒癌的诊断包括临床诊断及病理诊断。GTN(不包括PSTT和ETT)是目前FIGO和国际妇癌协会(ISGC)认可的惟一没有组织病理学证据就可以进行临床诊断的一类妇科肿瘤;但是如果可以获得病理诊断,病理诊断是金标准。

1.1 葡萄胎后的GTN诊断标准 (1)血 β 人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平呈平台($\pm 10\%$)达4次(第1、7、14、21天),持续3周或更长。(2)血 β -hCG水平连续上升($> 10\%$)达3次(第1、7、14天),持续2周或更长。(3)组织学诊断为侵袭性葡萄胎或者绒癌^[2]。

1.2 非葡萄胎后的GTN诊断标准 (1)流产、足月产、异位妊娠终止后4周以上,血 β -hCG水平持续在高水平,或曾经一度下降后又上升,已排除妊娠物残留或排除再次妊娠。(2)组织学诊断为绒癌。诊断时需注意排除妊娠物残留和再次妊娠。必要时可考虑宫腔镜或腹腔镜检查,以获取组织病理学诊断。

1.3 LR-GTN的诊断标准 目前,我国及国际上应用的是FIGO 2000临床分期及预后评分系统^[3]。临床分期I~III期且预后评分 ≤ 6 分的患者归为低危患者。同时,在2015年的FIGO指南更新^[4]中也指出,各国家诊治中心可根据自身的诊疗经验来调整低危患者的纳入标准。

推荐意见:LR-GTN的诊断和分层应基于FIGO 2000临床分期及预后评分系统。临床诊断可依据葡萄胎清宫后血清 β -hCG水平变化来进行诊断;对于非葡萄胎后的GTN患者,需排除妊娠物残留或再次妊娠。

2 低危妊娠滋养细胞肿瘤的化疗

2.1 常用化疗方案选择 LR-GTN的单药化疗药物主要包括甲氨蝶呤(MTX)和放线菌素D(Act-D)。具体的药物化疗方案在剂量、频率和给药方式上存在多种选择。文献中,MTX的常用化疗方案为:(1)MTX-亚叶酸(FA)(8d)方案(MTX 50mg 肌注 D1, D3, D5, D7;亚叶酸 15mg 于 MTX 24h

后肌注或口服, D2, D4, D6, D8, 每2周重复)。(2)MTX 5d方案[MTX 0.4mg/kg(最大量25mg)静脉输注或肌注 \times 5d;每2周1次]^[5]。(3)MTX周疗(MTX 30~50mg/m²肌注,每周1次)。(4)MTX大剂量单次疗法(MTX 100mg/m²静滴,200mg/m²静脉输注12h,每2周1次)。Act-D常用的方案包括Act-D 5d方案(0.5mg静脉输注,连续5d,每2周1次)和双周单剂量用药方案(1.25mg/m²静脉输注,每2周1次)两种^[6]。

初治LR-GTN的完全缓解(CR)率为69%~90%,不同方案的有效率差别较大。MTX-FA 8d方案自1979年引入,经过对化疗剂量的探索,发现单次MTX剂量的增加不影响化疗效果,当使用50mg/d和1mg/(kg·d)时,CR需要的疗程数[(5.7 \pm 2.6)个 vs. (6.3 \pm 2.3)个, $P=0.106$]和MTX耐药的发生率相当(28.3% vs. 22.1%, $P=0.387$),复发率没有显著差异(3% vs. 6.5%, $P=0.300$);对不同体重的亚组分析显示上述结果没有改变。对于MTX周疗方案,荟萃分析及对照研究均显示其有效率(60%)显著差于8d方案(83%)^[7-8]。因此,目前欧洲广泛使用每次50mg肌注的8d方案。Act-D方案中,目前报道Act-D双周单剂量治疗方案的CR率为69%~90%,在临床应用较为广泛。一项前瞻性研究比较了MTX多日(5d或8d)方案与Act-D双周单剂量方案的疗效(NCT01535053)^[9],两者的CR率分别为79%(22/28例)和88%(23/26例);MTX的不良反应更多见,但差异无统计学意义。然而,该研究的样本量未达到研究初期的设计量,故未能显示哪种方案更好。

Lawrie等^[10]在2016年纳入7项随机对照试验(RCT)研究(包含667例患者)进行荟萃分析,认为对于LR-GTN, Act-D比MTX的初治缓解率可能更高(建议级别为中等),治疗失败率更低($RR=0.65$, 95%CI 0.57~0.75);而两者的药物副反应几乎没有差别。2018年, Li等^[11]对于同样的临床试验,加入了4篇回顾性分析,共计987例患者,通过网状荟萃分析显示, Act-D单药优于MTX,其中Act-D 5d方案可能是最佳方案,其次是Act-D双周单剂量治疗方案和MTX 5d静脉方案。

既往曾有文献报道,依托泊苷(VP-16)和氟尿嘧啶/氟尿苷(5-FU/FUDR)单药化疗用于LR-GTN,但由于化疗副反应较重,且不利于管理,目前已经不再推荐这两种单药治疗。

推荐意见: LR-GTN的单药化疗推荐使用Act-D(双周单剂量治疗方案和5d方案)和MTX(MTX-FA 8d方案或者MTX 5d方案)。

2.2 单药化疗耐药的定义和耐药后的处理 目前文献报道, LR-GTN患者单药治疗后约20%~30%出现耐药,需要接受补救化疗和(或)手术治疗。

单药化疗耐药的定义为^[12]:原发耐药指在开始应用单药化疗的前2个疗程即出现 β -hCG升高或平台(下降 $<10\%$);继发耐药指开始化疗时有效,随后 β -hCG在2个疗程中呈现平台或升高。

当对第1种单药化疗有反应,但因毒性反应无法耐受时,可更换另一种单药。如果出现单药耐药, β -hCG呈现平台且 $<300U/L$,可以改为另一种单药化疗。如果 β -hCG呈现平台且 $>300U/L$,或 β -hCG升高,或出现新病灶,或者对两种单药化疗均反应不佳时,建议改为联合化疗。

推荐意见: β -hCG在2个疗程中呈现平台或升高称为单药化疗耐药。当一种单药有效而因毒副反应无法耐受,或单药耐药时 β -hCG呈现平台且 $<300U/L$,可以更改为另一种单药,其他情况建议更改为联合化疗。

2.3 单药化疗耐药的危险因素及低危患者化疗的再分层处理 已有前瞻性及回顾性研究分析单药化疗耐药相关因素。前瞻性研究包括2项, Osborne等^[13]的前瞻性III期临床试验中,观察到每2周单次静脉输注Act-D(1.25mg/m²)与每周肌注MTX(30mg/m²)方案的缓解率与预后评分负相关,在FIGO预后评分0~1分时分分别为80.4%和70.4%; FIGO预后评分2~4分时分分别为63.3%和40%; FIGO预后评分5~6分时分,下降到44.4%和12.5%。如果结合前次妊娠性质和病理类型进行分析, FIGO预后评分0~4分并且前次妊娠为葡萄胎时, Act-D和MTX治疗后的缓解率分别为58.3%和73.2%; FIGO预后评分5~6分或病理诊断为绒癌的患者,缓解率只有41.7%和9.1%。Hasanzadeh等^[14]的前瞻性临床研究中, MTX(50~75mg/m²)周疗方案总体缓解率为74.3%,但预后评分5分和6分时的缓解率下降到61.5%和12.5%。英国Charing cross医院在2000—2009年诊治的618例LR-GTN患者中发现^[15], MTX单药治疗的成功率在FIGO预后评分0~4分时为77%~45%, 5分时分下降到35%, 6分时分仅为31%。美国西北大学滋养细胞疾病中心^[5]的678例LR-GTN患者中,当FIGO预后评分3~4分时分,单药化疗耐药风险是0~2分的2.02倍($P=0.027$), 5~6分时分增加为5.56倍($P<0.001$);病理诊断绒癌后的患者耐药风险是非绒癌的2.67倍($P=0.007$),治疗前 β -hCG $\geq 10\ 000U/L$ 者耐药风险是 $<10\ 000U/L$ 者的2.62倍($P=0.002$)。北京协和医院的数据显示,葡萄胎后LR-GTN应用单药Act-D治疗的135例患者中,单药耐药的高危因素包括: FIGO预后评分 ≥ 5 分($OR=15.2$, $P=0.022$)、化疗前血 β -hCG $\geq 4000U/L$ ($OR=3.1$, $P=0.021$)以及患者存在子宫体侵袭性病灶($OR=7.5$, $P<0.001$)^[16]。英国的Sheffield滋养细胞疾病中心的报道显示, FIGO预后评分 <6 分和6分者的耐药率分别为34%和81%, β -hCG值 $>1\times 10^5U/L$ 和 $\leq 1\times 10^5U/L$ 时,耐药率分别为84%和34%^[17]。

综上所述,单药方案在下列患者中成功率更高:预后评分0~4分、末次妊娠为葡萄胎、病理诊断为非绒癌的患者。目前FIGO关于GTN的更新指南提出:对于FIGO预后评分为0~4分、末次妊娠为葡萄胎、病理诊断为非绒癌的患者,建议首选单药(如Act-D、MTX)化疗;对于FIGO预后评分5~6分或病理诊断为绒癌的患者,一线采用单药化疗的失败风险明显增高,可以直接考虑按照高危患者的治疗方

案选择联合化疗。

对于单药化疗患者,β-hCG水平正常后需巩固化疗2~3个疗程。有研究显示,巩固化疗3个疗程较2个疗程的复发率显著降低^[18](4.0% vs. 8.3%, $P=0.006$)。对于β-hCG已降至正常而影像学异常的患者,应以β-hCG作为疗效判断的可靠指标,不以影像学完全吸收作为治愈的标准。

推荐意见:LR-GTN单药化疗的CR率与预后评分呈负相关。对于FIGO预后评分为0~4分、末次妊娠为葡萄胎、病理诊断为非绒癌的患者,建议首选单药(Act-D或MTX)化疗;对于FIGO预后评分5~6分或病理诊断为绒癌的患者,可以直接考虑按照高危患者的治疗方案选择联合化疗。β-hCG水平正常后需巩固化疗2~3个疗程。

3 低危妊娠滋养细胞肿瘤的其他治疗方式

3.1 手术治疗 目前,手术在LR-GTN治疗中是主要的替代治疗方式,以及用于某些急诊情况的处理。常见手术方式包括二次清宫和子宫切除术。

3.1.1 二次清宫 对于二次清宫在病灶局限于宫腔的LR-GTN治疗中的作用,已有几项回顾性和前瞻性研究。

支持二次清宫的观点认为,二次清宫可以降低化疗的使用率和疗程数。Pezeshki等^[19]的研究指出,二次清宫可以使60%(171/282)的β-hCG低水平持续性GTD患者免于化疗,同时,如果清宫后病理诊断为GTN,也为后续化疗提供了合理的依据。Yarandi等^[20](2014)和Vandewal等^[21](2021)的回顾性研究表明,在二次清宫后,分别有83%和45%的患者免于化疗而直接获得CR。其余患者经过单药化疗也获得CR。在一项前瞻性II期临床研究中,对于没有子宫外转移的FIGO预后评分0~6分GTN患者,40%(24例)通过二次清宫治愈,未接受化疗^[22]。然而,研究者并未找到有效预测单纯二次清宫就可得到CR的因素,但可以观察到年龄≤19岁或≥40岁和预后评分5~6分者均需要接受化疗,由于样本量有限,结论仍需进一步验证。

反对的观点认为,二次清宫未能降低葡萄胎恶变的风险或者化疗疗程数,且存在发生手术并发症的风险。日本的一项回顾性研究显示,无论是常规行二次清宫还是在有残留时行清宫术,葡萄胎后发生GTN的风险差异无统计学意义(15.2% vs. 20.6%, $P=0.364$)^[23]。此外,是否二次清宫对于从首次清宫到β-hCG恢复正常的时间或化疗疗程数无影响。对于二次清宫与化疗疗程的关系,来自荷兰的回顾性研究显示,二次清宫组患者(85例)比未行二次清宫者(209例)的中位化疗疗程减少(5个 vs. 6个, $P=0.036$)^[24]。然而,前瞻性的III期临床试验并未证实这一结果,达到CR的化疗疗程数在对照组与诊刮组分别是(4.4±2.2)个和(3.8±2.3)个,差异无统计学意义($P=0.14$)^[25]。

总体而言,二次清宫在LR-GTN治疗中的作用仍需进一步探索。尽管二次清宫在特定情况下有其应用价值(如在阴道流血或影像学提示高度怀疑葡萄胎残留时),但常

规的二次刮宫不作为推荐。在某些病灶局限于子宫的患者中,二次清宫可能降低化疗的概率,但目前尚不清楚哪些患者可以从二次清宫中获益。因此,对于LR-GTN患者的二次清宫,应综合考虑个体情况和临床指征,以确保治疗的有效性和安全性。

推荐意见:二次清宫不作为常规治疗,但在以下特定情况下建议考虑:(1)出现阴道流血且影像学检查显示葡萄胎残留时,推荐进行二次清宫以清除残留组织并降低恶变风险。(2)对于病灶局限于宫腔的患者,二次清宫可以减少化疗的必要性和疗程数。但二次清宫存在手术并发症风险,如出血和感染,手术前需充分评估患者情况。

3.1.2 子宫切除 由于化疗的有效性和患者大多较年轻,子宫切除术在GTN治疗中的作用有限。然而,在某些情况下,子宫切除术仍是治疗的重要组成部分^[26]。对于LR-GTN,子宫切除术通常适用于以下情况:子宫急诊出血需要紧急处理时,存在子宫内耐药病灶,以及在某些情况下作为一线治疗(primary definitive treatment)的选择。

子宫急诊出血是子宫切除术的一个重要指征。回顾性研究显示,在接受子宫切除的患者中,7%~21.1%是由于急诊出血^[27]。如果病变局限于子宫,80%的患者可以通过手术治愈;然而,如果已经存在其他部位的转移,仅有25%的患者可以通过单纯手术治愈,其余患者均需要术后补充化疗等治疗。如果考虑存在子宫耐药病灶,子宫病灶切除或者子宫切除术也是化疗以外有效的治疗措施^[27-28]。对于以上两种情况,如果没有其他部位的转移,子宫切除可以减小化疗药物的累计剂量^[29]。

部分研究推荐将子宫切除术作为LR-GTN的一线治疗选择,这源于对化疗副作用、早绝经或第二肿瘤风险的顾虑。来自法国的一项回顾性研究纳入了72例病灶局限于子宫的患者,结果显示82.4%的患者术后不需要后续化疗(61/72)^[30]。需要补充化疗的危险因素包括FIGO预后评分5~6分(exact $OR=8.961$,95%CI 1.60~64.96),病理诊断为绒癌(exact $OR=14.295$,95%CI 1.78~138.13)。荷兰的回顾性研究表明,当病症局限于子宫时,子宫切除作为一线治疗可以使47.8%(11/23)的患者CR。

进一步的研究应致力于明确哪些患者能从子宫切除术中获益,来优化LR-GTN的治疗策略。与此同时,所有接受子宫切除术的患者在术后仍需密切监测血清β-hCG水平,以确保早期发现和处理可能的复发。

推荐意见:对于LR-GTN患者,子宫切除术在特定情况下推荐使用。主要手术指征包括子宫急诊出血和存在子宫耐药病灶。作为一线治疗时,子宫切除术在无其他部位转移的患者中可减小化疗需求。存在其他部位转移的LR-GTN患者,不推荐子宫切除术作为一线治疗方式。

3.2 LR-GTN的免疫治疗 在GTN中,免疫治疗或免疫治疗联合化疗主要用于高危、复发耐药患者。对于LR-GTN患者,目前仅在TROPHIMMUN Phase II期临床研究的队列

A中报道了免疫治疗的应用^[31]。该研究中,15例MTX治疗耐药的LR-GTN患者接受了Avelumab治疗^[31],结果显示53.3%(8/15)的患者在平均9个疗程用药后达到 β -hCG正常。对于Avelumab无效的患者,42.3%的患者给予Act-D,57.1%给予联合化疗后 β -hCG降至正常。总体而言,Avelumab作为二线治疗的有效率低于Act-D(72%)的疗效^[32]。

推荐意见:对于LR-GTN患者,目前尚不推荐免疫检查点抑制剂作为单药化疗失败后的二线治疗。

4 低危妊娠滋养细胞肿瘤化疗后的随访

GTN患者在接受化疗后,随访是确保治疗效果和早期发现复发的重要步骤。LR-GTN患者化疗后的随访方案应包括以下几个方面。

4.1 血清 β -hCG水平监测 化疗结束后,患者需要每周监测血清 β -hCG水平直至其恢复正常,通常需要连续监测3次以上以确认CR。在此之后,建议每个月监测1次,持续至1年,随后每3~6个月监测1次,至3年;每6个月1次,至5年。

4.2 临床检查 化疗结束后,应进行全面的临床检查,包括盆腔检查、超声检查以及其他影像学检查(如胸部X线或CT扫描),以评估疾病的缓解情况。

4.3 生活方式和健康管理 鼓励患者养成健康的生活方式,包括均衡饮食、适度锻炼和避免吸烟等。对于有生育需求者,需提供专业的生育咨询,评估其生育能力和计划。

4.4 复发处理 在随访过程中,如果发现血清 β -hCG水平升高或出现复发迹象,需除外再次妊娠后,及时进行影像学检查评估,确定是否为复发;再根据复发的具体情况,制定相应的治疗方案,包括化疗、手术治疗或免疫治疗等。

推荐意见:LR-GTN患者在化疗后的随访是确保治疗成功和早期发现复发的关键步骤。应定期监测血清 β -hCG水平、进行临床检查、提供健康教育和心理支持、指导生活方式以及早期干预复发。

5 生育力保护及再次妊娠

化疗药物的生殖系统毒性多样,取决于化疗药物的种类和患者的年龄。对于低危患者而言,单药化疗对卵巢功能的影响多数是短暂的。

Act-D是一种抗生素,回顾性研究观察到^[33],患者在Act-D用药期间出现暂时性抗米勒管激素(AMH)水平的降低,停化疗1~3个月后可以部分恢复。AMH恢复的影响因素主要是年龄,与化疗疗程数无关。Act-D导致闭经的风险极低。

MTX是一种叶酸拮抗剂,美国临床肿瘤学会指南将MTX归类为极低(<20%)或无风险诱导女性永久性闭经。MTX对卵巢储备功能也没有影响^[34],治疗后生殖结局与健康女性相似。

尽管GTN继发于妊娠,但不是所有的患者都有再次妊娠的意愿,因而对于再次妊娠率的报道数据差距较大,取决于不同研究的基数。有研究显示,57.1%~86%的患者可再次妊娠^[35-36]。对于妊娠时机的回顾性研究显示,治疗后6个月内妊娠的自然流产率比6个月以后再妊娠增加11倍,比1年后妊娠高23倍。围产结局(如早产、死产、胎儿畸形等)与正常人群相比没有差异。因此,对于LR-GTN患者,建议化疗结束后避孕1年。

推荐意见:化疗结束后,建议定期监测血清 β -hCG水平, β -hCG持续正常12个月后可考虑再次妊娠。在计划再次妊娠前,应进行详细的孕前咨询,包括病史、复发风险评估和遗传咨询等。在再次妊娠期间,需密切监测血清 β -hCG水平和胎儿发育情况。

6 结语

本共识的制定旨在为临床医生提供LR-GTN诊治临床研究依据和规范建议。在诊断方面,通过FIGO/世界卫生组织(WHO)预后评分系统,可以有效识别和分层LR-GTN患者。在治疗方面,推荐使用Act-D和MTX作为主要的单药化疗药物。对于预后评分5~6分或病理诊断绒癌的患者,可直接选择联合化疗。对于单药化疗耐药的患者,可根据其 β -hCG水平和病理类型选择合适的联合化疗方案。手术治疗在特定情况下(如急诊子宫出血、存在子宫耐药病灶和作为病变局限于子宫患者的一线治疗选择)仍然是重要的治疗手段^[37-39]。二次清宫在阴道流血或影像学高度怀疑葡萄胎残留时有其应用价值。对于化疗后的随访,定期监测血清 β -hCG水平、进行临床检查以及提供健康教育和心理支持是确保治疗效果和早期发现复发的关键。生育力保护和再次妊娠是LR-GTN患者治疗后的重要考量。建议在化疗结束后,血清 β -hCG水平恢复正常并持续稳定12个月后再考虑妊娠。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔者:蒋芳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);鹿欣(复旦大学附属妇产科医院);关崇丽(甘肃妇幼保健院);焦澜舟[大连市妇女儿童医疗中心(集团)];魏军成(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

参与共识制定和讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):程煜(复旦大学附属妇产科医院);崔竹梅(青岛大学附属医院);冯凤芝(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);关崇丽(甘肃妇幼保健院);蒋芳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);焦澜舟[大连市妇女儿童医疗中心(集团)];李晓(浙江大学医学院附属妇产科医院);李源(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);鹿欣(复旦大学附属妇产科医院);吕卫国(浙江大学医学院附属妇产科医院);苗劲蔚(北京妇产医院);钱建华(浙江大学医学院附属第一医院);任彤(中国医学科学院北京协和

医学院 北京协和医院);万希润(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);王登凤(四川省肿瘤医院);魏军成(华中科技大学同济医学院附属同济医院);向阳(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);杨隽钧(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);张国楠(四川省肿瘤医院);张松法(浙江大学医学院附属妇产科医院);张新(辽宁省肿瘤医院);赵峻(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)

参考文献

- [1] Hextan Y S Ngan, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1):86-93.
- [2] Hextan Y S Ngan, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143 Suppl 2:79-185.
- [3] Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, et al. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10(1):84-88.
- [4] Hextan Y S Ngan, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 Suppl 2:S123-136.
- [5] Strohl AE, Lurain JR. Postmolar choriocarcinoma: An independent risk factor for chemotherapy resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2):276-280.
- [6] Miller CR, Chappell NP, Sledge C, et al. Are different methotrexate regimens as first line therapy for low risk gestational trophoblastic neoplasia more cost effective than the dactinomycin regimen used in GOG 0174? [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1):125-129.
- [7] Korkmaz V, Sunar V, Akar S, et al. Comparison of weekly methotrexate regimen versus methotrexate folinic acid 8-day regimen for treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(3):326-332.
- [8] Maestú I, Nitecki R, Horowitz NS, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1):161-167.
- [9] Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia, NRG/GOG 275 [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158(2):354-360.
- [10] Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 201:6.
- [11] Li J, Li S, Yu H, et al. The efficacy and safety of first-line single-agent chemotherapy regimens in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A network meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2):247-253.
- [12] Lok C, van Trommel N, Massuger L, et al. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 130:228-240.
- [13] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7):825-831.
- [14] Hasanzadeh M, Tabari A, Homae F, et al. Evaluation of weekly intramuscular methotrexate in the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(3):646-650.
- [15] Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009 [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(11):1810-1814.
- [16] Li L, Wan X, Feng F, et al. Pulse actinomycin D as first-line treatment of low-risk post-molar non-choriocarcinoma gestational trophoblastic neoplasia [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):585.
- [17] Taylor F, Grew T, Everard J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15):3184-3190.
- [18] Lybol C, Sweep FC, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3):576-579.
- [19] Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(3):423-429.
- [20] Yarandi F, Jafari F, Shojaei H, et al. Clinical response to a second uterine curettage in patients with low-risk gestational trophoblastic disease: A pilot study [J]. *J Reprod Med*, 2014, 59(11-12):566-570.
- [21] Vandewal A, Delbecq K, Van Rompuy AS, et al. Curative effect of second curettage for treatment of gestational trophoblastic disease - Results of the Belgian registry for gestational trophoblastic disease [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 257:95-99.
- [22] Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(3):535-542.
- [23] Yamamoto E, Nishino K, Niimi K, et al. Evaluation of a routine

- second curettage for hydatidiform mole: A cohort study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(6): 1178–1186.
- [24] van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, et al. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: A retrospective cohort survey[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(1): 6–13.
- [25] Hemida R, Vos EL, El-Deek B, et al. Second Uterine Curettage and the Number of Chemotherapy Courses in Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Randomized Controlled Trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(5): 1024–1031.
- [26] Xiang Y, Yang X, Du J, et al. The role of hysterectomy in the therapy of gestational trophoblastic tumor[J]. *Chin Med Sci J*, 2000, 15(1): 45–48.
- [27] Eysbouts YK, Massuger LFAG, IntHout J, et al. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3): 536–542.
- [28] Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006[J]. *BJOG*, 2007, 114(9): 1168–1171.
- [29] Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease[J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97(3): 431–434.
- [30] Bolze PA, Mathe M, Hajri T, et al. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2): 282–287.
- [31] You B, Bolze PA, Lotz JP, et al. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3129–3137.
- [32] Maestó I, Nitecki R, Desmarais CCF, et al. Effectiveness and toxicity of second-line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 372–378.
- [33] Xue W, Cang W, Zhao J, et al. Effect of actinomycin D on ovarian reserve in low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(8): 1222–1226.
- [34] Savage P, Cooke R, O’Nions J, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5): 472–478.
- [35] Gioffi R, Bergamini A, Gadducci A, et al. Reproductive Outcomes After Gestational Trophoblastic Neoplasia. A Comparison Between Single-Agent and Multiagent Chemotherapy: Retrospective Analysis From the MITO-9 Group[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(2): 332–337.
- [36] Joneborg U, Coopmans L, van Trommel N, et al. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(3): 399–411.
- [37] 赵峻, 向阳. 妊娠滋养细胞肿瘤生育力保护研究现状[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11): 1079–1083.
- [38] 程红燕, 向阳. 妊娠滋养细胞肿瘤的免疫治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(7): 693–696.
- [39] 李源, 向阳. 妇科恶性肿瘤开放性手术中的无瘤防御[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(1): 13–16.

(2024-07-28收稿)