

妇科肿瘤：进展与争议

卵巢癌新辅助化疗凸显优势，子宫内膜癌术后辅助仍存争议

▲ 中国医学科学院肿瘤医院妇科 吴令英 袁光文



卵巢癌

新辅助化疗凸显优势

众所周知，中晚期卵巢癌的初始治疗是手术联合化疗，但是新辅助化疗适用于哪些患者，其是否能改善患者的生存率，仍是许多妇科肿瘤医生比较困惑的问题。

2015年，Kehoe等在《柳叶刀》上报道了一项前瞻性、随机分组Ⅲ期临床研究，将550例初治的Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌患者随机分为新辅助化疗后手术+化疗组（274例）与直接手术+化疗组（276例）。结果显示，两组的中位生存时间无差异（24.1个月与22.6个月），而新辅助化疗组术后严重并发症发生率明显低于直接手术组（14%与24%），术后28天内新辅助化疗的死亡率也明显低于直接手术组（<1%与6%）。

这一研究结果再次验证了2010年发表于《新英格兰医学杂志》上的研究结果，表明新辅助化疗不会影响卵巢癌患者的生存，且明显降低手术并发症，是晚

期卵巢癌患者可选择的治疗模式。

2014年，发表在《柳叶刀·肿瘤学》上的一项Ⅲ期多中心随机研究结果显示，紫杉醇周疗联合卡铂周疗的静脉给药方案（紫杉醇60mg/m²+卡铂AUC2，每周1次，共18周），其疗效与传统紫杉醇联合卡铂3周方案相当，但患者的耐受性更好。这一研究结果对于高龄患者或者体质较弱的患者提供又一治疗选择。这一方案被纳入到2015年NCCN指南推荐方案中。

2015年NCCN卵巢癌指南的另一个重要更新是“贝伐珠单抗+化疗治疗铂类耐药性复发卵巢癌”。2014年11月，FDA批准贝伐珠单抗联合化疗治疗铂类耐药性复发卵巢癌。FDA的批准是基于Ⅲ期AURELIA试验，该试验证明，贝伐珠单抗+化疗组中位无进展生存期为6.8个月，而单纯化疗组为3.4个月。

新药不断获批

2015年NCCN卵巢癌指南更新还包括奥拉帕尼。

2014年10月，欧盟批准PARP抑制剂奥拉帕尼上市，用于有BRCA基因突变的复发的晚期卵巢上皮癌患者的维持治疗，这些患者之前接受过含有铂类药物的化疗并且化疗有效。奥拉帕尼的上市是基于一项Ⅱ期临床结果。该研究结果显示，和安慰剂组相比，奥拉帕尼维持治疗组明显延长BRCA基因突变患者的无进展生存期（11.2个月与4.3个月），其最常见不良事件包括恶心、呕吐、乏力和贫血。

2014年12月，美国FDA通过并加速批准奥拉帕尼上市，作为单药治疗之前至少经过3线化疗方案的晚期卵巢癌患者。FDA快速批准是基于一项单臂的国际多中心Ⅱ期临床试验结果。该实验入组了137例BRCA基因突变或疑似BRCA基因突变的晚期卵巢癌患者，这些患者之前至少接受过3个以上化疗方案的治疗，其中93%的患者生活功能状态评分为0或1，97%的患者存在BRCA基因突变。结果发现，客观缓解率为34%，中位缓解维持时间为7.9个月。



吴令英 教授

宫颈癌

新药联合标准治疗

显著降低宫颈癌死亡风险

2014~2015年，美国及欧盟分别批准贝伐珠单抗联合标准化疗（紫杉醇+顺铂或紫杉醇+托泊替康）用于持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的治疗。贝伐珠单抗获批是基于GOG-240研究的生存数据。该研究结果显示，与单纯化疗组相比，贝伐珠单抗联合标

准化疗使死亡风险显著降低26%，总生存期提高近4个月（17.0个月与13.3个月）。此外，贝伐珠单抗联合化疗组也能提高缓解率（48%与36%）。安全性方面，贝伐珠单抗联合化疗组的胃肠阴道瘘及泌尿道瘘、血栓事件发生率均高于单纯化疗组。

HPV疫苗可预防甚至消灭宫颈癌

2015年，《柳叶刀·肿瘤学》发表了关于HPV疫苗研究和现状的综述。对于15~26岁未感染HPV的女性，三剂疫苗接种可预防90%~100%的HPV16及18型相关的宫颈感染和癌前病变；对于男性及女性，疫苗对于其他解剖部位HPV16及18型相关的感染也有预防作

用；对于9~14岁的女孩推荐进行两剂接种。

HPV上市前和上市后的研究均证实了疫苗的安全性。2014年，FDA批准了九价疫苗（HPV6、11、16、18、31、33、45、52与58）上市。到2014年，超过57个国家将HPV疫苗纳入全国性健康项目中。

HPV检测作为宫颈癌筛查的初筛 细胞学检测作为辅助筛查

2015年美国妇科肿瘤学会（SGO）及美国阴道镜检查与宫颈病理学会（ASCCP）宫颈癌筛查指南，将HPV检测时间提早至25岁，并推荐HPV检测作为宫颈癌筛查的初筛，细胞学检测作为辅助筛查方法。

这一新变化是基于ATHENA临床试验，这项研究随机比较了单独HPV初筛、单独细胞学初筛和细胞学联合HPV筛查三种筛查方案的优劣。研究表明：

- ★对于25岁以上女性：敏感性以HPV初筛最佳，其次是细胞学联合HPV筛查。特异性以细胞学初筛最佳，其次是细胞学联合HPV筛查。
- ★对于30岁以上女性：敏感性在HPV初筛和细胞学联合HPV筛查相似，均优于细胞学初筛。特异性以细胞学初筛最佳，其余两者相似。HPV初筛的阴性预测值显著高于细胞学初筛。
- ★CIN3以上病变的检出能力：HPV初筛最高，

比细胞学初筛、细胞学联合HPV筛查分别多检出64.2%、22.5%。

★阴道镜次数：细胞学初筛的总阴道镜次数最低，检出单个CIN3以上病变所需的阴道镜数也最低。HPV初筛的总阴道镜次数最多，检出单个CIN3以上病变所需的阴道镜次数与联合筛查相似。

由于HPV初筛的敏感性最高，检出CIN3以上的病变也最多，所以成为三种方法中较优的一种，虽然它花费的阴道镜次数最

多，但是与现行使用的联合筛查法来说，检出单个CIN3以上病变所需的阴道镜次数并无不同。

因此，研究者认为，25岁以上女性可以选择使用HPV检测作为初筛手段，通过HPV型别来分流患者，达到最佳筛查效果。然而，这个研究仍有一定局限性，随访只有3年，长期效果还有待验证，也缺乏成本效益学结果。相信未来ATHENA试验对这些问题都会给出满意的答案。

子宫内膜癌

术后辅助治疗仍存争议

子宫内膜癌术后辅助治疗多年以来一直存在着许多争议，2014年美国放射肿瘤学会（ASTRO）发布了有关术后放疗的循证推荐。

指南推荐

- ★对于子宫切除标本无残留病灶者和组织分化1级或2级且<50%肌层侵犯的患者，可不行辅助性放疗，尤其是无其他高危因素出现的情况下。
- ★对于组织分化1级或2级且≥50%肌层侵犯的患者，或者组织分化3级且<50%肌层侵犯的患者，阴道近距离放疗和盆腔放疗对于预防阴道复发是同样有效的，推荐采取阴道近距离放疗。
- ★对于组织分化3级且≥50%肌层侵犯或者宫颈间质受侵的患者，盆腔放疗可能会减少盆腔复发。
- ★对于淋巴结阳性或累及子宫浆膜、卵巢/输卵管、阴道、膀胱或直肠的患者，体外照射和辅助性化疗是合理选择。

2015年，美国临床肿瘤学会（ASCO）对该指南进行了方法学的严格分析，对ASTRO指南进行了认可，同时指出对于晚期子宫内膜癌患者，术后首先推荐应用化疗，但采用体外照射也是合理的。