

卵巢肿瘤剥除术在早期卵巢未成熟畸胎瘤中的应用探讨

金 璐 段振玲 程大佩 马 敬 陶艳萍

摘 要 **目的** 分析卵巢肿瘤剥除术在早期未成熟畸胎瘤患者中应用的临床结局,评价其在保留生育功能手术中的应用价值。**方法** 分析 19 例初次手术行卵巢肿瘤剥除术的未成熟畸胎瘤患者的临床特征、术后治疗方式、生存和生育结局。**结果** 行卵巢肿瘤剥除术的 19 例未成熟畸胎瘤患者,临床分期均为 I 期: I a 期 15 例(78.9%), I c 期 4 例(21.1%)。经过 45.8 个月的中位随访期。随访期间 3 例(I a 期 G₁ 未成熟性畸胎瘤 2 例, I a 期 G₃ 未成熟性畸胎瘤)行 BEP 方案辅助化疗; 1 例行二次手术的患者,在补充患侧附件切除手术后 4 个月再次出现肿瘤证据,经肿瘤细胞减灭术及 BEP 方案化疗 8 个疗程后,达到完全缓解(CR); 1 例 I c 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤未遵医嘱返院化疗,初次术后 3 个月病情进展,予 BEP 方案化疗 1 个疗程后行二次肿瘤细胞减灭术,后因放弃治疗,于二次手术后 5 个月死亡;其余 14 例选择严密随访,无复发和死亡病例。**结论** 临床分期为 I 期的未成熟性畸胎瘤,尤其是 G₁ 未成熟性畸胎瘤,在严密随访的情况下,行卵巢肿瘤剥除术和必要的辅助化疗是安全可行的;对于 I 期 G₂/G₃ 未成熟性畸胎瘤,卵巢肿瘤剥除术后建议行辅助化疗。

关键词 卵巢未成熟畸胎瘤 保留生育功能手术 卵巢肿瘤剥除术 预后

中图分类号 R737.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.037

Clinical Analysis of Early Ovarian Immature Teratoma and Discussion on Cystectomy. Jin Lu, Duan Zhenling, Cheng Dapei, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650032, China

Abstract **Objective** To analyze the clinical characteristics of early ovarian immature teratoma, to explore the factors that influence prognosis, and to investigate the clinical application and value of cystectomy in these patients. **Methods** To analyze the clinical characteristics, adjuvant therapy, survival and fertility outcomes of 19 patients who underwent cystectomy, then evaluate the clinical value of cystectomy in early ovarian immature teratoma. **Results** Nineteen patients with early ovarian immature teratoma underwent cystectomy were stage I: I a, 15(78.9%) cases; I c, 4(21.1%) cases. Follow-up was available for all the patients, with a median duration of 45.8 months. During the follow-up period, 3 patients with immature teratoma(2 cases of stage I a G₁; 1 case of stage I a G₃) received BEP regimen adjuvant chemotherapy; 1 patient who underwent secondary surgery appear tumor evidence again after four months of the affected side salpingo-oophorectomy. By cytoreductive surgery and 8 cycles BEP chemotherapy, to achieve complete remission (CR); 1 patients with stage I c2 G₂ immature teratoma, who did not return to hospital for treatment, found tumor progression after 3 months. After 1 cycle of BEP chemotherapy and secondary cytoreductive surgery, she chose withdrawing treatment due to personal economic reasons, died in 5 months after secondary surgery; the remaining 14 patients chose close follow-up. **Conclusion** For patients with early ovarian immature teratoma of clinical stage I, especially the G₁ immature teratoma, cystectomy followed by necessary adjuvant chemotherapy appeared satisfactory. Stage I G₂/G₃ immature teratoma, adjuvant chemotherapy is recommended after cystectomy.

Key words Ovarian immature teratoma; Fertility-sparing surgery; Cystectomy; Prognosis

卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumors, MOGCTs)是一类发生率相对较低的卵巢恶性肿瘤,随着对联合化疗方案的应用,MOGCTs 患者的生存率得到了极大提高,在大部分患者可获得长期存活的同时,如何最大限度地保留生育和内分泌功

能越来越受到临床医生的重视,保留生育功能的保守性手术成为了 MOGCTs 手术治疗的新模式。2016NCCN 卵巢癌临床实践指南中明确提出:对有生育要求的任何期别 MOGCTs 患者均可考虑保留生育功能。保留生育功能手术的基本范围为单侧附件切除,但需进行全面分期手术以排除更晚期疾病,明确的儿童或青春期早期生殖细胞肿瘤可以不切除淋巴结^[1,2]。

虽然指南对 MOGCTs 患者行保留生育功能的全面分期手术已达成共识,但考虑到发病人群年龄普遍偏低,大部分患者对生育功能有需求,且该肿瘤能通过化疗获得比较理想的生存率,因此如何在保障治愈率的前提下缩小手术范围、减少手术创伤,以获得更高的术后妊娠率,是目前大家关注的重点。

由于初次手术时冷冻报告与最终病理结果不一致,部分 MOGCTs 患者初次手术仅行卵巢肿瘤剥除术,并且分期不充分。卵巢肿瘤剥除术能否应用于 MOGCTs 的治疗,目前争议颇大,尚无统一的认识。当前关于卵巢肿瘤剥除术在 MOGCTs 中应用的文献报道非常少。未成熟性畸胎瘤是第二大常见的 MOGCTs,本研究将对笔者医院收治的未成熟畸胎瘤病例进行回顾性分析,整理仅行卵巢肿瘤剥除术患者的临床和随访资料,探讨卵巢肿瘤剥除术在保留生育功能手术中的应用价值。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2004 年 1 月~2017 年 2 月昆明医科大学第一附属医院收治的行卵巢肿瘤剥除术的未成熟畸胎瘤患者 19 例,对其临床病历资料进行整理。所有患者初次手术均行患侧卵巢肿瘤剥除术,术后经笔者医院病理诊断证实为卵巢恶性生殖细胞肿瘤。

2. 研究方法:查阅病历资料,详细记录患者基本情况、临床表现、术前辅助检查、病理类型、手术情况、治疗经过、二次手术情况等。根据 FIGO 2014 年卵巢癌手术分期标准,结合术中探查情况及辅助检查行临床分期。采用电话和门诊的形式对患者进行随访,随访起点为手术日期,终点为患者死亡,生存患者随访至 2018 年 7 月 31 日。随访内容包括:①妇科检查、腹盆部 B 超、胸片、肿瘤标志物及性激素 6 项;②生存、月经及生育情况。

结 果

1. 一般情况:19 例行卵巢肿瘤剥除术的 MOGCTs 患者中,手术年龄最小 15 岁,最大 40 岁,患者中位年龄为 26.5 岁,其中, ≤ 35 岁者 16 例(84.2%), > 35 岁者 3 例(15.8%)。除 1 例未成熟性畸胎瘤患者既往曾因双侧卵巢成熟性畸胎瘤行双侧卵巢肿瘤剥除术外,其余患者均无卵巢手术史。既往身体健康,无恶性肿瘤家族史。已婚有生育史者 5 例(26.3%),其余 14 例(73.7%)患者均未生育。

2. 临床表现:患者的临床表现主要有腹胀、腹痛、腹部包块、急腹症。慢性腹痛或腹胀者 5 例,腹部包

块者(自觉或体检发现)13 例,急腹症 1 例。

3. 检查结果:(1)B 超检查:所有患者术前均行 B 超检查,肿瘤直径 $\leq 10\text{cm}$ 者 15 例, $> 10\text{cm}$ 者 4 例;单侧 13 例,双侧 6 例;囊实性包块者 18 例,囊性包块者 1 例。(2)肿瘤标志物:所有患者术前均检测血清肿瘤标志物,4 例未成熟性畸胎瘤 CA125 升高,8 例未成熟性畸胎瘤 CA199 升高,2 例 AFP 升高。(3)病理类型及临床分期:19 例未成熟性畸胎瘤 G_1 者 16 例, G_2 者 2 例, G_3 者 1 例,其中 14 例(73.7%)患者术中冷冻病理提示良性,而术后病检证实为未成熟性畸胎瘤;3 例未成熟性畸胎瘤患者冷冻提示局部恶性待排;两例未成熟性畸胎瘤冷冻提示恶性生殖细胞肿瘤。所有未成熟畸胎瘤均位于单侧卵巢,但 6 例未成熟性畸胎瘤合并对侧卵巢成熟性畸胎瘤。所有患者临床分期均为 I 期:I a 期 15 例(78.9%),I c 期 4 例(21.1%),其中 3 例未成熟性畸胎瘤因手术导致包块破裂分为 I c1 期,1 例未成熟性畸胎瘤因卵巢表面有肿瘤而分为 I c2 期。分期采用 FIGO 2014 年卵巢癌手术分期标准,未行全面分期手术的病例根据上述标准,结合术中探查情况及辅助检查行临床分期。

4. 手术方式及术后治疗情况:19 例患者中 17 例(89.5%)行腹腔镜手术,卵巢肿瘤剥除后装入标本袋取出。2 例(10.5%)行开腹手术。13 例行单侧卵巢肿瘤剥除术的病例中,1 例未成熟型畸胎瘤患者因大网膜与肿瘤粘连而行大网膜部分切除术(病检证实大网膜无肿瘤转移);6 例合并对侧卵巢成熟性畸胎瘤的患者,5 例行双侧卵巢肿瘤剥除术,1 例因对侧卵巢肿瘤蒂扭转行对侧附件切除术。

术后 1 例 I a 期 G_2 未成熟性畸胎瘤患者行二次手术(患侧附件切除术),病检提示剩余卵巢及输卵管未见明显异常。3 例患者(I a 期 G_1 未成熟性畸胎瘤 2 例、I a 期 G_3 未成熟性畸胎瘤 1 例)术后行辅助化疗,方案主要为 BEP,3~5 个疗程,其中 1 例患者在首次化疗前 2 周给予 GnRHa 皮下注射保护卵巢功能,以后每 28 天 1 次,至化疗结束。14 例(11 例 I a 期 G_1 未成熟性畸胎瘤、3 例 I c1 期 G_1 未成熟性畸胎瘤)选择严密随访监测。1 例 I c2 期 G_2 未成熟性畸胎瘤患者未遵医嘱返院化疗。

5. 随访情况:随访时间为 18~86 个月,中位随访期为 45.8 个月,随访结束,19 例患者无病例失访。行补充手术(患侧附件切除术)的 1 例 I a 期 G_2 未成熟型畸胎瘤患者,虽然术后病检证实剩余卵巢组织和输卵管未见肿瘤迹象,但仍在二次手术后 4 个月出现

肿瘤证据,经肿瘤细胞减灭术及 BEP 方案化疗 8 个疗程后,临床评估达到 CR,至今无瘤生存已达 53 个月。1 例未遵医嘱返院化疗的 I c2 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤患者,初次术后 3 个月后因癌性腹水再次入院,予 BEP 方案化疗 1 个疗程后,行二次肿瘤细胞减灭术,病检示未成熟性畸胎瘤、G₂,手术病理分期为 III c 期,术后患者因个人经济原因拒绝进一步治疗,于二

次手术后 5 个月死亡。余无复发、未控及死亡病例。
5 例化疗患者在化疗期间闭经,化疗结束后 1~3 个月均恢复正常月经。随访时对这 5 例患者行性激素 6 项测定,评价卵巢功能,结果未见异常。4 例有生育计划的患者自然妊娠 3 次,其中 3 例 G₁ 未成熟性畸胎瘤患者分别于术后 5、17、20 个月自然受孕,经阴道足月分娩 3 例健康新生儿,详见表 1。

表 1 19 例未成熟畸胎瘤卵巢肿瘤剥除术患者的临床资料

编号	年龄 (岁)	分期/ 组织级别	术中 冷冻	术式	术后治疗	复发 未控	生存 情况	术后生 育情况	随访时 间(月)
1	38	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	47
2	26	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	46
3	35	I a/G ₁	良性	腹腔镜	BEPx3	否	生存	-	86
4	27	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	81
5	20	I a/G ₁	良性	腹腔镜	BEPx3 EPx1 *	否	生存	-	31
6	24	I a/局部 G ₁	局部恶性待排	腹腔镜	-	否	生存	G ₁ P1	45
7	29	I a/局部 G ₁	局部恶性待排	腹腔镜	-	否	生存	-	46
8	30	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	G ₁ P1	48
9	23	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	48
10	40	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	48
11	23	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	38
12	23	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	58
13	15	I a/G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	-	18
14	40	I a/G ₂	良性	腹腔镜	患侧附件切除	是	生存	-	53
15	26	I a/G ₃	恶性	腹腔镜	BEPx4	否	生存	-	28
16	15	I c1/G ₁	良性	开腹	-	否	生存	-	49
17	22	I c1/局部 G ₁	局部恶性待排	腹腔镜	-	否	生存	-	48
18	26	I c1/局部 G ₁	良性	腹腔镜	-	否	生存	G ₁ P1	27
19	22	I c2/G ₂	恶性	开腹	-	是	死亡	-	26

* 化疗期间给予 GnRHa 保护卵巢功能

讨 论

卵巢恶性生殖细胞肿瘤(MOGCTs)是一类相对少见的肿瘤,主要发生于 10~30 岁的年轻女性,尽管 MOGCTs 的发生率较其他卵巢恶性肿瘤低,但与其他卵巢癌一样,其恶性程度很高,以往的治疗为了保全患者生命,手术在切除患侧卵巢的同时往往会切除健侧卵巢及子宫,这使得这部分年轻患者彻底失去了生育和女性内分泌功能,远期的生存质量明显下降。BEP 方案的出现使得 MOGCTs 的治愈率大大提高,相对于其他卵巢癌,MOGCTs 的手术方式变得越来越保守。

未成熟性畸胎瘤是第二大常见的 MOGCTs,组织学上,未成熟性畸胎瘤由数目不等的未成熟胚胎性组

织构成,多为神经外胚层组织和原始神经管。组织学分级是影响未成熟性畸胎瘤患者预后的重要因素,新版组织学分类标准沿用 3 级分类,但临床上常将未成熟性畸胎瘤分为低级别(I 级)和高级别(II 级和 III 级)^[3]。

本研究回顾分析了 19 例行卵巢肿瘤剥除术的未成熟畸胎瘤患者,对初次手术仅行肿瘤剥除的可能原因分析如下:(1)术中冷冻病理结果为良性,而术后病理检查为恶性。因为卵巢病变的复杂性、诊断时间以及取材数目有限,冷冻病理在卵巢肿瘤中诊断的准确性有限,因此部分卵巢恶性肿瘤患者常在术中被判别作良性肿瘤,这是所有妇科医生都面临的一个棘手问题。本研究中有 14 例(73.7%)患者术中冷冻病

理提示良性,3 例报告局部恶性待排。Mario 等^[4]和李晓燕等^[5]的报道中,分别纳入了 8 例和 21 例 MOGCTs,所有患者在最初的冷冻检查中均被诊断为良性肿瘤,因而仅行了卵巢肿瘤剥除术。由此可见,术中冷冻的“误判”是初次手术中未行进一步处理的主要原因。(2)合并对侧卵巢良性肿瘤或者卵巢肿瘤蒂扭转,既往有卵巢手术史,考虑到术后残存卵巢组织太少发生卵巢衰竭可能,影响术后生育。有 10%~15% MOGCTs 患者对侧卵巢合并有成熟性畸胎瘤^[6]。本研究有 6 例未成熟性畸胎瘤患者合并对侧卵巢成熟性畸胎瘤,占总病例数的 31.6%,其中 1 例因对侧肿瘤蒂扭转不得不行对侧附件切除术,1 例未成熟性畸胎瘤患者既往有双侧卵巢成熟性畸胎瘤剥除术史,14 例(73.7%)患者术前均未生育。若切除一侧附件后,今后肿瘤复发或再发生其他卵巢疾病,患者无法承受再次手术将对卵巢功能造成的打击,故仅患侧行了肿瘤剥除。(3)患者发病年龄小,且该类肿瘤有高效的化疗方案,尝试通过辅助化疗补充治疗。在本研究随访的患者中,有 2 例年龄分别为 22 岁和 26 岁的未成熟性畸胎瘤术中冷冻明确报告为恶性生殖细胞肿瘤,但是患者较年轻且未生育,与家属交代病情后,经综合考虑决定行术后化疗补充治疗。除 1 例 G₂ 未成熟性畸胎瘤因未遵医嘱返院化疗,最终病情进展死亡外,另外 2 例患者术后行 BEP 方案化疗 4 个疗程后,均达到了 CR,经过 28、61 个月的严密随访,无肿瘤复发迹象。

有关这一部分特殊患者的文献报道很有限,对于后续治疗方式的选择尚未达成统一认识,目前有以下 3 种选择:①再分期手术;②辅助化疗;③严密随访。全面分期手术借鉴了上皮性卵巢癌的治疗经验,手术创伤大、并发症多,对于早期有生育要求的 MOGCTs 患者来说,全面分期手术的价值尚存在许多争议。有研究认为,对于肿瘤明显局限于卵巢的早期 MOGCTs,全面分期手术的价值仅限于明确分期,对患者的预后无明显改善^[7]。该研究分析 102 例早期 MOGCTs 患者,其中 23 例进行全面分期手术,有 1 例分期上升至 IIIc 期;19 例行不完全分期手术,60 例未行任何分期处理,发现对于早期 MOGCTs 省略全面分期手术对患者无病生存无不良影响。在本研究中 19 例早期未成熟畸胎瘤患者均未行全面分期手术,随访 18~86 个月预后良好。Mario 等^[4]对 8 例行卵巢肿瘤剥除术的未成熟性畸胎瘤(G₁ 者 3 例、G₂ 者 4 例、G₃ 者 1 例)进行了回顾性分析,术后除 2 例 G₁ 和

1 例 G₂ 患者外,均行了辅助化疗,方案主要是 BEP,经过近 4.7 年的中位随访期,所有病例均无复发,3 例患者成功分娩了 7 个健康婴儿。Mangili 等^[8]研究中 74 例接受了保守性手术患者中,5 例(4 例未成熟性畸胎瘤,1 例无性细胞瘤)仅行了卵巢肿瘤剥除术,术后 1 例未成熟性畸胎瘤和 1 例无性细胞瘤患者行 BEP 方案化疗,其余 3 例严密随访,无病例复发。李晓燕等^[5]也对 21 例初次手术为卵巢肿瘤剥除术的 MOGCTs 病例进行了分析,术后除 3 例(未成熟性畸胎瘤 G₁ 2 例, G₁~G₂ 1 例)患者外,其余 19 例均行了化疗,中位随访期为 52 个月,随访期间除 1 例恶性混合性生殖细胞肿瘤术后 8 个月复发外,其余均未复发,2 例患者术后成功妊娠。上述几项研究中,34 例患者术后均未行再分期手术,26 例行辅助化疗,8 例选择严密监测,预后均比较理想。

术后 1 例 I a 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤患者行了二次手术(患侧附件切除术),病检提示剩余卵巢及输卵管未见明显异常。3 例患者(I a 期 G₁ 未成熟性畸胎瘤 2 例、I a 期 G₃ 未成熟性畸胎瘤 1 例)术后行辅助化疗,方案主要为 BEP,疗程数为 3~5 个疗程,其中 1 例患者在首次化疗前 2 周给予 GnRHa 皮下注射保护卵巢功能,以后每 28 天 1 次,至化疗结束。15 例(11 例 I a 期 G₁ 未成熟性畸胎瘤、1 例 I a 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤、3 例 I c1 期 G₁ 未成熟性畸胎瘤)选择严密随访监测。1 例 I c2 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤畸胎瘤患者未遵医嘱返院化疗。

本研究 19 例患者中术后治疗方式如下:1 例 I a 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤经术后病理确诊后,选择二次手术治疗,行患侧附件切除术,但术中未行全面分期,二次术后 4 个月再次出现肿瘤临床证据,行肿瘤细胞减灭术及 8 个疗程 BEP 方案化疗后,临床评估达到 CR,经过 53 个月的随访期,无肿瘤复发证据;3 例患者术后行 BEP 方案辅助化疗,无未控、复发及死亡;1 例 I c2 期 G₂ 未成熟性畸胎瘤术后未遵医嘱返院化疗,术后 3 个月病情进展死亡;15 例选择严密随访的患者,经过 46.3 个月的中位随访期,均达到了无病生存,随访结果令人满意。4 例患者自然妊娠 4 次,分娩足月新生儿 4 例。本研究结果表明,临床分期明显为早期的未成熟畸胎瘤患者,行卵巢肿瘤剥除术和必要的辅助化疗是安全的。

近期一项 MOGCTs 国际协作组的汇总分析表明,高组织级别(G₂/G₃)是未成熟性畸胎瘤最重要的复发危险因素,而对于低级别(G₁)患者,无论分期如