

## 3 种化疗方案在低危滋养细胞肿瘤化疗中的疗效分析\*

李霞<sup>1</sup>, 王建霞<sup>1</sup>, 李昭昭<sup>1</sup>, 夏鸣<sup>2</sup>, 王新玲<sup>1△</sup>

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院妇外四科, 乌鲁木齐 830011; 2. 重庆医科大学第一临床学院 2012 级 400046)

**[摘要]** **目的** 探讨 3 种化疗方案治疗低危恶性滋养细胞肿瘤的临床效果。**方法** 对 2010 年 1 月至 2014 年 1 月收入新疆医科大学附属肿瘤医院的初治低危恶性滋养细胞肿瘤患者 87 例进行回顾性研究, 按不同治疗方案分为 3 组, 即 5-氟尿嘧啶(5-FU)组、甲氧蝶呤(MTX)组、足叶乙甙(VP-16)+MTX+放线菌素-D(Art-D)组(EMA 组), 统计治疗疗程、人绒毛膜促性腺激素(HCG)转阴率、治愈率及化疗不良反应, 并进行比较。**结果** 5-FU 组治愈率为 51.85%, MTX 组为 61.50%, EMA 组为 85.70%, 3 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在 3 组完成治疗的患者中, HCG 转阴的疗程数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。化疗不良反应 5-FU 组最重, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** EMA 联合化疗方案治愈率高, 疗程时间短, 化疗不良反应轻, 患者依从性高, 推荐 EMA 联合方案用于低危滋养细胞肿瘤化疗。

**[关键词]** 妊娠滋养细胞肿瘤; 5-氟尿嘧啶; 甲氧蝶呤; 足叶乙甙; 更生霉素; 药物治疗**[中图分类号]** R737.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)13-1773-03**Analysis on effects of three kinds of chemotherapeutic scheme in low-risk trophoblastic tumor chemotherapy\***Li Xia<sup>1</sup>, Wang Jianxia<sup>1</sup>, Li Zhaozhao<sup>1</sup>, Xia Ming<sup>2</sup>, Wang Xinling<sup>1△</sup>

(1. Fourth Department of Gynecologic Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830011, China; 2. Grade 2012, First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400046, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical effects of three kinds of chemotherapeutic scheme in low-risk trophoblastic tumor. **Methods** A total of 87 patients with low-risk malignant trophoblastic tumor and initial treatment in our hospital from January 2010 to January 2014 were retrospectively analyzed. The patients were divided into three groups(5-FU group, MTX group, EMA group) according to different therapeutic scheme for conducting the statistics on the treatment course, HCG negative-conversion rate, cure rate and chemotherapeutic adverse reactions and the comparison was performed. **Results** The cure rates were 51.85% for the 5-Fu group, 61.50% for the MTX group and 85.70% for the EMA group, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). Among the cases completing the chemotherapy, the number of chemotherapeutic courses for HCG negative conversion had no statistical difference among 3 groups. In the comparison of chemotherapeutic adverse reactions, the adverse reactions in the 5-Fu group were most severe, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The EMA combined chemotherapeutic scheme has higher cure rate, short treatment course, slight chemotherapeutic adverse reactions and higher patient's compliance, so which is recommended to use in the chemotherapy of low-risk trophoblastic tumor.

**[Key words]** gestational trophoblastic neoplasms; 5-fluorouracil; methotrexate; etoposide; dactinomycin; chemotherapy

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic tumor, GTT)是一种少见与妊娠相关的胎盘滋养细胞的妇科恶性肿瘤, 破坏性强, 以临床诊断为主, 病理诊断为辅<sup>[1-2]</sup>, 通过阴道 B 超的应用及敏感人绒毛膜促性腺激素(HCG)的检测得到早期诊断<sup>[3]</sup>, 使其成为能通过化疗治愈的实体肿瘤之一。WHO 评分标准(2000 年)将 GTT 分为低危型( $\leq 6$  分)和高危型( $\geq 7$  分), 并给予其分层治疗。目前低危 GTT 规范化治疗<sup>[4]</sup>推荐单药化疗为主的治疗方案<sup>[5]</sup>: 5-氟尿嘧啶(5-Fu)单药、甲氧蝶呤(MTX)单药、放线菌素-D(Art-D)单药、足叶乙甙(VP-16)+MTX+Art-D(EMA)联合方案等, 但迄今尚缺乏公认的理想的一线化疗方案。国外首选的一线化疗药物有 MTX、Act-D<sup>[6-7]</sup>。国内首选除 MTX 和 Act-D 外, 还有 5-Fu<sup>[8]</sup>。目前国际上应用比较普遍的 3 种化疗方案是: (1)每周低剂量 MTX 肌内注射; (2)间隔 2 周的 Act-D 脉冲给药; (3)几种单药 MTX 士亚叶酸钙(CF)<sup>[9]</sup>。本文对新疆医科大学附属肿瘤医院 2010~2014 年收治的 87 例低危 GTT 患者的化疗方案进行回顾性分析, 对 3 种化疗方案进行临床评价, 现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2014 年 1 月该院收治的 87 例低危初治 GTT 患者的临床资料, 分为 5-FU 治疗 27 例(5-Fu 组), EMA 治疗 34 例(EMA 组), MTX 治疗 26 例(MTX 组)。其中预后评分小于 4 分的患者有 39 例(44.8%); 评分 4~6 分的患者有 48 例(55.2%)。各组的临床特征见表 1。统计下列资料: 年龄、孕产史、末次妊娠性质; 肿瘤性质、临床分期; 化疗前 HCG 水平。入组患者均为初次来该院诊断治疗的患者, 排除外院治疗中途转入该院的患者、合并其他肿瘤、有化疗绝对禁忌证或危险评分大于等于 8 分的患者。

**1.2 方法**

**1.2.1 低危 GTT 诊断标准** 根据 FIGO 2002 年公布的在美国华盛顿修改的新的 FIGO 分期, 包括 GTT 解剖分期和预后评分标准进行分期和评分, 低于或等于 6 分者为低危组。

**1.2.2 具体化疗方案** 5-FU 组: 5-FU 28~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 静脉滴注, 连续 8~10 d, 间隔 2 周; MTX 组: MTX 0.4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 肌内注射, 连续 5 d, 间隔 2 周; EMA 组: 第 1 日

表 1 87 例低危滋养细胞肿瘤患者的临床特征

组别	n	年龄(岁)		种类		临床分期		预后评分		HCG(IU/L)			平均清宫次数
		<40	≥40	浸润型葡萄胎	绒毛膜癌	I	Ⅲ	<4分	4~6分	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> ~10 <sup>4</sup>	>10 <sup>4</sup>	
5-Fu 组	27	19	8	24	3	21	6	11	16	14	8	5	2
MTX 组	26	22	4	22	4	24	2	14	12	11	11	4	2
EMA 组	34	24	10	28	6	26	8	14	20	12	15	7	2
P		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05			

VP-16 100 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,间隔 2 周,Act-D 0.5 mg 静脉滴注,MTX 100 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,MTX 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,间隔 12 h;第 2 日 VP-16 100 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,Act-D 0.5 mg 静脉滴注,CF 15 mg 肌内注射,肌内注射 MTX 后 24 h 给药,每隔 12 h 1 次,共 2 次;第 3 日 CF 15 mg 肌内注射,每隔 12 h 1 次,共 2 次,间隔 2 周。

**1.2.3 疗效判断标准** 治疗期间,每疗程化疗结束后 1 周以后每周复查血清 HCG 水平进行疗效评价,当血清 HCG 连续 3 次转阴,则认为血清学完全缓解(SCR),再给予 2 个疗程的巩固化疗,停药随访;如果血清 HCG 连续 2 次下降小于 50% 或上升或影像学检查提示肿瘤病灶不缩小甚至增大或出现新病灶,则认为无效或耐药;如果 SCR 患者在停药化疗 1 个月,再次出现血清 HCG 水平高于正常,且排除再次妊娠则为复发。

**1.2.4 观察内容** 血 HCG 的变化;化疗方案疗程数、治愈率及化疗不良反应;子宫原发灶及转移情况。

**1.2.5 化疗不良反应的评价** 5-FU 组、MTX 组每隔 3 d 检查血常规了解骨髓抑制情况,3 组均于开始化疗前及疗程结束后查血常规及肝肾功能,并进行化疗不良反应评价,(1)骨髓抑制:白细胞减少、血小板减少等;(2)胃肠道反应:恶心、呕吐、腹泻等;(3)皮肤黏膜毒性反应:口腔溃疡、黏膜变白等;(4)肝、肾功能毒性反应:转氨酶升高、黄疸等。采用标准是 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准进行评价。

**1.2.6 随访** 所有患者均随访 1~4 年。通过门诊病历及电话,随访患者目前身体状况、月经状况、末次就诊的时间及末次子宫附件 B 超、血 HCG 等结果,并记录。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计数资料用率表示,采用多个样本的  $\chi^2$  检验,HCG 转阴疗程数采用 *t* 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者疗效比较** 5-Fu 组因化疗不良反应严重而改方案 10 例,因严重化疗不良反应死亡 2 例;Ⅳ度骨髓抑制合并Ⅳ度黏膜反应及Ⅳ胃肠道反应,最后感染死亡,其中 1 例为 RH 阴性血。因无法耐受化疗不良反应 3 程化疗后未再就诊 2

例,10 例换方案中,3 例换 MTX 方案,7 例换 EMA 方案均治愈。化疗终止发生率为 48.15%(13/27)。MTX 组 7 例因化疗不良反应换 EMA 方案,3 例出现耐受换 EMA-CO 方案。化疗终止发生率为 38.46%(10/26)。EMA 组 34 例初治患者中,5 例耐药换 EMA-CO 方案治愈,其余均顺利完成化疗方案。化疗终止发生率为 14.71%(5/34)。EMA 组终止发生率低于前两组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。EMA 组治愈率高于其他两组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.2 HCG 转阴的疗程数比较** 在 3 组完成治疗的患者中,最长的疗程为 6 个疗程,平均疗程均为 3 个疗程,其中最短的疗程是 1 个疗程为 5-Fu 组。差异无统计学意义( $P>0.05$ )。完成治疗的 3 组患者中 HCG 转阴的疗程数比较,见表 3。

表 2 3 组患者疗效比较

组别	n	完成(n)	未完成(n)	治愈率(%)
5-Fu 组	27	14	13	51.85
MTX 组	26	16	10	61.50
EMA 组	34	29	5	85.70

表 3 完成治疗的 3 组患者中 HCG 转阴的疗程数

组别	n	1程	2程	3程	4程	5程	6程	平均疗程
5-Fu 组	14	1	1	9	1	1	1	3.21
MTX 组	16	0	1	12	2	1	0	3.18
EMA 组	29	0	4	18	4	2	1	3.24

**2.3 化疗不良反应比较** 3 组患者中黏膜反应 5-Fu、MTX 组较重,与 EMA 组两两比较差异有统计学意义( $P=0.001$ 、 $P=0.003$ ),而 5-Fu、MTX 两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );骨髓抑制最重的是 5-Fu 组,与 EMA 组比较差异有统计学意义( $P=0.001$ ),而与 MTX 组比较差异无统计学意义( $P=0.057$ );胃肠道最重的为 5-Fu 组,与其他两组两两比较差异有统计学意义( $P=0.001$ );而 MTX、EMA 联合方案化疗相比,骨髓抑制及胃肠道反应两组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。贫血及肝、肾功能的损害 3 组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3 种化疗方案不良反应的比较,见表 4。

表 4 3 组患者化疗不良反应比较(n)

组别	n	骨髓抑制			胃肠道反应		黏膜反应		贫血		肝肾损伤	
		I~II	III	IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV
5-Fu 组	27	18	7	2	17	10	5	4	7	0	6	0
MTX 组	26	15	6	0	10	3	6	0	8	0	5	0
EMA 组	34	20	3	0	13	3	0	0	15	0	8	0
P		<0.05			<0.05		<0.05		>0.05		>0.05	

### 3 讨 论

自 50 年代发现有效化疗药物,建立以化疗为主、手术及放疗为辅助治疗的治疗模式<sup>[10]</sup>,治愈率能达 90% 以上<sup>[11-12]</sup>。近期判断主要靠血 HCG 测定、盆腔 B 超、X 线、胸片等,了解原发及转移病灶的治愈情况,评估化疗方案效果;远期疗效需观察 3 年以上无复发,为临床治愈<sup>[13]</sup>。本研究 MTX 组完全缓解率 61.50%,与文献报导相似<sup>[14-15]</sup>。5-Fu 组完全缓解率 51.85%,比文献<sup>[16]</sup>报道低,可能与病理分期及严重化疗毒副作用影响所致。EMA 组完全缓解率为 85.70%,EMA 组治愈率高于其他两组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

化疗不良反应出现早晚及严重程度与个人体质、药物剂量、给药速度、用药时间有关<sup>[17]</sup>。单药化疗初次治愈率可达 100%,但失败率为 10%~30%,明显增加治疗时间及不良反应。5-Fu 不仅治愈率相对较差,且化疗不良反应重,重度骨髓抑制易并发败血症,感染性休克等,胃肠道反应使患者意志消沉、水电解质紊乱,处理不当并发伪膜性肠炎,重者死亡,每日化疗时间超过 12 h,外周血管损伤大,易引起感染和血栓,严重不良反应使部分患者被迫中断、延迟或放弃治疗,约一半患者因无法耐受更换方案;MTX 相对安全,但治疗效果较差,易引起肾小球及黏膜损害;5-FU 疗程需 8~10 d,MTX 需 5 d,EMA 需 3 d。EMA 方案药物作用于细胞不同周期,提高疗效,降低不良反应,而不延长治疗时间。

本文对 3 种化疗进行比较,EMA 组治愈率 85.70%,4 个疗程化疗后 90% 患者血 HCG 转阴,与其他两种方案相似,化疗不良反应低,严重不良反应少见,临床易把控,化疗前后及早给予预防性升高白细胞下一疗程均能按时进行。5-FU 组 9 例患者出现重度骨髓抑制,10 例患者出现重度胃肠道反应,4 例患者出现重度黏膜反应,疗程不能按时进行。4 例患者因重度骨髓抑制、黏膜反应进入重症监护病房,其中 1 例患者出现 IV 度骨髓抑制、IV 度黏膜反应及 IV 胃肠道反应,最后感染死亡;另 2 例出院后未再就诊,医生产生极大心理压力。本研究 3 种方案完全缓解率均较报导低,可能与该院为肿瘤专科医院,收治患者虽为低危患者,但可能在低危中评分较高有关,本研究 4~6 分者 55.2%,与文献发现预后评分是影响低危 GTT 患者化疗有效率独立因素一致<sup>[1,18]</sup>。

本研究 EMA 联合化疗方案治愈率高,化疗不良反应有差异性减少,并易于处理,容易被医师掌控,没有因严重不良反应而致化疗中断或换方案,也降低了患者的辅助治疗费用,提高了患者依从性,本研究认为 EMA 联合化疗方案较适合应用于低危 GTT 患者。

### 参 考 文 献

- [1] Buza N, Pui H. Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era[J]. *Diagn Histopathol*, 2010, 16(11): 526-537.
- [2] Maestá I, Growdon WB, Goldstein DP, et al. Prognostic factors associated with time to hCG remission in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(2): 312-316.
- [3] Cole LA, Dutoit S, Higgins TN. Total HCG tests[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(23/24): 2216-2222.
- [4] 赵君丽, 栾允峰. 妊娠滋养细胞肿瘤的规范化疗[J]. *中国*

- 实用医药, 2014, 9(24): 246-247.
- [5] 吴晓东, 吕卫国. 低危妊娠滋养细胞肿瘤的治疗进展[J/CD]. *妇产与遗传(电子版)*, 2013, 3(2): 55-58.
- [6] Taylor F, Grew T, Everard J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3184-3190.
- [7] Matsui H, Suzuka K, Yamazawa K, et al. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing bi-weekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2015, 37(6): 258-265.
- [8] Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(2 Pt 1): 251-258.
- [9] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(1): 3-5.
- [10] Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003, 17(6): 893-903.
- [11] Chalouhi GE, Golfier F, Soignon P, et al. Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: efficacy and toxicity[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(6): 643.
- [12] Rodriguez N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Treating gestational trophoblastic disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(18): 3027-3039.
- [13] 杨秀玉. 必须重视妊娠滋养细胞肿瘤的规范化治疗[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(2): 4-6.
- [14] 陈亚侠, 沈源明, 钱建华, 等. 采用甲氨蝶呤初次化疗方法对低危妊娠滋养细胞肿瘤疗效及影响因素的分析[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(30): 2109-2112.
- [15] 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]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1838-1844.
- [16] 董淑梅. 两种化疗方案治疗恶性滋养细胞肿瘤的对比分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(2): 155-157.
- [17] 张晓丽, 罗小琴. 氨甲喋呤联合 5-氟尿嘧啶在恶性滋养细胞肿瘤中的临床疗效分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2011, 13(7): 22-23.
- [18] 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 during 2000-2009[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(11): 1810-1814.