



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

妊娠滋养细胞肿瘤

版本1.2022 – 2021年10月6日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

续

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 1.2022

妊娠滋养细胞肿瘤

[NCCN Guidelines 索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

***Nadeem R. Abu-Rustum, 医学博士Ω/主席**
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

***Catheryn M. Yashar, 医学博士§/副主席**
UC San Diego Moores Cancer Center

Kristin Bradley, 医学博士 §

University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Rebecca Brooks, 医学博士 Ω
UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Susana M. Campos, 医学博士, 公共卫生
硕士, 理学硕士†**

Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Junzo Chino, 医学博士 §
Duke Cancer Institute

Hye Sook Chon, 医学博士 Ω
Moffitt Cancer Center

Christina Chu, 医学博士 Ω
Fox Chase Cancer Center

David Cohn, 医学博士 Ω
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and Solove
Research Institute

Marta Ann Crispens, 医学博士 Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Shari Damast, 医学博士 §
Yale Cancer Center/ Smilow
Cancer Hospital

Elisabeth Diver, 医学博士 Ω
Stanford Cancer Institute

NCCN

**Nicole McMillian, 理学硕士 Angela
Motter, 博士**

**Christine M. Fisher, 医学博士, 公共卫生硕
士 §**

University of Colorado Cancer Center

Peter Frederick, 医学博士 Ω
Roswell Park Comprehensive
Cancer Center

David K. Gaffney, 医学博士, 博士 §
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Robert Giuntoli II, 医学博士 Ω
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Ernest Han, 医学博士, 博士 Ω
City of Hope
National Medical Center

Brooke Howitt, 医学博士 ≠
Stanford Cancer Institute

Warner K. Huh, 医学博士 Ω
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Jayanthi Lea, 医学博士 Ω
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Andrea Mariani, 医学博士 Ω
Mayo Clinic Cancer Center

David Mutch, 医学博士 Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

**Larissa Nekhlyudov, 医学博士, 公共卫生
硕士 †**

Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Mirna Podoll, 医学博士 ≠
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Steven W. Remmenga, 医学博士 Ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

R. Kevin Reynolds, 医学博士 Ω
University of Michigan Rogel Cancer Center

Ritu Salani, 医学博士, 工商管理学硕士 Ω
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Rachel Sisodia, 医学博士 Ω
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Pamela Soliman, 医学博士, 公共卫生硕士 Ω
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Edward Tanner, 医学博士 Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of
Northwestern University

Stefanie Ueda, 医学博士 Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Renata Urban, 医学博士 Ω
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle
Cancer Care Alliance

Stephanie L. Wethington, 医学博士, 理学硕士 Ω
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Emily Wyse ¥
Patient Advocate

Kristine Zanotti, 医学博士 Ω
Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals
Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Ω 妇科肿瘤学

† 内科学

‡ 肿瘤内科学

≠ 病理学

¥ 患者宣教

§ 放射学/放射肿瘤学

*讨论部分编写委员会

续



妊娠滋养细胞肿瘤小组委员会

David Mutch, MD Ω/Lead

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital
and Washington University School of Medicine

Elisabeth Diver, MD Ω

Stanford Cancer Institute

R. Kevin Reynolds, MD Ω

University of Michigan Rogel Cancer Center



NCCN特别鸣谢

美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南（NCCN Guidelines®）妊娠滋养细胞肿瘤中文版专家组

主编：

向 阳
中国医学科学院北京协和医院

谢 幸
浙江大学医学院附属妇产科医院

副主编：

鹿 欣
复旦大学附属妇产科医院

尹如铁
四川大学华西第二医院

编委：

狄 文
上海市仁济医院

关崇丽
甘肃省妇幼保健院

蒋 芳
中国医学科学院北京协和医院

焦澜舟
大连市妇女儿童医疗中心（集团）

李清丽
四川大学华西第二医院

李秀琴
中国医科大学附属盛京医院

吕卫国
浙江大学医学院附属妇产科医院

钱建华
浙江大学医学院附属第一医院

孙力
中国医学科学院肿瘤医院深圳医院

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

杨开选
四川大学华西第二医院

于双妮
中国医学科学院北京协和医院

张福泉
中国医学科学院北京协和医院

学术秘书（兼）：

蒋 芳
中国医学科学院北京协和医院



[NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤专家组成员](#)
[NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤分委会成员](#)
[指南更新概要](#)

葡萄胎（非侵袭性）

[检查、初始治疗、监测、发现和其他评估（HM-1）](#)
[持续性葡萄胎后妊娠滋养细胞肿瘤，治疗（HM-2）](#)

妊娠滋养细胞肿瘤（GTN）

[检查（GTN-1）](#)

[低危 GTN 的初始治疗（GTN-2）](#)

[持续性 GTN 的治疗（GTN-3）](#)

[高危 GTN 的初始治疗（GTN-4）](#)

[中间型滋养细胞肿瘤的初始治疗：胎盘部位滋养细胞肿瘤（PSTT）和
上皮样滋养细胞肿瘤（ETT）（GTN-5）](#)

[病理学原则（GTN-A）](#)

[GTN的全身治疗（GTN-B）](#)

[妇科疾病幸存者指导原则（GTN-C）](#)

[分期（ST-1）](#)

临床试验： NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。
查找 NCCN 成员机构
[nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](https://www.nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx)。

NCCN 对证据和共识的分类： 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
参见[NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类： 所有建议均视为合理。
请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤指南2022 .V1版相较于2021.V2 版的更新内容包括:

葡萄胎（非侵袭性）

HM-1

- 监测；第3项修订：“系统的激素避孕（口服避孕药……）”
- 新增脚注 b：如果hCG升高而无影像学的疾病证据，则考虑黄体生成素（LH）交叉反应、垂体 hCG 或幻影hCG的可能性。咨询实验室/病理医生采用连续稀释法或对比血清和尿液 hCG 以鉴别幻影 hCG
- 脚注 g 修订：口服避孕药片优于宫内节育器（IUD），口服避孕药可以抑制内源性黄体生成素（LH）/促卵泡激素（FSH），从而减少LH/FSH对低水平 hCG 测定时的干扰。（也适用于 GTN-2）

HM-2

- 临床表现
 - 路径上排；措辞修订：“以下一项或多项表明持续性葡萄胎后滋养细胞肿瘤：...”
 - ◇删除内容：葡萄胎清宫术后 hCG 持续增高 6 个月
 - 路径下排；措辞修订：“组织病理学诊断为绒癌、PSTT/ETT 和/或……”
- 分期；第3项修订：“影像学（胸部 X线或胸部/腹部/盆腔 CT 扫描）”
- 脚注 i 修订：“……如果胸部 X线片提示转移，需行胸部腹部/盆腔 CT 扫描和脑部 MRI 扫描。”

妊娠滋养细胞肿瘤（GTN）

GTN-1

- 脚注 d 修订：如果hCG 升高而高糖基化 hCG正常，则诊断为静止期 GTN，并且不曾治疗/不需要治疗。

GTN-2 低危 GTN

- 低危 GTN；疗效评估；正常 hCG 水平要点修订：在 hCG 正常后续化疗2-3 个治疗疗程（首选 3 个）。
- 脚注 j 修订：“如果病灶局限在子宫，可以考虑子宫切除术和输卵管切除术或再次清宫术。当不需要保留生育能力时首选子宫切除术并且……”（也适用于 GTN-3）
- 新增脚注 l：Lybol C, et al. *Gynecol Oncol* 2012;125:576-579.

GTN-3 持续性 GTN 的治疗

- 修订
 - 对初始治疗反应良好，随后 hCG 水平呈平台期或再次升高（hCG <300 1000）
 - ◇疗效评估；路径上排；正常 hCG 水平：
 - hCG正常后续化疗2-3 个疗程（首选 3 个）
 - “对初始治疗反应良好，随后 hCG 水平迅速升高（hCG ≥300 1000）……”
 - ◇疗效评估；路径下排；正常 hCG 水平：
 - hCG正常后续化疗 2-3 个疗程（首选 2 个）
 - ◇增加的治疗：“给予依托泊苷/铂类为基础的方案……”

GTN-4 高危型GTN

- 治疗反应不佳的治疗路径；增加的治疗修改：“考虑对 EP/EMA 不耐受的患者行替代化疗治疗：以依托泊苷/铂类为基础的方案，包括博来霉素、异环磷酰胺或紫杉醇，以及……”

GTN-5 中间型滋养细胞肿瘤：PSTT和ETT

- 转移的路径；治疗：“采用含铂/依托泊苷以铂类为基础的方案进行化疗，如……”

续
更新



葡萄胎（非侵袭性）和妊娠滋养细胞肿瘤

GTN-A 病理学原则

第1页, 共2页

- 外科手术：删除盆腔廓清术

第2页, 共2页

- 用于GTN鉴别诊断的免疫组化标志物列表
 - 新增陈述：GATA-3 是良性和恶性滋养细胞增生的敏感标志物，可能有助于区分 GTN 和非 GTN 肿瘤。
 - 第一栏：条目修改为“妊娠相关绒毛膜癌”
- 参考文献 1 更新

GTN-B GTN的全身治疗

6页中的第1页（低危 GTN 的方案）

- 首选方案：放线菌素D修订为“首选剂量选择：10–12 mcg/kg（或 0.5 mg 固定剂量）静脉滴注每天一次 x 5 天...”

6页中的第2页（高危 GTN：初始治疗选择）

- 首选方案：EMA/CO
 - 长春新碱剂量修订：第 8 天 4 mg/m^2 0.8 mg/m^2 （最大 2 mg）静脉滴注5-10 分钟

6页中的第3页（高危 GTN：初始治疗选择）

- 首选方案
 - EMA/EP 剂量修订
 - ◇ 依托泊苷 $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注第 8 天
 - ◇ 顺铂 $60\text{--}75\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注第 8 天
 - EP/EMA 剂量修订
 - ◇ 依托泊苷 $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注第 1 天
 - ◇ 顺铂 $60\text{--}75\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注第 1 天

6页中的第4页（高危 GTN：甲氨蝶呤耐药 GTN 的治疗）

- 首选方案
 - TP/TE 剂量修订：顺铂 $60\text{--}75\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注第 1 天
 - BEP；评论/考虑：
 - ◇ 修订点：应在开始治疗前行肺功能检测，此后每四疗程进行一次。肺功能检测（PFT）评估，通常是肺活量和一氧化碳弥散量（DLCO）测定，在治疗前行基线评估，根据临床需要每个治疗周期前监测 PFTs。
 - ◇ 删除点：博来霉素的终生累积剂量不应超过 270 单位。

6页中的第5页（高危GTN：在治疗多药耐药 GTN 中具有一定作用的其它药物/方案）

- 删除了以下在特定情况下有用的方案（也适用于 6页GTN-B 中的第6页）
 - 基于 5-氟尿嘧啶的方案
 - 吉西他滨±卡铂

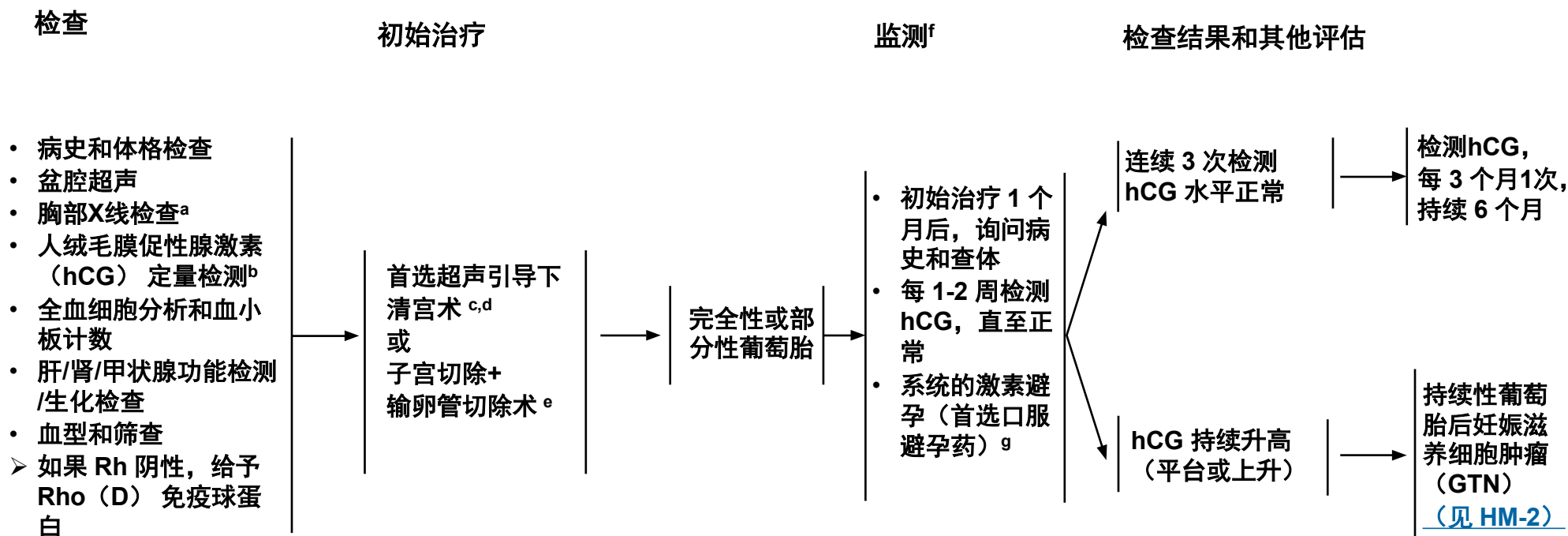
6页中的第6页 中间型滋养细胞肿瘤（PSTT 和 ETT）

- TP/TE：紫杉醇、顺铂/紫杉醇、依托泊苷：从其他推荐方案转为首选方案

GTN-C 妇科疾病幸存者指导原则

- 社会心理影响修订：癌症后的社会心理影响可能包括从心理（例如，抑郁、焦虑、害怕复发、身体形象的改变）、财务（例如，重返工作岗位、保险问题）和/或实际中的人际交往（例如，人际关系、性、亲密关系）的影响。
- 临床路径
 - 第 1 条：“.....重点是管理慢性病管理、心血管危险因素监测、提供推荐的疫苗接种.....”
 - 第 2 条：“.....体格检查，并进行提供任何必要的影像学和/或实验室检查。所有女性患者，无论是否性活跃，都应询问泌尿生殖系统症状，包括外阴阴道干燥.....”
 - 新增条：对于绝经前患者，应考虑激素替代疗法。

更新



a 如果胸部 X 线检查显示有转移灶，则需进行胸部/腹部/盆腔 CT 和脑部 MRI 检查，并在初次清宫后按照 GTN 进行管理。

b 如果 hCG 升高，而无影像学的疾病证据，则考虑可能为黄体生成素（LH）交叉反应、垂体 hCG 或幻影 hCG。咨询实验室/病理医生采用连续稀释法或对比血清和尿液 hCG 以鉴别幻影 hCG。

c 在可行的情况下，使用最大号的吸管，先吸后刮。在开始清宫后使用缩宫药物。葡萄胎患者可能缺少催产素受体。

d 对于有进展为葡萄胎后 GTN 风险的高危患者（年龄 >40 岁，hCG >100,000 mIU/mL，子宫异常增大和卵巢黄素化囊肿 >6 cm），当 hCG 监测不可行或不可靠时，在葡萄胎清宫的同时，可考虑用甲氨蝶呤或放线菌素进行预防性化疗（Wang Q, et al. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD007289）。

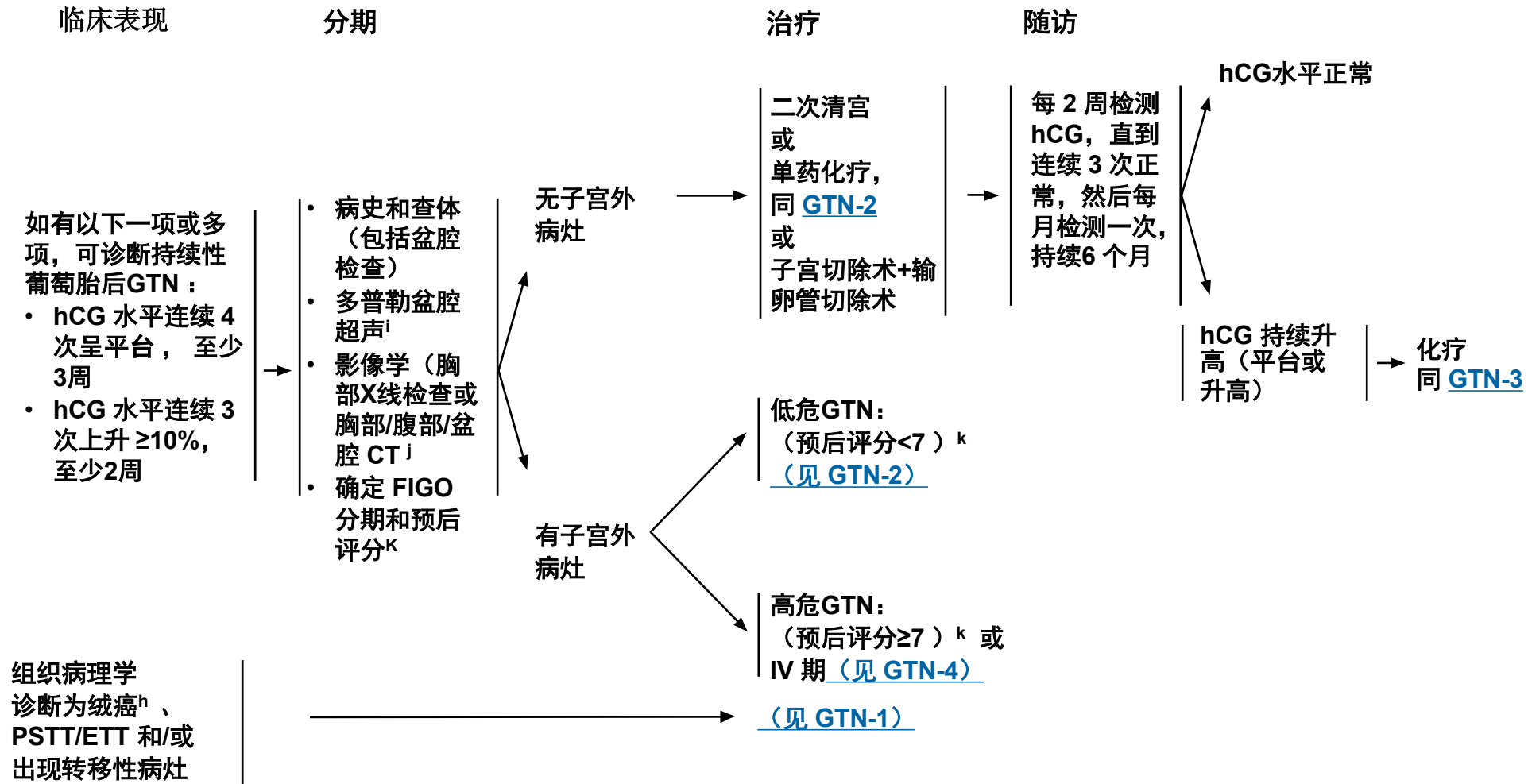
e 对于无生育要求的葡萄胎患者，初始治疗可考虑行子宫切除术和输卵管切除术。

f 规范的随访监测能早期发现 GTN，从而减少联合化疗的应用（Sita-Lumsden A 等人 Br J Cancer 2012;107:1810-1814）。[参见病理学原则（GTN-A）。](#)

g 口服避孕药优于宫内节育器（IUDs），口服避孕药可以抑制内源性 LH/FSH，从而减少 LH/FSH 对低水平 hCG 测定时的干扰。

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^h 见病理学原则 ([GTN-A](#))。

ⁱ 多普勒盆腔超声用于除外妊娠、测量子宫大小、明确子宫肿瘤的体积和血流情况。

^j 如果胸部X线检查正常，治疗前无需进一步影像学检查。如果胸部X线检查提示转移，则需要进行胸部/腹部/盆腔 CT 扫描和脑部 MRI。

^k 参见 [GTN \(ST-1\)](#) 的 FIGO 分期系统和 [GTN \(ST-2\)](#) 的预后评分说明。

注：所有建议均为2A类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**检查^a**
(除非之前做过)

- 病史&体格检查
- 复查 CBC 分类和血小板计数
- 复查肝/肾/甲状腺功能/生化检查
- 影像学检查
 - 胸部/腹部/盆腔增强 CT^b
 - 如有肺转移需行脑部 MRI (首选) 或 增强CT
 - 盆腔超声或 MRI
- hCG 检测^{c,d}
- 确定FIGO分期和预后评分^e
- 组织病理学评估^f

发现^g低危GTN:
(预后评分<7)^e高危GTN:
(预后评分≥7)^e
或
IV 期中间型滋养细胞肿瘤^h

- 胎盘部位滋养细胞肿瘤 (PSTT)
- 上皮样滋养细胞肿瘤 (ETT)

治疗[\(见GTN-2\)](#)[\(见GTN-4\)](#)[\(见GTN-5\)](#)a 如果下生殖道发现肉眼可见病变，**因有出血风险，勿进行活检。**

b 如果有造影剂使用禁忌，可以考虑使用其他影像学检查，例如 MRI。

c 如果 hCG 升高而影像学无疾病证据，考虑**可能存在 LH 交叉反应或幻影hCG**。咨询实验室/病理医生采用连续稀释法或对比血清和尿液 hCG 以鉴别幻影 hCG。

d 如果 hCG 升高而高糖基化 hCG正常，可诊断静止期 GTN 且不需要治疗。

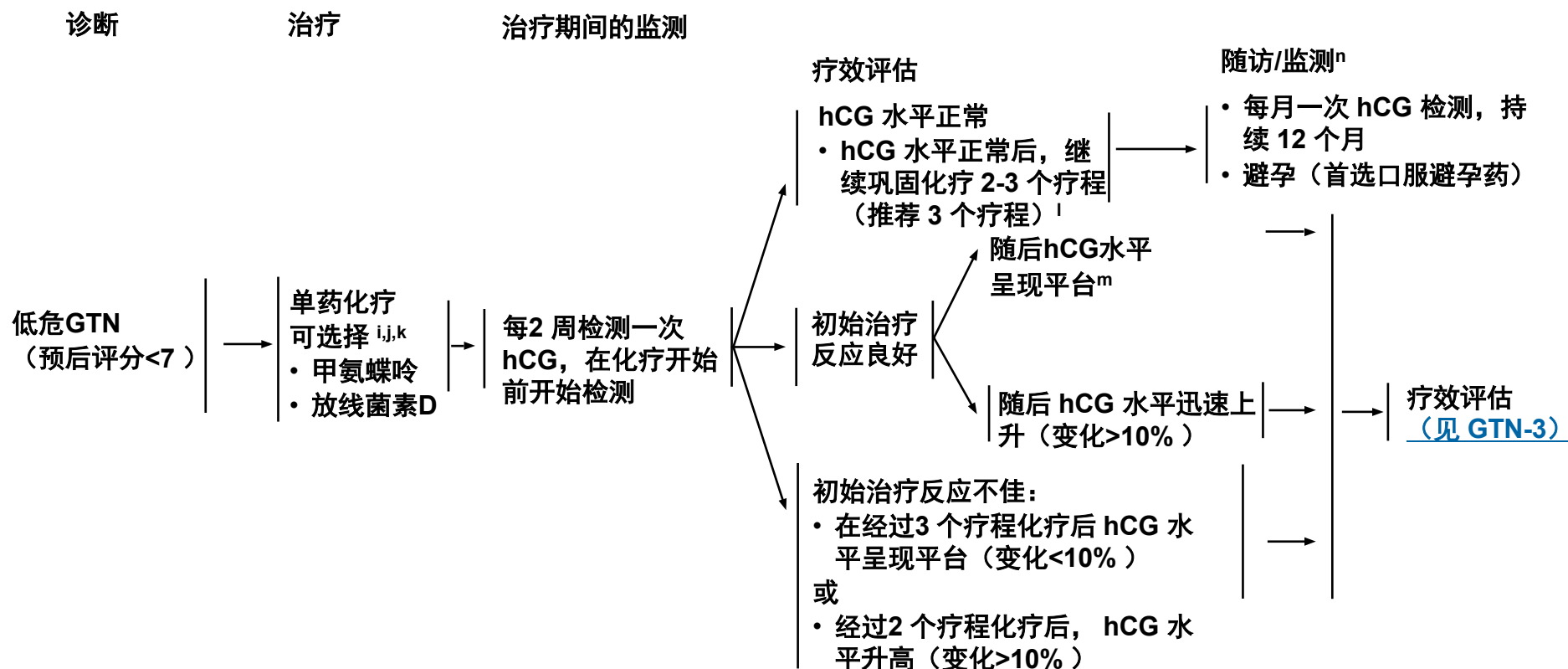
e [参见针对 GTN \(ST-1\) 的 FIGO 分期系统和针对 GTN \(ST-2\) 的预后评分指数。](#)f [参见病理学原则 \(GTN-A\)。](#)

g 考虑咨询具有妊娠滋养细胞疾病管理专业知识的临床医生或医学中心。

h 预后评分不适合用于中间型肿瘤。

注：所有建议均为**2A**类，除非另有说明。临床试验：**NCCN**认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

低危GTN的初始治疗



l hCG 正常后, 需巩固 化疗2-3 个疗程。

j 如果病灶局限在子宫, 可以考虑进行子宫切除术+输卵管切除术或再次清宫术。如果无生育要求, 可选择子宫切除术, 卵巢可以保留, 即便存在卵巢黄素化囊肿也可以保留卵巢。

k 有关具体建议, 参见 [GTN 全身治疗 \(GTN-B\)](#)。

l Lybol C, et al. Gynecol Oncol 2012;125:576-579.

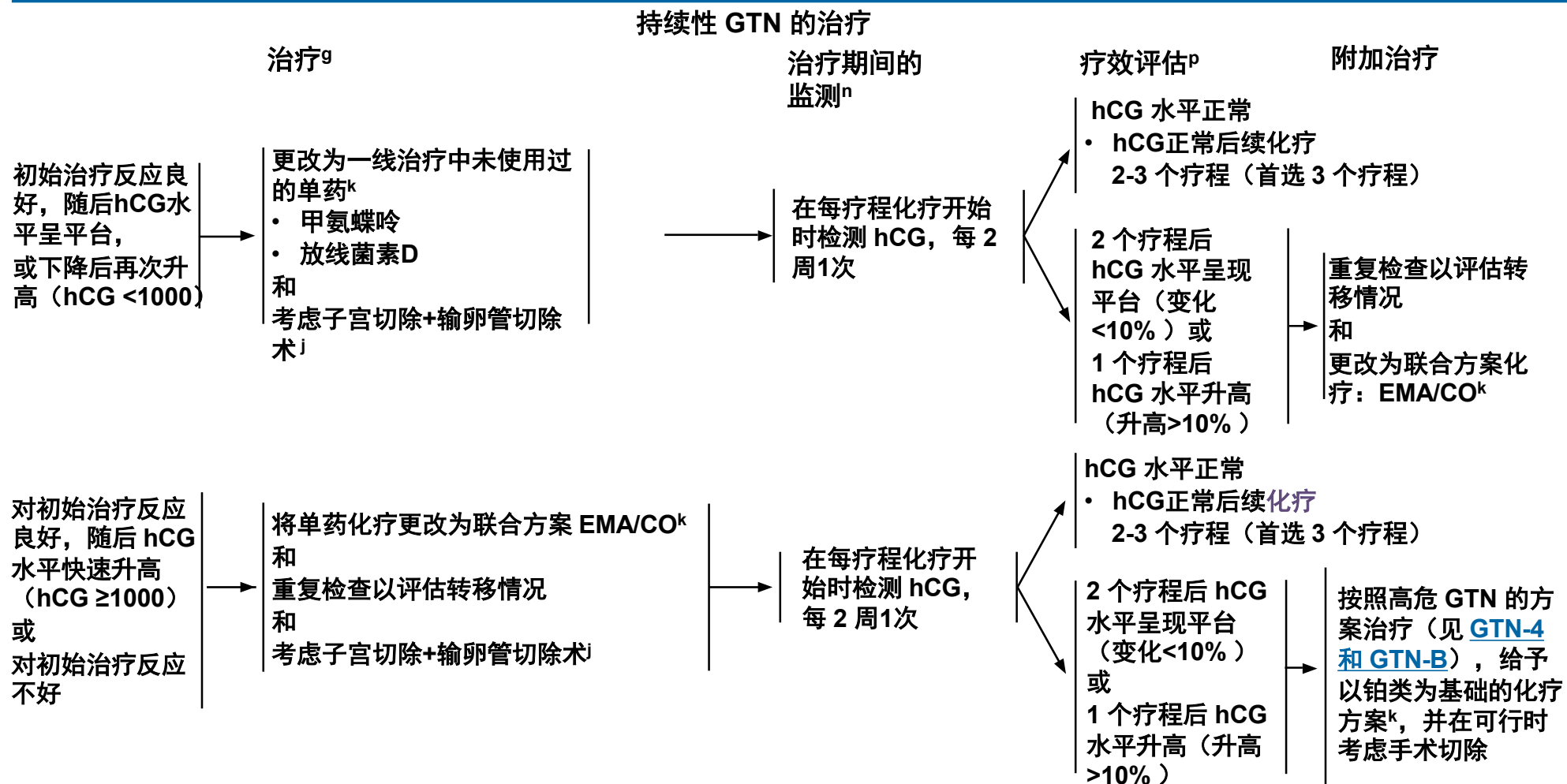
m 治疗期间的 hCG 平台定义为 在 3 个疗程内hCG下降 <10%。

n 参见[妇科生存原则 \(GTN-C\)](#)。

o 口服避孕药优于宫内节育器 (IUD)。口服避孕药可以抑制内源性LH/FSH, 从而减少LH/FSH对低水平 hCG 的干扰。

注: 所有建议均为2A类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者 都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



g 考虑咨询具有妊娠滋养细胞疾病管理专长的临床医生或医学中心。

j 如果病灶局限在子宫，可以考虑进行子宫切除术+输卵管切除术或再次刮宫术。如果无保留生育功能的需要，可首选子宫切除术，但卵巢可以保留，即便存在卵巢黄素化囊肿也可以保留卵巢。

k 有关具体建议，参见[GTN的全身治疗 \(GTN-B\)](#)。

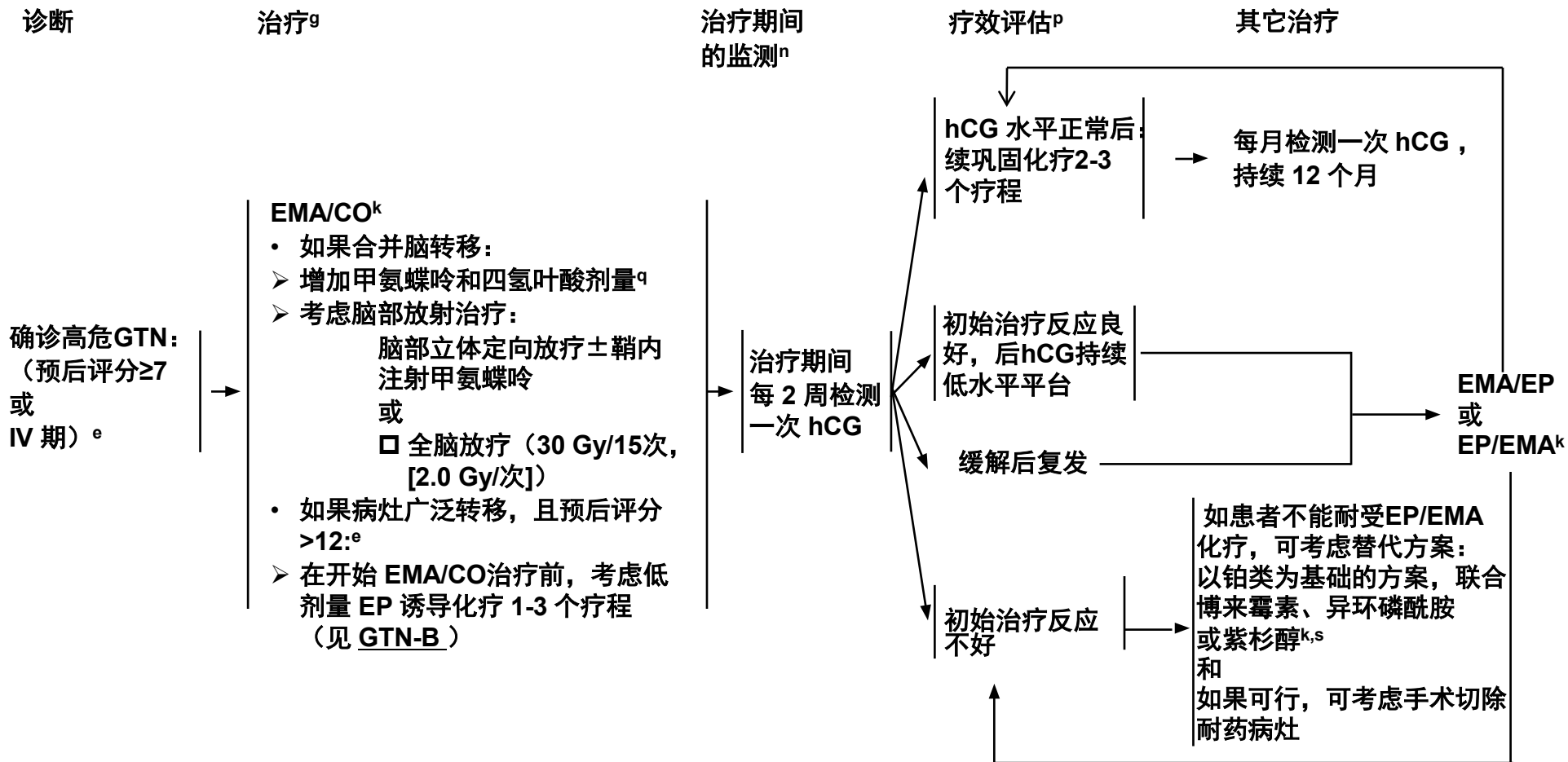
n 参见[妇科疾病幸存者指导原则 \(GTN-C\)](#)。

p hCG 是一个可靠的肿瘤标志物，治疗结束后。影像学检查不推荐用于葡萄胎后 GTN 或绒癌患者hCG 正常后的随访。

注：所有建议均为2A类，除非另有说明。

临床试验：NCCN认为癌症患者的最佳治疗选择是参加临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

高危GTN的初始治疗



^e 参见[针对 GTN \(ST-1\) 的 FIGO 分期系统和针对 GTN \(ST-2\) 的预后评分指数](#)。

^g 考虑咨询具有妊娠滋养细胞疾病管理经验的临床医生或医学中心。

^k 有关具体建议, 请参见[GTN 的全身治疗 \(GTN-B\)](#)。

ⁿ 参见[妇科生存者原则 \(GTN-C\)](#)。

^p 葡萄胎后 GTN 或绒癌患者, hCG 是可靠的肿瘤标志物, 不建议hCG 正常后再进行影像学检查。

^q 对于脑转移的剂量调整, 参见[GTN 的全身治疗 \(GTN-B 第2页/共6页\)](#)。

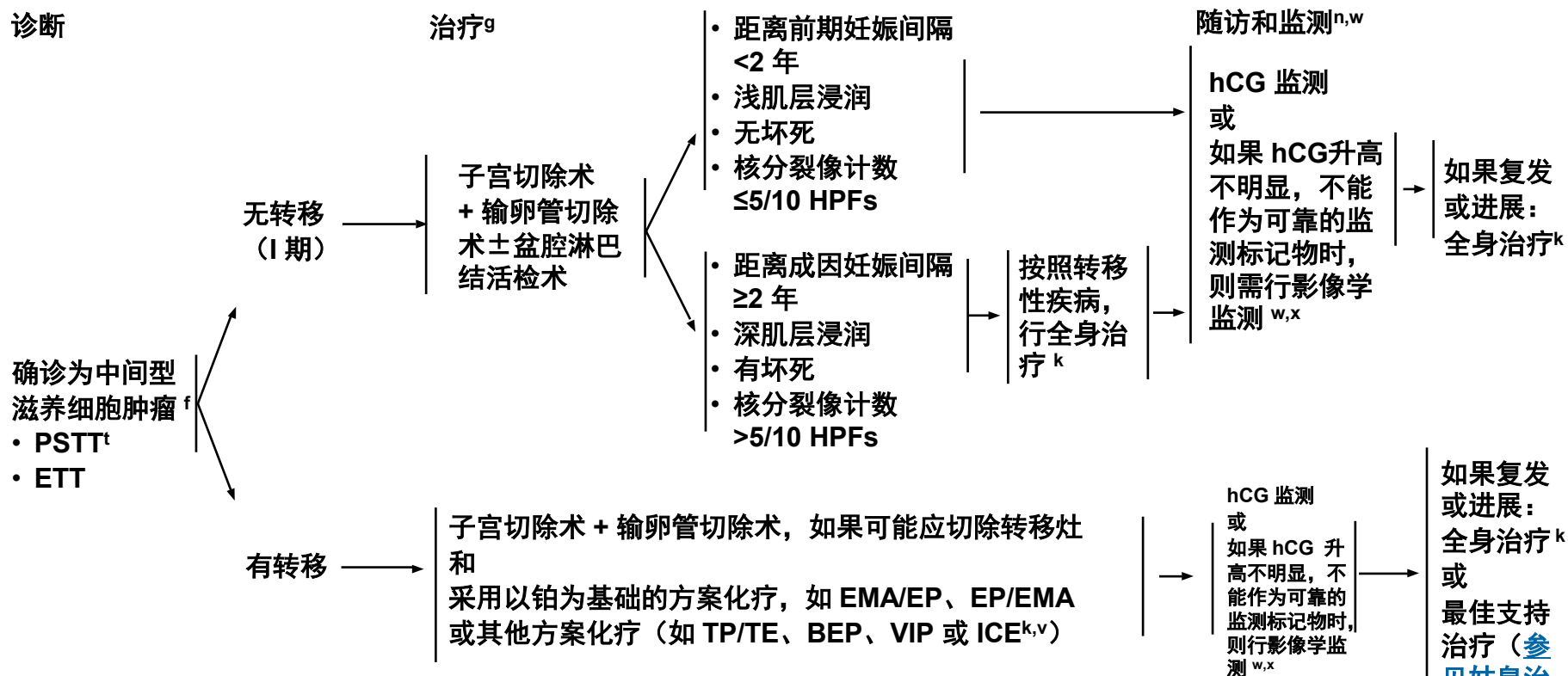
^r 另请参见[在治疗多药耐药GTN 中显示具有一定活性的其它药物 \(GTN-B 第5页/共6页\)](#)。

^s 化疗耐药患者考虑手术治疗, 尤其是子宫切除术、输卵管切除术和肺部耐药病灶切除术。

注: 所有建议均为2A类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

PSTT 和 ETT 的初始治疗



f 参见 [病理学原则 \(GTN-A\)](#)。

g 考虑咨询具有妊娠滋养细胞疾病管理专业知识的临床医生或医学中心。

k 有关具体建议, 请参见 [GTN 的全身治疗 \(GTN-B\)](#)。

n 参见 [妇科生存原则 \(GTN-C\)](#)。

t 据报道, PSTT 的不良预后因素包括高核分裂像计数 (>5/10 高倍视野 [HPFs])、深肌层浸润、广泛的凝固性坏死、淋巴脉管间隙浸润 (LVSI) 和距离上次妊娠间隔 >2 年。(Baergen RN, et al. Gynecol Oncol 2006;100:511-520.)

u 临床诊断 I 期 PSTT/ETT 患者, 盆腔淋巴结转移的发生率为 5% ~ 15%。因此, 在行子宫及输卵管切除手术时, 应考虑盆腔淋巴结活检, 特别是对于肿瘤体积大、伴有深肌层浸润的患者。

v 另请参见 [在治疗多药耐药性 GTN 中显示出具有一定活性的其他药物 \(见 GTN-B 第 6 页, 共 6 页\)](#)。

w 当 hCG 不能作为可靠的肿瘤标志物进行监测时, 影像学检查可用于 PSTT 和 ETT 治疗后的随访。

x 考虑在化疗完成后进行 PET/CT 检查, 可作为随访, 每 6-12 个月检测一次, 随访和监测 2-3 年。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**病理学原则****手术方式**

- 诊断性刮宫术
- 子宫切除术
- 其它

良性、非侵袭性葡萄胎的病理诊断¹

| | 大体检查 | 绒毛 | 滋养细胞增生 | 细胞异型性 | 绒毛间质 | p57 免疫组化 | DNA 核型 |
|---------------|-----------------|-----------------------|---------------|-------|------------------------------------|--------------------|---------|
| 完全性葡萄胎 | 弥漫性绒毛水肿；无胚胎成分 | 弥漫性增大 | 显著，通常环绕绒毛一周增生 | 可能较显著 | 水肿明显，伴中央池形成和滋养细胞包涵体；血管消失；有核红细胞 不可见 | 细胞滋养细胞和绒毛间质细胞核染色阴性 | 双雄源性二倍体 |
| 部分性葡萄胎 | 部分绒毛水肿；可能存在胎儿组织 | 由增大的绒毛和小的纤维化绒毛组成的两种绒毛 | 轻度增生 | 轻度异型 | 可能有中央池形成；滋养细胞假包涵体；血管存在；有核红细胞可见 | 细胞滋养细胞和绒毛间质细胞核染色阳性 | 双雄单雌三倍体 |

- 仅报告组织学类型。
- 如果存在肌层或血管侵犯（如侵袭性葡萄胎），请使用恶性 GTN 的病理学评估原则。

注：所有建议均为**2A**类，除非另有说明。

临床试验：**NCCN** 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

GTN-A
第1页，共2页



病理学原则

恶性妊娠滋养细胞肿瘤的病理学评估^a

- 肿瘤部位（如：子宫体、宫颈、其他、无法确定）
- 肿瘤大小（以 cm 为单位）
- 组织学类型
 - 侵袭性葡萄胎
 - 绒毛膜癌
 - 胎盘部位滋养细胞肿瘤（PSTT）
 - 上皮样滋养细胞肿瘤（ETT）
 - 恶性滋养细胞肿瘤，不能明确分类
- 组织/器官受累（列出所有被肿瘤累及的器官）
- 标本切缘状态（可评估的部位；如切缘为阴性，报告需包括最近的切缘以及病灶与最近切缘的距离）
- 淋巴血管间隙侵犯

用于 GTN 鉴别诊断的免疫组化标志物^{1,2,3}

- **GATA-3** 是良性和恶性滋养细胞增生敏感的标志物，可用于区分 GTN 和非 GTN 肿瘤。

| | Mel-CAM (CD146) | hPL | β-HCG | p63 | Cyclin E | Ki-67 |
|----------|-----------------|-----|-------|-----|----------|------------|
| PSTT | + | + | - | - | | >10% |
| ETT | - | - | - | + | >50% | >10% |
| 妊娠相关绒毛膜癌 | +/- | + | + | - | | 高, 通常 >90% |

Mel-CAM: 黑色素瘤细胞粘附分子; hPL: 人胎盘催乳素; β-HCG: β-人绒毛膜促性腺激素

脚注

a 良性滋养细胞肿瘤/病变（如超常胎盘反应、胎盘部位结节）是良性的，不应使用以上原则进行报告。

参考文献

- 1 WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4;2020.
- 2 College of American Pathologists: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Gestational Trophoblastic Malignancy. 2017. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-trophoblast-17protocol-4000.pdf>.
- 3 Chi DS, Berchuck A, Dizon DS, et al. Table 26.2: Immunohistochemical Markers for Differential Diagnosis of GTD. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2017:745.

注：所有建议均为**2A**类，除非另有说明。

临床试验：**NCCN** 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**GTN 的全身治疗****低危 GTN 的治疗方案**

| 首选方案 | 评论/注意事项 |
|--|---|
| 甲氨蝶呤 0.4 mg/kg/天（最大剂量 25 mg/天）静脉滴注（首选）或肌肉注射，每天一次，共 5 天；每 14 天重复一次 （1 类证据） 或 1 mg/kg 肌肉注射共 4 次（第 1、3、5 和 7 天） 亚叶酸（第 2、4、6 和 8 天），亚叶酸的剂量是 0.1 mg/kg，四舍五入到最接近的 5 mg 剂量增量或 15 mg 口服（首选）或在每次甲氨蝶呤给药后 30 小时肌肉注射； 每 14 天重复一次（1 类证据） | <ul style="list-style-type: none"> • 多日甲氨蝶呤的方案通常用作低危 GTN 的一线治疗。对于因为毒性反应无法耐受甲氨蝶呤或者存在使用甲氨蝶呤禁忌的患者，最常用的二线治疗方案为 5 天的放线菌素 D 方案 <p>不推荐</p> <ul style="list-style-type: none"> • 甲氨蝶呤 30–50 mg/m² 每周肌肉注射 或 甲氨蝶呤输注，因为疗效较差（如，300 mg/m² 连续输注超过 12 小时，并同时使用亚叶酸）。 |
| 放线菌素 D 首选给药方案：0.5 mg 固定剂量静脉滴注每天一次，共 5 天； 每 14 天重复一次 （1 类证据） 或 1.25 mg/m²（最大量 2 mg）静脉滴注，脉冲式用药； 每 14 天重复一次 （1 类证据） | <ul style="list-style-type: none"> • 放线菌素 D 脉冲方案不应用于甲氨蝶呤耐药患者的二线治疗，也不应用于绒癌患者的初始治疗。 |

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

**GTN 全身治疗****高危 GTN：初始治疗选择^a**

| 首选方案 | 建议/注意事项 |
|--|--|
| EMA/CO：依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D/环磷酰胺、长春新碱 （每 2 周重复1次，直至 hCG 恢复正常，再续巩固治疗6-8 周） <ul style="list-style-type: none"> • 依托泊苷 100 mg/m²/天 静脉滴注，第 1天和第 2天 • 放线菌素D 0.5 mg 静脉滴注，第 1天和第 2天 • 甲氨蝶呤 300 mg/m² 静脉输注超过 12 小时，第 1天 • 亚叶酸 15 mg 口服（首选）或肌注每 12 小时1次，共 4 次 甲氨蝶呤开始输注24 小时后开始给药 • 环磷酰胺 600 mg/m² 静脉滴注，第8天 • 长春新碱 0.8 mg/m²（最大剂量 2 mg）静脉推注大于5-10分钟，第8天 | <ul style="list-style-type: none"> • 对于有广泛转移性疾病（预后评分 >12）的患者，由于存在肺、腹腔内或颅内出血的高风险，可考虑在开始 EMA/CO 方案治疗前给予低剂量诱导化疗 1-3 个疗程。 • 依托泊苷 100 mg/m²/天静脉滴注、顺铂 20 mg/m²/天静脉滴注，第 1、2 天，每 7 天 1 个疗程。 • 二级预防中性粒细胞减少性发热或防止治疗延迟：非格司亭，5mcg/kg，3-4天/周 [即在每个EMA/CO疗程的第 4-6（7）天和 10-12（13）天]。^b • 对于脑转移患者，将 EMA/CO 方案中的甲氨蝶呤输注剂量增加至1000 mg/m²，并将输注时间从 12 小时延长至 24 小时；在甲氨蝶呤开始输注后 32 小时开始给予四氢叶酸 15mg口服，每 6 小时1次，共 12 次。 |

a 使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）作为依托泊苷/顺铂或依托泊苷/卡铂为基础的方案的一级预防。参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

b 按机构定义的重量限制，将非格司亭的剂量四舍五入到最接近的小瓶规格。

注：所有建议均为**2A**类，除非另有说明。

临床试验：**NCCN**认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

GTN-B
第2页，共6页

**GTN 全身治疗****高危 GTN：初始治疗选择^a（续页）**

对于风险最高的患者，考虑：**EMA/EP 或 EP/EMA**方案

- 对 EMA/CO 方案有反应但 hCG 水平呈低水平平台，或对 EMA/CO 方案完全反应后 hCG 水平再次升高的患者，EMA/EP（或 EP/EMA）可作为最佳选择方案。

| 首选方案 | 建议/注意事项 |
|---|--|
| <p>EMA/EP：依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D/依托泊苷、顺铂^c (每 2 周重复，EMA 和 EP 每周交替，直至血清学缓解后再巩固治疗 6-8 周)</p> <ul style="list-style-type: none"> 依托泊苷 100 mg/m²/天 静脉滴注，第 1 天 甲氨蝶呤 300 mg/m² 静脉输注超过 12 小时，第 1 天 亚叶酸 15 mg 口服（首选）或 肌注每 12 小时 1 次，共 4 次，甲氨蝶呤开始输注 24 小时后开始给药 放线菌素 D 0.5 mg 静脉推注，第 1 天 <p>• 依托泊苷 100–150 mg/m² 静脉滴注，第 8 天</p> <p>• 顺铂 60–75 mg/m² 静脉滴注，第 8 天</p> <p>• 非格司亭 5 mcg/kg 皮下注射，第 9–14 天^b</p> | <ul style="list-style-type: none"> 对于有广泛转移性疾病（预后评分 >12）的患者，由于存在肺、腹腔内或颅内出血的高风险，可考虑在开始 EMA/EP 或 EP/EMA 方案治疗前给予低剂量诱导化疗 1-3 个疗程，依托泊苷 100 mg/m²/天 静脉滴注、顺铂 20 mg/m²/天 静脉滴注，第 1、2 天，每 7 天 1 个疗程。 对于脑转移患者，将 EP/EMA 或 EMA/EP 方案中的甲氨蝶呤输注剂量增加至 1000 mg/m²，并将输注时间从 12 小时延长至 24 小时；在甲氨蝶呤开始输注后 32 小时开始给予亚叶酸 15mg 口服，每 6 小时 1 次，共 12 次。 |
| <p>EP/EMA：依托泊苷、顺铂/依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D^c (每 2 周重复，EP 和 EMA 每周交替，直至血清学缓解后再巩固治疗 6-8 周)</p> <ul style="list-style-type: none"> 依托泊苷 100–150 mg/m² 静脉滴注，第 1 天 顺铂 60–75 mg/m² 静脉滴注，第 1 天 <p>• 依托泊苷 100 mg/m²/天 静脉滴注，第 8 天</p> <p>• 甲氨蝶呤 300 mg/m² 静脉输注超过 12 小时，第 8 天</p> <p>• 亚叶酸 15 mg 口服（首选）或 肌注每 12 小时 1 次，共 4 次，甲氨蝶呤开始输注 24 小时后开始给药</p> <p>• 放线菌素 D 0.5 mg 静脉推注，第 8 天</p> <p>• 非格司亭 5 mcg/kg 皮下注射，第 3-6 天和 第 10-13 天^b</p> | |

a 使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）作为依托泊苷/顺铂或依托泊苷/卡铂为基础的方案的一级预防。请参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

b 按机构定义的重量限制，将非格司亭的剂量四舍五入到最接近的小瓶规格。

c 给药方案也适用于 GTN-B，第 6 页/共 6 页中列出的中间型滋养细胞肿瘤（PSTT 和 ETT）的治疗。

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

GTN 全身治疗

高危 GTN：甲氨蝶呤耐药的GTN的治疗^a

首选方案

| | |
|---|--|
| <p>TP/TE：紫杉醇、顺铂 / 紫杉醇、依托泊苷（每 2 周重复）^c</p> <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注，第 1 天 顺铂 60-75 mg/m² 静脉滴注，第 1 天 <p>每 2 周交替使用：</p> <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注，第 15 天 依托泊苷 150 mg/m² 静脉滴注，第 15 天 培非格司亭 6 mg 皮下注射，第 2 天和第 16 天 | <p>VIP：依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂（每 3 周重复）^{c,d}</p> <ul style="list-style-type: none"> 依托泊苷 75 mg/m²/天静脉滴注，第 1-5 天 异环磷酰胺 1200 mg/m²/天静脉滴注，美司钠保护，第 1-5 天， <p>➢ 异环磷酰胺用药前 15 分钟静脉推注美司钠 120 mg/m²/天，然后在异环磷酰胺给药后，美司钠 1200 mg/m²/天 静脉输注超过 12 小时，第 1-5 天</p> <ul style="list-style-type: none"> 顺铂 20 mg/m²/天静脉滴注，第 1-5 天 培非格司亭 6 mg 皮下注射，第 5 天； 或非格司亭 5 mcg/kg 皮下注射，第 6-14 天^b |
| <p>BEP：博来霉素、依托泊苷、顺铂（每 3 周重复）^{c, d}</p> <ul style="list-style-type: none"> 博来霉素 30 单位每周静脉滴注，第 1、8 和 15 天或第 2、9 和 16 天 依托泊苷 100 mg/m²/天静脉滴注，第 1-5 天 顺铂 20 mg/m²/天静脉滴注，第 1-5 天 培非格司亭 6 mg 皮下注射，第 8 天； 或非格司亭 5 mcg/kg 皮下注射，第 6-14 天^b <p>建议/注意事项</p> <ul style="list-style-type: none"> 肺功能检查 (PFTs)，通常是肺活量和一氧化碳弥散量 (DLCO) 测定，在治疗前行基线评估，根据临床需要每个治疗疗程前监测 PFTs。 | <p>ICE：异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷（每 3 周重复）^c</p> <ul style="list-style-type: none"> 异环磷酰胺 1.2 g/m²/天静脉滴注，美司钠保护，第 1-3 天 <p>➢ 异环磷酰胺用药前 15 分钟静脉推注美司钠 120 mg/m²/天，然后在异环磷酰胺给药后，美司钠 1200 mg/m²/天 静脉输注超过 12 小时，第 1-3 天</p> <ul style="list-style-type: none"> 卡铂 AUC 4 静脉滴注，第 1 天 依托泊苷 75 mg/m²/天静脉滴注，第 1-3 天 培非格司亭 6 mg 皮下注射，第 4 天； 或非格司亭 300 mcg 皮下注射，第 6-14 天 |

其他推荐方案

| |
|--|
| <p>TIP：紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂（每 3 周重复）^e</p> <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 250 mg/m² 静脉滴注，第 1 天 异环磷酰胺 1500 mg/m²/天 静脉滴注，美司钠保护，第 2-5 天 <p>➢ 异环磷酰胺用药前 15 分钟给予美司钠 300 mg/m² 静脉滴注，然后在第 2-5 天每次异环磷酰胺用药后 4 小时和 8 小时给予美司钠</p> <ul style="list-style-type: none"> 顺铂 25 mg/m²/天静脉滴注，第 2-5 天 |
|--|

a 使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）作为依托泊苷/顺铂或依托泊苷/卡铂为基础的方案的一级预防。请参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

b 按机构定义的重量限制，将非格司亭的剂量四舍五入到最接近的小瓶规格。

c 给药方案也适用于[GTN-B, 第6页/共6页](#)中列出的中间型滋养细胞肿瘤（PSTT 和 ETT）的治疗。

d 有关剂量参考，请参见[睾丸丸癌 NCCN Guidelines 中的 TEST-E 页](#)。

e 有关剂量参考，请参见[睾丸丸癌 NCCN Guidelines 中的 TEST-F 页](#)。

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

GTN-B
第 4 页，共 6 页



GTN 全身治疗

高危 GTN：在治疗多药耐药 GTN 中具有一定作用的其它药物/方案^{c、f}

在某些情况下有用

- PD-1/PD-L1 抑制剂
(如：帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿维鲁单抗)^g
 - 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 200 mg 静脉滴注，每 3 周 1 次，或 400 mg 静脉滴注，每 6 周 1 次
 - 纳武利尤单抗 (Nivolumab) 240 mg 静脉滴注，每 2 周 1 次，或 480 mg 静脉滴注，每 4 周 1 次
 - 阿维鲁单抗 (Avelumab) 800 mg 静脉滴注，每 2 周 1 次
- 卡培他滨为基础的方案（每 3 周重复）
 - 卡培他滨 1250 mg/m²，每日 2 次，口服，服药 2 周，停药 1 周
- 吉西他滨 ± 顺铂（每 4 周重复）
 - 吉西他滨 600–800 mg/m²/天静脉滴注，第 1、8 和 15 天
 - 顺铂 25–30 mg/m²/天静脉滴注，第 1、8 和 15 天（每 4 周重复）
- 大剂量化疗联合外周干细胞移植^h

^c 给药方案也适用于 [GTN-B 第6页，共6页](#) 中列出的中间型滋养细胞肿瘤（PSTT 和 ETT）的治疗。

^f 建议转诊至 GTN 专病诊疗中心。

^g 参见 [免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#)。

^h 依据临床试验方案。

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

GTN-B
第 5 页，共 6 页

**GTN 的全身治疗****中间型滋养细胞肿瘤（PSTT 和 ETT）^{a,i,j}**

| 首选方案 ^g | 其他推荐方案 ^g | 在特定情况下采用 ^g |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • EMA/EP: 依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D / 依托泊苷、顺铂 • EP/EMA: 依托泊苷、顺铂 / 依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素D • TP/TE: 紫杉醇、顺铂 / 紫杉醇、依托泊苷 | <ul style="list-style-type: none"> • BEP: 博来霉素、依托泊苷、顺铂 • VIP: 依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂 • ICE: 异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷 | <p>在治疗多药化疗耐药的 GTN 中显示具有一定活性的其他药物/方案:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-1/PD-L1 抑制剂 (如 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿维鲁单抗)^g • 以卡培他滨为基础的方案 • 吉西他滨 ± 顺铂 • 大剂量化疗联合外周干细胞移植^h |

a 使用 G-CSF 作为依托泊苷/顺铂或依托泊苷/卡铂为基础的方案的一级预防。参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

g 参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#)。

h 根据临床试验方案。

i 如果可行，进行子宫切除术、输卵管切除术和转移灶切除术。

j 有关给药方案，参见高危 GTN 部分 [GTN-B 第 3 页、第 4 页和第 5 页](#)。

注：所有建议均为**2A**类，除非另有说明。

临床试验：**NCCN** 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

GTN-B
第6页，共6页



妇科疾病幸存者指导原则

生理影响

- 妇科肿瘤治疗通常涉及手术、化疗、激素治疗、放疗和/或免疫治疗。这些治疗会导致急性、短期和长期毒性。
- 手术路径范围可能广泛并带来风险，例如粘连形成，可能会导致疼痛、小肠梗阻、泌尿或胃肠道并发症（如尿失禁、腹泻）、盆底功能障碍（表现为各种泌尿道、肠道和/或性影响）和淋巴水肿。
- 化疗药物各不相同，但常用的治疗方案可能会带来显著的神经毒性、心脏毒性、发展为血液系统肿瘤和认知功能障碍的风险。
- 长期缺乏雌激素可能会导致潮热、阴道干燥和骨量丢失等症状。
- 放疗可能导致长期并发症（例如，纤维化、外阴阴道萎缩），并可能使患者易患皮下组织和/或放射野附近器官的继发性癌症。
- 免疫治疗的使用正在兴起，迄今为止，这些疗法的长期影响尚不清楚。

社会心理影响

- 癌症后的社会心理影响可能包括心理（例如抑郁、焦虑、害怕复发、身体形象的改变）、财务（例如重返工作岗位、保险问题）和/或人际交往（例如人际关系、性、亲密关系）。

临床路径

- 所有妇科癌症幸存患者都应定期接受常规医疗护理，重点是管理慢性病、监测心血管危险因素、提供推荐的疫苗接种并鼓励采用健康的生活方式。
- 为了评估妇科癌症的晚期和长期影响，临床医生应全面记录患者的病史，进行仔细的体格检查，并提供任何必要的影像学 and/或实验室检查。所有患者，无论是否性活跃，都应询问泌尿生殖系统症状，包括外阴阴道干燥。推荐适当的专业治疗（例如，物理治疗、盆底治疗、性治疗、心理治疗）。由于大多数妇科癌症治疗会导致性功能障碍、更年期提前和不孕症，因此需要特别注意由此产生的医学和社会心理影响。
- 建议在放疗后使用阴道扩张器和保湿剂。
- 对于绝经前患者，应考虑激素替代疗法。
- 与所有参与患者照护的临床医生（包括初级保健临床医生）的沟通和协调至关重要。向癌症幸存患者提供其他治疗总结和随访建议。

附加指南

- [参见焦虑管理 NCCN Guidelines](#)
- [参见戒烟 NCCN Guidelines](#)
- [参见生存 NCCN Guidelines](#)

注：所有建议均为2A类，除非另有说明。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



GTN 的 FIGO 分期系统^a

| 分期 | 标准 |
|-----|-------------------------------------|
| I | 肿瘤局限于子宫 |
| II | 肿瘤通过转移或直接延伸累及其他生殖器结构（卵巢、输卵管、阴道、阔韧带） |
| III | 肺转移 |
| IV | 所有其他远处转移 |

^a 经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医师学院许可使用。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017 年）。

[续](#)

ST-1

**GTN 的预后评分指数^a**

| 预后因素 | 风险评分 | | | |
|-----------------|------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 年龄（岁） | <40 | ≥40 | -- | -- |
| 前次妊娠 | 葡萄胎 | 流产 | 足月妊娠 | -- |
| 距前次妊娠间隔时间（月） | <4 | 4-6 | 7-12 | >12 |
| 治疗前 hCG（IU/L） | <10 ³ | 10 ³ 至 <10 ⁴ | 10 ⁴ 至 10 ⁵ | ≥10 ⁵ |
| 最大肿瘤大小，包括子宫（cm） | <3 | 3-5 | >5 | |
| 转移部位 | 肺 | 脾，肾 | 胃肠道 | 脑，肝 |
| 可识别的转移灶数量 | 0 | 1-4 | 5-8 | >8 |
| 既往失败的化疗 | -- | -- | 单药 | 两药或多药 |
| 总分 | -- | -- | -- | -- |

- 将每项预后因素的分值相加得到患者的总分值。
- FIGO 预后评分
低危：<7
高危：≥7

^a 经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医师学院许可使用。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017 年）。

**NCCN 证据和共识类别**

| | |
|------------|------------------------------|
| 1 类 | 基于高水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。 |
| 2A类 | 基于较低水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。 |
| 2B类 | 基于较低水平证据，NCCN 认为干预是适当的。 |
| 3类 | 基于任何级别证据，NCCN 对干预是否适当存在明显分歧。 |

除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

NCCN 推荐类别

| | |
|------------------|---|
| 首选干预 | 基于卓越的疗效、安全性和证据的干预措施；以及干预时机适当，费用可承受。 |
| 其他推荐的干预措施 | 其他可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的干预措施；或具有相似的结果，但费用明显增加。 |
| 在特定情况下有效 | 可用于特定患者人群的其他干预措施（根据推荐定义）。 |

所有建议都被认为是适当的。



讨论

该讨论对应于 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤指南。最后更新：2021 年 3 月 31 日。

目录

| | | | |
|--------------------|------|----------------|-------|
| 概述..... | MS-2 | 高危GTN..... | MS-8 |
| 文献检索标准及指南更新方法..... | MS-2 | 初始化疗..... | MS-8 |
| 妊娠滋养细胞疾病的类型..... | MS-2 | 挽救化疗..... | MS-9 |
| 葡萄胎..... | MS-3 | 辅助手术..... | MS-11 |
| 临床表现和检查..... | MS-3 | 中间型滋养细胞肿瘤..... | MS-11 |
| 治疗..... | MS-4 | 治疗路径..... | MS-12 |
| 随访..... | MS-4 | 妇科疾病幸存者..... | MS-12 |
| 葡萄胎后GTN..... | MS-5 | 参考文献..... | MS-14 |
| 妊娠滋养细胞肿瘤..... | MS-5 | | |
| 临床表现和检查..... | MS-5 | | |
| 低危GTN..... | MS-6 | | |
| 一线治疗..... | MS-6 | | |
| 二线单药治疗..... | MS-7 | | |
| 二线多药治疗..... | MS-8 | | |



概述

妊娠滋养细胞疾病 (GTD) 是一组起源于子宫的胎盘组织的恶性肿瘤。GTD 是有独特发病机制的母体肿瘤，由具有局部侵袭或转移潜能的妊娠组织发展而来。GTD 发病率的历史数据各地区差异很大，与欧洲和北美相比，亚洲人群的发病率更高。发病率差异的原因与诊断标准、报告方法、流行病学数据质量以及饮食及营养差异部分相关。美国报道的 GTD 发病率约为1例/ 1,000 例妊娠。¹⁻³

葡萄胎 (HM) 是最常见的GTD 类型，也称为葡萄胎妊娠。HMs是一种良性癌前病变。妊娠滋养细胞肿瘤 (GTN) 是恶性 GTD 的统称，包括侵袭性葡萄胎、绒癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤 (PSTT) 和上皮样滋养细胞肿瘤 (ETT)。葡萄胎约占所有 GTD 的 80%，侵袭性葡萄胎占 15%，绒毛膜癌及其他罕见的类型占 5%。⁴ GTN 的治愈率接近 100%，且通常可以保留生育功能。^{4,5}

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤指南®前，使用以下搜索词对 PubMed 数据库进行了电子搜索，以获取自上次指南更新以来发布的 GTD 关键文献，用以下词条进行搜索：妊娠滋养细胞或绒癌或中间型滋养细胞肿瘤。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是医学文献和索引同行评审的生物学文献中使用最广泛的资源。

搜索限定选择以英语发表的研究，结果限定于以下文章类型：II 期临床试验；III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机对照试验；Meta 分析；系统综述；和验证性研究。

来自 PubMed 关键文章的数据以及专家组在指南更新期间讨论的与该指南相关的其他来源的文章已包含在此版本的讨论部分中。缺乏高级别证据的建议基于专家组对低级别证据的审查和专家意见。

有关 NCCN Guidelines 制定和更新的完整详细信息，请访问 www.NCCN.org。

妊娠滋养细胞疾病类型

葡萄胎是因异常受精而形成的，根据不同的形态、核型及恶性潜能分为完全性葡萄胎和部分性葡萄胎。约80%完全性葡萄胎是由无核DNA卵子与单个精子异常受精而形成，遗传起源由单个精子单倍体基因组自身复制而成的两条相同的父系染色体，其余 20% 是由无核 DNA 卵子与两个精子受精而成（双精子受精）。部分性葡萄胎是由一个正常核型的卵子通过以下两种方式之一异常受精而形成：（1）单精子受精后父系染色体复制。（2）通过双精子受精。部分性葡萄胎可以含有胎儿组织，但完全性葡萄胎不含胎儿组织。

葡萄胎后 GTN 包括侵袭性葡萄胎和绒癌，完全性葡萄胎的恶变率大约 15% 至 20%，而部分性葡萄胎仅为1% 至 5%。^{2,3,6,7} 据报道，葡萄胎后GTN 的发生率约 18% 至 29%。^{2,3,8,9} 尽管完全性葡萄胎早期诊断率明显提高，但



发展为葡萄胎后 GTN 的比例似乎很稳定。⁹葡萄胎通过组织或脉管侵犯子宫肌层形成侵袭性葡萄胎，大约15%的侵袭性葡萄胎存在肺或阴道转移。葡萄胎妊娠终止后，通常根据 hCG 持续升高诊断侵袭性葡萄胎。² 绒癌由绒毛滋养细胞发展而来。这些恶性上皮肿瘤的特征包括异常的滋养细胞增生和不典型增生、hCG 分泌、绒毛缺失、出血及坏死。^{2,3} 据报道，绒癌可继发于不同的妊娠事件，包括葡萄胎 (50%)，足月妊娠或早产 (25%)，输卵管妊娠或流产 (25%)。大约 2% 至 3% 的葡萄胎进展为绒癌。

中间型滋养细胞肿瘤 (ITT)，包括 PSTT 和 ETT 是 GTN 中的罕见类型，发病率约为 1 次/ 100,000 次妊娠，占有 GTN 的 1%。¹⁰ 大多数 PSTT 继发于非葡萄胎妊娠并且距先期妊娠数月至数年，葡萄胎排空后少有发生 PSTT。⁴ PSTT 起源于胎盘种植部位的间质滋养细胞，主要由无绒毛的单核中间滋养细胞组成，在肌层纤维间以片状或条索状浸润。与绒癌相比，PSTT 较少发生血管侵犯、坏死和出血。

ETT 是与 PSTT 相似的罕见肿瘤。根据形态和组织化学特征，它起源于绒毛膜型中间型滋养细胞。典型的 ETT 通常发生在足月分娩数年后。

葡萄胎

临床表现及辅助检查

葡萄胎患者常见临床表现是阴道流血，一般在妊娠第 6-16 周出现。由于妊娠早期超声筛查的普及和 hCG 的准确检测，大多数的葡萄胎病例是在出现典型的临床表现之前发现的，如子宫大于预期孕周、先兆子痫、妊娠剧吐、贫血和卵巢黄素化囊肿。²⁻⁴ 部分性葡萄胎生长相对缓慢，临床症状可能在早期妊娠末期或中期妊娠早期出现，常表现为不全流产或稽留流产，经清宫后行组织病理学检查确诊。^{2,3}

疑似葡萄胎的初步诊断通常是基于超声检查结果，结合临床症状和 hCG 水平。由于完全性葡萄胎的滋养细胞过度增生，患者的 hCG 水平会明显升高，有时会 > 100 000 U/L。但是，该情况在部分性葡萄胎患者仅不到 10%。完全性葡萄胎的典型的超声表现为子宫增大伴有宫腔内的异质团块（即“落雪征”）。绒毛水肿生成小囊腔，进而形成囊泡。但是，妊娠早期诊断葡萄胎时，可能不容易观察到这些征象。随着葡萄胎妊娠的进展，囊泡的体积变大、数量增多。部分性葡萄胎的超声征象包括胎盘内的局灶性囊腔，沿横轴拉长的妊娠囊或空囊和（或）胎儿畸形或胎儿死亡。^{2-4,8,11} NCCN 专家组建议对于葡萄胎患者，进行病史采集和体格检查，辅助检查包括盆腔超声、hCG 定量检测、全血细胞计数 (CBC)、血小板计数、肝肾功能和甲状腺功能检查，以及血型筛查[如果 Rh 阴性，给予 Rho (D) 免疫球蛋白]。推荐的影像学检查还包括胸部 X 线检查。如果胸部 X 线检查显示转移灶，



则进行胸部/腹部/盆腔CT和脑部MRI检查，并在初次清宫后按照GTN进行管理。

治疗

对于有生育需求的女性，葡萄胎的初始治疗为清宫术 (D&C)，最好在超声引导下进行，以减少子宫穿孔的风险。^{8,12}为减少大出血的风险，术中应使用子宫收缩药物 [如甲基麦角新碱和/或前列腺素制剂] 并持续使用至术后数小时。^{2,13}对于无生育要求的女性，可以考虑行子宫切除和输卵管切除术。¹⁴组织病理学检查和 DNA 基因分型有助于明确诊断良性、非侵袭性葡萄胎¹⁵及葡萄胎后 GTN 低风险的患者（即部分性葡萄胎），以避免不必要的预防性化疗。¹⁶

尽管清宫术同时行预防性化疗，葡萄胎后GTN的发生率可降低至3% -8%，但预防性化疗的使用仍有争议。一项基于 Cochrane 数据库的回顾分析（3项随机对照试验 [RCT]，n = 613）并未获得足够的证据支持使用标准化的预防性化疗以阻止葡萄胎后 GTN 的发生。然而，有证据表明，预防性化疗可降低有恶变高危因素的完全性葡萄胎患者进展为 GTN 的风险。¹⁷ NCCN Guidelines 指出，存在葡萄胎后GTN高危因素的患者（如年龄 > 40 岁、hCG > 100,000 mIU/mL、子宫异常增大和/或卵巢黄素化囊肿 > 6cm）可以考虑预防性使用甲氨蝶呤或放线菌素D。^{2,8,17,18}

随访

葡萄胎初始治疗后的hCG监测随诊至关重要，以确保 hCG 水平恢复正常。相比正常妊娠，GTD 相关的hCG分子异质性更高且更易降解。^{2,19}因此，hCG 的定量分析方法应能够检测到所有形式的hCG，包括 β-hCG、核心 hCG、缺刻的游离 β-HCG、β核心片段和高糖基化hCG。^{4,20,21}完全性葡萄胎后 GTN 的发生率约为15-20%，而部分性葡萄胎仅为0.1%-5%。因此，严密监测有助于早期发现持续性GTN。单次葡萄胎妊娠后的复发风险低 (< 2%)，但多次葡萄胎妊娠后的复发风险显著增加。^{2,3,6,12,13,22}

据文献报道，只有不到 1% 的葡萄胎患者在hCG降至正常后再次出现 hCG 升高。^{22,23} hCG 水平正常后，推荐再随访6个月，hCG水平正常后的 GTN 很罕见。²⁴最近的一项研究表明，清宫后超过56天 hCG 水平恢复正常的完全性葡萄胎患者发生葡萄胎后 GTN 的风险要高出 3.8 倍。²²

NCCN 专家组建议每 1-2 周检测 hCG，直到 hCG 水平恢复正常（指南中定义为连续 3 次正常）。患者同时应采取避孕措施，首选口服避孕药，因为口服避孕药可抑制内源性黄体生成素 (LH)/促卵泡激素 (FSH)，从而减少 LH/FSH 对低水平 hCG 测定时的干扰。HCG 首次恢复正常后，每 3 个月检测 1 次，并持续 6 个月，以确保 hCG 持续正常。如果 hCG 水平持续升高（即呈平台期或上升），则按照葡萄胎后 GTN 处理。



葡萄胎后GTN

葡萄胎后 GTN 通常依据hCG 监测来诊断。NCCN指南采用FIGO分期标准，具备下述条件之一即可诊断葡萄胎后GTN：²⁵

- hCG 水平连续 4 次呈平台，至少 3 周
- hCG 水平连续 3 次上升 $\geq 10\%$ ，至少 2 周
- hCG 在葡萄胎清宫后 ≥ 6 个月仍未正常

葡萄胎后 GTN 的评估和分期包括病史采集和体格检查

（包括妇科盆腔检查）、FIGO 分期和预后评分、多普勒盆腔超声和胸部X线检查以评估有无转移。盆腔多普勒超声用于除外宫内妊娠、测量子宫大小、明确子宫肿瘤的体积和血供。若胸部X线检查未见异常，治疗前不需要进行其他影像检查。若胸部X线检查提示有转移，则需要进行腹部/盆腔 CT 扫描和头部 MRI 扫描。

对于没有宫外转移的持续性葡萄胎后 GTN，可以考虑再次清宫、或子宫切除术+输卵管切除术、或单药全身治疗²⁶⁻²⁸。一项为期10年的观察性研究分析了544例因持续性葡萄胎后GTN行二次清宫的患者²⁸，结果表明二次清宫后，约68%患者无疾病证据或化疗指征。但是，二次清宫时组织学证实为持续性滋养细胞疾病且尿 hCG > 1500 U/L者，需要化疗的概率更大²⁸。多个研究探讨了二次清宫术最佳适用人群的特征²⁸⁻³²。二次清宫术或单药全身治疗后，应每 2 周检测一次 hCG，直至连续 3 次正常后，改为每月检测一次，连续监测 6 个月。对于持续性 hCG 升高者

（即平台或升高），遵循 GTN 化疗建议，根据患者对初始治疗的反应和 hCG 升高程度进行分层管理。

对于存在转移性疾病、组织病理学确诊绒毛膜癌、或有子宫外病灶的证据，根据 GTN 分期和治疗建议管理（根据风险/预后评分进行分层治疗）。

妊娠滋养细胞肿瘤

临床表现及辅助检查

GTN 的临床表现多样，与前次妊娠、疾病类型和范围有关。葡萄胎后 GTN，包括侵袭性葡萄胎和绒毛膜癌可表现为葡萄胎妊娠初始治疗后不规则阴道出血、子宫增大和不规则，以及双侧卵巢增大。然而，继发于正常妊娠、非葡萄胎妊娠的绒毛膜癌患者可能缺乏这些症状和体征。滋养细胞肿瘤血管脆弱，因此，转移性病变更常伴出血。此外，转移性病变更可能会引发神经系统症状或肺部症状。ETT和PSTT典型的临床症状表现为前次妊娠后一段时间出现的子宫不规则出血。^{2,3,33}

GTN 的诊断检查包括病史采集、体格检查、转移病灶的影像学检查，包括胸部/腹部/盆腔 CT 增强扫描（或 MRI，如有造影剂禁忌）以及脑部 MRI（首选）或增强CT（如有肺转移）。还应进行盆腔超声或磁共振检查。由于存在出血风险，不建议对下生殖道的可见病变进行活检。此外，NCCN 专家组建议复查 CBC 分类和血小板计数，以及肝、



肾、甲状腺功能和hCG测定。如果hCG升高而无影像学的疾病证据，则考虑可能为LH交叉反应或幻影hCG。³⁴若hCG升高而高糖基化hCG正常则可能为静止期GTN，不需要立即/进一步治疗。³⁵基于上述检查结果，可根据目前FIGO分期和预后评分系统对GTN进行分期和评分。^{25,36}GTN分期基于肿瘤位置和范围：I期肿瘤局限于子宫，II期肿瘤直接蔓延或转移到生殖器官其他部位，III期肿瘤扩散至肺部，IV期肿瘤包括除肺之外的远处转移。目前的FIGO预后评分系统改良自WHO分类，后者纳入了Bagshawe预后评分系统的预后因素。^{37,38}FIGO预后评分系统基于可预测GTN单药化疗耐药的个体风险因素进行评分，如年龄、前次妊娠、距前次妊娠间隔时间、治疗前hCG水平、最大肿瘤大小（包括子宫）、转移部位和病灶数目，以前失败的化疗方案。每项评分的总和即FIGO预后评分，包括低危GTN（<7分）和高危GTN（≥7分）。^{25,36,39}此预后评分系统不适用于ITT，包括ETT和PSTT。¹⁰

专家组建议将组织病理学评估作为初始检查的一部分。免疫组化（IHC）标志物黑色素瘤细胞粘附分子（Mel-CAM/CD146）、人胎盘催乳素（hPL）、β-人绒毛膜促性腺激素（β-hCG）、p63、cyclin E和Ki-67在PSTT、ETT和绒癌之间均存在差异表达。^{15,40,41}鉴于每种GTN亚型的推荐治疗方案存在显著差异，准确诊断对于避免过度治疗和改善患者预后至关重要。¹³

低危GTN

一线治疗

低危GTN指FIGO预后评分<7分者，标准的一线治疗方案是甲氨蝶呤或放线菌素D单药化疗。尽管有很多关于这些药物的研究，但是，由于不同研究的纳入标准不同，药物使用剂量和具体方案也不同，因此很难确定哪个方案最好。有研究表明甲氨蝶呤的不良反应更小，而放线菌素D的给药频率更低，且可获得相似或更好的疗效。^{4,20,39,42,43}2016年Cochrane数据库纳入6个RCT的研究，共纳入577例低危GTN患者，结果显示：一线用甲氨蝶呤似乎比放线菌素D失败风险高，证据等级是中等（风险比[RR]，3.55；95% CI，1.81–6.95； $I^2 = 61%$ ）（中等质量证据）。⁴³同样，作者得出结论：放线菌素D似乎比甲氨蝶呤的初治疗效更好（RR，0.65；95% CI，0.57–0.75；6项研究，577名受试者； $I^2 = 26%$ ）。⁴³然而，以上资料有55%的数据来自甲氨蝶呤单周肌肉注射方案（这一方案的疗效较甲氨蝶呤5天或8天方案差）。一项III期RCT（[NCT01535053](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01535053)）比较放线菌素D脉冲给药与甲氨蝶呤多日给药方案，结果显示放线菌素D的初始缓解率为75%，而甲氨蝶呤方案为88.5%（5天优于8天）。总体生存质量评分相似。脱发在放线菌素D组更常见，而粘膜炎则多见于甲氨蝶呤组，没有患者需要联合化疗或挽救性手术才能达到缓解。⁴⁴

目前放线菌素D的推荐给药方案包括5天方案（10-12 mcg/kg或0.5 mg固定剂量静脉滴注，每天一次，每2周重复一次）或脉冲给药（1.25 mg/m²，静脉滴注，每2周重复一次）。²⁰放线菌素D 5天方案一线治疗的缓解率为77%至94%，脉冲给药的缓解率为69%至90%。³⁹对于甲氨蝶呤，目前推



荐的方案包括甲氨蝶呤 5天方案（每天 0.4 mg/kg 静脉滴注或肌肉注射，每天一次，每 2 周重复一次）或甲氨蝶呤与亚叶酸交替用药 8 日方案（甲氨蝶呤第 1、3、5、7 天，1.0-1.5 mg/kg 肌肉注射；亚叶酸 15 mg 口服，第 2、4、6、8 天交替用药；每 2 周重复一次）。²⁰ 5 天方案的初始缓解率为 87% 至 93%，8 天交替方案的初始缓解率为 74% 至 93%。³⁹

由于疗效较差而不再推荐的甲氨蝶呤使用方案包括甲氨蝶呤 (30–50 mg/m²) 每周肌肉注射方案和脉冲式静脉滴注方案。^{39,45,46} 尽管甲氨蝶呤周疗肌注方案在预后评分 0-1 分的患者中成功率为 70%，但在 2-4 分和 5-6 分的患者中成功率分别降至 40% 和 12%。^{4,45} 在一项大型病例队列 (n = 618) 研究中，预后评分的亚组分析显示甲氨蝶呤 8 日方案更有效。¹⁶

因毒性反应总体轻微，指南推荐甲氨蝶呤多天方案用于低危 GTN 的一线治疗，对于甲氨蝶呤不耐受或药物禁忌症的患者通常选择放线菌素 D 作为二线治疗。在亚洲，低危 GTN 患者一线单药可替代方案包括依托泊苷和氟尿嘧啶。^{39,47,48}

一线治疗期间的监测/疗效评估

NCCN 专家组建议每疗程化疗前，每 2 周检测一次 hCG，评估化疗疗效。⁴² hCG 恢复正常后建议巩固化疗 2 到 3 个疗程，最大程度降低复发风险。^{3,5,20} 治疗后随访应包括每月检测 hCG，持续 1 年，同时避孕（首选口服避孕药）。化疗耐药是指连续 3 个疗程化疗后 hCG 处于

平台（变化 < 10%）或连续 2 个疗程化疗后 hCG 持续升高（变化 > 10%）。^{4,42} 二线化疗见下文。

二线单药治疗

目前尚无关于低危 GTN 二线治疗的 RCT 数据，但一般证据和共识支持以下情况时更换为另一种单药化疗方案：对初始单药化疗反应较好，但随后 hCG 呈平台，或由于药物毒性而限制了用药剂量及频率的患者。^{4,20,49} 病灶局限于子宫且无生育需求者，可考虑行子宫切除术及输卵管切除术。应当原位保留卵巢，即使合并卵巢黄素化囊肿。

低水平 hCG 的患者，放线菌素 D 作为二线方案的缓解率尚可。但 hCG 水平超过某个特定的阈值时，二线治疗选择联合化疗方案更妥。^{16,50,51} 选择放线菌素 D 还是联合化疗的 hCG 阈值有争议，且随时间的变化而有所修订。^{3,16,20,51,52}

在甲氨蝶呤耐药的 GTN 大型病例队列中，放线菌素 D 治疗的完全缓解率约 75%。^{53,54} 一项针对 358 名低危 GTN 患者的回顾性研究中，有 68 名使用甲氨蝶呤（5 天方案）治疗后耐药的患者，使用二线放线菌素 D 治疗的完全缓解率为 75%，所有需要三线联合化疗和或不联合手术的患者均达到永久缓解。临床病理学诊断为绒癌的患者（与葡萄胎后 GTN 患者比），放线菌素 D 二线治疗的耐药率显著增加。⁵³ 最近一项回顾性研究纳入 877 名接受甲氨蝶呤（8 天方案）一线治疗的 GTN 患者，其中 103 名需要二线治疗并接受放线菌素 D（5 天方案）治疗。⁵⁴ 在放线菌素 D 二线



治疗的患者中，75.7% (n = 78) 的患者完全缓解。有25例患者因耐药或复发需行三线治疗，总生存率为100%。⁵⁴

二线联合化疗

对于单药化疗反应不佳或一线治疗有反应但随后 hCG 水平迅速升高的患者，再次检查转移灶并更换联合化疗方案。^{3,5} 此类患者最常用的方案为EMA/CO（依托泊苷、甲氨蝶呤和放线菌素 D，与环磷酰胺和长春新碱交替用药）。^{16,49,55} 此种情况下使用EMA/CO方案是基于它对高危GTN的有效性。⁵⁶ 即使在复发/耐药的低危 GTN中，EMA/CO 的治愈率也接近 100%。^{3,5,55} 与二线单药化疗相同，可以考虑行子宫全切术及输卵管切除术。

二线治疗期间的监测/疗效评估

对二线单药和联合化疗患者，应每 2 周监测一次 hCG 水平，如果 hCG 水平呈现平台或上升，则需要增加检测的频率。如果患者在连续两个化疗疗程后 hCG 呈现平台或 hCG 在 1 个疗程后升高，专家组建议行进一步治疗。对于单药治疗，行或未行子宫切除术/输卵管切除术后疾病持续的患者，再次检查以评估转移病灶并更换为 EMA/CO 联合化疗。对于 EMA/CO 方案行或未行子宫切除术/输卵管切除术，治疗后疾病持续或复发的患者，按照高危 GTN 的化疗方案处理，给予依托泊苷/铂类为基础的方案，可能的情况下行手术切除。

高危 GTN

高危GTN 指预后评分 ≥ 7 分或FIGO IV 期患者。^{25,36} 在大型病例队列研究中，高危GTN在葡萄胎后 GTN 患者中相对罕见，约占6% (39/618)。¹⁶ 高危 GTN 应采用联合方案化疗，可能还需辅助手术或放疗。通过多种治疗手段，高危GTN治愈率可达90%，包括几乎所有仅有肺部或阴道转移灶者，以及70%的IV期患者。⁵ 肝转移和脑转移与不良结局相关，尤其同时发生转移者。然而，这些患者的预后现已有所改善。⁵⁷⁻⁵⁹

初始化疗

EMA/CO 是高危GTN最常用的初始治疗方案，EMA 和 CO 每周交替使用。现有证据证明，该方案是治疗高危GTN患者疗效及毒性可耐受的最佳方案。多项研究证实 EMA/CO 方案的有效性，完全缓解率为62%~78%，长期生存率为85%~94%。^{55,56,60-67}

用于治疗高危 GTN 患者的其它一线治疗的方案还包括 EMA/EP（依托泊苷、甲氨蝶呤和放线菌素 D，与依托泊苷和顺铂交替用药）^{68,69} 和 EP/EMA（依托泊苷和顺铂，与依托泊苷、甲氨蝶呤和放线菌素 D 交替用药）。⁷⁰

由于缺乏随机对照试验，系统评价尚不能明确哪一种治疗高危 GTN 的最佳联合方案。^{49,71} EMA/EP（或 EP/EMA）抗肿瘤活性高被认为对超高危患者的疗效甚至优于 EMA/CO，然而，该方案作为高危型GTN的标准初始治疗方案的使用，受到以下因素的限制：毒性增加、不能对持续或复发性疾病提供足够的挽救性化疗^{4,70}



广泛转移性疾病的诱导化疗

广泛转移性 GTN 患者，如确定预后评分 > 12 分的患者，预后更差。^{72,73} 这些患者初始治疗给予标准联合化疗可能导致肿瘤破裂出血、代谢性酸中毒、败血症、和/或多器官衰竭，可能导致患者早期死亡（即 4 周内）。^{20,55,73} 为改善这部分超高危患者的结局，可考虑在初始 EMA/CO 方案化疗前给予依托泊苷和顺铂诱导化疗。^{55,73} 在一项包含 33 名高肿瘤负荷（即超高危 GTN）患者的 140 名高危 GTN 患者的病例队列中，在 EMA/CO 治疗前接受低剂量依托泊苷/顺铂诱导化疗（依托泊苷 100 mg/m² IV，顺铂 20 mg/m² IV，第 1 天和第 2 天用药，每 7 天一次，1-3 疗程）。高危 GTN 队列的总体生存率和早期死亡率分别为 94.3% 和 0.7%，较未接受诱导化疗患者的生存结局有显著改善。⁵⁵ 因此，专家组建议在 EMA/CO 治疗前应考虑给予低剂量 EP（依托泊苷 100 mg/m²/天 IV 和顺铂 20 mg/m²/天 IV）1-3 个疗程的诱导化疗。

CNS 转移的管理

推荐中枢神经系统 (CNS) 转移患者增加相应的治疗，这些患者可能需要紧急干预以控制颅内出血或颅压升高。^{4,74} 葡萄胎后 GTN 的 CNS 转移率较低，但约 20% 的绒癌患者有 CNS 受累。^{74 4,58,75-78} EMA/CO 方案化疗时应给予改良方案，包括使用大剂量的 MT × (1000 mg/m²)，并在开始输注甲氨蝶呤 32 小时每 6 小时加服 15 mg 四氢叶酸，共 12 次。⁷⁴

专家组建议脑转移患者可考虑全脑放疗或立体定向放射治疗 (SBRT) 加或不加鞘内注射甲氨蝶呤。^{4,20,58,75-78} 脑转移患者的治愈率为 50% 至 80%。治愈率主要取决于患者的症状、脑转移灶数量、大小和部位。^{58,74,75,77,79-82}

一线治疗期间的监测/疗效评估

高危 GTN 一线治疗期间的监测和疗效评估与低危 GTN 相同。一线化疗反应良好但随后 hCG 出现持续低水平（平台期）、不完全缓解以及缓解后复发患者需要进一步治疗（即挽救化疗和/或辅助手术）。

挽救化疗

大约 30% 至 40% 的高危患者一线治疗后未达完全缓解或缓解后复发。^{83,84} 这些患者大多伴有多个肺及阴道以外的转移灶，且初始治疗不充分。^{85,86} 高危患者接受依托泊苷和铂类药物的挽救化疗，常常需要联合手术切除持续存在的病灶，治愈率达到约 80%-90%。⁸⁷

EMA/EP 或 EP/EMA 方案是对 EMA/CO 方案有反应，但 hCG 持续低水平，或完全缓解后 hCG 再次升高患者的最佳治疗方法。^{88,89} 据报道，EMA/CO 耐药患者 EMA/EP 治疗的完全缓解率达到 75%-85%。^{66,88-91}



含有依托泊苷和铂类药物的其它药物的联合化疗对含甲氨蝶呤方案耐药患者有效。专家组优先推荐甲氨蝶呤耐药 GTN 患者使用以下四种方案：TP/TE（紫杉醇和顺铂，与紫杉醇和依托泊苷每周交替用药）、BEP（博来霉素、依托泊苷和顺铂）、VIP（依托泊苷、异环磷酰胺和顺铂）和 ICE（异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷）。^{49、87、90、92、93} 此外，TIP（紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂）方案可作为生殖细胞肿瘤的挽救性化疗方案，包括含绒癌成分的肿瘤。⁹⁴⁻⁹⁷

含依托泊苷和铂类的化疗方案需要使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）预防中性粒细胞减少症和治疗延迟。^{87,92,98} 此类患者挽救治疗的总体成功率约 80%。不良预后因素包括挽救治疗开始时高水平的hCG、更多的转移部位、转移至肺和阴道以外的部位（IV 期）以及FIGO 评分大于 12分。

具有潜在效应的治疗耐药GTN的方案/其它补充方案

对耐药性 GTN 显示出一定疗效的其它几种治疗方案，包括大剂量化疗 (HDC) 联合外周干细胞移植、免疫治疗和其他化疗方案。据报道，对于多药化疗耐药患者，HDC联合自体干细胞移植可达到持续性完全缓解。⁹⁹⁻¹⁰³ 一项针对32 名接受 HDC 治疗的难治性绒癌或预后不良的 PSTT/ETT 患者的回顾性研究发现，在外周血干细胞治疗的患者中有 7 名获得持续性完全缓解，其中13 名接受HDC治疗的患者，无论有无加用其它治疗，结果分析时仍处于无瘤生存状态。¹⁰¹

帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 是一种抑制程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 的单克隆抗体，该蛋白作为检查点蛋白，可调节多种免疫细胞，包括具有潜在抗肿瘤活性的 T 细胞。¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ 程序性死亡配体 1 (PD-L1) 在 GTN 中高表达。^{107,108} 最近报道了 4 名耐药性 GTN 患者，包括 2 名转移性绒癌和 2 名转移性 PSTT 或混合型 PSTT/ETT 患者，接受帕博利珠单抗治疗的结局。¹⁰⁹ 4 名患者的肿瘤病灶均高表达 PD-L1，观察到3 名患者持久应答，对帕博利珠单抗无反应的患者，虽高表达 PD-L1 但缺乏肿瘤浸润淋巴细胞。¹⁰⁹ 基于以上数据，NCCN 专家组将另一种 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗 (Nivolumab) 纳入到可能对治疗耐药性GTN有效的方案中。

阿维鲁单抗 (Avelumab) 是一种 PD-L1 抑制剂，也可能对耐药性 GTN 治疗有效。一项 II 期研究纳入 15 名单药化疗后疾病进展的 GTN 患者，结果显示阿维鲁单抗可使约 50% 的患者 hCG 水平下降至正常。¹¹⁰

吉西他滨、卡培他滨和氟尿嘧啶也可能对耐药性 GTN 具有治疗潜力。有限的证据表明吉西他滨联合或不联合铂类均具有抗肿瘤活性。¹¹¹ 在治疗生殖细胞肿瘤的数据中可以找到这些方案在GTN中潜在活性的佐证。已有卡培他滨单药成功用于挽救化疗的报道。^{112,113} 亚洲团队也报道了氟尿嘧啶，联合放线菌素 D作为初始治疗的应用。¹¹⁴



辅助手术

高危、化疗耐药患者可能需要接受手术治疗，尤其是子宫切除术及输卵管切除术和肺切除术。对于孤立病灶、特别是孤立病灶位于子宫和肺部的患者，可能适合手术。¹¹⁵⁻¹¹⁷ PET/CT 成像可能有助于靶向定位手术切除的孤立转移病灶定位。¹¹⁸ 此外，介入治疗是预防或控制出血，治疗高危 GTN 的重要手段。⁴ 选择性动脉栓塞术可用于控制子宫/阴道或其它肿瘤部位的出血。¹¹⁹⁻¹²¹ 在一个病例队列报道中，近 50% 的高危 GTN 患者在治疗过程中接受了某种外科手术，而达到治愈。¹²²

中间型滋养细胞肿瘤

葡萄胎妊娠和绒癌来源于绒毛滋养细胞（即细胞滋养细胞和合体滋养细胞），中间型滋养细胞肿瘤（ITTs，包括 PSTT 和 ETT）来源于绒毛外滋养细胞（即中间型滋养细胞）。ITTs 约占 GTN 病例的 1%，由于例数少，因此尚未能很好地阐明其生物学行为和治疗方案。这些肿瘤通常发生在正常妊娠后数月至数年，可能继发于任何类型的妊娠。最近一项对 62 名 ITT 患者的系列病例报道显示，ETT 患者的前次妊娠与发病时间的间隔可能比 PSTT 更长。¹²³

PSTT 和 ETT 通常生长缓慢，在原发肿瘤出现数月或数年后发生转移，经常表现为异常子宫出血或停经。大多数 ITT 分泌 hCG，但是与其他类型的 GTN 相比，hCG 水平明显较低。因此，对于这些 GTN 亚型，hCG 并非有效的监测指标。30% 至 50% 的患者诊断时存在转移，最常见转移部位是肺部。不同于其他类型的 GTN，这些肿瘤更易于通过淋巴转移。目前正通过国际滋养细胞疾病研究

协会 (ISSTD) 收集全球的 PSTT 和 ETT 数据。^{10,124,129}

ITTs 通过其组织病理学特征有别于其他类型的 GTN。¹⁰ 在 PSTT 中，免疫组化染色显示 Mel-CAM (CD146) 和人胎盘催乳素 (hPL) 弥漫阳性，而 hCG 染色仅局灶阳性。细胞遗传学研究表明，PSTT 二倍体较非整倍体更常见。¹³⁰ 血清 hPL 检测对病情监测或临床处理没有帮助。^{127,128,131,132} 与 PSTT 相比，ETT 的细胞更小、形态相对单一，并且其细胞呈巢式、结节状、限制性生长。免疫组化显示 p63 强阳性，而 Mel-CAM 和 hPL 弱阳性。¹³³ 超过 50% 的 ETT 细胞表达 cyclin E。ETT 通常累及子宫下段和宫颈管，由于其呈上皮样组织类型且表达 p63，因此可能与鳞状细胞癌相混淆。^{10,133,134}

由于这些肿瘤少见，通常都是小样本的队列研究，因此无法对 ITT 的危险因素进行严格的统计学分析。FIGO 针对 GTN 的预后评分系统与 PSTT 和 ETT 的预后无很好的相关性。¹⁰ 基于现有最大样本的数据分析，PSTT 和 ETT 占 GTD 的 0.23% (125/54 743)，治疗后 5 年和 10 年生存率分别为 80% 和 75%。最重要的预后因素包括临床分期期别晚、与末次已知妊娠间隔 ≥48 个月。^{125,128,129,135} 其他不良预后相关的风险因素包括年龄较大、深肌层浸润、肿瘤坏死、肿瘤大和有丝分裂指数 >5/10 个高倍视野。^{10,129,136}



治疗方案

ITTs相对而言，对化疗不敏感，因此某种程度上需采取不同于侵袭性葡萄胎和绒毛膜癌的治疗模式，手术干预在ITTs的治疗中扮演着更为重要的角色。PSTT和ETT的治疗主要取决于是否有远处转移以及是否合并有高危因素。对于无转移的患者，生存率约为 100%，而存在转移时，生存率约为 50% 至 60%。随着铂类为基础的化疗方案应用的增加，提高了有不良预后因素（如与末次已知妊娠间隔≥48个月）的ITTs患者的总生存率。^{125,127-129}

对无转移性疾病（I期）的患者，推荐子宫切除术、输卵管切除术、行或不进行盆腔淋巴结活检术。对于存在转移的患者，建议行子宫切除术、输卵管切除术及化疗。对于孤立的转移病灶，尤其肺转移者，应当行转移病灶切除术（如果可行）。存在转移性病变时首选化疗方案为EMA/EP和EP/EMA；其他对化疗耐药GTN有效的治疗方案也可能对存在转移的ITTs有一定疗效。具有一种或多种不良预后因素的无转移患者（即距离末次妊娠间隔≥2年、深肌层浸润、坏死、有丝分裂计数>5/10 HPF）也可以考虑以上所有方案。¹³⁷

随访和监测

治疗后的hCG水平的监测取决于GTN类型，相比于葡萄胎后GTN，把hCG作为监测ITT的肿瘤标记物不够可靠。专家组建议完成化疗时使用PET/CT进行监测，此后每6到12个月一次，持续2到3年。

治疗后复发或进展的ITTs

对于复发或者无转移而治疗后进展或转移的ITTs患者，推荐采用与初始治疗时存在转移的ITTs同样的全是治疗方案，这些方案可能会有一定的疗效。此外，存在转移的ITT患者可能会放弃再次化疗，而接受最佳支持治疗（参见[姑息治疗 NCCN Guidelines](#)）。

妇科生存

妇科癌症的治疗通常包括手术、化疗、激素治疗、放疗和/或免疫疗法，这可能会导致急性、短期和长期毒副反应。手术范围可能很广泛并导致形成粘连，进而可能导致疼痛并导致小肠梗阻、泌尿或胃肠道并发症（例如尿失禁、腹泻）、盆底功能障碍（表现为各种泌尿道、肠道和/或性影响）和淋巴水肿。^{138,139}化疗药物各不相同，但常用的治疗方案可能会带来显著的神经毒性、心脏毒性、认知功能障碍和发生血液系统肿瘤的风险。¹⁴⁰长期缺乏雌激素可能导致潮热、阴道干燥和骨质流失等症状。放疗可能导致长期并发症（例如纤维化、狭窄、外阴阴道萎缩），^{141,142}并可能使放射野临近的皮肤、皮下组织、器官由于辐射诱发恶性肿瘤。¹⁴³免疫疗法在妇科癌症中的应用正在兴起，迄今为止，这些治疗的远期影响尚不清楚。^{144,145}

完成治疗后，所有妇科癌症幸存者都应接受常规的一般医疗护理，重点是管理慢性病（例如抑郁症、糖尿病、高血压）、监测心血管危险因素、接受推荐的疫苗接种以及鼓励采用健康的生活方式（如促进锻炼、戒烟）^{146,147}



为了评估妇科癌症的迟发的和长期影响，临床医生应全面记录患者的病史，包括既往治疗史，并进行彻底的体格检查，然后进行必要的影像学检查和/或实验室检查。¹⁴⁷ 由于大多数妇科癌症治疗会导致性功能障碍、更年期提前和不育，因此需要特别注意由此产生的医学和社会心理影响。所有女性，无论是否性活跃，都应询问泌尿生殖系统症状，包括外阴阴道干燥。¹⁴⁸ 建议放射后使用阴道扩张器和保湿剂。^{141,149} 心理社会影响可能包括心理（例如，抑郁、焦虑、害怕复发、改变的身体形象）、财务（例如，重返工作岗位、保险问题）和人际关系（例如，人际关系、性、亲密关系）。¹⁴⁷ 应根据需要将患者转诊至适当的专业提供者（例如，物理治疗、盆底治疗、性治疗、心理治疗），基于既往的治疗史和评估的发生迟发效应和/或现有问题的风险。

与所有参与患者照护的临床医生（包括初级保健临床医生）进行沟通和协调至关重要。^{147,150} 还建议向患者提供治疗总结和随访建议。为此，妇科肿瘤学会 (SGO) 开发了针对妇科癌症的生存护理计划模板，以帮助生存者及其临床医生总结肿瘤病史、接受的治疗、可能的副作用和建议的随访。¹⁵¹



参考文献

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4:670-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602247>.

2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:531-539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728069>.

3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717-729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673583>.

4. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017;144:200-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743739>.

5. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:11-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739008>.

6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2013;128:3-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846466>.

7. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740-1748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8929267>.

8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1639-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369669>.

9. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease

Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138:46-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25969351>.

10. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2017;144:208-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789086>.

11. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics* 2017;37:681-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28287945>.

12. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:347-354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063873>.

13. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 2:S123-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433668>.

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. *BMC Cancer* 2019;19:13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612545>.

15. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Vol. 6: World Health Organization; 2014.

16. 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. *Br J Cancer* 2012;107:1810-1814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059744>.

17. Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database*



Syst Rev 2017;9:CD007289. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892119>.

18. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease.

Cancer 1995;76:2079-2085. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635004>.

19. Cole LA. Human chorionic gonadotropin and associated molecules.

Expert Rev Mol Diagn 2009;9:51-73. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19099349>.

20. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease.

Int J Gynaecol Obstet 2018;143 Suppl 2:79-85. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306586>.

21. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in

gynecologic oncology. Gynecol Oncol 2009;112:663-672. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007977>.

22. 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.

Gynecol Oncol 2018;148:254-257. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229282>.

23. Schmitt C, Doret M, Massardier J, et al. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type.

Gynecol Oncol 2013;130:86-89. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523617>.

24. Braga A, Maesta I, Matos M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation.

Gynecol Oncol 2015;139:283-287. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383828>.

Committee FO. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000.

FIGO Oncology Committee. Int J Gynaecol Obstet 2002;77:285-287.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065144>.

26. Eysbouts YK, Massuger L, Int'Hout J, et al. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia.

Gynecol Oncol 2017;145:536-542. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390821>.

27. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia.

Obstet Gynecol Surv 2013;68:533-542. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803756>.

28. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease.

Gynecol Oncol 2004;95:423-429. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581942>.

29. Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey.

Gynecol Oncol 2005;99:3-5. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139344>.

30. van Trommel NE, Thomas CM, Massuger LF, Sweep FC. Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD) : the need for univocal definition of PTD.

Gynecol Oncol 2005;99:250-251; author reply 251.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224821>.

31. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia.

Obstet Gynecol 2016;128:535-542. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500329>.

32. Savage P, Seckl MJ. The role of repeat uterine evacuation in trophoblast disease.

Gynecol Oncol 2005;99:251-252; author reply 252-253. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137746>.

33. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia.

Chemother Res Pract 2011;2011:806256. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312558>.



34. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703803>.

35. Cole LA, Muller CY. Hyperglycosylated hCG in the management of quiescent and chemorefractory gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2010;116:3-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822356>.

36. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83 Suppl 1:175-177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14763174>.

37. Gestational trophoblastic diseases. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983;692:7-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6318459>.

38. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976;38:1373-1385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/182354>.

39. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:1293-1304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517533>.

40. Chi D, Berchuck A, Dizon D, Yashar C. Table 26.2: Immunohistochemical Markers for Differential Diagnosis of GTD. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* 2017:745.

41. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell D, et al. College of American Pathologists Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Gestational Trophoblastic Malignancy. . Vol. 4.0.0.0; 2017. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-trophoblast-17protocol-4000.pdf>.

42. 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:S109-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341573>.

43. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD007102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281496>.

44. Schink JC, Filiaci V, Huang H, et al. A phase III randomized trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia [abstract]. Presented at the XIX World Congress of the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; September 21-24, 2017; Amsterdam, The Netherlands.

45. 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 Clin Oncol* 2011;29:825-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263100>.

46. Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? *Gynecol Oncol* 2002;85:36-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925117>.

47. Hitchins RN, Holden L, Newlands ES, et al. Single agent etoposide in gestational trophoblastic tumours. Experience at Charing Cross Hospital 1978-1987. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1041-1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2842160>.

48. Sung HC, Wu PC, Yang HY. Reevaluation of 5-fluorouracil as a single therapeutic agent for gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:69-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6089563>.



49. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD008891. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26760424>.

50. Covens A, Filiaci VL, Burger RA, et al. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107:1280-1286. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900525>.

51. McNeish IA, Strickland S, Holden L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838-1844. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919242>.

52. McGrath S, Short D, Harvey R, et al. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l⁻¹ (-1). *Br J Cancer* 2010;102:810-814. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160727>.

53. Lurain JR, Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Schink JC. Actinomycin D for methotrexate-failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012;57:283-287. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838241>.

54. Prouvot C, Golfier F, Massardier J, et al. Efficacy and Safety of Second-Line 5-Day Dactinomycin in Case of Methotrexate Failure for Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1038-1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29629964>.

55. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:280-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233709>.

56. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med* 2006;51:767-772. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086804>.

57. Ahamed E, Short D, North B, et al. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? *J Reprod Med* 2012;57:262-269. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696824>.

58. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:465-471. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12092015>.

59. Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, et al. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:105-109. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988707>.

60. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:550-557. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651757>.

61. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988;31:439-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2846414>.

62. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. *Gynecol Oncol* 1998;71:247-253. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826467>.

63. Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:28-31. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873405>.



64. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003;91:552-557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675675>.

65. Turan T, Karacay O, Tulunay G, et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1432-1438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803542>.

66. Lu WG, Ye F, Shen YM, et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:357-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711444>.

67. Cagayan MS. High-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Primary management with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *J Reprod Med* 2012;57:231-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696818>.

68. Cyriac S, Rajendranath R, Sridevi V, Sagar TG. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115:37-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802685>.

69. Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II- IV). *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:360-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086738>.

70. Han SN, Amant F, Leunen K, et al. EP-EMA regimen (etoposide and cisplatin with etoposide, methotrexate, and dactinomycin) in a series of 18 women with gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:875-880. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22635033>.

71. Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370618>.

72. Kong Y, Yang J, Jiang F, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2017;146:81-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461032>.

73. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:390 e391-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433171>.

74. Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, et al. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol* 2015;137:73-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598530>.

75. Gavanier D, Leport H, Massardier J, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2019;24:153-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242539>.

76. Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:359-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25118474>.

77. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med* 2012;57:288-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838242>.

78. Soper JT, Spillman M, Sampson JH, et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007;104:691-694. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17137617>.



79.Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:900-903. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2472471>.

80.Evans AC, Jr., Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995;59:226-230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7590478>.

81.Small W, Jr., Lurain JR, Shetty RM, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the brain. *Radiology* 1996;200:277-280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657926>.

82.Bakri Y, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 1994;39:179-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7518516>.

83.Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007;96:732-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299394>.

84.Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2008;112:251-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669719>.

85.Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:611-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847005>.

86.Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-

2006) . *J Reprod Med* 2008;53:535-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720930>.

87.Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012;57:219-224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696816>.

88.Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:854-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673528>.

89.Mao Y, Wan X, Lv W, Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:44-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481633>.

90.Arptha A, Pallavi VR, Bafna UD, et al. Role of salvage therapy in chemo resistant or recurrent high-risk gestational trophoblastic neoplasm. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:547-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700567>.

91.Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages II-IV: risk factor score > or = 7. *J Reprod Med* 2010;55:199-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626175>.

92.Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE) . *Ann Oncol* 2008;19:1578-1583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453518>.



93.Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, et al. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? *Gynecol Oncol* 2017;146:74-80. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473205>.

94.Feldman DR, Hu J, Dorff TB, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Efficacy for First-Line Treatment of Patients With Intermediate- or Poor-Risk Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2016;34:2478-2483. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185842>.

95.Mardiak J, Rejlekova K, Mego M, et al. Determination of efficacy of TIP combination (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) as first salvage therapy for patients with relapsed germ cell tumors in a poor prognosis group. 2009;27:e16049-e16049. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e16049.

96.Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

97.Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413-2418. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856101>.

98.Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005;97:618-623. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863169>.

99.Benigno BB. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support as salvage therapy in recurrent gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1331-1333. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970157>.

100.El-Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2005;93:620-621. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16222307>.

101.Frijstein MM, Lok CAR, Short D, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer* 2019;109:162-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30731277>.

102.van Besien K, Verschraegen C, Mehra R, et al. Complete remission of refractory gestational trophoblastic disease with brain metastases treated with multicycle ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) and stem cell rescue. *Gynecol Oncol* 1997;65:366-369. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159354>.

103.Yamamoto E, Niimi K, Fujikake K, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol* 2016;5:660-664. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900108>.

104.Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98-106. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558876>.

105.Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012;18:6580-6587. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087408>.

106.Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011;12:492-499.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739672>.

107.Bolze PA, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 Expression in Premalignant and Malignant Trophoblasts From Gestational Trophoblastic Diseases Is Ubiquitous and Independent of Clinical Outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:554-561. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28060141>.

108.Veras E, Kurman RJ, Wang TL, Shih IM. PD-L1 Expression in Human Placentas and Gestational Trophoblastic Diseases. *Int J Gynecol*



Pathol 2017;36:146-153. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362903>.

109.Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017;390:2343-2345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185430>.

110.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 Clin Oncol 2020;38:3129-3137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716740>.

111.Pandian Z, Seckl MJ, Smith R, Lees DA. Gestational choriocarcinoma: an unusual presentation with response to gemcitabine and surgery. BJOG 2004;111:382-384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008778>.

112.Bianconi MI, Otero S, Storino C, Jankilevich G. Role of Capecitabine in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Drug for Two Settings. J Reprod Med 2017;62:250-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30027717>.

113.Bianconi M, Jankilevich G, Otero S, et al. Successful salvage of a relapsed high risk gestational trophoblastic neoplasia patient using capecitabine. Gynecol Oncol 2007;106:268-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493670>.

114.Zhao Y, Zhang W, Duan W. Management of gestational trophoblastic neoplasia with 5-fluorouracil and actinomycin D in northern China. J Reprod Med 2009;54:88-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19301571>.

115.Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 2008;53:519-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720927>.

116. Fleming EL, Garrett L, Growdon WB, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England

Trophoblastic Disease Center. J Reprod Med 2008;53:493-498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720924>.

117.Kanis MJ, Lurain JR. Pulmonary Resection in the Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2016;26:796-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905332>.

118.Mapelli P, Mangili G, Picchio M, et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:505-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314259>.

119.Lim AK, Agarwal R, Seckl MJ, et al. Embolization of bleeding residual uterine vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumors. Radiology 2002;222:640-644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867779>.

120.Tse KY, Chan KK, Tam KF, Ngan HY. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 2007;52:397-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17583238>.

121.McGrath S, Harding V, Lim AK, et al. Embolization of uterine arteriovenous malformations in patients with gestational trophoblastic tumors: a review of patients at Charing Cross Hospital, 2000-2009. J Reprod Med 2012;57:319-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838248>.

122.Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med 2006;51:773-776. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086805>.

123.Zhang Y, Zhang S, Huang W, et al. Intermediate trophoblastic tumor: the clinical analysis of 62 cases and prognostic factors. Arch Gynecol Obstet 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30607597>.



124.Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol* 2010;116:430-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910023>.

125.Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol* 2019;152:361-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30473257>.

126.Kurman RJ, Shih Ie M. Discovery of a cell: reflections on the checkered history of intermediate trophoblast and update on its nature and pathologic manifestations. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:339-347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901393>.

127.Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374:48-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552948>.

128.Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016;142:102-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168005>.

129.Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2019;120:587-594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30792530>.

130.Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100:511-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246400>.

131.Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*

2002;47:460-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12092014>.

132.Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005;99:603-607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16085293>.

133.Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393-1403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808132>.

134.Allison KH, Love JE, Garcia RL. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1875-1877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17149967>.

135.Yang J, Zong L, Wang J, et al. Epithelioid Trophoblastic Tumors: Treatments, Outcomes, and Potential Therapeutic Targets. *J Cancer* 2019;10:11-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30662520>.

136.Hancock B, Froeling FEM, Ramaswami R, et al. The ISSTD global placental site and epithelioid trophoblastic tumor (PSTT/ETT) database – an analysis of 326 patients. ISSTD XVIII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. Bali, Indonesia; 2015. Available at:

137.Sobecki-Rausch J, Winder A, Maniar KP, et al. Surgery and Platinum/Etoposide-Based Chemotherapy for the Treatment of Epithelioid Trophoblastic Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1117-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757875>.

138.Dessources K, Aviki E, Leitao MM, Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:252-260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31915136>.

139.Bona AF, Ferreira KR, Carvalho RBM, et al. Incidence, prevalence, and factors associated with lymphedema after treatment for cervical



cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1697-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32863276>.

140.Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325-3348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663120>.

141.Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, et al. Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy. *Support Care Cancer* 2019;27:1425-1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30187220>.

142.Park HS, Ratner ES, Lucarelli L, et al. Predictors of vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2015;14:464-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887343>.

143.Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 2018;36:85-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983028>.

144.Schepisi G, Casadei C, Toma I, et al. Immunotherapy and Its Development for Gynecological (Ovarian, Endometrial and Cervical) Tumors: From Immune Checkpoint Inhibitors to Chimeric Antigen Receptor (CAR) -T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33671294>.

145.Borella F, Preti M, Bertero L, et al. Is There a Place for Immune Checkpoint Inhibitors in Vulvar Neoplasms? A State of the Art Review. *Int J Mol Sci* 2020;22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33375467>.

146.Lin KY, Frawley HC, Denehy L, et al. Exercise interventions for patients with gynaecological cancer: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2016;102:309-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553642>.

147.Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, et al. Developing a Quality of Cancer Survivorship Care Framework: Implications for Clinical Care, Research, and Policy. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:1120-1130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31095326>.

148.Bober SL, Reese JB, Barbera L, et al. How to ask and what to do: a guide for clinical inquiry and intervention regarding female sexual health after cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2016;10. Available at: https://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Fulltext/2016/03000/How_to_ask_and_what_to_do_a_guide_for_clinical.12.aspx.

149.Damast S, Jeffery DD, Son CH, et al. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:479-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31302301>.

150.Campbell G, Thomas TH, Hand L, et al. Caring for Survivors of Gynecologic Cancer: Assessment and Management of Long-term and Late Effects. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:192-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867102>.

151.SGO/FWC Survivorship Toolkit. Available at: <https://www.sgo.org/resources/survivorship-toolkit/>.