

5-氟尿嘧啶联合甲氨蝶呤治疗恶性滋养细胞肿瘤的临床疗效

高秋霞

陕西省榆林市星元医院, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 探讨5-氟尿嘧啶(5-Fu)联合甲氨蝶呤治疗恶性滋养细胞肿瘤的临床疗效。**方法** 以入院病例号为编号, 根据随机数字表法, 将80名确诊为恶性滋养细胞肿瘤的患者随机分成两组, 每组40例。对照组给予5-Fu化疗; 观察组给予5-Fu联合甲氨蝶呤治疗。观察两组患者治疗后血人绒毛膜促性腺激素(HCG)变化、临床症状缓解情况、疗效及不良反应等指标变化情况, 探讨其临床治疗价值。**结果** 治疗后, 观察组临床有效率为97.5%, 明显高于对照组的85.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组血HCG最高滴定值 $< 10^3$ mIU/mL患者数为8例, 明显高于对照组的4例, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组血HCG最高滴定值 $> 10^5$ mIU/mL患者数为6例, 明显低于对照组的18例, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不同程度出现白细胞减少、恶心、呕吐、口腔溃疡等不良反应, 但组间差异无统计学意义。**结论** 5-Fu联合甲氨蝶呤治疗恶性滋养细胞肿瘤疗效确切且安全可靠, 值得临床推广应用。

关键词: 恶性滋养细胞肿瘤; 5-氟尿嘧啶; 甲氨蝶呤

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)03-0425-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.019

Clinical analysis on 5-fluorouracil combined with methotrexate in treatment of malignant trophoblastic tumor

GAO Qiu-xia

Obstetrics and Gynecology Department, Xingyuan Hospital of Yulin City, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of 5-fluorouracil (5-Fu) combined with methotrexate in the treatment of malignant trophoblastic tumor. **Methods** Taking admission number as number, according to the random number table, 80 patients diagnosed as malignant tumor were randomly divided into two groups, 40 cases in each group. Patients in control group were treated with 5-Fu chemotherapy; Patients in observation group were treated with 5-Fu combined with methotrexate. The changes of blood HCG, clinical symptoms, efficacy, and adverse reactions of two groups of patients after treatment were observed. **Results** After treatment, the clinical effective rate of observation group (97.5%) was significantly higher than that in the control group (85%) ($P < 0.05$). After treatment, the number of patients with the highest HCG value of blood less than 10^3 mIU/mL in observation group (8 cases) were significantly higher than the control group (4 cases) ($P < 0.05$); The number of patients with the highest HCG value of blood more than 10^5 mIU/mL in the observation group (6 cases) was significantly lower than that in the control group (18 cases) ($P < 0.05$). There were different degree of adverse reactions in patients with leukopenia, nausea, vomiting, oral ulcer, but no significant difference between the groups. **Conclusion** 5-Fu combined with methotrexate is effective and safe in the treatment of malignant tumor. It is worthy of clinical application.

Key words: malignant trophoblast tumor; 5-fluorouracil ; methotrexate.

滋养细胞肿瘤是指胚胎的滋养细胞发生恶变而形成的肿瘤。最早分为两种, 良性的称侵蚀性葡萄胎, 恶性的称绒毛膜上皮癌。以后发现介于这两种之间, 还有一种形态上像葡萄胎, 但具有一定的恶性, 可以侵袭肌层或转移至远处^[1], 临床多见侵蚀

性葡萄胎和绒毛膜上皮癌两种类型^[2]。随着医疗技术的进步, 大剂量短疗程化疗法对于这一病情凶险、恶性程度较高的妇科肿瘤取得了根治性的疗效^[3]。据国内外报道显示^[4-5], 早期的恶性滋养细胞肿瘤治愈率达95%, 绒毛膜上皮癌死亡率由89%降至11%,

收稿日期: 2015-09-25

作者简介: 高秋霞(1962—), 女, 陕西榆林人, 大专, 副主任医师, 研究方向为宫颈癌。E-mail: gaojinxia_8669@163.com

侵蚀性葡萄胎死亡率由 25% 降至 1% 以下^[6]。但对于耐药患者的治愈率仅为 30%~40%。临床不规范的诊治方案成为患者获得耐药性的主要原因，因此，提高耐药患者的治愈率成为目前亟待解决的问题。为使患者多方面受益，本文分析了陕西省榆林市星元医院 2006 年 3 月至 2015 年 3 月的恶性滋养细胞患者的临床资料，通过观察其疗效，为滋养细胞肿瘤的治疗提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

80 例确诊为恶性滋养细胞肿瘤的患者(于 2006 年 3 月至 2015 年 3 月入住榆林市星元医院的患者)为研究对象，以入院病历号为编号，根据随机数字表，将 80 名患者随机分成两组，每组 40 例。年龄 23~49 岁，平均(35±3.47)岁。停经时间 45 d~

3 个月。主要表现为停经后不规则阴道出血，均有子宫肌层团块(经 B 超确诊为 1~4.5 cm)，均有血人绒毛膜促性腺激素(HCG)升高。肿瘤分期参照 2000FIGO 恶性滋养细胞肿瘤分期标准进行^[7]：侵蚀性葡萄胎 54 例，继发于葡萄胎，I 期 36 例，II 期 8 例，III 期 8 例，IV 期 2 例；绒毛膜上皮癌 26 例，继发于葡萄胎 14 例，人流后 8 例，足月产后 4 例，I 期 4 例，II 期 8 例，III 期 11 例，IV 期 3 例。转移情况：10 例合并脑转移及肺转移，4 例合并肝转移，2 例合并肾上腺转移，2 例合并小肠转移。2 组患者年龄、主要症状、肿瘤分期、转移情况等一般资料经统计学处理，结果无显著性差异，具有可比性，见表 1。入选本研究，均符合伦理委员会基本要求，患者均可主动配合完成调查，并取得患者家属或患者本人的书面知情同意。

表 1 2 组患者的一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	平均年龄/岁	主要症状		分期				转移情况			
		子宫肌层团块	血人绒毛膜促性腺激素升高	I 期	II 期	III 期	IV 期	合并脑转移及肺转移	合并肝转移	合并肾上腺转移	合并小肠转移
对照	35.00±3.62	40	40	22	7	9	2	6	1	1	1
观察	34.00±3.51	40	40	18	9	10	3	4	3	1	1

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经病史、临床症状、血 HCG 以及相关影像学(X 线、B 超等)或术后病理学确诊为恶性滋养细胞肿瘤；②取得患者及家属的书面知情同意。

1.2.2 排除标准 ①对化疗药物过敏的患者；②既往精神性疾病史或认知障碍患者；③合并严重并发症，如心力衰竭、严重感染等；④不配合治疗和护理的患者。

1.3 治疗方法

对照组患者均给予 5-氟尿嘧啶(5-Fu, 上海旭东海普药业有限公司, 规格为 10 mL:0.25 g, 批号 FA1501) 26~28 mg/kg, 加入 5%葡萄糖溶液 500 mL, 静脉点滴, 持续 6~8 h, 1 次/d, 连续使用 8 d 为 1 个疗程。观察组在对照组基础上加用甲氨蝶呤(山西普德药业股份有限公司, 规格 5 mg, 批号 02150303) 20 mg, im, 1 次/d, 连续使用 5 d 为 1 个疗程。各个疗程间相隔 14 d, 连续治疗 3 个疗程。两组患者治疗前后每周均行血 HCG 测定及 B 超检

查。

1.4 疗效评定

临床症状缓解情况参照 WHO 关于实体瘤可测定统一标准^[8]。完全缓解(CR): 临床症状消失, 血 HCG 降至正常水平。部分缓解(PR): 临床症状较前好转, 但没有完全消失; 血 HCG 虽有下降但未降至正常水平。无效: 治疗后临床症状加重, 血 HCG 继续升高, 病情进一步加重甚至死亡。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{每组总人数}$$

1.5 统计学方法

本临床试验数据用统计分析软件 SPSS19.0 处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料用卡方检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 观察组有效率为 97.5%, 明显高于对照组的 85%, 两组比较差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

2.2 血 HCG 变化情况

两组患者治疗后血 HCG 最高滴定值 $<10^3$ mIU/mL 患者例数观察组(8例)明显高于对照组(4例), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 测定值 $>10^5$ mIU/mL 患者例数观察组(6例)明显低于对照组(18例), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	有效率/%
对照	26	8	6	85.0
观察	35	4	1	97.5*

2.3 不良反应

两组患者不同程度出现白细胞减少、恶心、呕吐、口腔溃疡等不良反应, 但组间差异无统计学意义, 见表4。

表3 两组患者治疗后血 HCG 最高滴定值的分布情况

Table 3 Distribution of highest value of blood HCG in two groups of patients after treatment

组别	血 HCG 最高滴定值分布			
	10^3 以下/例	$10^3\sim10^4$ /例	$10^4\sim10^5$ /例	10^5 以上/例
对照	4	5	13	18
观察	8*	14*	12	6*

表4 两组患者治疗后不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups of patients

组别	n/例	白细胞减少/例	贫血/例	血小板减少/例	恶心、呕吐/例	腹泻/例	口腔溃疡/例
对照	40	6	0	1	35	4	5
观察	40	7	0	1	37	3	7

3 讨论

滋养细胞肿瘤好发于育龄妇女, 妊娠年龄 <20 岁或 >40 岁的妇女发生滋养细胞肿瘤的危险性较高^[9]。其恶变率较高, 40岁以上妇女葡萄胎恶变率为36.5%, 50岁以上者恶变率高达56%^[10]。阴道不规则出血是恶性滋养细胞肿瘤的主要临床表现, 部分患者同时伴有停经、腹痛等症状。有转移灶的患者还伴有转移脏器的症状。快而广的血行转移是恶性滋养细胞肿瘤的特点, 早期确诊并且及时化疗是治疗成功的关键。HCG是滋养细胞肿瘤分泌的特异性且较为敏感的肿瘤标志物, 目前临床采用HCG检测结合超声检查作为诊断滋养细胞肿瘤的主要依据, 且血HCG已成为临床上评定恶性滋养细胞肿瘤治疗效果的主要标准。本研究采用HCG水平检测作为化疗效果的观察指标之一, 结果显示, 两组患者治疗后血HCG最高滴定值 $<10^3$ mIU/mL 患者例数观察组(8例)明显高于对照组(4例); 测定值 $>10^5$ mIU/mL 患者例数观察组(6例)明显低于对照组(18例), 表明采用5-Fu联合甲氨蝶呤降低HCG滴定值效果优于对照组, 其疗效明显优于单用5-Fu治疗方案。

恶性滋养细胞肿瘤早期药物治疗效果较好。病理研究发现, 由于滋养细胞生长在病灶周围, 而侵蚀性葡萄胎或绒毛膜癌病灶周围血供较好, 因而药

物容易将其杀灭。目前化疗是临床治疗恶性滋养细胞肿瘤的主要手段。近年来, 5-Fu加更生霉素治疗恶性滋养细胞肿瘤方面取得了良好的疗效, 但由于其疗程长, 骨髓抑制明显, 消化道反应较重, 有时会发生口腔溃疡、腹泻等, 甚至并发伪膜性肠炎, 后果相当严重。因此探索一种疗效好, 用药量少且副作用轻的化疗方案是目前亟待解决的问题。甲氨蝶呤是治疗恶性滋养细胞肿瘤疗效最好的药物之一, 且该药为广谱抗癌, 副作用较轻。有研究显示其与5-Fu联合使用可起到叠加作用, 增强化疗效果^[11]。本研究采用5-Fu化疗基础上加用甲氨蝶呤后, 临床有效率观察组(97.5%)明显高于对照组(85.0%), 表明观察组治疗的近期疗效明显优于对照组。

化疗不良反应是恶性肿瘤化疗过程中不可避免的问题, 部分患者由于不堪忍受化疗导致的毒副作用, 被迫停止甚至放弃化疗, 重者甚至导致死亡。因此, 治疗过程中密切观察患者化疗副作用, 避免联合化疗药物毒性叠加, 本研究中, 两组患者不同程度出现白细胞减少、恶心、呕吐、口腔溃疡等不良反应, 但组间差异无统计学意义。表明两种治疗方案在毒副作用方面差异不显著, 5-Fu联合甲氨蝶呤治疗恶性滋养细胞肿瘤安全可靠。

综上所述, 本研究立足于减轻晚期患者的疼痛,

改善患者的生存质量,采用 5-Fu 联合甲氨蝶呤化疗治疗恶性滋养细胞肿瘤,取得了良好的疗效,且两组患者不良反应组间差异无统计学意义,表明 5-Fu 联合甲氨蝶呤治疗恶性滋养细胞肿瘤疗效确切,安全可靠,值得临床推广应用。同时分析本研究存在的不足主要有符合纳入标准的病例样本偏少,以及未能做长时间随访,其远期疗效尚待进一步证明。因此本试验所取得的结果在临床推广应用的同时,尚需更多的临床研究验证。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [2] 万小云. 手术在妊娠滋养细胞肿瘤治疗中的价值 [J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(5): 265.
- [3] 李琴. 妊娠恶性滋养细胞肿瘤 98 例临床分析 [J]. 河北联合大学学报(医学版), 2012, 14(6): 848-849.
- [4] 杨秀玉, 向阳, 宋鸿钊, 等. 耐药及危重绒癌病例治疗的研究 [J]. 医学研究通讯, 2002, (1): 22-24.
- [5] 向阳, 杨秀玉, 宋鸿钊, 等. 恶性滋养细胞肿瘤脑转移的疗效分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36: 417-419.
- [6] 宋鸿钊, 吴葆楨, 唐敏一, 等. 滋养细胞肿瘤的诊断与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1981.
- [7] Kohorn E I, Goldstein D P, Hancock B W, *et al.* Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for trophoblastic neoplasia Report of the Working Committee of the International Society for the study of trophoblastic disease and the International Gynecologic Cancer Society [J]. *Int J gynecolcancer*, 2000, 10 (1): 84.
- [8] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [9] 朗景和, 沈铿, 向阳. 临床妇科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [10] Parazzini F, La vecchia L, Pampollona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole [J]. *Br J Obstet Gynecol*, 1986, 93: 583.
- [11] Newlands E S, Mulholland P J, Holden L, *et al.* Etoposide and cisplatin / etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(4): 854-859.