

外阴癌化疗进展

焦思萌, 孔为民

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要: 外阴癌的治疗以手术为主, 放、化疗为辅, 近年来注重个体化治疗及综合治疗。常用于外阴癌化疗的形式有单纯化疗、同步放化疗及新辅助化疗等。文章就近年来外阴癌化疗的研究进展作一概述。

关键词: 外阴肿瘤; 药物疗法; 新辅助化疗; 同步放化疗

中图分类号: R737.35 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2015)11-0865-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B001

Progress on Chemotherapy for Vulvar Cancer

JIAO Si-meng, KONG Wei-min

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: The common treatment method for vulvar cancer is surgery, assisted with radiotherapy and chemotherapy. And in recent years, individual treatment and comprehensive treatment are focused on. The common forms of chemotherapy for vulvar cancer include chemotherapy alone, concurrent chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy. The research progress on chemotherapy for vulvar cancer in recent years are reviewed.

Subject words: vulvar neoplasms; drug therapy; neoadjuvant chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy

外阴癌是一种罕见的恶性肿瘤, 占女性原发性恶性肿瘤的 1%, 在女性生殖道原发性恶性肿瘤中占 3%~5%^[1]。其好发于绝经后妇女, 发生率随着年龄的增长而增加^[2], 且呈上升趋势^[3]。传统的外阴癌治疗以手术为主, 放、化疗为辅, 但近年来外阴癌的治疗倾向于个体化治疗及综合治疗, 以提高患者治疗后生活质量^[4]。在此背景下, 化疗在外阴癌治疗中的应用逐渐受到重视, 且在此方面的研究取得了一定的进展。现将化疗在外阴癌治疗中的研究进展综述如下。

1 外阴癌化疗的地位及面临的问题

传统的根治性外阴切除术对外阴癌虽具有较好的疗效, 但其创伤大, 术后并发症多, 且严重影响患者术后生活质量, 故近年来其手术范围有缩小倾向, 并重视与放、化疗相结合的综合治疗的应用^[5]。因

此, 外阴癌的化学治疗近年来逐渐受到重视, 但仅作为晚期或复发性外阴癌姑息性综合治疗的一部分^[6]。随着化疗在外阴癌治疗中地位的提升, 有关外阴癌化疗的研究也日益受到关注, 但仍面临如下几个问题^[7]:

①外阴癌多发于绝经前后的中老年女性^[8]。患者因年龄大、一般状态欠佳、基础合并症相对多见, 难以耐受化疗。

②与年轻人相比, 老年人骨髓造血储备差, 化疗造成的骨髓抑制更为明显且恢复较慢。

③外阴癌的病理类型以鳞状细胞癌为主, 约占 90%。与其他病理类型的外阴癌相比, 鳞状细胞癌对目前常用的化疗药物敏感性较差。

④外阴癌发病率低, 早期手术治疗效果好, 化疗多推荐用于晚期及术后复发的患者, 相对应用较少。因此, 对于外阴癌化疗的临床研究缺乏足够多的病例, 故目前相关的临床经验非常有限。

由于上述问题使得有关外阴癌化疗的研究受到了一定的局限。但对于晚期及复发性外阴癌应用不

通讯作者: 孔为民, 主任医师, 博士; 首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京市东城区骑河楼街 17 号 (100006); E-mail: kwm1967@sohu.com

收稿日期: 2014-12-30; 修回日期: 2015-02-15

同形式的化疗如同步放化疗、新辅助化疗确可取得一定的疗效。

2 化疗在外阴癌治疗中的应用

20 世纪 90 年代开始将化疗应用于浸润性外阴癌,但其效果尚不明确^[9]。在外阴癌的治疗中,单独应用化疗效果较差,但对于晚期、有广泛扩散的进展期病例和复发病例,应用单纯化疗、同步放化疗、新辅助化疗等方法治疗可能具有一定的疗效。

2.1 单纯化疗

单纯化疗一般只推荐用于晚期及复发病例中不能接受手术或放疗的患者,如远处转移、先前放疗野复发和局部肿瘤术后放疗中进展等情况^[10]。Cormio 等^[11]对 15 例复发性外阴癌患者进行顺铂($80\text{mg}/\text{m}^2$, d_1)+长春瑞滨($25\text{mg}/\text{m}^2$, $\text{d}_{1,8}$)方案化疗,其结果显示 4 例患者为完全缓解 (27%),2 例患者部分缓解 (13%),同时另有 4 例患者病情稳定,5 例患者病情进展。上述化疗方案显示对于复发性外阴癌有一定的疗效,但由于此项研究的病例数量较少,尚不能得出明确结论。对于外阴癌发生远处转移的病例, Neville 等^[12]认为可应用博来霉素、丝裂霉素、顺铂、甲氨蝶呤等化疗药物,但其有效率较低,治疗后长期存活病例较为罕见,总体治疗效果并不令人满意。关于单独化疗的药物选择问题, John 等^[13]认为对于晚期及复发性、不能接受手术或放疗的病例应用博来霉素可获得一定疗效,但在其他妇科肿瘤(如子宫内膜癌、宫颈癌等)治疗中,常用的化疗药物——顺铂在外阴癌的治疗中并不能获得肯定疗效。

一般认为,外阴癌单一药物化疗治疗效果欠佳,相对而言多药联合化疗效果较好^[12,14]。但就目前研究,仅应用化疗治疗外阴癌的效果不甚理想,且关于单纯化疗应用于外阴癌治疗的报道有限,治疗方案也不甚统一。因此,外阴癌单纯化疗尚需要更多的临床治疗经验。

2.2 同步放化疗

近年来,同步放化疗已在多个实体肿瘤的治疗中应用,且治疗效果优于单纯放疗^[15,16]。同步放化疗可降低肿瘤局部复发率、控制全身微小转移灶从而提高肿瘤的治疗效果及患者的总生存率。有些化疗药物如氟尿嘧啶、顺铂、丝裂霉素等除有抗肿瘤作用

以外,还起到放射增敏剂作用,使得放疗的剂量降低 15%~20%,从而降低患者的局部急性放疗反应发生率,可提高患者的耐受性。

早在 1995 年就有学者将单独放疗与同步放化疗在外阴癌治疗中的治疗效果进行了比较。Eifel 等^[17]将 54 例晚期外阴癌患者分为两组,一组对 20 例患者术前应用氟尿嘧啶 $[1000\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})]$,96h 内持续静脉滴入]+顺铂($100\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴入)或丝裂霉素($10\text{mg}/\text{m}^2$ d_1 静脉推注)方案同期放化疗作为初治或辅助治疗,另一组对 34 例患者术前行单纯放疗,结果显示同步放化疗可降低肿瘤局部复发率,其治疗效果优于单纯放疗。曾有案例报道^[18]1 例 72 岁外阴癌患者,外阴肿物直径约 10cm,伴有多处淋巴结肿大,被诊断为 IVb 期。在盆腔及腹股沟区放疗同时予以 4 个疗程顺铂($40\text{mg}/\text{m}^2$)周疗。经同步放化疗治疗后证实完全缓解,随访 24 个月,无复发。

Gunter 等^[19]综述了对不能手术的晚期外阴癌患者行根治性放射治疗与氟尿嘧啶或顺铂联合氟尿嘧啶方案化疗同时进行,取得了较好效果。其治疗后完全缓解率可达 53%~89%,中位生存时间为 37 个月。Eifel 等^[18]报道,将顺铂 $4\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 联合氟尿嘧啶 $250\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 每周内连续 96h 静脉滴入,同时联合盆腔、外阴和腹股沟淋巴结放疗,共 4 周。结果显示,12 例患者中有 11 例得到部分缓解以上的疗效,化疗后 6 周有 8 例经手术切除标本证实。4 例病理学上证实属于完全缓解,其中 1 例未行外阴切除手术,随访 28 个月无复发。Lisa 等^[20]对 28 例局部晚期外阴癌患者在 2 个疗程放疗同时分别给予氟尿嘧啶 $[1000\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})]$ +丝裂霉素($10\text{mg}/\text{m}^2$ d_1 静脉推注)方案化疗,72%患者完全缓解,14%部分缓解,总有效率为 86%,治疗效果与根治性手术相似,但保留了外阴正常形态与功能完整,明显改善了患者治疗后的生存质量。Lisa 等^[20]综合分析多篇相关文献显示,同步放化疗的完全缓解率为 46.5%~72.2%,总缓解率为 81.2%~100%。由上述文献可见,同步放化疗可作为外阴癌除根治术外的另一首选治疗方案,以减少由于根治性外阴切除引起正常外阴结构及生理功能受损,对治疗失败者仍可进行手术补救。

Sharma 等^[21]亦认为,与单纯放射治疗相比,同期放化疗可提高肿瘤局部控制率,降低局部复发率,提高总体生存率。

由上述文献报道可见,同步放化疗对于晚期外阴癌的治疗效果较好。在放疗同时予以不同方案的化疗如氟尿嘧啶单药治疗、氟尿嘧啶联合丝裂霉素方案以及顺铂联合丝裂霉素方案等均证实有较好效果。同步放化疗对于外阴癌的治疗效果较为肯定,但随之而来的并发症增多仍需引起重视。如大多数患者均出现外阴阴道中度以上黏膜炎、排尿困难、局部疼痛不适,但经局部对症治疗、留置导尿管后均可得到缓解。部分患者需要中止治疗,但严重并发症并不多见^[22]。

2.3 新辅助化疗

新辅助化疗即对晚期外阴癌病例在手术之前先使用化疗,通过化疗使肿瘤缩小利于手术,提高手术切除率,减少术后并发症等。对于肿瘤较大、部位特殊如肿瘤位于阴道、尿道或肛门附近者,如直接行根治性手术,切除范围大,围术期并发症多,且术后可能影响患者排尿和排便等功能,严重者需进行耻骨联合上膀胱造瘘、乙状结肠造瘘等。患者术后生活质量严重下降,同时也对患者的心理产生巨大的负面影响。因此,有学者提出将新辅助化疗应用于外阴癌的治疗,以期缩小肿瘤体积,减小手术范围,保留患者的正常器官及功能。另外,新辅助化疗有可能去除肿瘤病灶周围的微小转移,以期减少患者肿瘤局部复发的概率^[23]。

Geisler 等^[24]对 14 例病变累及尿道或肛门括约肌的晚期外阴癌患者采用顺铂联合氟尿嘧啶方案进行新辅助化疗,观察其尿道及肛门括约肌的保留情况。研究结果显示,新辅助化后手术率为 100%,所有患者均可以保留尿道和肛门括约肌,并可避免进行盆腔脏器廓清术。Aragona 等^[25]对 35 例晚期不可手术的外阴癌患者进行新辅助化疗后,其中 33 例患者完成化疗计划,最终 27 例患者进行了手术。术后中位随访时间 49 个月,5 年生存率可达 92.3%,平均存活时间为 133.6 个月。

Raspagliesi 等^[26]对 10 例Ⅲ~Ⅳ期外阴鳞癌患者予以 3 个疗程紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂方案,或紫杉醇+顺铂方案进行化疗,其中 9 例患者接受根治性外阴切除术+双侧腹股沟淋巴结清除。此项研究的化疗有效率为 80%,其中 1 例经病理证实达到完全缓解,6 例部分缓解。

关于外阴癌新辅助化疗的方案,以博来霉素为

主的化疗方案或顺铂联合氟尿嘧啶化疗方案在外阴癌新辅助化疗中应用较多、疗效较好。最早在 1990 年报道的有关外阴癌新辅助化疗的研究所采用的即是以博来霉素为主的化疗方案。两项欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)的研究均采用了以博来霉素为主的化疗方案,只是用药的剂量、间隔不同。Wagenaar 等^[27]采用博来霉素、甲氨蝶呤和 CCNU 联合方案,应用于 25 例不适合进行手术的晚期外阴鳞癌或术后复发患者进行Ⅱ期临床试验。采用 6 周循环治疗(第 1 周:博来霉素 5mg 肌肉注射 1~5d,CCNU 40mg 口服 5~7d,甲氨蝶呤在第 1 周的 d₁ 和 d₄ 15mg 口服。第 2~6 周:博来霉素 5mg 肌肉推注 d_{1,4},甲氨蝶呤 d₁ 15mg 口服),缓解率为 56%,平均存活期为 7.8 个月。Domingues 等^[28]对 25 例晚期外阴癌患者分别采用博来霉素、紫杉醇和顺铂联合氟尿嘧啶方案进行新辅助化疗,并对不同化疗方案的疗效进行了比较。10 例患者接受博来霉素 20mg/(m²·d)方案化疗,5 例患者接受紫杉醇 100mg/(m²·w)方案化疗,另外 10 例患者接受顺铂 60~80mg/m² d₁+氟尿嘧啶 750mg/(m²·d)d_{1,4} 联合方案化疗。结果显示,博来霉素组有效率为 60%,平均存活时间为 46.7 个月;紫杉醇组有效率为 40%,平均存活时间为 17.0 个月;顺铂联合氟尿嘧啶组有效率为 20%,平均存活时间为 7.6 个月。可见博来霉素新辅助化疗的疗效较好。

当然,新辅助化疗治疗外阴癌疗效也尚有争议。Han 等^[29]对 4 例晚期和 2 例复发外阴鳞癌患者进行前瞻性研究,给予紫杉醇+卡铂方案进行周疗,化疗中位时间为 7.5 周,无患者有效,随访时间为 1~29 个月,1 例患者死于病情进展,3 例患者因并发疾病死亡,另外 2 例患者在化疗结束后接受了根治性外阴切除术+腹股沟淋巴结清除,但 2 例患者病情在治疗过程中均有不同程度进展。

上述研究出现矛盾性的结果,提示新辅助化疗在外阴癌治疗中的效果及用法尚需进行多中心、大样本的前瞻性研究。

3 小 结

化疗在外阴癌治疗中虽仍属于辅助治疗,但近年来由于外阴癌的治疗倾向于个体化治疗及综合治疗并重视患者生活质量,使得化疗在外阴癌治疗中

受到了越来越多的关注。单纯化疗对于外阴癌的治疗效果不甚理想,一般只推荐用于晚期及复发病例中不能接受手术或放疗的患者。外阴癌单纯化疗尚无标准的规范化治疗方案,多数学者认为联合用药治疗效果优于单药化疗,且其中以博来霉素为主的化疗方案疗效较好。而应用具有放射增敏作用的化疗药物如氟尿嘧啶、顺铂、丝裂霉素等同时联合放疗治疗,对改善中晚期或复发外阴癌患者生存率或生活质量均具有良好的前景。放疗同时予以不同方案的化疗如氟尿嘧啶单独应用、氟尿嘧啶联合丝裂霉素以及顺铂联合丝裂霉素等方案在中晚期外阴癌的治疗中均取得了较好效果。对于新辅助化疗,一般认为在晚期病灶较大的外阴癌患者术前缩小肿瘤病灶,提供手术机会,保留患者肛门括约肌或尿道,减少术后并发症,改善患者生活质量等方面具有一定临床意义。其中博来霉素为主的化疗方案以及顺铂和氟尿嘧啶联合化疗在外阴癌新辅助化疗中的应用较多。但由于外阴癌发病率较低,且仍以手术及放疗治疗为主,故针对外阴癌化疗相关文献报道也较为有限,而且缺乏大样本的前瞻性对照研究,所以外阴癌的新辅助化疗及同步放化疗对外阴癌患者治疗的临床意义、更为优化的化疗方案等尚有争议并有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] Rauh-Hain J, Clemmer J, Clark R, et al. Management and outcomes for elderly women with vulvar cancer over time [J]. BJOG, 2014, 121(6): 719-727.
- [3] Chhabra S, Bhavani M, Deshpande A. Trends of vulvar cancer[J]. Obstet Gynecol, 2014, 34(2): 165-168.
- [4] Deppe G, Mert L, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review [J]. J Obstet Gynecol Res, 2014, 40(5): 1217-1225.
- [5] Gunther V, Malchow B, Schubert M, et al. Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer—a retrospective study [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(7): 875-882.
- [6] Wang SZ, Sun JH. The diagnosis and treatment of vulvar cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2006, 13(9): 721-723. [王淑珍, 孙建衡. 外阴癌的诊断与治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(9): 721-723.]
- [7] Li Q, Tang CS. Chemotherapy in vulvar cancer[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2004, 20(11): 643-645. [李强, 汤春生. 外阴癌的化疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(11): 643-645.]
- [8] Li JH. Study on etiology and pathogenesis of vulvar cancer [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2012, 28(9): 729-731. [李海金. 外阴癌病因及发病机制研究[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(9): 729-731.]
- [9] Sun JH, Cai SM, Gao YL. Gynecology oncology[M]. 2nd ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2011. 394-413. [孙建衡, 蔡树模, 高永良. 妇科肿瘤学[M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011. 394-413.]
- [10] Li ZT. Treatment of recurrent vulvar cancer [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2012, 28(5): 344-348. [李子庭. 复发性外阴癌的处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(5): 344-348.]
- [11] Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma [J]. Oncology, 2009, 77(5): 281-284.
- [12] Neville F. Vulvar cancer[A]. Jonathan S, Neville F. Berek & Hacker's gynecologic oncology[M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilking, 2010. 536-592.
- [13] John W, Kunos C, Edward J, et al. Vulva [A]. Richard R, Berchuck A, Markman M, et al. Principles and practice of gynecologic oncology [M]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilking, 2013. 523-556.
- [14] Niu J, Zheng SM. Treatment of progress of vulvar cancer [J]. Medical Innovation of China, 2011, 8(34): 155-157. [牛静, 郑曙民. 外阴癌治疗研究进展 [J]. 中国医学创新, 2011, 8(34): 155-157.]
- [15] Xiu HP. Locally advanced gastric cancer after concurrent chemoradiotherapy for clinical analysis[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(9): 704-706. [徐海平. 局部进展期胃癌术后同步放化疗的临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(9): 704-706.]
- [16] Yu J, Cao BW, Lin Q, et al. Management of locally advanced rectal cancer with preoperative three-dimensional conformal radiotherapy combined with chemotherapy [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(15): 1173-1176. [俞静, 曹邦伟, 林清, 等. 局部晚期直肠癌术前同步放化疗临床意义的初步探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(15): 1173-1176.]
- [17] Eifel PJ, Morris M, Burke TW, et al. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva[J]. Gynecol Oncol, 1995, 59(1): 51-56.

- [18] Uenoyama A, Kitagawa R, Sato A, et al. A case of stage IVb vulvar cancer effectively treated by concurrent chemoradiotherapy with cisplatin [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011, 38(10): 1723-1725.
- [19] Gunter DQ, Ismail M, Jimmy B, et al. Chemotherapy of vulvar cancer: a review [J]. Wien Klin Wochenschr, 2013, 125(5-6): 119-128.
- [20] Lisa T, Anca C, Ansink, et al. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva [J]. Am J Clin Oncol, 2011, 43(1): 22-26.
- [21] Sharma DN. Radiation in vulvar cancer [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012, 24(1): 24-30.
- [22] Stuckey A, Schutzer M, Rizack T, et al. Locally advanced vulvar cancer in elderly women is chemoradiation beneficial [J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(3): 279-282.
- [23] Wang ZQ, Wang JL. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2013, 29(4): 249-251. [王志启, 王建六. 外阴癌的新辅助化疗 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(4): 249-251.]
- [24] Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration [J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 53-57.
- [25] Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: results from a multicenter study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(7): 1258-1263.
- [26] Respagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, et al. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva [J]. J Gynecol Oncol, 2014, 25(1): 22-29.
- [27] Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. European Organization for Research and Treatment of Cancer [J]. Gynecol Oncol, 2001, 81(3): 348-354.
- [28] Domingues AP, Mota F, Durao M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(2): 294-298.
- [29] Han SN, Vergote I, Amant F. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(5): 865-868.

本刊启事

近期发现有人恶意向《肿瘤学杂志》投稿作者发送虚假性、欺骗性内容的留言、通知,进行诈骗活动。他们主要通过短信方式通知稿件作者缴纳稿件相关费用,或者假冒《肿瘤学杂志》工作人员向用户索取用户名或密码。对这种恶劣的违法行为,本刊将持续保持关注,并向公安机关举报。同时郑重地提醒广大作者:

本刊版面费收取通知是以邮件形式(zlxzz04@126.com)发送到作者在投稿系统注册时使用的电子邮箱,同时附文稿的校对清样(PDF格式),并以《肿瘤学杂志》投稿系统发送短信提醒作者查看相关邮件,但该短信中不会提及具体的收费金额等,请务必以邮件内容为依据!作者均可自行登录投稿系统查看并核对稿件的有关信息。

本刊不收审稿费,不收取任何形式的加急费等额外费用。请各位作者收到类似诈骗短信时,务必提高警惕,有任何问题可及时联系编辑部,电话:0571-88122280(编务办公室),0571-88122556(主任办公室)。

《肿瘤学杂志》网址 <http://www.chinaoncology.cn> 电子邮箱:zlxzz04@126.com