

[文章编号] 1007-0893(2023)22-0107-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.22.032

单药新福菌素静脉化疗对初治低危 GTN 患者的疗效及安全性评估

龙生根 舒宽勇*

(江西省妇幼保健院, 江西 南昌 330008)

[摘要] 目的: 评估单药新福菌素(Act)静脉化疗用于初治低危妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)患者的疗效及安全性。方法: 回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 12 月于江西省妇幼保健院接受化疗的 106 例初治低危 GTN 患者, 根据治疗方案不同分为: Act 组(23 例)、5-氟尿嘧啶(5-FU)组(42 例)、甲氨蝶呤(MTX)组(18 例)、放线菌素 D(Act-D)组(23 例), 比较四组患者的化疗疗效及不良反应发生情况。结果: 四组患者化疗疗效比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Act-D 组患者获得完全缓解所需要的疗程数多于 5-FU 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其余各组之间两两比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究未出现因对一线单一药物化疗有效但血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平不能降至正常或出现严重毒副反应, 导致化疗不能实施而更换化疗方案的情况。有 16 例患者因对单药化疗无效而更换药物, 更换联合化疗方案后通过化疗间期测定血清 HCG 值及根据影像学检查进行疗效评估, 结果 16 例患者血清 HCG 值呈对数下降, 原发或转移病灶缩小, 均得到临床完全缓解。血液学毒性分度情况比较, Act 组、MTX 组、Act-D 组患者出现 I~II 度的比例均高于 5-FU 组, 出现 III~IV 度的比例均低于 5-FU 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Act 组、MTX 组、Act-D 组三组患者之间两两比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。消化系统副反应分度情况比较, Act 组、MTX 组、Act-D 组患者出现 I~II 度的比例均高于 5-FU 组, 出现 III~IV 度的比例均低于 5-FU 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Act 组、MTX 组患者出现 I~II 度的比例均高于 Act-D 组, 出现 III~IV 度的比例均低于 Act-D 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Act 组、MTX 组患者之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 单药 Act 应用于初治低危 GTN 患者与国内外推荐的一线单药相比, 疗效相当, 毒副反应没有增加。因此, 单药 Act 静脉化疗可作为初治低危 GTN 患者的另一项选择。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤; 新福菌素; 初始治疗; 静脉化疗

[中图分类号] R 737.33 **[文献标识码]** B

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)继发于葡萄胎, 流产, 足月妊娠或异常妊娠, 是相对罕见但治愈率极高的妇科肿瘤, 治疗方式以化疗为主, 手术与放疗为辅, 对化疗普遍敏感, 治愈率达 90%~100%^[1-2]。根据 2002 年国际妇产科联合会(International Federation of Obstetrics and Gynecology, FIGO)采用的综合解剖分期和改进的世界卫生组织危险因素评分系统, 将非转移性 I 期和低风险转移性 II 期和 III 期, 评分 < 7 分的 GTN 定义为低危 GTN^[3]。目前国际上对于低危 GTN 首选治疗方案为单一药物化疗^[4], 常用的化疗药物包括: 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、放线菌素 D(actinomycin D, Act-D)及 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)。新福菌素(actinomycin, Act)因其广谱、高效、毒性低等特点使其成为在临床上应用十分广泛的抗肿瘤药物^[5]。Act 亦可用于 GTN 的

治疗, 而单药 Act 静脉化疗对初治低危 GTN 患者疗效评估报道甚少, 本研究回顾分析收治的 106 例低危 GTN 初治患者, 均予以单药化疗, 将 Act 与其他常用单药化疗方案进行比较, 探究其有效性及安全性, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 12 月于江西省妇幼保健院接受化疗的 106 例初治低危 GTN 患者, 根据治疗方案不同分为: Act 组(23 例)、5-FU 组(42 例)、MTX 组(18 例)、Act-D 组(23 例)。四组患者一般资料[FIGO 解剖学分期^[6]、改良 FIGO 预后评分^[6]以及治疗前血清人绒毛膜促性腺激素 β (human chorionic gonadotropin-beta subunit, β -HCG)水平等]比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

[收稿日期] 2023-09-07

[作者简介] 龙生根, 男, 主治医师, 主要研究方向是妇科肿瘤的治疗。

[*通信作者] 舒宽勇 (E-mail: sky1960@163.com; Tel: 13732909988)

表1 四组患者一般资料比较

[n(%)]

组别	n	年龄		FIGO 解剖学分期		距前次妊娠时间			治疗前血清 β-HCG 水平			最大肿瘤长径			改良 FIGO 预后评分	
		< 40岁	≥ 40岁	I期	III期	< 4月	4~7月	7~13月	< 10 ³ U·mL ⁻¹	10 ³ ~10 ⁴ U·mL ⁻¹	10 ⁴ ~10 ⁵ U·mL ⁻¹	< 3cm	3~5cm	≥ 5cm	< 4分	4~6分
5-FU	42	26(61.9)	1(38.1)	30(71.4)	12(28.6)	2(66.7)	10(23.9)	4(9.5)	28(66.7)	8(19.0)	6(14.3)	31(73.8)	8(19.0)	3(7.1)	38(90.5)	4(9.5)
MTX	18	13(72.2)	5(27.8)	12(66.7)	6(33.3)	1(66.7)	5(27.8)	1(5.6)	12(66.7)	3(16.7)	3(16.7)	14(77.8)	3(16.7)	1(5.6)	17(94.4)	1(5.6)
Act-D	23	14(60.9)	9(39.1)	15(65.2)	8(34.8)	1(65.2)	5(21.7)	3(13.0)	17(73.9)	3(13.0)	3(13.0)	17(73.9)	4(17.4)	2(8.7)	20(87.0)	3(13.0)
Act	23	16(69.7)	7(30.4)	14(60.8)	9(39.1)	1(65.2)	6(26.1)	2(8.7)	16(69.6)	4(17.4)	3(13.0)	18(78.3)	4(17.4)	1(4.3)	21(91.3)	2(8.7)

注：5-FU — 5- 氟尿嘧啶；MTX — 甲氨蝶呤；Act-D — 放线菌素 D；Act — 新福菌素；β-HCG — 人绒毛膜促性腺激素 β；FIGO — 国际妇产科联盟。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 所有患者均初始临床诊断为 GTN，符合 FIGO 制定的 GTN 的诊断标准^[7]；包括：

- ①葡萄胎清宫后升高的血清人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 呈平台达 4 次 (第 1, 7, 14, 21 天) 持续 3 周或更长；
- ②葡萄胎清宫后血清 HCG 水平连续上升达 3 次 (第 1, 7, 14 天) 持续 2 周或更长；
- ③葡萄胎血清 HCG 水平持续异常达 6 个月或更长；
- ④组织学诊断为绒毛膜癌；
- ⑤继发于流产、足月产、异位妊娠后 4 周以上血清 HCG 异常诊断的绒毛膜癌；
- ⑥改良 FIGO 预后评分 ≤ 6 分；
- ⑦所有患者接受治疗前进行全面病史采集，妇科检查，排除妊娠物残留和再次妊娠。进行检查检验，包括血清 HCG 测定、血常规、肝肾功能、甲状腺功能、盆腹腔 B 超、胸片、颅脑及胸部计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 等。

(2) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 非初始治疗 GTN 患者；(2) 存在化疗禁忌证；(3) 改良 FIGO 预后评分 ≥ 7 分。

1.3 方法

化疗方案。(1) Act 单药方案：Act (福州海王福药制药有限公司，国药准字 H35021180) 6~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹，静脉点滴，连续 10~12 d 为 1 个疗程，疗程间隔 2 周；

(2) 5-FU 单药方案：5-FU (海南卓泰制药有限公司，国药准字 H20051626) 28~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹，静脉点滴，连续 8~10 d 为 1 个疗程，疗程间隔 2 周；

(3) MTX- 四氢叶酸 8 日方案：MTX (广东岭南制药有限公司，国药准字 H20074222) 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，肌肉注射，第 1、3、5、7 天使用；四氢叶酸 (江苏大红鹰恒顺药业有限公司，国药准字 H20010804) 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，肌肉注射，第 2、4、6、8 天使用；疗程间隔 2 周；

(4) Act-D 单药方案：Act-D (瀚晖制药有限公司，国药准字 H20023504) 10~12 μg·kg⁻¹·d⁻¹，静脉点滴，连续 5 d 为 1 个疗程，疗程间隔 2 周。

1.4 观察指标

(1) 化疗疗效：化疗间期测定血清 HCG 值及根据影像学检查进行疗效评估^[8]。无效定义为：连续化疗

2 个疗程，血清 HCG 值下降小于 1 个对数，或上升，或出现新的转移病灶。有效定义为：化疗结束后每周测定血清 HCG 值呈对数下降，原发或转移病灶缩小。完全缓解定义为：治疗至血清 HCG 正常后，临床症状消失，原发或转移病灶消失。(2) 统计各组患者获得完全缓解所需要的疗程数。(3) 各组 (完全缓解) 患者血清 HCG 正常后 (< 5 mIU·mL⁻¹)，再巩固化疗 2~3 个疗程。

(4) 当患者对一线单一药物化疗有效但血清 HCG 水平不能降至正常或出现严重毒副反应，导致化疗不能实施时，更换另一单一药物或联合化疗方案。更换的单一药物化疗方案有 MTX, Act-D 等，联合化疗方案有 5-FU + Act-D, EMA-CO (依托泊苷、MTX、Act-D/ 环磷酰胺、长春新碱) 等。更换化疗方案后通过化疗间期测定血清 HCG 值及根据影像学检查进行疗效评估。(5) 当患者对一线单一药物化疗无效，如血清 HCG 升高，出现新发病灶等，则改用联合化疗方案。初始化疗出现无反应耐药后更换的联合化疗方案主要有：5-FU + Act-D, EMA-CO (依托泊苷、MTX、Act-D/ 环磷酰胺、长春新碱) 等。更换化疗方案后通过化疗间期测定血清 HCG 值及根据影像学检查进行疗效评估。(6) 不良反应：根据世界卫生组织抗癌药毒副反应分度标准^[9]来评定不良反应。包括血液学毒性分度以及消化系统副反应分度，均有 I、II、III、IV 共 4 项分度，见表 2、3。

表2 血液学毒性分度

血液学毒性分度	血红蛋白 /g·L ⁻¹	白细胞 /×10 ⁹ ·L ⁻¹	粒细胞 /×10 ⁹ ·L ⁻¹	血小板 /×10 ⁹ ·L ⁻¹
I 度	95~109	3.0~3.9	1.5~1.9	75~99
II 度	80~94	2.0~2.9	1.0~1.4	50~74
III 度	65~79	1.0~1.9	0.5~0.9	25~49
IV 度	< 65	< 1.0	< 0.5	< 25

表3 消化系统副反应分度

消化系统副反应分度	口腔	恶心、呕吐	腹泻
I 度	疼痛、红斑	恶心	短暂 (< 2 d)
II 度	红斑、溃疡	短暂呕吐	能耐受 (> 2 d)
III 度	溃疡、一般饮食	呕吐需要治疗	不能耐受需治疗
IV 度	不能进食 / 流食	呕吐难控制	血性腹泻

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者化疗疗效比较

四组患者化疗疗效比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)，见表 4。

表 4 四组患者化疗疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	有效	无效
5-FU	42	36(85.7)	36(85.7)	6(14.3)
MTX	18	14(77.8)	16(88.9)	2(11.1)
Act-D	23	17(73.9)	19(82.6)	5(17.4)
Act	23	19(82.6)	20(87.0)	3(13.0)

注：5-FU — 5- 氟尿嘧啶；MTX — 甲氨蝶呤；Act-D — 放线菌素 D；Act — 新福菌素。

2.2 四组患者获得完全缓解所需要的疗程数比较

Act-D 组患者获得完全缓解所需要的疗程数多于 5-FU 组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)；其余各组之间两两比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 四组患者获得完全缓解所需要的疗程数比较 (个)

组别	n	获得完全缓解所需要的疗程数
5-FU	36	4.71 ± 1.27
MTX	14	5.23 ± 1.53
Act-D	17	5.73 ± 1.52 ^a
Act	19	5.52 ± 1.38

注：5-FU — 5- 氟尿嘧啶；MTX — 甲氨蝶呤；Act-D — 放线菌素 D；Act — 新福菌素。
与 5-FU 组比较，^a*P* < 0.05。

2.3 四组患者药物更换情况

本研究未出现因对一线单一药物化疗有效但血清 HCG 水平不能降至正常或出现严重毒副反应，导致化疗不能实施而更换化疗方案的情况。有 16 例患者因对单药化疗无效而更换药物，见表 6。更换联合化疗方案后通过化疗间期测定血清 HCG 值及根据影像学检查进行疗效评估，结果 16 例患者血清 HCG 值呈对数下降，原发或转移病灶缩小，均得到临床完全缓解。

表 6 四组患者药物更换情况 (例)

组别	n	5-FU + Act-D	EMA-CO
5-FU	6	2	4
MTX	2	0	2
Act-D	5	2	3
Act	3	0	3

注：5-FU — 5- 氟尿嘧啶；MTX — 甲氨蝶呤；Act-D — 放线菌素 D；Act — 新福菌素；EMA-CO — 依托泊苷、MTX、Act-D/ 环磷酰胺、长春新碱。

2.4 四组患者血液学毒性及消化系统副反应分度情况比较

血液学毒性分度情况比较，Act 组、MTX 组、Act-D 组患者出现 I ~ II 度的比例均高于 5-FU 组，出现 III ~ IV 度的比例均低于 5-FU 组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；Act 组、MTX 组、Act-D 组三组患者之间两两比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。消化系统副反应分度情况比较，Act 组、MTX 组、Act-D 组患者出现 I ~ II 度的比例均高于 5-FU 组，出现 III ~ IV 度的比例均低于 5-FU 组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；Act 组、MTX 组患者出现 I ~ II 度的比例均高于 Act-D 组，出现 III ~ IV 度的比例均低于 Act-D 组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；Act 组、MTX 组患者之间比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 7。

表 7 四组患者血液学毒性及消化系统副反应分度情况比较 [n(%)]

组别	n	血液学毒性		消化系统副反应	
		I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度
5-FU	42	24(57.1)	18(42.9)	22(52.3)	20(47.6)
MTX	18	15(83.3) ^b	3(16.7) ^b	16(88.9) ^{bc}	2(11.1) ^{bc}
Act-D	23	17(73.9) ^b	6(26.1) ^b	16(69.6) ^b	7(30.4) ^b
Act	23	19(82.6) ^b	4(17.4) ^b	20(87.0) ^{bc}	3(13.0) ^{bc}

注：5-FU — 5- 氟尿嘧啶；MTX — 甲氨蝶呤；Act-D — 放线菌素 D；Act — 新福菌素。
与 5-FU 组比较，^b*P* < 0.05；与 Act-D 组比较，^c*P* < 0.05。

3 讨论

GTN 是胎盘滋养细胞恶性增殖而形成的肿瘤，是一系列相互关联但不同的疾病，组织学分类包括绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞瘤等，具有转移性和致死性^[10]。GTN 治疗是基于 FIGO 解剖分期系统和世界卫生组织预后评分系统，根据患者年龄、分期、评分及生育力要求等情况进行综合考虑采取的个性化治疗方案，实施分层管理治疗。GTN 常好发于育龄期女性，因此，GTN 患者通常都有强烈的保留生育功能的需求，但由于肿瘤细胞具有很强的亲血管性，疾病发生早期即可通过血液进行转移，单纯的手术无法通过切除病灶达到治愈的目的。但是，GTN 对化疗高度敏感，治疗原则以化疗为主，辅助以手术或放疗等其他治疗手段，GTN 总治愈率达 90% 以上^[11-12]。近年来，当患者希望保留生育能力时，化疗已经成为低危 GTN 的关键治疗策略，即使存在远处转移，治愈率估计也高达 80% ~ 100%，但是可能需要手术干预以避免并发症^[13]。

Act-D 和 MTX 长期以来一直是低危 GTN 的一线药物，其在 20 世纪 60 年代左右首次报道成功治疗 GTN^[14-15]，治愈率接近 100%。MTX 方案包括 MTX- 四氢叶酸 8 日方案、MTX 5 日方案、MTX 单日冲击方案；Act-D 方案

包括 Act-D 5 日方案和单日冲击方案。关于哪一种更有效或毒性更小尚无共识。最近一项荟萃分析表明, Act-D 总体上具有更好的疗效, 而 MTX 对低危 GTN 的毒性更小^[14]。

Act 在 50 年代初首次被中国科学工作者从福州土壤中的浅藤黄链霉素分离得到的一种抗菌药物, 主要成分为 Act-D 和放线菌素 S3, 是一种天然药物。主要适用于实体瘤类及淋巴结瘤类, 如肺癌, 肝癌, 鼻咽癌, 恶性葡萄胎, 绒毛膜癌、霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤等。YARANDI F 等^[15]报道了一项临床随机对照试验结果, MTX 5 日方案和 Act-D 单日冲击方案的完全缓解率分别为 78.1% 和 79%, 两者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究结果显示 MTX 组、Act-D 组和 5-FU 组的缓解率分别为 77.8%、73.9% 和 85.7%, 与上述文献报道相符。另外本研究发现四组患者各项化疗疗效比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明 Act 也具有相当的完全缓解率, 能够与目前国内外推荐的单药方案疗效相当。

选择化疗方案时, 除了首先需要考虑的化疗药物的疗效, 其毒副作用也是不可忽视的, 尤其在制定患者的个体化治疗方案时, 更应加强重视化疗药物的不良反应。5-FU、MTX 和 Act-D 主要不良反应有骨髓抑制及胃肠道反应, 其中包括白细胞减少、血小板下降, 食欲不振、恶心、呕吐、口腔炎、胃炎、腹痛及腹泻等。不良反应发生率和严重性与用药的剂量和频率有关。Act 不良反应主要有骨髓抑制, 常在 7~14 d 出现, 胃肠道反应表现为食欲不振和恶心呕吐, 其他少见。本研究结果显示, 血液学毒性及消化系统副反应分度情况比较, Act 组、MTX 组、Act-D 组患者出现 I~II 度的比例均高于 5-FU 组, 出现 III~IV 度的比例均低于 5-FU 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 5-FU 的消化系统副反应及血液毒性较严重, Act 的毒副作用严重程度则较轻。

本研究通过对 Act、5-FU、MTX 和 Act-D 四种单药方案用于初治低危 GTN 患者的疗效和安全性进行评估, 证实了 Act 单药应用于低危 GTN 患者治疗有效率高, 严重的不良反应较少, 可考虑作为低危 GTN 患者的一线治疗方案选择。

[参考文献]

[1] SOPER J T. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137 (2): 355-370.
 [2] LI J, WANG Y, LU B, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with extrauterine metastasis but lacked uterine primary lesions: a single center experience and literature

review [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 509.
 [3] WANG F, WANG Z R, DING X S, et al. Combining serum peptide signatures with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) risk score to predict the outcomes of patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) after first-line chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2022 (12): 982806.
 [4] EIRIKSSON L, DEAN E, SEBASTIANELLI A, et al. Guideline No.408: Management of Gestational Trophoblastic Diseases [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2021, 43 (1): 91-105.
 [5] 刘乃滔. 新福菌素注射剂与奈达铂注射剂联用对局部晚期鼻咽癌患者疗效的影响 [J]. *保健文汇*, 2020, 21 (23): 185-186.
 [6] 刘桂兰, 赵宏伟. 放线菌素 D、甲氨蝶呤或 5-氟尿嘧啶单药初次治疗低危型妊娠滋养细胞肿瘤效果及安全性 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33 (6): 455-457.
 [7] SECKL M J, SEBIRE N J, BERKOWITZ R S. Gestational trophoblastic disease [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9742): 717-729.
 [8] 彭树新, 张梅芳, 黄文凤, 等. 彩超下血流动力学参数与低危妊娠滋养细胞肿瘤化疗患者血清 β -人绒毛膜促性腺激素水平及疗效的相关性分析 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2020, 41 (22): 2813-2815.
 [9] 王军, 何龙, 刘龙, 等. 经尿道膀胱肿瘤切除术后表柔比星与吉西他滨序贯灌注辅助治疗非肌层浸润性膀胱癌 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26 (3): 187-189.
 [10] CHAWLA T, BOUCHARD-FORTIER G, TURASHVILI G, et al. Gestational trophoblastic disease: an update [J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2023, 48 (5): 1793-1815.
 [11] CLARK J J, SLATER S, SECKL M J. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2021, 33 (1): 7-12.
 [12] LUKINOVIC N, MALOVRH E P, TAKAC I, et al. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease [J]. *Radiol Oncol*, 2022, 56 (4): 430-439.
 [13] GOLDSTEIN D P, BERKOWITZ R S, HOROWITZ N S. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15 (11): 1293-304.
 [14] LI J, LI S, YU H, et al. The efficacy and safety of first-line single-agent chemotherapy regimens in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A network meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148 (2): 247-253.
 [15] YARANDI F, MOUSAVI A, ABBASLU F, et al. Five-Day Intravenous Methotrexate Versus Biweekly Actinomycin-D in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Clinical Randomized Trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26 (5): 971-976.