

绒毛膜癌的研究历程：从协和经验到国际典范

向 阳

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

电话: 010-69155635, E-mail: xiangy@pumch.cn

【摘要】绒毛膜癌是一种高度恶性的妇科肿瘤, 侵袭性高, 早期可经血行转移至全身而成为全身性疾病。20 世纪 60 年代前, 因缺乏有效治疗方法, 绒毛膜癌患者死亡率高达 90%。1949 年以来, 在宋鸿钊院士带领下, 北京协和医院对绒毛膜癌的发生、发展、诊断与治疗进行了一系列研究, 并取得开创性成果。经团队不懈努力, 将“死亡率 90% 以上”反转为“总体治愈率 90% 以上”, 极大推动了该领域学术水平的发展。目前我国在该领域研究中仍处于国际领先地位, 北京协和医院经验得到国际同行认可并被写入国际指南。

【关键词】绒毛膜癌; 化学药物治疗; 生育功能; 临床分期; 耐药机制

【中图分类号】 R711; R737 **【文献标志码】** E **【文章编号】** 1674-9081(2019)04-0428-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.04.023 **开放科学(资源服务)标识码(OSID):** 

History of Research on Choriocarcinoma: from the Experience of Peking Union Medical College Hospital to the International Clinical Practice

XIANG Yang

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

Tel: 86-10-69155635, E-mail: xiangy@pumch.cn

【Abstract】Choriocarcinoma is a highly invasive malignant gynecological carcinoma. Widespread metastases can occur by bloodstream in the early stage. Before 1960s, due to the lack of effective treatments, its mortality rate was above 90%. Since 1949, under the leadership of Academician SONG Hong-zhao, Peking Union Medical College Hospital has conducted a series of research on the pathogenesis, development, diagnosis and treatment of choriocarcinoma, and has achieved groundbreaking results. His team members are continuing to make unremitting efforts. Their work plays an important role in enhancing the research level in this field. Now, the overall cure rate of choriocarcinoma is over 90%. At present, China has maintained the cutting edge of this field. Efforts by Peking Union Medical College Hospital has been recognized by their overseas counterparts and written into the international guidelines of Choriocarcinoma.

【Key words】choriocarcinoma; chemotherapy; reproductive function; clinical stage; drug resistance mechanism

Med J PUMCH, 2019, 10(4):428-432

绒毛膜癌(简称“绒癌”)原发于子宫, 多发生在葡萄胎、流产或足月产后, 因妊娠滋养细胞来

源, 又称为滋养细胞恶性肿瘤, 在我国多见。绒癌是一种高度恶性的妇科肿瘤, 侵袭性高, 早期可经血行

转移至全身而成为全身性疾病。20世纪60年代前，由于缺乏有效的治疗方法，绒癌患者死亡率高达90%^[1]。

北京协和医院对绒癌的研究始于1949年，在宋鸿钊院士的带领下，潜心研究肿瘤发生、发展、诊断与治疗，取得了一系列开创性的成果：首创采用大剂量5-氟尿嘧啶等化学药物治疗绒癌，初治患者死亡率由过去的90%下降至15%以下^[2]；在药物治疗的同时，不按照当时的治疗常规切除原发灶存在的子宫，而是保留患者生育功能。患者病愈后所生子女及子女再生育均正常，遗传学研究未发现异常^[3]；提出绒癌的临床分期方法^[4]并被世界卫生组织（World Health Organization, WHO）采纳，成为目前世界通用的临床分期框架基础。上述系列研究成果为治疗这一高度恶性肿瘤提供了可靠有效的方法，挽救了大量患者生命，在药物治疗癌症历程中树立了第一个成功的先例，促进了药物治疗癌症的发展。这些阶段性成果曾获“国家科学大会集体成果奖”（1978年）、“卫生部科研成果一等奖”（1981年）、“国家科学技术进步一等奖”（1985年）、“陈嘉庚首届医学奖”（1985年）及“何梁何利科技进步奖”（1985年）等。

带领团队取得上述研究成果的宋鸿钊院士（江苏省苏州市人），1943年毕业于北京协和医学院，获医学博士学位。1944至1948年先后在上海红十字会医院、上海孙克基妇产科医院及苏州医院任住院医师、主治医师，1948年以后在北京协和医院先后任妇产科总住院医师、讲师、副教授和教授、博士生导师。宋鸿钊教授是著名的妇产科学家、肿瘤学家，中国工程院院士，英国皇家妇产科学院院士，国际滋养细胞肿瘤学会执行委员。

1 探索有效的药物治疗方案，将“不治之症”变为“可根治之症”

从1949年开始，在研究第一阶段的10年中，宋鸿钊院士带领研究小组进行临床和实验室病理观察，初步了解了滋养细胞恶性肿瘤的临床病理特点，建立了一套检查方法和诊断标准。但在治疗方面，当时仍沿用国外传统的手术切除子宫的治疗方法，疗效甚微。后又加用放射治疗，除无转移的少数患者可以存活外，有转移的患者全部死亡。鉴于绒癌很早可经血行转移而成为全身性疾病，手术和放疗均属局部治疗手段，只有药物可吸收进入血液，随血流到达肿瘤细

胞所能及的所有组织和器官，进行全身治疗。宋鸿钊院士于1953年开始寻找有效药物。受当时国际封锁影响，只能试用国内仅有的几种抗癌药物如氮芥、氧化氮芥和性激素等，临床疗效依然不容乐观。

1955年的一项避孕药研究发现，6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine, 6-MP）对胚胎滋养细胞具有强烈破坏作用^[1]。联想绒癌是由滋养细胞恶变而来，决定采用6-MP一试。起初参照白血病的治疗方法，即小剂量、长疗程方案，结果患者在第一疗程治疗尚未完成时即已出现死亡。经尸体解剖研究，发现患者体内肿瘤已全部坏死，这说明药物对人体滋养细胞确有破坏作用，未见疗效的原因，可能是由于每天药物用量小且用药时间长，不及绒癌病情发展速度，于是决定加大药物用量、缩短疗程继续尝试。在将用量加大到原来的1倍，用药时间缩短至原来一半后便有了较好疗效，北京协和医院首例绒癌肺转移患者随后治愈出院，后又经反复探索，找到了最合适的剂量和用法，疗效更加显著。此方案在试用于治疗类似绒癌的恶性葡萄胎中也取得了同样效果。1958至1962年间，以6-MP治疗的93例患者总体死亡率降至48%。

然而加大药物用量后，疗效提高的同时也增加了药物毒副作用，有些患者死于化疗毒副作用的并发症。为此，宋鸿钊院士又集中对毒副作用的发生和发展规律展开研究^[5]。为掌握血细胞变化规律，及早发现和治疗败血症，从化疗前开始至疗程结束后2周，患者每天需于上、下午各进行1次血常规检查，医生将逐日检查结果绘制成曲线图。总结规律发现：白细胞和血小板在化疗后均有明显下降，停药后则能自然恢复；若化疗间期未发生感染，均可平安过渡；尽管骨髓抑制无法避免，只要注意防止化疗间期发生感染或及早发现而采取适当措施，使其不发展为败血症，这种治疗方式相对安全。对于其他毒副作用，在逐日仔细观察、记录和总结基础上，亦逐渐掌握了其变化规律，从而提高了化疗方法的安全性，使治愈率进一步提高。

规律治疗几个疗程后，发现部分患者对6-MP发生了耐药，于是研究重点转向寻找新的有效药物。鉴于5-氟尿嘧啶和6-MP同属抗代谢药物，在动物实验中对胚胎滋养细胞有强烈破坏作用，故决定以5-氟尿嘧啶代替6-MP予以试用。经过反复探索，最终摸索出了最有效的用药剂量和输液速度^[2]。随后，宋鸿钊院士的研究团队又找到了另外几种有效药物，如更生霉素等^[6]，通过交替或联合用药，绒癌的治疗疗效再次提升。

两次大剂量用药的研究获取成功绝非偶然。在绒毛膜癌病理观察中发现,1个高倍视野下可见到多个细胞分裂相,说明绒毛膜癌细胞的生长速度很快,这同临床病情发展较快相符。采用大剂量、短疗程的治疗方法,符合绒毛膜癌的临床病理特点,这也是探索有效药物治疗方案得以成功的重要原因。

由于全身广泛转移的极晚期患者的疗效尚不满意,宋鸿钊院士又开展了晚期患者的治疗研究^[7]。经过回顾大量病例,分析发现患者常有全身多处转移,仅用单一途径给药后,药物在体内分布到各脏器内药量不匀,其中药量分布少的转移病灶治疗效果差。这类患者中,有些部位的转移病灶治疗后很快消失,而其他部位转移病灶却继续恶化以致死亡,由此提出了多种途径给药的治疗方法。例如,患者同时有肺、肝和脑转移时,采用静脉注射使药物通过右心直接进入肺内,同时采用口服或肝动脉插管给药使药物进入肝脏,脑转移则采用颈内动脉插管或鞘内注药,患者病情得到控制和明显改善。

随着有效药物治疗方案的不断探索,北京协和医院自1958至1985年共收治绒毛膜癌和恶性葡萄胎1350余例,绒毛膜癌患者死亡率由90%以上(1958至1975年)逐步下降至20%左右(1976至1985年),恶性葡萄胎化疗时期基本无死亡,其中有百余名有肺、脑、脾、肾、肠及皮肤、肌肉等多处广泛转移且已濒于死亡的极晚期患者治疗后重获新生,回归工作岗位。

2 保留生育功能的综合治疗

从绒毛膜癌原发于子宫的角度出发,曾经常规先行子宫切除术再进行药物治疗,一些青年患者虽然生命得以保全,但却永久地丧失了生育能力。然而医学已不单纯是生物学问题,也是社会学问题,在有效治疗的同时如何使患者保留生育功能,是促使宋鸿钊院士开展进一步探索性研究的动力。首先对切除子宫但保留卵巢的绒毛膜癌患者进行卵巢功能监测,结果证明卵巢在用药时停止排卵,停药后可恢复排卵(最迟在停药3个月时恢复)。随后对已生育子女的绒毛膜癌患者,采取先药物治疗,再行子宫切除术的方法,发现原有子宫内的肿瘤均消失,且子宫均恢复正常。这些观察结果说明保留子宫对病情并无影响,怀孕是有可能的。

在成功保留子宫的265例患者(1959至1980年间)中,205例患者获得365次妊娠,妊娠结局与

303万例妇女生育情况(1979至1981年全国调查)相比,废胎率(包括流产等)、先天畸形率、双胞胎率、早产率以及新生儿和婴儿死亡率等方面均未见增加;所有存活孩子生长正常,同儿科从全国五大地区重点调查5万余名正常儿童身高和体重增长曲线比较亦未见差异;对94名第二代和18名第三代儿童进行细胞遗传学染色体检查,与正常儿童相比较,在遗传学上亦未见异常。妊娠后母亲亦未见增加复发机会,说明绒毛膜癌患者保留子宫是安全可行的^[3]。从此,手术治疗不再是绒毛膜癌患者的首选治疗方式。如患者出现肾脏、脾脏、皮肤及肌肉等其他转移,无大出血等紧急情况则试行单纯药物治疗,不予切除,保护了患者机体器官的完整性。

3 探究绒毛膜癌的生物行为

为了进一步了解与认识绒毛膜癌的生物行为 and 临床特点,宋鸿钊院士团队又进行了一系列深入研究并取得重要成果。

(1)为研究这类肿瘤在我国真实的发病情况,1978至1981年宋鸿钊院士组织全国23个省市自治区的300余个市县,调查全国202万生育年龄妇女(约占全国同年龄的1%)的生育情况^[8],以统计葡萄胎(继续恶变即成为恶性葡萄胎或绒毛膜癌)的发生率。调查结果显示我国每1290次妊娠中有1次葡萄胎,葡萄胎的发生率为0.78‰。这一调查结果为进一步深入研究该疾病奠定了流行病学基础。

(2)为了解各种肺转移类型患者的病理基础及临床意义,团队复习了1949至1975年间870例患者的3915张X线胸片^[9],并在65例尸检及32例肺叶切除手术标本中按照X线胸片肺转移各类型取材作病理检测,以了解其内在的病理变化。通过定期拍摄X线胸片,观察所示各类型表现的病理基础及其动态变化规律,发现肺转移开始于肺动脉内瘤栓形成,经瘤细胞增殖生长、破坏血管壁、侵入肺泡而成为肺转移瘤,阐明了肺转移的发生、发展和消退规律。基于这一系列研究,肺转移X线胸片上的表现可用于判定临床分期,并成为一项观察病情变化、评价治疗效果以及预测后果的重要指标。同时研究中还发现了一些早期病变特点,提高了肺转移的早期诊断率。

(3)全世界范围内,滋养细胞肿瘤有多种不同分期和分级系统,各中心之间较难进行治疗效果的横向比较。通过对各转移瘤发生、发展过程的探讨及手

术或尸检中各转移瘤相互关系的观察，宋鸿钊院士团队证明了绒癌转移途径主要是血行转移。根据其发展过程，提出协和标准的临床分期，经国内外实践证明，该分期方法科学、简便，可说明病变发展过程及病情愈后。经 WHO 多次讨论，1982 年决定推荐给国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO），并于 1985 年正式采用为国际统一临床分期标准。在 2002 年发表的《FIGO 2000 临床分期与预后评分标准》中的分期就是以此解剖分期为框架的^[10]。

(4) 为阐明脑转移发生和发展过程，1978 年，宋鸿钊院士团队对 98 例绒癌脑转移患者病史、35 例尸检材料及部分实验诊断结果进行回顾性研究，发现在临床诊断脑转移前，患者先有一过性神经系统症状，脑动脉造影证实此为脑血管内形成瘤栓所致。肿瘤细胞由肺部脱落，经肺静脉回流至左心，再进入脑血管而形成瘤栓；疾病进一步发展形成脑转移，手术结果证实脑瘤存在；随着脑转移的发展，脑系症状再现并不断进展，最后患者因呼吸骤停而死亡，尸检证明为脑疝形成。由此，团队提出绒癌脑转移的发生与发展可分为 3 个时期：瘤栓期（始发期）、脑瘤期（进展期）和脑疝期（终末期）。通过这一认识，提高了绒癌患者脑转移的早期诊断率及治愈率。与此同时，团队应用同位素标记的 6-MP 进行动物实验，证明由于机体存在“脑血管屏障”，一般化疗药物很难进入脑组织，因此采用颈内动脉或鞘内直接给药的方法，初步提高了治疗效果，解决了当初治疗效果不好的难题。而针对绒癌脑转移同时伴多脏器转移患者采取多种药物、多种途径给药方法，治疗脑转移同时兼治其他脏器转移，提高了综合治疗疗效。但仍有患者入院较晚，头痛剧烈，反复抽搐以及神智昏迷，常等不及药物发挥作用即已死亡。经分析认为这是由于脑转移引起严重脑水肿、颅压升高所致，故应用大量脱水剂降颅压缓解症状，延长患者生命，为进一步药物治疗赢得时间。鉴于以上系列研究，提出新的治疗方案：即“全身-局部-应急”所谓脑转移三联治疗方案，从而使绒癌脑转移患者的死亡率由 100% 逐步下降至 30% 左右。

4 规范诊断和治疗方案

虽然绒癌已成为人类最早得以治愈的实体瘤之一，但由于临床中诊断与治疗的不规范，常常导致滋

养细胞肿瘤的误诊误治，给患者带来不必要的生理和心理伤害；此外，因初次化疗不规范导致化疗耐药的发生是目前滋养细胞肿瘤患者治疗失败的主要原因。为此，自 20 世纪 90 年代以来，在宋鸿钊院士的指导下，由杨秀玉教授和向阳教授带领团队，在国家科技部支撑计划与国家自然科学基金等项目资助下，重点对滋养细胞肿瘤的诊断与鉴别诊断、初次治疗的规范化化疗实施、耐药患者的综合治疗策略探讨及相关耐药机制的基础研究等方面进行了系列深入探索，取得了重要进展。

近 20 年来，在前期研究基础上分别成功建立了针对临床滋养细胞肿瘤化疗常用药物耐药的绒癌细胞株，应用基因工程技术，将细胞因子基因导入绒癌耐药细胞系进行了耐药性逆转的体内外研究。同时还对敏感和耐药细胞的差异表达蛋白质进行了高通量的蛋白质组学研究，提出内质网蛋白质折叠相关通路激活以及化疗药物介导的肿瘤细胞免疫源性死亡通路异常可能参与绒癌耐药的发生^[11]。这为深入探讨滋养细胞肿瘤的耐药机制、寻找早期耐药标志物以及耐药逆转奠定了坚实基础。进一步明确了耐药发生与内质网应激相关通路的作用机制，系统阐述了活性氧介导的 JNK/P62 通路通过诱导内质网应激介导的凋亡向未折叠蛋白反应介导自噬的转换来参与绒癌细胞的耐药。为自噬及其相关通路作为潜在的绒癌治疗靶点提供理论基础，具有重要的临床转化应用价值^[12]。

在临床研究方面，针对滋养细胞肿瘤的诊断与鉴别诊断，研究团队在总结近 20 年来大量临床病例经验的基础上，结合现有临床技术，提出了对绒癌诊断与鉴别诊断的流程与临床注意事项，有效避免了误诊误治；探索出一套行之有效的综合治疗方法，使初治患者治愈率得到进一步提高，完全缓解率达 98.1%，其中低危和高危患者缓解率分别为 99.4% 及 92.9%，耐药患者综合治疗后完全缓解率达 70% 以上；对相对罕见的胎盘原位滋养细胞肿瘤通过对化疗方案改进及综合治疗策略优化，使 III ~ IV 期患者完全缓解率高达 80%^[13]，并提出了对胎盘原位滋养细胞肿瘤患者进行保留生育功能治疗的适应证。经过以上临床与基础研究工作的总结，滋养细胞肿瘤的整体治疗效果优于国外报道，治疗病例数量位居前列，治疗效果在妇科肿瘤学术界享有盛誉，亦使协和成为全国耐药与高危绒癌患者的转诊中心，研究团队持续获得多部奖项。

研究课题组负责人向阳教授作为国际滋养细胞肿

瘤学会执行委员及第19届国际滋养细胞肿瘤学会执行主席,曾多次受邀于FIGO及国际妇科癌症协会年会上作关于滋养细胞肿瘤诊断与治疗的专题报告,并作为指南编写专家参与2015及2018年FIGO妇科肿瘤中滋养细胞肿瘤章节诊治指南更新的修订工作^[14],首次将具有中国特色的协和滋养细胞肿瘤化疗方案写入国际指南,保持我国在该领域研究中的国际领先水平并得到国际同行认可。

5 结语

在这个科学技术飞速发展的时代,临床医学中许多重大难题的解决依靠基础医学,但宋鸿钊院士带领的团队基于临床研究,以普通的治疗手段、通用的化疗药物创造出国际上领先的科学研究成果,让这种死亡率90%以上的肿瘤总体治愈率达到90%以上,并将协和经验写入国际指南,成为国际典范。

参 考 文 献

- [1] Sung HC, Wu PC, Ho TH. Treatment of choriocarcinoma and chorioadenoma destruens with 6-mercaptopurine and surgery. A clinical report of 93 cases [J]. Chin Med J, 1963, 82: 24-38.
- [2] Sung HC, Wu PC, Yang HY. Reevaluation of 5-fluorouracil as a single therapeutic agent for gestational trophoblastic neoplasms [J]. Am J Obstet Gynecol, 1984, 150: 69-75.
- [3] Song HZ, Wu PC, Wang YE, et al. Pregnancy outcomes after successful chemotherapy for choriocarcinoma and invasive mole: long-term follow-up [J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158: 538-545.

- [4] Song HZ, Wu BZ, Tang MY, et al. A staging system of gestational trophoblastic neoplasms based on the development of the disease [J]. Chin Med J (Engl), 1984, 97: 557-566.
- [5] 杨秀玉, 宋鸿钊. 滋养细胞疾病诊断与治疗中的问题及对策 [J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31: 195-198.
- [6] 宋鸿钊, 曾梅珍. 绒癌和恶性葡萄胎的根治疗法 [J]. 癌症, 1982, 3: 197-203.
- [7] 宋鸿钊. 晚期绒癌的处理 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1993, 9: 334-335.
- [8] 向阳. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 25-35.
- [9] Sung HC, Wu PC, Hu MH, et al. Roentgenologic manifestations of pulmonary metastases in choriocarcinoma and invasive mole [J]. Am J Obstet Gynecol, 1982, 142: 89-97.
- [10] Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 131 Suppl 2: S123-S126.
- [11] 韩冰, 向阳, 冯凤芝, 等. 内质网蛋白质折叠分子伴侣在氟尿苷耐药绒毛膜癌 JeG-3/FUDRA 细胞中的作用 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48: 41-45.
- [12] 赵静, 向阳. 绒癌耐药机制的研究现状 [J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6: 105-108.
- [13] Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment [J]. Gynecol Oncol, 2016, 142: 102-108.
- [14] Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143: 79-85.

(收稿日期: 2018-05-07)