

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

铂敏感复发性卵巢癌手术治疗的研究进展

何丽雅, 陈雅卿

引用本文:

何丽雅, 陈雅卿. 铂敏感复发性卵巢癌手术治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(9): 903–906.

HE Liya, CHEN Yaqing. Progress of Surgery on Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(9): 903–906.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1538>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

腹腔热灌注联合全身静脉化疗在卵巢癌治疗中的不良反应评价

Adverse Reaction of HIPEC Combined with Intravenous Chemotherapy on Ovarian Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(12): 1131–1135 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0324>

晚期上皮性卵巢癌不同治疗方案的预后影响因素分析

Prognostic Factors for Different Treatment Regimens in Advanced Epithelial Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 746–751 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1278>

脂质体紫杉醇联合卡铂与紫杉醇联合卡铂治疗上皮性卵巢癌的疗效和安全性比较

Comparison of Efficacy and Safety Between Liposome-paclitaxel plus Carboplatin and Paclitaxel plus Carboplatin on Epithelial Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(06): 410–413 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1516>

卵巢癌分子分型及其临床应用的研究进展

Review of Molecular Subtyping of Ovarian Cancer and Its Clinical Application

肿瘤防治研究. 2018, 45(02): 106–109 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0771>

卵巢癌血清新型肿瘤标志物研究与应用现况

Research and Application of New Serum Tumor Markers in Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(9): 631–635 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0078>



杂志官网



微信公众号

铂敏感复发性卵巢癌手术治疗的研究进展

何丽雅^{1,2}, 陈雅卿²

Progress of Surgery on Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer

HE Liya^{1,2}, CHEN Yaqing²

1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Gynaecologic Oncology, Cancer Hospital of The University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China

Corresponding Author: CHEN Yaqing, E-mail: Limonchen@163.com

Abstract: The high incidence and fatality rate of recurrent ovarian cancer (ROC) have always been the clinical problem. For part of patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, the secondary cytoreductive surgery (SCS) followed by platinum-based combination chemotherapy can prolong their survival time and improve quality of life. Therefore, it's a critical matter to accurately identify the patients who will benefit from surgery treatment. Several predictive models have been proposed for the selection of the patients for SCS. This article summarizes the research progress in the surgical treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in recent years.

Key words: Recurrent ovarian cancer; Secondary cytoreductive surgery; Platinum-sensitive

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 复发性卵巢癌的高发生率及致死率一直是临床上的难题。对部分铂类敏感的复发性卵巢癌患者, 采用二次肿瘤细胞减灭术 (SCS) 及以铂类为基础的后续联合化疗可以延长生存时间, 改善生活质量。因此, 正确识别可以受益于手术治疗的患者是关键问题。目前已有研究提出一些预测模型来选择适合SCS的患者。本文就近年来对铂敏感复发性卵巢癌手术治疗的研究进展进行综述。

关键词: 复发性卵巢癌; 二次肿瘤细胞减灭术; 铂敏感

中图分类号: R737.31

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

卵巢癌为常见的妇科恶性肿瘤之一, 死亡率位居妇科恶性肿瘤之首。由于缺乏有效的早期筛查方法, 70%以上的卵巢癌发现时已为晚期^[1], 80%的患者会复发^[2]。随着复发次数的增多, 无进展生存期逐渐缩短, 最后导致对铂类药物产生耐药, 而对于铂耐药的复发性卵巢癌 (recurrent ovarian cancer, ROC) 患者, 目前尚无有效的治疗药物和治疗方法, 因此对铂敏感复发患者的处理尤为重要。目前, 含或不含靶向药物的铂类联合化疗是铂类敏感复发性卵巢癌的主要治疗方法,

有研究显示二次肿瘤细胞减灭术 (secondary cytoreductive surgery, SCS) 可能使患者获益, 但存在一定的争论^[3-5]。现就铂敏感复发性卵巢癌患者进行二次肿瘤细胞减灭术的研究进展进行综述。

1 二次肿瘤细胞减灭术的概念

卵巢癌患者经初次手术后, 由于病情未能控制或者肿瘤复发, 需再次行手术治疗, 称为二次肿瘤细胞减灭术。对原发性卵巢癌患者行手术治疗的已得到普遍认可, 但对于复发患者的手术治疗仍是国际上热烈讨论的话题^[6-8]。按照术后单个残留肿瘤病灶最大直径可分为: R0: 无肉眼可见的残余灶, 完全细胞减灭; R1: 残余灶<1 cm, 满意的细胞减灭; R2: 残余灶≥1 cm, 非满意的细胞减灭。该手术由1983年Berek等^[9]在一项回顾性研究中首次提出, 研究提示满意的肿瘤细胞减灭术 (残余病灶≤1.5 cm) 后患者的中位生存期为20月, 而不满意手术患者的中位生存期仅为5月。

收稿日期: 2021-01-04; 修回日期: 2021-02-27

作者单位: 1. 310053 杭州, 浙江中医药大学第二临床医学院; 2. 310022 杭州, 中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院) 妇瘤外科, 中国科学院肿瘤与基础医学研究所

通信作者: 陈雅卿 (1966-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤基础与临床综合治疗, E-mail: Limonchen@163.com

作者简介: 何丽雅 (1996-), 女, 硕士在读, 主要从事妇科肿瘤基础与临床综合治疗的研究

2 手术结局对患者生存的影响

目前大多数研究认为, SCS残留病灶是影响ROC患者生存预后的独立危险因素, 且术后无肉眼残留病灶的效果最佳, 不满意的肿瘤细胞减灭术对复发患者生存率改善并不明显, 其疗效甚至较单纯化疗更差。

2006年回顾性研究DESKTOP I^[10]报道, 对于铂类敏感的患者, 如果手术完全切净病灶, 患者中位生存期可延长至45.2月, 而有肉眼残留肿瘤组术后中位生存期仅为19.7月。Oksefjell等^[11]报道, SCS后无残余肿瘤患者中位生存期为4.5年, 残余肿瘤 ≤ 2 cm患者中位生存期为2.3年, 残余肿瘤 > 2 cm患者中位生存期为0.7年 ($P < 0.001$), 而仅进行化疗的患者中位生存期为1.1年。在一项国际协作汇总分析中, R0组、R1组(肿瘤残余灶 ≤ 1 cm)和R2组(肿瘤残余灶 > 1 cm)复发卵巢癌患者二次手术的中位总生存期(overall survival, OS)分别为57.7、27.0和15.6月 ($P < 0.0001$)^[12]。Fan等^[13]研究表明, 103例复发性上皮性卵巢癌患者的中位首次复发后生存期(survival after recurrence, RS)为36月, 中位OS为60月; 其中, SCS术后未见残留肿瘤患者的中位RS、中位OS均长于残留肿瘤 ≥ 1 cm的患者 ($P < 0.05$), 而术后未见残留肿瘤患者的RS、OS与术后有0.1~1 cm残留肿瘤的患者比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。王娟等^[14]研究纳入93例ROC患者, 有44例患者接受了SCS加药物治疗, 较49例未行SCS仅药物治疗, 复发后PFS和OS均明显延长。

2020年, 美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议发布了AGO DESKTOP III最终报告^[3]。这是一项评价SCS对铂敏感ROC影响的III期随机研究, 共招募了407例AGO评分为阳性的铂敏感复发患者, 对比最大程度的SCS后行铂类为基础的联合化疗与单纯行铂类为基础的联合化疗患者总生存时间之间的差异, 主要终点分析显示, 手术组与化疗组的中位OS为53.7 vs. 46.2月 ($HR = 0.76$, 95%CI: 0.59~0.97; $P = 0.03$); 中位PFS为18.4 vs. 14.0月 ($HR = 0.66$, 95%CI: 0.52~0.83; $P < 0.001$), 接受首次后续治疗的中位时间(time to first subsequent therapy, TFST)为17.9 vs. 13.7月 ($HR = 0.65$, 95%CI: 0.52~0.81; $P < 0.001$), 结果对手术组更有利。治疗结果分析显示: 完全切除后化疗的患者对比单纯化疗的患者OS获益超过12月(中位OS为60.7 vs. 46.2月); 接受手术但未完全切除的患者比单纯化

疗的患者表现更差(中位OS为28.8月)。

ASCO会议上同时公布了SOC1/SGOG-OV2研究结果^[4], 此研究为中国臧荣余教授领衔的多中心随机前瞻性研究, 结果显示复发性卵巢癌二次细胞减灭术可显著延长患者生存期。研究采用iMODEL评分结合PET-CT检查将患者随机分为手术+化疗组和化疗组, 两组中位PFS分别为17.4 vs. 11.9月 ($HR = 0.58$, 95%CI: 0.45~0.74; $P < 0.001$); TFST分别为18.1 vs. 13.6月 ($HR = 0.59$, 95%CI: 0.46~0.76)。OS和累积无治疗生存时间(accumulating treatment-free survival, TFSa)数据目前还未成熟。病灶完整切除患者的中位TFSa未达到, 化疗组患者的中位TFSa为39.5月 ($HR = 0.59$, 95%CI: 0.38~0.91)。与化疗组相比, 手术+化疗组患者表现出更好的长期生存结果。

但也有研究认为SCS并不能延长患者的生存期。GOG0213^[5]是一项国际开放的随机III期试验, 旨在评估贝伐单抗及SCS在铂敏感型复发性卵巢癌治疗中的作用。试验共纳入485例患者, 240例患者在化疗前接受了SCS治疗, 245例患者仅接受了化疗。手术组与化疗组中位OS无明显差异, 分别为50.6 vs. 64.7月 ($HR = 1.29$, 95%CI: 0.97~1.72; $P = 0.08$); 中位PFS分别为18.9 vs. 16.2月 ($HR = 0.82$, 95%CI: 0.66~1.01)。手术组的中位PFS在数值上超过化疗组, 但疾病进展或死亡的风险比表明, 手术+化疗并未优于单独化疗。对比完全切除患者与单纯化疗患者, 仅显示PFS获益, 中位PFS为22.4 vs. 16.2月 ($HR = 0.62$, 95%CI: 0.48~0.80), 而OS无获益(56.0 vs. 64.7月, $HR = 1.03$, 95%CI: 0.74~1.06)。结果显示, 与单纯化疗相比, SCS联合化疗对铂敏感复发性卵巢癌患者无生存获益。但该研究无患者入组标准, 由临床医生主观选择患者进行手术。2020NCCN指南^[15]对于复发患者仍鼓励参加临床试验评估SCS是否能真正获益, 同时满足以下3个条件者即考虑手术治疗: 初次化疗结束后6~12月后复发、病灶孤立可以完整切除和无腹水。

3 手术治疗彻底性的预测模型

一系列回顾性、前瞻性Meta分析结果证实, 满意的肿瘤细胞减灭术可提高复发性卵巢癌患者的PFS及OS。为了达到满意肿瘤细胞减灭术使患者获益, 需要有效的评分系统筛选适合手术的患者。其中比较著名的有AGO评分^[10]、iMODEL SCR风险评分系统^[16]、SeC-Score^[17]及Memorial

Sloan Kettering (MSK) 标准^[18]。

AGO DESKTOP I^[10]通过对2000—2003年267例患者回顾性的数据分析提出腹水量、患者体力状况及初次减瘤术的彻底性或初治时的FIGO分期是预测SCS彻底性的独立因素，同时具有腹水<500 ml、ECOG体力评分0分及初次减瘤时完全切除肿瘤或初治时病理分期FIGO I/II期为AGO评分阳性，结果表明79%的评分阳性患者能够完全切除肿瘤（阳性预测值PPV=0.79）。该项研究结果在AGO DESKTOP II^[19]中得到了统计学的验证，在AGO评分阳性的患者中75%能够完全切除肿瘤（PPV=0.75），但有63.7%评分阴性的患者仍达到了R0，提示AGO评分的阳性预测意义大于阴性预测意义。

Tian等^[16]在分析了来自世界7个中心共1 075例ROC患者资料后提出了iMODEL SCR风险评分系统，该评分系统包括FIGO分期、初次手术后残余灶大小、无进展生存期、体力状况ECOG评分、复发时CA125水平及复发时腹水情况共6个方面，将患者分为低危组（0~4.7分）和高危组（>4.7分），两组患者的完全切除病灶率分别为53.4%和20.1%，中位生存期分别为44.1和24月，差异有统计学意义。

van De Laar等^[20]进行了一项验证AGO评分和iMODEL评分系统对复发性上皮性卵巢癌患者SCS达到R0的预测效果的临床试验，结果显示AGO评分和iMODEL评分系统对R0的阳性预测值分别为82.0%和80.3%，假阴性预测值分别为68.5%和55.6%。AGO评分和iMODEL评分系统对R0有较高的阳性预测价值，但假阴性率较高。

Angioli等^[17]提出一个新的预测评分系统SeC-Score，首次将HE-4作为手术完整切除的预测因素，其余3个变量包括：术前CA125、腹水及首次术后残余肿瘤体积；PPV=0.79，阴性预测值NPV=0.81，特异性和敏感度分别为82%和83%。

PET-CT在CA125水平升高而MRI或CT的影像结果为阴性的疑似复发患者中有更多的阳性结果，它可以精确绘制病灶的分布，并且与R0状态有明确的相关性^[21]。增加影像学变量后，MSK标准（无瘤生存期、复发肿瘤的数目、肿瘤扩散程度）不仅有较高预测率，临床应用也更方便简洁^[22]。上述预测模型的目的均在于帮助临床医生选择适合SCS的患者而非识别不适合手术的患者，模型的预测价值在于其阳性预测值，评分阴性或高危的患者并非均不能完全切除肿瘤。

4 手术治疗的可行性

手术并发症及其操作安全性等常是影响术后患者生活质量及生存期的重要因素，因而ROC手术治疗的安全性及围手术期并发症的发生率是判断该治疗方式是否安全可行的重要指标。一项荟萃分析纳入了6项研究，共有641例患者，其中64.9%为初治的晚期卵巢癌患者，其余为复发性卵巢癌进行SCS的患者，分析发现二者的完全切除率、平均手术时间、肠切除率、术中血制品输注情况、围手术期并发症发生率均无明显差异^[23]。AGO DESKTOP III研究^[3]中手术组和非手术组60天死亡率分别为0和0.5%，有3.7%的手术组患者接受了再次剖腹手术，3、4级不良事件在两组间无明显差异。SOC1中手术组和化疗组60天死亡率均为0，术后30天3级及以上的并发症发生率为5.2%^[4]。Plotti等在QLQ-C30和EORTC QLQ-OV28问卷中显示，手术后化疗和单纯化疗对患者生活质量的影响可以忽略不计^[24]。因此，手术联合化疗是一种有效且可耐受的治疗方法，选择适合手术的患者，多学科协作配合，减少术后出现并发症的可能，避免因化疗延迟对患者预后的不利影响。

5 结语

综上所述，复发性卵巢癌的治疗是妇科恶性肿瘤治疗中的一个难点，应结合患者的具体情况进行个体化治疗。手术可以作为铂敏感复发患者的一种重要方法，需要充分评估利弊，全面综合评估患者情况，把握手术适应证。只有达到完全减灭才能使手术患者拥有较为显著的生存获益，否则无益于患者的生存，这也对临床医生的手术能力提出了更高的要求。

参考文献：

- [1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] Luvero D, Plotti F, Aloisia A, *et al.* Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 140: 28-38.
- [3] du Bois A, Sehouli J, Vergote I, *et al.* Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III /ENGOT-ov20[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 6000-6000.
- [4] Zang R, Zhu J, Shi T, *et al.* A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-ov2[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 6001-6001.

- [5] Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, *et al.* Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(20): 1929-1939.
- [6] Grabowski JP, Sehouli J. Current management of ovarian cancer[J]. *Minerva Med*, 2015, 106(3): 151-156.
- [7] Querleu D, Planchamp F, Chiva L, *et al.* European society of gynaecologic oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(7): 1354-1363.
- [8] Sehouli J, Grabowski JP. Surgery for recurrent ovarian cancer: Options and limits[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 41: 88-95.
- [9] Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, *et al.* Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 1983, 61(2): 189-193.
- [10] Harter P, du Bois A, Hahmann M, *et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial[J]. *Ann Surgical Oncol*, 2006, 13(12): 1702-1710.
- [11] Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(2): 286-293.
- [12] Zang RY, Harter P, Chi DS, *et al.* Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(7): 890-896.
- [13] Fan XM, Zhang J, Niu SH, *et al.* Secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: A prognostic analysis with 103 cases[J]. *Int J Surg*, 2017, 38: 61-66.
- [14] 王娟, 陈友国, 查雪丽, 等. 93例复发性卵巢癌疗效分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(1): 58-62. [Wang J, Chen YG, Zha XL, *et al.* Efficacy of 93 Cases of Recurrent Ovarian Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(1): 58-62.]
- [15] 卢淮武, 霍楚莹, 许妙纯, 等. 《2020 NCCN卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(4): 340-348. [Lu HW, Huo CY, Xu MC, *et al.* Interpretation of “NCCN Guidelines Version 1. 2020 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer”[J]. *Zhongguo Shi Yong Fu Ke Yu Chan Ke Za Zhi*, 2020, 36(4): 340-348.]
- [16] Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, *et al.* A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: An evidence-based proposal for patient selection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2): 597-604.
- [17] Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, *et al.* A predictive score for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer (SeC-Score): A single-centre, controlled study for preoperative patient selection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4217-4223.
- [18] Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, *et al.* Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(9): 1933-1939.
- [19] Harter P, Sehouli J, Reuss A, *et al.* Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2): 289-295.
- [20] van De Laar R, Massuger LF, Van Gorp T, *et al.* External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 210-215.
- [21] Vargas HA, Burger IA, Goldman DA, *et al.* Volume-based quantitative fdg pet/ct metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(11): 3348-3353.
- [22] Cowan RA, Eriksson AGZ, Jaber SM, *et al.* A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 230-235.
- [23] Bartels HC, Rogers AC, Postle J, *et al.* Morbidity and mortality in women with advanced ovarian cancer who underwent primary cytoreductive surgery compared to cytoreductive surgery for recurrent disease: A meta-analysis[J]. *Pleura Peritoneum*, 2019, 4(2): 20190014.
- [24] Plotti F, Scaletta G, Aloisi A, *et al.* Quality of life in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: Chemotherapy versus surgery plus chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7): 2387-2394.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

何丽雅: 论文撰写、文献收集和分析

陈雅卿: 论文构思及指导