

# 卵巢癌的治疗进展

黄浩 综述 李光仪 审校

广东省佛山市第一人民医院妇产科(佛山 528000)

【摘要】 全面准确分期的剖腹手术,是完成治疗、准确分期及决定辅助治疗的基础。对早期卵巢癌行腹膜后淋巴结切除的合理性及其意义尚有争议。晚期卵巢癌能达到理想的细胞减灭术标准(残余肿瘤<2cm)者生存率较高,反之则不能改善生存率。卵巢癌以手术治疗为主,辅助化疗具有重要意义。二次手术有一定的临床意义。二次探查术并不能延长患者的生存期及减少复发率,因此不主张常规施行。6个疗程未能取得客观疗效者再增加疗程也不能产生疗效,故不主张长时间维持化疗。超大剂量化疗并未能明显改善预后。腹腔镜技术在卵巢恶性肿瘤的诊断和随访中有其独特的优越性,而手术治疗的应用尚有待进一步深入探讨。

【关键词】 卵巢癌 腹膜后淋巴结切除术 细胞减灭术 二次减瘤术 二次探查术 腹腔镜  
中图分类号:R737.31 文献标识:A 文章编号:1009-6604(2002)06-0430-03

卵巢癌占妇科恶性肿瘤44.6%,死亡率居妇科恶性肿瘤之首,70%的卵巢癌患者在就诊时已为晚期。虽经多年努力有许多新的治疗手段及方案,使疗效不断提高,但结果表明卵巢癌患者的5年生存率仍徘徊在30%左右。本文旨在综述卵巢癌近代治疗上的一些进展与争议。

## 全面准确分期剖腹手术的意义

一、正确评估患者的预后  
1986年国际妇产科联盟(FIGO)卵巢癌分期是全世界统一的判断病期早晚和评估预后的指标。分期不同,治疗效果和预后有极大的差别。FIGO I期卵巢癌患者5年存活率为67.7%~82.3%,而Ⅲ、Ⅳ期患者5年存活率仅为8.0%~22.7%。要获得准确的FIGO分期,势必要进行全面准确的剖腹分期手术(包括对盆腔、腹主动脉旁淋巴清除)。美国妇科肿瘤协作组(GOG)对100例第一次手术诊断为I期和II期的早期卵巢癌患者再行第二次分期探查术,发现有31%的病例需要提高期别。国内沈铿等<sup>[1]</sup>对37例I期卵巢癌进行全面分期探查术,结果有13.5%要提高期别。因而提出对早期卵巢癌也应常规进行手术及病理全面细致的探查。王文福等<sup>[2]</sup>对20例I期卵巢癌常规行盆腔、腹主动脉旁淋巴清除术,发现有20%的患者要提高期别。故而提倡对所有临床I期卵巢上皮性癌患者行腹膜后淋巴清除术。此外,要探索卵巢癌患者的有效治疗效果与方案,其治疗对象也必须是同一FIGO期别,这样的治疗效果才具有可比性。由此可见,卵巢癌FIGO手术病理的全面分期,对于正确评估病情的预后很重要。

二、指导术后治疗及提高存活率  
卵巢癌的治疗取决于正确的手术分期,不同的病期,其治疗的方案及效果也各不相同。准确分期可避免将晚期病人纳入早期病例中,从而避免出现早期病例存活率低的情况。同时也可避免将早期病人当作晚期病例,出现治疗过度之疑虑。因此,手术全面分期对处理方案的选择,可起到一定指导作用。  
曾有学者报道,经系统清除淋巴结后仍有30%的癌灶残留;淋巴结有转移者经清除术后,二次探查术时仍有30%为阳性,清除淋巴结并不提高淋巴结转移患者的生存率。另外,对10%~20%可能有淋巴结转移的患者,而对80%~90%无转移的淋巴结施行常规淋巴结清除术,是否治疗过度也是值得考虑的。也有学者认为肿瘤是一种涉及复杂的宿主—肿瘤间相互作用的系统性疾病,局部治疗上

的差异并不会影响患者的生存率,淋巴结转移只能作为判断预后不良的最佳指标,切除淋巴结并不能改善患者的预后,而且会破坏免疫系统的完整性。此外长期观察发现卵巢癌复发大多发生在腹腔内而极少出现在腹膜后,在所有腹腔内病灶彻底切除而仅残留腹膜后淋巴结病灶者,复发生产的机制及腹膜后淋巴结切除的意义仍需进一步深入研究。因此,对于腹腔内病灶局限在卵巢的I期卵巢癌,是否一定要进行手术病理全面分期,还存有不同意见。

## 卵巢癌减瘤术(Optimal Cytoreductive Surgery)的意义

卵巢癌的首选治疗方法是手术,这已成为妇科肿瘤学家们的共识,但期别不同,手术方式、范围和目的也有很大区别。所谓减瘤术(细胞减灭术)是指将晚期卵巢癌原发灶及转移灶等所有肉眼可见的病灶彻底切除,使最大残存灶的直径<2cm,该术式的意义在于:最大程度地减小肿瘤负荷,剩余肿瘤组织中有较高比例的静止细胞( $G_0$ )进入细胞增殖周期,而这些分裂活跃的细胞对化疗敏感,易产生疗效,大块的肿瘤血供差,对化疗耐药,切除后血供改善,可提高化疗的敏感性;切除大块肿瘤组织,肿瘤细胞呈对数性减少,剩余少量肿瘤细胞容易根除,增强患者免疫力等。同时通过手术可明确诊断、分期,清楚病变范围,有利于术后制定合理综合治疗方案。  
Hoskins 1986年12月~1990年4月观察458例Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌,其中294例术后有大小不等的残余癌灶。将残余瘤的大小不等分为<2cm,2cm~3.9cm,4cm~5.9cm,6cm~9.9cm,≥10cm五组,比较其术后生存率。结果发现<2cm残存瘤的患者生存率及生存期皆明显长于>2cm者。而残瘤在2cm以上者,各组间生存率无明显差异。提示晚期卵巢癌能达到理想的细胞减灭术标准(残余肿瘤<2cm)者生存率较高,反之则不能改善生存率。Curtin等<sup>[3]</sup>报道97例Ⅳ期患者行减灭术可改善患者的预后。  
满意或成功的肿瘤细胞减灭术至今还无完全统一的意见。Hoskins认为影响预后生存的因素主要是术后残存瘤的大小应<2cm。到目前为止,仍没有文献报道究竟是初次手术时残存肿瘤的整个体积,还是残存肿瘤的最大直径,两者谁更重要。例如在盆、腹腔腹膜面弥漫性种植时,虽然经过细胞减灭术后,残存瘤的最大直径小于2cm,但盆、腹腔腹膜面广泛的粟粒状的微小灶的体积之和对预后的影响,则是不得不考虑的。  
细胞减灭术在晚期卵巢癌综合治疗中处于重要地位,是其它治疗的基础,提高手术技巧、改进手术方法可改善患者的生存质量,但

患者的预后最终取决于肿瘤本身所固有的生物学特性,尤其是肿瘤组织对化疗药物的敏感性。多年的研究结果证明卵巢癌患者的5年生存率仍在30%左右,难以进一步提高。其主要原因是手术只是切除肉眼可见的病灶而不能根除隐性的转移灶,因此高效而敏感的化疗药物是消灭残存隐性病灶的重要手段,辅助化疗具有重要意义。

二次手术的临床意义

二次手术包括中间性肿瘤细胞减灭术及二次细胞减灭术。中间性肿瘤细胞减灭术(Interval Cytoreductive Surgery 或 Intervention Debulking Surgery)亦称间隔肿瘤细胞减灭术,是指某些晚期卵巢癌术前估计难以切净或基本切净,或不可能立即手术者,先行一个阶段的化疗(不满6次,亦称先期化疗),再行细胞减灭术。二次细胞减灭术(Secondary Cytoreductive Surgery)包括下面内容的手术:①由于病情发展再次手术;②在二探时发现病灶再予切除;③复发的再手术;④分次治疗手术(Interval Procedure),即初次手术时肿瘤广泛浸润未能切除,术后给一定疗程化疗或放疗,肿瘤松动或缩小使之有可能再次切除。二次手术的许多研究效果不一,文献报道差异亦较大。有学者指出肿瘤的生物学行为,如分期、病理分级等均与治疗效果有关,而不仅是手术对肿瘤减灭的程度。

综合文献<sup>[4,5]</sup>二次手术对晚期卵巢癌患者的利弊影响,可归纳如下几个方面:①术前先期化疗有效者对患者有利,无效者不能改善生存期;②能完全切除病灶或将病灶减灭至微小残存者对患者有利;③复发者间隔时间越长(≥1年),手术后延长患者生存期的可能性越大,反之则效果甚微;④年轻及身体状况好的患者手术效果好;⑤手术达不到理想的标准对患者弊大于利,残余肿瘤较大(≥2cm)者不能延长患者生存期;⑥重要器官转移者如肝实质、肾、肺大块转移灶、主动脉旁、下腔静脉及肾静脉周围大片固定病灶、膈下大片病灶、小肠系膜根部固定病灶及大面积弥漫性或粟粒样盆腹腔病灶者,术后不能延长患者的生存期。故建议后二种情况者应果断放弃二次减瘤术。

二次探查术的临床价值

二次探查术是指经过满意的成功的肿瘤细胞减灭术1年内,又施行了至少6个疗程的化疗,临床上均无肿瘤复发迹象,而施行的再次剖腹探查术,其目的在于了解腹腔癌灶有无复发,作为日后治疗的依据。1960年以来,二次探查术一直被用作处理卵巢癌的一个重要部分。但二次探查术能否改善患者的生存率及生存期颇有争议。Friedmarf<sup>[6]</sup>认为二次探查术能有利于延长生存率。国内高永良<sup>[7]</sup>认为二次探查术不宜常规施行。连利娟<sup>[8]</sup>提出尽管二次探查术未能提高患者的生存率,但所获取的资料使我们探索和发展了一些非创伤性的评估病情的方法。故应根据患者的具体情况而定。

化疗及其途径与疗程

上皮性卵巢癌的化疗以PAC(顺铂、阿霉素、环磷酰胺)PC(顺铂、环磷酰胺)方案作为一线方案,已被多数学者接受。至于PAC与PC的效果,多数认为差别不大,但由于前者的毒副作用较大,所以多以PC方案取代PAC方案。

紫杉醇(Taxol)的出现使得卵巢癌的治疗又进入了一个新的阶段。由于其独特的治疗作用,特别是对于DDP耐药者仍部分有效,因此Taxol已被用作治疗卵巢癌的重要药物之一。McGuire<sup>[9]</sup>报道Taxol与DDP的联合优于PC联合。目前,GOG已将Taxol与DDP联合作为卵巢癌的一线化疗方案之一。

虽然晚期卵巢癌患者经过手术及化疗后,其有效率较高,但不少病人的缓解期并不长。因此,多数患者要进行二线化疗。至于二线药物的选用,主要根据患者是否对DDP敏感及复发时间长短而定。目前多用于卵巢癌的二线药物有:①紫杉醇(paclitaxel);②泰索帝

(taxotere/docetaxel);③拓扑特肯(topotecan,TPT);④六甲密胺(hexamethylmelamine/altretamine,HMM);⑤异环磷酰胺(ifosfamide,IFO);⑥鬼臼乙叉甙(etoposide,VP16)。

卵巢上皮癌的化疗可分为全身性(静脉或口服化疗)、区域性(腹腔、动脉或淋巴化疗)及双途径(腹腔与静脉、动脉与静脉等)三种。何种给药方式最佳尚无定论。Alberts<sup>[10]</sup>认为腹腔化疗优于静脉化疗。但多项研究表明腹腔化疗药物对肿瘤的直接作用仅限于浅表的组织,约1mm~2mm厚度。并且腹腔化疗对腹膜后的转移淋巴结作用甚微。故多数学者认为应考虑“个体化”。

卵巢上皮癌化疗的疗程数,目前大多数学者认为6次~8次即可。Bertelsen将202例晚期卵巢癌患者随机分为2组,各接受6疗程及12疗程的PAC方案。结果2组3年生存率分别为29%及35%,无显著差异,显示增多疗程数并不能提高生存率。因此,一般认为化疗通常在6个疗程未能取得客观疗效,再增加也无济于事。

超大剂量化疗

众所周知,化疗剂量与对肿瘤的杀伤力呈正相关,化疗剂量越大则杀灭肿瘤力越强,同时化疗的毒副作用也越大。在动物实验上已证实上述观点,但其临床实际疗效如何尚难定论。综合各国学者的研究<sup>[11,12]</sup>,均认为无论提高剂量强度或增加累积总剂量皆未能明显提高疗效,反而将明显增加化疗的毒副作用,故不可取。

近年来,细胞因子(CSF)、自体骨髓移植(ABMT)及外周血干细胞移植(PBSCT)技术的应用,可将药物剂量提高5倍~10倍而患者亦能耐受。这使大剂量化疗能够用于在实体瘤患者。但不少学者认为超大剂量化疗对铂类敏感的患者有一定意义,而对耐药者不利。该项技术还处于研究和初始阶段,不可轻率效仿。

腹腔镜技术在卵巢癌诊治中的应用

腹腔镜技术由于其微创等特点而日益受到广大患者和临床医生的喜爱,并很快得到推广应用。腹腔镜可以直视盆、腹腔脏器,贴近组织仔细观察,且具有放大作用,因而更有利于发现横膈、肝及胃底等脏器表面的微小病灶,并可进行组织活检以明确诊断,因而为卵巢癌的早期诊断和可疑卵巢癌的确诊提供了一种切实可行的检查方法,其在卵巢恶性肿瘤诊断中的作用,已得到广泛的认同。近年有人<sup>[13,14]</sup>认为,通过腹腔镜手术对卵巢癌患者进行分期不仅可行、可信,甚至可以取代传统的开腹手术。过去,限于当时的技术和设备条件,要通过腹腔镜手术的小切口完成淋巴结清除尚具有相当的难度,因而恶性肿瘤一直被列为妇科腹腔镜手术的禁忌证。20世纪90年代以后,随着腹腔镜设备和技术的不断改进与完善,不少学者尝试在腹腔镜下完成妇科恶性肿瘤的手术治疗,并取得了相应的进展。1990年,Reich开创了腹腔镜下卵巢癌盆腔淋巴结切除的先例。之后,Vinatier等<sup>[15]</sup>认为借助于腹腔镜可以完成大多数妇科恶性肿瘤的手术治疗。近年来已有不少学者认为卵巢癌的肿瘤细胞减灭术完全可在腹腔镜下来完成<sup>[16,17]</sup>。

虽然腹腔镜手术有其明显的微创优点,但由于临床应用时间短,目前尚缺乏可与开腹手术比较术后病率、并发症、死亡率及优越性等大规模的前瞻性研究,因此,尚有待积累更多的临床资料。另外,腹腔镜术后入路伤口肿瘤种植或转移(Port-Site Metastases,PSM)问题亦倍受广大学者的关注。Kruitwager<sup>[18]</sup>报道219例卵巢癌术前行腹腔镜检查43例,腹部穿刺10例,其入路癌转移分别为7例和3例。腹腔镜癌症手术后入路伤口癌转移和种植的具体发生机制尚不十分清楚,但已经成为目前开展腹腔镜癌症手术的一大障碍。综上所述,腹腔镜手术在卵巢恶性肿瘤的诊断、分期、治疗和随访中有不可低估的作用。但临床应用时间短,目前尚缺乏可与开腹手术比较的大宗前瞻性研究,因而有待积累更多的临床资料。同时亦应采取有效预防措施解决PSM的发生。由此也提示我们,腹腔镜手术不应作为癌

症治疗的常规方法,应在有限的范围内严格选择病例,并采取必要的预防措施。

### 参 考 文 献

- 1 沈铿,郎景和,连利娟,等. I 期卵巢上皮性癌全面分期探查术的临床意义. 中华妇产科杂志, 1996, 31: 390 - 393.
- 2 王文福,霍汝娟. I 期卵巢上皮性癌合理治疗模式的探讨. 中华妇产科杂志, 1996, 31: 387 - 389.
- 3 Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, et al. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. Gynecol Oncol, 1997, 64(1): 9 - 12.
- 4 Vaccarello L, Rubin SD, Viamis V, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. Gynecol Oncol, 1995, 57(1): 61 - 65.
- 5 Janicke F, Holscher M, Kuhn W, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with ovarian cancer. Cancer, 1992, 70: 2129 - 2136.
- 6 Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. Gynecol Oncol, 1997, 67(1): 88 - 94.
- 7 高永良. 卵巢癌治疗的进展. 国外医学妇产科学分册, 1999, 26(2): 88 - 93.
- 8 连利娟主编. 林巧稚妇科肿瘤学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 495 - 501.
- 9 McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med, 1996, 334(1): 1 - 6.
- 10 Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus

intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med, 1996, 335(26): 1950 - 1955.

- 11 McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Assessment of dose - intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 1995, 13: 1589 - 1599.
- 12 Conte PF, Bruzzone M, Carmino F, et al. High - dose versus low - dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epirubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord - Ovest. J Clin Oncol, 1996, 14: 351 - 356.
- 13 Childers JM, Lang J, Surwit EA, et al. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1995, 59: 25 - 33.
- 14 Pomet C, Provencher D, Dauplat J, et al. Laparoscopic staging of early ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1995, 58: 301 - 306.
- 15 Vinatier D, Dufour P, Cosson M, et al. Laparoscopy in gynaecological cancer. Surg Oncol, 1996, 5: 211 - 220.
- 16 Chu KK, Chen FP, Chang SD. Laparoscopic surgical procedures for early ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand, 1995, 74: 361 - 362.
- 17 Vergote I, De Wever I, Tjalma W, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. Gynecol Oncol, 1998, 71: 431 - 436.
- 18 Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, et al. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1996, 60: 233 - 237.

(2001 - 11 - 26 收稿)

(2002 - 07 - 25 修回)