

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.03.0324

· 短篇论著 ·

## 妊娠滋养细胞肿瘤化学治疗预后的相关因素分析

沈吉子, 孟 奇, 徐明娟\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院妇产科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨影响妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)化学治疗预后的相关临床因素。**方法** 回顾性分析2009—2016年我院收治的55例妊娠滋养细胞疾病患者的病例资料,其中葡萄胎26例、GTN 29例(侵蚀性葡萄胎23例、绒毛膜癌6例),将经化学治疗后连续3次随访血人绒毛膜促性腺激素(HCG) < 5 U/L的23例GTN患者纳入研究。对年龄、生育史、是否有肺转移、FIGO分期等可能影响GTN患者治愈时间的临床因素进行Cox回归分析,对年龄和生育史与治愈时间的关系进行Kaplan-Meier生存分析。**结果** Cox回归单因素分析发现足月产史、流产史与治愈时间有关( $P$ 均<0.05),年龄接近有统计学意义( $P=0.051$ );多因素分析显示足月产史是GTN治愈时间的独立影响因素( $P=0.020$ )。Kaplan-Meier生存分析发现GTN治愈时间与年龄( $P=0.043$ )、足月产史( $P=0.016$ )、流产史( $P=0.026$ )有关。**结论** 对于年龄大、有过足月产史或流产史的妇女,均应警惕GTN的发生,其治愈时间长,需密切监测血HCG的动态变化。

**[关键词]** 妊娠滋养细胞肿瘤; 年龄; 生育史; 足月分娩; 化学治疗; 预后

**[中图分类号]** R 737.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)03-0324-05

### Related factors of prognosis of patients with gestational trophoblastic neoplasia after chemotherapy

SHEN Ji-zi, MENG Qi, XU Ming-juan\*

Department of Obstetrics and Gynecology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical factors influencing the prognosis of patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) after chemotherapy. **Methods** The clinical data of 55 patients with gestational trophoblastic diseases in our hospital from 2009 to 2016 were retrospectively analyzed, including 26 cases with hydatidiform mole and 29 cases with GTN (23 cases of invasive mole and 6 cases of choriocarcinoma). Among them, 23 GTN patients with the follow-up human chorionic gonadotropin (HCG) < 5 U/L for 3 times after chemotherapy were included in this study. The age, reproductive history, lung metastasis, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage and other clinical factors which might affect the cure time of GTN patients were analyzed by Cox regression analysis. The relationship between age and reproductive history and cure time were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. **Results** Cox regression univariate analysis showed that term delivery and abortion were related to the cure time of GTN patients (both  $P < 0.05$ ), and the age was close to statistical significance ( $P = 0.051$ ). Cox multivariate analysis showed that term delivery was an independent factor influencing the cure time of GTN patients ( $P = 0.020$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed that age ( $P = 0.043$ ), term delivery ( $P = 0.016$ ) and abortion ( $P = 0.026$ ) were related to the cure time of GTN patients after chemotherapy. **Conclusion** Older women or women who have histories of term delivery or abortion should be alerted to the occurrence of GTN, which has long cure time and the dynamic changes of blood HCG need to be closely monitored.

**[Key words]** gestational trophoblastic neoplasia; age; fertility history; term labor; chemotherapy; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(3): 324-328]

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是一组与异常妊娠相关的疾病,包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎及转移性葡萄胎、

绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮下滋养细胞肿瘤<sup>[1]</sup>。GTD的所有恶性形式均被称为妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia,

[收稿日期] 2017-09-03 [接收日期] 2018-01-26

[作者简介] 沈吉子, 硕士生. E-mail: 664331614@qq.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

GTN)<sup>[2]</sup>。目前 GTN 的治疗原则仍以化学治疗(以下简称为化疗)为主、手术和放射治疗为辅,化疗在 GTN 的治疗中发挥着重要作用,GTN 的总体治愈率可达 92.7%<sup>[3]</sup>。根据 2015 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) GTD 诊治指南,推荐低危 GTN 患者的化疗方案用甲氨蝶呤或放线菌素 D (Act-D) 单药方案治疗,高危 GTN 患者使用 EMA-CO 方案<sup>[2]</sup>。目前对于患者自身以及疾病相关因素与 GTN 化疗预后的关系尚不清楚。本研究回顾性分析了 2009—2016 年我院收治的 GTN 患者的临床资料,旨在探讨影响 GTN 化疗治愈时间的相关因素。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 收集 2009—2016 年我院收治的 55 例 GTD 患者的临床资料。葡萄胎及葡萄胎后 GTN 诊断标准:有停经后不规则阴道出血或阴道排出葡萄胎样水泡组织、子宫体大于停经月份、血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG) 8~10 周后持续上升 $>80\,000\text{ U/L}$ ,超声检查见“落雪状”或“蜂窝状”改变诊断为葡萄胎;排除妊娠物残留或再次妊娠者,我院或外院诊断为葡萄胎后血 HCG 测定 4 次均为高水平且呈平台状态( $\pm 10\%$ ),并持续 3 周或更长时间或血 HCG 测定 3 次均上升( $>10\%$ )并至少持续 2 周或更长时间者即可诊断为 GTN。非葡萄胎后 GTN 诊断标准:足月产、流产或异位妊娠后 HCG 多在 4 周左右转为阴性,若超过 4 周血 HCG 仍持续高水平,或下降后又上升,除外妊娠物残留或再次妊娠后可诊断。胸部 X 线片明确的肺转移支持 GTN 诊断,其最初征象为肺纹理增粗,后发展为片状或小结节阴影,典型表现为棉球状或团块状阴影。将收集的 55 例 GTD 患者根据以上标准进行诊断,并均经病理明确诊断,其中葡萄胎 26 例、侵蚀性葡萄胎 23 例、绒毛膜癌 6 例。29 例 GTN 患者中,年龄 $\leq 20$  岁 3 例,21~30 岁 12 例,31~40 岁 4 例, $>40$  岁 10 例;FIGO 分期(2015 年) I 期 8 例,II 期 5 例,III 期 15 例,IV 期 1 例。所有病例研究均经过患者知情同意及伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 根据 2015 年 FIGO/世界卫生组织(WHO)预后评分系统对 29 例 GTN 患者进行

评分, $\leq 6$  分的 I~III 期患者为低危, $\geq 7$  分的 I~III 期和 IV 期患者为高危。共 27 例行化疗,其中 5-氟尿嘧啶(5-FU)单药化疗 4 例,5-FU+顺铂(DDP)方案化疗 4 例,5-FU+放线菌素 D 方案化疗 17 例,EMA-CO 方案化疗 2 例,所有疗程均在患者随访血 HCG 下降至阴性 3 次以上后再巩固治疗 1~3 次。2 例行单纯手术治疗,其中 1 例行子宫瘢痕部位病灶切除+修补术,1 例行全子宫+双附件切除术。

1.3 复查及随访 葡萄胎患者清宫后每周复查 1 次血 HCG 直至连续 3 次阴性,以后每个月复查 1 次共 6 个月,然后再每 2 个月 1 次共 6 个月,自第 1 次阴性后共计 1 年。每次复查询问病史并进行妇科检查,必要时行超声、胸片或 CT 检查。GTN 患者在每次化疗结束后每周监测血 HCG,定期复查超声及胸片或肺部 CT。在每次化疗结束至 18 d 内血 HCG 下降至少 1 个对数为有效。血 HCG 连续 3 次阴性后,低危患者至少给予 1 个疗程的化疗,高危患者继续化疗 3 个疗程,其中第 1 个疗程必须为联合化疗。治疗结束出院后 3 个月时第 1 次随访,然后每 6 个月随访 1 次至 3 年,以后每年 1 次直至 5 年,以后可每 2 年 1 次。29 例 GTN 患者住院治疗并监测血 HCG 动态变化,同时进行随访,自我院初次治疗至死亡或未次随访,1 例患者及家属坚决要求行手术治疗后回当地医院继续化疗,1 例考虑为子宫瘢痕部位妊娠行病灶切除后证实为侵蚀性葡萄胎后患者失访,行化疗的 GTN 患者中 4 例失访,连续 3 次查血 HCG $<5\text{ U/L}$  者 23 例,故共 23 例 GTN 患者纳入本研究。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件行统计学分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,计数资料、等级资料以例数表示。采用 Cox 回归模型分析治愈时间的相关因素,将单因素分析中  $P<0.1$  的因素纳入多因素分析,采用向前逐步法构建最佳相关因素模型。生存分析使用 Kaplan-Meier 分析,采用 log-rank 检验比较不同分组间治愈时间的差异。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料 经化疗后连续 3 次随访血 HCG $<5\text{ U/L}$  的 GTN 患者 23 例,年龄为( $32.87\pm 10.78$ ) 岁。患者的生育史、肺转移情况、FIGO 分期、血

常规、肝肾功能等基本临床特征见表1。

2.2 GTN 治愈时间相关因素的 Cox 回归分析 采用 Cox 回归分析 23 例 GTN 患者治愈时间的相关因素, 结果见表2。单因素分析结果显示, 足月产史 ( $P=0.022$ ) 和流产史 ( $P=0.034$ ) 是治愈时间的危险因素; 年龄接近有统计学意义 ( $P=0.051$ )。将年龄、足月产史、流产史纳入多因素分析中, 构建最佳模型发现, 有足月产史是 GTN 治愈时间延长的独立危险因素 ( $P=0.020$ )。

2.3 GTN 治愈时间相关因素的 Kaplan-Meier 生存分析 Kaplan-Meier 生存分析发现, 有足月产史的 GTN 患者较无足月产史患者的治愈时间长, 两组间比较差异有统计学意义 ( $P=0.016$ ); 有流产史的 GTN 患者较无流产史的患者治愈时间长, 两组间比较差异有统计学意义 ( $P=0.026$ ); 年龄 $\geq 30$  岁的 GTN 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 ( $P=0.043$ )。见图1。

表1 妊娠滋养细胞肿瘤患者的基本临床特征

N=23	
指标	数据
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	32.87 $\pm$ 10.78
生育史 <i>n</i>	
足月产	13
早产	1
流产	16
活产	12
肺转移 <i>n</i>	10
FIGO 分期 <i>n</i>	
I	5
II	3
III	15
IV	0
白细胞计数 ( $L^{-1}$ , $\times 10^9$ ), $\bar{x} \pm s$	4.95 $\pm$ 1.73
红细胞计数 ( $L^{-1}$ , $\times 10^9$ ), $\bar{x} \pm s$	3.98 $\pm$ 0.50
血小板计数 ( $L^{-1}$ , $\times 10^9$ ), $\bar{x} \pm s$	211.57 $\pm$ 62.68
总胆红素 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	11.62 $\pm$ 4.06
白蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	41.09 $\pm$ 3.20
丙氨酸转氨酶 $z_B/(U \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	17.30 $\pm$ 9.87
天冬氨酸转氨酶 $z_B/(U \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	18.87 $\pm$ 6.09
血肌酐 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	54.65 $\pm$ 9.06

FIGO: 国际妇产科联盟

表2 妊娠滋养细胞肿瘤患者化疗治愈时间相关因素的 Cox 回归分析

变量	中位治愈时间 <i>t</i> /月	单因素分析		多因素分析	
		HR (95% CI)	<i>P</i> 值	HR (95% CI)	<i>P</i> 值
年龄 ( $\geq 30$ 岁 vs $< 30$ 岁)	4.23 vs 3.73	0.619 (0.383, 1.003)	0.051		
足月产史 (是 vs 否)	4.80 vs 3.47	0.314 (0.117, 0.845)	0.022	0.305 (0.112, 0.831)	0.020
流产史 (是 vs 否)	4.70 vs 3.73	0.317 (0.109, 0.919)	0.034		
肺转移 (是 vs 否)	4.23 vs 4.07	1.095 (0.471, 2.541)	0.834		
FIGO 分期 (I ~ II 期 vs III ~ IV 期)	3.73 vs 4.53	1.226 (0.781, 1.925)	0.377		

FIGO: 国际妇产科联盟; HR: 危险比; CI: 置信区间

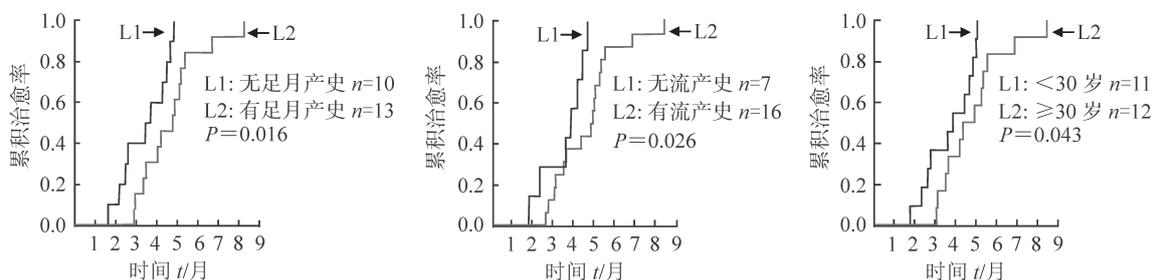


图1 足月产史、流产史和年龄与治愈时间的 Kaplan-Meier 生存分析

### 3 讨论

2000 FIGO 分期中将首次妊娠情况列为 GTN 高危因素纳入评分系统中并沿用至今。有研究表明 GTD 的发生与妊娠次数有关, 与初孕患者相比, 前次有妊娠史的患者 GTD 发病率高于初孕者<sup>[4]</sup>。

张焯等<sup>[5]</sup>通过比较 15 年侵蚀性葡萄胎及绒毛膜癌的临床特征变化趋势, 与 2005—2009 年组比较, 1994—1999 年组总孕次、流产次数增加, 差异具有统计学意义。上述研究可见生育史与 GTN 发病率呈正相关, 但目前未见关于生育史与 GTN 治愈时间关系的报道。本研究结果显示足月产史和流产

史与治愈时间有关,足月产史是治愈时间的独立影响因素。目前生育史影响 GTN 治愈时间的机制尚不清楚。正常妊娠时,胚胎可通过免疫逃逸机制达到局部免疫抑制作用,近年来研究发现,细胞高水平表达人类白细胞抗原(HLA-G)在其中发挥了重要的作用,HLA-G mRNA 和 HLA-G 蛋白在早孕绒毛、部分性葡萄胎、完全性葡萄胎、侵蚀性葡萄胎及绒毛膜癌中表达依次增强<sup>[6]</sup>。Wilczyński<sup>[7]</sup>指出癌症和妊娠中免疫逃逸的过程基于类似的机制,经典 HLA 抗原的缺失或下调以及非经典 HLA-G 分子的存在导致 Th2 细胞因子活性改变,分泌免疫抑制因子并阻断抗体,诱导免疫细胞凋亡从而导致免疫逃逸。Saito 等<sup>[8]</sup>研究证实, Th1/Th2 类细胞因子表达的失衡与滋养细胞疾病的发生和发展相关,肿瘤组织多分泌 Th2 类细胞因子,其处于优势状态是肿瘤免疫逃逸的机制之一,继而造成葡萄胎的恶变。由于本研究病例数少,仅通过现有的研究结果猜测,有过生育史的女性体内残留免疫耐受物质可能使滋养细胞免疫逃逸,影响其侵袭转移,同时影响 GTN 的治愈时间。本组研究早产史患者仅 1 例,结果显示对于 GTN 治愈时间无明显影响。研究表明感染、炎症反应和遗传均是自发性早产的危险因素<sup>[9]</sup>。但本组病例数过少,此外,有过早产史的女性体内残留的炎症反应或免疫物质高敏性及记忆性可能会影响免疫耐受机制介导的滋养细胞免疫逃逸,进而导致 GTN 的治愈时间无明显影响。对以停经后阴道出血或不规则阴道出血就诊的患者,除了要考虑流产、异位妊娠等妊娠相关疾病外,还要考虑 GTD 可能。对有生育史特别是足月产史的 GTN 患者,要密切监测血 HCG 的动态变化,注意是否有耐药性并严格掌握停药指征,直至 GTD 彻底治愈。

GTD 发病因素中,年龄被认为是一个重要的高危因素。根据 WHO 定义, <20 岁为青少年, 40 岁及以上为高龄产妇;极端年龄组定义为 <16 岁或 >45 岁的人群<sup>[10]</sup>。有研究发现孕妇年龄与葡萄胎发病率增加密切相关,尤其是青少年及高龄产妇<sup>[11-12]</sup>。同时高龄也是葡萄胎恶变的高危因素,这可能与卵巢功能减退、卵子质量缺陷等有关,一旦受孕后受精卵易出现异常染色体,导致 GTD 的发生,具体机制尚需研究。绒毛膜癌的发病年龄与葡萄胎相同,也较正常妊娠人群高<sup>[13]</sup>。但有调查研究

显示, 88% 的 GTN 患者发病年龄为 20~40 岁<sup>[4]</sup>, Oranratanaphan 和 Lertkhachonsuk<sup>[14]</sup>回顾发现 2002—2011 年间被列为极高风险、复发或耐药的 GTN 患者的平均年龄为 (33.6±13.5) 岁 (17~53 岁),国内也有研究报道 GTN 患者发病年龄集中在 20~30 岁<sup>[15-17]</sup>。本研究以 30 岁为界比较了 GTN 患者年龄与治愈时间的关系,结果发现年龄 ≥30 岁 GTN 患者较年龄 <30 岁患者所需治愈时间更长。Kuyumcuoglu 等<sup>[17]</sup>通过回顾性研究发现患者年龄、孕次和基础 β-HCG 水平是持续性 GTN 的危险因素,而 GTN 的肿瘤大小和组织病理学类型并不是显著的危险因素。顾燕楠<sup>[18]</sup>通过单因素分析发现年龄 ≥40 岁、治疗前 HCG 峰值 ≥104 U/L、预后评分 ≥5 分对 GTN 患者初治耐药率的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),多因素 logistic 回归分析结果显示年龄 ≥40 岁为 GTN 患者初治耐药的主要危险因素 ( $P < 0.05$ )。故年龄越大,基础血 HCG 越高,GTN 患者血 HCG 下降越慢,治愈时间越长,化疗过程中需严格监测血 HCG 的动态变化,必要时调整用药方案。

综上所述,年龄、足月产史及流产史与 GTN 的预后有关,足月产史是 GTN 预后的独立影响因素。对于年龄大、有过生育史特别是足月产史的 GTN 患者,要严密监测血 HCG 的变化,结合 FIGO 分期及评分,坚持个体化治疗,严格掌握停药指征,直至 GTN 彻底治愈。

## [参考文献]

- [1] 林荣春,黄妙玲,林仲秋.《FIGO 2015 妇癌报告》解读连载七——妊娠滋养细胞疾病诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32:57-60.
- [2] NGAN H Y, SECKL M J, BERKOWITZ R S, XIANG Y, GOLFER F, SEKHARAN P K, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 131 (Suppl 2): S123-S126.
- [3] TSE K Y, CHAN K K L, TAM K F, NGAN H Y S. Current management of gestational trophoblastic disease[J]. Obstet Gynaecol Reprod Med, 2015, 25: 12-21.
- [4] RAUH-HAIN J A, GROWDON W B, BRAGA A, GOLDSTEIN D P, BERKOWITZ R S. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents[J]. J Reprod Med, 2012, 57(5/6): 237-242.
- [5] 张焯,薛艳,刘腾,张勇华,安瑞芳.妊娠滋养细胞肿瘤 291 例临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志,2012,28:981-984.

- [6] 朱颖,孙永玉. 人类白细胞抗原-G 在妊娠滋养细胞疾病中的表达[J]. 实用医学杂志,2007,23:2670-2672.
- [7] WILCZYŃSKI J R. Cancer and pregnancy share similar mechanisms of immunological escape[J]. *Chemotherapy*, 2006, 52: 107-110.
- [8] SAITO S, NAKASHIMA A, MYOJO-HIGUMA S, SHIOZAKI A. The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy[J]. *Reprod Immunol*, 2008, 77: 14-22.
- [9] 刘玉昆,刘梅兰,杜涛,陈颖,陈慧,张建平. 不同年龄和流产次数的复发性流产患者绒毛染色体核型分析[J]. 现代妇产科进展,2012,21:925-928.
- [10] 安瑞芳,方静. 妊娠滋养细胞疾病与“二胎”妊娠[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38:469-473.
- [11] SAVAGE P M, SITA-LUMSDEN A, DICKSON S, IYER R, EVERARD J, COLEMAN R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 33: 406-411.
- [12] SAVAGE P, WILLIAMS J, WONG S L, SHORT D, CASALBONI S, CATALANO K, et al. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009[J]. *J Reprod Med*, 2010, 55(7/8): 341-345.
- [13] LURAIN J R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203: 531-539.
- [14] ORANRATANAPHAN S, LERTKHACHONSUK R. Treatment of extremely high risk and resistant gestational trophoblastic neoplasia patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 925-928.
- [15] 吴龙英,韦雯雯,颜士杰. 155例妊娠滋养细胞疾病临床资料分析[J]. 中华全科医学,2017,15:457-459.
- [16] 王仁诚. 妊娠滋养细胞肿瘤 148例病例分析[D]. 石家庄:河北医科大学,2014.
- [17] KUYUMCUOGLU U, GUZEL A I, ERDEMOGLU M, CELIK Y. Risk factors for persistent gestational trophoblastic neoplasia[J]. *J Exp Ther Oncol*, 2011, 9: 81-84.
- [18] 顾燕楠. 妊娠滋养细胞肿瘤 65例临床分析[D]. 苏州:苏州大学,2015.

[本文编辑] 孙岩