

指南解读

DOI: 10.19538/j.fk.2021050115

《2021 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤临床实践指南 (第2版)》解读

王丽娟, 林海雪, 林仲秋

关键词: 葡萄胎; 葡萄胎后妊娠滋养细胞肿瘤; 绒癌; 中间型滋养细胞肿瘤**Keywords:** hydatidiform mole; post-molar gestational trophoblastic neoplasia; choriocarcinoma; intermediate trophoblastic tumors**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

2021年3月31日,美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)公布了《2021 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤临床实践指南(第2版)》。与今年2月2日公布的第1版指南相比,流程图没有改变,只是对讨论部分进行了更新,这也是自2019年第2版有讨论部分之后的首次变动。但2021年第1版指南与先前的版本相比,对流程图部分进行了更新。现结合2021年的两版指南进行简要介绍及讨论。

1 2021年NCCN指南主要更新

1.1 新增妇科疾病幸存者指导原则

1.2 葡萄胎部分的更新 (1)监测:推荐进行避孕,首选口服避孕药。(2)脚注“a”:修改为“如胸部X线显示转移,行胸部/腹部/盆腔CT和脑部MRI,并在初始清宫后按照妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)来处理”。(3)脚注“d”:修改为“全子宫双侧输卵管切除术可考虑作为无生育要求的葡萄胎患者的初始治疗”,去除了“年龄较大者”。(4)脚注“e”:修改为“一个规律的随访计划能够早期发现GTN,从而减少多药联合化疗的应用”。(5)新增脚注“f”:首选口服避孕药避孕,因为口服避孕药可以抑制内源性黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH),而这两种激素可能干扰低水平人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)的检测。

1.3 葡萄胎后GTN部分的更新 (1)治疗:①无子宫外转移:增加了“单药化疗作为一种治疗选择”;②有子宫外转移:更改为新的分流路径,分别为低危型GTN和高危型GTN治疗。(2)无子宫外转移的监测:持续性hCG升高(平台或上升)者的后续治疗推荐更加清晰。

1.4 妊娠滋养细胞肿瘤部分的更新 (1)高危型GTN的定

义:将“国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期I~III期且评分 ≥ 7 分或IV期”修改为“评分 ≥ 7 分或IV期”。(2)低危型GTN:①化疗巩固从hCG正常后再化疗“2个疗程”更改为“2~3个疗程”;②对初始治疗反应不好的时间点从“6周”和“4周”分别更改为“3个疗程”和“2个疗程”;③低危型GTN初始治疗后hCG未正常者,分为两种情况:初始反应好,之后hCG水平呈平台或再次升高(hCG < 300 U/L);初始反应好,之后hCG迅速升高(hCG ≥ 300 U/L)或者初始反应不好。(3)高危型GTN:对于脑转移患者,增加以下3种方案:依托泊苷、甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)、放线菌素D(Dactinomycin, Act-D)、环磷酰胺和长春新碱(EMA/CO),依托泊苷、MTX、Act-D、依托泊苷和顺铂方案(EMA/EP)或依托泊苷、顺铂、依托泊苷、MTX和Act-D(EP/EMA),3种方案中MTX的剂量,输注时间由原来的“12h”延长至“24h”;甲酰四氢叶酸用法用量修改为15mg口服,每6h 1次,共12次。(4)其他方案更改后的剂量及用法在文中进行了详述。

2 指南的主要内容

2.1 葡萄胎的初始治疗 对于葡萄胎患者,首先需要进行全面病史采集及体格检查,推荐的辅助检查包括盆腔超声、胸部X线检查(如果胸部X线提示转移,则行胸部/腹部/盆腔CT和脑部MRI检查,并且在初次清宫后即按照妊娠滋养细胞肿瘤处理)、hCG定量检测、全血细胞分析、肝肾功能、甲状腺功能、血生化检查及血型筛查。如果Rh阴性,需要给予抗D免疫球蛋白。

治疗前可根据患者有无生育需求选择:(1)负压吸宫和刮宫术,最好在超声监测下进行,以减少子宫穿孔的机会。(2)全子宫双侧输卵管切除术。

2.1.1 负压吸宫和刮宫术 先吸宫,然后用最大号刮匙刮宫。吸宫开始后可以使用促子宫收缩药物,并持续用至术后数小时以减少大出血的风险。尽管有证据表明,清宫术时行预防性化疗可将葡萄胎后GTN的发生率降低3%~

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院妇产科,广东 广州 510120

通讯作者:林仲秋,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

8%,但目前对于预防性化疗仍有争议。有证据表明,对于有恶变高危因素的完全性葡萄胎患者,预防性化疗可降低其进展为GTN的概率。指南指出,有发生葡萄胎后妊娠滋养细胞肿瘤(post-molar gestational trophoblastic neoplasia, post-molar GTN)高危因素且无法进行hCG随访或hCG随访结果不可靠的患者,可以考虑在清宫时给予MTX或Act-D行预防性化疗。发生葡萄胎后GTN的高危因素包括:年龄>40岁,hCG>100 000U/L,子宫异常增大,黄素化囊肿直径>6cm。

2.1.2 全子宫双侧输卵管切除术 对于无生育要求的葡萄胎患者,可以考虑行全子宫双侧输卵管切除术。

对于获得的组织需要进行组织病理学检查和基因分型。一方面有助于证实良性、非侵蚀性葡萄胎的诊断;另一方面可以分流出进展为葡萄胎后GTN的低危患者(即部分性葡萄胎患者),使其避免接受不必要的预防性化疗。

2.1.3 随访 经清宫或全子宫切除诊断为完全性或部分性葡萄胎的患者需要进行随访。初始治疗后1个月进行病史采集和体格检查;治疗后每1~2周行hCG检测直到正常,然后继续检测hCG至连续3次正常后,每3个月1次,共6个月。在监测过程中,如hCG水平处于平台或上升,则按葡萄胎后GTN处理。规律的随访能够早期发现GTN,从而减少多药联合化疗的应用。葡萄胎患者治疗后首选口服避孕药避孕,因其可以抑制内源性LH和FSH,而这两种激素可能干扰低水平hCG的检测。

2.1.4 葡萄胎后GTN的诊断 具有下述条件之一即可诊断葡萄胎后GTN:(1)hCG水平至少3周连续4次测定呈平台($\pm 10\%$)。(2)hCG水平至少2周连续3次测定上升($\geq 10\%$)。(3)hCG水平在葡萄胎清宫后6个月仍未正常。(4)组织病理学诊断为绒癌。(5)出现转移病灶。

2.1.5 葡萄胎后GTN的初始治疗 治疗方法需依据临床特征、诊断手段以及病灶部位而定。

依据hCG水平诊断的葡萄胎后GTN,在治疗前需要进行病史采集和体格检查(包括盆腔检查),以及盆腔多普勒超声和胸部X线检查,确定FIGO分期及预后评分。盆腔多普勒超声用于排除妊娠,测量子宫大小,确定子宫内肿瘤的体积和血供。若胸部X线检查正常,则不需要进行其他影像检查即可开始治疗;若胸部X线检查提示转移,则需要进行盆腹腔CT扫描和脑部MRI检查。

初始治疗方法根据是否存在子宫外转移而定。若无子宫外转移,可以考虑再次扩宫和刮宫或全子宫双侧输卵管切除术或单药化疗(MTX或Act-D)。治疗后每2周检测1次hCG,直至连续3次正常后,改为每月检测1次,连续监测6个月。若监测过程中hCG持续高水平(平台或上升),则需要化疗。若存在子宫外转移,则根据预后评分及FIGO分期分为低危型和高危型,再给予相应方案化疗。

依据组织病理学诊断的绒癌和出现转移性病灶的GTN,直接按照GTN处理。

2.2 GTN的分期和预后评分系统 采用FIGO分期系统(见表1)和预后评分系统(见表2)。

表1 妊娠滋养细胞肿瘤的FIGO分期

期别	描述
I期	肿瘤局限于子宫
II期	肿瘤直接扩散或转移到其他生殖结构(卵巢、输卵管、阴道、阔韧带)
III期	肺转移
IV期	所有其他部位的远处转移

表2 妊娠滋养细胞肿瘤的预后评分系统

预后因素	危险评分(分)			
	0	1	2	4
年龄(岁)	<40	≥ 40	-	-
前次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	-
距前次妊娠的时间间隔(月)	<4	4~6	7~12	>12
治疗前hCG水平(U/L)	<10 ³	10 ³ ~<10 ⁴	10 ⁴ ~<10 ⁵	$\geq 10^5$
最大肿瘤径线,包括子宫病灶(cm)	<3	3~5	>5	-
转移部位	肺	脾、肾	胃肠道	脑、肝
转移病灶数目(个)	0	1~4	5~8	>8
既往化疗失败史	-	-	单药	两药及以上
总分				

注:每个预后因素的评分相加得出的总分为FIGO预后得分,<7分为低危, ≥ 7 分为高危;资料原始来源为施普林格国际出版社出版于2017年的第8版《AJCC癌症分期手册》

2.3 妊娠滋养细胞肿瘤的初始治疗 治疗前需要进行下列检查:(1)病史采集和全面体格检查,为避免出血的风险,不要对下生殖道可见病灶进行活检。(2)全血细胞分析、肝肾功能、甲状腺功能和生化检查。(3)影像学检查:胸、腹和盆腔增强CT(如果有增强CT检查的禁忌证,可考虑进行其他的影像学检查如MRI),以及盆腔超声或MRI。若有肺转移,则应考虑同时存在脑转移的可能性,故应行脑部增强MRI(首选)或CT检查。(4)hCG测定:若hCG升高但影像学检查没有发现疾病证据,考虑可能存在LH交叉反应或幻影hCG(指由于人体内存在能与动物抗体结合的嗜异性抗体,从而造成的假性低水平升高的hCG),此时需要与实验室检测人员沟通,采用连续稀释法或比较血清和尿液hCG,以鉴别幻影hCG。若hCG升高但高糖基化hCG正常,诊断为静止期GTN的可能性大,不需要立即进一步治疗。(5)确定FIGO分期和预后评分。(6)组织病理学评价。NCCN工作组推荐将组织病理学评价作为初始评估的一个部分,原因在于不同GTN亚型的推荐治疗存在很大差异。因此,为了避免对患者进行不必要的治疗并使其达到最佳预后,必须进行精准诊断。

根据上述检查可将GTN大致分为以下3种情况:(1)低危GTN,即预后评分 <7 分者。(2)高危GTN,即预后评分 ≥ 7 分或IV期者。(3)中间型滋养细胞肿瘤(intermediate trophoblastic tumors, ITTs),即胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)不适合应用预后评分系统。

2.3.1 低危GTN的治疗 用单药方案化疗,可选择的药物包括MTX和Act-D。

2.3.1.1 治疗中监测 在开始每疗程治疗前监测hCG,每2周1次,根据hCG水平变化指导后续处理。在治疗及监测过程中可能出现以下3种情况:(1)化疗后hCG下降至正常,然后继续化疗2~3个疗程,停止化疗。(2)对初始化疗反应好,但随后hCG下降呈平台(经过3个疗程化疗后,hCG水平下降 $<10\%$)或下降后再次上升(hCG $<300\text{U/L}$),则可更改为初始治疗时没有使用过的另一种单药方案。如果之前用MTX可更改为Act-D,之前用Act-D可更改为MTX。若病灶局限于子宫且无生育要求时,可考虑同时行全子宫双侧输卵管切除术,即使存在卵巢黄素化囊肿,手术时也可以原位保留双侧卵巢。更改治疗方案后,如hCG下降至正常,继续化疗2~3个疗程,停止化疗;如hCG水平呈平台(经过2个疗程化疗后,hCG水平变化 $<10\%$)或上升(经过1个疗程化疗后,hCG水平上升 $>10\%$),则需再次评价转移情况并改为依托泊苷、MTX、Act-D、环磷酰胺和长春新碱(EMA/CO)联合化疗。(3)对初始化疗反应好,但随后出现hCG水平快速上升(hCG $\geq 300\text{U/L}$)或对初始化疗反应不好(经过3个疗程化疗后,hCG水平呈平台,变化 $<10\%$;或者经过2个疗程化疗后,hCG水平上升 $>10\%$),则需将单药化疗更改为EMA/CO联合化疗,并再次评价转移情况,同时考虑行全子宫双侧输卵管切除术。更改治疗方案后,如hCG下降至正常,继续化疗2~3个疗程,停止化疗;如hCG水平呈平台(经过2个疗程化疗后,hCG水平变化 $<10\%$)或上升(经过1个疗程化疗后,hCG水平上升 $>10\%$),则需改用依托泊苷和(或)铂类为基础的化疗方案,并且在可能的情况下,考虑手术切除耐药病灶,尤其是子宫切除术和肺叶切除术。第(2)和第(3)两种情况的治疗考虑咨询妊娠滋养细胞疾病管理中心的专家。

2.3.1.2 随访及避孕 每个月监测hCG,持续12个月。对于葡萄胎后GTN和绒癌患者,hCG是一个可靠的肿瘤标志物。因此,在hCG正常后的随访过程中不推荐行影像学检查。患者需采取避孕措施,首选口服避孕药。

2.3.2 高危GTN的治疗 EMA/CO方案化疗,考虑咨询妊娠滋养细胞疾病管理中心的专家。

有脑转移者,可考虑:(1)增加MTX和甲酰四氢叶酸的剂量。(2)考虑头部放疗,头部立体定向放疗 \pm 鞘内注射MTX或者全脑放疗(总量30 Gy,分割为15次,每次2.0 Gy)。

广泛转移且预后评分 >12 分者,可考虑先给予低剂量依托泊苷和顺铂(EP)方案诱导化疗,1~3个疗程后,再予

以EMA/CO方案化疗。

治疗期间,每2周检测1次hCG,可能出现以下3种情况:(1)hCG下降至正常。(2)EMA/CO化疗反应好,但随后出现hCG持续低水平平台或者缓解后复发,则更改化疗方案为依托泊苷、MTX、Act-D、依托泊苷和顺铂方案(EMA/EP)或依托泊苷、顺铂、依托泊苷、MTX和Act-D方案(EP/EMA)。如对更改后的EMA/EP或EP/EMA反应不好,则考虑进一步更改化疗方案为含有博来霉素或异环磷酰胺或紫杉醇的以依托泊苷和(或)铂类为基础的方案。可能的情况下,同时考虑切除化疗耐药病灶。(3)对EMA/CO方案反应不好,直接更改化疗方案为含有博来霉素或异环磷酰胺或紫杉醇的以依托泊苷和(或)铂类为基础的方案。可能的情况下,同时考虑切除化疗耐药病灶。

经以上治疗hCG降至正常后,继续化疗2~3个疗程,然后监测,内容同上。

2.3.3 中间型滋养细胞肿瘤的治疗 需要根据有无转移性病灶而定,考虑咨询妊娠滋养细胞疾病管理中心的专家。无转移性ITTs的生存率约为100%,而转移性ITTs为50%~60%。合并的不良预后因素为距离末次已知妊娠的时间间隔 ≥ 48 个月的患者,以铂为基础化疗方案应用的增加提高了其总生存率。

2.3.3.1 无转移性中间型滋养细胞肿瘤(I期) 推荐行全子宫双侧输卵管切除术 \pm 盆腔淋巴结活检。一项回顾性研究表明,临床I期的PSTT或ETT发生盆腔淋巴结转移的概率为5%~15%。因此,在进行全子宫双侧输卵管切除术时可考虑行盆腔淋巴结活检,尤其对于病灶较大、浸润深度较深者。术后具有1个或多个不良预后因素者考虑系统治疗,不良预后因素为距前次妊娠的时间间隔 ≥ 2 年、深部浸润、有坏死、有丝分裂指数 $>5/10$ 个高倍视野。如无不良预后因素,术后直接观察。

2.3.3.2 转移性中间型滋养细胞肿瘤 推荐行全子宫双侧输卵管切除术,如有可能,切除转移性病灶。同时给予含有铂类和(或)依托泊苷的方案如:EMA/EP,EP/EMA,或其他方案,例如紫杉醇、顺铂、紫杉醇和依托泊苷方案(TP/TE),博来霉素、依托泊苷和顺铂方案(BEP),依托泊苷、异环磷酰胺和顺铂方案(VIP),或异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷方案(ICE)。

尽管与葡萄胎后GTN相比,hCG不能作为ITTs的一个可靠的肿瘤标志物,但是治疗后也应该像其他GTN一样监测hCG水平。NCCN工作组推荐使用正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)进行随访监测,检查时间为化疗结束时以及其后每6~12个月检查1次,共2~3年。随访期间,无转移性ITTs出现疾病复发或进展予以化疗,可以选择初始治疗时可选择的化疗方案;转移性ITTs出现疾病复发或进展予以化疗或给予最好的支持治疗。

2.4 GTN的化疗

2.4.1 低危GTN的化疗方案

2.4.1.1 MTX 单药方案(首选方案) MTX 方案有:(1) MTX 0.4 mg/(kg·d)(最大量 25 mg/d),静脉滴注或肌肉注射,每日1次,第1~5天,每14 d重复(1级证据)。(2) MTX 1mg/(kg·d),肌肉注射,第1、3、5、7天。每次 MTX 用药后 30h,给予甲酰四氢叶酸 15 mg 口服(首选)或肌肉注射,即第2、4、6、8天,每14 d重复(1级证据)。

在应用 MTX 化疗时,需要注意下列事项:(1)多日 MTX 化疗方案是低危 GTN 一线化疗的标准方案。对于 MTX 毒性反应大或者有 MTX 应用禁忌证的患者,最常选用的二线方案是 Act-D 5 d 方案。(2)不推荐使用单次 MTX 方案,如 MTX 30~50 mg/m²肌肉注射,每周1次;或者 MTX 输注(例如 300 mg/m²,连续输注超过 12h 并联合使用甲酰四氢叶酸),因为这两种方案的疗效较差。

2.4.1.2 Act-D 单药化疗方案(首选方案) Act-D 方案有:(1) Act-D 10~12 μg/kg(或 0.5 mg 固定剂量)静脉滴注,第1~5天,每14 d重复(1级证据)。(2) Act-D 1.25 mg/m²(最大剂量 2 mg),脉冲推注,1次,每14 d重复(1级证据)。

在应用 Act-D 化疗时,需要注意 Act-D 静脉推注的脉冲给药方案不能用作 MTX 耐药的二线化疗或者诊断为绒癌患者的初始治疗方案。

2.4.2 高危 GTN 的化疗方案

2.4.2.1 EMA/CO 方案(首选方案) 每2周重复,直至 hCG 正常,继续巩固化疗 6~8 周。具体方案如下:依托泊苷 100 mg/m²静脉滴注,第1~2天;Act-D 0.5 mg 静脉推注,第1~2天;MTX 300 mg/m²静脉滴注(超过 12h),第1天;甲酰四氢叶酸 15 mg 口服(首选)或肌肉注射每 12h 1次,共4次,MTX 开始给药 24h 后开始;环磷酰胺 600 mg/m²静脉滴注,第8天,长春新碱 1 mg/m²(最大剂量 2 mg)缓慢静脉推注(>5~10 min),第8天。

为了二级预防粒细胞缺乏性发热或者预防治疗延迟,可以在每疗程 EMA/CO 方案的第4~6(7)天和第10~12(13)天给予非格司亭 5 μg/kg,每周3~4 d。

对于脑转移者,MTX 输注剂量增加为 1000 mg/m²,输注时长从 12h 延长至 24h,在 MTX 输注开始 32h 后给予甲酰四氢叶酸口服,剂量为 15 mg,每 6h 1次,共 12 次。

2.4.2.2 EMA/EP 方案和 EP/EMA 方案(可考虑的方案)

有以下两种情况者 EMA/EP 方案和 EP/EMA 方案是可以考虑的最恰当的化疗方案:(1)对 EMA/CO 方案有反应,但 hCG 呈低水平平台升高。(2)对 EMA/CO 方案完全反应后,hCG 再次升高者。

EMA/EP 方案:每2周重复,EMA 和 EP 每周交替使用,达到血清学缓解后再巩固 6~8 周。依托泊苷 100 mg/m²静脉滴注,第1天;MTX 300 mg/m²静脉滴注,超过 12h,第1天;甲酰四氢叶酸 15 mg 口服(首选)或肌肉注射,每 12h 1次,共4次,MTX 开始给药 24h 后开始;Act-D 0.5 mg 静脉推注,第1天;依托泊苷 150 mg/m²静脉滴注,第8天,顺铂 75 mg/m²静脉滴注,第8天。非格司亭 5 μg/kg 皮下注射,每个周期的第

9~14 天使用。

EP/EMA 方案:每2周重复,EP 和 EMA 每周交替使用,达到血清学缓解后再巩固 6~8 周。依托泊苷 150 mg/m²静脉滴注,第1天;顺铂 75 mg/m²静脉滴注,第1天;依托泊苷 100 mg/m²静脉滴注,第8天;MTX 300 mg/m²静脉滴注,超过 12h,第8天;甲酰四氢叶酸 15 mg 口服(首选)或肌肉注射,每 12h 1次,共4次,MTX 开始给药 24h 后开始;Act-D 0.5 mg 静脉推注,第8天,同时非格司亭 5 μg/kg 皮下注射,每个周期的第3~6天和第10~13天使用。

对于脑转移者,MTX 剂量增加及注意事项同 EMA/CO 方案。

2.4.3 MTX 耐药性高危 GTN 的治疗 2.4.3.1~2.4.3.4 为首选方案,2.4.3.5 为其他推荐方案,2.4.3.6~2.4.3.11 为某些情况下有用的方案。

2.4.3.1 TP/TE 方案 每4周重复,TP 和 TE 每2周交替使用。第1天,紫杉醇 135 mg/m²静脉滴注和顺铂 75 mg/m²静脉滴注;第15天,紫杉醇 135 mg/m²静脉滴注和依托泊苷 150 mg/m²静脉滴注。在第2天和第16天使用聚乙二醇非格司亭 6 mg 皮下注射。

2.4.3.2 BEP 方案 每3周重复。博来霉素 30 单位,静脉滴注,第1、8、15天或者第2、9、16天,依托泊苷 100 mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天,顺铂 20 mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天。聚乙二醇非格司亭 6 mg 皮下注射,第8天,或非格司亭 5 μg/kg 皮下注射,第6~14天。博来霉素的终身剂量不超过 270U。在开始治疗前应当行肺功能检查,并在每使用 4 次博来霉素后重复检查。

2.4.3.3 VIP 方案 每3周重复。依托泊苷 75 mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天;异环磷酰胺 1200 mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天;在每天使用异环磷酰胺前 15 min 予美司钠 120 mg/(m²·d)单次静脉推注,待每天异环磷酰胺用药结束后再予 1200 mg/(m²·d)静脉滴注,维持超过 12h;顺铂 20 mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天。聚乙二醇非格司亭 6 mg 皮下注射,第5天,或非格司亭 5 μg/kg 皮下注射,第6~14天。

2.4.3.4 ICE 方案 每3周重复。异环磷酰胺 1.2 g/(m²·d)静脉滴注,第1~3天;在每天使用异环磷酰胺前 15 min 予美司钠 120 mg/m²单次静脉推注,待每天异环磷酰胺用药结束后再予 1200 mg/m²静脉滴注,维持超过 12h;卡铂按照曲线下面积(area under curve, AUC)4 计算用药剂量,静脉滴注,第1天;依托泊苷 75 mg/(m²·d)静脉滴注,第1~3天。聚乙二醇非格司亭 6 mg 皮下注射,第4天,或非格司亭 300 μg 皮下注射,第6~14天。

2.4.3.5 TIP 方案 每3周重复。紫杉醇 250 mg/m²静脉滴注,第1天;异环磷酰胺 1500 mg/(m²·d)静脉滴注,第2~5天;美司钠 300 mg/m²静脉推注,每天使用异环磷酰胺前 15 min 及开始使用异环磷酰胺后的 4h、8h 分别给药 1 次;顺铂 25 mg/(m²·d)静脉滴注,第2~5天。

2.4.3.6 PD-1/PD-L1 抑制剂(例如:派姆单抗,纳武单抗,

阿瓦鲁单抗) 帕姆单抗 200 mg 静脉滴注,每3周1次,或者400 mg 静脉滴注,每6周1次;纳武单抗 240 mg 静脉滴注,每2周1次,或者480 mg 静脉滴注,每4周1次;阿瓦鲁单抗 800 mg 静脉滴注,每2周1次。

2.4.3.7 氟尿嘧啶为基础的方案 氟尿嘧啶 1200mg/(m²·d),持续静脉滴注,3 d。

2.4.3.8 卡培他滨为基础的方案 每3周重复。卡培他滨 1250mg/m²口服,每天2次,共2周,间隔1周,然后开始下1疗程。

2.4.3.9 吉西他滨±卡铂 每3周重复。吉西他滨 600~1000mg/(m²·d)静脉滴注,第1、8、15天,剂量选择取决于患者的骨髓储备情况;卡铂AUC 4或5计算用药剂量,静脉滴注,第1天。

2.4.3.10 吉西他滨±顺铂 每4周重复。吉西他滨 600~800mg/(m²·d)静脉滴注,第1、8、15天;顺铂25~30mg/(m²·d)

静脉滴注,第1、8、15天。

2.4.3.11 大剂量化疗联合外周血干细胞移植

2.4.4 中间型滋养细胞肿瘤(PSTT和ETT)的化疗

2.4.4.1 首选方案 EMA/EP和EP/EMA。

2.4.4.2 其他推荐方案 TP/TE、BEP、VIP、ICE。

2.4.4.3 某些情况下有用的方案 PD-1/PD-L1抑制剂,氟尿嘧啶为基础的方案,卡培他滨为基础的方案,吉西他滨±卡铂,吉西他滨±顺铂,大剂量化疗联合外周血干细胞移植。

2.5 病理原则

2.5.1 手术操作 扩宫颈和刮宫术,全子宫切除术,盆腔廓清术。

2.5.2 良性、非侵袭性葡萄胎的诊断 病理仅报告组织学类型,如出现子宫肌层或脉管侵犯(即侵蚀性葡萄胎),需要用恶性GTN的病理评估标准(见表3)。

表3 良性、非侵袭性葡萄胎的诊断

疾病类型	大体	绒毛	滋养细胞增生	细胞不典型性	绒毛间质	p57免疫组化	DNA基因型
完全性葡萄胎	弥漫绒毛水肿,缺乏胎儿组织	分散、增大	明显,通常呈圆形	可能明显	高度水肿伴水池结构形成和滋养细胞包涵体;血管缺如;有核红细胞缺如	细胞滋养层和绒毛间质细胞的细胞核均不着色	二倍体雄性基因组
部分性葡萄胎	局限绒毛水肿,可能存在胎儿组织	既有增大的绒毛,又有小的、纤维化的绒毛	中度	中度	可能有水池结构;滋养细胞假性包涵体;血管存在;有核红细胞存在	细胞滋养层和绒毛间质细胞的细胞核均染色	三倍体雄性-单雌性基因组

2.5.3 恶性GTN病理评估包括 (1)肿瘤位置(包括:子宫体、子宫颈、其他、不能确定)。(2)肿瘤大小(以cm表示)。(3)组织学类型:①葡萄胎,侵蚀性葡萄胎;②绒癌;③胎盘部位滋养细胞肿瘤;④上皮样滋养细胞肿瘤;⑤不能明确类型的恶性滋养细胞肿瘤。(4)累及的组织/器官(列出肿瘤累及的所有器官)。(5)标本边缘状态(可评估的部位,边缘如为阴性,报告则可能需要包括最近的切缘以及病灶与最近切缘的距离)。(6)淋巴脉管间隙浸润。良性的滋养细胞肿瘤/病变(包括:胎盘部位过度反应,胎盘部位结节)属于良性,不适用于以上病理报告评估原则。表4列出了用于鉴别诊断GTN的免疫组化标志物。

表4 鉴别诊断GTN的免疫组化标志物

肿瘤类型	Mel-CAM (CD146)	hPL	β-hCG	p63	Cyclin E	Ki-67
PSTT	+	+	-	-		>10%
ETT	-	-	-	+	>50%	>10%
绒癌	+/-	+	+	-		高,通常>90%

注:黑色素瘤细胞黏附分子(Mel-CAM: melanoma cell adhesion molecule);人胎盘生乳素(hPL: human placental lactogen);β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG: beta-human chorionic gonadotrophin)

2.6 妇科疾病幸存者指导原则

2.6.1 生理影响 妇科恶性肿瘤典型的治疗方法通常包括手术、化疗、激素治疗、放疗和(或)免疫治疗。这些治疗会引起急性、短期和长期毒性反应。手术治疗范围可以很广泛,从而导致粘连形成,进而可能会引起疼痛和小肠梗阻,出现泌尿系或胃肠道并发症(如失禁、腹泻),盆底功能障碍[表现为一系列对泌尿系、肠道和(或)性功能的影响]和淋巴水肿。尽管常用的化疗方案可能会导致神经毒性、心脏毒性、继发血液系统肿瘤和认知功能障碍的风险增加,但具体化疗方案的不良反应有所不同。长期缺乏雌激素可能会出现类似更年期症状,如潮热、阴道干燥和骨质流失。放疗可能会导致长期并发症(如纤维化,外阴阴道萎缩),并使其易罹患继发性皮下组织癌和(或)邻近照射野下方的器官恶变。免疫治疗是一种新兴疗法,迄今为止,这些疗法的长期影响尚不明确。

2.6.2 社会心理影响 恶性肿瘤对患者的社会心理影响可能包括心理影响(如抑郁、焦虑、对复发的恐惧、身体形象改变),财务影响(如重返工作岗位的问题、保险问题)和人际交往的影响(如人际关系、性及亲密感)。

2.6.3 临床指导方法 所有妇科恶性肿瘤幸存者应定期接受常规医疗检查,重点针对慢性疾病管理,监测心血管

危险因素,建议接种疫苗以及鼓励采取健康的生活方式。为了评估妇科恶性肿瘤治疗的迟发性和长期影响,临床医生应详细记录患者的病史,进行全面的体格检查以及必要的影像学和(或)实验室检查。所有女性(不论是否性活跃),都应询问其泌尿生殖道症状,包括外阴阴道干燥。建议患者转诊至相应的专科就诊咨询(例如理疗、盆底治疗、性治疗、心理治疗)。由于大多数妇科恶性肿瘤治疗方法会导致性功能障碍、早绝经和不孕。因此,需要特别注意由此造成的医疗和社会心理影响。建议在放疗后使用阴道扩张器和保湿剂。与所有参与肿瘤幸存者医疗的临床医生(包括初级临床医生)的沟通和协调至关重要。推荐为恶性肿瘤幸存者提供其治疗总结和随访建议。

3 讨论

3.1 治疗后监测首选口服避孕药 妊娠滋养细胞疾病治疗后的监测过程中,最重要的指标就是血清hCG。在监测中,低水平hCG是一个比较棘手的问题。在2020年欧洲滋养细胞疾病治疗组织(the European Organisation for Treatment of Trophoblastic diseases, EOTTD)临床实践指南中,对低水平hCG可能的鉴别诊断及处理方案给出了详细的指引(见《中国实用妇科与产科杂志》2020,36(8):729-735),其中的鉴别诊断步骤中有一项为“口服避孕药试验会抑制由于绝经或化疗诱导的绝经导致的垂体释放的hCG”。对于患有GTD的育龄期女性,在治疗后会面临卵巢功能减退,垂体释放LH和FSH增加,以及可靠避孕的需求,而口服避孕药可以同时安全有效的解决这两个问题。因此,在本版指南的流程图中,也明确写出了在治疗后监测过程中首选口服避孕药。

3.2 低危GTN一线治疗失败后的分层治疗依据 多数低危GTN患者接受一线单药化疗可以达到治愈,但仍有20%~30%的患者由于化疗副反应或者化疗耐药,需要接受二线甚至三线化疗达到治愈。尽管这些患者最终的治愈率近100%,但化疗耐药会增加患者达到治愈所需要的时间以及化疗疗程数。因此,筛选出化疗耐药的高危因素并给予精准治疗,是低危型GTN的研究方向之一。有研究分析,低危GTN患者对一线单药化疗耐药的高危因素,发现初始治疗前的FIGO预后评分以及hCG水平均为预测一线单药治疗耐药的因子。2018年的FIGO指南中将低危型GTN分为0~4分的低危组和5~6分的中危组,考虑到中危组初始治疗单药方案耐药率高,建议初始治疗可以用联合化疗方案。

对于一线单药化疗失败的患者,如何选择二线治疗方案?是更换另外一种单药方案,还是更改为联合化疗方案?有研究显示,一线MTX化疗失败的患者更改二线单药Act-D前的血清hCG水平影响治愈率。hCG < 50U/L、50~100U/L、> 100~150U/L、> 150~200U/L和> 200U/L者,其完全缓解率分别为83.3%、75%、66.7%、50%和0。二线Act-D单药治疗失败后,更改为EMA/CO联合化疗者,全部达到CR。我国浙江大学妇产科医院的资料也显示二线Act-D单药化疗失败者与有效者相比,化疗前的hCG水平显著升高(中位数值分别是605U/L和103U/L),但由于两组的hCG值的范围跨度均较广,分别为5.76~16 664U/L和11.43~6732U/L。因此,很难给出一个具体的截断值。英国Charing Cross医院2012年的一项回顾性研究,将一线MTX方案治疗失败的低危患者按照hCG进行分层,血清hCG低于300U/L,接受Act-D单药化疗,缓解率为95%(91/96);血清hCG高于300U/L,则接受EMA/CO联合化疗,除2例患者因为EMA/CO的毒性反应更改为TP/TE方案外,其余患者全部缓解(99%,140/142)。英国另一滋养细胞治疗中心Sheffield中心在2001—2010年以150U/L为界值,之后以300U/L为截断值来选择一线化疗MTX耐药者的后续治疗方案。小于此数值者,更改为Act-D单药化疗,否则,用依托泊苷/放线菌素(EA)方案联合化疗。另外,此中心在2011年之后,在一些患者用单药卡铂作为EA方案的替代方案,主要目的是为了减少联合化疗所用的药物及毒性。更改二线方案后,Act-D单药组和联合用药/卡铂单药组的疾病缓解率分别为89%和81%。

在2021年版的NCCN指南中,引用了上述英国Charing Cross医院2012年的回顾性研究,建议在一线化疗失败后,根据对初始化疗的反应以及当时的血清hCG水平(以300U/L为截断值)进行分层选择治疗方案,期望达到更加精准的治疗。但是,就目前的研究来看,分层的截断值尚未达到统一。

3.3 肿瘤患者的长期管理 妊娠滋养细胞肿瘤低危型完全缓解率近100%,高危型患者经过治疗后完全缓解率也高达80%。因此,对于此类患者的长期管理非常重要。“妇科疾病幸存者指导原则”从生理、社会心理和临床3个方面进行了阐述,让我们面对此类患者时,除了要看到“病”,还有重视其作为一个人的多种需求,使患者不仅活得久,而且要能活得好,这也体现出了NCCN指南更加人性化的一面。

(2021-04-10收稿)