

DOI: 10.19538/j.fk2024110111

葡萄胎诊治中国专家共识(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: 葡萄胎; 诊断; 治疗; 专家共识

Keywords: hydatidiform mole; diagnosis; treatment; expert consensus

中图分类号: R733.33 文献标志码: A

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是一组以胎盘滋养细胞异常增殖为特征性疾病,包括葡萄胎妊娠(molar pregnancy)及妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)^[1]。葡萄胎因妊娠时胎盘滋养细胞异常增生、绒毛间质水肿,因而形成大小不一的水泡,水泡由蒂相连成串,呈现葡萄状外观而得名,也称之为水泡状胎块(hydatidiform mole, HM)^[1-2]。葡萄胎病理形态学上可分为两类:完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole, CHM)和部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole, PHM)。虽然葡萄胎是良性疾病,但有进展为GTN的风险。CHM的恶变率为15%~20%, PHM为0.5%~5%^[1-3]。在2020 WHO女性生殖系统组织学分类中,将侵袭性葡萄胎(invasive hydatidiform mole)列为交界性或生物学行为不确定的肿瘤,但在临床上仍将其归类于恶性肿瘤,并与绒癌合称为GTN^[1-3]。

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组联合中国医师协会微无创医学专业委员会组织专家基于最新的研究证据和临床经验,讨论制定本共识,为临床医生提供一套针对葡萄胎的标准化诊治方案,旨在帮助临床医生在面对该类疾病时做出更为准确的诊断和治疗决策。

1 葡萄胎的分类

葡萄胎分为CHM和PHM两大类,在细胞遗传学和组织病理学上具有不同的特征。

1.1 细胞遗传学分类

1.1.1 CHM的染色体核型为二倍体 根据遗传起源,完全性葡萄胎可分为:(1)两组染色体均来源于父系的完全性葡萄胎(androgenetic CHM, AnCHM),也称为孤雄来源完全性葡萄胎。(2)两组染色体分别来自父亲和母亲的双亲来

源的完全性葡萄胎(biparental CHM, BiCHM)^[4-5]。根据受精方式,又将AnCHM进一步分为纯合性二倍体和杂合性二倍体核型:(1)90%的AnCHM核型为(46, XX),系由母系细胞核基因减数分裂过程丢失或失活形成的空卵与单倍体精子(23, X)受精,来自精子的遗传物质经自身复制形成纯合性二倍体(46, XX)。(2)10%的AnCHM核型为(46, XY或46, XX),系由一个前述形成的空卵分别和2个单倍体精子(23, X和23, Y)同时双精子受精而成,形成杂合性二倍体核型^[4-5]。由于母系染色体缺失或失活提供了空卵,因此AnCHM的细胞核中染色体基因均为父系来源,但其胞质中线粒体DNA仍为母系来源^[5]。

1.1.2 PHM的染色体核型90%以上为三倍体核型 最常见的核型是(69, XXY),其余为(69, XXX)或(69, XYY),为一看似正常的单倍体卵子(23, X)和2个单倍体精子(23, X和23, Y)受精,或由一看似正常单倍体卵子(23, X)和一个减数分裂缺陷的双倍体精子(46, XY)受精而成,即双雄受精^[4-5]。因此,PHM一套多余的染色体也多来自父系^[4-5]。

已经证明,多余的父源基因是导致CHM和PHM滋养细胞异常增生的主要原因。文献报道与葡萄胎发生相关的印记基因有 *p57^{KIP2}*、*PHLDA2*、*IGF2*、*H19*、*CTNNA3*、*ASCL2/HASH2*等^[5]。

1.2 病理学分类 葡萄胎基于2020 WHO女性生殖系统组织学进行分类,分为CHM和PHM。

1.2.1 CHM 大体形态为水泡状外观,水泡大小不等,直径从数mm至数cm,其间常混杂血块及蜕膜碎片,但缺少胚胎组织及附属物。镜下可见绒毛体积增大,滋养细胞不同程度增生,绒毛间质水肿伴中央池形成和间质内血管消失^[1-3, 5]。然而,由于超声在早孕期的普遍应用,越来越多的早期CHM妊娠被发现终止,此时大体上与普通流产绒毛无明显差别,镜下绒毛的滋养细胞增生和水肿均不明显,而间质细胞的增生伴坏死核碎屑是特征性表现。

1.2.2 PHM 大体上仅部分绒毛呈现为水泡状改变,组织中常见胚胎或胎儿组织。胚胎常伴发育异常,例如发育迟缓或多发性畸形,大多不能存活,极少有活到足月。镜下

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2705801)

通信作者: 向阳, 中国医学科学院北京协和医院, 电子信箱: xiangy@pumch.cn; 鹿欣, 复旦大学附属妇产科医院, 电子信箱: xin_lu@fudan.edu.cn

可见部分绒毛体积增大和水肿改变,绒毛轮廓不规则,滋养细胞增生程度较轻,且常限于合体滋养细胞,另可见间质内胎源性血管及血管内有核红细胞,还可见胚胎和胎膜组织成分^[1-3,5]。

推荐意见:葡萄胎是良性滋养细胞疾病,分为CHM和PHM两大类。CHM的染色体核型90%为孤雄来源的二倍体,PHM的染色体核型90%为双亲来源三倍体,多余的父源基因是导致滋养细胞增生并形成葡萄胎的主要原因。

2 葡萄胎的诊断

2.1 临床症状和体征 滋养细胞增生,分泌大量人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)是导致葡萄胎临床一系列症状和体征的主要原因。停经后阴道流血是最常见的临床表现,90%的患者可有阴道流血。其他症状有子宫异常增大、妊娠剧吐、子痫前期、甲状腺功能亢进等^[2-3]。近年来,随着超声在早孕期的普遍使用,多数葡萄胎在妊娠早期即被终止,因此,临床上葡萄胎的症状和体征表现的越来越不典型。同时也由于葡萄胎妊娠早期超声缺乏典型特征,hCG升高不明显,临床上容易导致延迟诊断,甚至误诊误治。

2.2 辅助检查

2.2.1 超声检查 建议经阴道彩色多普勒超声检查。典型CHM超声表现:(1)子宫明显大于相应孕周。(2)无妊娠囊或胎心搏动。(3)宫腔内充满不均质“落雪状”或“蜂窝状”回声^[6]。早期葡萄胎妊娠可不出现典型的“落雪状”超声图像,如未见胎儿回声、胎盘呈囊性改变或妊娠囊变形提示葡萄胎妊娠可能。PHM宫腔内可见由水泡状胎块所引起的超声图像改变、多囊性胎盘及胎儿,胎儿常合并畸形^[6]。PHM超声图像不典型,如宫腔不均质团块、不规则变形胚囊、伴液性无回声,容易被误诊为难免流产或稽留流产。如葡萄胎合并有卵巢黄素化囊肿,则在双附件区可见到多房囊性肿块。

2.2.2 血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)测定 正常妊娠时,受精卵着床后数日胚外滋养细胞形成并开始合成分泌hCG。随妊娠时长的增加,血清hCG水平逐渐升高,在早孕约孕8~10周达高峰,持续约1~2周后血清hCG水平随孕周增加而逐渐下降。葡萄胎妊娠时,由于滋养细胞异常增生,合成分泌大量hCG释放入血,使得血清中hCG水平通常高于对应孕周的正常妊娠值,而且在停经8~10周以后,血hCG水平随着子宫增大仍持续上升^[2-3]。葡萄胎妊娠时血hCG多在20万U/L以上,且持续不降。PHM因绒毛退行性变,hCG升高可以不明显。hCG由 α 和 β 两个亚基组成,其中 α 亚基与垂体分泌的卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和促甲状腺激素(TSH)的 α 亚基相同, β 亚基则是特异的。因此,测定血清 β -hCG更具有特异性。

2.3 组织学诊断 组织学诊断是诊断葡萄胎的金标准^[1-3,5]。因此,葡萄胎清宫的组织物必须全部送组织学检

查。CHM组织学特征为:(1)可确认的胚胎或胎儿组织缺失。(2)绒毛水肿。(3)弥漫性滋养细胞增生。(4)种植部位滋养细胞呈弥漫和显著的异型性。PHM的组织学特征为:(1)有胚胎或胎儿组织/细胞存在的证据,如胎儿血管或有核红细胞。(2)局限性滋养细胞增生。(3)绒毛大小及其水肿程度明显不一。(4)绒毛呈显著的扇贝样轮廓、间质内可见明显的滋养细胞包涵体。(5)种植部位滋养细胞呈局限和轻度的异型性^[1-3,5]。

2.4 $p57^{KIP2}$ 免疫组化检测 $p57^{KIP2}$ 是一个父系印迹、母源表达的印迹基因,仅在包含母系等位基因的组织中才表达。 $p57^{KIP2}$ 主要分布于胎盘绒毛基质及细胞滋养层。在CHM中, $p57^{KIP2}$ 免疫组化染色在细胞滋养细胞和绒毛间质细胞呈阴性;而PHM则相反,在细胞滋养细胞和绒毛间质细胞呈阳性。因此,尽管 $p57^{KIP2}$ 免疫组化染色对于区分CHM具有高度特异性,但它无法辨别PHM与正常妊娠,需结合STR检测做出精准诊断^[5,7]。

2.5 短串联重复序列(short tandem repeats, STR)检测 短串联重复序列是存在于人类基因组中的短序列DNA,由2~7个核苷酸组成的重复单元。这些序列在不同个体中由于重复次数的不同而表现出高度的多态性,即在特定位置上重复次数的变异性。通过检测流产物样本中绒毛组织的DNA的STR位点,可以揭示是否存在父源性染色体成分,从而区分CHM、PHM以及非葡萄胎妊娠(如水肿性流产、染色体三体等)^[5,7-8]。水肿性流产与CHM和PHM在形态学特征上具有一定程度上的重叠,即使是妇产科专科病理医生,其诊断的重复性和一致性也非常低,这导致CHM和PHM的误诊率高达50%和74%,往往需要应用STR技术来进行鉴别诊断,风险分层和精准治疗^[5,7]。

推荐意见:葡萄胎可依据临床表现、体征、超声和血清 β -hCG水平进行临床诊断,病理是诊断“金标准”。多数葡萄胎在妊娠早期即被终止,临床上葡萄胎的症状、体征、超声特征越来越不典型,容易误诊为其他妊娠相关疾病。因此强调,任何宫腔清除物需常规送病理检查和 $p57^{KIP2}$ 免疫组化染色。有条件者或临床需要鉴别诊断时,建议行STR检测做出精准诊断。

3 葡萄胎的治疗

3.1 清宫术 葡萄胎一经诊断,应及时清宫^[2-3,8-11]。清宫前应完善术前检查,注意患者有无甲状腺功能亢进、子痫前期、贫血及水电解质紊乱等合并症和并发症,如发现应及时处理。术前检查包括全血细胞计数(CBC)、肝肾功能、甲状腺功能、血型筛查以及胸部X线/CT的检查。建议由有经验的妇科医生在超声监视下行清宫术。清宫术原则先扩后吸,充分扩张子宫颈管,选用大号吸管吸引。术中待大部分葡萄胎组织吸出、子宫明显缩小后,考虑改用刮匙轻柔刮宫^[2-3,8-11]。

由于葡萄胎诊断依赖于组织学诊断,因此所有宫腔清

除物必须送组织病理学检查,必要时还需行STR检测。

3.2 卵巢黄素化囊肿的处理 因葡萄胎清宫术后,卵巢黄素化囊肿会自行消退,一般不需处理。若随访期间发生腹痛、除外外科来源,应考虑有囊肿扭转可能;轻者可先予以观察,如腹痛不缓解,可在超声引导下或腹腔镜下囊肿抽液。如果扭转时间过长且出现坏死,则建议切除患侧附件^[2-3]。

3.3 清宫术中子宫穿孔的处理 葡萄胎妊娠的子宫大而软,如操作不当,容易引起穿孔。如在清宫手术刚开始即发现子宫穿孔,应立即停止手术,并采取腹腔镜或开腹探查的方式,进一步评估子宫穿孔和内出血情况。然后根据患者的年龄和有无生育计划,确定最合适的治疗方案。若在葡萄胎清宫手术接近结束时发现子宫穿孔,同样需要立刻停止手术,并进行严密监测。若未出现子宫活动性出血或腹腔内出血迹象的情况下,可以选择等待1~2周,再评估是否需要行二次刮宫手术^[2-3]。

3.4 随访和监测 葡萄胎排空后,血清 β -hCG下降良好的情况下,其水平呈对数下降,首次正常多在清宫术后8~10周,一般不超过14周。一项大样本回顾分析结果表明,清宫术后一旦 β -hCG恢复正常,再次升高的概率不超过1%;如果清宫术后超过8周 β -hCG才恢复正常的CHM患者,其发生葡萄胎后GTN的风险增加3.8倍^[12]。若葡萄胎排空后 β -hCG仍持续大于正常值,达平台或下降后复升,应考虑到妊娠滋养细胞肿瘤的可能。因此,葡萄胎清宫术后随访和监测 β -hCG至关重要。葡萄胎排出后,建议常规每周行血 β -hCG检测,正常后应继续每周检测1次,随访血 β -hCG 3~4次,之后每个月监测血 β -hCG 1次,至少持续6个月^[2-3,8-11]。

葡萄胎清宫术后,患者随访期间应采用避孕措施。避孕方法首选避孕套或口服避孕药,不推荐使用宫内节育器,避免增加子宫穿孔风险及混淆子宫出血原因^[2-3]。口服避孕药可抑制内源性LH/FSH,而减少LH/FSH对低水平 β -hCG测定时的干扰。一般情况下,葡萄胎排空后6个月、血 β -hCG水平已降至正常者可以考虑再次妊娠。如在随访期间不足6个月的情况下发现意外妊娠,孕前随访 β -hCG正常,则不必终止妊娠^[2-3]。对于葡萄胎后的再次妊娠,建议在早孕期进行超声检查和 β -hCG的动态监测,以确认是否为正常妊娠。分娩后也应继续随访 β -hCG,直至恢复正常。

推荐意见:葡萄胎一经诊断,应及时完善术前准备,在超声监视下行清宫术。组织学诊断是葡萄胎诊断金标准,所有宫腔清除物必须送组织病理学检查。术后规范随访和监测 β -hCG,及时发现恶变。随访期间应采用可靠方法避孕,避孕方法首选避孕套或口服避孕药。

4 葡萄胎的其他治疗方式

4.1 二次清宫 彻底清除宫腔内葡萄胎组织是其治疗的主要方式。一般建议由有经验的医生在超声监视下一次

清除干净。如子宫>12孕周,估计有出血风险,或第1次清宫术后有残留,可行二次清宫术。一项前瞻性II期临床试验显示,40%的二次清宫术患者可以避免化疗,且手术并发症低^[13]。因此,对于清宫后血清 β -hCG下降不明显、甚至升高、有持续性阴道流血患者,如超声提示宫腔残留者,可行二次清宫术。二次清宫术前应行影像学评估,如胸部CT和盆腔增强磁共振成像,除外侵袭性葡萄胎。

4.2 子宫切除 一项荟萃分析显示,对于40岁以上、无生育要求的葡萄胎患者,可以直接行子宫切除术来替代吸宫术^[14]。有报道子宫切除术可能有助于减少具有高危因素的葡萄胎患者进展为GTN的风险。因此,对于具有高危因素、无法定期随访的高龄患者可以考虑预防性子宫切除^[14]。然而,单纯进行子宫切除只能减少葡萄胎侵入子宫肌层的局部风险,无法防止子宫外转移的发生。因此,术后仍需定期随访并监测血清 β -hCG水平。

4.3 预防性化疗 不推荐常规进行预防性化疗。前瞻性随机对照研究显示,对于具有恶变高风险因素的葡萄胎患者,预防性化疗可将妊娠滋养细胞肿瘤的发生率从50%降低至10%~15%。因此,预防性化疗仅适用于随访困难或存在高风险因素的CHM患者。葡萄胎恶变高危因素^[3,10-11]有:(1)年龄>40岁。(2) β -hCG>50万U/L。(3)子宫明显大于相应孕周。(4)卵巢黄素化囊肿直径>6cm。(5)有重复性葡萄胎病史。年龄>40岁者发生局部侵犯和(或)远处转移的危险性达37%,>50岁者高达56%^[15]。化疗方案选择建议采用甲氨蝶呤或放线菌素-D单一药物, β -hCG正常后停止化疗,不需要巩固化疗^[16-17]。实施预防性化疗时机尽可能选择在葡萄胎清宫前2~3d或清宫后尽快开始。预防性化疗不能完全防止葡萄胎恶变,所以化疗后仍需定期随访。PHM不建议预防性化疗。

推荐意见:严格掌握葡萄胎二次清宫、子宫切除和预防性化疗指征。如葡萄胎患者子宫大于12孕周,有出血风险,或第1次清宫术后超声提示有残留者可行二次清宫术。子宫切除只能减少局部浸润危险,不能预防子宫外转移的发生,因此并不作为常规推荐。预防性化疗目前不常规推荐。对于随访困难及有恶变高危因素患者可考虑采用甲氨蝶呤或放线菌素-D单药化疗,血 β -hCG水平正常后不需要巩固化疗。

5 特殊类型葡萄胎的处理

5.1 双胎之一葡萄胎 CHM与正常胎儿共存(complete hydatidiform mole with co-existing fetus, CHMCF)是一种罕见情况,发生率为1/100 000~1/22 000次妊娠^[18-20]。近年来随着诱导排卵及辅助生殖技术应用的增加发生率逐渐升高。诊断CHMCF依赖于细胞遗传学分析。如单胎PHM与CHMCF无法鉴别时,侵入性产前诊断检查胎儿染色体核型是有效鉴别手段。此外,如发现胎盘异常(如怀疑胎盘间质发育不良或异常),也应考虑行侵入性产前诊断排

除CHMCF的可能^[2,18-20]。

决定CHMCF是否继续妊娠必须充分考虑到孕妇的意愿、医疗条件以及胎儿存活的可能性,妊娠过程中需严密监测血清 β -hCG水平、葡萄胎体积变化,以及孕妇症状,强调多学科讨论和遵循个体化处理的原则^[2,18-20]。如孕妇有强烈的生育意愿,充分告知围产期产科并发症发生风险、早期流产(40%)和早产(36%)的风险均增加。文献报道CHMCF进展为GTN的风险也较高,从15%~20%增加到27%~46%^[18-20]。妊娠期间应加强产科并发症的监测。终止妊娠时,建议分别取材正常胎儿胎盘和葡萄胎组织送病理和核型检查,终止妊娠后还应密切随访血 β -hCG水平。

5.2 家族性复发性葡萄胎 家族性复发性葡萄胎(familial recurrent mole, FRM)是指一个家族中有2个或2个以上成员反复发生2次或2次以上葡萄胎,这种家族中受影响的妇女往往极少甚至没有正常的妊娠^[21-22]。

5.2.1 临床特点 FRM患者再次发生葡萄胎的概率比一般葡萄胎患者高。一般葡萄胎患者再次发生葡萄胎的概率约为0.7%~1.8%,而FRM患者可以发生3次以上的葡萄胎,并且常继发持续性滋养细胞疾病(persistent trophoblastic disease, PTD),FRM患者的复发率及恶变率均高于没有家族史的葡萄胎患者^[21-22]。当一个葡萄胎患者的近亲也有葡萄胎病史,应该考虑到FRM可能,需要详细询问家族葡萄胎史、绘制家系图,尽可能病理及核型分析再次确认。若是CHM发生 ≥ 2 次,没有过正常妊娠,并且核型分析是双亲来源的二倍体,则提示为FRM。对FRM患者,强烈建议全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)或第二代测序(next-generation sequencing, NGS)和遗传咨询。

5.2.2 发病机制 FRM是一种单基因常染色体隐性遗传病。几项关于FRM的研究表明,所有的葡萄胎组织均为双亲来源的完全性葡萄胎(biparental complete hydatidiform mole, BiCHM)。已经证实65%的FRM的发生与母亲染色体19q13.3-13.4片段上NLRP7基因突变有关^[21-24]。NLRP7基因编码的蛋白属于NOD样受体(NLR)蛋白家族,对于调控炎症反应和细胞凋亡非常重要。当NLRP7发生双等位基因突变时,可能导致母体印记基因表达的异常,进而引起早期胚胎发育的缺陷,导致BiCHM的形成。

尽管NLRP7基因的突变是FRM的主要原因,但FRM在遗传上具有异质性,除了NLRP7外,KHDC3L、PADI6、NLRP5、MEI1、TOP6BL和REC114等基因也与FRM有关,其中NLRP7和KHDC3L突变分别占已知FRM病例的75%~80%和5%~10%^[25-26]。上述基因的双等位基因突变也主要与女性不孕和早期胚胎发育阻滞有关。

5.2.3 FRM再生育问题 对于FRM患者,均应行全外显子测序(WES)或二代测序(NGS)基因检测、遗传咨询和生育指导。如系NLRP7和KHDC3L突变的FRM患者,推荐受孕方式为接受供卵体外受精^[27]。有研究显示,携带NLRP7纯

合变异的BiCHM患者自然妊娠的概率很小,建议供卵体外受精助孕。但是一项总结了131例NLRP7双等位基因变异患者,发现48个不同的突变,其中有17个是错义突变和31个导致蛋白质提前截断的突变(无义突变、剪切突变、小片段/大片段插入或缺失突变,以及复杂的染色体重排)。在612例妊娠中,共记录了6例活产,活产率约为1%,其具体机制不明^[27]。鉴于此,FRM患者如有再生育要求,建议进行包括遗传与生殖在内的多学科讨论^[28-29]。

推荐意见: 双胎之一葡萄胎(CHMCF)建议根据孕周、血 β -hCG水平、产科并发症、患者和家属生育意愿,由妇科、产科、遗传与生殖多学科讨论,评估继续妊娠产科并发症和进展为GTN的风险,做出个体化处理决策。对于家族性复发性葡萄胎(FRM)患者,建议WES或NGS基因检测和遗传咨询。

6 结语

葡萄胎是良性滋养细胞疾病,可分为CHM和PHM两大类。葡萄胎可依据临床表现、体征、超声、血清 β -hCG水平进行临床诊断,病理仍是葡萄胎诊断金标准。典型葡萄胎临床表现有停经后阴道流血、子宫异常增大、妊娠剧吐、子痫前期和甲状腺功能亢进。由于多数葡萄胎在妊娠早期即被终止,症状、体征和超声特征越来越不典型,因此临床上需与其他妊娠相关疾病鉴别,强调任何宫腔清除物常规送病理检查。对于不典型葡萄胎患者,需行p57^{KIP2}免疫组化和(或)STR精准诊断。葡萄胎一经诊断,应及时在超声监视下行清宫术。严格掌握二次清宫、子宫切除和预防性化疗指征。术后规范随访和监测 β -hCG,及时发现恶变。对于特殊类型葡萄胎,如双胎之一葡萄胎的临床决策,需要多学科讨论来制定个体化处理原则;家族性复发性葡萄胎患者,建议WES或NGS基因检测和遗传咨询。

利益冲突: 专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔专家: 鹿欣(复旦大学附属妇产科医院); 向阳(中国医学科学院北京协和医院); 蒋芳(中国医学科学院北京协和医院); 乐晓妮(复旦大学附属妇产科医院); 陶祥(复旦大学附属妇产科医院); 钱建华(浙江大学医学院附属第一医院)

参与共识制定和讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 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院); 关崇丽(甘肃省妇幼保健院); 计鸣良(中国医学科学院北京协和医院); 姜洁(山东大学齐鲁医院); 蒋芳(中国医学科学院北京协和医院); 焦瀚舟[大连市妇女儿童医疗中心(集团)]; 乐晓妮(复旦大学附属妇产科医院); 李晓(浙江大学医学院附属妇产科医院); 李秀琴(中国医科大学附属盛京医院); 李源(中国医学科学院北京协和医院); 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); 马晓欣(中国医科大学附属盛京医院); 苗劲蔚(北京妇产医院); 庞义存(河北医科大学第三医院);

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院);陶祥(复旦大学附属妇产科医院);万希润(中国医学科学院北京协和医院);王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/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院);杨隽钧(中国医学科学院北京协和医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/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院)

参考文献

- [1] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours (5th edition) female genital tumours. 2020.[EB/OL][2021-04020].
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 妊娠滋养细胞疾病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 520-532.
- [3] 向阳. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [4] Bifulco C, Johnson C, Hao L, et al. Genotypic analysis of hydatidiform mole: an accurate and practical method of diagnosis[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(3): 445-451.
- [5] Hui P, Buza N, Murphy KM, et al. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis[J]. Annu Rev Pathol, 2017, 12: 449-485.
- [6] Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 16(2): 188-191.
- [7] Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(12): 1485-1502.
- [8] Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-art workup and initial management of newly diagnosed molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(11): 1396-1401.
- [9] Ngan HYS, 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.
- [10] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组, 中国医师协会微创医学专业委员会. 低危妊娠滋养细胞肿瘤诊治中国专家共识(2024年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(9): 918-923.
- [11] 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.
- [12] Coyle C, Short D, Jackson L, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients[J]. Gynecol Oncol, 2018, 148: 254-257.
- [13] 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.
- [14] Zhao P, Lu Y, Huang W, et al. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 13.
- [15] Lurain JR. Hydatidiform mole: recognition and management[J]. Contemporary OB/GYN, 2019, 64(3): 3.
- [16] Yamamoto E, Trinh TD, Sekiya Y, et al. The management of hydatidiform mole using prophylactic chemotherapy and hysterectomy for high-risk patients decreased the incidence of gestational trophoblastic neoplasia in Vietnam: a retrospective observational study[J]. Nagoya J Med Sci, 2020, 82(2): 183-191.
- [17] Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 9: CD007289.
- [18] Lin LH, Maestú 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]. Gynecol Oncol, 2017, 145(1): 88-95.
- [19] Zilberman Sharon N, Maymon R, Melcer Y, et al. Obstetric outcomes of twin pregnancies presenting with a complete hydatidiform mole and coexistent normal fetus: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2020, 127: 1450-1457.
- [20] Hajri T, Massoud M, Vergne M, et al. Multiple pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting normal fetus in a retrospective cohort of 141 patients[J]. Am J Obstet Gynecol, 2024, 230(3): 362.e1-362.e8.
- [21] 计鸣良, 赵峻, 向阳. 葡萄胎诊治的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(2): 126-130.
- [22] Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 74: 29-41.
- [23] Slim R, Fisher R, Milharet F, et al. "Biallelic NLRP7 variants in patients with recurrent hydatidiform mole: A review and expert consensus"[J]. Human Mutation, 2022, 43(12): 1732-1744.
- [24] Tao C, Zhu T, Tang S, et al. Novo pathogenic variations of NLRP7 increasing the risk of gestational trophoblastic neoplasia[J]. Clinical Genet, 2023, 103(4): 498-500.
- [25] Nguyen NMP, Ge ZJ, Reddy R, et al. Causative Mutations and Mechanism of Androgenetic Hydatidiform Moles [J]. Am J Hum Genet, 2018, 103(5): 740-751.
- [26] Rezaei M, Suresh B, Bereke E, et al. Novel pathogenic variants in NLRP7, NLRP5, and PADI6 in patients with recurrent hydatidiform moles and reproductive failure[J]. Clin Genet, 2021, 99(6): 823-828.
- [27] Akoury E, Gupta N, Bagga R, et al. Live births in women with recurrent hydatidiform mole and two NLRP7 mutations[J]. Reprod Biomed Online, 2015, 31(1): 120-124.
- [28] 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.
- [29] 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.

(2024-09-15 收稿)