

中间型滋养细胞肿瘤保留生育功能的治疗

沈晓燕¹, 向阳¹, 郭丽娜², 冯凤芝¹,
万希润¹, 肖雨², 赵峻¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹ 妇产科 ² 病理科, 北京 100730

通信作者: 向阳 电话: 010-65296218, E-mail: xiangyang65@gmail.com

【摘要】目的 探讨中间型滋养细胞肿瘤 (intermediate trophoblastic tumors, ITTs) 保留生育功能治疗的方法并分析其结局。**方法** 对1999年1月至2010年3月在本行保留生育功能治疗的6例ITTs进行回顾性分析。**结果** 诊刮有效2例、化疗敏感2例、开腹子宫病灶切除术有效3例。3例病理大体类型为结节息肉型ITTs, 行诊刮+联合化疗有效; 3例肿块型ITTs, 行开腹子宫病灶切除术+联合化疗±诊刮有效。平均随访35个月, 均获得完全缓解 (complete remission, CR), 月经均恢复正常, 随访至今无复发。3例有足月生产史者未再妊娠, 3例未生产者至今尚未妊娠。**结论** ITTs患者年龄<35岁 (强烈要求保留生育功能), 病变局限于子宫, 且除外子宫多发病灶 (病理弥漫浸润型) 行保留生育功能的治疗是安全可行的。

【关键词】 中间型滋养细胞肿瘤; 保留生育功能; 治疗

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2010)01-0082-05

Fertility Sparing Therapy in Patients with Intermediate Trophoblastic Tumors

SHEN Xiao-yan¹, XIANG Yang¹, GUO Li-na², FENG Feng-zhi¹,
WAN Xi-run¹, XIAO Yu², ZHAO Jun¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: XIANG Yang Tel: 010-65296218, E-mail: xiangyang65@gmail.com

【ABSTRACT】 Objective To investigate the methodologies of fertility sparing therapy in treating intermediate trophoblastic tumors (ITTs) and analyze their outcomes. **Methods** The clinical data of 6 patients with ITTs who underwent fertility sparing therapy in our department from January 1999 to March 2010 were retrospectively analyzed. **Results** Serum β -hCG of two patients returned normal after treated by dilation and curettage. Serum β -hCG of two patients returned normal after two courses of combined chemotherapy. Three patients were cured after open uterine tumor resection and combined chemotherapy. The gross pathology of three ITTs were polypoid, which were controlled by combined chemotherapy following dilation and curettage. Two of three patients with nodular masses type were cured by a multi-modality treatments that combined dilation and curettage with chemotherapy, followed by open uterine tumor resection (the other one did not undergo dilation and curettage). The average follow-up time was 35 months. All patients experienced complete remission (CR). Menstruation returned normal in all patients. No recurrence was noted during follow-up. No one had been pregnant. **Conclusions** Fertility sparing therapy is safe and feasible for ITTs patients under the following conditions: younger than 35 years and having a strong wish to get pregnant in future; the tumor is localized in uterus; and multifocal disease (the diffuse infiltrative type) has been excluded.

【Key words】intermediate trophoblastic tumors; fertility conservation; therapy

Med J PUMCH, 2010,1(1):82-86

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) 合称为中间型滋养细胞肿瘤 (intermediate trophoblastic tumors, ITTs), 均属罕见的滋养细胞肿瘤类型^[1-4]。虽然 ITTs 在临床上一般呈良性经过, 但仍有 10% ~ 15% 的病例会出现复发和转移^[3-5]。与其他滋养细胞肿瘤不同, ITTs 对化疗药物敏感度不高, 全子宫切除术常是首选的治疗方法, 然而 ITTs 绝大部分发生于生育年龄的妇女, 患者往往有保留生育功能的愿望。ITTs 发病罕见, 目前国内外仅有几例个案报道^[6-11], 且尚未见前瞻性研究。本文对本院 6 例 ITTs 患者保留生育功能治疗的方法及安全性进行分析与讨论。

对象和方法

对象

1999 年 1 月至 2010 年 3 月北京协和医院收治的 ITTs 34 例, 其中行保留生育功能治疗者 6 例, 占 17.65%, 这 6 例患者的临床特点见表 1。

诊断

根据病史、临床表现、血 β -hCG 水平、病理检查、B 超、胸片、CT 等影像学检查结果诊断为中间型滋养细胞肿瘤, 并评价有无转移。根据术前 B 超、术中所见以及术后病理综合判断肿瘤大体病理类型。

治疗

6 例患者均采取综合治疗 (表 2), 治疗过程中动态评估患者对各种治疗的反应和疾病进展情况, 随时调整治疗方案。治疗结束后严密监测, 终生随访。

保留生育功能的手术方式: (1) 诊刮术: 5 例行诊刮术, 占 83.33%, 其中 2 例行宫腔镜检查 + 诊刮。(2) 开腹子宫病灶切除术: 3 例行此手术, 占 50%。

表 1 6 例保留生育功能中间型滋养细胞肿瘤患者的临床特点

病例	年龄 (岁)	最高血 β -hCG (U/L)	前次妊娠距发病时间 (月)	FIGO 分期	生育情况	前次妊娠性质	停经史	阴道流血	子宫大小
1	31	19.1	1	I	G1P1A0	足月妊娠	无	不规则出血	稍增大
2	28	5981.3	3	III	G1P1A0	足月妊娠	有	不规则出血	稍增大
3	29	5775.0	3	I	G5P0A5	自然流产	有	不规则出血	稍增大
4	27	2.0 [#]	3	I	G1P1A0	足月妊娠	有	大出血	稍增大
5	26	722.0	4	I	G2P0A2	人流	有	无	正常大小
6	24	3.8 [#]	36	I	G1P0A1	人流	无	无	如孕 6 周
最大值	31	5981.3	36	III					
最小值	24	2.0	1	I					
平均数	27								

β -hCG: β 人绒毛膜促性腺激素; FIGO: 国际妇产科联盟; G: 孕次; P: 产次; A: 流产次数; [#]为诊刮术后 β -hCG 值, 诊刮术前未测

表 2 6 例保留生育功能中间型滋养细胞肿瘤患者的治疗方案及结局

病例	D&C 效果	化疗效果	SUACE 效果	OPTR 效果	综合治疗方案	结局	随访时间 (月)
1	未做	术后化疗效果无法判断	未作	有效	OPTR + ii $\times$ 1	CR & NP	17
2	无效	敏感	有效	未做	D&C $\times$ 1 + SUACE + ii $\times$ 5	CR & NP	22
3	无效	敏感	有效	未做	D&C $\times$ 4 + SUACE + ii $\times$ 5	CR & NP	28
4	有效	术后化疗效果无法判断	有效	未做	D&C $\times$ 2 + SUACE + i $\times$ 5	CR & NP	87
5	无效	耐药	无效	有效	D&C $\times$ 2 + i $\times$ 5 + SUACE + ii $\times$ 3 + iii $\times$ 5 + OPTR + iii $\times$ 4	CR & NP	32
6	有效	术后化疗效果无法判断	有效	有效	D&C $\times$ 1 + OPTR + SUACE + ii $\times$ 2	CR & NP	24
所占百分比	83%	100%	83.33%	50%			
治疗反应率	40%	33.33%	80.00%	100%	100%		

D&C: 诊刮术; SUACE: 选择性子宫动脉插管灌注化疗; OPTR: 开腹子宫病灶切除术; i: VCR + FUDR + KSM; ii: VCR + FUDR + KSM + VP-16; iii: EMA/CO (VP-16 + MTX + KSM/CTX + VCR); CR & NP: 完全缓解未妊娠

联合化疗：(1) 选择性子宫动脉插管灌注化疗：5 例行此化疗，占 83.33%；(2) 联合化疗：6 例患者均给予不同疗程的联合化疗，化疗方案包括长春新碱 (vincristine, VCR) + 氟尿脱氧核苷 (floxuridine, FUDR) + 更生霉素 (actinomycin D, KSM)、VCR + FUDR + KSM + 足叶乙甙 (etoposide, VP-16) 及 VP-16 + 甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTX) + KSM/环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) + VCR (即 EMA/CO) 方案。

综合治疗方案：3 例行诊刮术 + 联合化疗；1 例行开腹子宫病灶切除术 + 术后联合化疗；2 例行诊刮术 + 联合化疗 + 开腹子宫病灶切除术。

结 果

保留生育功能 ITTs 患者的病理结果

病理诊断：3 例诊刮病理提示为 PSTT；子宫病灶切除术后病理提示 2 例为 PSTT，1 例为 ETT。

病理特点：根据术前 B 超检查结果、术中所见以及术后病理综合判断肿瘤大体病理类型。3 例行子宫病灶切除术者均为肿块型，子宫肌层浸润均 $>1/2$ ，肿瘤最大直径分别为 3、4 和 5 cm。3 例行诊刮 + 联合化疗者为结节息肉型，子宫肌层浸润均 $<1/2$ ，肿瘤最大直径 4.3 cm，最小 1.8 cm。6 例均为非弥漫浸润型，均无子宫浆膜层浸润，无高核分裂像，无血管侵袭，无胞浆透明细胞，手术切缘均无残留病灶，无广泛出血坏死，子宫无弥漫多发病灶 (表 3)。

保留生育功能 ITTs 患者的治疗效果

诊刮术：共 5 例行诊刮术，其中 1 例结节息肉型和 1 例肿块型 ITTs 患者诊刮效果明显，分别在诊刮 2 次和 1 次后血 β -hCG 分别降至 1.9 和 3 U/L，但有 2 例结节息肉型和 1 例肿块型行诊刮无效，诊刮术后血 β -hCG 未降至正常。

联合化疗：6 例均行联合化疗。2 例结节息肉型

对化疗敏感，尽管其最高血 β -hCG >5000 U/L，诊刮无效，但均在联合化疗 2 个疗程后血 β -hCG 迅速降为 0 U/L (其中 1 例 FIGO III 期者化疗 4 个疗程后肺内转移灶消失)。1 例肿块型对化疗耐药，先后使用 VCR + FUDR + KSM 和 VCR + FUDR + KSM + VP-16 方案均无效，最后改用 EMA/CO 方案共化疗 9 个疗程后血 β -hCG 才降为 9.2 U/L。其余 3 例为术后化疗，化疗效果无法判断，其中 2 例肿块型分别先行子宫病灶切除术和诊刮术 + 子宫病灶切除术，术后血 β -hCG 降为正常行化疗；1 例结节息肉型先行诊刮术，术后血 β -hCG 降为正常时行化疗。

子宫病灶切除术：3 例肿块型 ITTs 患者分别在术后第 2、5 和 7 天血 β -hCG 降至正常。

综合治疗效果评价：(1) 3 例结节息肉型 ITTs 患者行诊刮 + 联合化疗有效，均为诊刮有效或对化疗敏感，结节息肉型化疗效果明显；(2) 3 例肿块型 ITTs 患者行开腹子宫病灶切除术 + 联合化疗 ± 诊刮有效，肿块型行子宫病灶切除术效果明显 (表 2)。

保留生育功能 ITTs 患者的随诊和结局

6 例保留生育功能 ITTs 患者平均随诊 35 个月，随访最长 87 个月，最短 17 个月，均获得 CR，且月经恢复正常，至今无复发；均未妊娠，其中 3 例既往曾分别足月生产一次，未再妊娠，另 3 例未生产者至今尚未妊娠，正在做不孕的相关检查和治疗 (表 2)。

讨 论

ITTs 主要发生于生育年龄妇女，因此行保留生育功能治疗具有重要的临床意义。但目前有关 PSTT 保守治疗成功的病例很少^[6-11]，ETT 行保留生育功能成功的病例尚未见报道，且缺乏关于影响患者长期生存和复发等不利预后因素的可靠资料^[8,11-12]。

表 3 6 例保留生育功能中间型滋养细胞肿瘤患者的病理特点

病例	病理诊断	大体病理类型	子宫肌层浸润深度	浆膜浸润	肿瘤最大直径 (cm)	广泛出血坏死	胞浆透明细胞	核分裂指数	手术切缘有残留病灶	子宫弥漫多发病灶	转移
1	PSTT	肿块型	$>1/2$	无	3.0	无	无	无	无	无	无
2	PSTT	结节息肉型	$<1/2$	无	4.3	无	无	无	无	无	有，肺
3	PSTT	结节息肉型	$<1/2$	无	1.8	无	无	无	无	无	无
4	PSTT	结节息肉型	$<1/2$	无	2.4	无	无	无	无	无	无
5	PSTT	肿块型	$>1/2$	无	4.0	无	无	无	无	无	无
6	ETT	肿块型	$>1/2$	无	5.0	无	无	无	无	无	无

PSTT：胎盘部位滋养细胞肿瘤；ETT：上皮样滋养细胞肿瘤

有研究认为 PSTT 存在下列不良因素者预后较差: FIGO 分期较高, 发病年龄超过 35 岁, 前次妊娠为足月妊娠, 肿瘤浸润子宫肌层 $>1/2$, 肿瘤存在广泛的出血坏死, 核分裂相超过 5 个/10 个高倍视野, 细胞出现透明胞浆, 病程中血 β -hCG 最大值 >1000 U/L, 前次妊娠距发病时间 >2 年或 >4 年^[2,4]。因此, ITTs 保留生育功能的治疗是否可行, 如何把握治疗的指征, 治疗的方法及选择, 存在的利弊以及注意事项均是本研究探讨的问题。

Ajithkumar 等^[13]认为, 病变局限于子宫、强烈要求保留生育功能、无不良预后因素, 可以考虑行保留生育功能的治疗, 但需谨慎。本院 6 例 ITTs 行保留生育功能治疗均获得 CR, 月经均恢复正常, 随访至今均无复发; 其中 3 例因既往有足月生产史未再妊娠, 另外 3 例未生产者至今尚未妊娠, 正在做不孕的相关检查和治疗。

6 例行保留生育功能治疗的患者病理类型均不是弥漫浸润型, 也非子宫多发病灶, 均无子宫浆膜层浸润、高核分裂像、血管侵袭及胞浆透明细胞, 无广泛出血坏死, 手术切缘均无残留病灶且每例患者不良预后因素之和不超过 3 个。本研究发现病理大体类型为非弥漫浸润型、非子宫多发病灶者对保守性治疗反应良好。笔者认为 ITTs 患者年龄 <35 岁、有要求保留生育功能的强烈愿望、病变局限于子宫、病理大体类型为非弥漫浸润型、不存在子宫多发病灶、对化疗敏感或对诊刮反应良好、不良预后因素之和 ≤ 3 个者可试行保留生育功能治疗, 但术前应行细致的评估, 慎重选择。

目前保守性手术包括诊刮术、开腹或宫腔镜子宫病灶切除术及子宫重建术^[6-8,10-11]。药物治疗采用联合化疗, 有研究认为 PSTT 有效化疗方案为 EMA/CO 或 EMA/EP (即 VP-16 + MTX + KSM/VP-16 + 顺铂)^[5,13], 对化疗敏感者药物治疗有一定作用^[9]。子宫病灶切除术可用于对化疗耐药者^[5]。一般对此类患者采用综合治疗, 临床上应根据具体病情以及治疗效果选择。

部分子宫切除术或子宫病灶切除术标本切缘有病变累及, 组织病理学检查显示存在潜在不良预后因素或为多发病灶时应再次手术^[8,11]。如术中或术后病理发现子宫大体病理类型为弥漫浸润型, 术后血 hCG 浓度下降后再次升高或始终高于正常值, 即使反复的影像学检查均未发现宫内或宫外明显病灶, 亦应警惕疾病复发或进展的可能, 应考虑行全子宫

切除术或肿瘤细胞减灭术^[11]。具体处理措施应根据术中所见、对治疗的反应和手术病理结果综合评定。

本院 6 例保留生育功能 ITTs 患者的治疗均采用综合治疗模式。3 例结节息肉型 ITTs 患者由于行诊刮有效或对化疗敏感, 仅行诊刮 + 联合化疗即获得 CR, 其中 2 例尽管最高血 β -hCG >5000 U/L, 行诊刮无效, 但均在联合化疗 (VCR + FUDR + KSM + VP-16) 2 个疗程后血 β -hCG 降为 0 U/L (其中 1 例 FIGO III 期患者化疗 4 个疗程后肺内转移灶消失); 另外 3 例肿块型病灶直径较大, 但无子宫多发病灶, 虽然子宫肌层浸润 $>1/2$, 通过子宫病灶切除术 + 联合化疗 $\pm$ 诊刮也获得 CR。本组 6 例 ITTs 患者中 5 例在术前或术后行子宫动脉插管灌注化疗, 仅 1 例肿块型患者对化疗不敏感, 最后使用 EMA/CO 方案共化疗 9 个疗程才使血 β -hCG 下降至 9.2 U/L。提示 VCR + FUDR + KSM + VP-16 是有效的化疗方案, 对化疗不敏感者改用 EMA/CO 亦可获得好的治疗效果, 对于诊刮有效或化疗敏感的结节息肉型 ITTs 可行诊刮术 + 联合化疗; 对肿块型病灶直径较大、无子宫多发病灶或诊刮无效、化疗不敏感 ITTs 可采用诊刮术 + 子宫病灶切除术 + 联合化疗。诊刮用于明确诊断, 但有时也有治疗作用。

Pfeffer 等^[11]报道了 PSTT 患者保留生育功能治疗失败的病例, 认为 PSTT 并不总是局限于子宫的单发病灶, 如为多发病灶, 且病灶微小位于子宫隐蔽位置, 子宫病灶切除术就会失败。疾病多发病灶的性质通过影像学检查, 如 B 超、MRI、CT 和 PET 检查, 也会漏诊; 仅行诊刮 + 化疗亦无法了解子宫病灶情况, 局部子宫病灶切除术亦会遗漏一些转移性病变。鉴于目前诊断子宫多发病灶尚存在困难, 因此需谨慎选用保守治疗。

对拟行保守治疗者应慎重告知其可能存在的风险。由于可能存在潜在子宫多发病灶、疾病复发或进展, 需再次行子宫切除术或肿瘤细胞减灭术的风险; 存在化疗的毒副作用及可能引起卵巢功能紊乱或早衰等风险, 因此应让患者权衡利弊、慎重作出选择。治疗过程中应动态评估患者对各种治疗的反应和疾病的进展情况, 随时调整治疗方案。治疗结束后应严密监测, 终生随访; 对未生育者应鼓励妊娠, 对其基本生育功能进行评估, 必要时可行助孕治疗。

ITTs 的临床生物学行为难以预测, 虽然采取高强度的多重治疗模式但仍难使患者获得较长的生存

期^[14], 为此应谨慎采取保留生育功能的治疗, 且需要大样本的前瞻性研究进行深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Zhao J, Xiang Y, Wan XR, et al. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor [J]. *J Reprod Med*, 2006, 51:939-944.
- [2] Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100:511-520.
- [3] Palmer JE, Macdonald M, Wells M, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature [J]. *J Reprod Med*, 2008, 53:465-475.
- [4] Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study [J]. *Lancet*, 2009, 374:48-55.
- [5] Kim SJ. Placental site trophoblastic tumour [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003, 17:969-984.
- [6] Leiserowitz GS, Webb MJ. Treatment of placental site trophoblastic tumor with hysterotomy and uterine reconstruction [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 88:696-699.
- [7] Tsuji Y, Tsubamoto H, Hori M, et al. Case of PSTT treated with chemotherapy followed by open uterine tumor resection to preserve fertility [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 87:303-307.
- [8] Machtinger R, Gotlieb WH, Korach J, et al. Placental site trophoblastic tumor: outcome of five cases including fertility preserving management [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96:56-61.
- [9] Numnum TM, Kilgore LC, Conner MG, et al. Fertility sparing therapy in a patient with placental site trophoblastic tumor: a case report [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103:1141-1143.
- [10] Liszka L, Wilk M, Wodolazski A, et al. Successful treatment of placental site trophoblastic tumor in twin pregnancy without hysterectomy [J]. *Tumori*, 2009, 95:108-111.
- [11] Pfeffer PE, Sebire N, Lindsay I, et al. Fertility-sparing partial hysterectomy for placental-site trophoblastic tumour [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8:744-746.
- [12] Piura B, Rabinovich A, Meirovitz M, et al. Placental site trophoblastic tumor: report of four cases and review of literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17:258-262.
- [13] Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R, et al. Placental site trophoblastic tumor [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2003, 58:484-488.
- [14] Swisher E, Drescher CW. Metastatic placental site trophoblastic tumor: long-term remission in a patient treated with EMA/CO chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68:62-65.

(收稿日期: 2010-04-19)