

复发性卵巢癌的诊断与治疗进展

于海林综述,鹿欣审校

(上海复旦大学附属妇产科医院,上海 200011)

【关键词】卵巢癌;复发;诊断;治疗;综述

【中图分类号】R737.31 【文献标识码】A 【文章编号】1009-0959(2008)01-0011-04

卵巢癌是妇科恶性肿瘤中病死率最高的肿瘤,约70%的患者在发现时已处于晚期(III、IV期)。其治疗方法主要为细胞减灭术和术后以铂类药物为基础的化疗,虽然一线化疗反应率可达60%~80%,但仍有55%~75%于治疗后3年内复发。复发性卵巢癌的检测和诊断方法有多种,较为常用的有体格检查、血清CA125测定和影像学检查。及时、准确地诊断卵巢癌的复发,选择性的给与手术,并辅以适当化疗,对提高患者生存质量延长生存期具有重要意义。现就目前复发性卵巢癌的诊断与治疗进展作一综述。

1 定义

目前,国内外对复发性卵巢癌没有统一的定义。一般是指卵巢癌患者经过肿瘤细胞减灭术和术后化疗后肿瘤未控或停药一段时间后后肿瘤复发或转移。根据患者对铂类药物的敏感性,以初次治疗停药后6个月为界,可将复发性卵巢癌大致分为铂类敏感性和耐药性。有的学者在此基础上根据反应的持续时间将复发性卵巢癌进一步细分,停药后缓解持续时间6~12个月为一般敏感性;超过12个月则为极敏感性;若在6个月内疾病持续或进展则再分为持续性(停药3~6个月复发)和难治性(停药3个月内复发或治疗时进展)^[1]。2002年全国复发性卵巢恶性肿瘤诊断与治疗学术研讨会上提出应将卵巢癌复发与未控区分开来,复发是指经过满意的肿瘤细胞减灭术和正规足量的化疗后达到临床完全缓解,而停药半年后临床再次出现肿瘤复发的征象;而未控指经治疗后达到临床完全缓解,在半年内再次出现肿瘤,或经治疗后肿瘤持续存在。

2 监测和诊断

中华医学会妇产科学分会妇科肿瘤学组(现为中华医学会妇科肿瘤分会)制订的复发性卵巢恶性肿瘤的诊治规范(建议)中有关卵巢恶性肿瘤复发的迹象和证据包括:①肿瘤标志物升高。②出现胸腹水。③身体检查发现肿块。④影像学检查发现肿块。⑤发生不明原因肠梗阻。以上各项只要存在1项,即可考虑肿瘤复发;出现2项,肿瘤复发的可能性更大。肿瘤复发的诊断最好有病理检查报告的支持。目前临床上有多种方法用于复发性卵巢癌的监测,如体格检查、血清CA125测定、影像学检查以及二次探查术等。

2.1 体格检查

包括全身检查和盆腔检查。该检查方法简单且经济有效,但对医师临床技能要求较高,需要有足够的临床经验。其不足是只限于盆腔或体表能触到的部位才能发现,故特异性高而敏感性差^[2],应结合其它检查如血清CA125及影像学检查等。

2.2 肿瘤标志物

CA125是目前诊断复发性卵巢癌最常用的肿瘤标志物。大约80%~85%的卵巢癌患者在初次诊断时即伴有血清CA125水平升高。并且在这一部分患者中,血清CA125水平的改变与疾病的进展或消退有关。血清CA125水平升高往往提示卵巢癌复发,故在卵巢癌的随诊中应连续监测血清CA125的变化,根据其动态变化做出判断。CA125水平测定,其敏感性的范围为79%~95%,阳性预测值接近100%^[3],大约70%的卵巢癌患者其血清CA125水平在复发的临床证据出现前4~6个月即可升高。也有学者对CA125的预测价值提出疑义。

ROBERT L^[4]等人用PLD(脂质体阿霉素)和拓

9 Aoki Y, Watanabe M, Amikura T, et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2004; 94: 333~339

10 Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al. A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol*, 1997; 24:

78~82

11 Green K, Winter K, Underhill K, et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 59: 168~173

普替康治疗两组复发性卵巢癌病人,以比较两组中 CA125 水平的变化。发现,PLD 治疗的病人中 50% 的完全缓解者和 41% 的部分缓解者,CA125 水平有所升高;在拓普替康治疗的病人中,也有少数 CA125 水平升高。故认为,在复发性卵巢癌中,早期的 CA125 水平并不能预测最终的结果,尤其是在 PLD 治疗的病人中。

2.3 影像学检查

影像学检查诊断复发性卵巢癌主要有 4 种方法,即超声、CT、MRI 及 PET(正电子发射断层扫描)。超声作为一项非侵入性的检查方法,具有简便、无创、经济的特点,在诊断卵巢癌复发方面具有重要意义。但由于卵巢癌患者经初次细胞减灭术治疗后盆腔内多有粘连,且复发灶多位于盆腔内,故阴道超声较腹部超声能更清楚地显示复发病灶^[5]。不足之处是,超声对于较小的病灶(直径<2cm)很难发现。CT 在诊断复发性卵巢癌中应用广泛,对复发性卵巢癌诊断敏感性 45%,特异性 85%,阳性预测值 80%~83%,阴性预测值 37%~50%。对于诊断腹膜后淋巴结、腹部包块以及肝脾转移灶的敏感性高,但对于发现腹膜、大网膜、肠系膜及肠管的病变以及直径<2cm 肿块的敏感性低。当 CT 结果为阴性时可选用 MRI 检查,MRI 阳性及阴性预测值分别为 96%及 72%,优于 CT、超声、及体检等^[6]。临床用于诊断卵巢癌的 PET 主要是 18 氟标记氟代脱氧葡萄糖正电子发射型计算机断层显影(18 F2FDG2PET)。其成像清晰,定位准确,诊断的特异性明显高于 CT,对于血清 CA125 水平异常而 CT 或 MRI 检查结果不能确定或阴性的可疑复发患者,FDG2PET 检查具有较高的诊断价值。但 PET 在发现微小病灶方面还存在一定困难,有研究发现 PET 对于小复发病灶的诊断能力不如 CT 和 MRI,这是由于 PET 对微小病灶的空间分辨率不如 CT 和 MRI。临床上将 PET 和 CT 联合应用的 PET/CT 检查则综合了二者的优势,可以提高诊断复发的敏感性和特异性。

2.4 二探术

二探术是目前评估盆腹腔内有无复发癌灶的最准确的方法。但此方法创伤性较大,临床上有较大争议,已被无创伤的血清 CA125 监测联合影像学的检查所替代。随着微创技术的发展,腹腔镜技术也被逐渐应用于卵巢癌的手术包括二探术中。但是,腹腔镜检查用

于复发性卵巢癌的诊断价值目前尚不清楚,因为卵巢癌患者术后多有腹腔内粘连,而严重的腹腔粘连恰恰是腹腔镜检查的禁忌证,即使患者进行了腹腔镜二探术,也还有 18%~20% 的假阴性率。但 Husain 等人^[7]经研究认为腹腔镜二探术是一种安全而又准确的检查方式,手术并发症的发生率低,真阴性率和以后的复发率与其他研究的剖腹二探术相当。二探术在诊断复发性卵巢癌中的价值还有待于进一步研究。

3 治疗

卵巢癌患者一旦复发,治愈的可能性极小。故复发性卵巢癌的治疗目的不是为了治愈,而是依据个体化原则进行姑息性治疗,即控制病情,减轻症状,提高患者生活质量和延长生存期^[8]。目前,复发性卵巢癌的治疗原则仍以尽可能的二次肿瘤细胞减灭术和辅以适当化疗为主。

3.1 治疗时机的选择

复发性卵巢癌在治疗方面存在一个理想的窗口期:开始治疗的时间太早,患者过早接受细胞毒性药物,必然会影响到患者的生存质量;而治疗太晚,既降低了患者对治疗的可能反应率,同时由于患者的体格状况太差而往往不能耐受药物的毒性反应,导致不能完成正规、足量的化疗疗程。为了选择适宜的治疗时机,有学者提出下列适应证:①不管 CA125 是否升高,出现症状和临床或影像学检查有复发的证据;②无症状,CA125 升高、临床或影像学检查提示复发灶超过 2~3cm;③出现症状,CA125 升高,临床或影像学检查无复发的证据;④系列测定 CA125 持续升高,除外其他 CA125 升高的原因。但关于复发性卵巢癌究竟何时开始治疗比较恰当,目前尚无一致意见。

3.2 手术治疗

手术对复发性卵巢癌的治疗价值还未确定,手术的指征和时机亦尚存有争议。有学者^[9]进行研究,比较了二次细胞减灭术后辅以化疗和只进行单纯辅助化疗的两组患者,前组中位生存时间为 16 个月,后组中位生存时间为 12 个月($P=0.03$);再比较进行了有效减瘤和减瘤不彻底的两组患者的生存时间,分别为 19 个月和 9 个月($P=0.007$)。表明复发性卵巢癌化疗前有效的肿瘤细胞减灭术将比单纯的辅助化疗更能提高生存时间。Aya 等人^[10]研究了 46 例复发性上皮性卵巢癌病人的治疗情况,23 例病人接受拯救性细胞减灭术(细胞减灭术组),23 例给予无手术治

疗(对照组)。结果,细胞减灭术组病人卵巢癌复发后的中位生存期是41.7个月,显著长于对照组(18.8个月; $P<0.01$),且在细胞减灭术组中,生存期受术后残余灶直径的影响(肿瘤残余灶直径 $<2\text{cm}$ vs $>2\text{cm}$;中位生存期50个月 vs 35.2个月; $P<0.05$)。Jin Y^[11]等人研究了54例复发性卵巢癌病人的情况后认为,无铂间期 >6 个月和二次细胞减灭术辅以拯救性化疗可以延长复发性卵巢癌病人的生存时间(95% CI=0.153~0.987, $P=0.047$;95% CI=1.611~10.914, $P=0.003$, respectively)。并且化疗疗程的增加可提供一定的生存益处(95% CI=0.110~1.090, $P=0.070$)。

对复发性卵巢癌,选择合适的病例进行再次肿瘤细胞减灭术,具有一定意义。关于病例的选择方面,有学者认为以下条件可供参考:①完成初次肿瘤细胞减灭术和以顺铂为基础的联合化疗,体检、血清学和影像学检查在化疗结束后至少6个月无异常;②血清CA125升高和(或)体检和影像学检查有阳性发现;③无肝转移,无腹、盆腔外不可切除的转移灶;④患者术后愿意继续接受化疗或放疗;⑤无手术禁忌证;⑥身体状况可耐受手术。而Harter等人^[12]也认为,单发病灶和 >6 个月的无治疗间期的病人可以考虑再次肿瘤细胞减灭术。由于这一部分患者已经接受过满意的肿瘤细胞减灭术,并且对初次化疗较敏感,有较长时间(>6 个月)的临床完全缓解间隔期,因此是进行再次细胞减灭术的合适人群。同时应强调的是复发卵巢癌减瘤术困难而复杂,应由有经验的妇科医生进行才能获得较高的成功率。

3.3 化疗

卡铂联合紫杉醇已经是比较公认的卵巢癌一线化疗的标准方案,而对铂类敏感的复发性卵巢癌,其再用铂类药物治疗仍然有效,且反应率与无铂治疗间期长短有关。有报道^[13]在初次铂类药物治疗停止后12个月内复发的患者再用铂类治疗的反应率为26%,而无铂间期超过24个月复发的患者其反应率则高达77%。

Marc Salzberg等人^[14]经研究认为,如果以铂类为基础的化疗结束6个月内卵巢癌复发,应当用其他药物如紫杉醇,PLD,拓普替康,吉西他滨等治疗;如果铂类治疗6个月以后复发,铂类与紫杉醇的联合化疗是最有效的。也有文献报道^[15~16],与单用卡铂相比较,铂类联合紫杉醇、吉西他滨等药物能有效提高

复发性卵巢癌患者的有效率和无进展生存期。

大部分复发性卵巢癌在用以铂类为基础的药物治疗重新治疗时往往最终耐药,可应用二线药物来延长无铂治疗间期,使获得性耐药有可能部分逆转,为最终使用铂类治疗创造机会。常用二线药物主要有拓扑替康,吉西他滨,脂质体阿霉素,口服依托泊苷(Vp-16),六甲密胺,他莫昔芬等。有学者研究认为,拓扑替康作为复发性卵巢癌的二线化疗药物,具有较高的有效率及耐受性,其作用并不逊色于顺铂。吉西他滨,是抗嘧啶代谢类药物,有较宽的抗癌谱。文献报道^[17]单用吉西他滨可将初治以铂类药物化疗的复发性卵巢癌患者的有效率提高至20%,大约有50%铂耐药型卵巢癌或腹膜癌的患者经吉西他滨或联合脂质体阿霉素治疗有效或病情稳定^[18]。也有学者提出^[19]IPHC(术中腹腔温热化疗)由于耐受性较好,当与SSC(二次细胞减灭术)联合应用时,可提高部分复发性卵巢癌病人的生存质量。

3.4 其他治疗

目前认为肿瘤的发生是多基因功能障碍疾病,随着分子生物学技术及肿瘤免疫学的发展,生物免疫治疗与分子靶向治疗在卵巢癌的治疗中得到应用。生物免疫治疗主要包括非特异性的免疫治疗,细胞因子的治疗,单克隆抗体(Mab2)治疗,肿瘤疫苗及基因治疗。分子靶向治疗可分为两大类:一类是由癌细胞表达的异常靶分子,包括增殖因子及其受体、信号转导因子、细胞周期关联因子、细胞凋亡关联因子及耐药关联因子、癌抗原等;另一类是宿主应答细胞表达的血管新生关联因子和与浸润、转移有关的分子群,后者包括细胞粘附分子、基质金属蛋白酶及血管新生分子等。这两种方法对复发性卵巢癌的治疗效果,目前仍处于研究探索中。

4 结语

复发性卵巢癌的诊断需要体检、血清CA125水平监测并结合影像学结果来综合判断,明确诊断需细胞学检查,必要时行腹腔镜或二探术取组织病理证实。其治疗宗旨是姑息性治疗,减少副反应,延长生存期,提高生活质量。故应根据患者肿瘤情况及对铂类是否敏感,进行个体化、分层次的治疗。综上,复发性卵巢癌病人的治疗方式取决于病人的无铂间期的长短。对铂类药物敏感的病人,建议用二次细胞减灭术辅以拯救性化疗,化疗首选铂类及紫杉醇;而对铂

类耐药者则根据具体情况选取二线药物,单药或联合用药给与化疗,也可联合激素、基因或靶向治疗,同时,应注意选择适当的治疗时机,不宜过早,亦不宜过晚。在制定治疗方案时要充分考虑到患者的生存质量和各种治疗方案的毒副作用。总之,在复发性卵巢癌的诊治过程中还存在大量有争论的问题有待解决,随着研究的不断深入和新的治疗方法的出现,治疗的策略也会不断更新。

参考文献

- Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2004; 95 (1): 1~8
- Chen LM, Karlan BY. Recurrent ovarian carcinoma: is there a place for surgery? *Semin Surg Oncol*, 2000; 19 (1): 62~68
- Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol*, 2003; 90 (3): 5192~5281
- Robert L Coleman, Alan Gordon, James Barter, et al. Early Changes in CA125 After Treatment with Pegylated Liposomal Doxorubicin or Topotecan Do Not Always Reflect Best Response in Recurrent Ovarian Cancer Patients [J]. *The Oncologist*, 2007; 12: 72~78
- Meshkova IE, Kostromina EV, Trouk EB. Diagnostic potential of ultrasound examination for tumor recurrence and metastasis. *Vopr Onkol*, 2000; 46(1): 842~871
- Sessa C, Marson S. Randomized single-agent trials in recurrent epithelial Ovarian Cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15 (suppl 3): 247~251
- Husain A, Chi DS, Prasad M, et al. The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2001; 80 (1): 442~471
- Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease [J]. *Lancet Oncol*, 2002; 3 (9): 537~545
- Güngoör M, Ortac F, Arvas M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2005; 97: 74~79
- Aya Matsumoto, Toshihiro Higuchi, Shigeo Yura, et al. Role of salvage cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer after platinum-based chemotherapy [J]. *Obstet. Gynaecol. Res*, 2006; 32(6): 580~587
- Jin Y, Pan LY, Huang HF, et al. Treatment options for patients with recurrent ovarian cancer; a review of 54 cases [J]. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2006; 21(1): 11~15
- Harter P, Bois AD. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence [J]. *Curr Op in Oncol*, 2005; 17(5): 505~514
- Dizon DS, Dupont J, Anderson S, et al. Treatment of recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis of women treated with single-agent carboplatin originally treated with carboplatin and paclitaxel. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2003; 91 (3): 584~590
- Marc Salzberg, Beat Thürlimann, Hervé Bonnefois, et al. Current Concepts of Treatment Strategies in Advanced or Recurrent Ovarian Cancer [J]. *Oncology*, 2005; 68: 295~298
- Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15 (Suppl 1): 36~41
- Kikuchi A, Sakamoto H, Yamamoto T. Weekly carboplatin and paclitaxel is safe, active, and well tolerated in recurrent ovarian cancer cases of Japanese women previously treated with cisplatin-containing multidrug chemotherapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15(1): 45~49
- Fowler WC Jr, Van Le L. Gemcitabine as a single-agent treatment for ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2003; 90 (2Pt 2): 21~23
- Goff BA, Thompson T, Greer BE, et al. Treatment of recurrent platinum resistant ovarian or peritoneal cancer with gemcitabine and doxorubicin A phase I/II trial of the Duguet Sound Oncology Consortium (Psoc 1602) [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188(6): 1556~1562
- Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma [J]. *Gynecologic Oncology*, 2007; 105(1): 90~96