

· 标准与指南 ·

《2009 NCCN 卵巢癌临床实践指南》解读(连载三)

林仲秋 饶丛仙

今年 2 月, NCCN 公布了《2009 卵巢癌临床实践指南》, 2009 版指南对 2008 版指南做了一些修订, 现将 2009 版指南的主要更新及主要内容做一简要介绍。

《2009 NCCN 卵巢癌临床实践指南》主要更新内容

1. 对于上皮性卵巢癌, 2008 年指南推荐手术和组织活检为诊断依据, 2009 年指南将细胞病理学加入作为诊断依据。有卵巢癌临床表现或手术/组织学细胞学诊断的卵巢癌患者检查方面将胸片改为胸部影像学, 对有卵巢癌相关临床表现者标志物检查除 CA125 外, 还加入其他肿瘤标志物。

2. 经既往手术确诊的 I 期, II 期的上皮性卵巢癌, 考虑残留病灶无法切除时, 2008 年指南推荐总共 6 个周期化疗, 3 周期化疗后行中间性细胞减灭术, 术后再予化疗, 2009 年指南更改为总共 6~8 个周期化疗, 3~6 周期化疗后行中间性细胞减灭术, 术后再予化疗。

3. 手术病理分期为 I 期, II 期的上皮性卵巢癌的初始化疗, 2008 年指南推荐静脉用紫杉类/卡铂 6 个周期, 并且根据治疗反应和可切除性有选择地在一些病例中行中间性细胞减灭术, 2009 年指南则推荐静脉用紫杉类/卡铂 6~8 个周期, 根据治疗反应和可切除性有选择地在一些病例中行全面手术。

4. I 期和临床完全缓解的 II 期上皮性卵巢癌, 2008 年指南推荐每 2~4 个月随访 1 次, 共 2 年, 然后每 6 个月随访 1 次, 共 3 年, 以后每年随访 1 次, 2009 年指南更改为每 2~4 个月随访 1 次, 共 2 年, 然后每 3~6 个月随访 1 次, 共 3 年, 以后每年随访 1 次, 随访内容方面, 同时将家族史评估考虑为随访内容。随访过程中发现 CA125 升高或临床复发, 既往未化疗者, 影像学检查确诊为复发肿瘤, 2008 年指南推荐行减瘤术后按初始化疗或初始辅助治疗处理, 2009 年指南则推荐直接按初始化疗或初始辅助治疗处理。对于临床复发或 CA125 持续升高, 既往化疗过的复发肿瘤, 2009 年指南推荐如有临床指征先行影像学检查, 再按 2008 年指南处理。

5. 持续或复发性上皮性卵巢癌的治疗, 对于初始化疗中肿瘤进展或稳定, 或完全缓解, 但停止化疗后 6 个月内, 6~12 个月或 12 个月以后复发, 2009 年指南中增加了临床实验的处理, 而对于完全缓解, 但停止化疗后 6~12 个月或 12 个月以后复发病例, 2009 年指南推荐按复发治疗方案处理。

6. 交界性上皮性卵巢癌既往手术不完全, 考虑无残留瘤灶且无浸润性种植者, 2008 年指南推荐观察, 2009 年指南推荐全面分期手术或观察。

7. 卵巢癌初次手术原则中, 2009 年指南将患者分为两部分分别阐述: ①局限于卵巢或盆腔的卵巢癌患者的手术原则。

②累及上腹部的卵巢癌患者的手术原则。

8. 2009 年指南中还增加了卵巢癌的化疗原则和过敏反应的处理。

9. 卵巢癌复发治疗方案, 2009 年指南中首选的细胞毒药物治疗分为 3 类: ①铂敏感联合方案。②铂敏感单药方案。③铂耐药非铂类单药方案, 首选的细胞毒药物增加了顺铂, 吉西他滨和培美曲赛 3 种药, 同时将亮丙瑞林和醋酸甲地孕酮增加到内分泌治疗, 另外, 靶向药物治疗首选贝伐单抗。

10. 2008 年指南推荐卵巢生殖细胞肿瘤化疗后对于肿瘤标志物持续性升高者行紫杉醇/异环磷酰胺/顺铂(TIP)方案或大剂量化疗。2009 年指南更改为卵巢生殖细胞肿瘤化疗后对有确定残留瘤灶、肿瘤标志物持续升高者才行 TIP 方案或大剂量化疗。另外, 2009 年指南还推荐卵巢生殖细胞肿瘤化疗后 X 线摄片有残留肿瘤, 肿瘤标志物正常者, 手术切除后的结果决定下一步治疗, 对畸胎瘤如有临床指征行 CT 或其他影像学检查, 对术后仍有残留肿瘤者则考虑辅助化疗或观察。

11. 卵巢间质细胞肿瘤手术后对于 I 期高危患者(例如 II 期肿瘤破裂或 III 期低分化肿瘤)的治疗, 2008 年指南推荐观察或考虑顺铂为基础的化疗或放疗, 2009 年指南更改为观察或考虑铂类为基础的化疗或放疗。

12. 对于 I 期或复发卵巢癌肉瘤(恶性混合性苗勒瘤), 2008 年指南推荐参照 NCCN 子宫癌指南治疗, 2009 年指南则推荐参照 NCCN 上皮性卵巢癌指南治疗。

综上所述, 2009 年指南主要更新点体现在检查、手术方式和化疗药物及化疗方案等几个方面: ①2009 年指南增加了细胞病理学为卵巢癌确诊依据, 标志物检查不局限于 CA125, 还包括其他肿瘤标志物, 另外胸部影像学检查包括胸部 CT, PET-CT, PET 和 MRI 等, 取代了胸片检查。②手术病理分期为 I 期, II 期的上皮性卵巢癌的初始化疗, 化疗后根据治疗反应和可切除性有选择地在一些病例中行全面手术, 取代了中间性细胞减灭术。交界性上皮性卵巢癌既往手术不完全, 考虑无残留瘤灶且无浸润性种植者, 全面分期手术作为观察之外的另一选择。此外, 卵巢癌初次手术原则分为局限于卵巢或盆腔的卵巢癌患者的手术原则和累及上腹部的卵巢癌患者的手术原则。③化疗药物和化疗方案的更新包括: 对于 I 期, II 期和 III 期的上皮性卵巢癌, 给予 6~8 个周期化疗, 再辅助其他治疗。复发治疗方案中, 2009 年指南将首选的细胞毒药物治疗分为 3 类: ①铂敏感联合方案。②铂敏感单药方案。③铂耐药非铂类单药方案, 首选的细胞毒药物增加了顺铂, 吉西他滨和培美曲赛 3 种药。另外, 对卵巢间质细胞肿瘤手术后 I 期高危患者的治疗, 2009 年指南更改为考虑铂类为基础而非顺铂为基础的化疗。

作者单位: 510120 广州, 中山大学附属第二医院妇产科

《2009 NCCN 卵巢癌临床实践指南》的主要内容

一、分期

卵巢癌的分期仍然根据手术病理评估,采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee On Cancer, AJCC)卵巢癌 TNM 和国际妇产科联盟(the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期系统进行分期。强调非恶性腹水的存在并加以分类,除非腹水中找到恶性细胞,否则腹水的存在不影响分期;此外,肝包膜转移属于 T₃ 或 期,肝实质转移属于 M₁ 或 期,出现胸水必须要有细胞学阳性证据才能列为 M₁ 或 期。

二、治疗

上皮性卵巢癌

对腹部或盆腔检查时发现可疑的或可触及的盆腔包块和或腹水,腹胀和(或)有膨隆,盆腔或腹部疼痛,进食困难或很快出现饱腹感或尿路症状(尿急或尿频),但不明原因的恶性肿瘤症状,进一步检查考虑为卵巢癌者,行剖腹探查+全子宫及双附件切除术,同时进行分期手术,如患者有生育要求,经全面分期术后确定为局限于单侧卵巢的 G₁~G₃ 的 期患者可行单侧附件切除术。~ 期行肿瘤细胞减灭术,对于不适合手术的大块肿瘤型 或 期患者(经细针穿刺,活检或腹水细胞学病理诊断),可考虑先行新辅助化疗,再行中间性细胞减灭术。手术分期后按初始治疗处理(见下述)。

经既往手术或活检(包括细胞学检查)诊断为卵巢癌者,有两种情况:①既往手术不彻底和(或)分期不全面(如存留子宫或附件,大网膜未切除,分期记录不全面或有可能切除的残留肿瘤病灶),疑为 a 或 b 期, G₁ 者,行手术分期;疑为 a 或 b 期, G₂ 者,如疑有残留病灶行手术分期,如无残留病灶,则可行 6 周期化疗或完成手术分期;疑为 a 或 b 期, G₃ 或 c 期,疑有残留病灶者建议完成手术分期,无残留病灶者行 6 周期化疗或完成手术分期;对于 , 或 期者,有残留病灶并仍可切除者行肿瘤细胞减灭术,估计残留病灶无法切除者给予 3~6 周期化疗后再行全面分期手术,术后再予化疗,总共 6~8 周期。全面手术分期后按初始治疗处理。②既往手术切除充分且分期全面者,按初始治疗处理。

全面手术分期后的初始治疗:对于 a 或 b 期, G₁ 者予观察, G₂ 者可观察或静脉用紫杉类和卡铂化疗 3~6 周期, G₃ 者静脉用紫杉类和卡铂化疗 3~6 周期。对于 c 期, G₁~G₃ 者,静脉用紫杉类和卡铂化疗 3~6 周期。 , 和 期,行细胞减灭术后残留瘤灶 < 1 cm 者给予腹腔化疗或静脉用紫杉类和卡铂 6~8 周期,根据治疗反应和可切除性有选择地在一些病例中行全面手术。

初始治疗后, 和 期及临床完全缓解的 和 期,观察内容为:①每 2~4 个月随访 1 次,共 2 年,然后 3~6 个月随访 1 次,共 3 年,以后每年随访 1 次。②如首次确诊时有 CA125 升高,每次随访时复查 CA125。③如有指征,行全血细胞计数和生化检查。④包括盆腔在内的体格检查。⑤如有临床指征,可行胸部/腹部/盆腔 CT, MRI, PET-CT 或 PET 检查。⑥如有指征行胸片检查。⑦以前未行家族史评估者考虑家族史评估。随访发现肿瘤复发的处理:CA125 升高或临床复发而既往未化

疗者,行影像学检查(如临床需要行胸部/腹部/盆腔 CT, MRI, PET-CT 或 PET 检查),之后按初始治疗处理;CA125 持续升高既往化疗过者,行影像学检查,之后可延迟治疗直至临床复发或立即按复发肿瘤治疗或临床试验;对于临床复发既往化疗过的患者先行影像学检查,再按持续或复发肿瘤治疗。

和 期初始治疗后,完全临床缓解者予观察或临床试验或缓解后紫杉醇治疗后监测随访,或再次评估手术过程,无残留灶者观察或临床试验,有确定残留灶者按持续或复发肿瘤治疗;部分缓解或进展者按持续或复发肿瘤治疗。

持续肿瘤或复发的治疗:①初始化疗过程中肿瘤进展或稳定者,推荐临床试验或支持治疗或按复发治疗。②完全缓解,但停止化疗后 < 6 个月复发或 , 和 期部分缓解包括手术过程评估有残留灶者,推荐临床试验或按复发治疗或观察。③完全缓解,但停止化疗后 6~12 个月复发者,推荐临床试验或铂类为基础的联合化疗或按复发治疗。④完全缓解,但停止化疗后 > 12 个月复发者,临床试验或铂类为基础的联合化疗。⑤无瘤间期 > 6 个月后临床小体积或局灶性复发者,考虑二次细胞减灭术和(或)复发治疗方案,之后行卡铂/紫杉醇或吉西他滨/卡铂化疗或按复发治疗。

交界性上皮性卵巢癌(低度恶性潜能)

盆腔肿块考虑为低度恶性潜能, ~ 期要求保留生育功能者,都可行保留生育功能手术并进行全面分期手术; ~ 期不要求保留生育功能者,行包括全面分期的标准手术治疗。手术后对于无浸润性种植者予观察,有浸润性种植者观察或参照上皮性卵巢癌治疗。

既往手术诊断为低度恶性潜能并经病理复核者,如果既往已行全面的分期手术,对于无浸润性种植者予观察,有浸润性种植者可观察或参照上皮性卵巢癌治疗。如果既往手术不完全,疑有残留病灶者行全面分期手术后监测随访;考虑无残留病灶者,无生育要求及既往手术无浸润性种植者可行全面分期手术或观察;既往手术时已有浸润性种植者观察或参照上皮性卵巢癌治疗。

交界性上皮性卵巢癌监测随访内容:①每 3~6 个月随访 1 次,共 5 年,以后每年随访 1 次。②包括盆腔在内的体格检查。③行保留生育功能手术的患者,如有指征可行超声检查。④如首次确诊时有 CA125 升高,每次随访时复查。⑤如有指征,行全细胞计数和生化检查。⑥单侧附件切除者生育后,考虑完成全面手术。随访中发现临床复发者,如果条件适合,可行手术探查+减瘤术,对无浸润性病灶者可观察,有浸润性病灶者考虑参照上皮性卵巢癌治疗。

复发卵巢癌可接受的治疗方案,有细胞毒药物治疗,内分泌治疗(阿那曲唑,来曲唑,亮丙瑞林,醋酸甲地孕酮,他莫昔芬),靶向药物治疗(贝伐单抗)和放疗(姑息性局灶性放疗)。首选的细胞毒药物治疗为:铂敏感的联合化疗(卡铂/紫杉醇,卡铂/多西他赛,卡铂/吉西他滨,顺铂/吉西他滨);铂敏感单药化疗(卡铂,顺铂);铂耐药的非铂类单药化疗(多西他赛,依托泊苷,吉西他滨,多柔比星脂质体,紫杉醇,培美曲赛,托泊替康)。

卵巢肿瘤中少见的病理组织学类型

1. 生殖细胞肿瘤 生殖细胞肿瘤初次手术,对于有生育

要求者各期都可行保留生育功能的手术,无生育要求者则行全面分期手术。期无性细胞瘤或期, G₁ 的未成熟畸胎瘤术后可以观察。内胚窦瘤、~ 期的无性细胞瘤或期, G₂~G₃ 或~ 期的未成熟畸胎瘤术后需用 BEP 或 CE 方案化疗,化疗后临床完全缓解者,如原先有肿瘤标志物升高,则每 2~4 个月复查 1 次,共 2 年。化疗后 X 线摄片有残留肿瘤,但肿瘤标志物正常者,考虑手术切除或观察,如为坏死组织,而原先有肿瘤标志物升高,则每 2~4 个月复查 1 次,共 2 年;如为畸胎瘤,有临床指征者行 CT 或其他影像学检查,如有残留瘤灶,考虑辅助化疗或观察。化疗后有确定残留肿瘤且肿瘤标志物持续升高者,行 TIP 方案化疗或大剂量化疗。

2. 间质细胞肿瘤 有生育要求的 a/ c 期卵巢间质细胞肿瘤,行全面分期后可保留生育功能。期低危患者术后予观察; 期高危患者(如 c 期破裂或低分化),术后可予观察或予铂类为基础的化疗或放疗。对于无生育要求的 期,或~ 期卵巢间质细胞肿瘤先行全面分期手术, 期低危患者术后可予观察; 期高危患者(如 c 期破裂或低分化),术后可

予观察或铂类为基础的化疗或放疗; ~ 期者给予铂类为基础的化疗或对局限性病灶进行放疗,治疗后临床复发的 ~ 期患者,推荐行临床试验或考虑再次细胞减灭术,术后化疗或按复发治疗。

3. 癌肉瘤 对于卵巢癌肉瘤(恶性混合性苗勒瘤)应先行全面分期手术, 期术后行化疗, ~ 期或复发者参照上皮性卵巢癌指南治疗。

4. 生殖细胞肿瘤和间质细胞肿瘤复发的治疗方案 生殖细胞肿瘤复发治疗方案为:大剂量化疗(顺铂/依托泊苷,多西他赛,多西他赛/卡铂,紫杉醇,紫杉醇/异环磷酰胺,紫杉醇/卡铂,紫杉醇/吉西他滨,依托泊苷/异环磷酰胺/顺铂,长春新碱/异环磷酰胺/顺铂,长春新碱/更生霉素/环磷酰胺, TIP), 放疗,支持治疗等。卵巢间质细胞肿瘤复发治疗方案为:内分泌治疗(亮丙瑞林可考虑作为颗粒细胞瘤患者的内分泌治疗),化疗(多西他赛,紫杉醇,紫杉醇/异环磷酰胺,紫杉醇/卡铂,他莫昔芬,长春新碱/更生霉素/环磷酰胺),放疗,支持治疗等。

(收稿日期:2009-05-12)

(上接 p337)

产生耐药性的过程中,肿瘤细胞内 XIAP 表达水平显著增高,一方面通过各种抗凋亡机制抑制肿瘤细胞凋亡,另外一方面还能在一定程度上抑制顺铂的细胞毒性作用,顺铂不能降低细胞内 XIAP 水平,从而促进肿瘤细胞耐药性的产生。

目前研究者已逐渐认识到 IAP 家族成员在肿瘤发生发展中所起的作用,尤其是该家族中的代表性蛋白 XIAP。笔者的研究表明 XIAP 表达增高,可能是肿瘤细胞对化疗药物毒性作用不敏感的直接原因之一。降低 XIAP 蛋白的表达或抑制 XIAP 抗凋亡作用,都能使肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增高,这可能成为克服卵巢癌耐药的新靶点。

(图 1~5 见封三)

参 考 文 献

[1] Lacasse EC, Kandimalla ER, Winocour P, et al. Application of XIAP antisense to cancer and other proliferative disorders: development of AEG35156/GEM640[J]. Ann NY Acad Sci, 2005, 1058: 215-234.
 [2] Schimmer AD, Dalili S, Batey RA, et al. Targeting XIAP for the treatment of malignancy [J]. Cell Death Differ, 2006,13(2):179-188.

[3] Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family [J]. EMBO Rep, 2006, 7(10): 988-994.
 [4] Holcik M, Korneluk RG. XIAP, the guardian angel [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(7): 550-556.
 [5] Dudich E, Semenkova L, Dudich I, et al. Alpha-fetoprotein antagonizes X-linked inhibitor of apoptosis protein anticaspase activity and disrupts XIAP-caspase interaction [J]. FEBS J, 2006, 273(16): 3837-3849.
 [6] 王晓芳,王椿,秦尤文,等. XIAP 反义寡核苷酸对 HL-60 细胞凋亡及化疗药物敏感性的影响 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(12): 934-935.
 [7] 杜冀晖,张厚德,雷萍,等. 凋亡抑制蛋白 XIAP 和促凋亡因子 Smac 在胰腺癌化疗抵抗中的作用 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(10): 794-798.
 [8] 陈复辉,曲宏岩,隋广杰. 凋亡抑制蛋白 XIAP 基因对 A549 细胞凋亡和化疗敏感性的影响 [J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(3): 368-372.
 [9] 张红梅,张敬川. U0126 对 MCF-7 细胞株化疗敏感性及 XIAP 蛋白表达的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(6): 503-507.
 [10] Li J, Feng Q, Kim J, et al. Human ovarian cancer and cisplatin resistance: possible role of inhibitor of apoptosis proteins [J]. Endocrinology, 2001, 142(1): 370-380.
 [11] Yang X, Xing H, Gao Q, et al. Regulation of HtrA2/Omi by X-linked inhibitor of apoptosis protein in chemoresistance in human ovarian cancer cells [J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(2): 413-421.
 (收稿日期:2008-08-27)

(上接 p335)

[2] 蒋敏,谢弘. 全盆底悬吊术在女性盆底重建术中的应用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(12): 124-125.
 [3] 宋建婕. 盆底重建诊治进展 [J]. 中华临床医学实践杂志, 2007, 6(2): 114-116.
 [4] 陈信良,董晓文,李怀芳. 全盆底网片悬吊术治疗老年女性盆腔器官脱垂 184 例的疗效 [J]. 上海医学, 2007, 30(8): 599-601.
 [5] 宋岩峰,王凤玫,何春妮. 全盆底补片悬吊术治疗女性重度盆腔器官脱垂的临床应用分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(1): 6-8.

[6] 张晓薇. 保留子宫的盆底重建手术方式及疗效评价 [J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21(3): 137-140.
 [7] 王宵. 妇科泌尿学与盆底重建 [J]. 实用老年医学, 2006, 20(5): 295-297.
 [8] 张晓红,王建六,金玲,等. 网片在盆底重建手术中的应用 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(10): 712-713.
 [9] 张晓红,王建六,金玲,等. 补片在女性盆底重建手术的应用-18 例临床分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(1): 9-11.
 (收稿日期:2008-07-02)