

淺談卵巢癌

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部藥師
黃仁治、林淑慧、林秋杏、李俐瑤、余政穎

摘要

卵巢癌是婦科腫瘤導致死亡的主要原因。在2010年，美國估計大約有21,880人被診斷為卵巢癌，有13,850人因此而死亡¹。卵巢癌罹患率會隨著年齡增長而增加，其中以50-59歲最高；有卵巢癌家族史是最高的危險因素。臨床上有效的診斷評估及篩檢並做適當的治療能降低卵巢癌的死亡率²。

關鍵字：卵巢癌、CA 125、Ovarian cancer

壹、前言

卵巢癌是婦科常見的癌症之一，屬於實體性癌症。大部份的卵巢癌早期無明顯的症狀，大都是因為在做子宮頸檢查或大腸直腸檢查時發現，卵巢癌不像子宮頸癌或大腸直腸癌有比較明確且快速的方法可以被篩檢出來³，一旦被發現時通常都已經擴散，造成相當高的死亡率，像是最常見的上皮細胞癌 (epithelial ovarian cancer)⁴。所以若能早期發現及治療，就能提高治癒率及減少死亡率，本文主要介紹卵巢癌以增加對此疾病的了解並可藉此提高警覺性及介紹卵巢癌的最新治療趨勢。

貳、卵巢癌介紹

卵巢位於骨盆腔子宮的兩旁，形狀似杏仁果，主要的功能是製造女性荷爾蒙以維持女性特徵。

一、發生原因³

1. 遺傳：佔10%的發生率，女性若帶有突變型的 BRCA₁基因，其得到卵巢癌的風險為39-46%，BRCA₂基因異常則得到卵巢癌的風險為10-20%，如果是在六十五歲以前有罹患乳癌的話 (機率是85%)，則罹患卵巢癌的機會將也大幅上升。
2. 有 Lynch II Syndrome (HNPCC—hereditary nonpolyposis colon cancer) 的女性，其得到卵巢癌的風險則為9-12%。
3. 藥物引起：如排卵藥物對卵巢表皮的傷害，一直被認為是卵巢癌的原因之一。
4. 工業污染：如石棉，滑石粉。
5. 致癌基因：HER-2基因 (HER/neu-overexpressed) 產生一種 p185HER-2蛋白質，會附著在細胞膜上作為生長素接受器，在特種生長因子刺激下會加速細胞的分裂，而加速細胞生長。
6. 飲食：高熱量飲食習慣 (如：肉、高脂肪…攝取)。

二、臨床症狀⁵

骨盆腔腫瘤是最重要的徵兆。婦女停經

後超過一年，卵巢會萎縮摸不到，若此時腹部可以摸得到固定、明顯、不規則形狀的腫塊，通常是惡性的，如果上腹部有腫塊加上腹水的情形出現就更加確定。

1. 沒有症狀：早期會有一段長時間都沒有明顯的症狀，如果有也是模糊不清的。通常會有像胃腸方面的症狀，像是腹部的不舒服、下腹疼痛、骨盆腔壓迫感、輕微噁心、食慾不好，體重減輕。2. 少數人會有子宮異常出血。3. 月經不規則：會發生於早期病徵的未停經婦女身上。4. 頻尿或便秘：腫瘤可能已經壓迫到膀胱或直腸。5. 急性腹痛：腫瘤可能已經扭轉或破裂。6. 腹水：見於晚期的病人。

三、卵巢癌的篩檢²⁻³

目前為止並沒有非常有效及全面性的篩檢方式。

1. 腫瘤指標 CA-125 (正常值 < 35 units/mL) 及 CEA、BRCA1、BRCA2、HER-2 等篩檢，可以達到90%以上的晚期卵巢癌及50%的早期卵巢癌的發現；而需注意的是，CA-125值的上升也可能是懷孕、卵巢良性水瘤、子宮內膜異位、平滑肌瘤、闌尾炎、憩室炎等現象；也可能是其他癌症，如子宮癌、大腸直腸癌、肺癌、胰臟癌等。2. 骨盆腔超音波，陰道超音波；而陰道超音波比骨盆腔超音波要精準，婦產科醫學會推薦，所有的四十歲以上的婦女每年至少應有一次骨盆腔的檢查或陰道超音波檢查。3. 腹部和骨盆腔的電腦斷層或核磁共振、腸胃的 X 光檢查及正子造影檢查來篩檢。

四、卵巢癌的分期⁴

根據 SIGO 國際婦產科醫學會分四期。

第一期：癌症仍局限於單側或雙側卵

巢：Ia 局限單側卵巢。Ib 只局限於雙側卵巢。Ic 有腹水，但癌症只侷限於單側或雙側卵巢。

第二期：癌症不僅限於卵巢，並有侵犯到其他骨盆腔的組織：IIa 是侵犯到子宮或輸卵管。IIb 則是侵犯到其他骨盆腔組織。IIc 是骨盆腔的腹水或親清洗液當中有癌細胞。

第三期：癌症不僅限於一個或二個卵巢，並已侵犯到腹腔內：IIIa 擴散到腹腔內的程度只在顯微鏡下才可看出。IIIb 擴散到腹腔內不超過兩公分。IIIc 擴散到腹腔內的腫瘤超過兩公分或骨盆腔的淋巴腺。

第四期：有遠處轉移。

參、卵巢癌的治療⁶⁻⁷

一、外科手術

是幾乎所有卵巢癌患者最初的治療方法，包括子宮、卵巢、輸卵管的切除，腹水的送檢，以及腹腔腹水沖洗的細胞檢查，骨盆腔、動脈旁淋巴腺的採樣、網膜及盲腸的切除和有關任何可疑的地方清除。對於晚期的癌症，通常是藉由手術取出其組織，使在體內癌症腫瘤的數量減低到最少。卵巢癌手術常見的併發症是感染、出血，對於膀胱、腸子、輸尿管的傷害比較低。如果外科手術後，再輔以放射線治療或化學治療後再復發時，其需不需做第二次手術需治療應作審慎評估，因為是復發性卵巢癌時，意味著死亡機率很高。

二、放射線治療

只限於骨盆腔，如要執行全腹部的放射線治療，則會有較多的副作用，如嘔吐、噁心、拉肚子、出血等。

三、荷爾蒙治療

使用在復發性卵巢癌的病人，其對荷爾蒙治療如果有比較好反應的話，可以在化學治療後使用 Tamoxifen 或 Leuprorelin。而避孕藥的使用可以降低卵巢癌30-40%的發生率。

四、標靶治療

早期對於抗血管新生藥物的研究認為腫瘤的新生血管被阻斷後，腫瘤出現血液供應不足，而導致腫瘤環境出現低血氧的現象，將使化學治療失敗。但是此點疑慮隨著後續的研究被推翻了，由於腫瘤血管新生與正常組織的血管新生是不相同，腫瘤新生血管的組織滲透性較高，而導致腫瘤內會有高組織間壓力以及低氧壓 (hypoxia)。當投入抗血管新生藥物後，腫瘤的供氧或是組織間壓力會改善，而使得後續的化學治療或是放射治療可以增加療效。Bevacizumab (Avastin) 是抗 VEGF-A (vascular endothelial growth factor, 血管內皮細胞生長因子) 的人類化單株抗體 (humanized monoclonal antibody)，有多篇研究確認 bevacizumab 可以提高存活性以及對於腹水的治療有用，但使用時必須注意其併發症，會有腸道破裂的風險。Olaparib 是 PARP [Poly (ADP-ribose) polymerase 一聚 (ADP-核糖) 聚合酶] inhibition，在使用時需注意其骨髓抑制的毒性。但是 bevacizumab、olaparib 等藥品後續的研究，例如在卵巢癌病人的最佳使用劑量，給藥間隔及如何與化學藥品共同投藥或單獨使用在維持性治療上，都有待進一步的研究。

五、化學治療

大部分卵巢癌的病人在手術後都會採取合併化學治療。主要是利用同時使用數種藥品，藉由不同的機制來殺死腫瘤細胞，也

因此傷害了正常細胞，造成病人的不良反應如骨髓抑制、掉頭髮、食慾降低、噁心、嘔吐、腹瀉或口腔潰瘍、性慾降低、腹脹、腹水、失眠、疲倦。

目前標靶治療也加入第一線化療療程中，也就是在腫瘤減積手術之後，進行的化學治療中合併標靶藥品的使用；或是再復發的時候，使用第二線化療時，合併標靶藥品的使用，使用標靶藥品可以降低病人最擔心的掉髮、感染等問題。

現今標準的化學治療用藥是以 paclitaxel + carboplatin 為主進行6次療程。卵巢癌的復發率很高，對於卵巢癌復發治療有一個很重要的概念稱為 platinum sensitive 或是 platinum resistant。如果病人在接受首次開刀和標準化療後不到6個月內就復發，我們稱這種情形為 platinum resistant；相對的如果是在接受首次手術和標準化療後超過6個月以上才復發，我們稱這種情形為 platinum sensitive。Platinum resistant 代表病人必須換藥 (改為第二線用藥)，而 platinum sensitive 則代表可以使用原來的鉑金類藥品。對於 platinum sensitive 的復發性卵巢癌，使用複合藥品會比單一藥品來得好。對 platinum resistant 的復發性卵巢癌，必須選擇第二線化學治療用藥，這些藥品包括 liposomal doxorubicin、topotecan、etoposide、gemcitabine 以及 paclitaxel 腹膜灌注。

肆、結論

卵巢癌是婦科腫瘤中死亡率最高的，對於做完手術治療、化學治療或放射線治療後，一般每三個月應回門診接受追蹤治療；包括詳細的病理學檢查、血液的 CA125 檢查 (卵巢癌患者最好是 < 10 units/mL 以下)、骨盆腔及腹部的電腦斷層和核磁共振。婦女

(尤其是停經後) 也應隨時檢視自己腹部，有無不明硬塊；口服避孕藥、輸卵管及子宮切除、哺乳及低熱量飲食等也可以降低卵巢癌的發生。

對於卵巢癌的第一次治療，標靶藥品已經被證明可以增加病人的存活機會及降低其不適及副作用，而標靶藥品並不只侷限於卵巢癌的首次治療，對於復發性卵巢癌也有其潛在治療效果。卵巢癌治療效果不理想是因早期症狀不明顯，當被診斷出來時，大都是晚期或是已經轉移；而新藥品的研發可使治療效果提高和副作用降低，提升卵巢癌病人的生活品質，使病人在治療時不管是精神上、身體上和經濟上的都能有效的降低痛苦

及壓力是我們所期待的⁸。

參考資料：

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277.
2. <http://www.uptodate.com/online>: Carlson KJ: Screening for ovarian cancer.
3. Cragun JM: Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 2011; 18(1): 16-21.
4. Berek J.S.: *Novak's Gynecology*, 13th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 2145-1306.
5. <http://www.uptodate.com/online>: Chen Lee-may, Berek JS: Epithelial ovarian cancer: Risk factors, clinical manifestations, and diagnostic evaluation.
6. Ledermann JA, Kristeleit RS: Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii218-22.
7. Bookman MA et al: The addition of new drugs to standard therapy in the first-line treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii211-17.
8. Grzankowski KS, Carney M: Quality of life in ovarian cancer. *Cancer Control* 2011; 18(1): 52-8.

Introduction of Ovarian Cancer

Jen-Chih Huang, Shu-Hui Lin, Chiu-Hsing Lin, Li-Yao Lee, Cheng-Ying Yu

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital,
Kaohsiung Medical University

Abstract

Ovarian cancer is the leading cause of death for gynecologic malignancy. In the United States in 2010, an estimated 21,880 women were diagnosed with ovarian cancer and 13,850 died of the disease¹. The incidence of ovarian cancer increases with age; the highest proportion of cases are diagnosed in women 50-59 years of age. Women with a family history of ovarian cancer or familial ovarian cancer syndromes are at higher risk of the disease. The clinical manifestations, diagnostic evaluation and screening reduces mortality from ovarian cancer².

