

妇瘤专题 • 综述 •

## 妊娠滋养细胞肿瘤药物治疗的现状与进展\*

蒋芳 综述, 向阳<sup>△</sup> 审校

100730 北京, 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院 妇产科

[摘要] 妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)是一类少见的恶性肿瘤,也是较早即可通过化疗治愈的肿瘤。国内外指南建议,在选择化疗方案的时候应依据于危险分层,低危 GTN 患者首选单药化疗。在 2018 年 FIGO 关于 GTN 诊治指南更新中,强调了对低危患者的进一步分层处理。对于 5~6 分及病理诊断为绒癌的患者,单药化疗的耐药率增加,可以放宽标准直接选择联合化疗。随着肿瘤治疗的进展,新药物、新方法也在 GTN 中应用,但资料仍然比较有限。多重耐药、复发的 GTN 患者仍然是治疗的难点。对这些患者,大剂量化疗联合自体干细胞移植可能是一个治疗选择。免疫治疗的成功报道也是鼓舞人心的,有可能成为高危、耐药患者的新选择。不过,GTN 中免疫检测点抑制剂的作用机制并不完全清楚,治疗的长期疗效、毒副作用和对远期生育力的影响均尚不明确。免疫治疗在整个 GTN 治疗中的地位仍然需要探讨。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤;化疗;免疫治疗;免疫检测点抑制剂

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.013

引文格式:Jiang F, Xiang Y. Current status and progress on medical treatment of gestational trophoblastic disease [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2):175-179. [蒋芳,向阳等. 妊娠滋养细胞肿瘤药物治疗的现状与进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(2):175-179.]

### Current Status and Progress on Medical Treatment of Gestational Trophoblastic Disease

Jiang Fang, Xiang Yang

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

Corresponding author: Xiang Yang, E-mail: xiangy@pumch.cn

This study was supported by Sci-tech Innovation Program for Medical Sciences and Health (NO. 2017-12M-1-002).

[Abstract] Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is a group of rare malignant tumors. It was the first metastatic cancer to be cured by chemotherapy. The choice of chemotherapy is based on risk stratification. The majority of low risk patients can be cured with single agent chemotherapy. In the updated GTN guidelines revised by FIGO in 2018, further stratification of low-risk patients was highlighted. Higher FIGO score (5~6) and clinicopathologic diagnosis of choriocarcinoma are both associated with an increased risk of resistance to single agent chemotherapy. Lowering the threshold for the use of multiple agent chemotherapy in these low-risk patients can be considered. With the progress in cancer treatment, new drugs and methods are also applied in GTN, but the data are still limited. Multi-drug resistance and recurrence patients remain difficult to cure. High-dose chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation may be an option for these patients. Recent work suggests that checkpoint immunotherapies may also save some of these patients. However, the mechanism of checkpoint inhibitors is poorly understood, and the long-term efficacy or side effects of treatment is under cleared. The status

of immunotherapy in the treatment of GTN remains to be explored.

[Key words] Gestational trophoblastic neoplasia; Chemotherapy; Immunotherapy; Checkpoint inhibitor

[收稿日期] 2018-12-12 [修回日期] 2019-01-18

[基金项目] \* 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (编号:2017-12M-1-002)

[通讯作者] <sup>△</sup> 向阳, E-mail: xiangy@pumch.cn

滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasia, GTN) 是一组来源于妊娠滋养细胞的恶性肿瘤。组织学上, GTN 包括侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤<sup>[1]</sup>。

GTN 是一类少见的恶性肿瘤, 也是较早即可通过化疗治愈的肿瘤。目前, 低危 GTN 患者及 90% 的高危 GTN 患者可以通过化疗而治愈。本文将回顾这一恶性肿瘤的药物治疗历史, 并分析治疗的现状、面临的问题与挑战。

## 1 滋养细胞肿瘤药物治疗的历史

GTN 一直处于细胞毒性化疗药物治疗发展的前沿, 它是第一种用细胞毒性药物治愈的非血液系统恶性肿瘤。到 20 世纪 60 年代, 大部分病例可以通过细胞毒性药物化疗而治愈。在上世纪 80 年代早期, 细胞毒性药物依托泊苷的引入使得该病的治愈率和治疗耐受性进一步提高。此后, 以联合化疗治疗更困难的病例也取得了良好的效果。目前, EMA/CO (依托泊苷 + 甲氨蝶呤 + 放线菌素/环磷酰胺 + 长春新碱) 方案是很多国家高危 GTN 患者的标准治疗方案。

我国的 GTN 相对于国外多见, 在上世纪 60 年代前, GTN 患者死亡率高达 90%<sup>[2]</sup>。国内学者在研究避孕药的过程中, 意外发现 6-巯基嘌呤 (6-MP) 对胚胎滋养细胞具有强烈的破坏作用<sup>[2]</sup>。研究者参照白血病的化疗方案, 结合绒癌病情特点, 建立了大剂量、短疗程的治疗方法, 使 GTN 总体死亡率降至 48%。随后, 国内学者又建立了基于 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的单药<sup>[3]</sup>及联合化疗方案, 此后又以氟尿嘧啶代替 5-FU。目前国内 GTN 的治愈率已达到国际领先水平。

不同于其他肿瘤, GTN 对于损伤 DNA 的化疗药物非常敏感。GTN 对于化疗治疗的这种良好反应, 是基于肿瘤细胞内在的独特生物学特性。国内和国外研究者通过各自的临床治疗的经验, 分别建立了有效的常规治疗方案。

## 2 GTN 药物治疗的现状与进展

目前 GTN 的化疗方案, 更多的是来自临床经验而非标准的药物实验。由于良好的治疗效果, 国际专家对于这些方案很快就达成共识。目前发表的治疗指南, 主要依据的是已经发表的大样本病例队列研究的回顾性研究结果。这些数据帮助我们认识了重要的临床预后参数和治疗结局。

### 2.1 治疗的指征

多数葡萄胎患者通过清宫即可治愈, 不需要进一步辅助治疗。大约 15% 的完全性葡萄胎和 1% 的部分性葡萄胎患者可能会需要进一步的辅助治疗。对于哪些患者将来发生恶变、需要辅助治疗, 目前尚无有效的预测指标。为了避免漏诊和过度治疗, FIGO 提出了葡萄胎后 GTN 的诊断标准及非葡萄胎后 GTN 的诊断标准<sup>[1]</sup>, 依据标准选择需要化疗的病人。

### 2.2 GTN 的危险分层

很早的研究就发现, 很多 GTN 患者不能通过单药化疗治愈。GTN 的化疗方案需要根据危险分层进行选择。目前国际上仍然有不同的危险分层系统用于临床, 如荷兰的 Dutch 系统<sup>[4]</sup>、日本的分类系统等。我国与相当多的国家都在应用 2002 年发表的 FIGO 2000 临床分期及预后评分系统。该系统将患者分为低危 (0~6 分) 及高危 (大于 7 分) 组。

### 2.3 低危患者的化疗

根据 2015 FIGO 妇癌报告中对 GTN 治疗的指南更新<sup>[5]</sup>, 低危 GTN 患者首选单药化疗, 完全缓解率在 50%~90% 不等。常用的药物包括甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、放线菌素 D (dactinomycin, Act-D)、氟尿嘧啶 (5-FU) 等<sup>[6]</sup>。单药化疗方案有不同的剂量和给药频率, 关于不同给药方式的前瞻性和标准的临床试验很少, 近几年只有一些在低危 GTN 中, 对比 Act-D 和 MTX 单药治疗效果的随机对照临床试验。Lawrie 等<sup>[7]</sup>在 2016 年针对低危 GTN 一线单药化疗的疗效和安全性问题进行了系统评价。该评价共纳入 7 项随机对照的临床 (RCT) 研究 (667 例患者), 包括比较 MTX 周疗方案与 Act-D 单次给药方案的 3 项研究 (393 例), 比较 MTX5 天方案与 Act-D 单次给药方案的 1 项研究 (75 例), 比较 MTX 8 天方案与 Act-D 5 天给药方案的 1 项研究 (49 例) 和比较 MTX8 天方案与 Act-D 单次给药的 1 项研究, 另一项研究没有结果数据。根据目前的结果, 作者认为对于低危 GTN 病人, Act-D 比 MTX 初始治愈率更高, 化疗失败率更低 (RR 0.65, 95% CI 0.57~0.75); 而两者的副作用没有或几乎没有差别, 仍有 4 项正在进行的 RCT 研究比较两种单药的效果。

但是, Aghajanian<sup>[8]</sup>在对其中一篇文献的评论中认为, 该试验选用的 MTX 周疗方案被认为是 MTX 各种给药方案中疗效相对较差的, 尤其在应用于 FIGO 评分较高的病例时, 用此方案与 Act-D 进行比较难以使人信服, 而且 Act-D 的长期安全性和对生

育功能的影响并未像 MTX 那样得到广泛的研究。对于一个临床治愈率接近 100% 的疾病,最大程度地减少短期和长期药物毒性也是很重要的问题。作者建议应将不同的给药方式、第二肿瘤及药物对生育功能的影响等重要问题纳入考量。

另一个近几年争议比较多的问题是单药化疗耐药的问题。在这篇系统综述中发现,单药治疗的完全缓解率在 FIGO 评分 5~6 分者中是 42%,病理诊断为绒毛膜癌的病例中仅为 9%。其他不同单药化疗药物的回顾性研究中,也发现单药化疗的耐药率和预后评分相关。来自英国 Charring-cross 医院的数据( $n = 618$ )<sup>[9]</sup>显示,MTX 单药化疗的成功率随 FIGO 评分升高而下降,0~4 分为 77% 降至 45%;但在 6 分仅为 31%,5 分为 35%。美国西北大学滋养细胞疾病中心对其病例回顾性分析,至 2016 年共纳入 678 例病例<sup>[10]</sup>,结果显示 FIGO 预后评分升高(3~4:  $OR\ 2.02, P = 0.027$ ; 5~6:  $OR\ 5.56, P < 0.001$ ),临床病理诊断为绒毛膜癌( $OR\ 2.67, P = 0.007$ ),治疗前  $\beta$ -hCG 水平  $> 10000\ mIU/mL$  ( $OR\ 2.62, P = 0.002$ ) 是单药耐药的危险因素。英国 Sheffield 滋养细胞疾病中心对 289 例单药 MTX 治疗患者的分析发现<sup>[11]</sup>,FIGO 评分 0~5 分和 6 分的患者,一线单药的耐药率分别为 34% 和 81%,并建议将低危组改为 0~5 分。北京协和医院对 2013 年至 2016 年的 135 例单药 Act-D 化疗患者的分析结果中<sup>[12]</sup>,FIGO 5~6 分患者发生单药化疗耐药的风险是 0~4 分组的 15.2 倍( $P = 0.002$ )。

在 2018 年的 FIGO 关于 GTN 诊治指南更新中<sup>[11]</sup>,强调了对低危患者的分层处理,0~4 分的 GTN 患者建议选择单药化疗。而 5~6 分及病理诊断为绒癌的患者,单药化疗的耐药率增加,对于这些患者,指南中指出可以放宽标准而直接选择联合化疗。

## 2.4 高危患者的化疗

**2.4.1 高危患者的化疗方案** 高危 GTN 患者的治疗原则是以化疗为主,辅以手术或其他治疗方式的综合治疗。目前在英国及很多国家,广泛应用的一线联合化疗方案是 EMA-CO 方案。在英国的滋养细胞研究中心 Charing Cross 医院的研究结果显示,该化疗方案耐受性好,副反应主要是骨髓抑制和肝肾毒性,临床治愈率为 86.2%~90.4%<sup>[13]</sup>。目前高危 GTN 患者应用 EMA-CO 方案后,78% 的患者可以完全缓解,联合其他治疗手段,完全缓解率可以达到 95%<sup>[14]</sup>,也有 MEA、BEP 等其他化疗方案。国内自

2000 年后,以氟脲苷(FUDR)代替 5-FU。氟脲苷为主的化疗方案<sup>[15]</sup>主要包括 FAV 方案(氟脲苷+放线菌素-D+长春新碱)和 FAEV 方案(氟脲苷+放线菌素-D+依托泊苷+长春新碱)。北京协和医院的资料<sup>[16]</sup>显示 FAEV 方案对初始治疗的 IV 期高危患者的缓解率可达 80%。

**2.4.2 极高危患者的概念及化疗方案** 虽然文献报道高危患者的 5 年生存率可达 80%~90%,但存在很大的异质性。Bolze 等<sup>[17]</sup>的研究显示,FIGO 评分  $\geq 13$  分的高危患者的 5 年死亡率为 38.4%,明显高于评分小于 13 分的患者(4.9%,  $P < 0.001$ )。既往的多项研究也显示 FIGO 预后评分大于 12 分是不良预后的独立危险因素。因而,在 2015 年 FIGO 妇癌报告中提出了极高危患者的新概念(FIGO 评分  $\geq 12$  分或伴随肝脑转移或广泛转移的患者)。对于极高危患者,指南<sup>[5]</sup>建议可以考虑 EMA/EP(依托泊苷+甲氨蝶呤+放线菌素/依托泊苷+顺铂)方案作为初始化疗方案,也可考虑 TE/TP(紫杉醇+依托泊苷/紫杉醇+顺铂)、FA(氟脲苷+放线菌素-D)、FAEV(氟脲苷+放线菌素-D+依托泊苷+长春新碱)、MBE(甲氨蝶呤+博来霉素+依托泊苷)、ICE(异环磷酰胺+顺铂/卡铂+依托泊苷)、BEP(博来霉素+依托泊苷+顺铂)等方案。

英国 Charing Cross 医院的 Alifrangis 等<sup>[13]</sup>在早期的研究中发现,采用 EMA/CO 为一线化疗方案时,很大一部分患者在 4 周内死亡(11/34),其中一半是高危患者,死亡的主要原因是呼吸衰竭、胸腔肿瘤过大以及肿瘤快速破坏而继发的大出血。随后他们使用了低剂量 EP 方案(依托泊苷  $100\text{mg}/\text{m}^2$  和顺铂  $20\text{mg}/\text{m}^2$ ,第一日和第二日,每 7 天一次)做起始化疗,1~2 个疗程后再开始 EMA/CO 的联合化疗。高危患者的 4 周内死亡率降低到 0.7%,并且患者总生存期增加、复发率没有增加。由此推荐,对于 FIGO 评分大于 12 分及 Hcg 大于 100 万 IU/L 者,起始化疗采用低剂量的 EP 方案。

北京协和医院<sup>[18]</sup>近 20 多年来对于这部分极高危尤其是合并心肺功能不全的患者采用 AE 方案(Act-D  $500\ \mu\text{g}$  和依托泊苷  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ,1~3 天,疗程间隔 2 周)1~2 个疗程,待肿瘤负荷下降、全身情况改善后再改为高危患者标准化疗方案进行治疗,也取得了满意的治疗效果。

## 2.5 大剂量化疗及自体干细胞移植

大剂量化疗联合自体干细胞移植(high-dose chemotherapy and stem cell transplant, HDSCT)是白

血病、淋巴瘤和睾丸癌的成熟治疗方式。对于 GTN 这种少见但是化疗治疗治愈率高的肿瘤,尚无临床试验研究 HDSCT 在其中的作用。最早在 1991 年发表了这种治疗方案用于 GTN 的个案报道。随后有其他病例报告或者小的队列分析结果发表,并有文献对此进行总结<sup>[19]</sup>。Yamamoto 等<sup>[20-21]</sup>总结文献,1991 年到 2016 年期间,有 12 篇英文文献累计报道了 22 例大剂量化疗联合 HDSCT 治疗的 GTN 病例。大剂量化疗的方案多达 7 种,最多的是大剂量 ICE 方案。22 例患者中,11 例(50%)获得完全缓解,但 4 例在 CR 后 4 个月再次复发。在 Markman<sup>[22]</sup>发表的病例报道中,1 例患者死于继发的白血病。根据这样的结果,很难说明大剂量化疗联合 HDSCT 治疗是否一定有效。但是,对于多重耐药、复发的 GTN 患者,这可能是一个治疗选择。

## 2.6 免疫治疗的进展

在刚刚过去的几年中,免疫治疗已经成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗后的第五种重要治疗方式。免疫治疗在很多肿瘤中有了很大的进步,针对 CTLA-4 和 PD1/PD-L1 通路的免疫检测点抑制剂<sup>[23]</sup>在很多肿瘤中取得了成功的治疗经验,尤其是其较好的安全性和对化疗耐药肿瘤的特殊效果。但是 GTN 的免疫治疗报道却很少。

不同于其他肿瘤,GTN 可以被视作一个同种异体移植体(allograft),其基因组成中,有 50%~100% 的父系成分。GTN 的免疫学很复杂,据目前已有的研究,在妊娠状态时,为了最大程度上减少母体免疫系统与之反应,需要滋养细胞和母体蜕膜的相应变化达到相对免疫抑制的平衡状态。滋养细胞不表达人体组织细胞广泛表达的经典 I/II 类 MHC 抗原,而表达非经典的 I 类 MHC,即 HLA-G 抗原。在正常妊娠中,该类 HLA-G 抗原能够抑制局部 NK 细胞的免疫活性从而防止 NK 细胞介导的杀伤作用;而在 GTN 中,NK 的免疫抑制状态可能与肿瘤的恶性特征相关。蜕膜的间质中,存在 30%~40% 的白细胞,除 NK 细胞以外,还包括 T 细胞、巨噬细胞及树突状细胞等等,这些细胞的局部功能变化对于形成免疫耐受非常重要。有研究者针对 T 细胞的免疫检测点配体进行研究,免疫组化染色显示胎盘部位 PD-L1 表达上调,这与局部微环境的免疫活性处于下调状态相关,是良好妊娠结局的必要条件。对绒癌标本的免疫组化染色<sup>[24]</sup>显示,多数(73%)标本中 PD-L1 在合体滋养细胞呈弥漫强阳性,在中间型滋养细胞中为弱阳性。10% 的标本 PD-L1 弱阳性;16.7%

的标本 PD-L1 为阴性,这些阴性标本中缺乏滋养层细胞,大部分组织为坏死组织。PSTT 和 ETT 的标本中,PD-L1 的染色从阴性到强阳性不等。PD-L1 阳性的免疫细胞与 GTN 相关,但是其密度变化非常大。以上结果表明绒癌细胞高表达 PD-L1 的特性可能抑制 T 细胞免疫活性,不利于局部的免疫监视及肿瘤杀伤作用;而采用 PD-1/PD-L1 抑制剂或许能够阻断 T 细胞的抑制。基于此种考虑,近 2 年,有研究者尝试了对耐药 GTN 患者应用免疫检测点抑制剂治疗。

2017 年,Charing Cross 医院首次报道了免疫治疗化疗耐药 GTN 的队列<sup>[25]</sup>。其中包括 4 名对化疗耐药患者(2 例绒癌,2 例 PSTT),以 Pembrolizumab 治疗后,3 例获得完全缓解。免疫组化染色显示,复发肿瘤中的肿瘤浸润淋巴细胞数量很多,推测这可能是预后好的相关因素。

最近,You 等在法国滋养细胞疾病中心进行了以 PD-L1 抗体 Trophimmun 治疗化疗耐药的滋养细胞肿瘤的 II 期临床研究。该研究包括两个队列,队列 A 为低危患者,对单药化疗(MTX 或者 Act-D)耐药;队列 B 为联合化疗(EMA-CO,EMA-EP、BEP 等)耐药患者。治疗采用 Avelumab IV 10mg/kg,2 周一次用药,在 hcg 治疗正常后巩固 3 个疗程。目前的结果显示,A 组 6 例患者中,3 例完全缓解,随访 11.7 个月无复发,其余 3 例患者对免疫治疗无反应,经过二线化疗完全缓解。没有严重不良反应的发生。该研究仍在继续招募患者进行中。这是首个以非化疗药物治疗低危耐药 GTN 达到缓解的临床研究,作者展望,免疫治疗可以避免化疗毒性及化疗耐药的发生。B 组的结果还没有公布。

对于 GTN 的免疫检测点抑制剂的作用机制并不完全清楚,并不清楚作用机制是通过 T 细胞、NK 细胞或者其他的途径。同时,也需要指出,免疫检测点抑制剂上市时间不到 10 年,治疗的长期疗效或毒副作用、对远期生育力的影响都不明确。治疗前尚没有十分有效的疗效预测标记物。因而用药病例需要充分知情及慎重选择。

## 3 总结与展望

应用传统的药物治疗 GTN 已经有 50 多年的历史,虽然取得了成功的治疗经验,对于治疗的探讨和优化仍在进行,对于低危患者的分层治疗选择得到更大的关注。同时高危耐药、复发的患者仍然是治疗的难点和死亡的主要病例。随着新的药物不断研

究,我们也许会进入了一个新的治疗时代,靶向治疗或者免疫治疗成为耐药、复发 GTN 的另一个治疗选择,免疫治疗在整个 GTN 治疗中的地位仍然需要探讨。

**作者声明:**本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

**利益冲突:**本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

#### [参考文献]

- [1] 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(S2):79-85.
- [2] 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.
- [3] 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(1):69-75.
- [4] Eysbouts YK, Massuger L, Thomas C, et al. Dutch risk classification and FIGO 2000 for gestational trophoblastic neoplasia compared [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(9):1712-1716.
- [5] 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(S2):123-126.
- [6] 李洁,向阳. 低危妊娠滋养细胞肿瘤化疗现状及耐药发生相关因素[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(11):1052-1054.
- [7] Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 6:CD007102.
- [8] Aghajanian C. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7):786-788.
- [9] Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009 [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(11):1810-1814.
- [10] Strohl AE, Lurain JR. Postmolar choriocarcinoma: an independent risk factor for chemotherapy resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2):276-280.
- [11] Taylor F, Grew T, Everard J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15):3184-3190.
- [12] Li L, Wan X, Feng F, et al. Pulse actinomycin D as first-line treatment of low-risk post-molar non-choriocarcinoma gestational trophoblastic neoplasia [J]. *BMC cancer*, 2018, 18(1):585.
- [13] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2):280-286.
- [14] Even C, Pautier P, Duvillard P, et al. Actinomycin D, cisplatin, and etoposide regimen is associated with almost universal cure in patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(12):2082-2089.
- [15] 孔雨佳,向阳. 高危及耐药性妊娠滋养细胞肿瘤患者的治疗策略[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(7):550-555.
- [16] Yang J, Xiang Y, Wan X, et al. Primary treatment of stage IV gestational trophoblastic neoplasia with floxuridine, dactinomycin, etoposide and vincristine (FAEV): A report based on our 10-year clinical experiences [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(1):68-72.
- [17] Bolze PA, Attia J, Massardier J, et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13):1725-1731.
- [18] Kong Y, Yang J, Jiang F, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: a retrospective cohort study [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1):81-86.
- [19] Singh K, Warnock C, Ireson J, et al. Experiences of women with gestational trophoblastic neoplasia treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a qualitative study [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2017, 44(3):375-383.
- [20] Yamamoto E, Niimi K, Fujikake K, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: a case report and literature review [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(5):660-664.
- [21] Yamamoto E, Niimi K, Fujikake K, et al. Erratum: High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: a case report and literature review [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(3):510.
- [22] Markman M. Experience with platinum-based and high-dose chemotherapy in patients with gestational trophoblastic disease: possible implications for future management [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(7):383-387.
- [23] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. *Science*, 2015, 348(6230):56-61.
- [24] Veras E, Kurman RJ, Wang TL, et al. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(2):146-153.
- [25] Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Lancet*, 2017, 390(10110):2343-2345.