

妊娠滋养细胞肿瘤合并肾上腺转移患者的治疗和预后分析*

仓唯, 杨隽钧[△], 向阳, 万希润, 冯凤芝, 任彤, 赵峻

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] 目的: 探讨和分析妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasma, GTN)合并肾上腺转移患者的治疗和预后。方法: 回顾收集 2006 年 1 月至 2018 年 12 月北京协和医院收治的 GTN 合并肾上腺转移患者 9 例, 并对其治疗方法及预后进行分析。结果: 9 例患者均合并有肺转移。除肺转移外, 1 个部位转移 1 例、2 个部位转移 2 例、3 个部位转移 6 例。9 例患者入院后均接受了多药联合化疗, 包括 FAV、FAEV、EMA/CO、EMA/EP 等, 4 例脑转移患者同时接受甲氨蝶呤鞘内注射化疗。4 例患者接受化疗的同时接受手术治疗, 包括肺切除 3 例次, 肾上腺切除 2 例次, 子宫切除 2 例次。6 例患者经过治疗后完全缓解, 1 例部分缓解, 2 例疾病进展。结论: GTN 合并肾上腺转移罕见。由于肾上腺转移患者往往同时合并肝、脑等多器官转移, 通常预后较差。化疗是主要治疗手段, 部分患者经过化疗后可达到治愈。对于耐药患者, 手术切除耐药病灶可明显改善预后。对于难治性 GTN 患者也可考虑免疫治疗。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤; 肾上腺转移; 预后; 治疗

[中图分类号] R737.7; R737.31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.05.007

引文格式: Cang W, Yang JJ, Xiang Y, et al. Clinical management and prognosis of gestational trophoblastic neoplasma patients complicated with adrenal metastasis[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(5): 420-424. [仓唯, 杨隽钧, 向阳, 等. 妊娠滋养细胞肿瘤合并肾上腺转移患者的治疗和预后分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(5): 420-424.]

Clinical Management and Prognosis of Gestational Trophoblastic Neoplasma Patients Complicated with Adrenal Metastasis

Cang Wei, Yang Junjun, Xiang Yang, Wan Xirun, Feng Fengzhi, Ren Tong, Zhao Jun

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

Corresponding author: Yang Junjun, E-mail: yangjunjun@pumch.cn

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81972451).

[Abstract] **Objective:** To investigate and analyze the clinical efficacy and prognosis of gestational trophoblastic neoplasma (GTN) patients with adrenal metastasis. **Methods:** Clinical characteristics and prognosis of 9 GTN patients complicated with adrenal metastasis admitted to Peking Union Medical College Hospital from January 2006 to December 2018 were retrospectively analyzed. **Results:** All patients were diagnosed with pulmonary metastasis. Apart from adrenal gland and lung, metastases were also observed in one organ in 1 patient, two organs in 2 patients, and three organs in 6 patients. All patients received multi-drug chemotherapy, including FAV, FAEV, EMA/CO, EMA/EP therapies, etc. Among them, 4 patients underwent surgeries simultaneously (lobe resections in 3 cases, adrenal mass resections in 2 cases, hysterectomies in 2 cases). 4 patients with brain metastasis received intrathecal administration of methotrexate. Complete response was observed in 6 patients, partial response in 1 patient, and progressive disease in 2 patients. **Conclusion:** GTN complicated with adrenal metastasis is rarely reported, which usually accompanies multiple organ lesions including liver and brain, and the prognosis of

these patients is poor. Chemotherapy is the main treatment for GTN, and part of the patients would attain complete remission after chemotherapy. For patients with drug resistance, surgical resection can obviously improve prognosis. In addition, for pa-

[收稿日期] 2020-12-09 **[修回日期]** 2021-02-15

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:81972451)

[通讯作者] [△] 杨隽钧, E-mail: yangjunjun@pumch.cn

tients with refractory GTN, immunotherapy may be considered.

[Key words] Gestational trophoblastic neoplasia; Adrenal Metastasis; Prognosis; Treatment

妊娠滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasia, GTN) 是一种不常见的妇科恶性肿瘤, 来源于胎盘滋养细胞, 主要可分为侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤、上皮样滋养细胞肿瘤等。GTN 通过侵及子宫肌层血管, 进而通过血运转移至远处器官, 转移通常发生早, 最常见的转移部位为肺, 也可转移至脑、肝、肾等部位^[1]。依据国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期标准, GTN 可分为 4 期, 其中 IV 期定义为除肺和生殖系统以外的远处转移, 以肝、脑等器官转移多见, 而肾上腺转移及其罕见。肾上腺转移可能来源膈下动脉、腹主动脉和肾动脉及其细小分支的转移。由于 GTN 肾上腺转移文献报道少, 多为个案报道, 其治疗目前无统一方案。本文总结了北京协和医院从 2006 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 9 例 GTN 肾上腺转移患者的临床资料, 并对其治疗及预后进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2006 年 1 月至 2018 年 12 月, 北京协和医院妇产科共收治 GTN IV 期合并肾上腺转移患者 9 例, 其中 3 例患者为我院初治, 6 例患者为外院耐药后转入我院治疗。所有患者的分期依据 FIGO 2000 年分期标准, 均诊断为绒癌 IV 期。9 例患者在围治疗期均应用血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 检测和影像学检查作为监测方法, 并在停止治疗后进行评估和随访。所有患者通过电话随访或门诊随访收集相关临床资料。

1.2 临床资料

9 例患者临床资料为: 1) 年龄: 9 例患者的年龄范围为 24~41 岁; 2) 末次妊娠: 7 例患者继发于足月产 (77.8%), 1 例患者继发于葡萄胎 (11.1%), 1 例患者继发于流产 (11.1%)。末次妊娠终止至化疗的平均时间为 (69.5 ± 66.5) 个月, 范围 9~233 个月; 3) 血清 β -hCG 水平: 9 例患者入我院时血清 β -hCG 的范围为 558.4~715 475 U/L; 4) FIGO 预后评分: 依据 FIGO 预后评分标准 (2000 年), 9 例患者均为高危患者, 入院时的预后评分为 11~19 分, 其中 7 例患者为超高危患者 (评分 \geq 12 分); 5) 转移情

况: 所有患者转移情况及部位均为 CT 或 MRI 确诊, 9 例患者均合并有肺转移。除肺转移外, 1 个部位转移 1 例, 2 个部位转移 2 例, 3 个部位转移 6 例 (表 1、2)。

1.3 治疗方法

1.3.1 化疗 9 例患者均在我院接受了 9~21 个疗程的联合化疗, 化疗方案包括氟尿苷 + 放线菌素 D + 长春新碱 (FAV)、氟尿苷 + 放线菌素 D + 依托泊苷 + 长春新碱 (FAEV)、依托泊苷 + 甲氨蝶呤 + 放线菌素 D/环磷酰胺 + 长春新碱 (EMA/CO)、依托泊苷 + 甲氨蝶呤 + 放线菌素 D/依托泊苷 + 顺铂 (EMA/EP) 等。另有 4 例脑转移的患者同时予以鞘内注射甲氨蝶呤治疗。9 例患者中有 6 例患者在治疗中发生耐药而更换治疗方案。

1.3.2 手术治疗 8 例患者接受手术治疗。4 例 (44%) 患者入我院前曾接受手术治疗, 包括肺切除术 3 例、开颅手术 1 例。4 例 (44%) 患者在我院化疗过程中接受手术治疗, 其中肺切除术 3 例次、肾上腺切除 2 例次、子宫切除 2 例次。

1.4 治疗效果及评估标准

血清 β -hCG 在治疗后每周测定, 连续 3 次达到正常, 为完全缓解 (complete response, CR); 血清 β -hCG 水平下降大于 50%, 并且转移灶不同程度缩小, 为部分缓解 (partial response, PR); 血清 β -hCG 水平上升和 (或) 转移灶增多、增大, 为病情进展 (progressive disease, PD)。

2 结果

2.1 治疗效果

9 例 GTN IV 期肾上腺转移患者经过治疗后, 6 例 (66.7%) 获得 CR (其中 1 例患者化疗结束时获得 PR 而在随访期间 hCG 逐渐降至正常达到 CR)、1 例 (11.1%) 获得 PR、2 例 (22.2%) 获得 PD。治疗后平均随访 84 个月, 3 例 (1 例 PR、2 例 PD) 患者由于疾病进展死亡 (33.3%), 其余 6 例存活至今。6 例耐药转入我院治疗后 3 例 CR、1 例 PR、2 例 PD, 死亡率为 50% (表 1)。

2.2 不同脏器转移转移病灶患者的预后

9 例患者均出现肺转移, 除肺转移外, 1 个部位转移 1 例, 获得 PD; 2 个部位转移 2 例, CR 1 例、PD 1 例; 3 个部位转移 6 例, CR 5 例、PR 1 例 (表 2)。

表 1 GTN IV 期合并肾上腺转移患者情况

Table 1. Clinical Characteristics of Stage IV GTN Patients with Adrenal Metastasis

| No. | Age | Antecedent pregnancy | hCG before treatment (IU/L) | FIGO 2000 * | Metastases except for lung and adrenal gland | Drug resistance | Previous surgery | Treatment | Course | Surgery | Outcome | Survival |
|-----|-----|----------------------|-----------------------------|-------------|--|-----------------|---------------------|--------------------------|--------|------------------------------------|---------|----------|
| 1 | 36 | Term | 273,693 | 19 | Kidney, gastrointestinal tract | Yes | - | FAV EMA/CO | 21 | - | CR | Alive |
| 2 | 24 | Term | 558 | 17 | Liver, spleen | No | - | FAEV EMA/CO | 18 | Pulmonary lobectomy, adrenalectomy | CR | Alive |
| 3 | 31 | Term | 219,840 | 14 | Kidney, pleura | No | Pulmonary lobectomy | FAV FAEV EMA/CO | 15 | - | CR | Alive |
| 4 | 41 | Term | 2,170 | 14 | NA | Yes | Pulmonary lobectomy | FAEV EMA/CO | 14 | Hysterectomy | PD | Dead |
| 5 | 35 | Term | 51,195 | 14 | Brain | Yes | Pulmonary lobectomy | FAEV | 9 | - | CR | Alive |
| 6 | 26 | Term | 72,935 | 12 | Brain | Yes | - | FAEV EMA/CO | 9 | Hysterectomy, pulmonary lobectomy | PD | Dead |
| 7 | 33 | Abortion | 715,475 | 11 | Bone, abdomen | No | - | FAEV | 10 | - | CR | Alive |
| 8 | 24 | Mole | 694,060 | 15 | Liver, brain | Yes | Craniotomy | FAEV | 9 | - | CR | Alive |
| 9 | 28 | Term | 4,174 | 11 | Liver, brain | Yes | - | FAEV EMA/CO EMA/EP | 19 | Pulmonary lobectomy, adrenalectomy | PR | Dead |

GTN: Gestational trophoblastic neoplasia; hCG: Human chorionic gonadotropin; CR: Complete remission; PD: Progression disease; PR: Partial remission.

* International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2000 Trophoblastic Neoplasia Staging System

FAV = floxuridine + actinomycin D + vincristine; EMA/CO = etoposide + methotrexate + actinomycin D/cyclophosphamide + vincristine; FAEV = floxuridine + dactinomycin + etoposide + vincristine; EMA/EP = etoposide + methotrexate + actinomycin D/etoposide + cisplatin

表 2 GTN IV 期肾上腺转移患者多脏器转移情况

Table 2. Metastases of Stage IV GTN Patients

| Metastases * | N | CR | PR | PD |
|--------------|---|----|----|----|
| 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| 3 | 6 | 5 | 1 | 0 |

* Lung metastasis is not included in this table.

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨论

GTN 是来源胎盘滋养细胞的肿瘤,早期常发生转移。除肺转移外的远处转移通常来源于肺循环后的动脉转移,常见部位位于肾、肝、脑,而肾上腺转移非常罕见,其来源可能为膈下动脉、腹主动脉和肾动脉及其细小分支。GTN 肾上腺转移通常需依靠影像学检查确诊,包括超声或 CT 等。虽然 GTN 为临床诊断、不需要病理诊断,但对于手术获得病理的情况下,病理结果亦可提供可靠的诊断依据,表现为镜下原肾上腺结构被未分化的滋养层样细胞及多核合体滋养层细胞所代替,伴有局灶出血坏死^[1-2]。

GTN 可经由肺循环通过动脉转移至远位器官,远处器官转移可转移至肝、脑,且患者多数为高危型耐药患者,因此患者病情进展快、预后较差^[3]。本资料中 9 例肾上腺转移患者治疗后仅有 6 例 CR (66.7%),远低于 IV 期患者的整体预后,其原因可能为大多数患者除肾上腺转移外同时合并肝、肾、脑等其它脏器转移而影响预后。文献报道肝转移是影响预后的重要因素,我院 1999 年至 2015 年收治 40 例肝转移患者,经多药化疗后 CR 率仅达到 67.5%^[4]。另有文献报道肾转移是影响 IV 期 GTN 患者的预后因素。我院报道 GTN 合并泌尿系统转移的患者经多药化疗后 CR 率为 67.9%,5 年总生存率为 78.4%^[5]。Yang 等^[6]的研究指出 13 例 IV 期肾转移患者中有 11 例合并其它不同器官转移(肝、脑等)、最终仅 5 例患者获得完全缓解。本资料中 5 例合并肝或肾转移的患者经过治疗后有 4 例获得 CR。

GTN 合并肾上腺转移患者的治疗首选为化疗,常用的化疗方案包括以氟尿嘧啶为主的 FAEV 方案或以甲氨蝶呤为主的 EMA/CO 方案,文献报道中以 FAEV 方案作为 IV 期 GTN 的首选方案,其完全缓解

率达到 80%^[7-8]。EMA/CO 方案作为高危耐药患者的治疗方案, Alifrangis 等^[9]报道在随访 4.2 年内, 高危型患者接受 EMA/CO 化疗方案的总生存率为 94.3% ($n = 140$)。本资料 9 例患者应用以氟尿嘧啶为主的联合化疗以及 EMA/CO 方案, 总缓解率达到 77.8%。因此, 对此类患者初治化疗方案可以选择 FAEV 或 EMA/CO 方案。另外, 本资料中 3 例我院初治患者治疗后完全存活, 而外院耐药转入我院治疗的 6 例患者治疗后 3 例死亡 (50%)。这也说明了耐药患者的预后远低于初治患者, 因此要重视 GTN 患者的初始治疗, 对于 GTN 患者的初始治疗应予以规范、足量、足疗程的化疗, 避免耐药的发生。

除常规多药联合化疗外, 多途径化疗也可改善患者预后, 因肾上腺转移的患者多合并有脑、肝等其他远处转移。而对于脑转移患者可联合甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 鞘内化疗。Xiao 等^[10]研究指出 101 例 GTN 合并脑转移患者接受 FAEV + MTX 鞘内化疗后, 70.3% 的患者获得完全缓解。本组中 4 例脑转移患者在常规多药联合化疗基础上接受 MTX 鞘内化疗后, 总缓解率可以达到 75%。此外, 合并肝转移的患者可考虑在联合化疗的基础上, 通过选择性肝动脉插管局部化疗以提高肝转移瘤局部药物浓度并改善疗效。肝动脉插管化疗对肝肾毒性更小。同时, 在肝转移瘤破裂出血情况下, 亦可进行肝动脉栓塞止血, 以及时控制急性病灶出血及动静脉瘘的发展、避免了患者因肝转移瘤破裂以及腹腔内出血死亡^[7,11]。

手术治疗作为辅助治疗手段, 对部分复发耐药患者及急性出血患者具有重要意义, 切除耐药病灶有助于改善预后。我院曾报道了 21 例难治性 GTN 患者行肺叶切除术后随访 9 ~ 186 个月, 17 例无疾病生存、3 例复发、2 例死亡, 5 年总生存率为 72.2%^[12]。本资料中 2 例肾上腺转移患者因存在耐药病灶和病灶持续存在而进行肾上腺肿物切除, 术后 1 例完全缓解。对于其它脏器存在耐药病灶也可考虑手术治疗以提高 CR 率, 本资料中 3 例患者行肺切除, 2 例患者行子宫切除。

由于肾上腺转移患者多合并其它远处器官转移、预后差, 手术治疗、化疗后可能未达到满意效果。近年来除手术治疗、化疗外, 对于难治性 GTN 患者还可考虑免疫治疗。免疫治疗通过激活人体的自身免疫系统达到抗肿瘤目的, 对于难治性 GTN 患者可考虑免疫治疗。2018 年 8 月至 2019 年 6 月我院共 8 例耐药复发 GTN 患者接受 PD-1 抑制剂一派姆单

抗 (pembrolizumab) 治疗, 平均 9.0 个疗程。5 例患者达到 CR (62.5%); 4 例患者在 PD-1 抑制剂治疗 2 ~ 3 个疗程后 hCG 水平降至正常, 随访 2 ~ 7 个月均无复发, 另有 1 例患者接受 PD-1 抑制剂治疗 12 个疗程, 第 6 个疗程后 hCG 水平降至正常^[13]。

因此, 对于肾上腺转移的 GTN 患者, 多药联合化疗是其首选的治疗方案。对于化疗后病灶没有明显缩小或化疗耐药患者, 可考虑进行肾上腺切除治疗。其他部位存在耐药病灶者也应考虑同时予以切除, 尽管经过规范治疗后, 患者的预后仍低于 IV 期 GTN 患者。因此对这部分患者应予以重视, 必要时可考虑辅助免疫治疗。

作者声明: 本文全部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; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

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的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Zhou HY, Nguyen JK, Ganesan S, *et al.* Choriocarcinoma of the adrenal gland: A case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2015, 6C: 92-94.
- [2] 金力, 刘东华. 绒癌合并肺、肾上腺转移 1 例[J]. *实用妇产科杂志*, 1996, 12(01): 40.
- [3] Wei H, Zhang T, Liu B, *et al.* Choriocarcinoma of unknown origin with multiple organ metastasis and cerebral hemorrhage: A case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(6): 3749-3752.
- [4] Zong L, Yang J, Wang X, *et al.* Management and prognosis of patients with liver metastases from gestational trophoblastic neoplasia: A retrospective cohort study[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 557-563.
- [5] Cheng H, Yang J, Ren T, *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia with urinary system metastasis: A single center experience[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1208.
- [6] Yang J, Xiang Y, Wan X, *et al.* Analysis of the prognosis and related factors for patients with stage IV gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(3): 594-599.
- [7] 杨隽钧, 向阳, 万希润, 等. 妊娠滋养细胞肿瘤 IV 期患者的治疗

和预后分析[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(10): 693-696.

[8] 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.

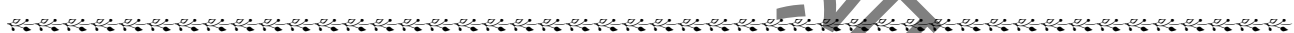
[9] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, *et al.* EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 280-286.

[10] Xiao C, Yang J, Zhao J, *et al.* Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: A 24-year experience in Peking union medical college hospital [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 318.

[11] 张晓波, 金征宇, 向阳, 等. 超选择动脉栓塞术在妊娠滋养细胞肿瘤治疗中的价值[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19(6): 451-453.

[12] Feng F, Hu H, Wu L, *et al.* Thoracotomy in refractory gestational trophoblastic neoplasia with lung metastasis after normalization of serum beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) with salvage chemotherapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 171-176.

[13] 程红燕, 杨隽钧, 赵峻, 等. PD-1 抑制剂治疗耐药复发妊娠滋养细胞肿瘤的初步探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(06): 390-394.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于研究生毕业论文投稿版权问题的声明

依照教育部门相关规定, 研究生在读期间所撰写的学位论文, 版权归属于所就读院校。据此, 本刊规定凡研究生发表的与其学位论文密切相关的学术文章, 均应在文章中明确写明版权单位, 如作者同时具有其他单位的, 可以一并列出。欢迎广大研究生将学位论文以论著、综述等形式投稿本刊, 原则上稿件第一作者与学位论文完成人一致, 稿件与学位论文重复率不能超过 20%。对于优秀研究生稿件, 本刊将开通绿色通道, 减免部分版面费, 优先发表。

本刊编辑部