

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240124.1451.004\(2024-01-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240124.1451.004(2024-01-24))

妊娠滋养细胞肿瘤患者血 hCG 转阴时间的相关因素分析*

罗 勤,孙欣慰,韩 健,郭建新[△]

(陆军特色医学中心妇产科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨与妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)患者人绒毛膜促性腺激素(hCG)转阴时间相关的预测因素,以明确化疗后 hCG 的下降速率(HDPCR)是否能预测患者 hCG 转阴时间。**方法** 回顾性分析 2010—2020 年该院收治的 121 例 GTN 患者的病例资料,均最后 1 次化疗后再随访 6 个月。对患者年龄、前次妊娠性质、距前次妊娠时间、治疗前血 hCG 水平、病理诊断、国际妇产科联合会(FIGO)预后评分、是否有转移病灶、子宫病灶最大径、一线化疗方案、HDPCR 及 hCG 转阴前是否行子宫切除术等可能影响血 hCG 转阴时间的临床因素进行 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析。**结果** 患者中位血 hCG 转阴时间为 85 d;中位血 hCG 转阴疗程数为 3 个疗程。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,距前次妊娠时间、治疗前血 hCG 水平、一线化疗方案、第 1 个疗程化疗后 hCG 的下降速率(HDPCR1)、第 2 个疗程化疗后 hCG 的下降速率(HDPCR2)及 hCG 转阴前是否行子宫切除术均与血 hCG 转阴时间有关($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示,治疗前血 hCG 高水平($HR=0.627,95\%CI:0.501\sim0.786$)是血 hCG 转阴时间较长的独立危险因素,HDPCR1($HR=1.843,95\%CI:1.342\sim2.531$)及 HDPCR2 越高($HR=1.380,95\%CI:1.012\sim1.882$)是血 hCG 转阴时间较长的保护因素($P<0.05$)。前次妊娠性质、距前次妊娠时间、FIGO 预后评分、子宫病灶最大径、一线化疗方案均与 HDPCR1 有关($P<0.05$)。**结论** 治疗前血 hCG 水平越高,血 hCG 转阴时间越长;HDPCR 越高,血 hCG 转阴时间越短。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤;人绒毛膜促性腺激素;hCG 转阴时间;预后因素;生存分析;Cox 比例风险回归模型

[中图法分类号] R737.33

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)03-0423-08

Analysis of predictors of the time to hCG remission in patients with gestational trophoblastic neoplasia*

LUO Qin,SUN Xinwei,HAN Jian,GUO Jianxin[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology,Army Specialty Medical Center,Chongqing 400042,China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive factors associated with the time to human chorionic gonadotropin (hCG) remission in patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN),in order to determine whether the hCG decrease post chemotherapy rate (HDPCR) can predict the time required for hCG remission in GTN patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 121 cases of GTN patients admitted to this hospital from 2010 to 2020. After each patient's final chemotherapy session,a six-month follow-up ensued. Patient age,nature of previous pregnancies,time passed since the previous pregnancy,pre-treatment hCG blood levels,pathological diagnosis,International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) score,presence of metastatic lesions,maximum diameter of uterine lesions,first-line chemotherapy regimen,HDPCR,and whether to perform hysterectomy before hCG remission,which could potentially impact the time to hCG remission,were subjected to Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis. **Results** Among the included patients,the median time to hCG remission was 85 days,the median chemotherapy course to hCG remission was 3. Kaplan-Meier survival analysis revealed that the time passed since the previous pregnancy,pre-treatment hCG blood levels,first-line chemotherapy regimen,hCG decrease post 1st chemotherapy rate (HDPCR1),hCG decrease post 2nd chemotherapy rate (HDPCR2) and whether to perform hysterectomy before hCG remission were all associated with the time to hCG remission ($P<0.05$). Cox regression analysis indicated that higher pre-treatment hCG blood levels ($HR=0.627,95\%CI:0.501\sim$

0.786) was an independent risk factor for longer time to hCG remission, faster HDPCR1 ($HR=1.843, 95\% CI: 1.342-2.531$) and HDPCR2 ($HR=1.380, 95\% CI: 1.012-1.882$) were protective factors for longer time to hCG remission ($P<0.05$). The nature of previous pregnancy, the time passed since the previous pregnancy, FIGO score, maximum diameter of uterine lesions, and the first-line chemotherapy regimen were all associated with the HDPCR1 ($P<0.05$). **Conclusion** The higher pre-treatment hCG blood levels is, the longer hCG remission time. The faster HDPCR is, the shorter hCG remission time.

[Key words] gestational trophoblastic neoplasia; human chorionic gonadotrophin; time to hCG remission; prognostic factors; survival analysis; Cox proportional hazards regression model

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)是一种起源于胎盘的罕见肿瘤,包括侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌,以及稀有的胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤^[1-2]。滋养细胞分泌的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)是 GTN 非常敏感的肿瘤标志物,亦是 GTN 诊断和治疗的关键指标^[3]。GTN 的主要治疗原则是以化学治疗(以下简称化疗)为主要方式,辅以手术治疗、放射治疗、靶向治疗或免疫治疗,具体的诊断和治疗方案依据国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)制定的指南^[2,4]。目前 GTN 的治愈率高达 90%^[1,5],但仍有 25%左右的 GTN 患者可能出现化疗耐药或治愈后复发,一旦出现化疗耐药或复发,治愈将变得更加困难^[6]。

长期化疗可能会引发一系列并发症和不良影响,包括但不限于焦虑、抑郁、性功能障碍及与生育相关的困扰,从而降低患者的生活质量^[7-8]。目前尚不清楚患者自身及疾病相关因素与 GTN 化疗预后的关系。本研究回顾性分析了 2010—2020 年本院收治的 GTN 患者的临床资料,旨在探讨影响血 hCG 转阴时间的相关因素,以明确化疗后 hCG 的下降速率(hCG decrease post chemotherapy rate, HDPCR)是否能预测 GTN 患者 hCG 转阴的化疗疗程数。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用电子病例系统回顾性地收集 2010 年 1 月至 2020 年 12 月于本院接受治疗的 126 例 GTN 患者的临床资料。所有患者均接受全面的医学评估,包括详细的病史采集、体格检查,血 hCG 水平测量,以及胸部 X 射线或胸部 CT 和盆腔超声影像。纳入标准:(1)满足 FIGO 制定的 GTN 诊断标准^[2];(2)初治患者病史资料完整。排除标准:(1)胎盘部位滋养细胞肿瘤、上皮样滋养细胞肿瘤及非 GTN 者;(2)未接受化疗或因各种原因导致化疗延误者;(3)在研究期间接受院外治疗而导致 hCG 水平不详者;(4)合并其他恶性肿瘤及重要脏器功能损害者。本研究已通过本院伦理委员会批准[批准号:医研伦审(2021)第 249 号],因本研究为回顾性研究,经伦理委员会批准免除患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 样本量估算与资料收集

样本量估算:因 GTN 患者发病率不高,故本研究采用十分之一法则(10 events per variable, 10EPV)估算样本量,以确保每个预测参数至少有 10 个事件被考虑纳入预测模型中。最终 121 例 GTN 患者纳入本研究。通过电子病历系统收集患者的临床资料,包括年龄、前次妊娠性质、距前次妊娠时间、治疗前 hCG 水平、病理诊断、FIGO 预后评分、是否有转移病灶、子宫病灶最大径、一线化疗方案、HDPCR 及 hCG 转阴前是否行子宫切除术。根据 FIGO 预后评分将患者分为低危(0~4 分)、中危(5~6 分)及高危(≥ 7 分)。HDPCR 包括第 1 个疗程化疗后 hCG 的下降速率(hCG decrease post 1st chemotherapy rate, HDPCR1)和第 2 个疗程化疗后 hCG 的下降速率(hCG decrease post 2nd chemotherapy rate, HDPCR2)。

1.2.2 定义

hCG 转阴时间被定义为 GTN 患者开始治疗到 hCG 水平降至正常(血 hCG <5 IU/L)的时间间隔,其所施予的化疗疗程数(不包括巩固治疗)则被定义为 hCG 转阴疗程数,本研究以 hCG 转阴疗程数反映 hCG 转阴时间。终点事件被定义为 GTN 患者血 hCG 转阴。

1.2.3 随访

所有患者末次化疗后再随访 6 个月。随访结局和终止随访时间:(1)GTN 患者血 hCG 水平降至正常者,终止时间为第 1 次正常血 hCG 水平出现的时间;(2)血 hCG 水平未降至正常但中途失访者,终止时间为末次随访时间;(3)因与研究无关的原因去世者,终止时间为患者死亡时间;(4)随访结束未出现 hCG 转阴者,终止时间为研究结束时间。

1.3 统计学处理

使用 SPSS26.0 软件进行统计分析。计数资料用频数或构成比表示,当各分组间实际频数均 >5 时,采用 χ^2 检验;当各分组间存在实际频数 <5 时,采用 Fisher 确切概率法。以 $M(Q_1, Q_3)$ 描述 hCG 转阴疗程数,单因素分析采用 Kaplan-Meier,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线;将 $P<0.2$ 的影响因素纳入多因素分析,采用向前逐步法构建 Cox 比例风险回归模型分析影响血清 hCG 转阴时间的因素。以 $\alpha=0.05$ 为检

验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特征

126 例 GTN 患者有 5 例失访,失访率为 3.97%,最终 121 例患者参与本研究。患者年龄 16~56 岁,中位年龄 36 岁。其一线化疗方案包括:5-氟尿嘧啶(5-Fluorouraci,5-FU)、氨甲蝶呤(Methotrexate,MTX)、放线菌素-D(Actinomycin D,Act-D)、5-FU+Act-D、EMA-CO 方案(依托泊苷+MTX+Act-D/环磷酰胺+长春新碱)、BEP 方案(顺铂+依托泊苷+博来霉素)。FIGO 预后评分为 1~18 分,其中低危 67 例、中危 18 例、高危 36 例,4 例患者 FIGO 预后评分>12 分。低危患者中 29.8%(20/67)发生转移,中危患者中 44.4%(8/18)发生转移,高危患者中 72.2%(26/36)发生转移,且 FIGO 预后评分>12 分的 4 例患者

均发生转移。除了 FIGO 预后评分为 18 分的患者为卵巢转移及 2 例高危患者为阴道转移外,其余均为肺转移。30 例患者在 hCG 转阴前行子宫切除术,其中 10 例在初始化疗前即行子宫切除术。9 例患者在第 1 个疗程化疗后即出现了血 hCG 转阴现象,故在计算 HDPCR2 时只有 112 例患者。总体中位血 hCG 转阴时间为 85 d,总体中位血 hCG 转阴疗程数为 3 个疗程。患者的基本临床特征见表 1。

2.2 血 hCG 转阴时间的影响因素分析

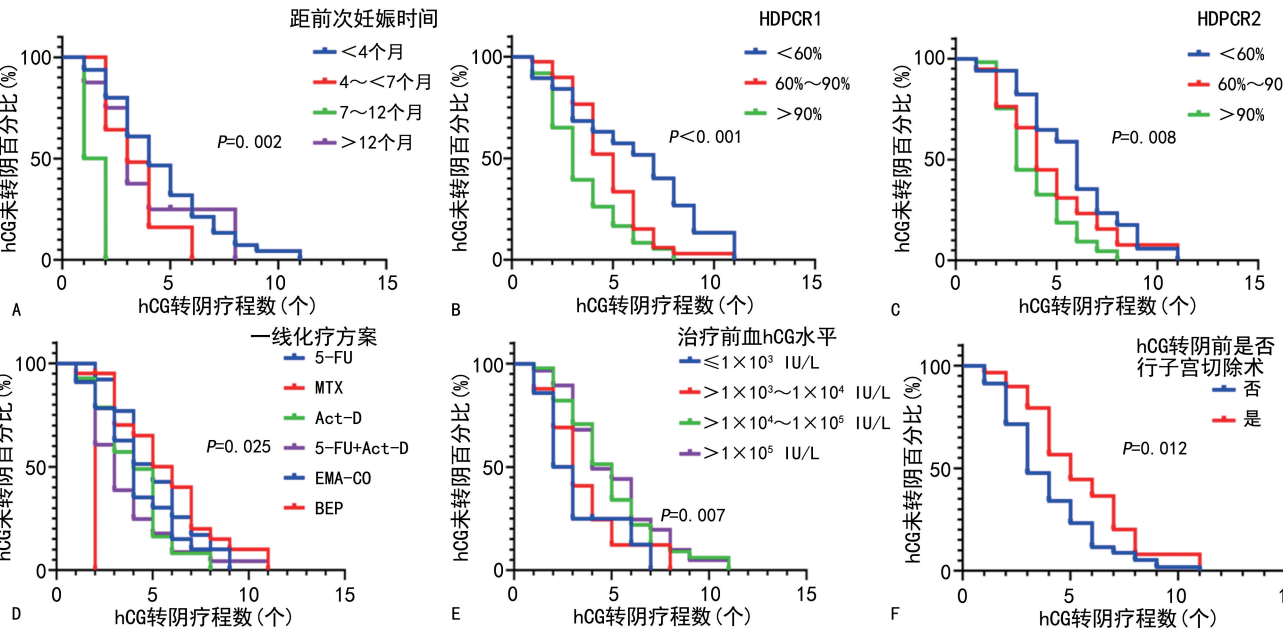
单因素分析结果显示,距前次妊娠时间($P=0.002$)、治疗前血 hCG 水平($P=0.007$)、一线化疗方案($P=0.025$)、HDPCR1($P<0.001$)、HDPCR2($P=0.008$)及 hCG 转阴前是否行子宫切除术($P=0.012$)与血 hCG 转阴时间有关,见表 1。生存分析曲线见图 1。

表 1 各临床因素与血 hCG 转阴时间的关系($n=121$)

项目	<i>n</i>	构成比(%)	hCG 转阴疗程数[$M(Q_1,Q_3)$,个]	χ^2	Log-rank <i>P</i>
年龄				1.049	0.306
<40 岁	67	55.4	4(2,6)		
≥40 岁	54	44.6	4(3,6)		
前次妊娠性质				2.717	0.257
葡萄胎	95	78.5	4(3,6)		
流产	19	15.7	3(2,5)		
足月产	7	5.8	3(2,8)		
距前次妊娠时间				14.725	0.002
<4 个月	97	80.2	4(3,6)		
4~<7 个月	14	11.6	3(2,4)		
7~12 个月	2	1.6	1(1,2)		
>12 个月	8	6.6	3(2,4)		
治疗前血 hCG 水平				12.066	0.007
≤1×10 ³ IU/L	14	11.6	2(2,3)		
>1×10 ³ ~1×10 ⁴ IU/L	33	27.3	3(2,4)		
>1×10 ⁴ ~1×10 ⁵ IU/L	45	37.2	5(3,6)		
>1×10 ⁵ IU/L	29	24.0	4(3,6)		
病理诊断				1.691	0.193
侵蚀性葡萄胎	103	85.1	4(3,6)		
绒毛膜癌	18	14.9	3(3,4)		
FIGO 预后评分				2.900	0.235
0~4 分	67	55.4	4(2,5)		
5~6 分	19	15.7	4(2,8)		
≥7 分	35	28.9	4(3,6)		
是否有转移病灶				0.316	0.574
否	67	55.4	4(4,6)		
是	54	44.6	3(3,6)		
子宫病灶最大径				1.464	0.481
0~<3 cm	55	45.4	4(2,6)		
3~<5 cm	36	29.8	4(3,5)		
≥5 cm	30	24.8	4(3,6)		

续表 1 各临床因素与血 hCG 转阴时间的关系(<i>n</i> = 121)					
项目	<i>n</i>	构成比(%)	hCG 转阴疗程数[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),个]	χ^2	Log-rank <i>P</i>
一线化疗方案				12.345	0.025
5-FU	34	28.1	4(3,6)		
MTX	21	17.4	5(3,7)		
Act-D	14	11.6	4(3,5)		
5-FU+Act-D	39	32.2	3(2,4)		
EMA-CO	12	9.9	6(4,7)		
BEP	1	0.8	2		
HDPCR1				18.568	<0.001
<60%	19	15.7	7(3,9)		
60%~90%	40	33.0	5(4,6)		
>90%	62	51.2	3(2,5)		
HDPCR2 ^a				9.700	0.008
<60%	17	15.2	6(4,7)		
60%~90%	38	33.9	4(3,6)		
>90%	57	50.9	3(3,5)		
hCG 转阴前是否行子宫切除术				6.326	0.012
否	91	75.2	3(2,5)		
是	30	24.8	5(4,7)		

^a:*n* = 112。



A:距前次妊娠时间;B:HDPCR1;C:HDPCR2;D:一线化疗方案;E:治疗前血 hCG 水平;F:hCG 转阴前是否行子宫切除术。

图 1 各临床因素与血 hCG 转阴时间的 Kaplan-Meier 生存分析曲线图

将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量通过 Cox 比例风险模型进行多因素分析,结果显示,治疗前血 hCG 水平($P < 0.001$)、HDPCR1($P < 0.001$)及 HDPCR2($P = 0.042$)与血 hCG 转阴时间相关,见表 2。因本研究将血 hCG 转阴定义为结局事件,故治疗前血 hCG 高水平为血 hCG 转阴时间较长的独立危险因素,而 HDPCR1 及 HDPCR2 较高为血 hCG 转阴时间较长的保护因素。

2.3 临床因素与 HDPCR1 的关系

前次妊娠性质($P = 0.024$)、距前次妊娠时间($P = 0.011$)、FIGO 预后评分($P < 0.001$)、子宫病灶最大径($P = 0.019$)、一线化疗方案($P = 0.002$)与 HDPCR1 有关,见表 3。

表 2 hCG 转阴时间临床影响因素的多因素分析

项目	HR	95%CI	<i>P</i>
治疗前血 hCG 水平(IU/L)	0.627	0.501~0.786	<0.001
HDPCR1	1.843	1.342~2.531	<0.001
HDPCR2	1.380	1.012~1.882	0.042

表 3 各临床因素与 HDPCR1 的关系(*n*)

临床因素	HDPCR1			χ^2	<i>P</i>
	<60%(<i>n</i> =19)	60%~90%(<i>n</i> =40)	>90%(<i>n</i> =62)		
年龄				1.651	0.451
<40 岁	12	19	36		
≥40 岁	7	21	26		
前次妊娠性质				7.556	0.024
葡萄胎	14	37	44		
非葡萄胎	5	3	18		
距前次妊娠时间				13.820	0.011
<4 个月	18	36	43		
4~<7 个月	0	4	10		
7~12 个月	1	0	1		
>12 个月	0	0	8		
治疗前血 hCG 水平				8.769	0.176
≤1×10 ³ IU/L	4	3	7		
>1×10 ³ ~1×10 ⁴ IU/L	5	10	18		
>1×10 ⁴ ~1×10 ⁵ IU/L	9	18	18		
>1×10 ⁵ IU/L	1	9	19		
病理诊断				2.859	0.234
侵蚀性葡萄胎	15	37	51		
绒毛膜癌	4	3	11		
FIGO 预后评分				20.188	<0.001
0~4 分	15	25	27		
5~6 分	4	8	7		
≥7 分	0	7	28		
是否有转移病灶				2.107	0.357
否	13	23	31		
是	6	17	31		
子宫病灶最大径				11.547	0.019
0~<3 cm	13	19	23		
3~<5 cm	6	12	18		
≥5 cm	0	9	21		
一线化疗方案				25.447	0.002
5-FU	9	11	14		
MTX	7	10	4		
Act-D	0	7	7		
5-FU+Act-D	3	9	27		
EMA-CO	0	3	9		
BEP	0	0	1		
hCG 转阴前是否行子宫切除术				5.200	0.077
否	13	26	52		
是	6	14	10		

3 讨 论

hCG 转阴时间与 GTN 患者的治疗过程相关,转阴时间越长,患者的心理负担可能越重,化疗所产生的毒副作用亦可能越严重^[9]。因此,本研究通过分析

各临床因素与 GTN 患者 hCG 转阴时间的关系,从而识别出影响 GTN 患者预后的独立危险因素,以指导临床治疗。

GTN 在高龄人群的发病率较高^[10]。有研究通过

删除年龄评分或改变年龄评分来修改 FIGO 预后评分系统,结果均没有明显提高一线治疗或整体治疗对患者治疗效果的预测能力^[11],故该研究认为年龄与 GTN 预后并无相关性。2018 年北京协和医院回顾性分析了 2002—2013 年在该院诊治的 1 420 例 GTN 患者的临床数据,结果发现年龄不是患者预后的独立影响因素^[12]。本研究亦未发现 GTN 患者年龄与血 hCG 转阴时间相关。但有学者通过对 7 761 例葡萄胎患者进行预后随访发现,其中 20 例患者发展为 GTN,通过单因素分析后得出葡萄胎妊娠在 hCG 监测期结束后发生 GTN 的危险因素是年龄 ≥ 45 岁,故该研究建议年龄 ≥ 45 岁的葡萄胎患者应将 hCG 监测期延长 30 个月^[13]。目前,年龄是否与 GTN 预后相关尚未可知,但延长高龄人群随访时间有助于 GTN 耐药或复发患者的早发现、早诊断及早治疗。

有学者对 993 例低危 GTN 患者进行回顾性分析发现,前次妊娠性质是低危 GTN 患者复发的独立危险因素,非葡萄胎妊娠后 GTN 的复发风险是葡萄胎妊娠后 GTN 复发的 8.66 倍($P=0.004$)^[14]。同时也有学者对 2002 年 1 月至 2015 年 12 月北京协和医院收治的 143 例 FIGO 预后评分 ≥ 12 分的 GTN 患者病历资料进行了回顾性分析,结果发现前次妊娠性质为非葡萄胎妊娠的患者预后较差^[15]。本研究结果显示,121 例 GTN 患者中 78.5% 前次妊娠为葡萄胎妊娠。虽然本研究结果未发现前次妊娠性质与血 hCG 转阴时间的关系,但前次妊娠是否为葡萄胎妊娠与患者 HDPCR1 有关。这可能是因为非葡萄胎妊娠的患者在妊娠终止后未进行足够的 hCG 水平监测,导致异常 hCG 变化的延迟检测。因此,作者建议不论妊娠的性质如何,在妊娠终止后均应定期监测 hCG 水平,从而对 GTN 患者做到早诊断、早治疗。

肿瘤大小通常被认为是肿瘤负荷的一种衡量指标^[16]。然而,在本研究中不论如何修改子宫病灶最大径大小的分组方法,均未发现其与血 hCG 转阴时间明显相关。有研究报道,最大肿瘤直径并不是影响 GTN 患者预后的独立危险因素^[12]。肿瘤并不总是完全由肿瘤细胞组成,还可能包括纤维组织或正常结构。有研究认为,肿瘤大小不一定总是与肿瘤负荷有关,而肿瘤细胞比例可能与肿瘤负荷更为相关^[16]。故在后续研究中可尝试分析肿瘤细胞比例与 hCG 转阴时间的相关性。

本研究结果显示 hCG 转阴前是否行子宫切除术与血 hCG 转阴时间有关($P<0.001$),hCG 转阴前行子宫切除术的患者其中位转阴疗程数为 5 个疗程,而 hCG 转阴前未行子宫切除术的患者的中位转阴疗程数为 3 个疗程,故作者认为这种影响不是手术本身造成的。需要行子宫切除术的患者大多数临床诊断为

绒癌且术前化疗效果不佳,这恰好是导致 GTN 患者需要更长 hCG 转阴时间的主要原因。

有研究将 FIGO 预后评分分为低风险(0~4 分)、中风险(5~6 分)、高风险(7~12 分)和超高风险(≥ 13 分)4 个组,回顾性分析 FIGO 预后评分对 GTN 预后的影响,结果发现:中风险组出现化疗耐药的风险较高,超高风险组出现复发的风险较高^[17]。有学者对 431 例中风险(FIGO 预后评分 5~6 分)GTN 患者进行回顾性分析发现,约 60% 的患者通过单药化疗可以获得缓解;而几乎所有患者则需通过随后的多药化疗才能获得完全缓解^[18]。本研究中 FIGO 预后评分与血 hCG 转阴时间无明显相关性,这可能是因为 FIGO 预后评分与 hCG 转阴时间的相关性不在于 FIGO 预后评分高低及 hCG 转阴时间长短,而在于不同 FIGO 预后评分影响治疗方案的选择,从而导致 hCG 转阴时间的差异。故作者认为,GTN 治疗方案的选择尤为重要,中风险(FIGO 预后评分 5~6 分)患者可酌情考虑使用多药化疗。

本研究多因素分析结果显示,治疗前血 hCG 高水平是血 hCG 转阴时间较长的独立危险因素,这与大多数研究结果一致^[19-20]。治疗前 hCG 水平较高可能需要额外的化疗疗程,甚至可能需要联合化疗方案^[20-23]。研究发现,约 100 000 个滋养细胞可产生约 1 U hCG,而 hCG 水平越高,GTN 负荷越大,化疗产生耐药的风险也越大^[24]。治疗前 hCG 水平 $>10\ 000$ IU/L($OR=5.0,95\%CI:2.5\sim 10.4$)和 hCG 水平 $>100\ 000$ IU/L($OR=14.3,95\%CI:4.7\sim 44.1$)可独立预测单药耐药^[25]。故治疗前 hCG 水平与 GTN 预后明显相关,hCG 水平越高,预后越差,可将治疗前 hCG 水平设定多个分组界限,分析其对 GTN 预后的影响,为临床治疗提供可靠证据。

本研究发现 HDPCR1 和 HDPCR2 较高是血 hCG 转阴时间较长的保护因素,HDPCR 越高,血 hCG 转阴时间可能越短。有研究通过 hCG 动力学的数学建模发现,化疗后残余的 hCG 水平可能是单药化疗耐药的早期预测因子^[21-22]。另有研究发现,原发性高危 GTN 中的 EMA-CO 耐药性可通过 hCG 回归曲线结合化疗第 5 个疗程时 hCG 的截断值(118.6 mIU/mL)来预测^[26]。故作者认为,治疗过程中血 hCG 水平的变化情况可以用来预测 GTN 患者的疾病进展情况,在治疗过程中密切监测血 hCG 水平,并根据血 hCG 水平的变化及时调整化疗方案,有助于获得更好的治疗效果。

根据 FIGO 预后评分系统,年龄、前次妊娠性质、距前次妊娠时间、子宫病灶最大径和转移部位都被视为 GTN 患者预后的影响因素^[1]。然而,在本研究中,年龄、子宫病灶最大径和转移状态(是否有转移病灶)

等变量并未显示出与血 hCG 转阴时间有关。在分析过程中,尝试通过不同方式进行年龄和子宫病灶最大径大小分组,但仍未观察到其与 hCG 转阴时间有关。但在分析各临床因素与 HDPCR1 的关系时发现,前次妊娠性质、距前次妊娠时间、FIGO 预后评分、子宫病灶最大径、一线化疗方案均与 HDPCR1 存在相关性。作者分析可能是因为本研究样本量偏小,导致部分变量未显示出相关性,可考虑在后续研究中进一步扩大样本量,以明确这部分变量与 GTN 患者血 hCG 转阴时间的关系。

综上所述,前次妊娠性质、距前次妊娠时间、FIGO 预后评分、子宫病灶最大径、一线化疗方案均与 HDPCR1 存在相关性。治疗前血 hCG 高水平是血 hCG 转阴时间较长的独立危险因素,而 HDPCR1 及 HDPCR2 越高是血 hCG 转阴时间较长的保护因素。严密监测血 HCG 的变化情况,结合 FIGO 预后评分,坚持个体化治疗是治疗 GTN 的关键。但由于本研究为回顾性分析,无健康者和良性疾病对照,且纳入病例来自单一中心,样本量较小,可能导致结果偏倚。后续将进行大规模的、多中心的前瞻性临床研究来验证结果的可靠性。

参考文献

[1] NGAN H Y S, SECKL M J, BERKOWITZ R S, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl. 2): 79-85.

[2] SOPER J T. Gestational trophoblastic disease: current evaluation and management[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(2): 355-370.

[3] AZNAB M, NANKALI A, DAEICHIN S. Determination of clinical process and response rate to treatment in patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with low and high risk and evaluation of their first pregnancy outcome[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2018, 12(4): 291-297.

[4] EIRIKSSON L, DEAN E, SEBASTIANELLI A, et al. Guideline No. 408: management of gestational trophoblastic diseases[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2021, 43(1): 91-105. e1.

[5] BRAGA A, MORA P, DE MELO A C, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide [J]. *World J Clin Oncol*, 2019, 10(2): 28-37.

[6] ALAZZAM M, TIDY J, OSBORNE R, et al.

Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(1): Cd008891.

[7] IRESO N J, JONES G, WINTER M C, et al. Systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcome measures in gestational trophoblastic disease: a parallel synthesis approach[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): e56-64.

[8] ZAMANI M, MOHSENPOUR F, TORKZABAN F, et al. The effects of chemotherapy on the levels of serum anti-Müllerian hormone in patients with gestational trophoblastic neoplasia[J]. *J Reprod Infertil*, 2023, 24(1): 43-48.

[9] ZRAIK I M, HEß-BUSCH Y. Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae[J]. *Urologe A*, 2021, 60(7): 862-871.

[10] DIVER E, RICHARDSON M, LIAO C I, et al. Age and racial differences in the presentation of gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(2): 194-202.

[11] PALMER J E, HANCOCK B W, TIDY J A. Influence of age as a factor in the outcome of gestational trophoblastic neoplasia [J]. *J Reprod Med*, 2008, 53(8): 565-574.

[12] JIANG F, WAN X R, XU T, et al. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: a ten-year review of 1 420 patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(3): 539-544.

[13] DESCARGUES P, HAJRI T, MASSARDIER J, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after human chorionic gonadotropin normalization in a retrospective cohort of 7 761 patients in France [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(4): 401. e1-401. e9.

[14] COUDER F, MASSARDIER J, YOU B, et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(1): 80. e1-7.

[15] 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.

[16] JEON H W, KIM Y D, SIM S B, et al. Predic-

ting prognosis using a pathological tumor cell proportion in stage I lung adenocarcinoma [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(10):1525-1532.

[17] SINGHAL S, KUMAR L, KUMAR S, et al. Predictors of chemotherapy resistance & relapse in gestational trophoblastic neoplasia[J]. Indian J Med Res, 2020, 152(6):595-606.

[18] BRAGA A, PAIVA G, GHORANI E, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8):1188-1198.

[19] JAREEMIT N, THERASAKVICHYA S, FREITAS F, et al. EMACO for treatment of gestational trophoblastic neoplasia: a multinational multicenter study[J]. Gynecol Oncol, 2023, 170:114-122.

[20] BANACH P, ZABOROWSKI M P, IZYCKA N, et al. The value of an initial drop in human Chorionic gonadotropin levels in predicting a response to methotrexate in women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. Ginekol Pol, 2019, 90(3):141-147.

[21] YOU B, HARVEY R, HENIN E, et al. Early prediction of treatment resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia using population kinetic modelling of hCG measurements [J]. Br J Cancer, 2013, 108(9):1810-1816.

[22] YOU B, DENG W, HÉNIN E, et al. Validation of the predictive value of modeled human chorionic gonadotrophin residual production in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients treated in NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group-174 phase III trial[J]. Int J Gynecol

Cancer, 2016, 26(1):208-215.

[23] LYBOL C, WESTERDIJK K, SWEEP F, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2012, 23(11):2903-2906.

[24] BALACHANDRAN K, SALAWU A, GHORANI E, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): a national analysis on over 4 000 patients [J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(1):8-12.

[25] EYSBOUTS Y K, OTTEVANGER P B, MASUGER L, et al. Can the FIGO 2 000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia be simplified? A new retrospective analysis from a nationwide dataset [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1856-1861.

[26] RATTANABURI A, BOONYAPIPAT S, SUPASINTH Y. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression curve for predicting response to EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide and Vincristine) regimen in gestational trophoblastic neoplasia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12):5037-5041.

(收稿日期:2023-08-26 修回日期:2023-11-17)
(编辑:冯 甜)

(上接第 422 页)

[18] ANJO C, MASCARO J J, ESPINOSA G, et al. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting [J]. Scand J Rheumatol, 2019, 48(6):469-473.

[19] COLLINS C E, DALL’ERA M, KAN H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA[J]. Lupus Sci Med,

2016, 3(1):e118.

[20] OON S, HUQ M, GODFREY T, et al. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled Phase 3 trials for systemic lupus erythematosus [J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 48(2):221-239.

(收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-11-10)
(编辑:姚 雪)