**预防性化疗在恶性葡萄胎中老年妇女中的疗效分析**

**魏明**

魏明，1982年8月16日，女，出生于河南省洛阳市，硕士研究生学历，主治医师，主要研究方向高危妊娠及难产的预防和诊治，女性生殖内分泌，计划生育及妇女保健等，工作单位:洛阳市妇女儿童医疗保健中心，15538880916，471000，邮寄地址:河南省洛阳市洛龙区通衢路206号洛阳市妇女儿童医疗保健中心产三科

【摘要】目的 探讨预防性化疗在恶性葡萄胎中老年妇女中的疗效。方法 选取2010年1月-2012年6月本院收治的62例葡萄胎患者，根据患者是否出现预防性化疗指征将所有患者分为对照组（n=46）与观察组（n=16）。对照组行清宫术治疗，观察组患者在此基础上接受预防性化疗。观察并比较两组临床疗效、化疗疗程、人绒毛膜促性腺激素（β-hCG）下降至正常水平的时间及复发、转移、异常阴道流血和死亡情况。结果 两组β-hCG降至正常时间、巩固化疗疗程数和治疗性化疗疗程数比较差异均无统计学意义（P>0.05）；观察组患者总化疗疗程数显著高于对照组，但比较差异无统计学意义（P>0.05）；观察组和对照组完全缓解率分别为93.75%和95.65%，两组临床疗效比较差异无统计学意义（P>0.05）；两组复发、转移、异常阴道流血率比较差异均无统计学意义（P>0.05），两组均未发生死亡病例。结论 鉴于中老年葡萄胎患者并未从预防性化疗中明显临床获益，且存在诸多潜在风险，建议对仅具有年龄>40岁一项高危因素的葡萄胎患者不进行预防性化疗，而应密切随访监测血清β-hCG水平，确诊为侵蚀性葡萄胎后再进行化疗治疗。

【关键词】葡萄胎；清宫术；预防性化疗；疗效

**Therapeutic effect of preventive chemotherapy in elderly women with malignant mole**

【Abstract】 Objective To investigate the effect of prophylactic chemotherapy on the survival of the elderly women with malignant mole. Methods A total of 62 patients with hydatidiform mole admitted to our hospital from January 2010 to June 2012 were selected, and. all patients were divided into control group (n=46) and observation group (n=16) according to whether patients had prophylactic chemotherapy indications.The control group was given uterine curettage, and the observation group was given preventive chemotherapy on this basis of the control group.The clinical efficacy, chemotherapy course, time of human chorionic gonadotropin (β-hCG) decreased to normal level, recurrence, metastasis, abnormal vaginal bleeding and death were observed and compared. **Results** There was no significant difference between the β-hCG dropped to the normal week, the number of curing chemotherapy and the number of therapeutic chemotherapy (P> 0.05);the total number of chemotherapy courses in the observation group was significantly higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant (P>0.05); the SCR rates in prophylactic chemotherapy group and control group were 93.75% and 95.65%, there was no significant difference in clinical curative effect between the two groups (P> 0.05);there was no significant difference in recurrence, metastasis and abnormal vaginal bleeding between the two groups (P> 0.05), and no deaths occurred in both groups. Conclusions In view of the fact that middle-aged and older patients with moles do not have a significant clinical benefit from prophylactic chemotherapy and that there are many potential risks, it is recommended that patients with hydatidiform moles who have a high risk of age> 40 years are not treated with prophylactic chemotherapy but should be close follow-up monitoring of serum β-hCG levels, diagnosed as aggressive hydatidiform mole and then chemotherapy.

【Key words】 Hydatidiform mole; Uterine curettage;Prophylactic chemotherapy;Effect

葡萄胎又被称为水泡状胎块，是一种常见的妊娠滋养细胞疾病，一般属良性病变，可分为部分性葡萄胎和完全性葡萄胎两种类型[1]。多数葡萄胎属于良性病变，但约有10%~20%的葡萄胎存在恶变为妊娠滋养细胞肿瘤的可能，如绒毛膜癌、侵蚀性葡萄胎等恶性病变[2]。自1996年预防性化疗用于存在高危因素的葡萄胎患者以来，其被广泛应用，现已经成为预防葡萄胎恶变的重要措施之一[3]。然而，葡萄胎患者是否能从预防性化疗中获益还存在一定的争议，特别是对中老年妇女的预后改善是否存在益处还不得而知。本研究对2010年1月~2012年6月收治的62例葡萄胎患者临床资料进行回顾性分析，旨在为预防葡萄胎恶变提供参考依据。

1. 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2010年1月~2012年6月收治的62例葡萄胎患者为研究对象，所有患者根据是否具有预防性化疗指征分为对照组和观察组，预防性化疗指征如下：（1）血清β-hCG水平大于105u/L；（2）年龄超过40岁；（3）子宫大小大于相应停经月份；（4）卵巢黄素化囊肿大于6cm；（5）刮出的葡萄胎组织直径小于0.2cm；（6）葡萄胎反复；存在以上两项及两项以上的患者行预防性化疗。对照组患者年龄41~76岁，平均（57.2±13.2）岁；子宫大小12～27cm，平均（21.2±5.3）cm；停经时间11～17周，平均（13.2±3.4）周；观察组患者年龄43~74岁，平均（56.9±12.1）岁；子宫大小14～26cm，平均（20.9±5.1）cm；停经时间10～16周，平均（12.8±3.2）周。两组患者在年龄、子宫大小以及停经时间等方面比较差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。纳入标准：符合美国妇产科学会及国际妇产科联合会2009年制定的葡萄胎后妊娠滋养细胞肿瘤的诊断标准；年龄≥40岁。排除标准：葡萄胎残留、再次妊娠及卵巢黄素化囊肿患者。

1.2 治疗方法

两组患者均在超声引导作用实施清宫术治疗，手术前均进行β-hCG水平检测及盆腔超声检查；对照组患者仅接受清宫术治疗，观察组在此基础上行预防性化疗，具体如下：患者接受清宫术前3d内进行预防性化疗，静脉滴注5-氟尿嘧啶（上海旭东海普药液有限公司）28～30mg/（kg·d），1个疗程为10d，若1个疗程后β-hCG仍未下降或恢复正常（β-hCG正常水平为小于2u/L），则再进行巩固性化疗及治疗性化疗。

1.3 观察指标

（1）临床疗效。每周定期检测β-hCG用于疗效评价，持续检测3个月，分为完全缓解、部分缓解和无效三个等级。完全缓解是指治疗后血清β-hCG水平降至正常水平，并至少持续4周；部分缓解是指血清β-hCG水平下降>超过50％，但未降至正常水平；无效是指血清β-hCG水平未达以上标准。（2）随访。以化疗结束时间作为随访开始时间，以门诊或电话随访形式进行随访，随访截止日期为2017年7月31日。随访主要内容为两组患者出院后复发、转移、异常阴道流血和死亡情况。

1.4 统计分析

采用SPSS 22.0对数据进行统计学分析。计量资料以（‾x±s）表示，采用t进行检验；计数资料以百分比表示，采用χ2进行检验；以P<0.05为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 化疗疗程

两组β-hCG降至正常周数、巩固化疗疗程数和治疗性化疗疗程数比较差异均无统计学意义（P>0.05），观察组总化疗疗程数显著高于对照组（P<0.05）。见表1。

表1 两组化疗疗程数的比较（‾x±s，周）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | β-hCG降至正常水平的时间 | 巩固化疗疗程 | 治疗性化疗疗程 | 总化疗疗程 |
| 观察组 | 16 | 4±2 | 2±2 | 6±1 | 10±3 |
| 对照组 | 46 | 5±2 | 2±3 | 7±1 | 9±2 |
| t值 |  | 0.416 | 0.252 | 0.573 | 4.311 |
| P值 |  | 0.352 | 0.590 | 0.190 | 0.019 |

2.2 临床疗效

观察组和对照组完全缓解率分别为93.75%和95.65%，两组临床疗效比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表2。

表2 两组临床疗效比较（n,%）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 |
| 观察组 | 16 | 15（93.75） | 1（6.25） | 0（0.00） |
| 对照组 | 46 | 44（95.65） | 2（4.35） | 0（0.00） |
| χ2值 |  | 0.539 | | |
| P值 |  | 0.177 | | |

2.3 临床结局

两组复发、转移、异常阴道流血率比较差异均无统计学意义（P>0.05），两组均未发生死亡病例。见表3。

表3 两组临床结局比较（n,%）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | 复发 | 转移 | 异常阴道流血 | 死亡 |
| 观察组 | 16 | 1（6.25） | 1（6.25） | 2（12.50） | 0（0.00） |
| 对照组 | 46 | 2（4.35） | 3（6.52） | 5（10.87） | 0（0.00） |
| χ2值 |  | 0.445 | 0.312 | 0.519 | - |
| P值 |  | 0.339 | 0.398 | 0.260 | - |

3. 讨论

葡萄胎在我国发病率为 1‰ ~ 2‰，其中多数葡萄胎是一种良性病变，通过手术清除可达到治愈的效果，但仍有部分患者存在术后发展为侵蚀性葡萄胎的风险，目前统计为 10% ~ 20%[4,5]。因此，对具有高危恶变因素的葡萄胎患者，手术治疗后如何预防恶变是临床一直关注的热点和难点问题。目前，尚没有明确的证据明确表明预防性化疗可使葡萄胎患者临床获益，而有学者认为化疗药物存在毒副反应会使部分患者承受不必要的负担，且存在加重耐药的可能性[6-8]。

目前，临床上对存在恶变高危因素的葡萄胎患者进行预防性化疗治疗，其中高危因素包括包括年龄>40岁、血清β-hCG水平>5x105 U／L、卵巢黄素化囊肿直径>6 cm、子宫明显大于停经月份、有重复性葡萄胎史等[9,10]。>40岁的中老年葡萄胎患者被认为是恶变高危患者，临床一般进行预防性化疗，本研究结果显示，观察组和对照组完全缓解率分别为93.75%和95.65%，两组临床疗效比较差异无统计学意义（P>0.05），两组复发、转移、异常阴道流血率比较差异均无统计学意义（P>0.05），表明在预防性化疗对中老年侵蚀性葡萄胎患者中治疗结局和生存状况均无显著影响，患者并没有从预防性化疗中显著获益，反而增加了化疗疗程数。

临床上一直对行清宫术治疗的葡萄胎患者是否实施预防性化疗存在争议，其原因在于[11-13]：（1）大多数接受清宫术治疗的葡萄胎患者术后β-HCG可恢复正常，可通过对血清β-HCG 水平进行定期随访，在确诊为侵蚀性葡萄胎后再进行化疗治疗；（2）预防性化疗中应用的化疗药物对患者存在毒副反应，使得预测葡萄胎恶变患者的难度增加；（3）预防性化疗药物治疗后，患者发生恶变时存在耐药的可能。2015年FIGO关于妊娠滋养细胞肿瘤诊治指南中也明确表，葡萄胎后血清β-hCG水平可自然降至正常水平的患者发展为妊娠滋养细胞肿瘤的可能性极低[14]。因此，对于年龄>40岁作为使用预防性化疗的高危因素是不科学的，临床上应把监视β-hCG水平作为评估是否恶变的指标，在确诊为侵蚀性葡萄胎后再进行化疗治疗。目前多数文献也支持在血清hCG水平测定困难、难以随诊的患者中应用预防性化疗，且建议对该类预防性化疗患者进行长期严密随诊[15]。

综上所述，鉴于中老年葡萄胎患者并未从预防性化疗中明显临床获益，且存在诸多潜在风险，笔者建议对仅具有年龄>40岁一项高危因素的葡萄胎患者不进行预防性化疗，而应密切随访监测血清β-hCG水平，确诊为侵蚀性葡萄胎后再进行化疗治疗。但本研究纳入样本数量有限，该结论尚需大样本研究论证。

参考文献

1. 王亚玲. 葡萄胎预防性化疗 33 例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2014, 16(13): 1767-1768.
2. Seckl M. Authors' reply re: Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following a complete hydatidiform mole: a historical database review[J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2016, 123(10): 1706-1707.
3. Giorgione V, Bergamini A, Cioffi R, et al. Role of Surgery in the Management of Hydatidiform Mole in Elderly Patients: A Single-Center Clinical Experience[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2017, 27(3): 550-553.
4. 尚宝兰. 清宫术与预防性化疗治疗葡萄胎的临床效果研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 16(7): 1274-1275.
5. 刘春阳. 葡萄胎清宫术后患者预防性给予 5-FU 化疗对其恶变率及月经周期的影响[J]. 中国民康医学, 2017, 29(6): 10-11.
6. Eto K , Hiki N , Kumagai K , Shoji Y , Tsuda Y , Kano Y , Yasufuku I , Okumura Y , Tsujiura M , Ida S , Nunobe S , Ohashi M , Sano T , Yamaguchi T,et,al.Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications.Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2018 07; 21 (4 ):703-709
7. 王雪丽. 清宫术和预防性化疗治疗葡萄胎的临床效果分析[J]. 河南医学研究, 2015, 16(9): 129-130.
8. 闫真. 葡萄胎恶变的高危因素和预防性化疗与手术效果分析[J]. 西南国防医药, 2014, 24(11): 1205-1207.
9. 蒋诗阳, 李玲, 赵峻,等. 预防性化疗对40岁以上侵蚀性葡萄胎患者治疗结局及预后的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(6):398-402.
10. 祁丽芳, 张琼, 夏露,等. 侵蚀性葡萄胎阴道转移大出血未经化疗治愈一例[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(3):567-568.
11. 田华, 叶青, 朱雅静,等. 5-氟尿嘧啶子宫动脉置管注射对侵袭性葡萄胎化疗后血清β-hCG、免疫球蛋白水平及生存时间的影响[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(3):370-374.
12. Tumenjargal A , Tokue H , Kishi H , Hirasawa H , Taketomi-Takahashi A , Tsushima Y,et,al.Uterine Artery Embolization Combined with Dilation and Curettage for the Treatment of Cesarean Scar Pregnancy: Efficacy and Future Fertility.Cardiovascular and interventional radiology 2018 Aug; 41 (8 ):1165-1173
13. 郝曼, 金平. 子宫内膜癌化疗进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(4): 414-418.