

妇癌专题

• 专家述评 •



[专家简介] 张国楠,教授、主任医师、博士生导师。国务院特殊津贴专家,四川省学术与技术带头人,四川省有突出贡献的优秀专家,四川省卫健委首批领军人才。电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院·研究所妇科肿瘤中心主任、医学伦理委员会主任委员。主要从事妇科肿瘤的应用基础研究与临床工作。《中华妇产科杂志》编委,《中国实用妇科与产科杂志》《实用妇产科杂志》《现代妇产科进展》《肿瘤预防与治疗》副主编;中华医学会妇产科分会常委,中华医学会妇科肿瘤学分会常委,中国医师协会妇产科分会常委/妇科肿瘤专委会副主任委员;中国抗癌协会妇科肿瘤专委会常委;中国研究型医院学会妇科肿瘤专委会副主任委员;中国医药教育协会妇科专委会副主任委员;四川省医学会妇产科分会第八届主任委员/妇科肿瘤学组组长、四川省医师协会妇产科分会会长、四川省抗癌协会妇科肿瘤专委会主任委员。

鼓舞与困惑,机遇迎挑战

——2018 年妇科肿瘤学临床的 3 大热点问题*

张国楠[△]

610041 成都 四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心

[中图分类号] R737.3 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.001

引文格式:Zhang GN. Development and bottleneck, opportunity and challenges;three hot issues in clinical gynecological oncology in 2018 [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2):99-102. [张国楠. 鼓舞与困惑,机遇迎挑战—2018 年妇科肿瘤学临床的 3 大热点问题 [J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(2):99-102.]

对于妇科肿瘤学临床来说,2018 年无疑是值得回味的一年,其中至少有 3 大热点问题颇受学界的关注与热议。首先是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[polym (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂在卵巢癌维持治疗中的疗效取得了革命性的突破,其代表性药物奥拉帕利(Olaparib)8 月在我国大陆获准上市,12 月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)又批准其用于有 BRCA 突变的晚期卵巢癌的一线维持治疗^[1]。其次是宫颈癌的分期从单一的临床分期,终于发展到了手术病理分期^[2]。再次,《新英格兰医学杂志》发表了两项关于早期宫颈癌腹腔镜手术与开腹手术生存预后比较的临床研究,结果微创的腹腔镜手术竟然败给了开腹手术^[3,4]。这些临床热点问题,令我们喜忧参半。喜,自不待言;忧,需要我们正确面对与理解、冷静思考,进而拿出解决问题的方法。为此,本文对这些问题进行评述。

1 PARP 抑制剂改变了卵巢癌的治疗模式

卵巢癌发病隐匿,缺乏典型临床表现和早期诊断方法,大约 70% 以上患者在就诊时已届晚期。彻底的初次肿瘤细胞减灭术 + 术后系统化疗、新辅助化疗后间歇性肿瘤细胞减灭术(NACT + IDS) + 化疗是目前治疗晚期卵巢癌的两种主要治疗模式,尽管使晚期卵巢癌患者的近期疗效有所提高,但即使化疗后达到完全缓解(complete remission, CR),仍然有 70% 的患者在 2 年内复发,5 年生存率不尽人意,长期滞留在 30%~40%。因此,如何推迟卵巢癌患者的复发时间进而提高其生存率,一直是临床亟待解决的难题。

为了减少卵巢癌患者治疗后的近期复发,妇科肿瘤学者们一直在尝试对完成系统化疗后的患者进行维持治疗,以期减少或推迟复发,但由于一直没有满意的药物及方法,所谓维持治疗就是继续化疗,这令刚结束系统化疗患者的身体状况难以承受维持化疗的副反应,所以效果不理想,并未改善尴尬的现状。因此,卵巢癌患者在术后完成 6~8 个疗程的化疗后,达到 CR 即停止治疗,进入随访观察期直至肿瘤复发才进行再次治疗。由此可见,卵巢癌一线治

[收稿日期] 2019-01-02

[基金项目] *四川省重点研发项目(编号:2019YFS0036)

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail:zhanggn@hotmail.com

疗后的随访观察是被动之举,并不令人放心。显然,寻找有效的维持治疗药物与方法是推迟复发进而提高 5 年生存率的突破口。以奥拉帕利为代表的 PARP 抑制剂在卵巢癌中的维持治疗是当前卵巢癌的研究热点^[5]。

1.1 相关临床研究基础

奠定 PARP 抑制剂用于卵巢癌维持治疗的临床研究,主要是 Study 19^[6-7]、SOLO2 Ⅲ期临床试验^[8]和 SOLO1 Ⅲ期临床试验^[9]。Study 19 是第一项针对不论是否有 BRCA 突变的、铂剂敏感、复发性、此前至少完成两线含铂化疗且对最近一次含铂化疗部分缓解(partial remission, PR)或 CR 的高级别浆液性卵巢癌患者的随机双盲安慰剂对照多中心临床研究。结果显示不论 BRCA 是否突变,“铂敏感”的卵巢癌患者都能从奥拉帕利的维持治疗中获益^[7]。SOLO2 是一项针对既往接受过至少 2 线以上化疗、铂剂敏感、有 BRCA1/2 突变的复发性卵巢癌患者的随机双盲安慰剂对照临床试验。研究表明奥拉帕利维持治疗可延长有 BRCA 突变铂敏感复发性卵巢癌患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。SOLO1 是一项针对含铂化疗后 PR 或 CR、BRCA 基因突变、新诊断晚期高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌患者的随机双盲安慰剂对照多中心临床研究,旨在评估奥拉帕利单药作为一线维持疗法的安全性和疗效,研究结果显示奥拉帕利组能够至少延长新诊断晚期卵巢癌患者的 PFS 达 3 年之久,即奥拉帕利组可延长 PFS 达 49.8 个月,而安慰剂组中位 PFS 仅为 13.8 个月。

1.2 卵巢癌进入维持治疗新时代

奥拉帕利的主要作用机制是在同源重组缺陷(DNA 双链修复缺陷)的肿瘤细胞中,通过阻断 DNA 单链损伤修复发挥“合成致死”杀死肿瘤细胞^[10]。研究表明,“铂敏感”的卵巢癌患者在含铂化疗后,均能从奥拉帕利的维持治疗中获益^[7]。由此可见,尽管 BRCA 突变是 PARP 抑制剂的适应证,但临床研究显示铂敏感患者应用 PARP 抑制剂均能获益,因此,应用 PARP 抑制剂不一定必须检测 BRCA,但突变患者的获益会更大。

奥拉帕利在新诊断 BRCA 突变晚期卵巢癌患者在含铂化疗达到 CR、PR 后的维持治疗中显著有效,治疗组有 60% 以上的患者 3 年无复发,提示奥拉帕利具有一线化疗后维持治疗避免复发的巨大潜能。果然不出所料,FDA 于 2018 年 12 月 19 日批准了奥拉帕利用于携带有 BRCA 突变的晚期卵巢癌的一线

维持治疗^[1],这是首个正式提出卵巢癌维持治疗的药物,今后是否会扩大到同源重组修复缺陷以及化疗后达 CR 的患者的维持治疗,我们翘首以待。这已经改变了目前卵巢癌治疗的模式与现状。我们期盼 PARP 抑制剂能开启卵巢癌治疗的新篇章,从而造福卵巢癌患者。

2 宫颈癌的分期从单纯临床分期发展为手术病理分期

迄今为止,宫颈癌的分期一直沿用国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)主要基于临床盆腔妇科三合诊检查的临床分期方法(其中只有 I 期和 IV 期涉及病理分期),而且一旦开始针对肿瘤进行治疗,分期就不能更改。宫颈癌也就成为妇科三大恶性肿瘤中唯一没有手术病理分期的肿瘤,盖因筛查普及不够,晚期宫颈癌的比例较高,大多数不能手术而是采用同步放化疗之故。

2.1 新旧分期的变迁^[2]

2018 年 10 月,FIGO 修改并颁布了新的宫颈癌分期标准,允许影像检查和病理诊断结果参与分期。影像学检查方法包括彩超、CT、MRI 以及 PET-CT 等。分期中以 IA、IB、III 期的变化较大,具体体现在:(1)IA 期取消了对肿瘤浸润宽度的要求,IA 期中浸润深度等于 3 mm 者由旧版的 IA1 期更改为 IA2 期;(2)IB 期由之前的 IB1 与 IB2 两个亚类更改为 IB1 ~ IB3 三个亚类,旧版的 IB1 中癌灶等于 4 cm 者及 IB2 期在新版中都归为 IB3;旧版的 IB1 期癌灶小于 4 cm 部分被分为了 IB1(癌灶最大径线 < 2 cm)和 IB2 期(2 cm ≤ 癌灶最大径线 < 4 cm)两个亚类;(3)IIA 期中癌灶等于 4 cm 者由旧版的 IIA1 期变更为 IIA2 期;(4)根据影像或者术后病理诊断结果增加了 IIIC 期(盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结受累,无论肿瘤的大小与范围),只有盆腔淋巴结转移者为 IIIC1 期,腹主动脉旁淋巴结转移者为 IIIC2 期。需特别注意的是,增加使用符号 r(影像学)和 p(病理学),表明用于划分 IIIC 期病例是影像学还是病理诊断的结果。例如:如果影像学显示盆腔淋巴结转移分期为 IIIC1r,如果经病理证实分期即为 IIIC1p。所使用的影像学方法及病理学技术类型都应该记录。

2.2 更接近 TNM 分期

TNM 分期主要是记录淋巴结和肿瘤转移部位,而 FIGO 新分期在这方面已经和 TNM 分期紧密结

合,与 TNM 分期在描述肿瘤病变累及范围方面已经完全一致^[2]。除了病理,FIGO 2018 分期还纳入了影像学及临床检查元素,因此,新分期更像临床与手术病理分期的结合。这更有利于妇科肿瘤医师与放疗医师之间更好的交流。

2.3 分期对应的治疗改变

手术和放化疗仍然是宫颈癌的首选治疗方法。手术适合于早期患者,根据病变分期与患者生育意愿情况,可以个体化的选择宫颈锥切术、筋膜外全子宫切除术和根治性子官切除术,手术路径可以是开腹、阴式或者腹腔镜手术。具体实施^[2]:(1) IA1 期无淋巴脉管间隙受浸 (lymph-vascular space invasion, LVSI)、手术切缘(-)又渴望保留生育功能者可以选择宫颈锥切术,术后需严密随访;已经完成生育和年老患者,选择筋膜外全子宫切除术(I 型或者 A 型术式);(2) IA1 伴 LVSI、IA2 期,选择 II 型或者 B 型术式,应行盆腔淋巴结切除术或行前哨淋巴结评估;若患者渴望生育,则可考虑行宫颈锥切或根治性子官切除术,应同时行盆腔淋巴结切除术;(3) IB1、IB2 和 IIA1 期应该选择 III 型或者 C 型术式,同时行盆腔淋巴结切除术;IB1 期渴望保留生育功能者,可以行根治性子官切除术;(4) IB3 和 IIA2 选择以铂为基础的同步放化疗。选择手术患者的指征,妇科盆腔检查还是主要的依据,手术的优点在于:(1)术后的病理诊断有利于制定术后辅助治疗方案;(2)对于放疗不敏感的肿瘤,可以起到较好的治疗作用;(3)将卵巢移至放射野外,从而保留卵巢功能;(4)对于年轻患者,可以保护其卵巢功能与性功能。

应该注意的是,临床要尽快理解、适应并使用新分期,刚开始使用时,建议在分期后面注明 FIGO 2018,这样才能信息对等便于交流。

3 宫颈癌腹腔镜手术遭遇滑铁卢,我们该怎么办?

3.1 腹腔镜手术是目前治疗早期宫颈癌的主流选择

自 1898 年以来,根治性(广泛性)子宫切除术一直是治疗早期尤其是年轻子宫颈癌患者的主要方法之一。近年,微创手术(腹腔镜或机器人辅助)发展迅猛,在很多地区与医院已经替代了开腹手术。腹腔镜手术解剖层次清晰,视野宽阔,手术出血少,住院时间短,手术范围与切除的淋巴结数目不差于甚至优于开腹手术。肿瘤的治疗结局和开腹手术相似,而手术引起的膀胱功能障碍、下肢淋巴水肿等并发症也低于开腹手术^[11]。因此,腹腔镜手术一直受

到业界医患的推崇与选择。然而,2018 年 11 月 Ramirez^[3] 和 Melamed^[4] 等发表于《新英格兰医学杂志》的文章显示,与开腹手术比较,腹腔镜手术患者的复发率与死亡率更高、生存率更低。在肿瘤生存率这一刚性指标面前,微创手术的一切优点似乎都苍白无力。自 1992 年微创手术治疗宫颈癌 27 年以来,遭遇了前所未有的质疑与致命一击。

3.2 令人震惊的研究结果

Ramirez 等^[3] 的研究结果显示,早期宫颈癌患者腹腔镜和开腹组的 4.5 年无瘤生存 (disease-free survival, DFS) 分别为 86% 与 96.5%;腹腔镜组 3 年 DFS 也显著低于开腹组 (91.2% vs 97.1%, $P = 0.002$);根据年龄、BMI、肿瘤分期、LVSI、淋巴结转移、ECOG 评分校正后,腹腔镜组 3 年 DFS 仍显著低于开腹组 (91.5% vs 97.5%, $P < 0.001$);3 年 OS 腹腔镜组也低于开腹组 (93.8% vs 99.0%);局部复发率腹腔镜组高于开腹组 (5.64% vs 1.28%),患者死亡率腹腔镜组也高于开腹组 (4.4% vs 0.6%)。

Melamed 等^[4] 的研究是联合了哈佛大学、哥伦比亚大学、MD 安德森癌症中心,包含了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) 数据库等两个大型数据库数据的回顾性队列研究,涉及 2010 ~ 2013 年 IA2 和 IB1 期宫颈癌 2 461 例,其中腹腔镜手术患者 1 225 例 (49.8%)。中位随访 45 个月,4 年死亡率腹腔镜组和开腹组分别为 9.1% 与 5.3%, $P = 0.002$;2000 ~ 2006 年(开展腹腔镜手术之前),宫颈癌术后 4 年相对存活率保持稳定,年变异率为 0.3%;2006 ~ 2010 年(开展腹腔镜手术之后),4 年相对存活率每年下降 0.8%, $P = 0.01$ 。结果显示,腹腔镜手术者比开腹手术者 OS 更短。

犹如晴天霹雳,震惊与困惑,这两项研究结果颠覆了人们对腹腔镜手术的传统认知。难道宫颈癌腹腔镜手术真的“OUT”了? 要被打入冷宫了?

3.3 科学审视“腹腔镜劣效”的研究结果

Ramirez 等^[3] 的研究是前瞻性、多中心的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT),循证医学级别很高,不可忽视。但分析发现,该研究的一些细节仍值得进一步推敲与商榷。(1)研究中心太多,平均病例太少。研究中的 631 例患者分别来自 33 家医院,在研究的 10 年间 (2008 ~ 2017 年),平均每家医院入组约 20 例,每年每家医院仅入组 2 例。病例数如此之少,医生的手术技能与经验难以保证,势必影响手术的结局。(2)复发患者比较集

中。肿瘤复发的患者主要集中在 14 家医院中,提示医生这一影响因素不可忽视。(3)没有进行同一分期的分层研究,缺乏低危患者(肿瘤直径 < 2 cm)两种手术方式的生存结局的比较;(4)复发病例主要是盆腹腔局部复发,这种种植转移提示应该加强无瘤技术的意识与防范。(5)该研究包括了腹腔镜手术学习曲线的开始阶段,医生的微创手术技能尚不够成熟,这会影响手术的结局,而非腹腔镜手术本身的问题。

3.4 否定腹腔镜手术为时尚早

如果仅凭上面两篇文章就否定腹腔镜手术在早期宫颈癌的治疗作用与价值,显然不是严谨的科学态度。但是,对于 RCT 研究结果也不能忽视。中华医学会妇科肿瘤学专委会已经开始组织腹腔镜与开腹手术治疗早期宫颈癌的国内多中心真实世界研究,我们期盼像这样设计更加合理科学的研究结果问世,如此才能明辨是非,腹腔镜手术对宫颈癌生存的影响也才能尘埃落地。

3.5 思考与治疗策略

在新的指南或研究结果出来以前,我们应该谨慎行事,客观评估,基于整合的研究结果向患者提供详细的治疗咨询,评估患者接受腹腔镜手术或者开腹手术的个体风险与获益。我们需要思考的问题与治疗策略包括但不限于:严格无瘤技术与操作;CO₂气腹对肿瘤细胞增殖的影响;举宫器的改进或无举宫器操作;对于肿瘤直径 > 2 cm 者(尤其是 FIGO IB2 期)不宜直接选择腹腔镜手术,可考虑在新辅助化疗后手术,减少气腹气压的波动变化,从阴道环切并取出子宫^[12];重视宫颈癌的嗜神经侵袭(PNI),严格保留神经的手术指征^[11],加强技能培训,保证足够长的腹腔镜手术学习曲线时间,注意综合治疗等。做好每一个环节与细节,尽力减少肿瘤的复发。

4 小结

2018 年,妇科肿瘤学 3 个临床热点问题比肩接踵,都集中发生在下半年,有鼓舞有困惑,有机遇更有挑战。在未来的临床实践中,相信 PARP 抑制剂的一线维持治疗能给卵巢癌患者带来更多的福音;FIGO 临床病理分期能更细化分层诊治宫颈癌患者。同时,我们应加强宫颈癌微创手术治疗的选择与管

理,严格腹腔镜手术的适应证,强化无瘤观念,切实做好无瘤技术,规范手术治疗与术后辅助治疗,同时需做好医患沟通,才能达到疗效与腹腔镜手术安全性的完美结合。

[参考文献]

- [1] U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, "FDA approves olaparib for first-line maintenance of BRCA-mutated advanced ovarian cancer". [EB/OL], Available: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm628876.htm> (Dec 19, 2018).
- [2] Bahtla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO cancer report 2018: Cancer of cervix uteri [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2018, 143(S2): 22-36.
- [3] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1895-1904.
- [4] Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1905-1914.
- [5] 张国楠,石宇,刘红. PARP 抑制剂能开启卵巢癌治疗模式的新篇章吗? [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(1): 23-26.
- [6] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1382-1392.
- [7] Matulonis UA. Highlights in ovarian cancer from the 2017 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting: commentary [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2017, 7(8): 13-17.
- [8] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1274-1284.
- [9] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [10] Basourakos PS, Li L, Aparicio AM, et al. Combination platinum-based and DNA damage response-targeting cancer therapy: evolution and future directions [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(15): 1586-1606.
- [11] 张国楠. 从 PNI 看宫颈癌保留神经术式的适应证 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2015, 28(6): 307-309.
- [12] 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]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(1): 77-86.