

对早期宫颈癌腹腔镜与开腹手术 远期疗效差异的思考

熊光武* 张国楠^①

(重庆医科大学附属第三医院妇产科, 重庆 401120)

文献标识: C 文章编号: 1009-6604(2019)01-0001-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2019.01.001

迄今为止, 妇科腹腔镜手术技术已有近 70 年的历程。随着时代进步和技术革新, 腹腔镜手术等微创甚至无创治疗技术已经成为当今医学发展的大势所趋。自 1992 年 3 月 Nezhat 等^[1]报道首例腹腔镜早期宫颈癌广泛子宫切除术以来, 许多单中心、队列研究以及系统性回顾分析结果表明, 与开腹手术相比, 腹腔镜手术或机器人腹腔镜手术的出血量少, 住院时间短, 并发症少, 感染风险低, 术后恢复快, 而 5 年生存率、无瘤生存率以及复发率相当^[2-5], 因而腹腔镜手术越来越多地被广大医患所接受。2018 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南亦推荐 I A2 ~ II A 期宫颈癌可以采用开腹、腹腔镜或机器人腹腔镜手术。

然而, 既往的回顾性研究少有随访资料, 或随访时间短, 远期肿瘤结局仍不清楚^[2,3]; 开腹手术组 I B2 期等预后较差病例较腹腔镜手术组相对更多 (11% vs. 4%), 且多为历史对照^[4,5]。为此, 美国 MD Anderson 癌症中心的 Ramirez 等自 2008 年开始开展了为期 10 年的前瞻性、多中心、III 期随机对照试验研究 (NCT00614211), 旨在观察 I A1 期伴淋巴管腔浸润 (lymphovascular space invasion, LVSI)、I A2 或 I B1 期宫颈癌腹腔镜或机器人腹腔镜手术与开腹手术后 4.5 年的无瘤生存 (disease-free survival, DFS), 以及复发和总生存 (overall survival, OS)。参与该研究的有 13 个国家的 33 个中心。2017 年 6 月, 数据和安全监测委员会发现 2 组间死亡差异而暂停, 根据进一步随访信息和数据分析, 2017 年 11 月最终确认, 腹腔镜手术组死亡率更高, 永久终止了该研究。2018 年 3 月和 9 月, 研究人员先后在美国妇科肿瘤学会 (SGO) 和国际妇科肿瘤学

会 (IGCS) 年会上报告了该项研究结果, 其负面结果令许多学者震惊和困惑。11 月 15 日, 该试验结果正式刊登在《新英格兰医学杂志》^[6], 同期还刊登了 Melamed 等^[7]的流行病学研究数据。

Ramirez 等^[6]的研究结果显示, 早期宫颈癌腹腔镜手术组 (312 例) 的 4.5 年 DFS (86% vs. 96.5%, 非劣效性检验的 $P = 0.87$) 和 3 年 DFS (91.2% vs. 97.1%, $P = 0.002$) 均低于开腹手术组 (319 例), 根据年龄、BMI、肿瘤分期、LVSI 阳性、淋巴结转移和健康状况评分 (ECOG) 校正后, 腹腔镜手术组 3 年 DFS (91.5% vs. 97.5%, $P < 0.001$) 和 3 年 OS (93.8% vs. 99.0%, 全因死亡风险比 6.00, 95% CI: 1.77 ~ 20.30) 均显著低于开腹手术组; 腹腔镜手术组 3 年局部复发率 (5.64% vs. 1.28%, 风险比 4.26, 95% CI: 1.44 ~ 12.60) 和 3 年死亡率 (4.4% vs. 0.6%, 风险比 6.56, 95% CI: 1.48 ~ 29.00) 均显著高于开腹手术组。

Melamed 等^[7]的回顾性流行病学研究数据来源于美国国家癌症数据库 (NCDB) 和由美国国立癌症研究所维护的监测、流行病学和最终结果 (SEER) 数据库等 2 个大型数据库数据, 涉及 2010 ~ 2013 年 I A2 和 I B1 期宫颈癌 2461 例, 其中腹腔镜手术 1225 例 (49.8%)。中位随访 45 个月, 腹腔镜手术组 4 年死亡率显著高于开腹手术组 (9.1% vs. 5.3%, $P = 0.002$); 开展腹腔镜手术之前 (2000 ~ 2006 年), 宫颈癌术后 4 年相对存活率保持稳定, 年变异率为 0.3%; 开展腹腔镜手术之后 (2006 ~ 2010 年), 4 年相对存活率每年下降 0.8% ($P = 0.01$)。结果显示, 腹腔镜手术比开腹手术 OS 更短。

由于这 2 项研究结果颠覆了业界和全社会对腹

* 通讯作者, E-mail: xiong-gw@163.com

① (电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院妇科, 成都 610041)

腔镜手术的传统认知,经过认真仔细的阅读原文和分析,我们认为需要对以下几个方面的问题加以说明。

1 2 项研究的瑕疵

任何临床研究都可能存在瑕疵,但这 2 项研究的真实性和严谨性是不容置疑的。当然,也不能因此而完全否定腹腔镜手术在早期宫颈癌治疗中的价值,应审慎地看待腹腔镜手术的利与弊。Ramirez 等^[6]的研究中,非低危宫颈癌患者腹腔镜手术组生存率显著降低虽然不一定是手术范围不足所致,但这种可能性显然是存在的。关于不同中心质量控制的差异问题,我们认为,差异固然存在,但不至于太大,参与研究的中心和妇瘤专家都是经过精挑细选的,有经验的专家通过 1 份手术视频足以判断该手术是否合乎规范,更何况每个中心提供的是 2 份未编辑过的手术视频加 10 份围手术期临床资料;虽然每个中心年入组平均 2 例,但并不代表该中心宫颈癌实际病例数,这与西方国家总病例数相对较少、病人是否愿意参加 RCT 研究有关,即使是在国内,若完全按照患者意愿,恐怕入组病例数会更少。对于复发相对集中的问题,该研究中复发或死亡共 34 例,散在分布于 14 个中心,平均每个中心 9 年间死亡 2~3 例,其中 27 例(79.4%)集中在腹腔镜手术组。该研究最初预计样本例数为 740 例,所有病例随访期 ≥ 4.5 年,腹腔镜手术的非劣效性检验效能预计为 87%。然而,因腹腔镜手术组死亡病例数远超预期而提前终止,所收集病例数达到预期的 85.3%,其中 59.7% 的患者随访达到 4.5 年以上,腹腔镜手术的非劣效性检验效能达到 84%,足以评价腹腔镜手术的非劣效性,因而并不存在腹腔镜手术非劣效性检验效能不足的问题。既往报道的早期宫颈癌开腹手术后 5 年 DFS 为 93.3%~94.4%,而不是 86%,与该研究开腹手术后 4.5 年 DFS 96.5% 是基本一致的。Melamed 等^[7]的回顾性分析固然无法体现手术范围的差异,甚至还可能存在各期别病例构成比、组织学类型、年龄、LVSI 阳性、淋巴结转移状况等多种可能影响预后的差异。然而,在开展腹腔镜手术之前 6 年中,早期宫颈癌术后 4 年相对存活率保持相对稳定,呈逐年上升趋势,年变异率仅 0.3%;在开展腹腔镜手术之后的 4~5 年中,早期宫颈癌术后 4 年相对存活率每年下降 0.8%。这说明早期宫颈癌术后存活率下降与腹腔镜手术的开展有关。2010~2013 年的数据显示,腹腔镜手术组 4 年死亡率显著高于开腹手术组(9.1% vs. 5.3%, $P = 0.002$),进一步证实腹腔镜手术与宫颈癌术后存活率降低的相关性。

2 学习和培训

早期宫颈癌开腹手术久经改进和验证,与腹腔镜手术不可同日而语,术者的精湛技术能使手术更加规范合理,从而使患者受益;反之,则可能带来巨大伤害。腹腔镜手术作为一项新技术,需要从简单到复杂、从低级到高级、从一般到规范的长期培训过程,有较长学习曲线,需要反复实践和改进。未经严格妇科肿瘤专业培训的腹腔镜手术者,在腹腔镜手术临床应用早期占比较高,其妇科肿瘤学知识不足,手术技术的规范性相对欠缺,其后果可想而知。

3 CO₂ 气腹和超声刀的作用

CO₂ 气腹的作用包括促进肿瘤细胞生长和腹腔内播散种植 2 个方面。以往研究证实,CO₂ 先抑制后促进肿瘤生长,并伴相关基因的表达变化,这是 CO₂ 气腹的生化效应。CO₂ 气腹的不断灌注和腹腔内气体流动,可将脱落的肿瘤细胞和超声刀雾化作用产生的漂浮的组织颗粒吹送到腹腔内任何脏器表面和各个角落,还可造成腹壁穿刺口播散种植(烟囱效应),这是 CO₂ 气腹的机械效应。Kong 等^[8]比较 128 例早期宫颈癌腹腔镜手术后复发率,其中经阴道切断阴道取出子宫标本 79 例,复发率仅 5% (4 例);而在腹腔镜直视下切断阴道 49 例,复发率为 16% (8 例),其中 62% (5 例)发生腹腔内扩散。作者认为,CO₂ 气腹循环流动可致暴露的宫颈癌组织向腹腔内播散。也就是说,腹腔镜手术中 CO₂ 气腹的机械效应需要有肿瘤组织暴露、脱落这个前提,如果没有术中肿瘤组织暴露、脱落的前提条件,也难以造成肿瘤细胞的播散转移。

CO₂ 气腹的生化效应和机械效应是腹腔镜手术中无法避免的危险因素,但难以完全解释早期宫颈癌腹腔镜手术后复发部位分布的差异。Ramirez 等^[6]的研究中,复发最常见部位是阴道穹隆和盆腔局部,其中开腹手术组均为阴道穹隆复发(3 例),腹腔镜手术组阴道穹隆复发例数(4 例)与开腹手术组相近,盆腔局部复发(7 例)均见于腹腔镜手术组。因此,我们认为,该研究中的肿瘤局部复发可能并非 CO₂ 气腹的机械效应所致,而肿瘤细胞局部残留或脱落种植才是主要原因。

4 手术范围相关问题

手术范围不足或肿瘤细胞局部残留是宫颈癌术后局部复发的重要原因之一。造成腹腔镜手术范围不足的原因有以下几种可能:①解剖学标志模糊,且因术中举宫器位置和方向,以及组织牵拉和张力的变化而变化,术中亦无良好的测量工具,手术范围的

大小难以准确界定。②在以往的研究中,宫颈癌术后平均留置导尿时间,开腹手术组 14 天左右,而腹腔镜手术组在 21 天左右,因此,术者可能因担心术后膀胱功能障碍或膀胱麻痹而致手术范围缩小。③保留膀胱神经的宫颈癌手术(C1 型)有严格的指征,对于不适合保留神经或有神经周围侵犯的早期宫颈癌实施 C1 型手术,肿瘤细胞可能沿神经纤维快速转移到 15 cm 之外,超出术后放疗照射野范围,这些术中已经或术后远处转移的肿瘤细胞可能因术后放疗也不能杀灭而早期复发。④对于 II B 期及以上或肿瘤巨大而选择直接手术的宫颈癌,一方面手术可能达不到肿瘤至切缘的安全距离,即手术范围不够;另一方面可能术中切割肿瘤组织而致肿瘤破裂和脱落种植,违反无瘤原则,尤其是超声刀切割。

5 无瘤技术缺陷

无瘤技术的缺陷可致肿瘤细胞脱落、局部种植和播散几率大大增加,是宫颈癌手术后局部复发的重要原因。腹腔镜手术中,无瘤技术的缺陷主要表现在以下几个方面:①举宫器对阴道顶端和肿瘤组织的挤压和摩擦不仅可增加肿瘤细胞脱落、局部种植的风险,还可因挤压造成 LVSI 阳性患者宫腔内肿瘤向远处播散转移。②开腹手术中采用闭合式切断阴道,并用纱布保护切口周围,最大限度减少可能发生的肿瘤细胞局部脱落种植;而腹腔镜手术中,无论是腹腔镜直视下在腹腔内切断阴道,还是经阴道切断阴道,该过程都属于开放式,脱落的肿瘤细胞发生盆腔局部种植难以避免,甚至可能随着术中冲洗过程和气腹的吹送而蔓延至盆腹腔其他部位,是腹腔镜手术后局部复发率显著增加最重要的原因。这种情况在国际、国内的手术转播或视频演示中都屡见不鲜。③肿瘤转移的腹膜后淋巴结切除时,钳夹和贴近切割都可能造成淋巴结包膜破裂而脱落种植,这些淋巴结切除后未装袋取出也可能造成肿瘤细胞种植、播散。④II B 期及以上或肿瘤巨大者,宫旁受侵组织或转移灶术中发生破裂或切割。⑤切断阴道后直接在盆腔内展示癌灶大小、宫旁切除宽度和阴道切缘是否足够,这是否造成局部种植尚需探讨。

6 开腹手术的利弊

相对于腹腔镜手术,开腹手术治疗宫颈癌具有较大优势:①手术适应证广,即使是巨块型宫颈癌也可行开腹手术;②无需价格高昂的腹腔镜或机器人腹腔镜手术系统及其配套的特殊器械,手术时间较短;③闭合式切断阴道,肿瘤细胞脱落局部种植率极低,术后复发少,生存率高;④术中术后并发症率和

中远期生活质量与腹腔镜手术无差别;⑤能量器械使用少,术中术后泌尿系并发症发生率较腹腔镜手术少;⑥有触觉和真实视觉,看得见,摸得着;⑦术中缝扎止血方便、可靠,无电热损伤;⑧切除范围容易测量和控制,无需过度游离;⑨治疗费用低廉(国内);⑩学习曲线较短。

开腹手术的劣势有:①腹部瘢痕较大;②肥胖者或过瘦者伤口愈合不良几率较高;③伤口愈合不良可能延误术后放疗、化疗;④术后近期恢复较慢,住院时间较长。

7 建议

对于来自美国的这 2 项研究结果,我们应给予高度重视,并以此为契机,分析和查找原因,不断改进腹腔镜手术操作与技术,还可开展相关临床研究。比如:(1)更换气腹介质为其他惰性气体,去除 CO₂ 的生化效应。(2)更改循环灌流通路,利用气腹流向使 CO₂ 气腹的机械效应降到最低。(3)加强肿瘤学知识学习,严格手术指征。(4)树立良好的无瘤观念,改进无瘤技术,避免肿瘤组织挤压、暴露、破裂和播散。应做到以下几方面:①避免直接钳夹、切割肿瘤组织或转移瘤,防止肿瘤破裂。②切除的淋巴或可能的转移瘤组织应立即装入标本袋,然后寻机全部取出。③切割阴道旁组织时,应尽力避免切开阴道壁。④避免使用简易的或开放式举宫器具,建议选择大小合适的全封闭式的举宫杯,利用举宫杯罩住肿瘤组织加以保护,可减少或避免对肿瘤的挤压和摩擦;肿瘤较大者可考虑术前新辅助化疗或放化疗,待肿瘤缩小后再用举宫杯保护肿瘤,实施手术。⑤利用举宫杯的保护不仅可以避免肿瘤暴露,还可以保证切除合适长度的阴道上段和切缘整齐,即在阴道上段紧贴包裹举宫杯时,于阴道穹隆下方 2~3 cm 处切断阴道壁后连同罩住宫颈和肿瘤的举宫杯一起经阴道取出。需要注意的是,切割阴道壁时,切忌向上牵拉、翻转阴道壁,避免肿瘤暴露和脱落;也可事先在阴道穹隆下方 1~2 cm 或切割线上方 0.5 cm 处环形缝扎阴道于举宫杯表面,然后再行切割。⑥切断阴道壁之前,经阴道清理和去除脱落的肿瘤组织、黏液、坏死或感染物等,不仅可以减少可能的肿瘤种植,还可以降低术后局部感染的风险。⑦抑或采用阴式辅助的腹腔镜广泛子宫切除术,或者腹腔镜辅助的经阴道广泛子宫切除术,两者的不同在于腹腔镜下和经阴道完成的手术操作步骤的多少不同,两者的共同点是经阴道横断阴道壁,封闭阴道断端并包埋宫颈及肿瘤组织后继续后续操作,有助于降低肿瘤组织脱落和局部种植的风险。

(下转第 30 页)

此外,应加强对早期宫颈癌腹腔镜手术的监管力度,由经过严格培训的有资质的妇科肿瘤医生进行手术可能提高早期宫颈癌患者的受益。同时,还要重视患者的知情同意权,选择手术方式时要详细地向患者告知研究现状。

高水平的中国同行们,应积极联合起来,利用我们病例众多和技术精湛的优势,开展我们自己的随机对照临床试验,对早期宫颈癌腹腔镜手术效果给出正确评价。

总之,开腹手术仍然是早期宫颈癌治疗的经典途径,腹腔镜宫颈癌手术因某些难以避免的因素可能给患者带来不利影响。我们认为,应严格掌握手术指征和做到合乎标准的手术范围,提倡由经严格培训的妇科肿瘤医生实施宫颈癌腹腔镜手术,积极审视宫颈癌腹腔镜手术过程的无瘤技术并努力达成之。

参考文献

1 Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. Am J Obstet Gynecol,1992,166(3): 864 – 865.

2 Wang YZ, Deng L, Xu HC, et al. Laparoscopy versus laparotomy

for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer, 2015,15: 928.

3 Cao T, Feng Y, Huang Q, et al. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A,2015, 25(12): 990 – 998.

4 Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. Eur J Surg Oncol,2016,42(4): 513 – 522.

5 Shah CA, Beck T, Liao JB, et al. Surgical and oncologic outcomes after robotic radical hysterectomy as compared to open radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. J Gynecol Oncol,2017,28(6):e82.

6 Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med,2018,379(20):1895 – 1904.

7 Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N Engl J Med,2018,379(20): 1905 – 1914.

8 Kong TW, Chang SJ, Piao X, et al. Patterns of recurrence and survival after abdominal versus laparoscopic/robotic radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res,2016,42(1): 77 – 86.

(收稿日期:2018 – 11 – 29)

(修回日期:2018 – 12 – 06)

(责任编辑:王惠群)