

二零零二年全省妇产科学学术会议

论
文
汇
编

湖北省医学会

二〇〇二年九月 襄樊

目 录

专题讲座

滋养细胞疾病的诊治进展	林美华(1)
子宫内膜异位症的药物治疗	顾美皎(11)
激素替代疗法与妇科恶性肿瘤关系进展	马 丁(18)
妊娠期肝内胆汁淤积症	王泽华(22)
妊高征的基础与临床	张元珍(31)
子宫肌瘤的病因研究进展	洛若愚(39)
子宫肌瘤的治疗现状	罗 新(42)
滋养细胞肿瘤诊断治疗进展	张继勤(48)

产科大会发言

1 采用巢式 PCR 技术从孕妇血浆中检测胎儿 DNA	王萍、张元珍等(52)
2 经宫腔冲洗收集滋养细胞行胎儿性别诊断的初步研究	马建鸿、张元珍等(55)
3 用巢式 PCR 对孕妇外周血中的单个有核红细胞进行胎儿性别诊断	王陶然、陈汉平等(57)
4 不明原因自然流产绒毛组织中的 IGF-2 基因转录模式的分析	熊雅丽、孙永玉(59) ✓
5 罗比卡因硬膜外分娩镇痛对产程和分娩方式的影响	任利容、王泽华(62) ✓
6 套式聚合酶链反应法在豚鼠巨细胞病毒宫内感染模型中的应用	熊锦文 陈素华等(65)
7 14 例难治性产后出血介入治疗临床疗效分析	蒋荣珍、陈汉平等(69)
8 结扎子宫动脉上行支防治剖宫产术出血	李家福、胡珈瑞等(73) ✓
9 米非司酮终止早孕后对再次妊娠蜕膜 ER、PR 的影响	刘文惠、高秉兰(76)

妇科大会发言

1 醋酸甲羟孕酮对卵巢癌裸鼠移植瘤的抗血管生成作用	谢守珍(80)
2 丁酸钠诱导宫颈癌细胞凋亡的研究	奚玲、马丁等(82)
3 Bcl-xl 和 Caspase3 在人卵巢癌细胞株凋亡过程中的调节作用	于利利 王泽华(85)

- 4 雌孕激素对卵巢癌细胞株体外生长的影响 张媛、杨元先等(90) ✓
- 5 子宫内膜癌组织中 cyclin E 和 p27 表达的相关性及其与临床预后的关系
..... 罗新 史玉霞等(94)
- 6 PTEN 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义 高庆蕾、马丁等(98)
- 7 48 例子宫内膜癌淋巴结转移规律的探讨 李琳、张继勤等(102)
- 8 超声介入与开腹保守手术治疗卵巢巧克力囊肿的疗效比较.....
..... 洛若愚、刘元姣等(104)
- 9 宫腔镜电切术治疗异常子宫出血 30 例临床分析 步红英、王丽玲(107)
- 10 影响射频消融治疗子宫肌瘤临床效果的因素探讨 曹树军、陈晓燕等(109)
- 11 动脉血管介入治疗异位妊娠临床观察..... 石萍(114)
- 12 浅谈米非司酮治疗异位妊娠..... 姚恒(116)
- 13 Papnet 系统及液相薄层制片方法在诊断宫颈癌早期病变中的应用 ... 朱 涛(118)

产科分会发言

- 1 执行碘盐新标准后武汉地区 1023 例孕妇碘营养状况..... 罗新(122)
- 2 产科实施子宫切除 22 例临床分析 刘华、王继琴等(122)
- 3 剖宫产后再次妊娠的分娩方式 鹿雁(123)
- 4 助产士孕期介入“导乐”陪伴分娩、临床观察..... 肖玲(123)
- 5 剖宫产术指征的探讨(附 481 例临床分析) 余岚(123)
- 6 米索前列醇预防产后出血 240 例分析 王卫兵(124)
- 7 小剂量米索前列醇用于晚期妊娠引产分析..... 郭广林、梅梅等(124)
- 8 羊水过少与胎儿窘迫的关系 鹿雁(125)
- 9 连续硬膜外分娩镇痛对分娩的影响..... 王冀鄂、梅梅等(125)
- 10 四磨汤联合苯巴比妥预防早产儿高胆红素血症的研究..... 朱剑文 邹丽等(125)
- 11 运用流式技术分析孕妇外周血中胎儿有核红细胞的比例与孕周的关系
..... 陈汉平 沈怡等(126)
- 12 剖宫产术后晚期产后出血 4 例分析..... 陈克明(126)
- 13 30 例动用周式剖宫产术式的剖宫产病人术中术后临床观察 李 倩(127)
- 14 妊高征患者血清、脐静脉血瘦素水平变化的相关性研究..... 蒋荣珍、陈汉平(127)
- 15 正常级妊高征时胎盘血红素氧合酶-2 的表达研究 狄 柏(128)
- 16 脐带隐性脱垂的胎心率电子监护—附 17 例图形分析..... 温渝、芮玉兰(128)
- 17 宫腔镜用于诊治晚期产后出血的探讨—附两例晚期产后出血病例..... 周友芬(128)
- 18 预防性治疗再次剖宫产术后出血临床观察..... 余心华(129)

19	15 例晚期产后出血临床分析	李 艳(129)
20	新式剖宫产术 82 例分析	李全军(129)
21	羊水栓塞早期诊断与治疗的探讨	胡青枝(130)
22	自发性子宫破裂误诊为胎盘早剥一例报告	代安莲(130)
23	不同程度 ICP 对婴儿结局的影响	徐 艳(131)
24	ICP 的临床特点及诊断与治疗	周友钊(131)
25	一例妊娠合并贫血、血小板减少剖宫产术前术后的护理	马廷红(131)
26	如何防治产后尿潴留及体会	杜玉萍(131)
27	妊娠高血压综合征的护理	查晓慧(132)
28	胸部联体双胎男婴一例	夏丽清(132)
29	无抽搐了痫并发缺血缺氧性脑病一例	陈春玲(132)
30	胎教的理论与实践	钱敏玉(132)
31	脐带绕颈在分娩中对胎儿新生儿的影响	刘清香(132)
32	浅谈新生儿窒息复苏的临床急救及护理	汤玲(133)
33	新生儿窒息急救的临床体会	尹国清(133)
34	残角子宫足月妊娠破裂误诊一例	吕改梅 邱再珍(133)
35	宫内宫外同时妊娠一例	陈顺慈(133)
36	第二产程剖腹产对母婴的影响	黄从翠(133)
37	安定与山莨菪碱联合在第一产程中的应用	李晓红(134)
38	浅谈分娩中手指扩张宫颈术	喻荣华 杨红艳(134)
39	自发性子宫破裂一例	高新芳(134)
40	米非司酮配伍米索前列醇药物流产的观察	万蓉(134)
41	妊高征并发产后大量腹水 5 例讨论	张庆芳(135)
42	三种中孕引产方法的临床观察	董毅 张艳(135)
43	药物流产与人工流产的临床观察分析	何志顺 夏金玉(136)
44	米索前列醇用于晚期妊娠引产临床观察	田从恩(136)
45	干预性早产 44 例分析	何文容(136)

妇科分会发言

1	碱性成纤维细胞生长因子在宫颈糜烂治疗中的应用	罗新(138)
2	妇科急诊 43 例临床分析	郝福荣(138)
3	射频介入治疗子宫肌瘤和子宫腺肌瘤的临床研究	曹树军 陈双郎(139)
4	p73、Ki-67 和 PTEN 在子宫内膜样腺癌组织中的表达及意义	邓杰、陈道英等(139)

5	一种改良 Boyden Chamber 方法在卵巢癌转移研究中的应用	陈刚、李静等(140)
6	子宫内膜异位症患者腹腔液 IL-12 及 IL-4 与异位内膜种植关系的研究	梁华 洛若愚等(140)
7	米非司酮配伍米索用于晚期妊娠引起的效果观察	熊金玲(141)
8	米非司酮配伍米索前列醇终止中期妊娠 60 例疗效分析	吴乾凤 张莹静(142)
9	米非司酮配伍利凡诺在妊娠 16-27 周引产中的应用	柳学芳(142)
10	放置 IUD 致月经失调 303 例的中药治疗	李文隆 吉凤梅等(142)
11	米非司酮配伍 MTX 治疗早期异位妊娠的临床观察	周桂芝 彭华(143)
12	恶性滋养细胞肿瘤的规范化疗探讨	庄苏陵 张继勤等(143)
13	微波治疗宫颈糜烂 100 例疗效观察	周桂芝(143)
14	宫颈妊娠 2 例诊治体会	朱艳(144)
15	宫腔镜电切术治疗异常子宫出血 30 例临床分析	步红英、王丽玲(144)
16	62 例 CA125 值升高患者的临床分析	李晓云 张继勤等(145)
17	103 例异位妊娠发病因素探讨	任红英(145)
18	宫腔镜腹腔镜联合探查治疗不孕症 31 例分析	陈春华、王兰兰等(145)
19	继发不孕 106 例临床分析	郭华荃(146)
20	阴式子宫切除术与改良式腹部横切口子宫切除术效果分析	邱再玲(146)
21	子宫颈癌规范手术的生存率、并发症分析	张继勤 邢辉等(147)
22	红外光治疗仪治疗慢性宫颈炎 153 例	邓红梅(147)
23	不孕症的临床诊断治疗分析	吴永芳(148)
24	黄体破裂合并重症 ITP 的围手术期处理	易树健、车荣华等(148)
25	异位妊娠 103 例分析	关淑贞(148)
26	异丙酚联合芬太尼麻醉在人工流产术中的应用	陆奕华 金森生等(149)
27	异位妊娠 239 例临床分析	黄昊(149)
28	中西医结合治疗子宫肌瘤 16 例临床观察	黄宇兰(149)
29	腹腔镜治疗妇科疾病 70 例体会	芮玉兰、温渝(150)
30	腹壁小切口筋膜内脱袖式全宫切除的临床应用	胡晓娟(150)
31	氨甲喋呤用于异位妊娠保守治疗的临床观察	彭光桂(150)
32	卵巢复发癌治疗新进展	张爱萍(151)
33	谈青春期月经与心理健康	陈玉环(151)
34	临床宫颈糜烂病因、病理分析及探索性治疗	杨晓芬(151)
35	常规药物流产剂量治疗异位妊娠 19 例临床观察报道	陈玉环(152)
36	葡萄胎与绒毛水肿型流产的鉴别	习红丽(152)

37	米非司酮联合复方丹参治疗原发性痛经临床分析摘要	(152)
38	妇科腹腔内出血自体回输的价值	柳友清 许春英(153)
39	醋酸甲羟孕酮针剂配伍米非司酮治疗更年期功能性子宫出血的探讨	 万丽琴(153)
40	宫颈癌介入治疗的临床总结	茅敏(154)
41	活力碘用于全子宫切除术前阴道准备的临床分析	罗琼 连润珍(154)
42	阴道成熟畸胎瘤 1 例	刘莉萍(154)
43	应用三联药物治疗未破裂异位妊娠	刘元姣、洛若愚等(155)
44	子宫肌瘤剔除术 110 例临床分析	聂华 刘元姣等(156)
45	残角子宫宫腔积血误诊卵巢囊肿 1 例	谢百兴(156)
46	卵巢黄体破裂合并自发性脾破裂 1 例	李望莲(157)
47	宫外孕保守治疗的护理及体会	管秋容(157)
48	电视腹腔镜在子宫内膜异位症的应用	陈迪文(158)
49	老年性外阴、阴道炎诊疗体会摘要	阮建华(158)
50	腹式筋膜内子宫切除术 44 例总结分析	刘学琴(158)
51	六年来剖宫产率及手术指征分析	肖梅(159)
52	三种宫内节育器放置两年的临床效果观察对比	刘桂华(159)
53	药物流产后阴道出血 90 例临床观察	杨念平(159)
54	盐酸利多卡因及硫酸阿托平在人流中应用的探讨	项雪(159)
55	米非司酮配伍米索前列醇中孕引产 280 例报告	杨妍(159)
56	100 例固定式宫内节育器的临床实验报告	高天旭(160)
57	MTX 配伍米非司酮治疗产后胎盘植入、胎盘粘连的疗效观察	 周桂芝 彭华(160)
58	377 例异位妊娠的临床分析	薛淑琴 陈惠祯(160)
59	25 例异位妊娠临床分析	黄光梅(160)
60	中西医结合治疗输卵管阻塞 60 例疗效观察	刘涓(160)
61	异位妊娠 103 例分析	关淑贞(161)
62	妊娠合并淋病 26 例临床分析	李素萍 陈洪流(161)
63	改良腹式子宫全切术 20 例探讨	邹倾阳(161)
64	运用护理程序对子宫全切术后的护理	吴克艳(161)
65	绝经期萎缩性膀胱炎的临床分析及防治	杜琼霞(161)
66	健康教育在妇科手术病人中的实施方法	潘晓红(162)
67	性激素减退性阴道炎治疗体会	田慧(162)

68	妇科射频治疗仪的临床应用·····	冯艳华(162)
69	改良子宫切除术 39 例报告 ·····	孙亚莉(162)
70	米非司酮联合复方丹参治疗原发性痛经临床分析·····	王益(162)
71	原发性输卵管癌一例报告·····	周庆红 陈道英(163)
72	宫颈妊娠误诊一例报告·····	汪冬春 梁梅花(163)
73	盆腔腹膜后脓肿误诊为“卵巢肿瘤”一例·····	杨念华(163)
74	镇痛泵术后止痛致褥疮 4 例分析·····	张爱银(163)
75	腹壁手术切口皮内缝合 100 例临床观察·····	胡蛟贵(163)
76	人工流产术中呼吸性碱中毒一例·····	王菊(164)
77	阴道上药治疗女性淋病 58 例效果观察 ·····	余后芳(164)
78	甲硝唑冲洗前庭大腺囊肿腔 26 例疗效及观察 ·····	李萍(164)
79	绝经后巨大子宫内膜息肉一例·····	李晓芳(164)
80	提高护理人员素质防范护理纠纷·····	兰彬(165)
81	妊娠剧吐并发 Wernicke 脑病 ·····	袁盛丽(165)
82	妊娠阑尾炎处理不当致患者死亡一例报告·····	张腊美(165)
83	表格法分阶段宣教在健康教育中的应用·····	汪继敏(165)
84	临床病例讨论·····	廖蕙莲(166)
85	异位妊娠误诊临床分析·····	王泽琴(166)
86	射频消融微创技术治疗子宫肌瘤的急性与慢性临床实验·····	罗新 宋雯霞等(166)
87	异丙酚配合阿托品用于无痛人流术 85 例分析·····	郭红艳、王冀鄂等(170)
88	筋膜内全子宫切除术·····	万蓉(170)
89	清热祛湿治疗术后发热 32 例 ·····	赵运华(171)
90	微波治疗宫颈糜烂 150 例报告·····	王薇(171)
91	分诊护士对阴道炎患者健康教育的探讨·····	郭德秀(171)
92	阴道延长术在宫颈癌根治术中的应用·····	邢辉 张继勤等(172)
93	妇科腹腔镜手术 30 例临床总结 ·····	刘国芳(172)

滋养细胞疾病的诊治进展

华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科 林美华

妊娠滋养细胞疾病(Gestational trophoblastic disease, GTD)主要是妊娠滋养细胞的异常增生,或超出正常范围侵入子宫肌层、转移至其它脏器引起组织破坏的疾病。1983年WHO科学小组建议将妊娠滋养细胞疾病分为葡萄胎(Hydatidiform mole, HM)、侵蚀性葡萄胎(Invasive hydatidiform mole, IHM)、绒毛膜癌(Choriocarcinoma CC)和胎盘部位滋养细胞肿瘤(Placental trophoblastic tumor, PSTT)。HM是一种疾病,不是一种肿瘤,后三者为肿瘤,统称妊娠滋养细胞肿瘤(Gestational trophoblastic tumor, GTT)。GTT主要继发于HM妊娠。少数也可继发于其它任何类型的妊娠。自1956年Li、Hertz和Spencer首次报到3例GTT转移的患者在应用MTX治疗后达到完全缓解,以后有更多学者证实,大剂量MTX能有效地治疗IHM和CC,随后应用一系列有效化疗药物之后,GTT的治愈率可达80-90%,使其成为人体中能用化疗完全治愈的实体肿瘤之一。近年来,在遗传学、流行病学及诊断与治疗方面,对GTD的研究取得了长足的进展。现将其主要部分内容,介绍如下,供同道参考:

I 葡萄胎

一、遗传学研究

(一)胞遗传学

CHM通常是二倍体核型,其中90%为46,XX,且所有染色体均为父系,是由一个精子23,X与一个空泡卵子受精后,核内DNA自身复制1次而形成。虽然CHM染色体成分均为父系,但胞浆中线粒体DNA却来自母系。

PHM核型绝大部分为三倍体,多由一个正常卵子与两个精子同时受精而成。

研究还表明,父系基因成分对控制滋养细胞增生十分重要,而母系基因成分则对调节胚胎生长与发育至关重要。CHM与PHM均表现为过多的父系染色体,从而促使滋养细胞过度增生而致HM的发生。

(二)分子遗传学

1 基因组指纹(genomic imprinting)涉及到父系或母系来源遗传基因的表达变异。基因组指纹的重要作用在 CHM 和 PHM 的表型中是明显的(人类的第 11、15 号染色体上已发现存在基因组指纹区)。而 DNA 甲基化在维持基因表达的双亲特异性差异中有其重要作用。HM 中父系来源的 DNA 甲基化指纹在血液指纹基因 ZNF127 基因中被很好地保留。

2 CHM 的 C-fms 和 p53 基因表达增加。

3 还有学者研究了父系来源的 IGFZ 和母系来源的 H19 基因的表达状况,以便揭示滋养细胞恶性转化过程。研究表明在绒毛中:IGFZ 双等位基因低表达和 H19 的高度表达可能与活性 H19 转录有关。

二、流行病学研究

(一)HM 妊娠的发生率,不同的国家与地区差异较大:亚洲国家比欧洲或北美高 3-10 倍。在日本 HM 的发生率 1:1000(妊娠)。我国平均发生率为 1:1290,最高为江西(1:728),最低为山西(1:3506)。

(二)HM 的发生与营养状况、社会经济状况有关:美国和意大利的研究表明胡萝卜素及动物脂肪缺乏与 HM 发生率高有关。

(三)CHM 的发生与母亲的年龄成正相关:有研究表明母亲年龄 >35 岁时,HM 的发生率增加 2 倍,>40 岁,则增加 7.5 倍,这可能与卵子老化后对异常受精不易自然淘汰有关。PHM 与母亲年龄无关。

(四)有 HM 妊娠史的妇女再妊娠时 HM 的发生率增加,一次 HM 之后,重复 HM 的风险为 1%。两次 HM 之后,再发生 HM 的风险可达 15-20%。另外多次自然流产的妇女,发生 HM 的机会增加,文献报道两次或两次以上自然流产再次妊娠发生 HM 的可能性将 3 倍于普通人群的发生率。

三、HM 恶变及预防性治疗

(一)HM 恶变率:各国报道不一,美国为 15-25%;菲律宾为 5-6%;我国为 14.5%。CHM 恶变率约 20%,PHM 的恶变率为 1-10%,当存在某些高危因素时恶变率将明显上升。

(二)HM 恶变的高危因素:

1 年龄 >40 岁,恶变率可达 37%,而 >50 岁时,56% 的患者将发展为 IHM。

2 重复性 HM 患者,其恶变机会也将增加 3-4 倍。

3 子宫明显大于停经月份,宫底在脐以上。

4 hCG 值异常高: $>10^6$ IU/L。

侵蚀性葡萄胎

5 合并妊高征或甲亢:前者发生率为 27%,几乎出现在 HCG 水平明显升高、子宫过度增大的患者,后者 7%CHM 有甲亢,几乎仅出现在 HCG 水平很高的患者。

6 清宫后出现滋养细胞肺栓塞史者:CHM 中发生率为 2%。表现为清宫后出现心动过速、呼吸急促、烦躁不安、躁动、低氧血症、呼吸性碱中毒、肺部水泡音等。

7 第二次刮宫还有生长活跃的滋养细胞。

8 刮宫后 HCG 仍不下降。

9 无条件随访者。

(三) 预防性治疗

1 预防性化疗: 对有高危因素的患者进行预防性化疗是十分必要的。Kim 等研究表明 IHM 发生率从 47% 降 14%, BerKowitz 等认为 IHM 发生率从 39.8% 降至 11%。

预防性化疗以单药方案为宜, 可选用

KSM 10ug/kg/d iv gtt × 5 天 或

5-Fu 28mg/kg/d iv gtt × 8 天 或

MTX 1mg/kg/d 1.3.5.7 天 im

CF 1/10 量/d 2.4.6.8 天 im 一般一疗程, 如 HCG 持续 (+), 则需要继续化疗, 直至血 HCG 转为阴性。

预防性化疗时间一般在临床诊断后, 清除 HM 组织前进行, 也可在清除后立即进行。

化疗后仍按 HM 要求随访。

预防性化疗一般不做。有高危因素

四、避孕问题

(一) 避孕时间一年

(二) 措施: 以男用避孕套为优, 一般不用宫内节育器及激素类避孕药。现大量资料表明口

不需生育
无随访条件

服避孕药不增加 HM 恶变之危险。

无随访条件者可口服

II 侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌

一、滋养细胞性肿瘤的早期诊断

GTT 大多继发于 HM 妊娠, 少数也可以继发于流产、足月产等其他任何类型的妊娠, 早期诊断与及时治疗是治疗成功的关键。

(五) HCG 测定仍是诊断与治疗监测的主要参照指标

若 HM 清宫术后血 HCG 出现以下情况可诊断 GTT, 则应按 IHM 处理。

1 平台状超过 3 周

2 连续 2 周升高

3 排空后 4 周: hCG 水平 > 20.000mIU/L

4 排空后 8 周: hCG 未达正常值

(二) 盆腔动脉造影术

50 年代开始应用, 该技术可清楚地了解病灶部位及侵蚀程度, 有利于疾病的早期诊断, 但因创伤性及技术难度使其临床应用受到一定限制, 且子宫有出血时进行造影易造成感染及栓塞。

(三) 超声检查:

80年代超声显像开始用于 GTT 子宫病灶的诊断,但 B 超显像在鉴别其他病变,观察疗效及疾病转归等方面仍受到限制。近年来,阴道超声的介入和彩色多普勒血流显像(CDFI)与脉冲多普勒(PD)的应用与发展对早期确定 GTT 的性质、判定化疗效果及预测病变转归均有十分重要的价值。GTT 具有亲血管性特点,一旦病灶侵蚀子宫肌层,超声检查可发现广泛的肌层内肿瘤血管浸润及低阻性血流频谱,故虽然 HM 清宫术后未到 2 月,而超声检查已出现特征性子宫肌层病变时,即可早期作出恶变的诊断,以便及时治疗。

1 CDFI 检测结果:

正常妊娠妇女之子宫壁血流呈稀疏散在的点状分布。早、中孕时,子宫肌壁血流沿浆膜下和孕囊环状分布,在双侧子宫角处可见血流增多,有 3-4 处细小血流。

GTT 妇女之子宫壁上血流异常丰富,血管集中、粗大,呈红兰相间、五彩缤纷,并有血窦形成,直径 2.4—6.5mm。CDFI 与盆动脉造影的结果符合性好,且无创伤性。

2 PD 检测结果:

正常妊娠妇女为高阻力血流,RI 均 > 0.5

$$RI(\text{阻力指数}) = \frac{\text{收缩期峰值流速} - \text{舒张期峰值流速}}{\text{收缩期峰值流速}}$$

GTT 妇女为低阻力血流,或动、静脉并存,可见包络线毛糙的动—静脉瘘频谱,RI < 0.5, GTT 化疗前、后 RI 变化明显。

将上述诊断指标与血 β -HCG 检测联合应用可减少漏诊及误诊。

(LH) 随着分子生物学的研究,从分子水平来预测 HM 恶变及恶变的早期诊断方面也取得了一些进展。

1 研究表明,IHM 及 CC 组织的端粒酶 RNA 基因表达及端粒酶活性显著高于正常妊娠绒毛及 HM 组织。从而被认为是 HM 恶变早期诊断的重要生物参数。(端粒酶是位于染色体末端的一段富含 G 的重复 DNA 序列,它在维持染色体的稳定、调节细胞衰老和死亡中起重要作用。正常情况下人类体细胞中测不到端粒酶活性。)

2 最近研究:金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)对肿瘤的发生与转移起着重要作用。GTT 有很强的亲血管性, HM 转变为 IHM,进而转变为 CC 的过程中,必须多次溶解血管内皮基底膜, MMP 能降解基底膜的 IV 型胶原,促进恶变及转移的发生。正常情况下 MMP 以酶原的形式与 TIMP 结合, TIMP 活性受到抑制。故 MMP 的过度表达可作为预测 HM 恶变及早期诊断的指标之一。

二、IHM 和 CC 的治疗

(1) 化疗

1 化疗方案的选择

临床医生应根据 GTT 的临床分期与 WHO 预后评分进行综合分析,更准确的评估患者预后及制定相应的化疗方案。

(1) GTT 临床分期

国内分期法

I 期:病变局限于子宫
II 期:病变转移至盆腔或阴道
III 期:病变转移至肺
III a:单个病灶直径<3cm 或片状阴影不超过一侧肺的 1/2
III b:肺部转移灶超过 III a 范围
IV 期:病变转移至脑、肝、肠、肾等处(全身转移)

FIGO 分期法(91 年新加坡)

I 期:病变局限于子宫
I a :无高危因素 *
I b :具一个高危因素
I c :具有二个高危因素
II 期:病变超出子宫,但仍局限于生殖器
II a :无高危因素
II b :具一个高危因素
II c :具二个高危因素
III 期:病变累及肺,伴或不伴生殖系受累
III a :无高危因素
III b :具一个高危因素
III c :具二个高危因素
IV 期:所有其它部位转移
IV a :无高危因素
IV b :具一个高危因素
IV c :具二个高危因素

* 高危因素:1. 治疗前血 hcg≥100,000mIU/ml

2. 病程≥6 月

(2). GTT 的预后评分标准 WHO 评分

GTT 预后评分表

预后因素	评 分			
	0	1	2	4
年龄(岁)	39	>39		
末次妊娠	HM	流产	足月产	
妊娠中止至开始化疗时间(月)	<4	4-6	7-12	>12
hcg(Iu/L)	<103	<104	<105	>105
ABO 血型		O 或 A	B 或 AB	
肿瘤最大直径(cm)	<3	3-5	>5	
转移部位于		脾、肾	胃肠道,	脑
转移瘤数目		1-3	4-8	>8
曾否化疗			单药化疗	多药化疗

总分:0-4 分为低危;5-7 分为中危;≥8 分为高危

≤6 低危 ≥7 高危

取有
104 转移者 4!

2 推荐的化疗方案及其适应症

(1) 无转移(I期)

ActD (KSM) 10ug/kg/d iv gtt 4h×8-10天
5-Fu 28-30mg/kg/d iv gtt 6-8h×8-10天
MTX 1-1.5mg/kg/d im 第1,3,5,7天
CT 1/10量 im 第2,4,6,8天

疗程间隔均为2周

(2) 转移(II-III期)

① ACM 三联序贯

第1,4,7,10,13天 ActD 400mg iv gtt

第2,5,8,11,14天 CTX 400mg iv

第3,6,9,12,15天 MTX 20mg iv

疗程间隔2周

② 5-Fu+KSM 方案一

5-Fu 26-28mg/Kg/d iv gtt×6-8天

KSM 10ug/kg/d iv gtt×6-8天

疗程间隔16-21天,无KSM者改用AT1258

(3) 转移(IV期)、耐药及复发病

① EMA-CO 方案

EMA 第1天 ActD 0.5mg iv
VP16 100mg/m² iv
MTX 100mg/m² iv
MTX 200mg/m² iv gtt

第2天 ActD 0.5mg iv

VP16 100mg/m² iv

CF 15mg PO 或 im Q12h×2天,共4次

自IV MTX 24h后开始

CO

第8天 VCR 1mg/m² iv

CTX 600mg/m² iv gtt

每周重复一次化疗

如对EMA-CO耐药,亦可以DDP及VP16替换EMA-CO中的CTX与VCR从而提高缓解率。

EMA-CO 方案疗效显著而毒性小,已成为治疗高危 GTT 及耐药,复发病人的首选方案。然而此方案需每周用药,其血液毒性常致药量减少或推迟化疗。近年来 G-CSF 的应用可以缩短因化疗造成的骨髓抑制的时间,减少感染,以便按时并按要求剂量完成数程化疗,使大剂量化疗方案更安全有效。有理论认为化疗药物在接近治疗浓度时可杀伤由 G-CSF 刺激进入血循环的未成熟粒细胞,因此,目前多认为在化疗结束至少 24 小时才用 G-CSF。

对, 这药 90
100, 又使骨髓

②EP 方案

VP16 100mtg/m²/d iv×5 天

DDP 20mg/m²/d iv×5 天

疗程间隔 3-4 周

3 防止耐药的发生

目前,对于耐药的研究主要有以下几个方面:耐药的发生机理;耐药逆转剂;预测瘤细胞对化疗药物的敏感性;开发无交叉耐药的新药;应用新的治疗方法。虽经多年努力,但至今仍处于探索阶段,因此,当前我们唯一能做的是做好初治工作,避免或延缓耐药的发生。耐药发生的主要原因一是开始用药不规范;二是疗效评定不严谨;为避免这两种情况,应注意以下几点:

(1) 医护人员应熟悉所用抗癌药物的特点:化疗效果取决于达到瘤组织的药物浓度和作用时间,必须对药物的理化特性、在体内的代谢过程及抗癌作用的原理需熟知。做到用药时能心中有数,减少盲目性。达到高效、低毒的目的,减少耐药的发生。

100mg/250ml/14天

(2) 严格掌握用药剂量和方法:实验证明,瘤细胞耐药的发生有剂量依赖性。实践证明,治疗恶性 GTT,要取得满意效果,化疗剂量必须达到患者的最大耐受量。不同的患者有不同的生理病理状态,并受遗传因素和环境的影响。故用药剂量、给药方案必须“个体化”。因此,不问体重及体质,一律固定一个剂量,显然是不合理的。其结果不是因用量不足诱发耐药,就是因药量过大而发生严重毒性反应,危及患者生命,还可发生经抢救后患者转危为安,医生却因怕再次发生严重化疗反应,而随意减少用量的情况,最终导致耐药。

目前的化疗方案多为经验方,每一方案的间隔时间、给药方法、途径及速度、联合化疗时给药顺序及药物的相互作用都应予以重视。

每一化疗方案的间隔时间,要根据病情需要和药物毒副作用消退的情况而定。给药间隔时间不可随意延长。

给药方法、途径及速度也要深思熟虑,如口服 MTX 易吸收,但大剂量时吸收不完全,应采用 IV 给药。5-Fu 的每次剂量 >500mg 时,宜用静滴,可收到优于 IV 的疗效,且必须均匀滴 8 小时,才能达到较好疗效。因其药物作用不取决于血药浓度的峰值高度,而取决于有效血药浓度维持的时间。

联合化疗时,对给药顺序及药物的相互作用应予以足够重视,近年来研究表明,先用 MTX 4h 后再用 5-Fu,将因前者可激活后者向其核苷的转化而增效,否则将导致拮抗可减效。(3).

GTT 的停化疗和治愈标准:临床症状消失;病灶的体征近完全消失;hCG 测定 1 次/w,至少连续 3 次持续正常水平以后,根据低、中、高危再巩固化疗 1-3 疗程,然后停止化疗,作为治愈随访。观察 5 年没有复发者称根治。我们的治疗着眼于根治。

HCG 是 GTD 特异而敏感的监测指标,但必须做到血或尿的 HCG 值准确无误,以便正确地评定疗效。因而近年来对 HCG 的研究很多,日本新潟大学试用 GnRH-a 以抑制 LH 或 hLS(hCG 样物质)的分泌来消除 LH 或 hLS 与 hCG 的交叉反应。另有学者认为,GTD 患者和正常孕妇的 hCG 至少含有 7 种成份,包括:规则 HCG、缺刻 hCG、酸性 hCG、规则游离 β -hCG、缺刻游离 β -hCG、 β -核心片段和 β -核心片段-蛋白复合物,可能还有其它形式。因其成份复杂,当前采用的放免测定法,是使用不同药盒识别不同种类的 hCG,因而结果各异。同一药盒不同的实验室测定的结果也相差悬殊。有些实验室作测定时不按实验规范要求(每次测定均同时作标准曲线),而是作一条标准曲线使用数月甚至 1 年,并且只作单管试验,因而造成测定结果不准确,甚至出现同一实验室的两次测定结果不同的情况。美国 Kohorn 调查了世界各国数十家医院的 HCG 诊断标准,发现差别很大。因而提出需要制定出国际统一的标准。目前国内的正常值范围为 $<10\text{IU/L}$ - $<120\text{IU/L}$ 。为了便于比较诊断标准及评定疗效,应有统一标准。现在国际上大多数学者建议 $\text{hCG} < 20\text{IU/L}$, $\beta\text{-hCG} < 5\text{IU/L}$ 作为 GTD 患者的正常值。

(4) GTT 诊治失败的高危因素:①荷瘤时间 $> 12\text{m}$ 者;②转移灶数目多于 2 个者;③WHO 评分 > 12 者;④不彻底的治疗(无计划的手术和化疗)。上列因素中 2 个或 3 个者的死亡率分别为 17.7% 或 52.4%,而占 4 种因素者,100% 死亡。

(三) 血管介入技术的应用

1 自 1952 年 Cromler 首先报道应用动脉插管化疗提高宫颈癌和阴道癌的治疗效果之后,40 余年应用此法治疗肝癌、乳癌等多种恶性肿瘤,均取得一定疗效。近 10 余年,国外将此法应用妇科肿瘤的日益增多。国内起步较晚,且大部分用 1 次性动脉灌注的方法,效果欠理想,但血管介入技术创伤小、操作简便、介入部位准确,使一些不能耐受手术的患者得到了治疗机会。

根据动脉插管所到的动脉不同将其分为亚选择性(插至腹主 A)、选择性(插至腹主 A 一级分支)、超选择性(插至腹主 A 二级或更小的分支)等 3 种。

2 动脉栓塞及灌注在 GTT 的治疗中主要用于:

(1) 控制肿瘤破裂所致腹腔内出血

(2) 阻断肿瘤的血运致肿瘤坏死

(3) 向肿瘤供血的营养 A 灌注混有抗癌药物的栓塞剂,使化疗药物在局部保持浓度,并缓慢释放,以提高疗效,并可经 CT 进行疗效分析。

3 动脉灌注化疗不但可提高疗效,而且可降低全身付反应。这是由于:(1)药物被直接送

到肿瘤供血 A,保证了高浓度;(2)避免药物经肝、肾等组织时被破坏、排泄;(3)减少了药物与血浆蛋白的结合而失效的机会。

4 抗癌药物的选择:一次性动脉灌注多采用 MTX、DDP 或 Bleomycin,持续动脉灌注多采用 MTX 或 5-Fu。

转移因素

5 血管介入治疗的副反应及并发症

副反应:发热、疼痛、血肿。

并发症:

(1) 附壁血栓形成。小的血栓常无症状并可自行吸收,大的血栓可引起相应 A 发生栓塞的症状。术后应严密观察,下肢疼痛、肢体变冷、肤色苍白、■ 动脉及足动脉搏动减弱或消失,说明有效大血栓存在,应及时明确栓塞部位及范围,并及时治疗。目前多主张,若血栓形成<7 天者采用尿激酶等保守治疗,往往可取得较好效果,对血栓形成>7 天者或溶栓治疗失败者,应及时施行取栓术。

(2) 神经系统并发症。因栓塞范围过于广泛,致使该区域神经的营养、供血发生障碍。另一方面与抗癌药物毒性作用亦有关系,尤其是具有神经毒性的化疗药物,故这类药物的应用应慎重。

血管介入治疗可达到过去难以达到的诊断和治疗效果,但是介入治疗并不能完全替代手术,其应用是有适应症与禁忌症的。

(四) 免疫治疗的展望

GTT 来源于胎儿成份,含有父源成份,抗原性强,免疫排斥反应协同化疗的细胞毒效应曾被认为该肿瘤对化疗有效的重要原因。

采用父源性抗原成分对 GTT 进行主动或被动免疫治疗还处于实验研究阶段,尚无临床应用的成功报道。但相信随着该疾病免疫方面的研究进展,免疫治疗也将发挥其重要作用。

IV

胎盘部位滋养细胞肿瘤

是一种少见、特殊形态的 GTT,可继发于足月产、流产、流产和 HM,也可合并妊娠。其来源于胎盘种植部位,其生物学行为不同于滋养细胞的生理性浸润,也有异于绒癌。

一、临床表现、(1) 症状

1 闭经、不规则阴道出血或月经过多。

2 常伴发肾综合征

3 少数病例以转移灶为首发症状

4 贫血、恶液质等。

(一) 体征

1 贫血貌

2 水肿

3 蜘蛛痣、脾肿大

4 高雄激素体征

5 妇检:子宫均匀性或不规则性增大,大小从8-16周不等。

二、诊断

(一) 血 hCG 测定:仅 1/3-1/2 病例 hCG 值升高,通常低于 300IU/ml。

(二) 血 hPL 测定

(三) 诊刮:许多 PSTT 常通过刮宫作出诊断,一般刮宫标本已足以 PSTT 组织学诊断。

(四) 组织学特征

1 单一形态的滋养层样细胞群构成。这些细胞含有 hPL,与典型的合体滋养细胞不同。

2 瘤细胞呈分离性浸润,不引起肌纤维破坏,而将肌纤维分离。

3 核分裂相低,1-5/10HPF,无异常核分裂。

4 瘤细胞可侵入血管腔内,但血管壁无破坏。

5 无绒毛存在,无细胞滋养细胞。

三、治疗

(一) 手术:对病变局限者是首选治疗方法,一般行全宫+双附件切除术。对疑有淋巴转移者可加行盆腔淋巴清除术。年青妇女,无卵巢转移者,可保留卵巢。

(二) 化疗:对转移性 PSTT 者,大剂量,多药联合治疗,大剂量化疗并用生长因子,特别是粒细胞克隆刺激因子(G-CSF),可作为 PSTT 患者基本的临床处理。

(三) 诊刮+化疗:用于年青要求保留生育功能,组织学检查提示核分裂相低,影像学检查子宫增大不明显,且有条件随访者。

(四) 放疗:用于转移性 PSTT。