

· 临床实践 ·

降期转化联合手术治疗卵巢癌肝转移 1 例并文献复习

刘冠彤¹, 庞润华¹, 吴健²

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405;

2. 广州中医药大学第一附属医院肝胆外科, 广东 广州 510405

摘要: **目的** 探讨降期转化联合手术治疗方案对卵巢癌肝转移患者的有效性和可行性。**方法** 回顾 1 例 67 岁卵巢癌肝转移患者的诊疗经过, 患者 2018 年 12 月就诊于广州中医药大学第一附属医院妇科中心, 经妇科、肝胆外科、肿瘤科等多学科联合会诊拟定具体治疗方案。**结果** 经“新辅助化疗-原始肿瘤减灭术-辅助化疗-靶向药物-肝转移灶切除术”一系列治疗后患者实现无瘤生存。**结论** 降期转化联合手术治疗卵巢癌肝转移可取得较为满意的疗效。

关键词: 降期转化; 手术; 卵巢癌; 肝转移; 辅助化疗

中图分类号: R735.7 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)03-0371-04

Treatment of liver metastasis of ovarian cancer by down-stage transformation combined with surgery: a case report and literature review

LIU Guan-tong*, PANG Run-hua, WU Jian

* First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Corresponding author: Wu Jian, E-mail: 178461202@qq.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and feasibility of down-stage transformation combined with surgical treatment for patients with liver metastasis of ovarian cancer. **Methods** The diagnosis and treatment of a 67-year-old patient with liver metastasis from ovarian cancer were reviewed. The patient visited the Gynecology Center in December 2018 and made a specific treatment plan through the joint consultation of Gynecology, Hepatobiliary Surgery, Oncology and other disciplines. **Results** After a series of treatments of "neoadjuvant chemotherapy-original tumor reduction-adjuvant chemotherapy-targeted drugs-liver metastasis resection", the patients achieved a tumor free survival. **Conclusion** The treatment of ovarian cancer with liver metastasis by down-stage transformation combined with surgery can achieve satisfactory results, which is worthy of clinical reference.

Keywords: Down-stage transformation; Surgery; Ovarian cancer; Liver metastasis; Adjuvant therapy

在我国,卵巢癌的发病率居女性生殖系统肿瘤第 3 位,死亡率更是位于女性生殖道恶性肿瘤之首,严重威胁广大女性的健康^[1]。卵巢癌晚期容易发生腹腔、盆腔种植转移。卵巢癌出现肝转移的时间通常较晚,选择何种治疗方式影响着患者预后和远期生活质量。近期研究表明,尽可能彻底的原始肿瘤减灭术是预后的最有利因素^[2],而手术切除肝转移灶是延长生存时间的关键措施^[3],化疗、靶向药物等技术则起到降期转化和辅助治疗的作用。广州中医药大学第一附属医院近期收治了 1 例卵巢癌肝转移患者,通过降期转化联合手术等综合治疗后取得较为满意的疗

效。现报道如下。

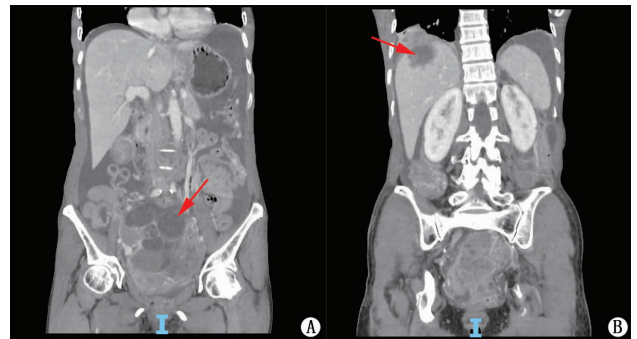
1 病例资料

患者,女,67 岁,既往体健,无肝炎、结核病史及特殊家族史,于 2018-12-25 因“反复腹胀,大便次数增多 1 月余”收入广州中医药大学第一附属医院妇科中心。入院时查体:生命体征平稳,神志清,巩膜及皮肤无黄染,心肺未见异常,腹部平软,无腹壁静脉曲张,无压痛、反跳痛。脐右侧可触及一条状肿块,大小约 15.0 cm × 2.0 cm,质硬,推之不移,无压痛、反跳痛,左侧肋弓下 5.0 cm 可触及一直径约 1.0 cm 结

节,质硬,固定,无压痛、反跳痛。2018-12-30 查盆腔CT提示:(1)盆腔附件区及子宫直肠窝囊实性肿块,考虑卵巢癌可能性大(图1A);(2)肝S7 恶性肿瘤,转移瘤与原发胆管细胞癌相鉴别,向上侵犯右侧膈肌及右下胸腔,并右下肺局限肺不张,右侧胸腔少量积液(图1B)。2019-01-07 行盆腔肿物穿刺活检,病理结果显示:(盆腔肿物)穿刺组织考虑腺癌可能,符合卵巢来源(图2A、2B)。诊断考虑“盆腔恶性肿瘤”,排除化疗禁忌证后,行TP 方案(紫杉醇注射液 170 mg + 卡铂 350 mg)化疗共 3 程,过程顺利。2019-04-16 在全麻下行腹式子宫及双附件切除术 + 直肠表面肿物切除术 + 大网膜切除术 + 右侧盆腔淋巴结清扫术 + 盆腔粘连松解术,术程顺利,术后病理示:(1)(右卵巢)低分化浆液性癌;(2)结肠表面及大网膜见癌浸润;(3)(子宫)平滑肌瘤,慢性宫颈炎并炎性息肉,萎缩性子宫内膜伴局部息肉样增生;(4)(左卵巢)单纯性囊肿;(5)(双侧)轻度慢性输卵管炎(图2C);(6)免疫组化结果:雌激素受体(ER)(局部+)、孕激素受体(PR)(-)、威尔姆瘤核蛋白-1(WT-1)(+)、成对盒基因(Pax)-8(+),P53(+),PI6(+),CK20(-)、肠道特异性转录因子2(CDX2)(-)、甲状腺转录因子-1(TTF-1)(-)。术后予规律口服靶向药物甲磺酸阿帕替尼 500 mg/d,并行 5 个疗程 TP 方案化疗,过程顺利。2019 年 8 月行第 6 疗程 TP 方案化疗期间,行 MR 检查提示肝 S7 膈顶部异常信号灶(3.2 cm × 2.8 cm),考虑转移瘤可能性大(图3A)。为进一步治疗,门诊拟“肝转移瘤?”收入肝胆外科。

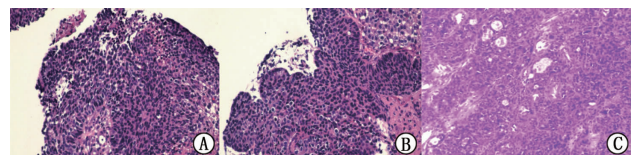
此次入院后完善相关检查,相关抗原五项示:甲胎蛋白(AFP) < 0.605 ng/ml,癌胚抗原(CEA) 2.26 ng/ml,糖类抗原 125(CA 125) 10.33 U/ml,糖类抗原 15-3(CA15-3) 21.00 U/ml,糖类抗原 19-9(CA19-9) 9.23 U/ml。血常规:白细胞总数 $3.25 \times 10^9/L \downarrow$,血红蛋白量 98 g/L \downarrow 。肺功能检查:肺通气功能大致正常,小气道阻塞。心电图:窦性心律,ST 段改变。X 线胸片:左下肺少许纤维灶同前。感染八

项、凝血四项、生化全套未见明显异常。PET/CT 提示:(1)卵巢癌术后,术区未见肿瘤复发征象;(2)肝 S7 段稍低密度结节,代谢未见增高,考虑良性病变(图3B、3C)。2019-09-19 增强 CT 提示:肝 S7 段上缘肿块,考虑为转移瘤(图3D)。充分与患者及家属沟通病情,做好术前准备,排除手术禁忌证,于 2019-09-23 行全麻下肝 S7 段切除 + 部分肺叶切除 + 膈肌肿瘤切除术,术中探查见:肿瘤位于 S7 段,侵犯部分肺叶、膈肌,术中取部分肿瘤侵犯的肺叶及膈肌组织送快速冰冻病理示:(肺残端、膈肌残端)均未见癌累及。手术过程顺利,术后给予抗感染、护肝、抑制胃酸分泌、止痛、静脉营养支持等治疗。患者术后恢复顺利,石蜡病理结果提示:(肝 S7 段)肿物内胶原纤维增生伴玻璃样变,纤维组织间见少量毛细血管,未见肿瘤细胞残存(图4)。



注:A为盆腔子宫两侧及后下方见巨大囊实性肿块影,箭头所指处为子宫两侧占位病变;B为肝S7 膈顶部见不规则稍低密度肿块影,边界不清,箭头所指处为肝S7 段占位。

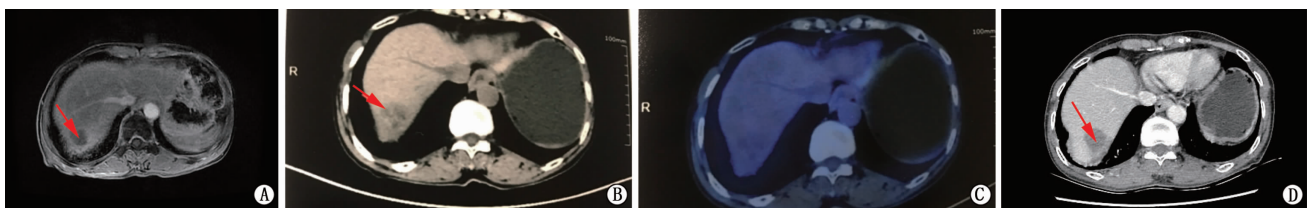
图1 2018年12月30日盆腔CT所见



注:A、B为(盆腔肿物)穿刺组织考虑腺癌可能,符合卵巢来源;C为可见上皮异型增生呈乳头状或实性巢片状,可见坏死,浸润间质;癌细胞核大深染,可见核仁,明显异型。

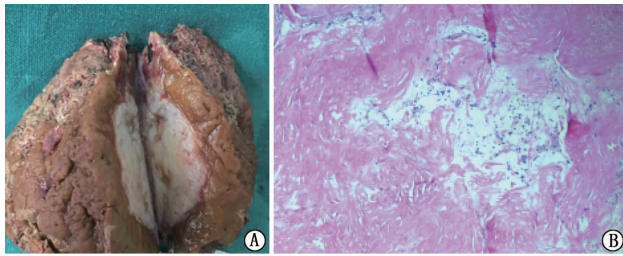
图2 2019-01-07 盆腔肿物穿刺活检及

2019-04-16 手术后病理图(HE 染色, ×200)



注:A为2019-08-09MR 示肝S7 膈顶部可见一类圆形异常不均匀信号,约3.2 cm × 2.8 cm,边界欠清,增强扫描边缘强化,箭头所指为肝S7 段肿瘤;B、C为2019-09-17 PET/CT 示卵巢癌术后,术区未见肿瘤复发征象,肝S7 稍低密度结节,代谢未见增高,多考虑良性病变;D为2019-9-19 上腹部增强CT 示肝S7 段上缘可见一类圆形稍低密度影,边界不清,增强扫描病灶轻度强化,直径约2.5 cm,余肝密度及强化均匀,箭头所指为肝S7 段占位。

图3 腹部MR、PET/CT、增强CT影像



注:A为肝S7段切除物巨检观;B为(肝S7段)肿瘤内胶原纤维增生伴玻璃样变,纤维组织间见少量毛细血管,未见肿瘤细胞残存。

图4 2019-09-25再次手术切除物巨检观及病理图(HE染色,×200)

系统回顾该病例,考虑到其治疗过程复杂且疗效较满意,笔者详细收集临床资料并查阅了相关文献以总结经验。同时经与患者及家属充分沟通,取得了对外发表病例报告的许可。

2 讨论

传统观念认为,当卵巢癌出现肝转移时往往提示肿瘤已进展至晚期,预后较差,不宜行手术治疗,一定程度上耽误了治疗的时机,影响了患者的预后及生存质量。近年来 Reyes 等^[4]学者提出“低转移”概念,即对于临床上检测到转移性病灶数量有限的患者而言,病情正处于局部到广泛的过渡状态,如果控制或切除了原始病灶,同时消灭了转移病灶(通过手术或放射线等),则“无病期”将会延长,甚至达到临床治愈。该患者入院后进行全面检查,综合评估病情,符合“低转移”范畴,故采取积极干预的治疗理念。根据术前影像学检查和盆腔肿物穿刺活检病理,患者卵巢癌的术前临床分期为ⅢC期。由于患者发现病灶时存在大量腹水,全身状况较差,故根据临床分期及2017年NCCN指南^[5]选择先行新辅助化疗——TP方案(紫杉醇注射液170 mg + 卡铂350 mg)共3个疗程。新辅助化疗能松懈肿瘤与周围组织粘连,缩小肿瘤体积,控制胸腹水。

在排除手术禁忌证后患者行腹式子宫及双附件切除术 + 直肠表面肿物切除术 + 大网膜切除术 + 右侧盆腔淋巴结清扫术 + 盆腔粘连松解术(满意卵巢细胞减灭术),术后继续予TP方案(紫杉醇注射液170 mg + 卡铂350 mg)辅助化疗6次。紫杉烷类药物作用于微管/微管蛋白系统,它通过阻止微管解聚,抑制癌细胞有丝分裂和增殖,发挥抗肿瘤作用,是一种抗癌谱广、疗效好的抗癌药。熊旭光等^[6]的研究比较了在卵巢癌肿瘤细胞减灭术后应用TP方案和其他含铂方案的疗效,证实TP方案治疗后患者CA125水平明显低于其他含铂方案组,且近期临床疗

效更佳,肝肾功能损害发生率更低。

卵巢癌可通过直接扩散、腹腔种植、血行转移等方式转移到肝脏,其中腹腔种植转移最为多见,故转移瘤常位于肝脏表面或肝包膜下,逐渐浸润肝实质,生长较为缓慢,肝区症状往往亦较轻^[3]。本例患者入院时仅有腹胀及腹泻不适,其他症状不明显。临床上可以通过以下手段来与原发肝癌进行鉴别:(1)卵巢癌肝转移患者人附睾蛋白4(HE4)、血清CA-125水平明显增高,常高于正常值2倍以上,而AFP水平则在正常范围^[7]。(2)卵巢癌肝转移患者大多无肝炎、肝硬化病史,而原发性肝癌多有肝炎病史及消瘦、乏力等症状。(3)通过超声检查(经阴道/经腹超声)、盆腹腔CT、MRI、PET/CT等影像学检查辅助诊断^[8]。本例患者无肝炎病史,考虑到卵巢癌诊断明确,故肝内占位考虑为肝转移瘤可能性较大,并且完善了增强CT和PET/CT检查以进一步确诊。

甲磺酸阿帕替尼是新型小分子靶向药物,可通过阻断血管内皮细胞生长因子受体2的生成,达到抑制肿瘤血管生成作用,目前已成为多种恶性肿瘤的三四线用药。全颖^[9]的研究表明,阿帕替尼联合紫杉类或蒽环类化疗方案治疗耐药性卵巢癌的效果良好,且不会增加不良反应。杨攀等^[10]的研究证实,阿帕替尼治疗肝转移瘤能靶向肿瘤血管,增加对放化疗的敏感性,有助于延长生存期。因此,本例患者在行卵巢肿瘤减灭术后规律服用阿帕替尼以辅助抗肿瘤。

手术治疗卵巢癌肝转移的原则是尽可能完全的肿瘤细胞减灭,这是延长病人生存时间、改善预后的关键^[11]。无论是在卵巢癌细胞减灭术的同时行肝部分切除术,还是在原发肿瘤得到控制后进行肝转移瘤Ⅱ期手术切除均可延长病人的生存时间^[12]。故本例患者在卵巢癌术后仍积极地进行肝内病灶切除术,术后5 d好转出院,无其他并发症,且石蜡病理提示未见肿瘤细胞残存,疗效较满意。

目前,临床上治疗卵巢癌肝转移强调综合治疗:即对于无法行肝部分切除术的患者应积极行非手术治疗,包括全身化疗、放疗、肝动脉化疗栓塞术、局部射频消融术、免疫治疗、靶向治疗等^[12-14];对于行手术治疗的,考虑到可能存在肝内微小转移灶、合并肝外转移灶,以及对原发卵巢肿瘤的治疗,主张术后给予辅助治疗。故本例患者好转出院后,仍建议其出院后定期至肿瘤科及妇科行辅助化疗。

综合以上总结,本病例发现卵巢癌肝转移后行术前诱导化疗和术后辅助化疗共9个疗程,分期行卵巢

(下转第382页)

[4] 王荣梅,史念珂,赵岳. 医护合作情境模拟教学在手术室护理中的应用[J]. 中华护理杂志,2015,50(3):336-339.

[5] 魏春苗,穆燕,李成太. 手机客户端在综合医院手术室护士培训中的应用[J]. 中华护理杂志,2016,51(7):827-831.

[6] 王士燕. 多媒体教学在泌尿外科临床护理教学中的应用[J]. 中国继续医学教育,2017,9(2):53-55.

[7] 李希琳,王惠珍. 微信及微信公众平台在护理教学中的应用现状[J]. 护理实践与研究,2016,13(17):29-31.

[8] 周黎,彭艳梅,邓苏娟,等. 微信公众平台在手术室护理带教中的应用效果[J]. 中国当代医药,2018,25(6):135-137.

[9] 黄岚. 目标管理法在手术室护理实习生带教中的应用效果[J]. 医学信息,2015,28(22):9.

[10] 黄祝疆,曾静,贾杰,等. 手术室整体护理对宫腔镜检查术患者主观感受及应激反应的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(15):2563-2565.

[11] 李晶,王伟,刘力玮. 遗忘曲线和记忆干扰学说在手术室实习生带教中的应用效果[J]. 解放军护理杂志,2017,34(2):59-62.

[12] 陶娟,杨丽黎,金学勤,等. 目标管理法在护理实习生带教中的应用研究[J]. 中华护理教育,2015,12(5):383-385.

[13] 李贞贞. 一对一全程带教在手术室实习生护理教学中的应用

[J]. 护理实践与研究,2016,13(16):123-124.

[14] 金转兰. 一对一全程带教运用于手术室护理教学中的分析[J]. 卫生职业教育,2016,34(20):128-129.

[15] 孙艺,吴岩,尚玉龙. 翻转课堂联合微课在医学本科实习教学中的应用[J]. 中国医药导报,2019,16(4):75-78.

[16] 王淑荣,王丽芹,郭闯,等. 基于微信与微课的翻转课堂教学模式在我校护理本科生中的应用[J]. 中国医药导报,2019,16(25):61-64,78.

[17] 代小勇,陈健聪,陈利芳. 分阶段目标教学在介入手术室护理实习带教中的应用[J]. 当代护士(中旬刊),2020,27(1):160-162.

[18] 杨燕,李红. 临床护理带教中采用临床路径对实习人员实习成绩及带教方法满意度的影响探讨[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(19):3656-3657.

[19] 陈清燕. 不同带教模式在手术室护理带教中的应用研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(20):188-189.

[20] 陆秀娟. WORLD模式在手术室护理实习生带教中的应用效果研究[J]. 中国高等医学教育,2017(6):107-108.

[21] 王颖. 手术室护理实习生带教中常见问题分析与管理建议[J]. 中医药管理杂志,2017,25(14):110-112.

收稿日期:2020-07-17 编辑:王娜娜

(上接第373页)

癌原发肿瘤切除及肝转移病灶切除术,联合口服靶向药物治疗,取得了较为满意的治疗效果。本例报告证实,对于卵巢癌肝转移患者,化疗联合靶向治疗有助于提高手术效果,达到降期转化的作用,且联合多技术手段治疗卵巢癌肝转移是有效的。

参考文献

[1] 卵巢癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(2):87-96.

[2] Wang M, Zhou JM, Zhang L, et al. Surgical treatment of ovarian cancer liver metastasis[J]. Hepatobiliary Surg Nutr,2019,8(2):129-137.

[3] 杨连粤,徐江锋. 卵巢癌肝转移外科治疗[J]. 中国实用外科杂志,2011,31(11):1019-1021.

[4] Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer[J]. Oncotarget,2015,6(11):8491-8524.

[5] 李克敏,宋亮,尹如铁. 2017年第4版NCCN卵巢癌临床实践指南解读[J]. 华西医学,2018,33(4):398-402.

[6] 熊旭光,艾铁盔,胡超峰. TP方案在卵巢癌肿瘤细胞减灭术后应用的近期疗效观察及对血清CA125水平的影响[J]. 中国高等医学教育,2015(3):127-128.

[7] Frederick PJ, Ramirez PT, McQuinn L, et al. Preoperative factors

predicting survival after secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer,2011,21(5):831-836.

[8] Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Perihepatic metastases from ovarian cancer: sensitivity and specificity of CT for the detection of metastases with and those without liver parenchymal invasion[J]. Radiology,2008,248(2):511-517.

[9] 全颖. 阿帕替尼联合化疗治疗耐药性卵巢癌的效果研究[J]. 中国实用医药,2020,15(11):117-118.

[10] 杨攀,陈灿,冉凤伟,等. 阿帕替尼联合调强适形放射治疗对肝转移癌的临床疗效及预后分析[J]. 癌症进展,2020,18(3):275-278,310.

[11] Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Gynecol Oncol,2006,103(3):1070-1076.

[12] Burton E, Chase D, Yamamoto M, et al. Surgical management of recurrent ovarian cancer: The advantage of collaborative surgical management and a multidisciplinary approach[J]. Gynecol Oncol,2011,120(1):29-32.

[13] Ozols RF. Challenges for chemotherapy in ovarian cancer[J]. Ann Oncol,2006,17:v181-v187.

[14] Yap TA, Carden CP, Kaye SB. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer[J]. Nat Rev Cancer,2009,9(3):167-181.

收稿日期:2020-06-06 编辑:石嘉莹