

高危型妊娠滋养细胞肿瘤的评估与治疗

于海林, 奚美丽, 李俊, 鹿欣

复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200011

[摘要] 背景与目的: 妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasm, GTN)是一组起源于胎盘滋养细胞的疾病, 因为化疗敏感, 绝大多数GTN患者的预后良好。然而, 对于高危型GTN由于化疗耐药以及肿瘤复发的存在, 其治愈率仅为70%~80%。该研究旨在分析复旦大学附属妇产科医院10年间高危型GTN的诊疗情况。方法: 收集2003年1月—2013年1月该院高危型GTN患者的临床资料, 从化疗、手术等方面分析其临床特点及其临床转归。结果: 10年间我院共收治高危型GTN患者51例, 其中5例患者因未完成治疗予以排除, 故仅对46例高危型GTN患者予以评估。46例高危型GTN患者, 单纯化疗27例, 化疗联合手术19例。44例高危型GTN患者接受以EMA-CO(依托泊苷+甲氨蝶呤+Act-D/长春新碱+环磷酰胺)化疗方案为基础的治疗, 其中36例患者获得完全缓解(completed response, CR), CR率为81.82%(36/44), 8例对EMA-CO耐药; 8例EMA-CO化疗方案耐药的患者中, 6例更换为EMA-EP(依托泊苷+甲氨蝶呤+Act-D/顺铂+依托泊苷)方案(其中2例接受手术治疗)后获得CR, 2例因耐药、疾病进展最终死亡。余2例高危型GTN患者采用其他化疗方案(1例5-FU+KSM, 另1例因误诊为持续性异位妊娠接受MTX方案化疗, 待手术病理证实为绒癌后由MTX更换为EMA-CO方案)获得CR, 故46例患者中, CR率为95.65%(44/46)。19例手术患者中, 1例因化疗耐药死亡, 余18例均经化疗联合手术治疗获得CR, 故手术联合化疗者CR率为94.70%(18/19)。结论: 规范的联合化疗对提高高危型GTN的完全缓解率至关重要, 手术治疗在高危型GTN治疗中的作用不可忽视。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤; 高危型妊娠滋养细胞肿瘤; 联合化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.07.007

中图分类号: R737.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)07-0529-06

Evaluation and management of high-risk gestational trophoblastic neoplasm YU Hailin, XI Meili, LI Jun, LU Xin (Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: LU Xin E-mail: xinludoc@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Gestational trophoblastic neoplasm (GTN) is a spectrum of disease arising from trophoblastic cells, and the majority of patients with GTN have favorable outcome because of the sensitivity to chemotherapy. While the cure rate for high-risk patients is still 70% to 80% as a result of drug resistance and disease recurrence. This study aimed to evaluate the clinical characteristics and outcome of patients with high-risk GTN. **Methods:** The clinical records of patients with high-risk GTN treated in Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University from Jan. 2003 to Jan. 2013 were analyzed and reviewed retrospectively from the aspect of different treatment. **Results:** Fifty-one patients with high-risk GTN were admitted to this hospital. Among 51 high-risk GTN patients, 46 patients were evaluated retrospectively and 5 patients were excluded for incomplete treatments. Of the 46 patients with high-risk GTN, 27 patients were treated by chemotherapy alone, 19 patients received chemotherapy and adjuvant surgical therapy. Forty-four patients received EMA-CO (VP-16+Act-D+MTX/VCR+CTX) as a first-line chemotherapy, 81.82% (36/44) had complete remission and 8 patients developed resistance to EMA-CO. EMA-EP (VP-16+Act-D+MTX/VP-16+cisplatin) was used as second-line chemotherapy for the 8 patients resistant to EMA-CO, 6 patients (2 underwent adjuvant surgical therapy) achieved remission and 2 patients died as a result of drug-resistance and disease progression. For the remaining 2 patients, one was treated by 5-FU+KSM and pulmonary resection, and the other was treated by MTX for misdiagnosis as ectopic pregnancy and then converted to EMA-CO for the pathological diagnosis of choriocarcinoma after surgery. Both of them achieved complete remission. Ultimately, 95.65% (44/46)

patients achieved complete remission. Among the 19 patients who underwent adjuvant surgical therapy, 94.70% (18/19) patients achieved complete remission after chemotherapy and adjuvant surgery, and the remaining one patient died of disease progression. **Conclusion:** Standard combination chemotherapy is crucial in the treatment of high-risk GTN. The role of adjuvant surgery in the management of high-risk GTN should not be underestimated.

[**Key words**] Gestational trophoblastic neoplasm; High-risk gestational trophoblastic neoplasm; Combination chemotherapy

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasm, GTN)包括侵蚀性葡萄胎、绒癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤, 是一组来源于胎盘滋养细胞的疾病。由于侵蚀性葡萄胎和绒癌对化疗极为敏感, GTN的治愈率可达80%~90%, 因而成为人类最早能够治愈的实体瘤之一。但对于高危型GTN(FIGO/WHO预后评分 ≥ 7 分或FIGO分期为IV期患者), 仍有约15%的患者治疗失败。本研究对2003年1月—2013年1月在我院治疗的46例高危型GTN患者, 做一回顾性分析。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析2003年1月—2013年1月复旦大学附属妇产科医院收治的高危型GTN患者51例, 其中, 5例患者未完成治疗予以排除, 故仅对46例高危型GTN患者予以评估。46例高危型GTN患者, 年龄在19~59岁, 平均年龄35.1岁, 其中 < 40 岁32例, ≥ 40 岁14例。按照FIGO 2000分期与预后评分标准: I期19例, II期3例, III期18例, IV期6例; 7~12分44例, ≥ 13 分2例(图1)。转移部位: 脑转移4例, 肝脏转移2例, 大网膜转移1例, 肺转移19例, 阴道转移1例, 阔韧带转移2例。其中葡萄胎后GTN 15例, 非葡萄胎后GTN 31例, 有确切病理诊断者19例, 其中绒癌10例, 侵蚀性葡萄胎9例。

1.2 治疗方法

46例患者, 有12例由外院转入, 转入我院前, 6例患者接受2~3个疗程的5-FU+KSM(氟尿嘧啶+更生霉素), 3例接受1~5个疗程的MTX(甲氨蝶呤), 1例患者接受1个疗程5-FU, 1例外院

误诊为消化道肿瘤行肝、胃部分切除术, 术后病理证实为绒癌肝转移而转入我院治疗; 另1例为绒癌外院接受8个疗程的5-FU+KSM化疗获得完全缓解(complete response, CR)5个月后复发转至我院治疗。46例高危型GTN患者在我院单纯接受化疗者27例, 另外19例接受联合化疗+手术治疗。

1.2.1 联合化疗

46例患者在我院诊断明确后均接受联合化疗方案, 1例患者因初诊“持续性异位妊娠可能”行3个疗程MTX化疗, 疗效欠佳, 行手术治疗, 术后病理证实为“大网膜绒癌”而更改化疗方案为EMA-CO联合化疗; 另1例患者接受11个疗程5-FU+KSM化疗联合右下肺叶切除术, 最终获得完全缓解; 余44例患者在我院初始化疗即为EMA-CO方案, EMA-CO方案耐药后更改化疗方案为EMA-EP方案或其他。

1.2.2 化疗联合手术治疗

46例患者中, 接受化疗联合手术治疗者共19例, 其中接受全子宫切除术9例, 单纯病灶切除术10例, 后者包括子宫病灶切除术6例、部分肺叶切除1例、肝胃部分切除1例、部分肝脏切除1例、大网膜病灶切除1例。

1.3 疗效评价

CR: 每周测1次血hCG连续3次正常, 症状体征消失, 原发灶和转移灶消失, 再巩固2~3个疗程, 随访3个月无复发; 部分缓解(partial response, PR): hCG呈对数下降, 但未降至正常, 临床症状好转, 可测量病灶缩小50%; 耐药: hCG连续3次呈平台期或hCG连续升高超过2周。复发: 获得CR 3个月后, 血hCG再次升高(除外妊娠)或发现新病灶。

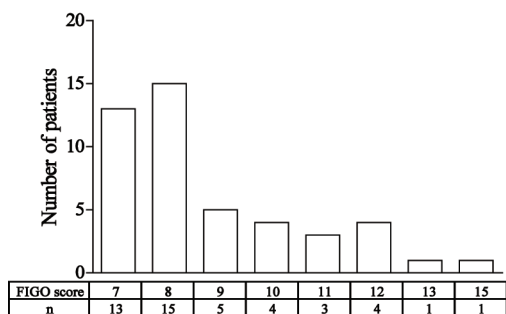


图1 46例高危型GTN患者FIGO评分分布

Fig. 1 The FIGO score of 46 high-risk GTN patients

2 结 果

2.1 化疗

2.1.1 EMA-CO方案化疗

44例患者在我院接受以EMA-CO化疗方案为基础的治疗,共接受317个疗程的EMA-CO化疗方案(3~14个疗程),平均7.20个疗程,其中36例患者获得CR,CR率为81.82%(36/44)。36例获得CR的患者中,葡萄胎后GTN 11例,非葡萄胎后GTN 25例,I期18例,II期2例,III期14例,IV期2例;共接受262个疗程EMA-CO化疗方案(3~14个),平均7.28个疗程。其中22例患者单纯通过EMA-CO方案化疗获得CR,故单纯EMA-CO方案化疗的CR率为61.11%(22/36);14例在EMA-CO方案化疗的基础上接受手术治疗(全子宫切除术8例,子宫病灶切除术5例,部分肝脏切除术1例)。

8例EMA-CO化疗方案耐药的患者中,4例为葡萄胎后GTN,4例为非葡萄胎后GTN,I期2例,II期1例,III期3例,IV期2例,接受4~10个EMA-CO化疗方案(共55个,平均6.88个疗程)后出现耐药(表1)。其中6例患者在出现EMA-CO化疗方案耐药后,行2~5个疗程的EMA-EP方案化疗(其中2例接受手术治疗,1例全子宫切除术,1例子宫病灶切除术),最终获得CR;另2例患者因耐药、疾病进展最终死亡。

2例死亡患者中,1例患者为绒癌脑转移(IV期,15分)接受EMA-CO方案7个疗程,因耐药

行5个疗程EMA-EP方案化疗,因脑转移行伽马刀治疗+同步鞘内MTX化疗6次后hCG连续4次正常,停药1个月后hCG再次升高,考虑耐药行VP-16+KSM+5-FU 5个疗程、VP-16+CTX+5-FU 2个疗程,但最终因绒癌脑转移化疗耐药死亡。另一死亡患者为绒癌肝、胃转移(IV期,9分),因消化道症状就诊于外院,拟诊“消化道肿瘤”行部分肝、胃切除术,术后病理证实为绒癌肝、胃转移故转至我院,行EMA-CO方案7个疗程、EMA-EP方案3个疗程化疗获得PR后患者至外院接受其他多种方案化疗8个疗程均无效而返至我院,再次接受EMA-CO方案4个疗程、EMA-EP方案2个疗程,但最终因耐药而死亡。

2.1.2 其他方案化疗

1例患者以“持续性异位妊娠可能”行3次MTX化疗,后行“大网膜异位病灶”切除术,术后病理证实为大网膜绒癌,诊断为绒癌(IV期,8分)故改行EMA-CO化疗方案2个疗程,获得CR。另1例患者为绒癌(III期,7分),接受7个疗程5-FU+KSM化疗,hCG接近正常后行右下肺叶切除术,术后hCG降至正常,再行3个疗程5-FU+KSM巩固化疗,获得CR。

2.2 手术治疗

46例患者中,接受手术治疗者共19例,其中葡萄胎后GTN 6例,非葡萄胎后GTN 13例,I期7例,II期1例,III期7例,IV期4例。其中接受全子宫切除术者9例,病灶切除术10例,后者包括子宫病灶切除术6例,部分肺叶切除术1例,肝、胃部分切除术1例,部分肝脏切除术1例及大网膜病灶切除术1例。术后病理证实侵蚀性葡萄胎9例,绒癌10例,其中2例绒癌(前次妊娠为非葡萄胎)患者术后病理未见残存肿瘤。9例接受全子宫切除术者均已生育,无生育要求,年龄为27~53岁,平均年龄46.6岁。19例患者除1例绒癌肝、胃转移(IV期,9分)的患者接受部分肝、胃切除术并行多种方案化疗最终化疗耐药、疾病进展而死亡外,其余18例均经化疗联合手术治疗获得CR,故手术联合化疗者CR率为94.70%(18/19)。

表 1 对 EMA-CO 方案耐药的8例高危型GTN患者的临床特征及治疗情况

Tab. 1 The clinical characteristics and treatments of 8 high-risk GTN patients resistant to EMA-CO

No.	FIGO staging	FIGO score	Surgery	Cycles of EMA-CO	Treatments after resistance to EMA-CO	Outcome
1	IV	9	Partial resection of liver and stomach	7	Overall 17 cycles of chemotherapy including 5 cycles of EMA-EP and 4 cycles of EMA-CO and 8 cycles of other chemotherapy	Death
2	III	7	Hysterectomy	5	4 cycles of EMA-EP	CR
3	III	12	None	9	5 cycles of EMA-EP	CR
4	II	8	None	4	5 cycles of EMA-EP	CR
5	IV	7	None	10	2 cycles of EMA-EP	CR
6	I	13	Uterine lesions resection	7	2 cycles of EMA-EP	CR
7	IV	15	None	7	Brain irradiation combined with overall 18 cycles of chemotherapy including 5 cycles of EMA-EP and 6 cycles of intrathecal methotrexate chemotherapy and 7 cycles of other chemotherapy	Death
8	III	12	None	6	5 cycles of EMA-EP	CR

2.3 随访

46例高危型GTN患者中, 有8例在获得CR \geq 1年后失访, 余38例除2例患者因耐药死亡外, 36例患者均无瘤生存, 最短随访时间15个月, 最长随访时间为11年。36例患者中, 有生育要求者11例, 6例已成功分娩, 1例正在妊娠中。

本研究中, 6例患者治疗结束时B超提示仍有占位性病变, HCG正常后, 均经过3~4个疗程巩固化疗, 病灶大小基本无改变。5例患者长期随访时间为4~5年, hCG均正常无复发, 其中2例患者化疗结束1年后成功生育; 另有1例患者随访1年无复发后失访。

3 讨 论

由于对化疗敏感, 妊娠滋养细胞肿瘤成为一种可治愈的实体肿瘤, 低危型GTN治愈率可高达100%, 然而仍有25%的高危型GTN患者对初始治疗耐药或初始治疗后复发^[1-2]。有文献报道, 高危型GTN存活率约为86%^[3]。

与GTN预后相关的不利因素包括: 距前次妊娠时间长, 治疗前高hCG水平, 肝、脑转移以及前次治疗失败^[4]。化疗耐药是GTN治疗失败的主要原因, 导致耐药发生的因素有很多, 包括化疗方案选择不合理、化疗疗程与剂量不足、巩固化疗不充分以及未及时处理化疗不良反应等。因此, 合理、规范的化疗对于预防GTN的复发与耐药至关重要。

当体内存在10⁵个滋养细胞时, 血清内才能测得1 mIU/mL的hCG, 因此, 充分的巩固化疗对预防GTN的复发与耐药是必要的。无论是高危型还是低危型GTN, 当hCG降至正常后, 推荐继续应用3个疗程(相当于6周)的巩固化疗^[5]。有学者通过回顾性研究发现, MTX/FA治疗低危型GTN, 进行2个疗程的巩固化疗者复发率远高于进行3个疗程的巩固化疗者(8.30% vs 4.00%, $P<0.05$)^[6]。对于高危型GTN, 目前国际上广泛应用的化疗方案仍是EMA-CO方案^[7-10], 当hCG降至正常后, 建议继续3个疗程的巩固化疗^[5, 11]。本研究中46例高危型GTN患者, 44例采用EMA-CO方案化疗为基础的治疗, CR率为81.82%(36/44), 获得CR的36例患者, 平均接受7.28个EMA-CO方案化疗, 巩固化疗平均为1.91(0~3)个疗程; 单纯EMA-CO方案化疗的CR率为61.11%(22/36)。对EMA-CO方案耐药或经EMA-CO方案治疗后复发的患者, 可选用EMA-EP方案或TP/TE方案(d1紫杉醇+顺铂/d15紫杉醇+VP-16), 有文献报道, 75%EMA-CO方案治疗失败的患者, 可通过EMA-EP方案获得CR, 而TP/TE方案与EMA-EP方案疗效相当, 但不良反应略低^[1, 12-14]。本研究中8例对EMA-CO方案耐药的8例患者, 6例通过EMA-EP方案获得CR(75%), 2例因EMA-EP方案等多种药物耐药, 最终疾病进展而死亡。对于高危型GTN, 其他的二线化疗方案还包括BEP(博来霉素+VP-16+顺铂), 有研究者用BEP方案治疗

了16例初始治疗为含MTX/KSM化疗方案(不含VP-16)且治疗失败的高危型GTN患者,其中10例(63%)通过BEP方案获得缓解^[2]。类似的结果也见于其他研究^[15]。Even等^[16]报道了用APE(KSM+顺铂+VP-16)方案治疗97例高危型GTN患者,59例患者为一线用药,36例为二线化疗,最终获得97%的长期生存率,故认为APE方案有望成为与EMA-CO方案相媲美的标准化疗方案。

既往认为,治疗需持续至CR(临床无症状,转移灶完全消失,hCG持续正常),现在国内、外普遍采用血清hCG测定作为评价疗效的标准,因为血清hCG正常后,症状基本会消失,至于残存的动静脉畸形及相应症状是肿瘤的后遗症而非肿瘤;另一方面,肺部或其他部位肿瘤在治疗后,难免残存纤维瘢痕^[17]。本研究中有6例患者治疗结束时,超声提示仍有子宫病灶部位占位性病变,且6例患者均接受2~3个疗程巩固化疗,病灶处占位性病变大小基本无变化,6例患者中除1例患者随访1年无复发后失访外,余5例患者长期随访(随访时间4~5年),均无复发。

关于hCG连续3次正常,且经过巩固治疗,治疗结束3个月以内发生的hCG再次升高(除外妊娠),诊断为耐药还是复发,目前尚有争议。多数文献将其归为耐药^[2],停止治疗3个月以上为复发。但近年有文献^[17-18]显示,因血清hCG正常而停止治疗的患者,停止治疗3个月以内与停止治疗3个月以上hCG再升高的患者近期与远期缓解率相似,均高于hCG水平从未正常的患者(耐药患者),故认为把因血清hCG水平正常而停止治疗随后又发生hCG再次升高(除外妊娠)的患者都诊断为复发,更为合适。Powles等^[19]比较了复发性GTN与难治性GTN,发现复发性GTN预后高于难治性GTN,60例复发性GTN 5年生存率为93%,而高危型GTN复发后5年生存率为84%,11例难治性GTN 5年生存率为43%,故即便高危型GTN复发后的5年生存率也远高于难治性GTN(84% vs 43%, $P < 0.05$)。但这2项研究患者绝对数较

少,故该问题仍需进一步探讨。本研究中,有2例患者在EMA-CO方案化疗结束1个月左右出现hCG再次持续性升高,我们将其归为EMA-CO方案化疗耐药组,1例患者行EMA-EP方案化疗5个疗程后获得CR,随访3年至今无复发;另1例患者证实为绒癌脑转移(IV期:15分)经EMA-EP方案5个疗程、伽玛刀治疗、MTX鞘内注射以及其他多种方案化疗,但最终因多药耐药、绒癌脑转移死亡(表2)。本研究中1例绒癌患者外院接受8个疗程的5-FU+KSM化疗获得CR 5个月后复发转至我院诊断为绒癌(Ⅲ期,12分),行EMA-CO方案5个疗程,期间接受全子宫切除术,最终获得CR,随访5年无复发。

虽然GTN具有化疗敏感性,手术治疗在GTN的治疗中亦具有重要作用。有研究^[20]显示,大约一半高危型GTN患者,需要结合手术治疗来获得缓解。尤其是病灶持续阳性、hCG下降缓慢者,由于病灶周围纤维化包裹,其中心区域仍残存肿瘤细胞,适时手术治疗可去除病灶,减少肿瘤负荷,提高化疗治愈率;而对因严重化疗反应不能耐受多疗程化疗者,适时手术可明显缩短化疗疗程,提高治愈率。关于手术时机的选择,多数文献^[21-23]认为,术前hCG应控制在较低水平,有生育要求者可行子宫病灶切除术+子宫重建修补术,无生育要求者可行子宫切除术,但前提是患者无宫外转移灶或转移灶已通过化疗得到良好控制;肺转移灶切除术适用于肺部孤立病灶且肺外病灶得到良好控制者。本研究中46例高危型GTN患者,其中19例接受手术治疗,后者中18例获得完全缓解,手术CR率为94.70%。

综上所述,与低危型GTN相比,高危型GTN患者预后相对较差,尤其是脑转移及肝转移患者,生存率较低。规范的联合化疗对提高高危型GTN的治愈率至关重要,EMA-CO方案仍是目前国际上治疗高危型GTN患者的主要推荐方案,而对EMA-CO方案耐药者可选择EMA-EP方案或TP/TE方案以及BEP方案。手术治疗在高危型GTN患者的治疗中亦具有不可忽视的作

用, 尤其是对病灶局限、hCG下降缓慢者。

[参 考 文 献]

- [1] ALAZZAM M, TIDY J, OSBORNE R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia [J] . *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: D8891.
- [2] LURAIN J R, NEJAD B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia [J] . *Gynecol Oncol*, 2005, 97(2): 618-623.
- [3] NGAN S, SECKL M J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update [J] . *Curr Opin Oncol*, 2007, 19(5): 486-491.
- [4] NEWLANDS E S. The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN) [J] . *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003, 17(6): 905-923.
- [5] MANGILI G, LORUSSO D, BROWN J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter Group [J] . *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9 Suppl 3): S109-S116.
- [6] LYBOL C, SWEEP F C, HARVEY R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J] . *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3): 576-579.
- [7] DENG L, ZHANG J, WU T, et al. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour [J] . *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: D5196.
- [8] LYBOL C, THOMAS C M, BLANKEN E A, et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia [J] . *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 860-867.
- [9] CYRIAC S, RAJENDRANATH R, SRIDEVI V, et al. Management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine chemotherapy [J] . *J Reprod Med*, 2011, 56(5-6): 219-223.
- [10] AGARWAL R, ALIFRANGIS C, EVERARD J, et al. Management and survival of patients with FIGO high-risk gestational trophoblastic neoplasia: the U. K. experience, 1995-2010 [J] . *J Reprod Med*, 2014, 59(1-2): 7-12.
- [11] CHAUHAN A, DAVE K, DESAI A, et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia at Gujarat Cancer and Research Institute: thirteen years of experience [J] . *J Reprod Med*, 2010, 55(7-8): 333-340.
- [12] SECKL M J, SEBIRE N J, FISHER R A, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2013, 24(Suppl 6): i39-i50.
- [13] 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.
- [14] MAO Y, WAN X, LV W, et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen [J] . *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 98(1): 44-47.
- [15] LURAIN J R, SCHINK J C. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia [J] . *J Reprod Med*, 2012, 57(5-6): 219-224.
- [16] 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.
- [17] 向阳. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤学 [M] (第3版), 北京: 人民卫生出版社, 2010: 170-171.
- [18] FENG F, XIANG Y, WAN X, et al. Prognosis of patients with relapsed and chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia transferred to the Peking Union Medical College Hospital [J] . *BJOG*, 2010, 117(1): 47-52.
- [19] POWLES T, SAVAGE P M, STEBBING J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia [J] . *Br J Cancer*, 2007, 96(5): 732-737.
- [20] NGU S F, CHAN K K. Management of Chemoresistant and Quiescent Gestational Trophoblastic Disease [J] . *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2014, 3: 84-90.
- [21] FLEMING EL, GARRETT L, GMWDON WB, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center [J] . *J Reprod Med*, 2008, 53: 493-498.
- [22] DOLL K M, SOPER J T. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia [J] . *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68(7): 533-542.
- [23] 赵峻, 向阳. 妊娠滋养细胞肿瘤保留生育功能的治疗 [J] . *中国癌症杂志*, 2012, 22(6): 401-406.

(收稿日期: 2015-03-10 修回日期: 2015-05-21)