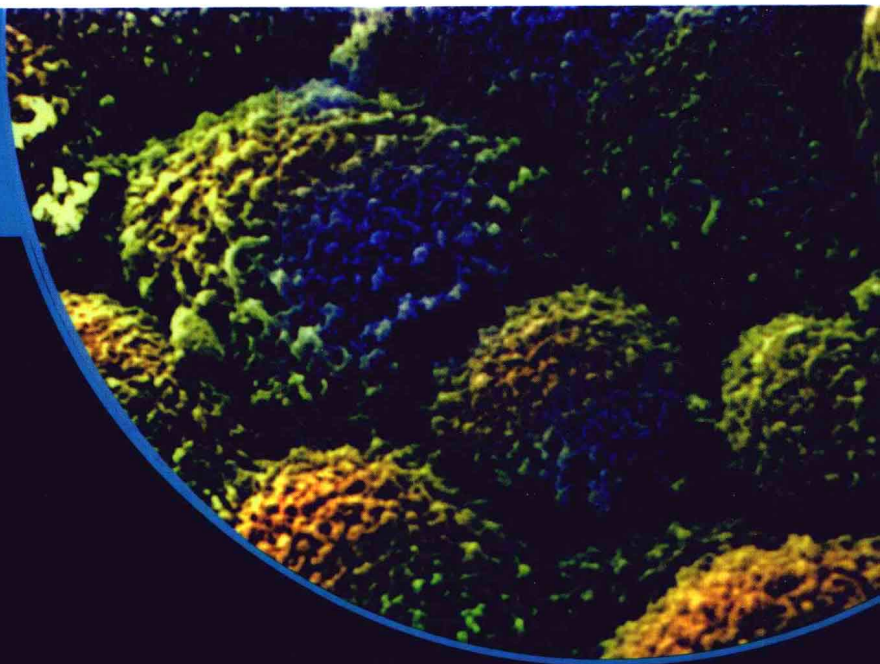


癌症早期诊断与治疗系列



卵巢癌

Ovarian Cancer

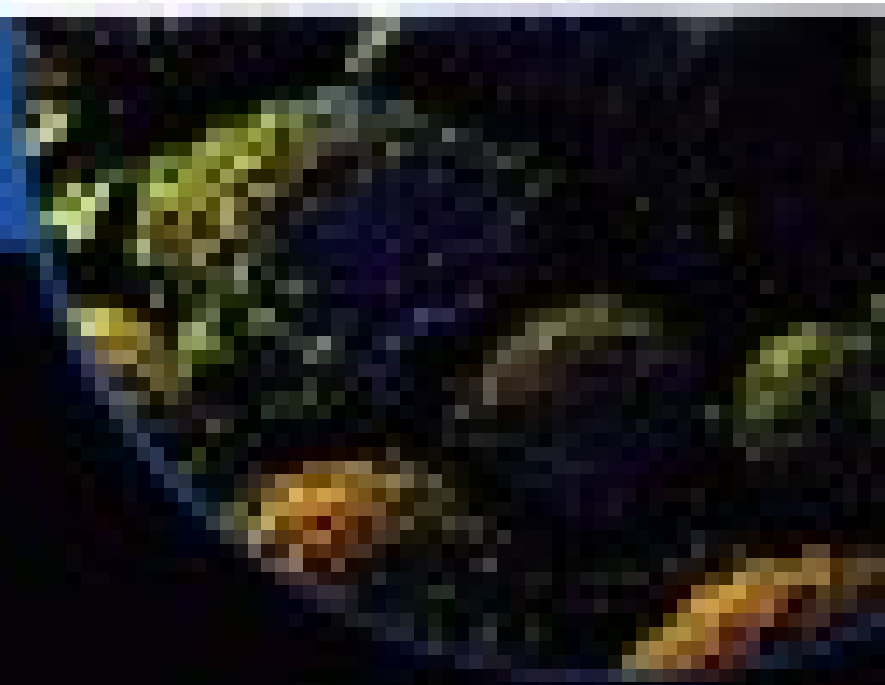
主编 Robert E. Bristow, MD
Deborah K. Armstrong, MD

主译 吴玉梅 张为远



人民卫生出版社

最新权威指南



卵巢癌

主编 Robert E. Henson, MD
副主编 M. J. Gosselin, MD
译者 吴国平 孙国治

人民卫生出版社

癌症早期诊断与治疗系列

卵巢癌

Ovarian Cancer

主 编 Robert E. Bristow, MD
Deborah K. Armstrong, MD

主 译 吴玉梅 张为远

译 者 (以汉语拼音为序)

樊 蓓 何 玥 侯 任 龙腾飞
王 玥 徐小红 张诚燕 赵 群
赵 蓉

审 校 吴玉梅 张为远

秘 书 刘 勇 张诚燕

人民卫生出版社

Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Ovarian Cancer

Bristow and Armstrong

ISBN-13: 978-1-4160-4685-1

Copyright © 2010 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

Copyright © 2011 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

#08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

First Published 2011

2011 年初版

Printed in China by People's Medical Publishing House under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由人民卫生出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国大陆境内合作出版。本版仅限在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)出版及标价销售。未经许可之出口, 视为违反著作权法, 将受法律之制裁。

图书在版编目(CIP)数据

卵巢癌 / (美) 布里斯托主编; 吴玉梅等译. —北京:

人民卫生出版社, 2011.11

(癌症早期诊断与治疗系列)

ISBN 978-7-117-14768-2

I. ①卵… II. ①布…②吴… III. ①卵巢癌—
诊疗 IV. ①R737.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 180780 号

门户网: www.pmph.com

出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com

护士、医师、药师、中医

师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2010-4705

癌症早期诊断与治疗系列

卵 巢 癌

主 译: 吴玉梅 张为远

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12.5 字数: 310 千字

版 次: 2011 年 11 月第 1 版 2011 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14768-2/R·14769

定 价: 79.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

作者名录

Deborah K. Armstrong, M.D.

Associate Professor of Oncology, Gynecology, and Obstetrics, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Jennifer E. Axilbund, M.S.

Research Associate, The Johns Hopkins University; Genetic Counselor, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

Jeffrey G. Bell, M.D.

Clinical Professor, Ohio State University; Medical Director, Cancer Services, Riverside Methodist Hospital, Columbus, Ohio

Robert E. Bristow, M.D.

Professor and Director, The Kelly Gynecologic Oncology Service and Ovarian Cancer Center of Excellence, Department of Gynecology and Obstetrics, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Dennis S. Chi, M.D.

Associate Professor, Weill Medical College of Cornell University; Associate Attending Surgeon, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

Teresa Diaz-Montes, M.D.

Assistant Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Ram Eitan, M.D.

Attending Physician, Gynecologic Oncology Division, The Helen Schneider Hospital for Women, Rabin Medical Center, Petah Tikva; Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

J. Stuart Ferriss, M.D.

Fellow in Gynecologic Oncology, Obstetrics and Gynecology, University of Virginia; Fellow Physician, Obstetrics and Gynecology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Robert L. Giuntoli II, M.D.

Assistant Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Amy L. Gross, M.H.S.

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland

Hedvig Hricak, M.D., Ph.D., Dr. HC

Professor of Radiology, Weill Medical College of Cornell University; Chair, Department of Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

Namita Jhamb, M.D.

Clinical Fellow, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, Florida

N. Jinawath, M.D., Ph.D.

Lecturer, Research Center, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; Clinical Cytogenetics Fellow, McKusick-Nathan Institute of Genetic Medicine, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Amer K. Karam, M.D.

Fellow, Gynecologic Oncology, UCLA/Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Beth Y. Karlan, M.D.

Professor and Director, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Cedars-Sinai Medical Center; Professor of Obstetrics and Gynecology, Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

Elizabeth R. Keeler, M.D.

Assistant Professor, Department of Gynecologic Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Erin R. King, M.D., M.P.H.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

Nicholas C. Lambrou, M.D.

Former Associate Professor, Division of Gynecologic Oncology, University of Miami; Gynecologic Oncologist, Baptist Health South Florida, Miami, Florida

Karen H. Lu, M.D.

Associate Professor, Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Christopher V. Lutman, M.D.

Riverside Methodist Hospital, Columbus, Ohio

Maurie Markman, M.D.

The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Susan C. Modesitt, M.D.

Associate Professor and Director, Gynecologic Oncology Division, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Le-Ming Shih, M.D., Ph.D.

Professor of Pathology, Oncology, and Gynecology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Attending Physician, Department of Pathology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

Kala Visvanathan, M.B.B.S., M.H.S.

Assistant Professor of Epidemiology and Oncology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Christine Walsh, M.D.

Attending Physician, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Jingbo Zhang, M.D.

Assistant Professor of Radiology, Weill Cornell Medical College; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

前言

世界范围内,每年有 204 449 个卵巢癌新发病例,124 860 人死于相关疾病^[1]。在美国,卵巢癌居妇产科癌症相关发病率及死亡率之首,主要原因为该病在早期很难被发现。卵巢癌已经成为个人及社会的沉重负担,其中一个重要的原因是很难预防,或在早期诊断时大部分患者仍可被治愈。本卷全面讨论了卵巢癌的诊断和治疗,包括流行病学、病理学、放射学、手术治疗和化学治疗。本书总结了早期及晚期卵巢癌患者的诊断、分期和针对患者的管理,希望能成为临床实践指南。

最近关于卵巢癌发病机制的研究有所进展,但仍不明确,因为研究卵巢癌的一项困难之处在于缺乏全面的肿瘤进展模型。卵巢癌为不同种类肿瘤的集合,根据细胞类型主要分为浆液性、黏液性、子宫内膜样、透明细胞和 Brenner(移行性)肿瘤,与女性生殖系统不同上皮类型相关^[2~4]。这些种类的肿瘤根据其临床表现又可进一步分为 3 类——良性、恶性和交界性(交界性肿瘤或低度恶性倾向)。基于最新的临床、病理、生理及分子基因学发现,一个研究组提出新的肿瘤发生模型,与交界性肿瘤发展为侵袭性肿瘤的相关性相符,具体讨论见第 2 章。

已经对卵巢癌的流行病学进行了广泛研究,本书包含了与临床相关度最高的观察结果。众所周知,卵巢癌与年龄呈正相关。上皮性卵巢癌主要见于围绝经期及绝经后妇女,80% 的病例发生在 40 岁以后。许多人口统计特点和因素与生育史及健康相关,包括被称为“持续排卵”的方法及相关口服避孕药的使用、产次和不孕干预。一些环境因素也被认为与卵巢癌发生有潜在的关联。卵巢癌最显著的风险是该疾病(或乳腺癌)的家族史或遗传倾向。大约 10% 的卵巢癌与家族遗传倾向相关。目前,大部分遗传性卵巢癌与两种综合征相关,即遗传性卵巢癌、乳腺癌综合征(hereditary breast and ovarian cancer, HBOC)和遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)^[5~6]。HBOC 主要与乳腺癌发病风险升高相关,HNPCC 与结肠直肠癌风险升高相关。关于卵巢癌家族性综合征的最新信息见第 3 章。此外,对卵巢癌高风险妇女进行基因测试的指导和选择也进行了详述。

迄今为止,没有研究发现对人群进行卵巢癌筛查的有效方法。因此,不推荐对普通人群进行筛查。然而,对具 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突变的妇女,筛查是非常必要的,因其卵巢癌风险显著增高。第 6 章内容包括卵巢癌筛查的基本原则,卵巢癌筛查的相关挑战,以及高危和低危人群筛查的策略。因为疾病早期发现非常困难,基因检测和筛查只能确认一小部分最终发展为卵巢癌的患者,因此,化学治疗或手术预防卵巢癌只能有选择的用于部分妇女。卵巢癌预防的相关内容见第 4 章。

影像学是卵巢癌发现、诊断、管理和治疗的重要随访内容。有非常多的影像学检查方法及新技术可供选择,尤其是发展中的分子成像技术。每种影像学方法都有其独特的优点和缺陷,因此,需应用循证医学的证据达到效益最大化,避免过度或不当使用特殊的检查。卵巢癌影像学的不断发展及其相关的临床应用见第 5 章。

手术是卵巢癌诊断和治疗的基石。手术的目标依据疾病的种类和分期而不同。对早期

患者,手术的主要目的是通过严谨的分期手术获得足够的病理以确定病变范围。精确的分期使低危患者可安全地避免辅助化疗,并分辨出可能复发的高危患者,她们能从手术后的系统治疗中获得益处。不幸的是,大约 65% 的患者被诊断为 FIGO (国际妇产科联盟, international federation of gynecology and obstetrics) III 期(T3N0/1M0)或 VI 期(任意 T, 任意 N, M1)^[7]。对于这些患者,最重要的临床相关的预后因素是初次肿瘤细胞减灭术后的残留病灶范围和以铂类为基础的辅助化疗管理^[8,9]。对早期和晚期患者的手术干预和化学治疗方案,最严密的注意事项见第 7 章和第 8 章。

本书的目的是协助临床工作人员管理好卵巢癌患者,包括妇科肿瘤、内科肿瘤、初级护理工作的内外科主治、进修医师和住院医师。最终,卵巢癌的最佳治疗依赖多方面的因素,包括人口统计学预后因素、年龄和患者的健康状况、发现疾病时累及的范围、疾病的生物侵袭性和顺利转诊至适合且有经验的多学科团队。我们衷心希望您喜爱阅读本书,并从本书杰出的创作团队广泛的经验中获得益处。

Robert E. Bristow, MD

Deborah K. Armstrong, MD

(张诚燕 译)

参考文献

1. IARC. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide (2002 estimates). 2006 accessed (<http://www-dep.iarc.fr/>).
2. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ: Surface epithelial tumors of the ovary. In Kurman RJ (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York: Springer Verlag, 2002, p 791.
3. Scully RE: International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Ovarian Tumours. Geneva: World Health Organization, 1999.
4. Scully RE: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. New York: Springer, 1999.
5. Reedy M, Gallion H, Fowler JM, et al: Contribution of BRCA1 and BRCA2 to familial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 85:255-259, 2002.
6. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer 104:2807-2816, 2005.
7. Pecorelli S, Creasman WT, Pettersson F, et al: FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. J Epid Biostat 3:75-102, 1998.
8. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? Am J Obstet Gynecol 166:504-511, 1992.
9. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 20:1248-1259, 2002.

目 录

第1章	卵巢癌的流行病学和临床表现	1
第2章	卵巢癌的生物学和病理学	13
第3章	卵巢癌家族综合征和基因检测	27
第4章	卵巢癌的预防: 化学预防和预防性手术	43
第5章	卵巢癌的影像学	53
第6章	卵巢癌的筛查	73
第7章	卵巢癌的外科治疗	91
第8章	卵巢癌的化疗	121
第9章	复发卵巢癌的处理: 化疗和临床试验	139
第10章	二次细胞减灭术治疗复发卵巢癌	153
第11章	交界性卵巢肿瘤、性索间质肿瘤和生殖细胞肿瘤	165
第12章	结论	187

卵巢癌的流行病学和临床表现

第1章

Namita Jhamb, Nicholas C. Lambrou

要 点

- 在美国,卵巢癌的死亡率在所有妇科癌症中排名第一。
- 确诊卵巢癌的平均年龄为63岁。其存活与种族、年龄以及诊断时的期别有关。
- 卵巢癌风险因素可分为遗传、环境以及生殖系统三类。
- 虽然从未生育或不孕症已经被公认增加患卵巢癌的几率,但是口服避孕药可抑制其发病。
- 家族遗传史是已知的最重要的致病因素。遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征以及遗传性非息肉型结肠直肠癌综合征是与卵巢癌相关的两大临床综合征。
- 环境因素如饮食、肥胖以及子宫内膜异位等也被认为可增加罹患卵巢癌的风险。
- 最常见的症状是腹胀和腹部增大。常见的体征是盆腔包块。
- 浆液性乳头状癌是卵巢癌最常见的组织学亚型,然而组织学为黏液性癌和子宫内膜样癌的患者预后相对较好。
- 残留病变组织小于1cm的满意的肿瘤细胞减灭术可以提高患者生存率。
- CA-125主要评价肿瘤治疗后的反应以及发现肿瘤复发。

简介

在美国,卵巢癌的死亡率在所有妇科癌症中高居首位。据估计,2009年21550名妇女将会被诊断为卵巢癌,并且14600名妇女将会死于卵巢癌^[1]。卵巢癌在美国妇女最常见的癌症中排名第五,而且它也在恶性肿瘤所致死亡中排名第四(图1-1)^[2]。据估计,在美国每72名妇女中就会有一名在有生之年罹患卵巢癌(表1-1),并且100人中会有一人死于卵巢癌。

表1-1 妇女一生中身体各部位发生癌症的概率,美国,2003~2004年*

部位	发病风险	部位	发病风险
所有部位 [†]	1/3	黑色素瘤 [§]	1/58
乳腺	1/8	卵巢	1/72
肺和支气管	1/16	胰腺	1/75
结肠和直肠	1/20	膀胱 [‡]	1/84
子宫内膜	1/40	子宫颈	1/145
非霍奇金淋巴瘤	1/53		

* 对于那些在时间区间开始时没有患癌症的人

[†] 所有部位不包括基底和鳞状细胞皮肤癌,并且原位癌不包括膀胱在内

[‡] 包括浸润癌和原位癌病例

[§] 白人妇女的统计数据

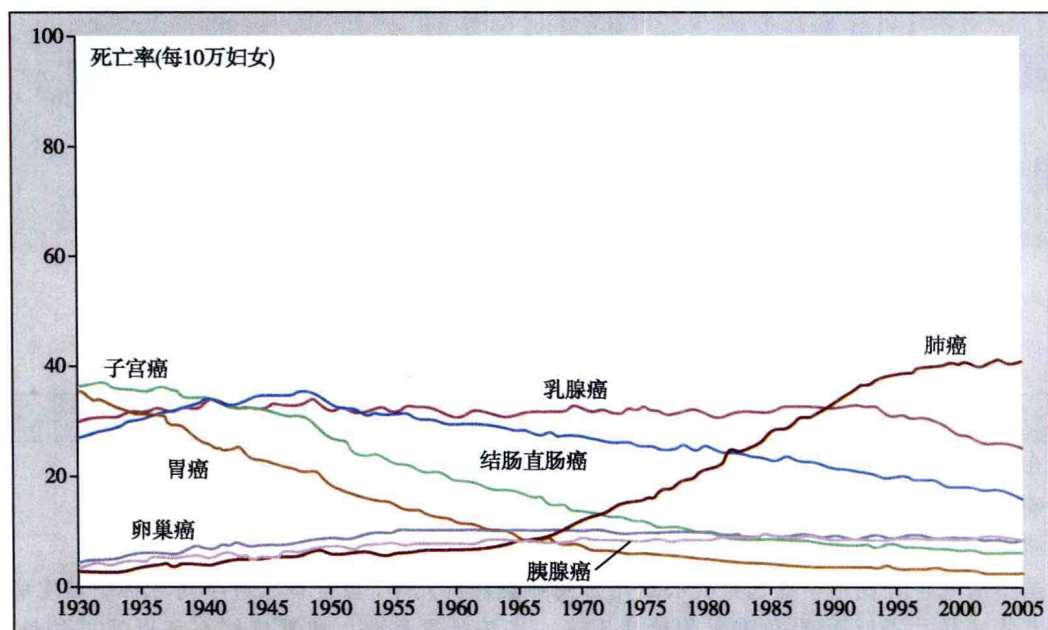


图 1-1 美国 1930~2005 年妇女癌症死亡率(每 10 万妇女)。死亡率按照 2000 年美国标准人口进行了年龄调整

流行病学

卵巢癌发生的几率随着年龄的增加而增长。卵巢上皮性癌主要发生在围绝经期和绝经后妇女中,其中 80% 发生在 40 岁以上。根据国家癌症研究会的监测、流行病学和最终结局(SEER)项目中采集到的癌症登记数据,确诊为卵巢癌的妇女中位年龄为 63 岁。具体发病年龄的分析揭示出确诊卵巢癌的年龄具有如下的百分比:

1.2% —— 20 岁	21.4% —— 55~64 岁
3.5% —— 20~34 岁	20.8% —— 65~74 岁
8.1% —— 35~44 岁	19.4% —— 75~84 岁
18.6% —— 45~54 岁	7.0% —— ≥85 岁

年龄小于 50 岁罹患卵巢癌的妇女 5 年生存率高达 70.5%,而年龄大于 50 岁的患者的生存率只有 40.6%^[3]。生存率也与诊断时的分期密切相关。妇科肿瘤学组(GOG)最近的研究表明,对于在满意的肿瘤细胞减灭术之后应用 PT 化疗,病变无进展的患者存活周期为 21~22 个月,而总存活周期的中位时间为 52~57 个月^[4,5]。

平均每 10 万个非洲裔美国妇女中会有 10.1 人罹患卵巢癌,而这一比例在白人妇女中达到 14.5 人^[1]。然而,即使不考虑社会经济状况,非洲裔美国妇女患者的生存率也要远远低于白人妇女^[6]。分别于 1985~1988 年以及 1990~1993 年提交给国家癌症数据库的关于卵巢上皮癌的分析报告指出:未接受适当治疗的非洲裔美国妇女约是白人妇女的两倍。无论收入高低和医院相同与否,非洲裔美国妇女相比白人妇女的生存率都更低。在晚期病例中,非洲裔美国妇女比白人妇女更容易被诊断为 IV 期卵巢癌。表 1-2 中给出了与人种相关的发病率。大多数卵巢癌是散发的。在美国妇女罹患卵巢癌的总概率是 1.0%~1.8%,而有家族遗传史的妇女的患病几率则会上升到 9.4%^[7]。

表 1-2 不同种族的发病率

人种 / 种族	发病率 (1/100 000)
所有人种	13.3
白人	14.1
黑人	10.1
亚洲人 / 太平洋岛民	9.8
美国印第安人 / 阿拉斯加原住民	11.3
西班牙裔	11.7

危险因素

卵巢癌发病是多种因素造成的,包括基因、环境以及生殖因素在内的多种因素都可直接或间接地致癌。

生殖因素

持续排卵已被提出是卵巢上皮性癌的主要致病原因之一。在排卵后增生的卵巢上皮细胞可增加变异或促进癌变。排卵本身已经被认为是上皮细胞恶变的诱因^[8]。各种流行病学研究已经在试图根据女性生殖以及避孕史估算出她们完整的排卵历程。Purdie 及同事^[9]考虑了在不同年龄段的排卵与患卵巢癌的风险,发现在 20~29 岁年龄段的妇女排卵具有最高的风险,在这个年龄组的每个排卵年的 OR 为 1.20,而对于 30~39 岁和 40~49 岁年龄组,她们的 OR 分别是 1.06 和 1.04。因此,在 20~29 岁时抑制排卵将有助于最大可能地降低罹患卵巢癌的风险。

对于卵巢癌来说,一个已知的风险就是从未生育过。怀过孕的妇女相比从未生育过的妇女患卵巢癌的风险将会降低 30%~60%^[10]。卵巢癌的风险与怀孕的次数成反比,怀孕 4 次或更多次的妇女与从未生育的妇女相比 OR 为 0.59^[11]。最近的研究表明,低龄即月经初潮早与患卵巢癌的风险有明显相关性,然而越晚绝经则会有更高的风险患卵巢癌^[11, 12]。

口服避孕药对卵巢癌有很强的保护性。在美国的年轻妇女中,由于更多使用口服避孕药,降低了她们卵巢癌的发病率和死亡率。在病例对照研究中发现,总的预防几率从曾经使用过避孕药妇女的 40% 上升到使用过 5 年或更长时间避孕药妇女的 50%。口服避孕药对抗卵巢癌最好的效果在停用避孕药后能持续至少 10~15 年,而且并不局限于某种特定的避孕药配方^[13]。在 25 岁以前就服过口服避孕药的妇女患卵巢癌的风险明显低于其他情况(25 岁以前第一次服过的 RR 为 0.3, 25~34 岁间第一次服过的 RR 为 0.8, 35 岁以上才第一次服过的 RR 为 0.7)^[14]。关于癌症和类固醇激素研究表明,有卵巢癌家族史的妇女口服 10 年避孕药能使她们罹患卵巢癌的风险低于那些没有家族史但没有口服避孕药的妇女。与之相似,口服 5 年避孕药能帮助那些没有生育的妇女降低她们罹患卵巢癌的风险,使风险与怀孕过但没有服用口服避孕药的妇女相同^[15]。哺乳也能轻微地降低卵巢癌的风险^[16]。哺乳过 1~2 个月的妇女患卵巢癌相对于没有哺乳过的妇女的 RR 为 0.6,这个效果最明显地体现在初次哺乳^[17]。

不孕症本身是一个导致卵巢癌的独立风险因素。促生育药物与卵巢癌之间可能的因果关系始终是有争议的。大量的研究已经集中在使用助孕药物之后患卵巢癌的风险上。一项对 8 个病例对照研究进行的 meta 分析显示,长时间使用助孕药物或者使用助孕药物未成功都与致

癌风险上升无直接关联。在延长使用不孕症药物后仍未怀孕的妇女有更高的风险患交界性浆液性肿瘤,但不是侵袭性肿瘤^[18]。在比较经产和未产妇女时,并没有观察到任何助孕药物、排卵诱导剂以及克罗米酚与卵巢癌之间有直接关联^[19]。

很少有关于体外受精(IVF)后卵巢癌风险的研究。在体外受精中,通过密集促排卵得到多个卵泡。在过去,促排卵和卵巢穿刺都被认为能引起卵巢癌^[20]。然而,最近的研究表明,与总体相比,完成体外受精的患者并不会增加其罹患卵巢癌的风险^[21, 22]。

早期流行病学研究数据并没有给出激素替代治疗和卵巢癌之间明确的关系^[23]。但更多最近的研究认为卵巢癌与长时间使用无对抗雌激素有关^[24~26]。妇女健康主动随机实验(the women's health initiative randomized trial)提供了额外的证据支持孕激素和雌激素的使用与患卵巢癌相关。使用孕激素和雌激素的妇女相比使用安慰剂的妇女患浸润性卵巢癌的危险率(HR)是1.58,95%的可信区间(CI)为0.77~3.24^[27]。美国国立卫生研究院美国退休人员协会的队列研究数据包括了97638名从50~71岁的妇女,使用无对抗雌激素药物不到10年并不会与卵巢癌产生关联。与无激素治疗的妇女相比,对所有妇女而言,使用无对抗雌激素10年或10年以上与卵巢癌统计学上显著相关(RR=1.89,95%CI 1.22~2.95; $P=0.004$;在10万人中分别有56人和72人患卵巢癌),并且也包括子宫切除的妇女,虽然无统计学上显著性差异($N=19\,359$, RR=1.70, 95%CI: 0.87~3.31; $P=0.06$),与未行子宫切除又没有接受过激素治疗的妇女相比,使用雌激素和孕激素的妇女在统计学上显著增加了罹患卵巢癌的风险(RR=1.50, 95%CI: 1.03~2.19; $P=0.04$)。接受序贯治疗的妇女(RR=1.94, 95%CI: 1.17~3.22; $P=0.01$)患卵巢癌的风险要高于接受连续治疗的妇女(RR=1.41, 95%CI: 0.90~2.22; $P=0.14$) (表1-3)^[28]。根据提供的数据,接受超过10年激素替代治疗的妇女在决定停止治疗时应考虑潜在的增加患卵巢癌的风险。

遗传因素

卵巢癌的家族史是已知的最主要的风险因素。约有10%的卵巢癌与家族遗传相关。风险是由患卵巢癌一级、二级亲属的数量以及她们确诊时的年龄决定的。当有一位亲属是卵巢癌患者时,一位妇女一生中有4%~5%的风险患卵巢癌。而当有两位亲属是卵巢癌患者时,这一风险就上升至7% (表1-4)^[3]。

约有7%的卵巢癌患者卵巢癌家族史阳性,而这些家族中3%~9%的人最终会表现出一定的遗传性癌症综合征。两个不同的综合征与遗传性卵巢癌相关,系谱分析表明,其为常染色体显性遗传伴可变的外显率。因此,可继承的遗传突变可来自母方,也可能来自父方。遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征(HBOC)是两种综合征中更常见的,并且与BRCA1和BRCA2肿瘤抑制基因的种系突变有关。另一种略少见的综合征是遗传性非息肉性结直肠癌综合征,与遗传性子宫内膜癌和结直肠癌有关。

BRCA1基因位于17号染色体长臂的21位上(17q21),BRCA2基因位于13号染色体的长臂上(13q12)。BRCA1和BRCA2的基因突变都与乳腺癌和卵巢癌易感性有关。这些变异主要来自移码或者乱码。BRCA1是一种肿瘤抑制基因,它的作用是抑制肿瘤的生长。当DNA损伤被识别后,BRCA1即被激活,随后可能被引入损伤的氧化DNA配对转录修复中。激活的BRCA1也可像转录因子一样参与复杂的基因程序以应对DNA的损伤。当没有正常工作的BRCA1和BRCA2时,修复损伤的DNA将会失败,从而引起p53依赖性DNA损伤。一个临床上明显变异的BRCA1会导致一生中罹患卵巢癌的风险有40%~50%,而相应变异的BRCA2

表 1-3 仅用无对抗雌激素疗法和卵巢癌的关系, 抽样人群是进入国家健康研究院 AARP 饮食与健康研究队列的妇女*

暴露因素	所有女性 (N=97 638)				切除子宫的女性 (N=19 359)			
	癌症人数	人·年	RR [†] (95%CI)	P 值 [‡]	癌症人数	人·年	RR [§] (95%CI)	P 值 [‡]
无激素替代治疗	87	176 376	1.00 (参照组)		14	25 030	1.00 (参照组)	
雌激素替代治疗	49	71 815	1.33 (0.89~2.00)	0.17	37	51 455	1.23 (0.67~2.27)	0.43
近期使用								
既往	14	23 539	1.15 (0.65~2.05)		6	10 355	1.03 (0.40~2.70)	
目前	34	47 284	1.46 (0.89~2.38)	0.13	31	40 638	1.37 (0.72~2.62)	0.32
使用时间 (年)								
<10	23	43 458	1.15 (0.72~1.82)		11	25 971	0.84 (0.38~1.88)	
≥10	26	27 501	1.89 (1.22~2.95)	0.004	26	24 990	1.70 (0.87~3.31)	0.06
近期使用和持续时间								
既往	14	23 539	1.16 (0.65~2.07)		6	10 355	1.07 (0.41~2.78)	
近期 (年)								
<10	10	22 497	1.00 (0.49~2.03)		7	17 481	0.83 (0.33~2.09)	
≥10	24	24 603	1.88 (1.08~3.27)	0.06	24	22 994	1.71 (0.87~3.35)	0.14

* 在所有妇女中, 有 992 人·年不确定是否新近使用, 其中一名妇女患卵巢癌, 有 857 人·年不确定使用时间, 而是否新近使用以及使用时间都不确定的有 1177 人·年。在子宫已切除的妇女中这些数字分别是 462、494 和 625

[†] 相关风险按照如下参数进行调整, 包括年龄 (岁), 人种 (白人, 其他 / 不确定), 口服避孕药的使用时间 (没用过, 少于 10 年, 10 年或超过 10 年, 不确定), 体重指数 (BMI) (<25kg/m², 25~29kg/m², ≥30kg/m², 或不确定), 绝经和子宫切除 (自然绝经, 手术绝经, 绝经前期以及不确定); 模型包括曾使用过其他激素治疗配方的定义 (先无对抗雌激素疗法后用雌激素加孕激素, 仅雌激素加孕激素, 先孕激素治疗后用雌激素加孕激素, 不清楚使用顺序的无对抗雌激素疗法加雌激素和孕激素, 其他组合配方, 未知的配方)

[‡] P 值使用双边 Wald 卡方分布计算得到, 这些卡方分布是由分类变量 (曾使用) 和有序变量 (是否新近使用, 以及新近与否和时间长度) 分别基于显示的分类和参考组得到的。使用时间长的双边 P 值是基于使用起始点的总年数上的有序变量得到的 (0, 1, 2, 3, …, 9, 10 或超过 10 年)

[§] 相关风险根据如下因素调整, 包括年龄 (岁), 人种 (白人, 其他 / 未知), 口服避孕药的时间长度 (未使用, 少于 10 年, 10 年或超过 10 年, 未知), 以及 BMI 指数 (<25kg/m², 25~29kg/m², ≥30kg/m² 或未知)

表 1-4 卵巢癌: 家族史与相对危险度

关系	相对危险度	一生中
一个二级	2.8	3.5%
一个一级	3.6	5%
两个亲属	5	7%
两个一级		40%

引起的患卵巢癌的风险是 20%~30%^[29]。在 *BRCA1* 或 *BRCA2* 变异的妇女中, 患卵巢癌和乳腺癌的风险将分别高达 54% 和 82%^[30]。大多数与 *BRCA* 种系变异相关的卵巢癌是晚期卵巢浆液性癌, 并且会在患者年轻时被诊断出来。据报道, 这些基因变异率在大众中高达 8%~10%^[31, 32]。

研究已发现德系犹太妇女遗传 *BRCA* 变异的风险增加。她们中的卵巢癌患者中有 40% 是遗传性的。对于这些妇女, 大约每 40 人中会有一人 *BRCA* 产生变异。德系犹太人群中携带有 3 种特有的变异: 在 *BRCA1* 上的 185delAG 和 5382insC, 以及在 *BRCA2* 上的 6174delT。增加的风险被称作“始祖效应”(更高的变异风险发生在特定的地区)^[33]。遗传性非息肉性结直肠癌(Lynch II 综合征)和家族结肠癌的组合不仅会增加胃肠系统和泌尿生殖系统恶性肿瘤的风险, 而且也会增加卵巢癌和子宫内膜癌的风险。这是由 DNA 错配修复基因(MMR)、*hMLH1* 和 *hMSH2* 以及 *hPMS1* 和 *hPMS2* 的少量延伸产物的可遗传突变引起的。据报道, 患卵巢癌的风险是 12%, 而 *MSH2* 突变引起的风险(10%)要高于 *MLH1* 突变引起的风险(3%)^[34]。

环境因素

此外, 还有些因素也会增加患卵巢癌的风险。饱和脂肪的摄入就是一个例子(当每天饱和脂肪的摄入为 10g, 则 $OR = 1.20$, $95\%CI: 1.03 \sim 1.40$; $P = 0.008$)^[35]。临床和流行病学研究对卵巢癌与滑石粉之间的关系有着不同的看法。喝咖啡和抽烟并没有被发现会增加患卵巢癌的风险^[36, 37]。肥胖是患激素相关癌症的风险因素, 但是关于肥胖对增加卵巢上皮性癌的风险是否有影响仍没有定论^[38]。某些研究显示卵巢癌与成年早期的肥胖有一定的关系^[39]。饮酒与致癌风险增加没有关联性^[40, 41]。卵巢癌与盆腔炎和子宫内膜异位症(子宫内膜和清晰的细胞组织学)病史有关联^[42, 43]。

临床表现

症状

卵巢癌的症状是模糊的。卵巢癌患者经常较晚被发现, 并且确诊在晚期。在病症早期时, 患者可能会表现出一些常见的妇科症状, 例如阴道流血或积液、尿频或便秘, 可能就是膀胱或直肠压迫的结果。病症各个阶段的患者可能会表现出腹痛和腹胀。胃肠的症状, 例如恶心、食欲不振、早饱和腹胀, 通常会与晚期病症联系在一起, 并且认为与腹水和腹膜转移癌有关(表 1-5)^[44]。在一项 Olson 和同事的研究中^[45], 几乎所有的患者(93%)发生了至少一种症状。最普遍的症状是腹胀、腹满感和腹压感(71%)。其他的症状包括腹部及下背部疼痛(52%), 乏力无神(43%), 尿频、尿急和尿痛(33%), 便秘(21%), 食欲不振(20%)和恶心反胃(13%)。如果病症发展到了肺, 例如存在肺转移或恶性胸腔积液, 患者则会出现呼吸急促的主诉。

体征

早期卵巢癌的确诊通常发生在常规盆腔检查时触诊查出的无症状附件包块^[2]。在绝经前的妇女中, 大多数这种可触及的盆腔包块是良性的。因此, 对于在绝经前妇女身上发现的小于 8cm 的附件包块的处理办法通常是在 1~2 个月内重复盆腔检查和影像学监测。然而, 对绝经后的妇女而言, 复杂的附件包块更有可能是恶性的, 需要手术探查^[3]。一个固定的、硬的、不规则形状的盆腔包块通常提示为卵巢癌, 尤其当腹水同时出现时。

表 1-5 卵巢癌常见症状

	所有的症状(%)				最初的症状(%)			
	交界性 (<i>n</i> =146)	浸润期 I ~ II (<i>n</i> =218)	浸润期 III ~ V (<i>n</i> =447)	χ^2 检验	交界性 (<i>n</i> =146)	浸润期 I ~ II (<i>n</i> =218)	浸润期 III ~ IV (<i>n</i> =447)	χ^2 检验
妇科症状	15.5	15.4	9.5	<i>P</i> =0.03	9.8	10.4	6.5	<i>P</i> =0.1
腹部症状	80.5	78.2	78.1	<i>P</i> =0.6	72.4	64.4	66.1	<i>P</i> =0.3
疼痛或压痛	43.9	46.0	42.6	<i>P</i> =0.7	39.0	34.2	34.0	<i>P</i> =0.6
肿胀或有紧绷感	42.3	31.2	40.9	<i>P</i> =0.04	23.6	18.3	25.4	<i>P</i> =0.1
包块	13.0	19.3	8.8	<i>P</i> =0.0009	9.8	11.9	6.5	<i>P</i> =0.07
消化道症状	11.4	11.9	17.9	<i>P</i> =0.03	6.5	7.9	10.7	<i>P</i> =0.1
泌尿 / 膀胱症状	4.9	11.4	5.6	<i>P</i> =0.02	3.3	6.9	3.7	<i>P</i> =0.1
全身不适	4.9	9.4	13.0	<i>P</i> =0.008	4.1	5.9	6.3	<i>P</i> =0.1
其他症状	5.7	7.4	9.8	<i>P</i> =0.1	4.1	4.5	6.5	<i>P</i> =0.1

预后因素

分期

卵巢上皮性癌患者的 5 年生存率与国际妇科产科联合会 (FIGO) 的疾病手术病理分期直接紧密相关。除了 IV 期以外, 分期只能在剖腹探查和彻底的检测所有区域后判断。而 IV 期可以通过胸水细胞学阳性或 CT 引导下肝实质病变活检来确诊。手术探查的技术包括做一个纵向的正中切口、腹腔灌洗或吸腹水、完整肿块的切除、可疑病灶活检、进行完全地腹腔探查、随机腹膜活检以及盆腔和主动脉旁淋巴结切除术。在方框 1-1 中给出了修订于 1985 年

方框 1-1 卵巢癌分期 (FIGO)

- I 期: 肿瘤局限于卵巢
- IA: 肿瘤局限于一侧卵巢, 卵巢表面无癌细胞
- IB: 肿瘤侵及双侧卵巢, 卵巢表面无癌细胞
- IC: 卵巢表面有癌细胞, 或腹水中有癌细胞
- II 期: 肿瘤侵及盆腔内组织
- IIA: 肿瘤侵及输卵管或子宫
- IIB: 肿瘤侵及盆腔内其他组织
- IIC: 肿瘤为 IIA 或 IIB 期, 但同时卵巢表面有癌细胞, 或腹水中有癌细胞
- III 期: 肿瘤侵及盆腔外其他组织
- IIIA: 肿瘤微浸润腹腔
- IIIB: 腹腔内肿瘤结节不超过 2cm
- IIIC: 腹腔内肿瘤结节大于 2cm, 或腹腔内或腹股沟淋巴结有转移
- IV 期: 肿瘤有远处转移

的 FIGO 分期系统。据报,早期患者(假设是Ⅰ期和Ⅱ期)的 5 年生存率为 50%~90%,而晚期患者(Ⅲ期和Ⅳ期)的 5 年生存率为 21%^[46]。基于国家卵巢癌调查的一项研究中的一份关于 5156 名患者的报告指出,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期患者的 5 年生存率分别是 89%、58%、24% 和 12%。当卵巢癌患者的存活数据再细分成亚分期时,5 年生存率分别对应如下:ⅠA 期 92%、ⅠB 期 85%、ⅠC 期 83%、ⅡA 期 67%、ⅡB 期 56%、ⅡC 期 51%、ⅢA 期 39%、ⅢB 期 26%、ⅢC 期 17% 和Ⅳ期 12%^[47]。国家癌症研究会根据 SEER 的癌症统计数据报告的 5 年生存率是局限疾病 93.1%,局域疾病 69.0%,远处转移疾病是 29.6%,而未分期的疾病则是 23.3%(图 1-2)^[1]。

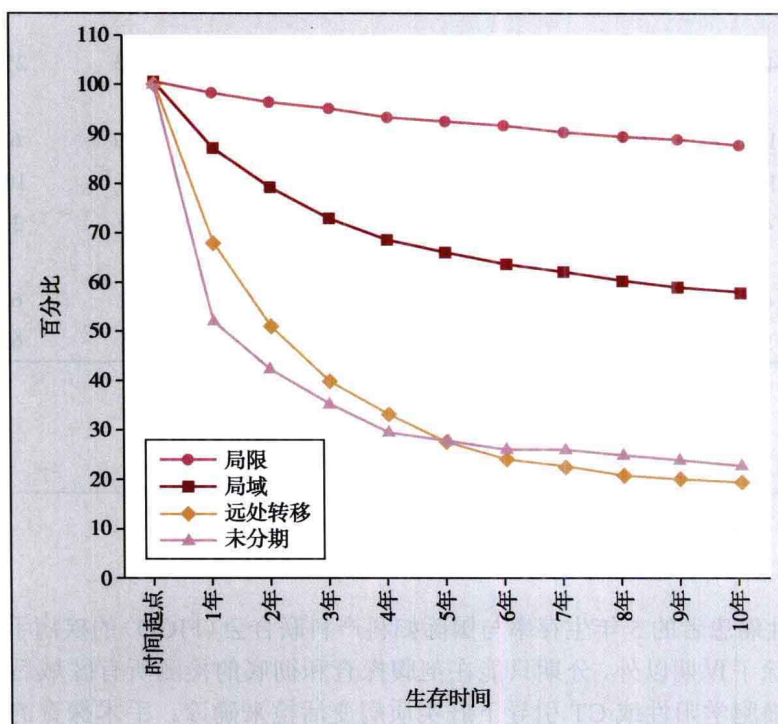


图 1-2 包括所有人种和所有年龄的卵巢癌诊断时的分期与生存率

患者特征

在 1988~2001 年间的一份基于总人口的卵巢癌患者的分析中,年龄被认为是一个单独的预后因素,因为青年妇女相对于老年妇女更容易存活。在总共 28 165 名患者中,非常年轻的有 400 人,她们在 30 岁以下,年轻的有 11 601 人,她们在 30~60 岁之间,年老的有 16 164 人,她们都超过了 60 岁。在非常年轻、年轻和年老的患者中,分别有 261 人(占 65.3%)、4664 人(占 40.2%)和 3643 人(占 22.5%)是Ⅰ期和Ⅱ期($P<0.001$)。综合所有阶段,非常年轻的妇女对于年轻和年老的妇女有显著的生存优势,她们的 5 年生存率分别约在 78.8%、58.8% 和 35.3%($P<0.001$)。这种在不同年龄组中生存率的差异即便在根据人种、分期、分化和外科手术治疗进行调整后依然持续存在。Ⅰ~Ⅱ期卵巢上皮癌的育龄妇女(16~40 岁)如接受了保留子宫手术,和接受标准治疗的妇女相比有着相似的生存率(93.3% 对 91.5%; $P=0.26$)^[48]。在另一项关于小于 25 岁的卵巢癌患者的全国调查中,更年轻的患者有着更有利的分期和组织学分化。以上因素配合好的机体状态和满意的肿瘤细胞减灭术,可使患者有更高的癌症生存