

卵巢恶性肿瘤合并妊娠的治疗及预后

曹冬焱, 沈 铿, 杨佳欣, 付晨薇, 郎景和, 刘欣燕

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院妇产科, 北京 100730

通信作者: 沈 铿 电话: 010-65296218, 电子邮件: shenkeng@vip.sina.com

摘要: **目的** 总结卵巢恶性肿瘤合并妊娠的临床病理特点及预后, 探讨合理的治疗方法。**方法** 回顾性分析北京协和医院收治的38例卵巢恶性肿瘤合并妊娠患者的临床资料, 复核手术病理切片, 并根据国际妇产科联盟1988年妇科肿瘤分期标准进行卵巢肿瘤分期。**结果** 38例患者中, 上皮性卵巢癌9例(23.7%), 上皮交界性肿瘤13例(34.2%), 卵巢恶性生殖细胞肿瘤11例(28.9%), 卵巢性索间质肿瘤3例(7.9%), 胃肠道恶性肿瘤转移到卵巢2例(5.3%); 27例(71.1%)为I期。8例患者在孕早期终止妊娠, 6例足月阴道分娩, 15例足月剖宫产, 9例治疗性早产剖宫产; 1例新生儿死亡, 29例新生儿健康存活。所有患者均接受手术治疗, 2例在妊娠期间, 18例患者在妊娠终止后接受了化疗。平均随访(40.5±38.5)个月, 1例患者失访, 7例死亡, 1例带瘤生存, 29例(76.3%)无瘤存活。**结论** 卵巢恶性肿瘤合并妊娠的治疗要个体化, 中晚孕期无论是手术还是化疗都相对安全, 恰当的治疗可获得相当满意的母儿预后。

关键词: 卵巢; 恶性肿瘤; 妊娠; 手术; 化疗; 预后

中图分类号: R713.6; R714 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2010)05-0493-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.05.004

Treatment and Prognosis of Malignant Ovarian Neoplasmas Complicating Pregnancy

CAO Dong-yan, SHEN Keng, YANG Jia-xin, FU Chen-wei, LANG Jing-he, LIU Xin-yan

Department of Obstetrics and Gynecology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: SHEN Keng Tel: 010-65296218, E-mail: shenkeng@vip.sina.com

ABSTRACT: Objective To summarize the clinicopathological features and prognosis of malignant ovarian neoplasmas complicating pregnancy and explore the rational treatment. **Methods** The clinical data of 38 patients with malignant ovarian neoplasmas complicating pregnancy were retrospectively analyzed, and the intra-surgical pathological sections were reviewed. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system (1988) was applied. **Results** Of these 38 patients, the malignancies included epithelial ovarian cancer ($n=9$, 23.7%), epithelial borderline ovarian tumor ($n=13$, 34.2%), ovarian malignant germ cell tumors ($n=11$, 28.9%), sex cord stromal tumors ($n=3$, 7.9%), and metastatic tumor from gastrointestinal tracts ($n=2$, 5.3%). Twenty-seven patients (71.1%) were at stage I. The pregnancy outcomes included termination in the first trimester ($n=8$), full-term vaginal delivery ($n=6$), full-term Cesarean section ($n=15$), and therapeutical Cesarean section for premature birth ($n=9$). One newborn died, and the remaining 29 survived in a healthy status. All patients underwent surgical treatment, among whom two patients received surgeries during pregnancy. Patients were followed up for (40.5±38.5) months, during which one patient was lost to follow-up, 7 died, 1 survived with tumor, and 29 (76.3%) survived free of tumors. **Conclu-**

sions The management of ovarian malignancies complicating pregnancy should be individualized. Both surgical treatment and chemotherapy are relatively safe in the second and third trimesters. Satisfactory prognosis can be expected after appropriate treatment.

Key words: ovary; malignant neoplasm; pregnancy; surgery; chemotherapy; prognosis

Acta Acad Med Sin., 2010, 32(5): 493-496

随着我国孕妇平均年龄的增高、对孕期产前检查及产后随诊的重视和妊娠期超声检查的普及,妊娠及产褥期间发现的卵巢肿瘤,包括恶性肿瘤的几率也在增加。因为涉及母儿安全,要考虑母体、肿瘤、胎儿三方面的关系,卵巢肿瘤,尤其是不能除外恶性的卵巢肿瘤合并妊娠者处理起来比较棘手,也缺乏大样本的临床经验可循。本研究分析了38例卵巢恶性肿瘤合并妊娠患者的临床资料,总结了其临床病理学特点、治疗及预后情况,以期为今后的临床诊治提供帮助。

对象和方法

对象 1990年1月至2009年12月北京协和医院妇产科收治的卵巢恶性肿瘤合并妊娠患者38例,平均年龄(28.9 ± 4.1)岁(23~38岁);早孕期12例(31.6%),其中1例为输卵管异位妊娠术中,1例为人工流产后2周发现;中孕期7例(18.4%);晚孕期19例(50.0%),其中6例为剖宫产术中,2例为产褥期发现。

方法 回顾性分析所有患者的临床资料,复核手术病理切片,采用国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)1988年妇科肿瘤分期标准^[1]进行卵巢肿瘤分期,随访时间自诊断日至病例记载的末次随诊时间或患者的死亡时间为止。

结 果

发病情况 同期收治卵巢恶性肿瘤4389例,38例(0.86%)合并妊娠;同期妊娠总数为61334例,7例(0.11‰)合并卵巢恶性肿瘤。

临床表现 38例患者中,24例(63.2%)无任何症状,其中17例在常规产检时查体或超声发现附件区包块,6例在剖宫产术中、1例在宫外孕术中发现卵巢肿物;14例(36.8%)主要表现为不同程度的腹痛、腹胀等症状。

组织学类型和分期 上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)9例(23.7%),其中I、II、III、IV期分别为4、1、3、1例;卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumor, BOT)13例(34.2%),全部为I期;卵巢生殖细胞肿瘤(malignant germ cell tumor, MGC)11例(28.9%),其中I、II、III、IV期分别为7、1、2、1例;卵巢性索间质肿瘤(sex cord-stromal tumors, SCT)3例(7.9%),均为I期;胃、结肠腺癌转移到卵巢各1例(5.3%)。

治疗及预后 12例早孕期患者中,8例选择终止妊娠手术切除肿瘤,EOC 2例及BOT和MGC各3例均无瘤存活至随访结束;1例期待至中孕期13周手术切除肿瘤,母儿预后良好;3例期待至足月行剖宫产术中同时切除肿瘤,其中1例III期EOC化疗后死亡,2例BOT无瘤存活至随访结束。

7例中孕期患者均在发现肿瘤13周内采取手术治疗,4例BOT和1例MGC继续妊娠至足月,母儿结局良好;2例EOC在促胎儿成熟后,分别于32、36周以剖宫产终止妊娠并同时行卵巢癌分期手术,术后给予化疗,1例死亡。

19例晚孕期患者中,1例诊断时为妊娠29周,右卵巢囊肿剔除后诊断为卵巢原发绒癌,给予顺铂+长春新碱+博来霉素(PVB)化疗2个疗程后至妊娠38周行剖宫产终止妊娠,同时切除患侧附件,术后给予顺铂+依托泊苷+博来霉素(PEB)化疗,无瘤存活至随访结束;1例卵巢内胚窦瘤妊娠期间复发伴有肝转移,给予PEB化疗1个疗程后,剖宫产术中同时切除盆腔、肝隔间转移瘤,术后虽经化疗获得完全缓解,但停化疗2个月后肿瘤复发,产后9个月死亡;6例发现卵巢肿物时为妊娠29~33周,1~21d后行剖宫产同时切除肿瘤,3例晚期肿瘤患者死亡,1例带瘤存活;9例发现卵巢肿瘤时已妊娠足月(3例>37周,6例在剖宫产术中发现),均在剖宫产同时手术切除肿瘤,3例于产后19~70d再次手术,6例于术后给予化疗,均存活;2例产褥期发现卵巢肿瘤的患者均为上皮性癌,1例期别较早,手术后辅以化疗,存活;1例期别较晚,仅行腹腔镜手术探查明

确诊断, 拒绝接受任何治疗, 短期内死亡。

手术时机及手术方式: 有 9 例患者在妊娠 13 ~ 29 周接受手术治疗, 均采取保守治疗方式, 包括 7 例患侧附件切除和 2 例肿瘤剔除, 手术后继续妊娠, 未出现手术相关流产或早产。其中 2 例上皮性癌在晚孕期行选择性剖宫产娩出胎儿的同时行卵巢癌全面分期手术。19 例在妊娠终止同时、10 例在妊娠终止后手术治疗肿瘤, 包括 17 例患侧附件切除, 11 例根治性手术 (全子宫双附件切除及肿瘤细胞减灭术), 1 例仅行腹腔镜检查诊断后放弃治疗。

化疗时机及化疗方案: 除上述 2 例在晚期妊娠期间接受了 PVB/PEB 联合化疗外, 另外有 18 例患者在妊娠终止后即开始联合化疗, 其中 10 例 EOC 及 2 例 SCT 接受了以铂类和紫杉醇为主的化疗方案, 6 例 MGC 接受了 PVB/PEB 联合化疗。

新生儿预后 卵巢恶性肿瘤发现在妊娠期间且希望继续妊娠者共 28 例, 9 例在妊娠 13 ~ 29 周接受手术治疗, 术后继续妊娠, 无手术相关流产、早产发生; 2 例分别在妊娠 29 周和妊娠 33 周接受 PVB 和 PEB 化疗, 后者出现急剧羊水减少, 不得不在化疗后 2 周行急诊剖宫产终止妊娠。30 名新生儿中, 21 名为足月 (37 ~ 41 周), 其中 6 名经阴道分娩, 15 名为剖宫产, 均健康存活; 9 名治疗性早产 (30 ~ 36 周), 1 名 31 周出生早产儿因呼吸衰竭死亡, 1 名 32 周早产儿产后出现脑出血、呼吸衰竭等多种并发症, 治疗后健康存活, 其余新生儿均健康存活。未发现 1 例新生儿畸形或发育异常。

讨 论

文献报道大约每 81 ~ 2 489 例妊娠中就有 1 例合并卵巢肿瘤, 其中只有 2% ~ 5% 为恶性^[2-4]。本组资料中约 8 762 次妊娠中有 1 例合并有卵巢恶性肿瘤。

孕期合并卵巢恶性肿瘤除少数因肿瘤增长迅速或伴有腹水引起压迫或坠胀症状外, 没有特异性表现。本组病例中有近 2/3 患者没有任何症状, 孕期常规超声检查是最有效的检出手段。由于孕晚期胎儿肢体遮挡等原因, 妊娠期合并卵巢肿瘤多在妊娠早、中期发现, 而在晚期和产褥期发现者不到 30%^[3-4], 剖宫产术中发发现者更少^[5]。本组资料显示, 有 50% 的患者发现在妊娠晚期或产褥期, 推测可能与绝大多数患者转诊自不同级别医院, 未正规

开展产前超声检查或检查水平参差不齐有关。因此, 在孕期进行规范、定期的超声检查十分重要。

本研究中, 50% 以上患者为卵巢上皮肿瘤 (23.7% 为 EOC, 34.2% 为 BOT), 卵巢恶性生殖细胞肿瘤约占 30%, SCT 及转移瘤共约 20%, 组织学类型与孕龄非妊娠患者相当^[2,6]。但在肿瘤期别方面, 本组 9 例 EOC 中有 5 例 (55.6%) 为 I ~ II 期, 13 例 BOT 中 100% 为 I 期; 所有 38 例患者中, 有 27 例 (71.1%) 为 I 期, 明显早于非妊娠期患者, 与其他报道一致^[4,6-7], 推测其原因可能与孕期常规超声检查使肿瘤在无症状的早期得以发现有关。

手术是目前治疗卵巢恶性肿瘤合并妊娠患者的主要方式, 其中最重要的是妊娠期间手术时机的选择。Leiserowitz 等^[8]认为, 早孕期发现的卵巢肿瘤最多, 但近 70% 为功能性囊肿, 无需处理。而对于卵巢肿瘤直径超过 6cm、肿瘤结构复杂 (带有明显的乳头或实性成分、不均质、血运丰富等)、伴有腹水或者特异性肿瘤标记物 (如 CA125、AFP 等) 异常升高者, 应尽早手术干预以明确肿瘤性质。本研究妊娠中期手术切除肿瘤后继续妊娠的患者并无自然流产或早产发生, 印证了妊娠中期手术对胎儿的安全性。反之, 如果仅担心手术对妊娠的影响而拖延手术时机, 就可能错失治疗时机, 使肿瘤的期别和预后发生改变。妊娠期间的手术应以切除原发部位卵巢肿瘤为主, 大网膜切除、腹膜后淋巴结切除等操作应在剖宫产同时或者阴道分娩后再次手术时处理。对于妊娠 28 周以后合并的卵巢恶性肿瘤, 如果胎儿成熟或者医院具备保证新生儿存活的条件, 可以在终止妊娠的同时切除肿瘤, 手术范围依照肿瘤的类型和期别而定。

妊娠期间针对卵巢恶性肿瘤的化疗报道不多, 但已有文献证实中、晚孕期使用顺铂、卡铂、环磷酰胺和紫杉醇等药物的安全性^[9-11], 但对胎儿的长期影响缺乏经验^[12-13]。本组病例中有 2 例在产前采用铂类联合化疗方案, 1 例无不良结果, 1 例则在化疗中出现急进性羊水减少, 而被迫行急诊剖宫产终止妊娠, 但未发现有药物相关的胎儿发育迟滞、宫内死亡或者新生儿畸形, 但化疗对胎儿出生后的长期影响值得关注和总结。

本组 30 例分娩中仅有 6 例经阴道分娩, 其原因主要是需尽快治疗肿瘤而被迫进行的择期剖宫产增加。胎儿的结局主要取决于妊娠终止时的孕周, 30 例新生儿中, 1 例 31 周早产儿因出现呼吸窘迫伴感

染而死亡；1例32周出生者出现多种早产儿并发症，经治疗后存活；其他新生儿均健康成活。

本研究中，除1例失访，其余患者的平均随访时间为 (40.5 ± 38.5) 个月（3~165个月），7例死亡，1例带瘤生存，29例无瘤存活。此外，本组资料显示，患者的预后与卵巢组织肿瘤的类型和期别相关，9例EOC中死亡4例，均为Ⅲ~Ⅳ期患者；11例卵巢恶性生殖细胞中死亡的2例均为复发转移的内胚窦瘤；2例胃肠道恶性肿瘤转移到卵巢者中，1例死亡，1例带瘤生存。而13例BOT和3例SCT（均为卵巢颗粒细胞瘤）均为Ⅰ期，全部无瘤存活。

综上所述，正规的产前检查，尤其是超声检查对检出妊娠期间合并的卵巢恶性肿瘤具有重要意义，此类患者的治疗应个体化。对于中晚孕期的患者，手术和化疗都相对安全，不应因妊娠而影响挽救生命的治疗。恰当的治疗可获得相当满意的母儿预后。

参 考 文 献

- [1] Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, *et al.* FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 70(2): 209-262.
- [2] Oehler MK, Wain GV, Brand A. Gynaecological malignancies in pregnancy: a review [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003, 43(6):414-420.
- [3] Sayedur Rahman M, Al-Sibai MH, Rahman J, *et al.* Ovarian carcinoma associated with pregnancy. A review of 9 cases [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(3):260-264.
- [4] Machado F, Vegas C, Leon J, *et al.* Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases [J]. *Gynecol Oncol*,

2007, 105(2):446-450

- [5] 付晨薇, 杨佳欣, 刘俊涛, 等. 剖宫产术中附件包块手术病例分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2007, 10(5): 336-338.
- [6] Behtash N, Karimi Zarchi M, Modares Gilani M, *et al.* Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008, 8:3.
- [7] Palmer J, Vatish M, Tidy J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature [J]. *BJOG*, 2009, 116(4):480-491.
- [8] Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, *et al.* Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(2):315-321.
- [9] Modares Gilani M, Karimi Zarchi M, Behtash N, *et al.* Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(5):1140-1143.
- [10] Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, *et al.* Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy [J]. *Arch Intern Med*, 1992, 152(3):573-576.
- [11] Kwon YS, Mok JE, Lim KT, *et al.* Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(2):230-234.
- [12] Jameel A, Jamil SN. Safety of cytotoxic chemotherapy during pregnancy [J]. *J pak Med Assoc*, 2007, 57(9):449-452.
- [13] Ishioka S, Hayashi T, Endo T, *et al.* Advanced epithelial ovarian carcinoma during pregnancy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12(2):375-378.

(收稿日期: 2010-07-31)