

EMP 化疗方案在治疗妊娠滋养细胞肿瘤中的临床价值

彭程, 周颖, 张雪芬, 吴大保

[摘要] **目的:**探讨依托泊苷 + 甲氨蝶呤 + 铂类(EMP)化疗方案治疗妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)的临床应用价值。**方法:**采用EMP方案化疗治疗GTN 22例,其中6例接受单纯EMP方案;16例采用EMP方案作为二线化疗,MTX单药作为初始化疗7例(31.8%),FAV方案作为初始化疗8例(36.4%),FAVE方案作为初始化疗4例(18.2%),EMA-CO方案作为初始化疗2例(9.1%),VMP方案作为初始化疗1例(4.5%)。1例在化疗基础上辅以手术治疗。**结果:**全部病人都达到血清学完全缓解,缓解率100%,其中单纯方案缓解率为37.5%;常见的不良反应依次为骨髓抑制、消化系统反应、脱发以及轻微肝肾毒性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。1例化疗至第3疗程时出现IV度中性粒细胞减少,III度血小板减少,予以集落刺激因子(G-CSF)及重组人白细胞介素-11治疗后缓解。随访22例,1例化疗疗程结束后2个月意外妊娠,人工流产后随访无异常,其余均正常。**结论:**EMP方案作为初始方案或是二线方案治疗GTN病人时疗效较满意,值得临床推广。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤;依托泊苷;甲氨蝶呤;铂类

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.06.028

Clinical value of EMP chemotherapy program in the treatment of gestational trophoblastic neoplasia

PENG Cheng, ZHOU Ying, ZHANG Xue-fen, WU Da-bao

(Department of Obstetrics and Gynecology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei Anhui 230001, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical value of EMP(etoposide, methotrexate and platinum) chemotherapy in the treatment of gestational trophoblastic neoplasia(GTN). **Methods:** Twenty-two cases with GTN were treated with EMP program(including 6 cases treated with simple EMP program and EMP program as for second-line treatment in 16 cases). MTX as the initial chemotherapy in 7 cases(31.8%), FAV as the initial chemotherapy in 8 cases(36.4%), FAVE as the initial chemotherapy in 4 cases(18.2%), EMA-Co as the initial chemotherapy in 2 cases(9.1%) and VMP as the initial chemotherapy in 1 case(4.5%) were implemented. One case was operated based on chemotherapy. **Results:** The serology index of all patients arrived at the complete alleviation, the alleviation rate of which was 100% (the simple program for 37.5%). The bone marrow suppression, digestive tract reaction, hair loss and slight hepatic and renal toxicity were the major adverse reactions, the difference of which was statistical significance($P < 0.05$). The IV degree neutropenia and III degree thrombocytopenia in 1 case at three course of chemotherapy alleviated after the treatment with colony stimulating factor(CSF) and recombinant human interleukin-11. Twenty-two patients were followed up, the unintended pregnancy in 1 case after 2 months of chemotherapy was identified, who recovered normal after the abortion, and other cases were normal. **Conclusions:** The initial or second-line chemotherapy with EMP in the treatment of GTN is good effect, which is worthy of promotion.

[Key words] gestational trophoblastic neoplasia; etoposide; methotrexate; platinum

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)是一类包含侵蚀性葡萄胎、绒癌以及胎盘部位滋养细胞肿瘤等的疾病,其特点之一是对化疗具有高度敏感性。依据2000年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)肿瘤委员会提出的以预后因素评分将GTN分为高危型(危险评分 ≥ 7)和低危型(危

险评分0~6分)^[1]。目前临床上,低危型GTN常用甲氨蝶呤为主的单药化疗方案,高危型GTN则常用联合化疗方案。同样,GTN作为一类可以治愈的妇科恶性肿瘤,仍然有一定的化疗失败率,所以对于化疗方案的选择尤为重要。如何提高GTN化疗疗效将是妇产科医生仍需思考的问题。本文就EMP化疗方案治疗GTN病人的疗效作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年11月至2016年7月我院接受EMP化疗方案的GTN病人22例,均按照GTN的诊断标准^[2]进行诊断。根据FIGO分类,再次进行预后评分,年龄21~51岁, >40岁5例。其

[收稿日期] 2017-02-28

[基金项目] 安徽省科技攻关项目(1501041141)

[作者单位] 安徽医科大学附属医院 妇产科,安徽 合肥 230001

[作者简介] 彭程(1981-),女,博士研究生,主治医师。

[通信作者] 吴大保,主治医师. E-mail: wudabao5907@126.com

中绒毛癌 4 例,侵蚀性葡萄胎 18 例。I 期 7 例,II 期 2 例,III 期 13 例。FIGO 预后评分 0~6 分 14 例,≥7 分 8 例。外院诊断后治疗失败者 3 例。 β -促绒毛膜激素(β -hCG)水平 $<10^3$ IU/L 2 例, $\geq 10^3 \sim <10^4$ IU/L 7 例, $\geq 10^4 \sim <10^5$ IU/L 11 例, $\geq 10^5$ IU/L 2 例。末次妊娠至化疗开始间隔时间 <4 个月 12 例, $4 \sim <7$ 个月 8 例, $\geq 7 \sim <13$ 个月 2 例。肿瘤直径 <3 cm 9 例, $\geq 3 \sim <5$ cm 11 例, ≥ 5 cm 2 例。无转移 9 例,肺转移 11 例,阴道转移 2 例。研究终点分为血清学完全缓解(SCR)、部分缓解(PR)、耐受(NR)、复发以及因化疗药物的不良反应而停止化疗或改为其他方案。

1.2 治疗方法 完善治疗前评估及诊断,告知病情后签署化疗知情同意书。

1.2.1 EMP 化疗方案的具体方法 第 1~3 天:依托泊苷 100 mg/m^2 静脉滴注,时间 >30 min;甲氨蝶呤以 2 mg/kg 总量均分 1~3 d 肌内注射;第 2 天:奈达铂 80 mg/m^2 静脉滴注,时间大于 1 h。化疗间隔为 3 周。

1.2.2 化疗不良反应的处理 (1)更改化疗方案指征:连续化疗疗程结束后 β -hCG 未呈对数下降或呈平台期或呈上升趋势;反复性骨髓抑制达 III 度及以上者;如严重呕吐、视物模糊等;不良反应经治疗后仍无法缓解者。(2)不良反应治疗:在化疗过程中以及间歇期出现骨髓抑制,如中性粒细胞绝对值 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$,则皮下注射集落刺激因子(G-CSF)和/或重组人白细胞介素-11;如合并发热感染,则加用广谱抗生素并升白细胞处理。上述处理终点为满足下一疗程化疗条件,即中性粒细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $>75 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $>80 \text{ g/L}$,肝肾功能正常。

1.3 疗效评价 所有病人完成每疗程化疗后,均于我院每周完成 1 次 β -hCG 检测,依据检测结果进行疗效评估。若连续 4 周 β -hCG 均正常,则定义为 SCR,自首次出现 β -hCG 正常开始,再巩固 2~3 疗程;若 β -HCG 较治疗前下降 $>50\%$ 且影像学提示病灶缩小,则定义为 PR;若连续 2 次同一化疗方案完成后, β -hCG 与治疗前相比未呈对数下降或呈平台状或呈上升趋势,则定义为 NR;若化疗疗程结束后 1 个月,排除妊娠情况下出现 β -hCG 复升,则定义为复发。

1.4 随访 在达到 SCR 后出院的所有病人,须按照以下方法定期监测 β -hCG:第 1 年每月复查 1 次,第 2 年开始每半年至 1 年复查 1 次,直至终生。本研究中随访时间 4~26 个月。

2 结果

2.1 疗效 22 例共接受 133 个化疗疗程(2~6 疗程,巩固疗程 2~3 次),均达到 SCR。22 例中,6 例接受单纯 EMP 方案,16 例在初始方案化疗失败后改用 EMP 方案,其中 1 例辅以手术治疗,术后诊断为侵蚀性葡萄胎,3 例入我院前均在外院 1 次化疗疗程,最终失败。

2.2 化疗不良反应比较 按照 WHO 抗肿瘤药物急性与亚急性不良反应分度标准评价,在所有 133 个疗程 EMP 化疗方案中各种不良反应差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。(1)骨髓抑制:表现为中性粒细胞的显著减少,伴或不伴血小板及血红蛋白减少。中性粒细胞减少 87 例;血小板减少 14 例,血红蛋白减少 17 例。(2)消化系统反应:主要为恶心、呕吐,共 10 例,多为 I~II 度。(3)脱发:本研究中所有病人均出现脱发情况,共 13 例,但有病人在完成化疗后 2~3 个月均不同程度恢复原貌。(4)肝功能损害:所有病人肝肾毒性均轻微,肝毒性发生 11 例,主要表现为丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶轻度升高,予以保肝治疗后均达到相应正常值。所有病例均未出现因严重不良反应、无法耐受而更改化疗方案,亦无死亡病例出现。

表 1 133 个疗程中出现的化疗不良反应比较(n)

不良反应	I 度	II 度	III 度	IV 度	合计	Hc	P
中性粒细胞减少	37	43	6	1	87		
血小板减少	9	4	1	0	14		
血红蛋白减少	7	9	1	0	17	13.18	<0.05
恶心、呕吐	38	51	11	2	102		
脱发	53	39	41	0	133		
肝功能损害	9	2	0	0	11		

2.3 随访结果 1 例病人在化疗疗程结束后 2 个月, β -hCG 出现上升趋势伴孕酮高值达 61.4 nmol/L ,后结合 B 超检查诊断为宫内早孕,病人行人工流产术,术后 2 个月后至至今复查 β -hCG 均为正常。其余病例未出现复发及死亡病例,且血清 β -hCG 水平同一医疗机构下均为正常。

3 讨论

3.1 GTN 化疗的意义 GTN 较常见于发展中国家,尽管目前 GTN 作为妇科恶性实体肿瘤的一种,鉴于其独特的生物学行为,以解剖学为基础的临床分期并不能准确地判断其临床进程及疾病转归。

GTN 首选化疗的原因可总结为:(1)GTN 早期即可通过血行转移播散,单纯通过局部切除无法达成治愈目的;(2)GTN 发病群体常为年轻女性,同时存在保留生育能力的渴望;(3)GTN 的化疗治疗药物有效且有明确可靠的客观指标。故主要通过化疗,或辅以手术及放疗等方法达到较高的临床预后,其治愈率可达 85% 以上^[3]。

3.2 GTN 化疗的选择 尽管化疗方案多样化且治愈率较高,但耐药已然成为临床治疗失败的最主要原因。对于低危型 GTN,国外常以甲氨蝶呤或脉冲式放线菌素 D 作为单药治疗,而国内则以氟尿嘧啶作为单药治疗为主。但上述两种单药治疗低危型 GTN 病人仍存在约 25% 的初始化疗失败率^[4],所以单药化疗方案是否完全合适,则是需要关注的重要部分。当低危型 GTN 治疗前血清 β -hCG 超过 100 000 IU/L 水平时,甲氨蝶呤 (MTX) 治愈率仅为 30%,而当血清 β -hCG 超过 400 000 IU/L 时,MTX 基本无效^[5]。所以当血清 β -hCG 处于较高水平时,是否可行联合化疗作为初始方案值得思考。针对一线化疗方案治疗低危型 GTN 出现耐药时,目前最常以氟尿嘧啶为主的化疗方案^[6],而在国外则常以 EMA-CO 为主的二线化疗方案^[7]。而针对高危型 GTN,其对一线方案的耐药性更易发生,故目前国内外常以 EMA-CO 应用最为广泛,而在我国,以氟尿嘧啶为主的联合化疗方案治疗高危型及耐药型 GTN 病人的缓解率可达 70%^[8]。但仍存在一定的耐药性,其补救方案亦是多种多样,且多种方案之间针对其有效性及不良反应尚未予以相关比较。高危型 GTN 在出现耐药后,对于目前治疗手段均不能产生敏感性,仍需研究其他治疗方案以提高其治愈率^[9]。所以对于临床医生而言,国内目前对于初次治疗病人在制定其合理治疗方案前,应充分评估病人病情,确定临床分期及预后评分以制定适宜的治疗方案^[10]。

3.3 EMP 化疗方案的应用体会 化疗方案所引发的不良反应强弱程度常被认为是病人能否坚持化疗的关键因素之一。所以将化疗方案的不良反应降到最低亦是化疗是否有效的关键之一。本研究中化疗不良反应多为 I 到 II 度,部分 III 度,说明病人对该方案耐受性可,而对于出现的不良反应,常规治疗上可予以预防性使用 G-CSF 及保肝治疗等。在做到正确护理及应用药物的同时,尽量保证化疗的有效执行,需要做到:(1)随访的重要性,包括血常规、肝肾功能等,化疗间歇期及化疗期间可予以预防性使用保肝、升血象等治疗措施;(2)化疗的规范性。包括

按时、按剂量使用静脉点滴化疗药物,MTX 使用前常规使用碳酸氢钠碱化尿液,MTX 使用完成后 24 h 采用亚叶酸钙解毒处理等;(3)补液的必要性。化疗期间充足的补液,利于化疗药物代谢。(4)不良反应处理的重要性。对于出现消化道反应的病人,如恶心、呕吐,可予以 5-羟色胺治疗,口腔溃疡可予以常规漱口水清洗口腔,碳酸氢钠口服治疗等。在实际临床应用中,因依托泊苷的长期使用,须避免第二种癌症的出现,如急性淋巴细胞白血病等,此类情况已有报道^[11]。

综上,EMP 方案无论作为初始方案或是二线方案均较为理想,病人对于化疗后不良反应可以耐受,但因本研究中研究对象相对较少,其更高层次的临床价值有待进一步检验。

[参 考 文 献]

- [1] KOHORN EL. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11(1): 73.
- [2] SOPER JT, MUTCH DG, SCHINK JC. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease; ACOG Practice Bulletin No. 53 [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(3): 575.
- [3] WANG J, SHORT D, SEBIRE NJ, *et al.* Salvage chemotherapy relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE) [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1578.
- [4] ALAZZAM M, TIDY J, HANCOCK BW, *et al.* First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 7: CD007102.
- [5] 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 [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(5): 810.
- [6] 向阳, 宋鸿钊. 滋养细胞肿瘤学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 214.
- [7] 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.
- [8] FENG F, XIANG Y, WAN X, *et al.* Salvage combination chemotherapy with floxuridine, dactinomycin, etoposide, and vincristine (FAEV) for patients with relapsed/chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1588.
- [9] POWLES T, SAVAGE PM, STEBBING J, *et al.* A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(5): 732.
- [10] 肖长纪, 向阳. 耐药性妊娠滋养细胞肿瘤治疗的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(9): 712.
- [11] KIER MG, JOHANSEN C. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer: a danish nationwide cohort study [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 10(6): 3561.