

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2010. 02. 030

# 复发性卵巢癌治疗进展

秦晓黎<sup>1</sup>, 金平<sup>1</sup>, 赵全明<sup>2</sup>

关键词: 卵巢癌; 复发; 治疗

中图分类号: R737. 31 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2010)02-0236-03

## 0 引言

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 是妇科肿瘤中致死率最高的肿瘤, 严重威胁妇女的健康。卵巢癌的治疗原则是手术后行以铂类为主的静脉化疗, 尽管其初治缓解率较高, 但约有 60%~70% 的患者会复发<sup>[1]</sup>。目前国内外对复发性卵巢癌没有明确的定义, 多指卵巢癌患者经过临床治疗缓解后病情再复发或进展。有关复发性卵巢癌的诊断尚无一致标准, 一般认为在行细胞减灭术或初次化疗后临床上出现: (1) CA125 升高, 多数认为应大于 100 u/ml; (2) 体格检查发现病灶; (3) 出现胸、腹水; (4) 发生不明原因肠梗阻; (5) 影像学检查发现病灶。以上各项中只要存在 1 项即可考虑为肿瘤复发, 出现 2 项应高度怀疑肿瘤复发, 诊断最好有病理学的支持。复发性卵巢癌患者的预后不良, 中位生存期 < 2. 5 年, 五年生存率不足 10%。由于复发性卵巢癌的临床处理非常棘手, 近来对其化疗、手术治疗、放疗等方面的研究较多, 现就复发性卵巢癌的治疗综述如下。

## 1 化学治疗

复发性卵巢癌对化疗的敏感性与复发癌灶大小、位置、一线化疗后肿瘤无进展时间(PFI)等因素有关, PFI < 6 月(化疗耐药)对进一步的化疗缓解率约为 10%; PFI ≥ 6 月(化疗敏感)对进一步的化疗缓解率约为 30%~50%。复发间隔时间越长, 其对进一步化疗的敏感性相对越高<sup>[2]</sup>。二线化疗方案被应用于大部分复发患者, 但总体来说二线化疗方案普遍疗效欠佳。为了提高患者的生存期及生活质量, 人们一直在探讨新的化疗药物、药物剂量、剂型及联合化疗方案。

澳大利亚的 ANZGOG 研究小组<sup>[3]</sup>进行一项二

期临床实验研究指出: 用多西他奇(Docetaxel, 紫杉醇) 35 mg/m<sup>2</sup> 每周一次, 连用 5~6 周治疗晚期复发上皮性卵巢癌。研究表明使用每周一次低剂量治疗, 骨髓抑制、神经毒性等副作用明显降低, 较少引起疲乏等副作用。尽管紫杉醇和多西他奇有近似的细胞作用机制, 有报道称两者之间有不完全的交叉性耐药发生, 但一些文献报道在对紫杉醇耐药的卵巢癌患者中用多西他奇治疗仍可得到缓解。多西他奇治疗对铂类或紫杉醇联合耐药的复发性卵巢癌患者亦可有一定的缓解率。

英国 Linch 等<sup>[4]</sup>进行一项临床实验, 对使用铂类化疗药的复发性卵巢癌患者予紫杉醇(Paclitaxel) (80~90) mg/m<sup>2</sup>, 第 1、8、15 天给药, 每 3 周重复疗程, 应用 6~8 个疗程。结果显示缓解率为 48%, 患者对化疗耐受性好, 未发现严重的骨髓抑制、血小板减少症、贫血、非白细胞性白血病、慢性心、肝、肾损害等毒副作用的发生。另外有研究表明: 间断小剂量给予紫杉醇不会引起细胞内化疗耐药相关蛋白 Pgp 表达的增加, 从而保持肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[5]</sup>。

Katsatos 等<sup>[6]</sup>对 32 例接受多柔比星脂质体和长春瑞滨联合化疗的卵巢癌患者的可行性、毒性、疗效等方面进行评估, 结果显示此方案患者易耐受, 而且毒副作用相对小, 不发生叠加, 有显著的缓解率, 对铂类耐药的复发性卵巢癌患者亦有效果。

因紫杉醇难溶于水性介质, 输液后可发生微晶体的沉淀, 韩国 Lee 等<sup>[7]</sup>人将三肉豆蔻酸甘油酯作为固体脂质核, 磷酸卵磷脂作为稳定剂, 用热匀浆化方法将紫杉醇制成固态脂质毫微球粒。将化疗药物用脂质体包被可减少药物被免疫系统识别, 延长药物半衰期, 并可减少药物毒性。紫杉醇从固态脂质毫微球粒中缓慢释出并呈时间依从性, 有利于肿瘤组织更长时间地暴露于化疗药物中。而传统的给药方法在静脉给药 24 小时后血药浓度迅速下降。

Helm 等<sup>[8]</sup>回顾性分析了 16 例复发性卵巢癌及 2 例持续性卵巢癌病例, 患者均在二次肿瘤减灭术后接受高温腹腔化疗, 其中 15 例患者给予顺铂

收稿日期: 2008-09-10; 修回日期: 2008-12-04  
作者单位: 1. 730000 兰州大学第一医院妇产科; 2. 兰州大学第二临床医学院外科  
通信作者: 金平, E-mail: pingjin66@sina. com  
作者简介: 秦晓黎(1978-), 女, 硕士在读, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤研究

100 mg/m<sup>2</sup> 化疗, 3 例顺铂耐药患者给予丝裂霉素 C 40 mg 化疗, 将化疗药物稀释后加热到 41 ℃~43 ℃ 灌洗盆腹腔。研究结果显示高温腹腔化疗相对毒性小, 高温可破坏癌细胞, 增加顺铂和其他化疗药物的毒性, 并可部分逆转铂类耐药。

复发性卵巢癌的治疗目的是控制症状, 提高患者的生活质量。具体选择哪种药物要考虑到药物的毒副作用、患者可接受的化疗方案等情况, 要综合分析、权衡利弊, 制定安全、有效、个体化的治疗方案。

## 2 手术治疗

二次肿瘤细胞减灭术的目的主要是切除癌灶、减轻肿瘤负荷、降低肿瘤血供, 为进一步治疗创造条件。对二次肿瘤减灭术在复发性卵巢癌中的作用目前意见尚未统一。有研究认为顺铂耐药的复发性卵巢癌患者 (PFI<6 个月) 行二次肿瘤细胞减灭术, 患者预后无明显改善。Tebes 等<sup>[9]</sup> 研究指出: 对于初期治疗完全缓解后复发时间间隔>12 月、年龄<55 岁、首次肿瘤细胞减灭术后残余癌灶<1~2 cm、复发癌灶直径<5 cm、无大量腹水、全身情况良好的复发性卵巢癌患者进行二次肿瘤细胞减灭术可显著提高患者生存率。首次肿瘤细胞减灭术时肿瘤的分期及组织学分型、血清 CA125 水平、曾选择的化疗方案对复发性卵巢癌患者二次减瘤术后生存期无明显影响。Scholz 等<sup>[10]</sup> 研究指出: 先进行肿瘤减灭术与化疗后行肿瘤减灭术比较, 卵巢癌患者的无瘤生存期显著延长, 分析原因可能为化疗可引起腹膜内、腹膜后组织粘连, 导致术中出血增多; 此外化疗后癌灶缩小而不宜被发现, 手术范围缩小, 致使残留一些小癌灶导致术后再次复发。对于发生肠梗阻的复发性卵巢癌患者, 根据患者的年龄、生存时间、全身状况、局部病灶情况等决定是否需要姑息性手术, 必要时可行局部切除术或造口术等手术。

## 3 放射治疗

放射治疗是缓解复发性卵巢癌症状的一种安全、有效的治疗方法。EC 等<sup>[11]</sup> 报告放疗治疗疼痛、胃肠道梗阻、泌尿道梗阻的缓解率分别为 65%、63%、75%。放射治疗主要的副作用是恶心、呕吐、腹泻, 其他的副作用有疲乏、下腹痛、膀胱炎、皮肤炎等。

## 4 其他的治疗方法

### 4.1 免疫疗法

研究发现表皮生长因子受体的激活促进肿瘤细胞的生长和转移, 卵巢癌细胞表面有表皮生长因子

受体的过度表达, 并认为其过度表达与卵巢癌临床治疗效果不佳有关<sup>[12]</sup>。光动力疗法 (PDT) 是应用光敏物质进行治疗的方法, 可作为外科手术的辅助治疗<sup>[13]</sup>。Cengel 等<sup>[14]</sup> 用卵巢癌腹腔转移的小鼠模型做实验, 将一种鼠抗人的抗表皮生长因子受体的抗体 (C225) 注入小鼠腹腔内, 同时用一种苯-卟啉衍生物 (BPD) 作为光敏物质进行光动力治疗; 两个对照组分别采用其中一种方法单独治疗。研究显示联合治疗明显提高了小鼠的生存时间, 9 只小鼠中 3 只小鼠获得完全缓解。研究者分析其可能机制是: 光化学疗法可暂时性使包括表皮生长因子受体在内的细胞表面受体失活; 表皮生长因子受体抗体 (C225) 抑制卵巢癌细胞的生长和转移, 增强光动力疗法对肿瘤细胞的杀伤作用, 两者起协同作用。其他的免疫疗法有用抗 c-erbB-2 抗体、抗 CD20 抗体、抗 CA125 抗体等治疗卵巢癌。

### 4.2 基因治疗

基因治疗是将正常基因或治疗基因, 通过分子生物工程手段转入 (转染) 癌细胞 DNA 系统中以治疗疾病的方法。目前有关卵巢癌基因治疗的研究主要有: 抑制致癌基因、修复有缺陷抗癌基因的功能、增强宿主抗癌免疫功能、通过表达有治疗作用的基因产物从而优化放化疗的效果等。目前针对抑癌基因 p53 发生突变的基因治疗是用腺病毒作为载体, 将野生型 p53 基因转导到 p53 突变失活肿瘤细胞中, 使恢复其功能<sup>[15]</sup>。自杀基因治疗如用 CD::upp 基因<sup>[16]</sup> 治疗, 此基因是现在治疗癌症有效的前药酶基因, 将 CD::upp 基因导入肿瘤靶细胞中, 其表达产物可促进 5-氟胞嘧啶 (5-FC) 转化为抗癌药物 5-氟尿嘧啶 (5-Fu), 从而杀死靶细胞, 同时有旁观者效应。此外还有反义基因治疗<sup>[17]</sup>、多药耐药 (MDR) 基因治疗等方法。目前基因治疗均处于初期的临床试验阶段, 仍存在一些问题, 如靶基因转染效率不高, 基因表达率低, 缺乏靶向性等, 这些均有待于今后进一步研究。

### 4.3 血管生成抑制剂治疗

肿瘤生长依赖于新生血管的形成, 现已合成一些血管生成抑制剂用于癌症治疗<sup>[18]</sup>, 如 endostatin、angiostatin、anginex 等。anginex 是一种血管钙化肽类药物, 有促进血管钙化, 抑制血管上皮细胞增殖和迁移, 诱导上皮细胞凋亡等作用而抑制血管发生。Tang 等<sup>[19]</sup> 给皮下接种卵巢癌 MA148 细胞株的裸鼠注射 anginex 进行试验。研究发现: 使用基因重组体 anginex 和人工合成 anginex 裸鼠肿瘤生长抑制率分别为 80% 和 55%, 组织学检查显示微血管密度显著减少。因蛋白质类药物有制备复杂、易变、作

用时间短等缺点,现有研究人员设计了一种编码产生重组体 anginex 的人造基因,将此基因导入鼠黑色素瘤细胞后再注入荷瘤裸鼠体内,在裸鼠模型中发现血管生长受到明显抑制。

4. 4 调控细胞信号转导治疗

研究认为化疗后是否发生凋亡依赖于细胞内凋亡信号与生存信号之间的平衡,所以这些信号途径也是提高化疗效能和克服耐药的潜在靶点。激活的 AKT 激酶可抑制由化疗引起的细胞凋亡过程。Brandwijk 等<sup>[20]</sup> 研究发现: AKT 激酶的抑制剂 API-59-OME 可抑制细胞增生、诱导细胞凋亡。MEK/MAPK/ER/MDM2 途径的激活可抑制 p21、p53 活性,诱导细胞有丝分裂,促进细胞增殖。部分卵巢癌患者 MDM2 蛋白过度表达。Suga 等<sup>[21]</sup> 研究小剂量 MEK 抑制剂(U0126)可降低 MDM2 的表达水平,增强 p21、p53 活性,诱导细胞老化,抑制细胞增殖。联合应用雌激素抑制剂(ICI182,280)可增强 MEK 抑制剂的作用。

综上所述,随着对复发性卵巢癌治疗研究的不断深入,新的治疗方法不断出现。尽管如此,目前复发性卵巢癌的长期存活率仍较低,治疗尚无突破性进展。如何设计出安全、有效、患者易于接受的治疗方案从而显著提高复发性卵巢癌患者的生存率及生活质量仍是亟待解决的问题。

参考文献:

[1] Dinh P, Harnett P, Piccart-Gebhart MJ, et al. New therapies for ovarian cancer: cytotoxics and molecularly targeted agents [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 67(2): 103-112.

[2] Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, et al. Extreme drug resistance is common after prior exposure to paclitaxel [J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(3): 538-540.

[3] Tinker AV, GebSKI V, Fitzharris B, et al. Phase II trial of weekly docetaxel for patients with relapsed ovarian cancer who have previously received paclitaxel-ANZGOG [J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(3): 647-653.

[4] Linch M, Stavridi F, Hook J, et al. Experience in a UK cancer centre of weekly paclitaxel in the treatment of relapsed ovarian and primary peritoneal cancer [J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(1): 27-32.

[5] Ho EA, Soo PL, Allen C, et al. Impact of intraperitoneal sustained delivery of paclitaxel on the expression of P-glycoprotein in ovarian tumors [J]. J Control Release, 2007, 117(1): 20-27.

[6] Katsaros D, Oletti MV, Rigault de la Longrais IA, et al. Clinical and pharmacokinetic phase II study of pegylated liposomal

doxorubicin and vinorelbine in heavily pretreated recurrent ovarian carcinoma [J]. Ann Oncol, 2005, 16(2): 300-306.

[7] Lee MK, Lim SJ, Kim CK. Preparation, characterization and in vitro cytotoxicity of paclitaxel-loaded sterically stabilized solid lipid nanoparticles [J]. Biomaterials, 2007, 28(12): 2137-2146.

[8] 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]. Gynecol Oncol, 2007, 105(1): 90-96.

[9] Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(3): 482-487.

[10] Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T, et al. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up [J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(3): 591-595.

[11] E C, Quon M, Gallant V, et al. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(2): 204-209.

[12] Blank SV, Chang R, Muggia F. Epidermal growth factor receptor inhibitors for the treatment of epithelial ovarian cancer [J]. Oncology, 2005, 19(4): 560-567.

[13] Friedberg JS, Mick R, Stevenson JP, et al. Phase II trial of pleural photodynamic therapy and surgery for patients with non-small-cell lung cancer with pleural spread [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2192-2201.

[14] Cengel KA, Hahn SM, Glatstein E. C225 and PDT combination therapy for ovarian cancer: the plays the thing [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(20): 1488-1489.

[15] El-Aneed A. Current strategies in cancer gene therapy [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 498(1-3): 1-8.

[16] Wang Z, Cai L, Wang H. Gene therapy of adenovirus mediated CD<sub>2</sub>: upp/5-FC directed by GSTP1 promoter in cisplatin-resistant ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(3): 643-650.

[17] 高小平, 韩文跃. C-jun 反义核酸消除人体卵巢癌细胞的抗药性研究 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6(4): 305-309.

[18] 李力, 王秀梅, 张伟. 血管内皮生长因子抗体对卵巢癌细胞株 SKOV3 体外生长的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2002, 9(3): 190-193.

[19] Tang HJ, Jin X, Wang S, et al. A small molecule compound inhibits AKT pathway in ovarian cancer cell lines [J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(2): 308-317.

[20] Brandwijk RJ, Dings RP, van der Linden E, et al. Anti-angiogenesis and anti-tumor activity of recombinant anginex [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349(3): 1073-1078.

[21] Suga S, Kato K, Ohgami T, et al. An inhibitory effect on cell proliferation by blockage of the MAPK/estrogen receptor/MDM2 signal pathway in gynecologic cancer [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(2): 341-350.

[编辑校对: 安 凤]