

· 专家述评 ·



谢红宁，教授，主任医师，博士生导师。现任中山大学附属第一医院超声医学科副主任。擅长胎儿畸形产前超声诊断、妇科疑难病例超声诊断、三维超声技术应用。

兼任中国医师协会超声医师分会妇产专业委员会主任委员、中国医学影像技术研究会超声分会妇产专业委员会副主任委员、广东省医学会产前诊断分会主任委员、广东优生优育协会产前超声委员会主任委员。

中国医师协会超声医师分会《中国妇科超声检查指南》编写组组长、《产前超声检查指南》编写组副组长。国内外专业期刊发表论文100多篇，主编《妇产科超声诊断学》等专著3本，主译《产科超声诊断常见问题思考策略》等专著3本，参编各类教科书数本。

妊娠滋养细胞疾病的超声特征与诊断

谢红宁

中山大学附属第一医院超声科，广东 广州 510080

【摘要】 妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是一组与妊娠相关的良性和恶性滋养细胞病变，包括完全性葡萄胎、部分葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤。后4种因具有恶性肿瘤特性，统称为妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)，可发生转移，若不及时诊断给予治疗，可致死亡。GTD的及早诊断对成功治疗和保持生育功能非常重要。虽然GTD的诊断必须结合临床表现、血清 β 人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)水平和其他影像学资料，但超声检查是诊断GTD的首选方法，且对鉴别GTD种类、判断疗效和远期追踪具有重要价值。熟悉GTD的病理、分类、超声表现和治疗原则有助于疾病的准确诊断和正确治疗。

【关键词】 妊娠滋养细胞疾病；超声；诊断

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2017)03-0161-04

Sonographic features and diagnosis of gestational trophoblastic disease XIE Hongning (Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China)

Correspondence to: Xie Hongning E-mail: hongning_x@126.com

【Abstract】 Gestational trophoblastic disease (GTD) is a spectrum of both benign and malignant gestational tumors, including hydatidiform mole (complete and partial), invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor, and epithelioid trophoblastic tumor. The latter four entities with characteristics of malignant tumors that may result in significant morbidity and mortality if left untreated are referred to as gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Early diagnosis of GTD is important for prompt management and preserving fertility. Although the diagnosis of GTD is based on clinical features and serial quantitative β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) level, the ultrasonography remains the first choice of initial diagnosis. Ultrasound is essential for differential diagnosis of GTD. It also plays an important role in evaluation of effectiveness of treatment and follow-up. Familiarity with the pathogenesis, classification, imaging features, and treatment of GTD can aid in the accurate diagnosis and guide appropriate management.

【Key words】 Gestational trophoblastic disease; Ultrasound; Diagnosis

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)涵盖一系列滋养细胞病变,其生物学行为具有潜在侵犯周围组织和远处转移的特征,包括良性的完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole, CHM)和部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole, PHM),恶性的侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)。后4类统称为妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN),具有恶性肿瘤特征,可发生远处转移,若不能及时诊断和治疗,可导致死亡。GTD的病因尚不清楚,我国发病率为0.1%~0.2%,比欧美地区高。其发生与经济条件和营养状态有关,总体发生率近几十年来有下降趋势^[1]。

1 GTD特征

1.1 病理与遗传学特征

受精卵形成胚泡后植入子宫内膜,与内膜接触的滋养层细胞分化为内外两层,外层细胞互相融合,称合体滋养层细胞;内层细胞为朗格汉斯细胞,形成细胞滋养层,通过分裂使细胞数目增多,最后融入合体滋养层。正常胎盘绒毛由细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞及中间型滋养细胞组成。葡萄胎及GTN均源于胎盘滋养层病变。葡萄胎和绒毛膜癌来源于细胞滋养层细胞和合体滋养层细胞病变,而PSTT和ETT则起源于中间型滋养细胞^[2]。

90%的完全性葡萄胎源于空卵单精子受精后复制,形成父系二倍体,染色体核型46,XX^[3];约10%的完全性葡萄胎核型为46,XY,为空卵内父系两条不同精子受精形成。部分性葡萄胎则均为染色体三倍体,由单卵双精子受精,或单卵单精子受精、单精子自我复制而成,可有几种类型如69,XXX、69,XXY或69,XYY。部分性葡萄胎胎儿也可存活至中孕期,但多有发育不良^[4]。16%的完全性葡萄胎和0.5%的部分性葡萄胎可发展为恶性类型^[4]。

侵蚀性葡萄胎与绒毛膜癌均为细胞滋养层细胞和合体滋养层细胞不同比例的增生,产生β人

绒毛膜促性腺激素(β-human chorionic gonadotrophin, β-HCG),均有侵犯周围组织和远处转移的潜能。两者鉴别要点是前者有完整绒毛结构,后者缺乏绒毛间质。15%~20%的完全性葡萄胎进展为GTN,而部分性葡萄胎仅不到5%发生恶变^[3]。侵蚀性葡萄胎多发生于完全性葡萄胎,染色体核型常为父系双倍体。绒毛膜癌很少见,多继发于葡萄胎(占50%)、正常妊娠或流产^[3,5]。

PSTT和ETT均源于中间型滋养细胞异常的瘤样增生,均起自胎盘的种植部位,最为罕见。虽为两种不同类型的肿瘤,但有许多相似之处,有时难以区分,可继发于正常足月妊娠、流产或葡萄胎妊娠。肿瘤在子宫肌层局部生长,生长缓慢。由于没有合体细胞滋养层增生,血β-HCG值较低,但血清人胎盘催乳素(human placental lactogen, HPL)水平增高^[6]。

1.2 临床表现

葡萄胎常见临床表现为停经后阴道出血,多发生于孕6~16周,子宫较停经月份增大,妊娠剧吐^[7]。部分性葡萄胎通常因不全流产刮宫行病理检查时而获得诊断。葡萄胎常有β-HCG水平明显升高,近一半病例高于100 000 mIU/mL。因超声的应用和β-HCG的检测,葡萄胎常于早期无症状前得以诊断^[7]。

继发于葡萄胎的GTN可表现为清宫后不规则阴道流血,在无症状病例中常根据β-HCG水平判断。葡萄胎刮宫后β-HCG应短期内降至正常,可作为治疗是否成功的标志。β-HCG未能降至正常应考虑GTN。继发于非葡萄胎妊娠的GTN,在分娩后数月至数年出现异常阴道出血,β-HCG升高,但在PSTT和ETT中仅轻度升高或正常。也可一开始即表现为远处转移症状,如头痛、癫痫、呼吸困难、咳嗽和胸痛等。

2 超声声像图特征

2.1 葡萄胎的灰阶和多普勒超声表现

超声检查是诊断葡萄胎的主要手段。无症状病例通常于常规早孕期超声检查时发现。完全性葡萄胎表现为子宫增大,肌层薄,宫腔内无妊娠囊及胚胎结构,充满不均质低回声。经腹扫查因分辨力有限,子宫内病灶回声密集,被描述为

“雪花征”。经阴道超声分辨力高,可显示宫腔内低回声含液体的葡萄胎囊泡,蜂窝状无回声小囊呈“葡萄串”样改变,长径1~30 mm,由水肿的绒毛所形成。随妊娠进展,无回声结构范围变大,数量增多,诊断更容易^[8-9]。部分性葡萄胎宫腔内可有妊娠囊结构,囊内可见胚胎或无胚胎,胚胎可存活或死亡,存活胎儿多有畸形或宫内生长受限,伴羊水过少。胎盘增大,胎盘实质内散在多发囊性结构^[8-9]。子宫肌壁内血流信号较丰富。宫腔内蜂窝状液性暗区几乎无血流信号,自宫壁有细条状血流信号伸向宫腔内。

部分病例双侧卵巢可有多发的功能性囊肿,呈多房囊性肿块,囊内为无回声,大小不一,包膜清晰、菲薄,各囊间分隔较细,细条状血流信号分布于放射状的囊壁间隔上,可记录到动脉性频谱,类似于超排卵多卵泡发育的卵巢,称为黄素囊肿,是卵巢对高水平 β -HCG刺激的反应性改变^[10]。

2.2 GTN的灰阶和多普勒超声表现

高分辨力阴道超声可分辨内膜与肌层的界限,对判断子宫肌层是否有滋养细胞肿瘤的侵犯是首选方法;叠加多普勒超声可显示GTN特有的侵蚀子宫肌层血管,造成血管构筑异常的特征。GTN中的侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、PSTT和ETT肿块在灰阶超声图像上均表现为宫内局限性病灶,肿块可是高回声、低回声、复合回声或多囊状;无回声区可以是出血、坏死、囊性或血管,子宫因较多无回声呈“千疮百孔”状。

彩色多普勒超声在子宫病灶内显示大片的五彩镶嵌的彩色血流信号,彩色多普勒能量图上子宫切面血流面积显示率显著大于其他与妊娠有关疾病的子宫血流面积显示率^[8]。肌壁大片不均质低回声中部无血流信号时,提示局部组织坏死。频谱多普勒在子宫病灶内丰富的彩色血流区域可记录到极低阻力的动脉性频谱、大量静脉性频谱和动静脉瘘性频谱,后者是因为肿瘤破坏肌层血管,导致血管构筑异常,发生动静脉吻合^[8]。GTN是最常见的导致子宫肌层动静脉漏和假性动脉瘤等血管畸形的原因,尽管目前还没有公认的截断值,一般认为GTN病例中子宫动脉频谱的阻力指数在0.4以下,搏动指数在1.5以下。多普勒

超声检出子宫肌层这一异常血管化的特征有助于判断侵蚀性滋养细胞疾病^[11]。

3 超声鉴别诊断

3.1 葡萄胎与不全流产并胎盘水泡样变鉴别

葡萄胎超声声像有时与不全流产并胎盘水泡样变相似,后者发生于正常宫内妊娠不全流产或稽留流产后,局部声像改变似葡萄胎。鉴别要点:子宫无明显增大,“水泡”成分较少且不规则;无黄素囊肿;血 β -HCG水平不高。

3.2 部分性葡萄胎与胎盘间质发育不良鉴别

部分性葡萄胎常与胎盘间质发育不良难以鉴别,后者为宫内正常妊娠,胎盘绒毛干血管扩张,沿绒毛干血管的绒毛高度水肿,呈囊性扩张并混合有正常绒毛,不伴滋养细胞增生,也可影响供血供氧导致胎儿发育不良或死亡。若胎儿染色体核型为三倍体,则应考虑部分性葡萄胎。

3.3 某些罕见情况的鉴别

某些罕见情况,如双胎之一葡萄胎,合并一正常妊娠,需与部分性葡萄胎鉴别。前者葡萄胎与正常胎儿分界清楚,有时可见“双胎峰”,存活胎儿常发育正常;后者胎盘散在囊性病灶,胎儿发育不良。

GTN的4种类型中,侵蚀性葡萄胎与绒毛膜癌的灰阶和多普勒超声表现、血 β -HCG水平变化几乎一样,仅根据超声表现和 β -HCG水平无法鉴别。但由于治疗原则一样,均为化疗,故并不要求常规进行两种组织学类型的鉴别。PSTT或ETT与侵蚀性葡萄胎或绒毛膜癌的鉴别很重要,因为PSTT和ETT相对来说对化疗不敏感,需做子宫切除^[4]。尽管超声难以鉴别,但根据有GTN的超声表现,且 β -HCG水平很低,则强烈提示PSTT的诊断。

3.4 GTN与其他子宫病变的鉴别

不全流产妊娠组织物残留是最常见的需与GTN鉴别的子宫病变,其病灶局限于宫腔及局部内膜,内膜下血管局灶性扩张,血 β -HCG水平低。PSTT和ETT可表现为类似子宫肌瘤的实性病灶,可根据 β -HCG水平升高鉴别。

4 超声在GTD治疗过程中及治疗后监测中的作用

由于GTD滋养细胞具有潜在的侵蚀性,无论

良性的葡萄胎还是恶性的滋养细胞肿瘤,在首次诊断后治疗过程及治疗后监测中,灰阶和多普勒超声均是首选手段^[12]。

4.1 葡萄胎清宫后的监测

超声检查可实时观察葡萄胎清宫术后是否有残留,以早期发现侵蚀性病变。

4.2 GTN治疗过程中对化疗的敏感性监测

除辅助诊断原发和复发性GTN外,多普勒超声可用于监测GTN治疗过程中对化疗的敏感性。有研究表明,子宫动脉阻力指数可作为甲氨蝶呤治疗的预后指标,可联合 β -HCG水平作为辅助判断疗效的方法。很多研究证实,子宫动脉搏动指数 <1 可作为预测甲氨蝶呤治疗耐受的独立指标^[13-14]。

5 结语

GTD的早期诊断对及时治疗起关键作用。尽管血 β -HCG是有效的诊断和监测指标,但单纯的 β -HCG值并不能鉴别良性与恶性GTD,而超声检查是在有临床病史和 β -HCG升高基础上确诊GTD的一线影像学方法。灰阶加多普勒超声可诊断葡萄胎,判断清宫后残留及侵犯和复发,并在GTN化疗过程的监测、评估化疗敏感性方面起重要作用。

参考文献

- [1] STEIGRAD S J. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003, 17(6): 837-847.
- [2] SECKL M J, SEBIRE N J, BERKOWITZ R S. Gestational trophoblastic disease [J]. Lancet, 2010, 376(9742): 717-729.
- [3] STEVENS F T, KATZORKE N, TEMPFER C, et al. Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015 [J]. Geburtsh Frauenh, 2015, 75(10): 1043-1050.
- [4] ALLEN S D, LIM A K, SECKL M J, et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia [J]. Clin Radiol, 2006, 61(4): 301-313.
- [5] ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases [J]. Lancet Oncol, 2003, 4(11): 670-678.
- [6] KIM S J. Placental site trophoblastic tumour [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003, 17(6): 969-984.
- [7] SUN S Y, MELAMED A, GOLDSTEIN D P, 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? [J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(1): 46-49.
- [8] 谢红宁. 妇产科超声诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 251-253.
- [9] SHAABAN A M, REZVANI M, HAROUN R R, et al. Gestational trophoblastic disease: clinical and imaging features [J]. Radiographics, 2017, 37(2): 681-700.
- [10] DHANDA S, RAMANI S, THAKUR M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management [J]. Radiol Res Pract, 2014, 2014: 842751.
- [11] JAIN K A. Gestational trophoblastic disease: pictorial review [J]. Ultrasound Q, 2005, 21(4): 245-253.
- [12] LIN L H, BERNARDES L S, HASE E A, et al. Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? [J]. Clinics, 2015, 70(12): 810-815.
- [13] SITA-LUMSDEN A, MEDANI H, FISHER R, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6 [J]. BJOG, 2013, 120(8): 1012-1015.
- [14] AGARWAL R, STRICKLAND S, MCNEISH I A, et al. Doppler ultrasonography of the uterine artery and the response to chemotherapy in patients with gestational trophoblastic tumors [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5): 1142-1147.

(收稿日期: 2017-05-31)