

宫腔镜在妊娠滋养细胞肿瘤鉴别诊断和治疗中的应用价值

朱婷婷 汪清* 乐晓妮 孙莉 李勤 鹿欣

(复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200090)

【摘要】 目的 探讨宫腔镜在妊娠滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasia, GTN) 诊治中的临床价值。 **方法** 回顾性分析 2010 年 1 月 ~ 2016 年 12 月 40 例拟诊 GTN 及 11 例确诊 GTN 患者的临床资料。通过宫腔镜检查、病灶切除或组织活检、病理明确诊断, 进行鉴别诊断和治疗评估。 **结果** 在 40 例拟诊 GTN 中, 病理证实 9 例 GTN, 22 例妊娠物残留, 3 例宫角妊娠, 4 例葡萄胎残留, 2 例胎盘部位结节 (placental site nodule, PSN)。11 例确诊 GTN 中, 经宫腔镜评估及病灶切除均通过手术及化疗获得完全缓解 (血 hCG 水平至少持续 4 周正常)。20 例 GTN 中, 1 例失访, 19 例随访 1 ~ 7 年, 中位时间 3 年, 无复发。 **结论** 在拟诊 GTN 且前期妊娠不明的情况下, 宫腔镜检查可有效鉴别 GTN 和妊娠相关疾病。对于明确 GTN 诊断者, 适当的宫腔镜干预可切除病灶、减少化疗负荷, 并为中间型 GTN 保留生育功能提供可能。

【关键词】 妊娠滋养细胞肿瘤; 宫腔镜手术

文献标识: A 文章编号: 1009 - 6604 (2018) 11 - 0978 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.11.005

Clinical Analysis of Hysteroscopy in Differential Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia Zhu Tingting, Wang Qing, Yue Xiaoni, et al. Department of Gynecology Oncology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China

Corresponding author: Wang Qing, E-mail: wqexcel@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of hysteroscopy on the diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Methods** From January 2010 to December 2016, a total of 51 patients with a suspected diagnosis (40 cases) or a confirmed diagnosis (11 cases) of GTN were admitted to our hospital. All the patients had undergone hysteroscopy exploration, lesion resection or biopsy, and pathological examination for differential diagnosis and management evaluation. **Results** Of the 40 cases with suspected GTN, final histology confirmation showed 9 cases of GTN, 22 cases of intrauterine residual pregnancy tissue, 3 cases of cornual pregnancy, 4 cases of hydatidiform mole, and 2 cases of placental site nodule (PSN). The 11 confirmed GTN cases were examined and further treated by hysteroscopy, so as to effectively salvage some patients with isolated foci, and then a complete remission (hCG level returned to normal for at least 4 weeks) was achieved through surgery and chemotherapy. Except for 1 case of lost to follow-up, the remaining 19 cases of GTN were followed up for 1 - 7 years (median, 3 years). No evidence of recurrent disease was noted. **Conclusions** To diagnose the suspected GTN patients, hysteroscopy with biopsy or resection can make a definitive diagnosis. For confirmed GTN cases, appropriate hysteroscopy can resect the lesion, relieve the side effects of chemotherapy, and make it possible to preserve fertility for the younger patient with intermediate trophoblastic diseases.

【Key Words】 Gestational trophoblastic neoplasms; Hysteroscopy

妊娠滋养细胞疾病 (gestational trophoblastic disease, GTD) 是一组来源于胎盘滋养细胞的疾病, 其中绒毛膜癌 (绒癌)、胎盘部位滋养细胞肿瘤

(placental site trophoblastic tumor, PSTT) 及上皮样滋养细胞肿瘤 (epithelioid trophoblastic tumor, ETT) 归类为妊娠滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic

* 通讯作者, E-mail: wqexcel@163.com

neoplasia, GTN)^[1]。GTN 对化疗敏感,低危 GTN 治愈率可达 100%,高危 GTN 治愈率为 85%~90%,但需要与妊娠相关疾病鉴别^[2]。尤其是非葡萄胎后的 GTN,如影像学检查无转移征象,血人绒毛膜促性腺激素(hCG)低水平状态(<1000 IU/L),无法明确诊断,需要与其他妊娠相关疾病相鉴别。对化疗反复耐药或不耐受化疗副作用,子宫病灶局限患者,宫腔镜可适当干预,对宫腔进行直观检查、定位活检、切除可疑病灶。本研究回顾性分析 2010 年 1 月~2016 年 12 月 51 例足月产后或流产清宫后阴道不规则出血、存在宫腔占位且不能除外 GTN,以及 GTN 化疗后 hCG 下降不明显或化疗副反应不耐受,宫腔占位持续存在而行宫腔镜检查者的临床资料,探讨宫腔镜在 GTN 鉴别诊断和治疗中的应用价值。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 51 例,包括拟诊 GTN 40 例,已诊断 GTN 11 例。

产后或流产清宫后阴道不规则出血、存在宫腔占位或血 hCG 持续异常,GTN 诊断暂不能明确的拟诊 GTN 40 例;38 例前次妊娠为非葡萄胎(24 例为自然流产或人工流产,9 例为足月产,5 例性质不详),2 例为葡萄胎。年龄 23~52 岁,中位年龄 32 岁。孕次 3.37 ± 1.52 ,产次 1.03 ± 0.67 。距离前次妊娠时间 0.5~20 个月。主诉异常阴道流血 19 例(47.5%),仅有 hCG 升高 13 例(32.5%),仅有超声提示宫腔占位 8 例(20%)。宫腔镜术前超声提示 40 例均有宫腔占位,大小 0.9~8.0 cm(中位数 2.5 cm),29 例为中低回声,5 例中等回声,4 例中高回声,低回声及弱回声各 1 例,位于宫腔、宫角、侧壁或肌壁间,其中 11 例血供丰富,16 例与肌层分界不清。血 hCG 正常 9 例,升高 31 例(5.78~49 867 IU/L,中位数 200.11 IU/L,正常参考值 0~5 IU/L)。

已诊断 GTN 11 例,诊断标准^[2]:排除妊娠残留或再次妊娠,血 hCG 测 4 次呈平台状态($\pm 10\%$),并持续 3 周或更长时间;血 hCG 测 3 次升高($> 10\%$),持续 2 周或更长时间;或 hCG 持续异常 6 个月未降至正常或有病理诊断为 GTN;或影像学检查(超声、MR、CT)提示有转移病灶。年龄 22~36 岁,中位年龄 28 岁。均结合病史及血 hCG 水平临床诊断 GTN,其中 3 例外院就诊行清宫术,病理类型明确

(1 例 PSTT,2 例绒癌),2 例宫腔镜术前清宫取材局限,病理类型不明确,6 例无组织病理学证据。11 例 GTN 宫腔镜术前已接受 2~6 个疗程化疗,方案为单药甲氨蝶呤(MTX)/更生霉素(KSM)或联合方案依托泊苷+放线菌素 D+甲氨蝶呤+长春新碱+环磷酰胺(EMA-CO)。确诊至宫腔镜手术时间 1~3 个月。宫腔镜术前血 hCG 正常 3 例,升高 8 例(10.93~964.94 IU/L,中位数 68.36 IU/L)。宫腔镜手术指征:4 例为化疗过程出现Ⅲ级以上毒副反应,如骨髓抑制Ⅲ、Ⅳ度,胃肠道反应,不能耐受继续化疗;3 例多次化疗后 hCG 下降缓慢或达平台期(2 次化疗后血 hCG 下降<10%),同时 B 超和(或)盆腔 MR 评估宫腔有孤立病灶;4 例评估宫腔病变情况,取得病理证据,评估可否保留生育功能。

病例纳入标准:①产后或流产后血 hCG 下降后复升,持续异常(> 5 IU/L),或血 hCG 正常,但影像学提示宫腔占位;②病理或临床诊断为 GTN,宫腔有局限病灶;③无宫腔镜手术禁忌。

排除标准:一般情况差,不能耐受手术;合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法

均通过宫腔镜检查、病灶切除或活检、病理进行鉴别诊断和治疗评估。静脉麻醉,膀胱截石位,先行宫腔镜检查,以生理盐水为膨宫介质,流速 350 ml/min,压力维持在 9.31 kPa 以内。探查宫腔形态、色泽、内膜厚度、有无异常病灶、双侧输卵管开口、宫角形态、颈管及黏膜情况等,对异常病灶仔细观察大小、形态、颜色、质地及周围血供情况,并行定位活检、诊刮、电切术,组织送病理学检查,再次检查宫腔及颈管,避免漏诊。

2 结果

2.1 宫腔镜手术情况

40 例拟诊 GTN 中,经宫腔镜手术病理证实 GTN 9 例,其中 2 例侵蚀性葡萄胎,4 例绒癌,1 例 ETT,2 例 PSTT;非 GTN 31 例,包括妊娠物残留 22 例,宫角妊娠 3 例,葡萄胎 4 例,胎盘部位结节 2 例。11 例确诊 GTN 中,除 3 例宫腔镜术前已明确病理类型(1 例 PSTT 和 2 例绒癌)外,宫腔镜病理证实 6 例绒癌,1 例 PSTT,1 例 ETT。

51 例宫腔镜手术顺利,手术时间 10~75 min, (33.4 ± 19.0) min。术中出血量 10~500 ml,除 1 例因病灶旁有丰富血管团出血达 500 ml,余均 ≤ 100 ml。无宫腔镜并发症发生。22 例妊娠物残留的宫

腔镜表现为宫腔内、宫底、近宫角或侧壁见黄色、淡黄色、暗红色、淡红色疏松赘生物,絮状或肉样组织,可与周围组织粘连,分界不清,多数无丰富血供。12 例绒毛癌表现为宫腔或中下段紫蓝色菜花样或实质性占位,质脆,常伴有出血坏死,血供较丰富。2 例 ETT 表现为内膜厚呈息肉样生长,病灶与肌层无界限,色泽浅黄,质脆。4 例 PSTT 为宫腔后壁或宫腔底部见广泛分布紫蓝色血管团块及色黄质脆组织或息肉样赘生物,宫腔可见膜状及纤维状粘连带,部分病灶血供丰富。

2.2 治疗及预后

40 例拟诊 GTN 中,31 例明确诊断排除 GTN,宫腔残留物或组织物均清除,宫腔镜术后第 1 天血 hCG 下降 20% ~ 94%,并在 4 ~ 8 周内降至正常。9 例取得 GTN 病理证据,明确病理类型,术后第 1 天血 hCG 下降 19% ~ 84%,除 1 例 ETT 拒绝继续治疗出院失访外,其余 8 例根据 FIGO/WHO 评分,接受单药 MTX/KSM 或联合化疗 EMA-CO/EMA-EP(依托泊苷 + 放线菌素 D + 甲氨蝶呤 + 顺铂)4 ~ 12 个疗程,并得到完全缓解(血 hCG 水平至少持续 4 周正常)^[3],随访 2 ~ 7 年,中位时间 3.5 年,无复发(完全缓解后血 hCG 正常范围,且完全缓解 3 个月未见新转移病灶)。

11 例确诊 GTN 中,经宫腔镜检查及局部病灶切除后,8 例绒毛癌术后继续化疗 2 ~ 8 个疗程均得到完全缓解,3 例中间型 GTN(PSTT 或 ETT),经宫腔镜诊断及评估后,因病灶弥漫均行全子宫切除术,2 例有高危因素者(潜伏期 > 48 个月,深肌层浸润,淋巴脉管转移或子宫外转移),术后联合 EMA-EP 或 EMA-CO 化疗 2 ~ 6 个疗程后完全缓解。11 例随访 1 ~ 7 年,中位时间 2 年,无复发。

3 讨论

GTN 是目前国际上认可的唯一可以没有组织病理学证据即可进行临床诊断和治疗的妇科恶性肿瘤。葡萄胎后 GTN 通过临床病史、血 hCG 水平及影像学检查常能确诊,但是非葡萄胎后 GTN 临床处理相对棘手,容易误诊及过度治疗,往往需要与妊娠相关疾病鉴别^[4],常与不全流产、妊娠物残留、中间型滋养细胞肿瘤等相混淆。因为这些患者往往前期妊娠史不明确,缺乏病理组织学证据,无远处转移证据,宫腔占位影像学特征不典型,或者足月产、流产后出现不明原因的低 hCG 水平状态。超声是无创检查,对 GTN 诊断有一定价值,但对于宫腔内 < 5

mm 的占位或内膜广泛病变缺少特异性和准确性,漏诊率高^[5]。诊刮无法精准采集病变组织标本,如子宫内小的占位病灶或宫角内膜病变,活检无法准确定位,易导致滋养细胞肿瘤扩散,容易漏诊。Epstein 等^[6]报道 58% 的息肉、50% 的子宫内膜增殖症、60% 的子宫内膜不典型增生、11% 的子宫内膜癌均可因单纯诊刮而漏诊。因此,对于临床表现不典型,血 hCG 低水平状态的妊娠相关疾病,B 超和诊刮并不能准确判断病变,也不能有效治疗诊断 GTN。为了避免误诊误治或过度治疗,适当的宫腔镜干预有助于 GTN 的鉴别诊断和治疗。

宫腔镜不仅可以直视下观察宫腔形态,明确占位性病变的解剖部位、大小及形态,而且可在宫腔镜辅助定位下清除占位性病变并行组织病理学检查以明确诊断,还可以观察到手术结束时是否仍有占位性病变存在,以便指导进一步处理^[7]。尤其是残留组织位于宫角或子宫过度屈曲及合并子宫畸形时,可有效避免术后残留、宫腔粘连、出血等并发症^[8]。本研究中 40 例拟诊 GTN 中,22 例妊娠物残留均通过宫腔镜手术明确诊断并完整清除病灶,无并发症发生,其中 8 例有 1 ~ 2 次清宫史。通过宫腔镜检查、病灶活检或切除结合术后病理证实为 GTN 9 例,其中 2 例侵蚀性葡萄胎,4 例绒毛癌,1 例 ETT,2 例 PSTT,后续通过化疗及手术,均完全缓解。李娟清等^[9]报道,宫腔镜与超声检查、病理检查、手术对照符合率分别为 75%、79% 和 90%,对 GTN 的诊断和治疗有一定意义。可见,宫腔镜技术的应用可协助诊断,减少误诊和漏诊,避免过度治疗。

因为 GTN 中血 hCG 的高水平表达及对化疗的高度敏感性,化疗成为 GTN 的主要治疗手段,并可以取得根治性效果,但同时化疗耐药也成为治疗失败的主要原因^[10]。因此,宫腔镜在 GTN 综合治疗、保留子宫、去除宫腔复发或耐药病灶及降低化疗副反应,减少化疗疗程中的应用越来越受到重视。本研究中 4 例已经诊断为 GTN 并进行化疗,不能耐受化疗副反应,且宫腔有局限病灶,行宫腔镜手术替代一个疗程化疗,为缓解化疗副反应提供了缓冲时间。3 例多个化疗疗程后 hCG 下降缓慢或不明显,同时宫腔有孤立耐药病灶,通过宫腔镜切除耐药病灶,增加化疗的有效性,术后继续化疗 2 ~ 8 个疗程均得到缓解,血 hCG 降至正常。

由于中间型滋养细胞肿瘤(包括 PSTT 和 ETT)和绒毛癌、侵蚀性葡萄胎不同,临床表现各异,缺乏特异性,血 hCG 低水平且对化疗敏感性差,手术是主

要治疗方法^[2],术前需有病理诊断依据。对于病灶局限于宫腔,有强烈生育要求者,可通过宫腔镜明确诊断,评估病灶及内膜情况,并行定位活检及占位切除,为 PSTT 及 ETT 患者保留生育功能提供可能^[11,12]。本研究 51 例中 6 例中间型滋养细胞肿瘤,病变局限于子宫,宫腔镜评估后 5 例行全子宫切除联合化疗,随访中未见复发,1 例 ETT 镜下评估宫腔病变弥漫,不宜保守治疗,建议全子宫切除,但患者拒绝手术,失访。由于中间型滋养细胞肿瘤罕见,且例数少,本研究中无保留生育功能成功者。

虽然宫腔镜的适应证在 GTN 中日益拓宽,但仍有一定的争议。例如宫腔镜视野局限,不易发现子宫外、肌壁间病灶和宫腔内较小病灶;血供丰富的病灶或浸润肌层较深的病灶,宫腔镜检查可能导致大出血、子宫穿孔^[13];宫腔镜操作是否会造成 GTN 转移尚无定论。这些情况均限制了宫腔镜在 GTN 中的应用。目前尚无证据证明宫腔镜检查可引起 GTN 扩散、种植和转移^[14]。因此,在宫腔镜手术中应注意:控制膨宫液流速 350 ml/min,压力维持在 9.31 kPa 以内;动作轻柔,有序探查宫腔,对于血供丰富病灶或宫腔弥漫病变可避开血管仅行组织活检;尽量在血 hCG 低水平或尽可能正常的情况下行宫腔镜检查;若影像学提示病灶血供丰富或血 hCG 高水平状态,可行药物治疗后再行宫腔镜评估,也可作为候选方案;宫腔镜仅作为 GTN 的辅助诊疗手段之一,为年轻的中间型滋养细胞肿瘤患者保留生育功能提供可能,并不是主要的治疗手段。

总之,宫腔镜技术在 GTN 的鉴别诊断和治疗中有独特的价值,充分的术前评估、选择合适的手术时机、严格把握手术指征在宫腔镜应用中更为重要。宫腔镜在 GTN 诊治中的有效性和安全性,仍需大样本的资料总结及循证医学证据。

参考文献

- 1 Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International

- Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(3):109–116.
- 2 Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(10):S123–S126.
- 3 周莹,冯凤芝,向阳,等.耐药和复发性妊娠滋养细胞肿瘤的临床病例分析. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(11):804–807.
- 4 Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(1):3–5.
- 5 Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, et al. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 186(4):669–674.
- 6 Epstein E, Ramtrem A, Skoog L, et al. Dilatation and curettage fails to detect most foetal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol*, 2001, 80(12):1131–1136.
- 7 冯凤芝,向阳,贺豪杰,等.宫腔镜和腹腔镜在妊娠滋养细胞肿瘤鉴别诊断中的价值. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(7):464–467.
- 8 Ben-Ami I, Melcer Y, Smorgick N, et al. A comparison of reproductive outcomes following hysteroscopic management versus dilatation and curettage of retained products of conception. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014, 127(1):86–89.
- 9 李娟清,石一复.宫腔镜和腹腔镜在妊娠滋养细胞疾病诊治中的应用. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(9):661–663.
- 10 Siew-Fei N, Chan KK. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2014, 3:84–90.
- 11 Chiofalo B, Palmara V, Laganà AS, et al. Fertility sparing strategies in patients affected by placental site trophoblastic tumor. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(10):58.
- 12 Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1):208–214.
- 13 黄浩梁,周海燕,姜慧君,等.宫腔镜手术并发症的分析与防治. *中国微创外科杂志*, 2012, 12(3):257–259.
- 14 Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, et al. What does diagnostic hysteroscopy mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003, 15(4):303–308.

(收稿日期:2018–04–12)

(修回日期:2018–08–22)

(责任编辑:王惠群)