

晚期上皮性卵巢癌初始治疗相关预测手段研究进展*

潘璐璐 陈昌贤 综述 李力 审校

摘要 上皮性卵巢癌(卵巢癌)以初始肿瘤细胞减灭术作为首选治疗方案,并得到指南的优先推荐,对于某些晚期患者,新辅助化疗的疗效亦得到肯定,但其适应证仍存在主观上的不同认知。因此,迫切需要客观预测手段指导优化病例的选择,使治疗达到风险与获益的统一。本文将就晚期卵巢癌初始治疗及预后相关预测手段进行综述,为临床实践提供参考。

关键词 卵巢癌 初始治疗 预后 预测手段 精准预判

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20210924

Advances in research on predictive methods related to initial treatment of advanced epithelial ovarian cancer

LuLu Pan, Changxian Chen, Li Li

Correspondence to: Li Li; E-mail: lili@gxmu.edu.cn

Department of Gynecology, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital & Oncology Medical College, Guangxi Cancer Institute & Tumor Hospital & Cancer Center, Nanning 530021, China

This work was supported by Guangxi Scientific Research and Technology Development Project (No.14124004)

Abstract Primary debulking surgery (PDS), as the preferred treatment for advanced epithelial ovarian cancer, is recommended by existing guidelines. In some advanced cases, the efficacy of neoadjuvant chemotherapy has also been affirmed. However, there are still different subjective cognitions for its indications. Therefore, there is an urgent need for objective prediction methods to guide and to optimize the selection of cases so as to achieve the unity of risks and benefits. This article will review the initial treatment and prognostic prediction methods of ovarian cancers to provide a reference guide for clinical practice.

Keywords: ovarian cancer, initial treatment, prognosis, prediction method, accurate prediction

上皮性卵巢癌(卵巢癌)是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一,其死亡率高居首位,严重威胁到女性的生命和健康。理想的初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)以及规范足疗程的术后辅助化疗,得到美国国立综合癌症网络(NCCN)的极力推崇^[1]。但约 70% 患者初诊时已属晚期,并多合并远处转移,初始手术时很难达到理想的肿瘤细胞减灭(即 R0 切除)。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)可减轻肿瘤负荷,为后续的间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)创造有利条件。多项研究表明,虽然 NACT 不能提高患者生存期,但可以提高手术 R0 率,使围术期并发症的发生率和死亡率均显著降低 70%~80%^[2-3]。晚期卵巢癌初始治疗方案选择的争议由来已久,尽管 NACT 得到国际上的公认,但有关其使用指征及疗效仍存在主观上的不同认知,临床上仍有 NACT 使用不当的现象。在选择初始治疗方案时,应主要考虑肿瘤负荷及患者的自

身状况,即何种病灶可以切净,何类患者可以耐受预期的 PDS。为避免主观臆断,迫切需要寻找客观的预测手段。因此,本文将就晚期卵巢癌初始治疗及预后相关预测手段进行综述,为临床实践提供参考。

1 预测手段及意义

1.1 化疗敏感性

肿瘤标记物 HE4 及 CA125 是现阶段最常用于化疗敏感性预测的指标,3 个疗程 NACT 后 HE4<115 pmol/L 和 CA125<35 U/mL,预测铂类敏感性的特异度分别为 68.7% 和 57.9%,灵敏度分别为 92.9% 和 90.9%^[4-6]。乳腺癌易患基因(breast cancer, early onset, BRCA)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)1 和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)、核苷酸切除修复交叉互补基因(excision repair cross-complementation, ERCC)1 及 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Blc-2)基因等均与铂类耐药相关,可作为化疗敏感性

作者单位:广西医科大学附属肿瘤医院妇科(南宁市 530021)

*本文课题受广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 14124004)资助

通信作者:李力 lili@gxmu.edu.cn

的潜在生物标志物,其中 BRCA 突变者对化疗更敏感,总生存期(overall survival, OS)更长,高表达的 MRP1、ERCC1、Bcl-2 及低表达的 BCRP 与化疗耐药相关^[7-9]。

1.2 手术满意率

基于 CT 放射学参数的评估及腹腔镜探查均可用于预判 R0 率。Suidan CT 评分^[10]是包含 3 个临床特征及 8 个 CT 特征的无创评估方案(表 1),若评分<3 分建议 PDS,反之则选择 NACT 及 IDS。Fagotti 腹腔镜评分^[2,11-12]包含 7 个参数(表 2),每个参数赋值 2 分,总分即为腹腔镜预测值(laparoscopic predictive index value, PIV)。若分值<8 分建议 PDS,反之则选择 NACT 及 IDS。同时 Fagotti 等^[2]还提出预测术后并发症的模型(表 3),6~8 分为高危组,3~5 分为中危组,0~2 分为低危组,高危组建议行 NACT 及 IDS。在 2020 年美国妇科肿瘤学会(SGO)会议上,梅奥中心提出的风险分类算法^[13],结合患者的临床分期、手术范围及严重合并症等进行评估。并需符合下列三条标准中任一:1)白蛋白<3.5 g/dL;2)年龄≥80 岁;3)年龄为 75~79 岁,且符合 ECOG 评分>1 分、IV 期(肝实质或肺脏转移)、可能需要复杂手术(即不仅仅行子宫、双侧输卵管卵巢或大网膜切除)的任一条,则认为与 PDS 相关的发病率或死亡率为高风险,建议 NACT 及 IDS,反之首选 PDS。若最近(时间<6 个月)接受过剖腹、心梗、支架或静脉栓塞手术,也建议 NACT。

表1 Suidan 评分^[10]

参数	赋值(分)
年龄≥60岁	1
CA125>600 U/mL	1
ASA*分级≥3级	1
脾周病变	1
肝门/胃肠道韧带病变	1
腹膜后淋巴结肿大(肾门上)	1
弥漫性小肠增厚、黏连	1
中重度以上腹水	2
肝段间裂隙/胆囊窝病变	2
小网膜囊病灶直径>1 cm	2
肠系膜上动脉根部病变	4

*ASA: 美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists)

1.3 预后评估

基于 CA125、HE4 和卵巢恶性肿瘤风险模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)的预测模型可有效预测卵巢癌预后。在转移或复发患者中,CA125、HE4 和 ROMA 指数显著升高^[14-15]。系统性免疫炎症反应与癌症进展密切相关。中性粒细胞与淋巴细胞之比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、单核

细胞与淋巴细胞之比(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)、纤维蛋白原和中性粒细胞与淋巴细胞之比(fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio, F-NLR)、血小板与淋巴细胞之比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)、系统免疫炎症指数(systemic inflammation index, SII)以及预后营养指数(prognostic nutrition index, PNI)等对预后均有一定的预测价值(表 4)。其中,高 NLR、F-NLR、MLR、PLR、SII、GPS 者 OS 较短,而低 PNI 者 PFS 较短,且高 SII 与肿瘤复发密切相关^[16-17]。另外,基于 microRNAs 构建的预后风险评估模型也有较高的预测性能,miRNA-34a-5p 和 miRNA-93-5p 降低可带来 PFS 和 OS 获益^[18]。

表2 Fagotti 腹腔镜评分^[2,11-12]

参数	描述	赋值(分)
大网膜	大网膜转移并扩散至胃大弯	2
腹膜	腹膜大面积受累或粟粒样种植病灶	2
肠系膜	肠系膜根部受侵犯	2
横膈	广泛癌转移并浸润至膈面	2
肝	肝脏表面转移灶直径>2 cm	2
肠	肠道广泛种植且有行肠切除/造瘘可能	2
胃	肿瘤转移至胃壁	2

表3 Fagotti 术后并发症预测模型^[2]

参数	赋值(分)
ECOG评分(分)*	
≤2	0
>2	1
CA125(U/mL)	
≤1 000	0
>1 000	1
腹水量(mL)	
≤500	0
>500	2
腹腔镜肿瘤负荷评估(分)	
PIV≤2	0
PIV4~6	2
PIV≥8	5

*ECOG: 美国东部肿瘤协作组体力状态评分

2 预测手段的使用及局限性

2.1 对于 NACT 及 IDS

化疗耐药是卵巢癌治疗失败的根本环节,导致治疗困难。在确定 NACT 前,原发肿瘤对初次化疗的潜在反应是首要考虑的问题。有条件的医疗机构可检测 BRCA1、ERCC1 等基因,以初步预判化疗敏感性,

但因其预测性能尚不明晰,临床上未广泛普及,需更多的数据加以验证。根据 Suidan 评分、Fagotti 评分评估手术 R0 率,如 CT 评分 ≥ 3 分或 PIV ≥ 8 分,则考虑 NACT 及 IDS。另外,根据梅奥中心的分类算法评估为高风险者,也建议选择 NACT 及 IDS。CA125、HE4 表达水平及下降程度预测 NACT 化疗反应,如 3 个疗程 NACT 后 CA125、HE4 降至正常,提示化疗敏感,治疗有效。

表 4 炎症评分的预测应用^[16-17]

项目	高 OS	高 PFS	评分内容
NLR	≥ 3.08	—	—
F-NLR	0 分	0 分	NLR 界值为 2.46, 纤维蛋白原界值为 344 mg/dL。0 分: 低 NLR+低纤维蛋白原; 1 分: 高 NLR 或高纤维蛋白原; 2 分: 高 NLR+高纤维蛋白原
MLR	< 0.48	—	—
PLR	< 200	< 200	—
GPS	0 分	0 分	0 分: CRP ≤ 10 mg/L+白蛋白 ≥ 35 g/L; 1 分: CRP ≤ 10 mg/L+白蛋白 < 35 g/L, CRP ≥ 10 mg/L+白蛋白 ≥ 35 g/L; 2 分: CRP ≥ 10 mg/L+白蛋白 < 35 g/L
SII	< 612	< 612	血小板 $\times$ 中性粒/淋巴细胞
PNI	< 42.9	< 42.9	白蛋白(g/L)+5 $\times$ 总淋巴细胞计数 $\times 10^9$ /L

*CRP: 超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein)

2.2 对于 PDS

PDS 的抉择主要取决于手术能否达到 R0。Suidan 评分可初步评估 R0 率,如评分 < 3 分建议 PDS,其评估总准确率为 72%^[10]。随着腹腔镜技术的发展,其诊断和治疗价值得到广泛认可。必要时可进行腹腔镜探查,如 PIV < 8 分建议 PDS。其评估总准确率为 90%^[11],且与经腹手术一致,在很大程度上可避免初治患者非必要的剖腹探查,但对患者预后是否有影响,目前尚无明确的研究。Suidan 评分和 Fagotti 评分主要关注的是肿瘤负荷、手术难易、手术团队能否胜任手术以及能否达到 R0 等,虽广泛应用于临床,但国内外尚无统一论,仍需大宗数据的验证。

手术切净率应首要考虑,但手术耐受性也不容忽视,绝大部分患者无法接受预期手术均是因为有严重合并症^[19]。梅奥中心提出的分类算法将年龄、白蛋白、手术复杂性等纳入考虑,低风险者首选 PDS。梅奥评分标准易于掌握,且能大幅减少腹腔镜评估患者的数量,使初治患者得到精准治疗,也大幅降低了手术死亡率,其临床可行性及预后效益极大。但其局限性在于评估肿瘤负荷不够精准,建议临床上将以上评分联合使用,使得手术决策精准有效。

2.3 对于预后评估

初始方案确定后,不论何种治疗模式下,在后续治疗中均要积极评估预后,既要注重结果,更要把握时机、关注过程。基于血清 CA125、HE4 和 ROMA 的

预测模型可以评估化疗疗效,如经评估化疗不敏感,应积极干预,及时调整化疗方案及剂量。治疗完成后,基于血常规的炎症评分可初步评估复发风险,此评分简便价廉,有助于临床广泛应用。基于 microRNA 模型对卵巢癌预后的预测提供了新的思路,但仍需更多数据加以验证。另外,围术期管理也需重点关注。由于卵巢癌手术范围大,器官组织功能恢复慢,导致 IDS 前后的化疗时机很难控制。化疗间隔 > 10 周被认为可降低 OS^[20]。如何根据血液生化指标、营养状况等进行系统评估,以精准确定化疗时机,仍是当前的研究难点之一。

3 结语

综上所述,目前术前评估晚期卵巢癌手术 R0 率,临床常用的有 Suidan 评分和 Fagotti 评分,而梅奥评分标准是将手术耐受性、手术相关并发症发病率及死亡率纳入考虑,可广泛在临床实践中推广。经评估,对于高龄患者、一般情况差、有严重内科合并症、无法耐受 PDS,且肿瘤病灶广泛转移而无法切净的 IIIc ~ IV 期卵巢癌患者,宜考虑 NACT 及 IDS,反之则首选 PDS。同时,临床上可通过 CA125、HE4、ROMA 模型、炎症评分等,有效预测化疗敏感性及预后。目前,在分子研究中相关标志物,如耐药基因、microRNAs 等也提供了新的预测思路,但仍需更多研究加以验证。如预测预后不佳,可及时考虑二线化疗、免疫治疗、靶向治疗等。有效利用相关预测手段,使初治卵巢癌患者得到正确诊疗,以引领晚期卵巢癌的治疗进入精准时代,达到风险与获益的统一。

参考文献

- [1] 卢淮武,许妙纯,张钰豪,等.《2021 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发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,2021,37(4):457-466.
- [2] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): final analysis of peri-operative outcome[J]. Eur J Cancer, 2016, 59:22-33.
- [3] Machida H, Tokunaga H, Matsuo K, et al. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(5): 868-875.
- [4] 黄翠玉,郭红燕.晚期卵巢上皮性癌新辅助化疗与耐药的研究进展[J].实用妇产科杂志,2019,35(5):349-352.
- [5] Liang WF, Wang LJ, Li H, et al. The added value of CA125 normalization before interval debulking surgery to the chemotherapy response score for the prognostication of ovarian cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced disease[J]. J Cancer, 2021, 12(3):946-953.
- [6] Pelissier A, Roulot A, Guéry B, et al. Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2016, 9(1):61.
- [7] 陈国强,颜露春,廖思海,等.人卵巢癌组织中 BRCA1、PRP13、

- TUBB3及ERCC1基因表达及其与化疗耐药的关系[J].实用肿瘤杂志,2018,33(5):432-435.
- [8] 王英. EGFR、COX-2、Caspase-3、Bcl-2及MMP与卵巢癌患者化疗耐药的关系[J].实用癌症杂志,2018,33(5):721-723.
- [9] 杨军,彭梅. 上皮性卵巢癌中MRP1、BCRP、BRCA1基因的表达及其意义[J].实用医院临床杂志,2018,15(4):9-12.
- [10] Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, et al. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(1): 27-31.
- [11] Hansen JM, Sood AK, Coleman RL, et al. Concordance of a laparoscopic scoring algorithm with primary surgery findings in advanced stage ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2018, 151(3):428-432.
- [12] van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3):CD009786.
- [13] Narasimulu DM, Kumar A, Weaver AL, et al. Less guessing, more evidence in identifying patients least fit for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: A triage algorithm to individualize surgical management[J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(3):572-577.
- [14] 蒙国煌,梁远晴,邱振华,等.血清HE4、CA125和ROMA指数对卵巢肿瘤良恶性评价及疗效和预后判断分析[J].中外医疗,2020,39(24):162-164.
- [15] 周建平,宋晓龙,李玉芳,等.CA125 CA199 HE4及ROMA指数对卵巢癌预后预测价值[J].河北医学,2021,27(3):499-503.
- [16] 吴东辰,张丽华,王可可,等.炎症评分预测卵巢癌预后的研究进展[J].肿瘤学杂志,2021,27(5):400-404.
- [17] Salman L, Sabah G, Jakobson-Setton A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Int J Gynecol Obstet, 2020, 148(1):102-106.
- [18] Robelin P, Tod M, Colomban O, et al. Comparative analysis of predictive values of the kinetics of 11 circulating miRNAs and of CA125 in ovarian cancer during first line treatment (a GINECO study)[J]. Gynecol Oncol, 2020, 159(1):256-263.
- [19] Liu YL, Filippova OT, Zhou Q, et al. Characteristics and survival of ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy but not undergoing interval debulking surgery[J]. J Gynecol Oncol, 2020, 31(1):e17.
- [20] Searle G, Pounds R, Phillips A, et al. Prolonged interruption of chemotherapy in patients undergoing delayed debulking surgery for advanced high grade serous ovarian cancer is associated with a worse prognosis[J]. Gynecol Oncol, 2020, 158(1):54-58.

(2021-06-10 收稿)

(编辑:张侃 校对:武斌)



作者简介

潘璐璐 专业方向为妇科肿瘤的临床研究。

E-mail: 1164089462@qq.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐：调节性T细胞在结直肠癌发生发展中的作用及相关治

调节性T细胞(Treg)是肿瘤微环境中重要的免疫抑制性细胞,在维持免疫稳态方面发挥重要的作用。Treg不仅可以通过分泌抑制性细胞因子阻碍有效的抗肿瘤免疫,还可以通过调节细胞因子进而调控结直肠癌(CRC)细胞生长,同时直接或间接地促进CRC血管新生,并与患者不良预后有关;但Treg也可能在炎症相关性肿瘤发生的早期,通过抑制炎症反应降低肠道肿瘤发生的风险。近年来,靶向Treg的免疫治疗也成为了研究热点,一些治疗策略已经在临床应用,还有一些正在进行临床前及临床试验。为此,2020年第48卷第19期《中国肿瘤临床》刊发了天津医科大学肿瘤医院病理科孙燕教授撰写的《调节性T细胞在结直肠癌发生发展中的作用及相关治疗》。本文就Treg在CRC发生发展中的作用及靶向Treg的免疫治疗策略进行综述,探讨Treg作为治疗靶点的作用机制及临床应用前景。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号(扫描文章下方二维码)查看。

