

非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌的临床 诊疗特征及预后影响因素分析

刘春琴, 王伟红, 薛 艳, 安瑞芳

(西安交通大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710061)

[摘要]目的 探讨非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌的临床特征、治疗方法及预后情况。**方法** 选取2008年1月1日至2022年1月1日在西安交通大学第一附属医院妇科住院的非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌患者81例,对其临床特征及预后影响因素进行回顾性分析。**结果** 81例患者的中位年龄为35(28,43)岁,主要临床表现为阴道流血,所有患者均接受化疗,其中6例患者的初治化疗方案为单药方案[甲氨蝶呤(MTX)或5-氟尿嘧啶(5-FU)],56例患者为5-FU、MTX联合依托泊苷(VP-16)化疗方案(简称三联方案),11例患者为EMA/CO[VP-16、MTX、放线菌素D(Act-D)/环磷酰胺(CTX)、长春新碱(VCR)]方案,8例患者为其他方案(5-FU联合Act-D或5-FU、MTX联合Act-D)。有29例患者在化疗同时辅以手术治疗。中位随访时间为92(64,124)个月,有66例患者达到完全缓解,治愈率81.48%,12例(14.82%)患者发生疾病进展或复发,3例患者死亡(3.70%)。多因素Logistic回归分析显示,患者40岁以上($OR=5.040, 95\%CI:1.147\sim22.149, P=0.032$),转移瘤数目 >8 个($OR=21.946, 95\%CI:1.083\sim444.740, P=0.044$),5-FU、MTX联合VP-16化疗方案($OR=0.034, 95\%CI:0.004\sim0.296, P=0.002$)均为影响非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌预后的因素。在国际妇产科联盟(FIGO)评分低于7分的患者中,与单药和其他方案相比,三联方案治愈率更高($P=0.002$);在FIGO评分为7~12分的患者中,三联方案的治愈率高于单药、EMA/CO及其他方案($P=0.006$)。**结论** 非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌整体治愈率较高,患者40岁以上、转移瘤数目 >8 个均是影响非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌预后的不利因素,5-FU、MTX联合VP-16化疗方案可提高其治愈率,且尤适用于FIGO评分低于13分的患者。

[关键词]非葡萄胎妊娠后绒毛膜癌;妊娠滋养细胞疾病;化疗;妊娠滋养细胞肿瘤

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.013

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)03-0085-09

Analysis of clinical diagnosis and treatment characteristics and prognostic factors influencing the prognosis of non-molar gestational choriocarcinoma

LIU Chunqin, WANG Weihong, XUE yan, AN Ruifang

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated First Hospital of
Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] **Objective** To study and analyze the clinical features, treatment modalities and prognosis of non-molar gestational choriocarcinoma. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 81 patients with non-molar gestational choriocarcinoma, who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Jiaotong University First Affiliated Hospital, from January 1, 2008, to January 1, 2022. The clinical features and factors affecting prognosis were analyzed. **Results** The median age of the 81 patients was 35 (28, 43) years, with the main clinical manifestation being vaginal bleeding. All patients received chemotherapy, of which 6 patients received a single-drug chemotherapy regimen [methotrexate (MTX) or 5-fluorouracil (5-FU)] as the first-line treatment, 56 patients received a combination regimen of 5-FU, MTX, and etoposide-16 (VP-16) (referred to as the triplet regimen), 11 patients received the EMA/CO regimen [VP-16, MTX, actinomycin D (Act-D)/cyclophosphamide (CTX), vincristine (VCR)], and 8 patients received other regimens (5-FU combined with Act-D or 5-FU, MTX combined with Act-D). Additionally, 29 patients received surgery in combination with chemotherapy. The median follow-up time was 92 (64, 124) months. Complete remission was achieved in 66 patients, with a cure rate of 81.48%. 12 patients (14.82%) had disease progression or recurrence, and 3 patients died (3.70%). Multivariate logistic regression analysis revealed that age over 40 years ($OR=5.040, 95\%CI:1.147-22.149, P=0.032$), number of metastatic tumors >8 ($OR=21.946, 95\%CI:1.083-444.740, P=0.044$), and the combination

[收稿日期]2025-01-10

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81972428);陕西省自然科学基金资助项目(2021JM-282)

[作者简介]刘春琴(1991—),女,在读硕士研究生,主要从事妇科肿瘤的相关研究。

[通讯作者]安瑞芳,主任医师/教授/博士生导师。

chemotherapy regimen of 5-FU, MTX, and VP-16 ($OR = 0.034$, 95% $CI: 0.004-0.296$, $P = 0.002$) were factors influencing the prognosis of non-molar gestational choriocarcinoma. Among patients with a FIGO score of less than 7, the triplet regimen had a higher cure rate compared to single-drug and other regimens ($P = 0.002$). In patients with a FIGO score of 7-12, the triplet regimen had a higher cure rate than single-drug, EMA/CO, and other regimens ($P = 0.006$). **Conclusion** The overall cure rate of non-molar gestational choriocarcinoma is high. Age over 40 years and the number of metastatic tumors >8 are adverse factors affecting the prognosis of non-molar gestational choriocarcinoma. The combination chemotherapy regimen of 5-FU, MTX, and VP-16 can improve the cure rate, especially for patients with a FIGO score of less than 13.

[Key words] non-molar gestational choriocarcinoma; gestational trophoblastic disease; chemotherapy; gestational trophoblastic neoplasia

绒毛膜癌(choriocarcinoma, CC)是一种高度恶性的妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN),具有侵袭性强、发生转移早而广泛的特点。目前CC的主要治疗手段为化疗,及时治疗治愈率可达80%~90%^[1-3]。CC好发于育龄期女性,可继发于葡萄胎妊娠后,也可继发于非葡萄胎妊娠后,如流产、足月产或异位妊娠^[4-5]。由于临床上葡萄胎患者会定期监测血人绒毛膜促性腺激素(beta human chorionic gonadotropin, β -hCG)水平,使得葡萄胎妊娠后CC得以更早被发现。然而,非葡萄胎妊娠后CC患者临床表现不典型,常以阴道流血或转移病灶的症状为主要临床表现,容易与异常子宫出血或其他学科疾病相混淆,从而导致该疾病的诊治延误^[6]。目前国内外关于非葡萄胎妊娠后CC的研究甚少,仅有少量的个案分析。本研究通过回顾性分析非葡萄胎妊娠后CC患者的临床资料,探讨非葡萄胎妊娠后CC的临床特征及影响预后的危险因素,为非葡萄胎妊娠后CC的临床诊治提供思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2008年1月1日至2022年1月1日在西安交通大学第一附属医院妇科住院的81例非葡萄胎妊娠后CC患者作为研究对象。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合非葡萄胎妊娠后CC的诊断(流产、足月产、异位妊娠终止妊娠后4周以上,排除妊娠物残留或者再次妊娠,血 β -hCG曾经一度下降后又上升,或者血 β -hCG水平居高不下,组织病理诊断为CC)^[6-7];②经过两位副主任级别及以上医师进行临床诊断;③临床资料完整者。

排除标准:①诊断为葡萄胎妊娠后CC;②未进

行治疗患者;③失访患者;④合并其他恶性肿瘤患者。

本研究已获得西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会的批准和知情同意豁免[批件号:2024伦审医研字第(521号)]。

1.3 方法

1.3.1 资料的收集及分类

通过翻阅电子及纸质住院病历,收集患者的临床资料,包括年龄(<40 岁、 ≥ 40 岁)、初潮年龄(10~15岁、 >15 岁)、孕次(≤ 3 次、 >3 次)、产次、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)预后评分及评分分组(0~6分为低危组、 ≥ 7 分为高危组)、FIGO解剖学分期(I~IV期)、临床表现、治疗前血 β -hCG值(mIU/mL)($0 \sim 10^3$ 、 $>10^3 \sim 10^4$ 、 $>10^4 \sim 10^5$ 、 $>10^5$)、前次妊娠性质(流产、足月产)、距前次妊娠时间(<4 个月、4~6个月、7~12个月、 >12 个月)、肿瘤转移情况、肿瘤最大直径(<3 cm、3~5cm、 >5 cm)、转移瘤数目(0个、1~4个、5~8个、 >8 个)及是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制。根据世界卫生组织(WHO)的标准,将骨髓抑制分为0~Ⅳ度,由于Ⅰ、Ⅱ度临床症状轻微,观察或对症处理即可。因此,本研究仅记录发生Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的情况。

1.3.2 治疗情况

初治化疗方案:

单药化疗方案:甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)或5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)。

联合化疗方案:①5-FU、MTX、依托泊苷(etoposide, VP-16)化疗方案,简称为三联方案;②EMA/CO方案:VP-16、MTX、放线菌素D(actinomycin D, Act-D)/环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、长春新

碱(vincristine,VCR);③其他化疗方案:5-FU、Act-D 方案,或 5-FU、MTX、Act-D 方案。

手术治疗方案:

出现以下情况的患者于化疗前后经腹或腹腔镜下行全子宫切除术或病灶切除术:①无生育要求;②子宫肿瘤浸润导致致命性出血;③病灶对化疗药物耐药;④出现严重转移灶并发症^[8]。

1.3.3 随访情况

门诊定期复查及电话随访非葡萄胎妊娠后 CC 患者的诊疗及转归情况。将血清学完全缓解(SCR),即血 β -hCG 水平连续 4 周正常,随访时间 >6 个月定义为治愈。未治愈包括疾病复发(完全缓解 3 个月 后,在排除妊娠的条件下再次出现血 β -hCG 水平高于正常范围,或影像学发现新病灶)、疾病进展(在治疗期间,血 β -hCG 水平与治疗前水平相比未下降,甚至出现上升,肿瘤病灶增大或出现新的转移灶),以及死于该疾病^[9]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。使用 Shapiro-Wilk 检验对连续变量进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)

表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验,期望值 <5 时采用 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析影响非葡萄胎妊娠后 CC 的预后因素,将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归模型进行多因素分析。以 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

本次共收集 CC 患者 110 例,排除葡萄胎妊娠后 CC 者 20 例、病历资料不完整者 2 例、未接受治疗 4 例、合并肝癌 1 例及失访 2 例,最终确定非葡萄胎妊娠后 CC 患者 81 例。患者中位年龄为 35(28,43) 岁,中位 FIGO 评分为 7(5,10)分,解剖学分期以 I 期和 III 期为主。患者的主要临床表现为阴道流血,前次妊娠性质主要为流产,38 例患者发病距离前次妊娠时间 >1 年,45 例患者发生肿瘤转移,以肺转移为主,见表 1。

表 1 81 例非葡萄胎妊娠后 CC 患者的临床特征[$M(P_{25},P_{75}),n(\%)$]

Table 1 Clinical characteristics of patients with non-molar gestational choriocarcinoma [$M(P_{25},P_{75}),n(\%)$]

临床特征	分类	中位数	构成比	临床特征	分类	中位数	构成比
年龄(岁)		35(28,43)		FIGO 解剖学分期			
	<40		48(59.26)		I 期		34(41.98)
	≥ 40		33(40.74)		II 期		1(1.23)
初潮年龄(岁)					III 期		37(45.68)
	10~15		55(67.90)		IV 期		9(11.11)
	>15		26(32.10)	临床表现			
孕次(次)					阴道流血		67(82.72)
	<3		35(43.21)		转移灶症状		3(3.70)
	≥ 3		46(56.79)		类早孕症状		9(11.11)
产次(次)		2(1,2)			无明显症状		2(2.47)
FIGO 评分		7(5,10)		治疗前血 β -hCG 值(mIU/mL)			
FIGO 评分分组					0~ 10^3		9(11.11)
	低危组		35(43.21)		$>10^3\sim 10^4$		20(24.70)
	高危组		46(56.79)		$>10^4\sim 10^5$		26(32.10)
					$>10^5$		26(32.10)

(转下表)

(续上表)

临床特征	分类	中位数	构成比	临床特征	分类	中位数	构成比
前次妊娠性质	流产		58(71.60)	肿瘤最大直径(cm)	<3		58(71.60)
	足月产		23(28.40)		3~5		17(20.99)
距前次妊娠时间(月)					>5		6(7.41)
	<4		25(30.86)	转移瘤数目(个)	0		36(44.44)
	4~6		13(16.05)		1~4		20(24.69)
	7~12		5(6.17)		5~8		20(24.69)
	>12		38(46.91)		>8		5(6.17)
肿瘤转移情况	肺		36(44.44)	是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制	否		61(75.31)
	脾、肾		1(1.23)		是		20(24.69)
	消化道		1(1.23)				
	脑、肝		7(8.64)				
	无转移		36(44.44)				

2.2 患者的治疗情况

本研究中 81 例患者均接受了化疗,共 634 个疗程,中位化疗数为 8(5,9)个疗程。初治化疗有 6 例患者采用单药化疗方案(MTX 或 5-FU),56 例采用 5-FU、MTX 联合 VP-16 三联方案,11 例采用 EMA/CO 方案,8 例为其他方案(5-FU 联合 Act-D 或 5-FU、MTX 联合 Act-D);对 12 例发生疾病进展或复发的患者,后续根据情况选择了 5-FU+MTX+VP-16、EMA/CO、EMA/EP[VP-16、MTX、Act-D/VP-16、顺铂(cisplatin,DDP)]或 TP/TE[紫杉醇(paclitaxel,PTX)、DDP/PTX、VP-16]方案进行补救性化疗。

化疗开始后有 29 例患者进行了手术治疗,占总病例数的 35.80%,见表 2。有 25 例患者行全子宫切除术,其中 1 例患者行全子宫切除术的同时,行尿道口下方肿物切除术,1 例患者于全子宫切除术前分别行右肺转移病灶切除术和开颅肿瘤切除术;2 例患者行子宫病灶切除术;2 例患者行转移病灶切除术,其中 1 例于左侧肾上腺穿刺活检后行左侧肾上腺肿瘤切除术,1 例因右额叶脑出血破入脑室系统行开颅血肿清除术+颅内减压术。有 28 例患者在化疗周期中进行手术,1 例于化疗结束后 3 个月行右侧子宫角包块切除术。

表 2 非葡萄胎妊娠后 CC 患者的治疗方案

Table 2 Therapy options for patients with non-molar gestational choriocarcinoma

治疗情况	例数(n)	百分率(%)
初治化疗方案	81	
单药		
MTX	3	3.70
5-FU	3	3.70
三联	56	69.14
EMA/CO	11	13.58
其他		
5-FU+Act-D	5	6.17
5-FU+MTX+Act-D	3	3.70
化疗开始后手术情况	81	
否	52	64.20
是	29	35.80
全子宫切除术	25	86.21
子宫病灶切除术	2	6.90
转移灶切除术	2	6.90
手术时机	29	
化疗中	28	96.55
化疗后	1	3.45

2.3 随访结果

在 81 例非葡萄胎妊娠后 CC 患者中,中位随访时间为 92(64,124)个月。在随访时间内,有 66 例患者获得完全缓解,治愈率为 81.48%,未治愈患者 15 例,其中 10 例复发,2 例发生疾病进展,3 例患者因化疗副作用及转移灶大出血死亡,死亡率为 3.70%;共 26 例患者因子宫切除致闭经,其中 1 例患者入院前因清宫大出血行子宫切除术,其余 25 例于化疗开始后行子宫切除术。化疗期间,9 例患者月经正常来潮;化疗结束后,55 例保留子宫患者中,30 例于化疗结束后 3 个月内月经来潮,15 例于化疗结束后 3~6 个月恢复月经来潮,3 例化疗结束后月经的复潮时间>6 个月,闭经 7 例;化疗结束后 13 例患者有妊娠意愿,10 例发生妊娠(6 例足月产,3 例早孕流产,1 例异位妊娠),妊娠距化疗结束时间最短 15 个月,最长 84 个月,中位时间为 45(20,73)个月,见表 3。

2.4 非葡萄胎妊娠后 CC 患者预后影响因素分析

单因素 Logistic 回归分析结果显示:年龄和化疗方案均是影响非葡萄胎妊娠后 CC 预后的独立危险因素($P<0.05$)。将上述因素纳入多因素 Logistic 回归分析显示:40 岁及以上($OR=5.040, 95\%CI:1.147\sim22.149, P=0.032$),转移瘤数目>8 个($OR=21.946, 95\%CI:1.083\sim444.740, P=0.044$),5-FU、MTX 联合 VP-16 化疗方案($OR=0.034, 95\%CI:0.004\sim0.296, P=0.002$)均为影响非葡萄胎妊娠后 CC 预后的因素;初潮年龄、孕次、FIGO 评

分分组、治疗前血 β -hCG 水平、前次妊娠性质、距前次妊娠时间、肿瘤最大直径、是否转移、是否手术、是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制不是影响非葡萄胎妊娠后 CC 预后的危险因素($P>0.05$),见表 4。

表 3 非葡萄胎妊娠后 CC 患者的随访情况

Table 3 Prognosis of patients with non-molar gestational choriocarcinoma

变量	例数(n)	百分率(%)
预后情况	81	
治愈	66	81.48
未治愈	15	18.52
疾病进展	2	2.47
复发	10	12.35
死亡	3	3.70
是否保留子宫	81	
否	26	32.10
是	55	67.90
化疗结束后月经的恢复时间	55	
闭经	7	12.73
≤3 个月	30	54.55
>3~6 个月	15	27.27
>6 个月	3	5.45
化疗后妊娠情况	81	
未妊娠	71	87.65
妊娠(足月产、流产、异位妊娠)	10	12.35

表 4 非葡萄胎妊娠后 CC 预后影响因素的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of factors influencing the prognosis of non-molar gestational choriocarcinoma

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄(岁)						
<40	1			1		
≥40	5.893	1.678~20.695	0.006	5.040	1.147~22.149	0.032
初潮年龄(岁)						
10~15	1			1		
>15	1.533	0.481~4.885	0.470	1.235	0.265~5.766	0.788
孕次(次)						
<3	1			1		
≥3	1.385	0.425~4.508	0.589	1.772	0.352~8.919	0.488

(转下表)

(续上表)

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
FIGO 评分分组						
低危组	1			1		
高危组	1.667	0.513~5.412	0.395	1.329	0.221~7.994	0.756
治疗前血 β -hCG(mIU/mL)						
0~10 ³	1			1		
>10 ³ ~10 ⁴	2.133	0.203~22.444	0.528	2.679	0.127~56.396	0.526
>10 ⁴ ~10 ⁵	1.524	0.147~15.783	0.724	1.765	0.073~42.530	0.726
>10 ⁵	2.182	0.226~21.042	0.500	2.516	0.101~62.852	0.574
是否转移						
否	1			1		
是	2.588	0.747~8.962	0.133	3.794	0.649~22.173	0.139
前次妊娠性质						
流产	1			1		
足月产	0.750	0.225~2.496	0.639	0.406	0.069~2.401	0.320
距前次妊娠时间(月)						
<4	1			1		
4~6	0.611	0.057~6.537	0.684	0.656	0.026~16.621	0.789
7~12	0.205	0.024~1.769	0.149	0.458	0.018~11.510	0.635
>12	2.988	0.740~12.058	0.124	1.433	0.230~8.933	0.700
肿瘤最大直径(cm)						
<3	1			1		
3~5	1.170	0.124~11.049	0.891	2.700	0.370~19.682	0.327
>5	1.071	0.089~12.831	0.957	6.279	0.343~115.097	0.216
转移瘤数目(个)						
0	1			1		
1~4	2.667	0.625~11.377	0.185	1.333	0.135~13.127	0.806
5~8	2.000	0.442~9.056	0.368	9.314	0.769~112.817	0.080
>8	5.333	0.674~42.232	0.113	21.946	1.083~444.740	0.044
是否手术						
否	1			1		
是	0.433	0.138~1.362	0.152	0.677	0.151~3.036	0.610
是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制						
否	1			1		
是	2.476	0.754~8.137	0.135	6.028	0.991~36.673	0.051
化疗方案						
单药	1			1		
三联	0.028	0.004~0.222	0.001	0.034	0.004~0.296	0.002
EMA/CO	0.188	0.022~1.617	0.128	0.248	0.025~2.499	0.237
其他	0.833	0.090~7.675	0.872	0.875	0.080~9.528	0.913

2.5 不同化疗方案的疗效分析

根据 FIGO 评分,将患者进一步分为低危组

(0~6 分)、高危组(7~12 分)、极高危组(≥ 13 分)^[10],
比较各组初治化疗方案的使用情况,结果显示:

在低危组中,与单药和其他方案相比,三联方案具有更高的治愈率($P=0.002$);三种化疗方案在发生Ⅲ度及以上骨髓抑制方面分布比较差异无统计学意义($P=0.054$),见表 5。

在高危组中,三联方案 28 例,EMA/CO 方案 7 例,其他方案 4 例,另外 2 例患者于外院初始病情评估有误,因此初治使用了单药化疗;高危组三联方案

具有更高的治愈率($P=0.006$),四种化疗方案在发生Ⅲ度及以上骨髓抑制方面分布比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

在极高危组中,有 4 例采用 EMA/CO 方案,1 例采用其他方案,两种化疗方案在治愈率和发生Ⅲ度及以上骨髓抑制方面分布比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 7。

表 5 低危组非葡萄胎妊娠后 CC 不同化疗方案治疗效果的比较[n(%)]
Table 5 Comparison of different chemotherapy regimens for non-molar gestational choriocarcinoma in the low-risk group [n(%)]

项目	单药方案(n=4)	三联方案(n=28)	其他方案(n=3)	P
预后情况				0.002
未治愈	3(75.00)	1(3.57)	1(33.33)	
治愈	1(25.00)	27(96.43)	2(66.67)	
是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制				0.054
否	1(25.00)	23(82.14)	3(100.00)	
是	3(75.00)	5(17.86)	0	

注:Fisher 精确检验。

表 6 高危组非葡萄胎妊娠后 CC 不同化疗方案治疗效果的比较[n(%)]
Table 6 Comparison of different chemotherapy regimens for non-molar gestational choriocarcinoma in the high-risk group [n(%)]

项目	单药方案(n=2)	三联方案(n=28)	EMA/CO 方案(n=7)	其他方案(n=4)	P
预后情况					0.006
未治愈	1(50.00)	2(7.14)	1(14.29)	3(75.00)	
治愈	1(50.00)	26(92.86)	6(85.71)	1(25.00)	
是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制					0.510
否	2(100.00)	20(71.43)	4(57.14)	4(100)	
是	0	8(28.57)	3(42.86)	0	

注:Fisher 精确检验。

表 7 极高危组非葡萄胎妊娠后 CC 不同化疗方案
治疗效果的比较[n(%)]

Table 7 Comparison of different chemotherapy regimens for non-molar gestational choriocarcinoma in the extremely high-risk group [n(%)]

项目	EMA/CO 方案 (n=4)	其他方案 (n=1)	P
预后情况			1.000
未治愈	2(50.00)	1(100.00)	
治愈	2(50.00)	0	
是否发生Ⅲ度及以上骨髓抑制			1.000
否	3(75.00)	1(100.00)	
是	1(25.00)	0	

注:Fisher 精确检验。

3 讨论

非葡萄胎妊娠后 CC 是一种罕见的恶性滋养细胞肿瘤,迄今为止,关于非葡萄妊娠后 CC 的人口学信息相对较少。本研究对非葡萄胎妊娠后 CC 患者的病历资料进行了分析,结果发现,非葡萄胎妊娠后 CC 的临床治愈率为 81.48%。Logistic 回归分析发现年龄、转移瘤数目及化疗方案可能为影响非葡萄胎妊娠后 CC 预后的重要因素。

3.1 年龄和转移瘤数目对预后的影响

既往研究表明,年龄是影响 GTN 发病的重要因素。2020 年发表的一篇研究统计了英国 1995 年至 2015 年的 234 例非葡萄胎妊娠后 CC 患者的人口学

资料,结果发现,疾病发病率与母亲年龄的增加有显著的相关性^[11]。本研究人群的中位年龄为 35(28, 43)岁,多因素分析结果表明,40 岁及以上患者的治愈率低于 40 岁以下患者。沈吉子等^[12]的研究对 29 例 GTN 患者进行 Kaplan-Meier 生存分析发现,GTN 治愈时间与年龄有关,年龄 ≥ 30 岁的患者较年龄 <30 岁的患者所需治愈时间更长,两组间比较差异有统计学意义($P=0.043$)。同时,张晓玲等^[13]在影响 CC 预后因素的研究中发现,化疗耐药组的高龄人数居多。因此,年龄可能通过易产生耐药性和延长治愈时间来影响非葡萄胎妊娠后 CC 患者的预后。Ginessa^[14]对高危转移性 GTN 患者多药耐药危险因素探讨中发现,治疗前有较多转移病灶的患者生存率较差,这与本研究的结果一致。本研究多因素分析结果显示,转移瘤数目在 8 个以上时,会显著降低非葡萄胎妊娠后 CC 患者的治愈率。

3.2 三联化疗方案的应用价值

GTN 对化疗敏感,尽管恶性程度高,早期规范化治疗亦可达到治愈的效果。目前 GTN 化疗方案多样,临床上根据解剖学分期及 FIGO 预后评分的高低,选择不同的化疗方案。对于低危 GTN 的初治方案,既往指南建议首选单药化疗^[15];然而现有研究发现,与 FIGO 评分 <5 分的患者相比,评分 5~6 分的患者完全缓解率显著降低^[3];2018 年 FIGO 指南更新中也提出评分为 5~6 分或病理为 CC 者直接考虑按照高危选用联合化疗方案^[3]。本研究对 FIGO 评分 <7 分的非葡萄胎妊娠后 CC 患者采用的化疗方案进行了比较,发现三联方案较单药和其他方案有更高的治愈率。然而,由于本研究低危组中 FIGO 评分 <5 分的患者仅 1 例采用单药方案、1 例采用其他方案,人数较少,未能进行 FIGO 评分 <5 分和 5~6 分的分组比较,这也是本研究存在的局限性。高危 GTN 患者初治通常采用多药联合化疗方案,对于高危 GTN 患者的最佳初治化疗方案,目前尚无确切定论,国外推荐的初治方案为 EMA/CO 方案^[16-17]。本院妇科曾经提出采用 5-FU、MTX 联合 VP-16 化疗方案来治疗高危 GTN 患者^[18],通过分析 11 年的临床数据,发现三联方案是高危 GTN 患者有效的多药化疗方案之一,且毒性温和可控。本研究也在 FIGO 评分为 7~12 分的高危非葡萄胎

妊娠后 CC 患者中进行了化疗方案的统计学分析,发现三联方案较单药、EMA/CO 及其他方案的治愈率更高。因此,建议 FIGO 评分为 7~12 分的非葡萄胎妊娠后 CC 的初治方案优先考虑 5-FU、MTX 联合 VP-16 化疗方案。

3.3 化疗毒副反应分析

骨髓抑制是化疗最常见的毒副反应。MTX 等药物常会引发各系造血细胞的减少,导致化疗时间延迟、药物剂量降低,进而影响患者的预后。因此,在比较化疗药物疗效的同时,考虑化疗药物带来的毒副反应也十分重要^[19]。有研究发现,EMA/CO 方案可能会增加骨髓抑制的发生风险^[20]。本研究也对不同化疗方案发生严重骨髓抑制的情况进行了分析,发现不同化疗方案间骨髓抑制情况没有明显统计学差异,这可能是由于部分患者在化疗过程中使用了其他辅助药物,如粒细胞集落刺激因子来预防骨髓抑制的发生。

综上所述,非葡萄胎妊娠后 CC 整体治愈率较高,40 岁以上、转移瘤数目 >8 个是影响非葡萄胎妊娠后 CC 预后的不利因素,5-FU、MTX 联合 VP-16 化疗方案可提高治愈率,且尤适用于 FIGO 评分 <13 分的患者。本研究通过收集 14 年间的病历资料,对 81 例非葡萄胎妊娠后 CC 患者进行分析,为非葡萄胎妊娠后 CC 的诊治提供思路。本研究的随访时间较长,中位随访时间 >7 年,较好地反映了非葡萄胎妊娠后 CC 的预后情况。遗憾的是本研究为单中心回顾性的观察研究,临床信息仅限于病历记录,虽然采用单因素和多因素 Logistic 回归分析排除了潜在混杂因素,但仍存在选择性偏移对结果的影响。本研究样本量有限,地域局限,无法代表更广泛的人群。期待未来有更多的多中心、大样本及高质量的前瞻性临床研究,进一步探讨非葡萄胎妊娠后 CC 的预后影响因素。

[参考文献]

- [1]Goldstein D P, Berkowitz R S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(1): 111-131.
- [2]Li J, Yang J, Liu P, et al. Clinical characteristics and prognosis of 272 postterm choriocarcinoma patients at Peking Union Medical College Hospital: a retrospective cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 347.

- [3] Ngan H Y S, Seckl M J, Berkowitz R S, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 79-85.
- [4] Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD)[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2024, 38(6): 1191-1217.
- [5] Mangla M, Palo S, Kanikaram P, et al. Non-gestational choriocarcinoma: unraveling the similarities and distinctions from its gestational counterpart[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34(6): 926-934.
- [6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 妊娠滋养细胞疾病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 520-532.
- [7] Ngan H Y S, Seckl M J, Berkowitz R S, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1): 86-93.
- [8] Bencherifi Y, Abbassi I E, Karoini D E, et al. The value of surgery in the treatment of gestational choriocarcinoma: a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2023, 110: 108634.
- [9] 蒋芳, 向阳, 万希润, 等. 妊娠滋养细胞肿瘤临床分期与预后评分系统(FIGO 2000)再评价[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(12): 1198-1203.
- [10] Bolze P A, Riedl C, Massardier J, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(3): 390.e1-8.
- [11] Savage P, Winter M, Parker V, et al. Demographics, natural history and treatment outcomes of non-molar gestational choriocarcinoma: a UK population study[J]. *BJOG*, 2020, 127(9): 1102-1107.
- [12] 沈吉子, 孟奇, 徐明娟. 妊娠滋养细胞肿瘤化学治疗预后的相关因素分析[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(3): 324-328.
- [13] 张晓玲, 万桂英, 李诚信. 影响绒毛膜癌预后因素的分析与防治[J]. *实用临床医学*, 2002(2): 50-52.
- [14] Ginessa R B O. Risk factors for chemoresistance in metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Phil J Obstet Gynecol*, 2021, 45(4): 145-152.
- [15] Ngan Y H, Seckl J M, Berkowitz S R, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 2): S123-S126.
- [16] Jareemit N, Therasakvichya S, Freitas F, et al. EMACO for treatment of gestational trophoblastic neoplasia: a multinational multicenter study [J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170: 114-122.
- [17] Albright B B, Ellett T, Knochenhauer H E, et al. Treatments and outcomes in high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG*, 2023, 130(5): 443-453.
- [18] Wang S, An R, Han X, et al. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, methotrexate and etoposide for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors: a report based on our 11-year clinical experiences[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(3): 1105-1108.
- [19] 常双, 赵静, 何金鑫. 精准化疗流程管理防治肿瘤化疗病人不良反应的效果观察[J]. *中国妇幼健康研究*, 2016, 27(S2): 47-48.
- [20] Deng L, Zhang J, Wu T, et al. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD005196.
- [专业责任编辑: 高艳娥]
[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 方 柳]