

放线菌素 D 单日冲击疗法治疗低危妊娠滋养细胞肿瘤

范辰辰, 冯凤芝, 向阳, 万希润, 杨隽钧, 赵峻, 任彤

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院妇产科, 北京 100730

通信作者: 任彤 电话: 010-69156068, E-mail: 13911202899@163.com

【摘要】目的 探讨放线菌素 D (Actinomycin D, Act-D) 单日冲击疗法用于低危妊娠滋养细胞肿瘤 (low-risk gestational trophoblastic neoplasia, LRGTN) 患者的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2015 年 10 月北京协和医院 95 例接受 Act-D 单日冲击化疗方案治疗的 LRGTN 患者临床资料, 对不同临床特征的疗效进行统计学分析, 随诊血清人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 水平评价治疗效果, 并根据美国国家癌症研究所-不良事件通用术语标准评估化疗毒副反应的严重程度。**结果** 95 例患者中, 79 例经 Act-D 单日冲击疗法治疗后达到血清学完全缓解, 完全缓解率 83.2% (79/95), 总疗程平均 (4.4 ± 1.3) 程 (1~8 程), 不同临床特征之间完全缓解率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 16 例患者因无效或耐药更改联合化疗方案后均达到血清学完全缓解。所有患者严重毒副反应发生率仅 1.1% (1/95)。患者病情完全缓解后平均随诊 (11.6 ± 9.0) 个月, 3 例复发, 复发率 3.8%。**结论** Act-D 单日冲击化疗方案用于治疗 LRGTN 安全有效, 且具备简便、耐受性好等优点, 可作为 LRGTN 一线化疗方案。

【关键词】 低危妊娠滋养细胞肿瘤; 放线菌素 D; 化疗

【中图分类号】 R71; R737.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2017)01-0025-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.01.006

Pulsed Actinomycin D for the Treatment of Low-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia

FAN Chen-chen, FENG Feng-zhi, XIANG Yang, WAN Xi-run, YANG Jun-jun, ZHAO Jun, REN Tong

Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: REN Tong Tel: 010-69156068, E-mail: 13911202899@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of pulsed Actinomycin D (Act-D) in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia (LRGTN). **Methods** Clinical data of 95 patients with LRGTN who were treated with pulsed Act-D biweekly in Peking Union Medical College Hospital from January 2012 to October 2015 were analyzed retrospectively. Efficacy in patients with different clinical features were analyzed with statistical analysis. Serum β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) were measured in follow-up during chemotherapy to assess the efficacy. The severity of side effects was evaluated according to the United States National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE). **Results** Among the 95 patients, 79 (83.2%) achieved serum complete remission. Their chemotherapy courses ranged from 1 to 8 courses, with the mean of (4.4 ± 1.3) courses. There was no statistically significant difference about the complete remission rate for the different clinical characteristics ($P > 0.05$). Sixteen patients changed regimen because of ineffectiveness or resistance, and achieved serum complete remission after combined chemotherapy. Severe side effects rate was 1.1% (1/95). The mean duration of follow-up was (11.6 ± 9.0) months. Three patients got recurrence, with the recurrence rate of 3.8%. **Conclusions** Pulsed Act-D given biweekly was effective and well tolerated in patients with LRGTN. Because of its convenience, low cost, and good tolerance, it could be the choice of first-line chemotherapy for LRGTN.

【Key words】 low-risk gestational trophoblastic neoplasia; Actinomycin D; chemotherapy

Med J PUMCH, 2017,8(1):25-29

低危妊娠滋养细胞肿瘤 (low-risk gestational trophoblastic neoplasia, LRGTN) 是一种相对罕见但治愈率极高的妇科恶性肿瘤, 国际妇产科联盟 (Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 预后评分 ≤ 6 分。LRGTN 对化疗极其敏感, 国际上常用的有效化疗方案包括氨甲蝶呤 (methotrexate, MTX) 单日冲击疗法、MTX 5 日疗法、MTX 8 日疗法、放线菌素 D (Actinomycin D, Act-D) 单日冲击疗法以及 Act-D 5 日疗法, 总体缓解率为 49% ~ 90% (表 1)^[1-8]。目前国内 LRGTN 患者仍以 Act-D 5 日疗法、MTX 单日冲击疗法、MTX 5 日疗法、MTX 8 日疗法和氟尿嘧啶 8 日疗法 (30 mg/kg · d, 静脉滴注 8 d, 间隔 14 d) 为主, 而对于 Act-D 单日冲击疗法用于 LRGTN 的报道甚少。本文回顾性分析在北京协和医院接受 Act-D 单日冲击疗法治疗 LRGTN 的 95 例患者临床资料, 并对其有效性及安全性进行分析。

对象和方法

研究对象

收集 2012 年 1 月至 2015 年 10 月就诊北京协和医院的 LRGTN 患者临床资料。研究对象纳入标准: (1) 采用 2000 年 FIGO 预后评分标准, 评分 ≤ 6 分; (2) 化疗前进行全面的病史采集和体格检查, 血常规、肝肾功能、人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)、腹盆腔超声、肺部或头颅 CT 等辅助化验及检查资料完整; (3) 化疗方案采用 Act-D 单日

冲击疗法: 静脉滴注 Act-D 1.25 mg/m², 单次用药剂量不超过 2 mg, 用药时间 ≥ 40 min, 单次为 1 个疗程, 每 2 周重复 1 次。

疗效评价

化疗期间, 以每周 1 次血清 β -hCG 测定值进行疗效评估。当 β -hCG ≤ 2 U/L 时, 定义为正常; 若血清 β -hCG 水平连续 4 周正常, 则定义为有效 (完全缓解); 若连续化疗 2 个疗程, 血清 β -hCG 值下降小于 1 个对数 (将 β -hCG 值以 10 为底取对数, 每疗程下降小于 1)、上升或出现新的转移灶, 则定义为无效; 若完全缓解患者在停止治疗后, 再次出现血清 β -hCG 水平升高且排除妊娠情况, 则定义为复发。

安全性评价

对化疗药物毒副反应评定及分级采用美国国家癌症研究所-不良事件通用术语标准 (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria Adverse Events, NCI-CTCAE) 进行评估^[9]。

随诊和停药指征

化疗结束后, 定期监测患者血清 β -hCG 水平。监测频率如下: 化疗结束后每周监测 1 次血清 β -hCG 水平, 连续 4 周; 之后第 1 年每月监测 1 次, 第 2 年起每半年 ~ 1 年监测 1 次, 直至终生。

血清 β -hCG 降至正常 (≤ 2 U/L) 后, 再巩固化疗 2 ~ 3 个疗程, 然后停药随诊。

方案更改指征

若出现无效或严重毒副反应 (NCI-CTCAE 分级评定为 3 ~ 5 级), 则更改为其他化疗方案。

统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。计量资料用均数 \pm 标准差及中位数描述, 计数资料用百分数表示, 组间比较用卡方检验或 Fisher 精确检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

患者临床特征

根据纳入标准, 共收集 95 例 LRGTN 患者, 平均年龄 (30.8 \pm 8.7) 岁。其中, 年龄 < 40 岁者占 84.2%; 末次妊娠为葡萄胎者占 92.6%; 距前次妊娠间隔 < 4 个月者占 67.4%; 治疗前 β -hCG $\geq 10^3$ U/L 者占 27.3%;

表 1 低危妊娠滋养细胞肿瘤常用国际化疗方案缓解率比较

化疗方案	缓解率 (%)
MTX 5 日疗法 (0.4 mg/kg · d, 最大不超过 25 mg/kg · d, IV 或 IM, 共 5 d, 每 2 周重复)	68 ^[1]
MTX 单日冲击疗法 (30 ~ 50 mg/m ² , IM, 每周重复)	49 ~ 69 ^[2-5]
MTX 8 日疗法 (第 1、3、5、7 d MTX 1 mg/kg IM, 第 2、4、6、8 d 叶酸 0.1 mg/kg IM, 每 15 ~ 18 天重复)	50 ~ 73.6 ^[6]
Act-D 单日冲击疗法 (1.25 mg/m ² , IV, 每 2 周重复)	71 ~ 90 ^[1-3, 5-6]
Act-D 5 日疗法 (0.5 mg/d, IV, 每 2 周重复)	90 ^[6]

MTX: 氨甲蝶呤; IV: 静脉滴注; IM: 肌肉注射; Act-D: 放线菌素 D

肿瘤最大直径 < 3 cm 者占 92.6%；Ⅲ期（参照 2000 年 FIGO 临床分期标准）患者占 51.6%；FIGO 预后评分 4 ~ 6 分者占 13.7%；有既往化疗史者占 16.8%；联合全子宫切除或病灶切除手术治疗者占 2.1%（表 2）。

患者疗效

95 例患者中，79 例有效，16 例无效，总体缓解率 83.2%。分析年龄、末次妊娠性质、距前次妊娠间隔时间、治疗前血清 β -hCG 水平、肿瘤最大径、肿瘤临床期别、FIGO 预后评分及既往化疗史 8 种临床特征对疗效的影响，差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05）（表 3）。

表 2 95 例低危妊娠滋养细胞肿瘤患者的临床特征

临床特征 (n=95)	例数 (%)
年龄 (岁)	
<40	80 (84.2)
≥40	15 (15.8)
末次妊娠性质	
葡萄胎	88 (92.6)
非葡萄胎	7 (7.4)
距前次妊娠间隔时间 (月)	
<4	64 (67.4)
4 ~ <7	22 (23.1)
7 ~ ≤12	7 (7.4)
>12	2 (2.1)
治疗前 β -hCG 水平 (U/L)	
<10 ³	69 (72.7)
10 ³ ~ ≤10 ⁴	16 (16.8)
10 ⁴ ~ ≤10 ⁵	6 (6.3)
>10 ⁵	4 (4.2)
肿瘤最大径 (cm)	
<3	88 (92.6)
3 ~ <5	4 (4.2)
≥5	3 (3.2)
临床期别	
I 期	46 (48.4)
Ⅲ期	49 (51.6)
FIGO 预后评分	
≤3	82 (86.3)
4 ~ 6	13 (13.7)
既往化疗史	
无	79 (83.2)
有	16 (16.8)
联合手术治疗	
无	89 (4.2%)
有	6 (2.1%)

FIGO: 国际妇产科联盟

79 例有效患者所需总疗程为 (4.4 ± 1.3) 程 (1 ~ 8 程)，治疗持续时间 (从治疗开始到结束) 平均 (59.0 ± 35.6) d (14 ~ 314 d)；血清 β -hCG 降至正常所需平均疗程为 (3.0 ± 1.2) 程 (1 ~ 6 程)；巩固疗程为 (1.7 ± 0.9) 程 (0 ~ 4 程)。16 例无效患者在接受了中位数 2 程 (2 ~ 4 程) 的 Act-D 单日冲击化疗后，更改为多药联合化疗方案如 FAV 方案 (氟尿嘧啶 + 长春新碱 + Act-D)、FAEV 方案 (氟尿嘧啶 + 长春新碱 + Act-D + 依托泊苷)、EMA/CO 方案 (Act-D + 依托泊苷 + 氨甲蝶呤 + 长春新碱 + 环磷酰胺)、AE 方案 (Act-D + 依托泊苷) 等，并辅以手术治疗 (2 例行全子宫切除术)，最终均获得完全缓解。

表 3 影响低危妊娠滋养细胞肿瘤患者 Act-D 单日冲击化疗方案疗效的单因素分析

临床特征 (n=95)	疗效		P 值
	有效 [n=79 (%)]	无效 [n=16 (%)]	
年龄 (岁)			0.251
<40	65 (81.3)	15 (18.7)	
≥40	14 (93.3)	1 (6.7)	
末次妊娠性质			0.389
葡萄胎	74 (84.1)	14 (15.9)	
非葡萄胎	5 (71.4)	2 (28.6)	
距前次妊娠间隔时间 (月)			0.649
<4	54 (84.4)	10 (15.6)	
≥4	25 (80.6)	6 (19.4)	
治疗前 β -hCG 水平 (U/L)			0.319
<10 ³	59 (85.5)	10 (14.5)	
≥10 ³	20 (76.9)	6 (23.1)	
肿瘤最大径 (cm)			0.389
<3	74 (84.1)	14 (15.9)	
≥3	5 (71.4)	2 (28.6)	
临床期别			0.132
I 期	41 (89.1)	5 (10.9)	
Ⅲ期	38 (77.6)	11 (22.4)	
FIGO 预后评分			0.880
≤3	68 (82.9)	14 (17.1)	
4 ~ 6	11 (84.6)	2 (15.4)	
既往化疗史			0.091
无	68 (86.1)	11 (13.9)	
有	11 (68.8)	5 (31.2)	

Act-D: 同表 1; FIGO: 同表 2

毒副反应

所有患者中, 13例(13.7%)出现轻度骨髓抑制(9例粒细胞减少、4例血红蛋白减少), 9例(9.5%)轻度胃肠道反应, 2例(2.1%)明显脱发, 1例(1.1%)局部皮疹, 1例(1.1%)轻度肝功能异常。仅1例(1.1%)出现Ⅲ度骨髓抑制, 在接受人重组粒细胞刺激因子治疗3次后迅速恢复正常。

随诊时间

截止2015年10月30日, 所有患者平均随诊时间(11.6±9.0)个月。

手术率及复发率

79例有效患者中, 4例在完全缓解后, 因肿瘤病灶大或持续存在行手术治疗(腹腔镜全子宫切除或病灶切除术), 手术率为5.1%(4/79)。3例患者在停药40~70d后复发, 复发率为3.8%(3/79): 其中1例接受FAEV方案3程后完全缓解; 1例患者接受FAEV 4程, EMA/CO方案2程后完全缓解; 1例患者接受EMA/CO方案3程, FAEV方案5程后完全缓解。复发患者再次完全缓解后随诊时间均超过1年且未再次复发。

讨 论

LRGTN是一种可治愈的妇科肿瘤, 治愈率几乎可达100%, 至今已有超过14种化疗方案用于治疗LRGTN^[10]。因此, 在治愈率极高且化疗方案多样的背景下, 寻找一种不仅高效且毒副反应轻微、耐受性好、方便经济等优点的化疗方案势在必行。据文献报道, 依托泊苷是治疗LRGTN最有效的细胞毒性药物, 有效率达90%~100%^[1, 6, 11], 但因其毒副反应发生率高(骨髓抑制、脱发、胃肠功能紊乱以及依托泊苷相关的继发性肿瘤等), 现已逐渐被MTX和Act-D所替代。

几十年来, 国际上多个治疗中心提出了关于MTX和Act-D的多种用药方案(表1), 随着时间推移, MTX和Act-D的单日冲击化疗方案因不良反应低和给药方便等优势逐渐受到青睐, 并作为LRGTN一线治疗方案已在国际上得到普遍应用, 但对于选择哪种作为最佳治疗方案尚未达成统一意见。国际上4项临床随机研究以及1篇科考蓝系统综述表明, Act-D单日冲击疗法的初始缓解率(69%~90%)明显高于MTX单日冲击疗法(49%~53.3%)^[2, 4-5, 12-13]。美国妇科肿瘤学组(Gynecology Oncology Group, GOG)前瞻性

二期临床试验结论也指出, Act-D单日冲击疗法有效率明显高于MTX单日冲击疗法, 两者的有效率分别为73%和58%, 且Act-D单日冲击疗法作为MTX治疗失败的补救措施, 缓解率为74%^[14]。本研究共95例患者, 有效79例, 完全缓解率达83.2%(79/95), 与文献报道相符。

可能影响Act-D单日冲击疗法疗效的因素有: 治疗前血清 β -hCG水平、FIGO预后评分、诊断为绒毛膜癌^[1-2, 5]。GOG一项样本量为216名患者的Ⅲ期临床试验表明, 对于FIGO预后评分为5~6分或诊断为绒毛膜癌患者, 应答率仅为9%。Gilani等^[4]的随机试验研究显示, 治疗前 β -hCG $>10^4$ U/L的患者治疗失败率是 β -hCG $<10^3$ U/L的28.4倍(95% CI: 2.2~374.5, $P=0.011$)。本研究对年龄、末次妊娠性质、距前次妊娠时间间隔、治疗前血清 β -hCG水平、肿瘤最大直径、肿瘤临床期别、FIGO预后评分以及是否存在既往化疗史等临床特征进行了分析, 结果疗效差异均无统计学意义($P>0.05$), 说明各项临床特征并未显著影响化疗疗效, 不同特点的患者均可获得较高的缓解率。约7%~25%的Act-D单日冲击化疗患者由于耐药和不良反应需要更换为二线药物, 治疗的总体复发率为3%~8%^[15-16], FIGO预后评分(5~6分)和 β -hCG($>10^5$ U/L)可能与耐药率及复发率相关^[7, 15], 但尚需扩大样本量进一步证实。本研究患者的无效率和复发率分别为16.8%(16/95)和3.8%(3/79), 与文献报道基本一致, 且19例无效和复发患者通过更改为联合化疗方案并结合手术治疗后均获得完全缓解。此结果提示Act-D单日冲击化疗方案失败并不影响联合化疗的疗效。值得一提的是, 16例无效患者中有既往化疗史的占31.3%(5/16), 临床分期为Ⅲ期者高达68.7%, 对此类患者应用Act-D单日冲击化疗方案时应权衡利弊, 但由于样本量较小, 尚需进一步临床观察。

与MTX单日冲击方案和Act-D 5日方案相比, Act-D单日冲击方案治疗持续时间更短, 毒副反应发生率更低, 同时因该方案用药方便且经济有效, 从而大大增加了患者对该方案的耐受性^[1-3]。本研究所有接受Act-D单日冲击化疗患者发生的毒副反应主要为骨髓抑制(14/95)以及轻度胃肠道功能紊乱(9/95), 骨髓抑制以I~Ⅱ度粒细胞减少为主(9/14), 仅1例出现Ⅲ度骨髓抑制, 在接受人重组粒细胞刺激因子治疗3次后迅速恢复正常。其他毒副反应有脱发(2/95), 皮疹(1/95)以及肝功能异常(1/95)。

以上所有毒副反应均可逆转, 无一人因严重毒副反应更改化疗方案。

综上所述, Act-D 单日化疗方案用于 LRGTN 患者治疗有效率高, 不良反应轻微, 用药安全、方便, 可以考虑作为 LRGTN 患者的一线治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Mousavi A, Cheraghi F, Yarandi F, et al. Comparison of pulsed actinomycin D versus 5-day methotrexate for the treatment of low-risk gestational trophoblastic disease [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 116: 39-42.
- [2] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 825-831.
- [3] Abrao RA, de Andrade JM, Tiezzi DG, et al. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108: 149-153.
- [4] Gilani MM, Yarandi F, Eftekhar Z, et al. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005, 45: 161-164.
- [5] Yarandi F, Eftekhar Z, Shojaei H, et al. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 103: 33-37.
- [6] Baptista AM, Belfort P. Comparison of methotrexate, actinomycin D, and etoposide for treating low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 119: 35-38.
- [7] 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: 810-814.
- [8] May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Chemother Res Pract*, 2011, 2011: 806256.
- [9] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5121-5127.
- [10] Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2015, 37: 42-51.
- [11] Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15: 1293-1304.
- [12] Shahbazian N, Razi T, Razi S, et al. Comparison of the efficacy of methotrexate and actinomycin D in the treatment of patients with stage I low risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) [J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2014, 28: 78.
- [13] 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.
- [14] Covens A, Filiaci VL, Burger RA, et al. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Cancer*, 2006, 107: 1280-1286.
- [15] Matsui H, Suzuka K, Yamazawa K, et al. Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96: 616-620.
- [16] Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, et al. Low-risk gestational trophoblastic neoplasia and methotrexate resistance: predictors of response to treatment with actinomycin D and need for combination chemotherapy [J]. *J Reprod Med*, 2010, 55: 279-284.

(收稿日期: 2016-01-20)