

腹水细胞学在早期辅助诊断卵巢恶性肿瘤性质中的意义

聂梦珂^{1*}, 杨勇莉²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月19日; 发布日期: 2023年4月26日

摘要

目的: 对腹水中的有形细胞学成分进行切片检查, 分析其各类标志物的异常变化对卵巢癌细胞生物学行为及治疗效果的影响进行综述, 对早期明确卵巢恶性肿瘤的性质及选取更加个性化的治疗方案提供参考。方法: 检索PubMed、Medline、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据发表的关于检测腹水细胞学标志物对卵巢恶性肿瘤生物学行为及治疗预后的影响的相关文献并对其进行综述分析。结果: 共搜集到33篇关于腹水及实体肿瘤组织中的不同表达情况的中英文文献, 多项国内外研究表明, 对卵巢癌患者行腹水细胞学检查对明确肿瘤细胞的生物学行为及指导治疗预后存在指导意义。结论: 腹水细胞学标志物的异常变化对卵巢癌的组织学类型及分期分化、转移侵袭能力、治疗及耐药性、生存及预后均有影响。

关键词

卵巢癌, 腹水, 细胞学, 分期, 转移, 治疗, 耐药, 生存

Significance of Ascites Cytology in Early Diagnosis of the Nature of Ovarian Malignancy

Mengke Nie^{1*}, Yongli Yang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 19th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 聂梦珂, 杨勇莉. 腹水细胞学在早期辅助诊断卵巢恶性肿瘤性质中的意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6496-6501. DOI: 10.12677/acm.2023.134911

Abstract

Objective: To perform section examination of tangible cytological components in ascitic fluid and analyze the impact of abnormal changes in each type of their markers on the biological behavior and therapeutic effects of ovarian cancer cells, to provide references on the nature of early definitive ovarian malignancies and on the selection of more personalized treatment options. **Methods:** Relevant literatures published by PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wan fang Data on detecting the influence of cytological markers of ascites on biological behavior and treatment outcomes of ovarian malignancies were reviewed and analyzed. **Results:** A total of 33 articles in Chinese and English regarding ascites and different expression profiles in solid tumor tissues were retrieved, and several studies at home and abroad indicated that cytological examination of ascites fluid in patients with ovarian cancer is instructive in defining the biological behavior of tumor cells and guiding the prognosis of treatment. **Conclusions:** Abnormal changes in cytological markers of ascites have been shown to influence the histological type and stage differentiation, metastatic invasive ability, treatment and drug resistance, survival and prognosis of ovarian cancer.

Keywords

Ovarian Cancer, Ascites, Cytology, By Stages, Transfer, Treatment, Drug Resistance, Survival

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌发病率居妇科恶性肿瘤发病率第3位,其死亡率位居妇科恶性肿瘤的首位[1]。目前病因尚不明确,可能与遗传因素、生育、生殖内分泌等多种因素相关。其发病隐匿,缺少特异性的分子标记物作为早期筛查的敏感方法,早期诊断率极低,出现肿瘤相关症状而就诊的患者大多已出现肿瘤细胞的局部播散和远处转移,生存时间很短[2]。基于临床工作中存在的卵巢癌诊断治疗的挑战和难点,为了提高早期卵巢癌患者的早期诊断率,选择正确的治疗方法,改善预后,促使我们对卵巢癌的早期诊断进行进一步深入研究。

在卵巢癌患者中,腹水是一种常见的并发症。一般按照腹水的来源,将其分为良性腹水及恶性腹水两大类。其治疗方案和预后均不同,因此尽早鉴别腹水的性质,对患者的早期诊断及治疗方案的选择具有重要意义[3]。恶性腹水又可分为原发性肿瘤和继发性肿瘤引起的腹水,转移性癌性腹水是很多恶性肿瘤常见并发症之一,多由胃癌、肠癌、肝癌、卵巢癌等所致[4]。卵巢癌腹水是癌细胞的天然培养基[5]。卵巢癌临床实践指南也推荐卵巢癌手术进入腹腔后,抽吸腹水或腹腔冲洗液行细胞学检查[6]。这启示我们卵巢癌患者腹水中的细胞学成分对于我们早期辅助诊断卵巢癌是有帮助的。由此,我们推测将卵巢癌患者腹水中的有形成分行切片染色,辅助早期对卵巢癌的性质有更加准确的判断,为选取更合适的治疗措施提供临床理论支持。近年来,对卵巢癌腹水中的有形成成分进行细胞学分析来判断卵巢癌细胞的生物学行为的研究越来越多,本文从腹水引起的微环境改变进而导致的卵巢癌的组织学类型及分期分化、转移侵袭能力、治疗及耐药性、生存及预后四个方面的差异,对卵巢癌腹水行细胞学检测分析的国内外研究进展综述如下。

2. 腹水与卵巢癌的组织学类型及分期分化的关系

多项研究表示检测卵巢癌腹水中的细胞学成分的标志物有助于区分其组织学类型及早期进行分期分化。宋玉霞等研究证明初诊的卵巢癌患者中近 70% 已是晚期, 晚期卵巢癌患者主要临床特征为腹腔内病灶的广泛种植播散和大量腹水[7]。李晓峰等研究证明卵巢癌患者腹水中 CD4+CD25+Treg/CD4+T 细胞含量(22.54 ± 8.01)明显高于外周血(12.07 ± 5.53)中的含量; 随着病情的进展, 初治(PD)、化疗后(AC)及复发(RD)阶段卵巢恶性肿瘤患者腹水中 CD4+CD25+Treg/CD4+Treg 水平逐渐升高(PD: 18.34 ± 7.13 , AC: 21.07 ± 7.66 , RD: 25.21 ± 8.25) [8]。Capellero Sonia 及孙晨希等研究证明 PAX8 染色可以可靠地区分卵巢浆液性肿瘤和恶性间皮瘤[9], 且随着卵巢肿瘤分化严重程度、国际妇产科联盟分期(FIGO)分期、病理分级的增加, PAX8 的表达逐渐升高[4]。Bansal Akriti 等人对腹水的细胞块进行免疫细胞化学处理, 将 PAX8 和 WT1 结合, 证实了近 90% 的浆液性癌起源于卵巢, WT1 的免疫细胞化学也有助于区分卵巢来源的浆液性癌和子宫来源的浆液性癌[10]。根据以上国内外学者的研究结果, 我们可以得知: 卵巢癌患者腹水中的细胞学标志物相较于术后实体肿瘤组织的病理诊断可更为早期的判断其组织学类型及分期分化程度。当然, 其诊断的特异度还需与术后病理结果进行进一步的比对研究。

3. 腹水与卵巢癌的转移侵袭能力的关系

Mo Lihong 及 Huang H 等研究发现卵巢癌转移侵袭能力与腹水的产生密切相关, 腹水的微环境有利于癌细胞的种植转移[11] [12]。Ford Caroline-Elizabeth 及 Ahmed Nuzhat 等研究证明大多数卵巢癌主要通过腹腔扩散[13], 且腹水含有帮助肿瘤细胞逃避宿主免疫监视的物质, 使肿瘤细胞能够无限制地生长, 如果能在暴露于腹膜腹水之前将肿瘤切除, 随后的转移扩散和复发可以减少[14]。Lane Denis 等对腹水中 CCL18 水平进行了检测, 发现其与腹水促进细胞转移侵袭能力呈正相关且 CCL18 阻断抗体可以显著减弱腹水诱导的细胞迁移[15]。Siddiqui Imran 及 Dalal Venus 等研究证明 IL-6 和 VEGF-A 的高表达也与肿瘤的生长侵袭、新生血管形成有关[16], 且其水平的显著升高增强了卵巢癌细胞的侵袭性和迁移性[17]。综合以上学者的研究我们可以得知: 腹水的存在与卵巢癌的转移侵袭能力的增强是密切相关的, 且腹水中有形的细胞成分所表达的标记物的水平也会随侵袭能力的改变而改变。但是腹水细胞学标记物升高的程度与卵巢癌细胞侵袭转移的范围之间的相关性还有待进一步研究。

4. 腹水与卵巢癌的治疗及耐药性的关系

腹水体积和腹水成分均已被提出作为影响卵巢癌患者治疗效果的独立因素[18]。Szulc-kielbik Izabela 及刘萍等研究发现腹水的存在可能会提高卵巢癌细胞对化疗药物的耐药性, 腹水中的 TNF- α 和 IL-6 可以促进肿瘤化疗耐药的产生[19], 且腹水中 IL6 水平几乎是血浆水平的 100 倍, IL6 已经在多个体外卵巢癌研究中与紫杉醇和顺铂耐药相关[20] [21]。IL6 被认为是预测晚期卵巢癌总生存期的独立因素。也有研究证明, 新辅助化疗可降低 IL6 的水平, 改善生存结局[17] [22]。Zhang Shibo 等研究发现 VCAM1 和 VLA4 水平与卵巢癌患者腹水发展呈正相关, 可作为腹水治疗的治疗靶点[23]。Lane Denis 等研究发现腹水中的瘦素(Leptin, LP)联合血浆 CA125 水平可预测患者一线化疗反应和临床耐药的发生[24]。Jie Xiaoxiang 等研究发现 NOTCH3 的敲低也可增加紫杉醇耐药的卵巢癌细胞的化疗敏感性[25]。在晚期卵巢癌患者中, 高 VEGF 水平已被证明与治疗的耐药性有关。因此, 抑制血管生成也是对抗卵巢癌的一个重要靶点[26]。综合上述学者的研究结果, 我们发现: 腹水中细胞学中的上述标记物的异常表达与卵巢癌患者的治疗效果及临床耐药的发生是存在特殊的关联性的, 随着未来越来越多的细胞学标记物的发现, 我们会更加清楚促使耐药发生的细胞学机制及选取更合适、更个性化的治疗方案。

5. 腹水与卵巢癌的生存及预后的关系

大量腹水和肿瘤分化差是卵巢癌患者预后不良的常见因素, 与较差的无进展生存期和总生存率相关[27]。上文中各学者研究证明了卵巢癌腹水可能参与了肿瘤患者疾病的进展和肿瘤化疗耐药的出现, 所以我们推测其可用来作为预测卵巢癌患者化疗疗效和预后的一个指标。Nonna 等探究中晚期卵巢癌患者初诊时腹水中的细胞因子和化学趋化因子在预测患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)中的作用, 结果显示, 患者腹水中高水平的 TNF- α 和 IL-6 与患者短的 PFS 密切相关[28]。Carroll Molly-J 等研究发现卵巢癌患者中高水平的 MMP-2 与较低的总生存率相关[29]。Ford Caroline-Elizabeth 及 Coosemans A-N 等研究发现腹水内的 IL-6、IL-8、IL-10、TNF、VEGF 高表达可导致患者 OS 缩短、PFS 缩短、抗药性产生、对化疗药物反应差[13] [21], 且腹水量越高, 患者预后越差, 免疫抑制细胞因子 IL-10、CCL-2 和 VEGF 随着腹水量的增加而升高, 其升高的水平与预后不良有关[30]。Kipps Emma 等研究发现 MMPs, 主要是 MMP9, 是卵巢癌患者生存率下降的独立预测因子[31]。孙晨希等研究发现 PAX8 基因在卵巢癌中高表达, 且其高表达与卵巢癌患者的不良预后直接相关[4]。黄于峰等研究发现腹水量和血清 CA125 动力学变化是影响高级别浆液性卵巢癌患者预后最重要的独立影响因素。可通过腹水量及血清 CA125 动力学变化预测患者对铂类药物化疗的敏感性以及远期预后, 为临床个性化治疗高级别浆液性卵巢癌患者提供理论依据, 以期提高患者生存率[32]。此外, 还有研究发现一些细胞因子和趋化因子与卵巢癌的良好预后相关, 包括 IL-2、IL-5、IL-7 和 CCL5, 而 IL-8、IL-10、CCL2 等与卵巢癌患者较差的预后相关[33]。综合上述学者的研究结论, 我们可以得出: 腹水的量及其细胞学标记物的异常变化与患者较短的生存期及较差的预后存在密切的关联, 推测我们可以通过减少腹水的产生及针对异常变化的细胞学标志物的靶向治疗来改善卵巢癌患者的预后, 延长生存期。

6. 小结与展望

综合以上研究, 腹水中 CD4+CD25+Treg/CD4+T 细胞含量、PAX8、WT1 含量的异常变化可以对卵巢癌的组织学类型及分化程度进行一个较早期的辅助诊断; 腹水中 CCL18、IL-6、VEGF-A 水平的增高与卵巢恶性肿瘤细胞的转移侵袭能力的增强呈正比; 腹水中 TNF- α 、IL-6、VCAM1、VLA4、LP 等细胞学标志物的异常变化对选择卵巢癌治疗靶点及选择敏感的治疗药物存在一定指导意义; 腹水中高水平的 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、CCL-2、VEGF 等标志物的异常变化可影响卵巢癌患者的无进展生存期和总生存期。

腹水细胞学在卵巢癌的早期诊断中存在着巨大潜力, 即使是早期的卵巢癌患者通常也伴随着大量的腹水, 而且腹水标本的获取相对于实体卵巢肿瘤组织要简易的多, 我们仅需对影像学检查附件区存在异常包块的患者行普通的腹腔穿刺术抽取一定量的腹水做细胞学检查, 再结合影像学结果, 基本可以做到术前的早期诊断且对于后期治疗措施及手术方式的选择也提供了证据支持。卵巢癌的 NCCN 指南也推荐通过腹水液基细胞学检查找到癌细胞来辅助诊断卵巢癌, 未来我们可以对腹水中存在的细胞做更进一步的研究, 通过利用腹水细胞学对更早期的辅助诊断卵巢癌的性质提供新的思路。

参考文献

- [1] Freddie, B., Jacques, F., Isabelle, S., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Meyer, L.A., He, W.G., Sun, C.C., *et al.* (2018) Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Women with Ovarian Cancer: Rates of Use and Effectiveness. *Gynecologic Oncology*, **150**, 451-459. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.020>
- [3] 万佳红, 唐晓旭. 血清及腹水肿瘤标志物诊断良恶性腹水的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20):

- 2811-2812, 2815.
- [4] 孙晨希, 刘贵生, 付佐君. CDX2/PAX8/CA125 在不明来源癌性腹水诊断中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(4): 538-541.
- [5] Shender, V.O., Pavlyukov, M.S., Ziganshin, R.H., *et al.* (2014) Proteome-Metabolome Profiling of Ovarian Cancer Ascites Reveals Novel Components Involved in Intercellular Communication. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, **13**, 3558-3571. <https://doi.org/10.1074/mcp.M114.041194>
- [6] 卢淮武, 吴斌, 许妙纯, 等. 《2022 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性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, 2022, 38(3): 310-318.
- [7] 宋玉霞, 赵涛, 王宏卫, 等. 卵巢癌腹水中不同肿瘤相关性巨噬细胞亚型 IL-10、IL-12 表达的差异[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(6): 676-679.
- [8] 李晓峰, 张锐, 李金玲. 卵巢癌患者腹水和外周血中 CA125 和 CD4~+CD25~+调节性 T 细胞含量监测的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3199-3200.
- [9] Capellero, S., Enriquez, J., Battistini, C., *et al.* (2022) Ovarian Cancer Cells in Ascites Form Aggregates That Display a Hybrid Epithelial-Mesenchymal Phenotype and Allows Survival and Proliferation of Metastasizing Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 833. <https://doi.org/10.3390/ijms23020833>
- [10] Bansal, A., Srinivasan, R., Rohilla, M., *et al.* (2020) Morphologic and Immunocytochemical Features of High-Grade Serous Carcinoma of Ovary in Ascitic Fluid Effusion and Fine-Needle Aspiration Cytology. *American Journal of Clinical Pathology*, **154**, 103-114. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa028>
- [11] Mo, L.H., Bachelder, R.E., Kennedy, M., *et al.* (2015) Syngeneic Murine Ovarian Cancer Model Reveals That Ascites Enriches for Ovarian Cancer Stem-Like Cells Expressing Membrane GRP78. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 747-756. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0579>
- [12] Huang, H., Li, Y.J., Lan, C.Y., *et al.* (2013) Clinical Significance of Ascites in Epithelial Ovarian Cancer. *Neoplasma*, **60**, 546-552. https://doi.org/10.4149/neo_2013_071
- [13] Ford, C.E., Werner, B., Hacker, N.F., *et al.* (2020) The Untapped Potential of Ascites in Ovarian Cancer Research and Treatment. *British Journal of Cancer*, **123**, 9-16. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0875-x>
- [14] Ahmed, N. and Stenvers, K.L. (2013) Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research. *Frontiers in Oncology*, **3**, 256. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00256>
- [15] Lane, D., Matte, I., Laplante, C., *et al.* (2016) CCL18 from Ascites Promotes Ovarian Cancer Cell Migration through Proline-Rich Tyrosine Kinase 2 Signaling. *Molecular Cancer*, **15**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0542-2>
- [16] Siddiqui, I., Erreni, M., Kamal, M.A., *et al.* (2017) Differential Role of Interleukin-1 and Interleukin-6 in K-Ras-Driven Pancreatic Carcinoma Undergoing Mesenchymal Transition. *Oncoimmunology*, **17**, e1388485. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1388485>
- [17] Dalal, V., Kumar, R., Kumar, S., *et al.* (2018) Biomarker Potential of IL-6 and VEGF-A in Ascitic Fluid of Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **482**, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.019>
- [18] Szender, J.B., Emmons, T., Belliotti, S., *et al.* (2017) Impact of Ascites Volume on Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Cohort Study. *Gynecologic Oncology*, **146**, 491-497. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.008>
- [19] 刘萍. 卵巢癌腹水与卵巢癌耐药的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [20] Szulc-Kielbik, I., Kielbik, M., Nowak, M., *et al.* (2021) The Implication of IL-6 in the Invasiveness and Chemoresistance of Ovarian Cancer Cells. Systematic Review of Its Potential Role as a Biomarker in Ovarian Cancer Patients. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1876**, Article ID: 188639. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188639>
- [21] 李庆. 卵巢癌腹水形成的分子机制及治疗进展[J]. 系统医学, 2019, 4(22): 192-195.
- [22] Monavarian, M., Elhaw, A.T., Tang, P.W., *et al.* (2022) Emerging Perspectives on Growth Factor Metabolic Relationships in the Ovarian Cancer Ascites Environment. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 709-719. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.004>
- [23] Zhang, S.B., Xie, B.F., Wang, L.J., *et al.* (2021) Macrophage-Mediated Vascular Permeability via VLA4/VCAM1 Pathway Dictates Ascites Development in Ovarian Cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, **131**, e140315. <https://doi.org/10.1172/JCI140315>
- [24] Lane, D., Matte, I., Garde-Granger, P., *et al.* (2015) Inflammation-Regulating Factors in Ascites as Predictive Biomarkers of Drug Resistance and Progression-Free Survival in Serous Epithelial Ovarian Cancers. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 492. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1511-7>
- [25] Jie, X.X., Du, M., Zhang, M., *et al.* (2022) Mutation Analysis of Circulating Tumor DNA and Paired Ascites and Tu-

- mor Tissues in Ovarian Cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **24**, 542. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11479>
- [26] Trachana, S.P., Pilalis, E., Gavalas, N.G., *et al.* (2016) The Development of an Angiogenic Protein “Signature” in Ovarian Cancer Ascites as a Tool for Biologic and Prognostic Profiling. *PLOS ONE*, **11**, e0156403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156403>
- [27] Fumagalli, C., Rappa, A., Casadio, C., *et al.* (2019) Next-Generation Sequencing-Based BRCA Testing on Cytological Specimens from Ovarian Cancer Ascites Reveals high Concordance with Tumour Tissue Analysis. *Journal of Clinical Pathology*, **73**, 168-171. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206127>
- [28] Kolomeyevskaya, N., Eng, K.H., Khan, A.N.H., *et al.* (2015) Cytokine Profiling of Ascites at Primary Surgery Identifies an Interaction of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 in Predicting Reduced Progression-Free Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **138**, 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.009>
- [29] Carroll, M.J., Kaipio, K., Hynninen, J., *et al.* (2022) A Subset of Secreted Proteins in Ascites Can Predict Platinum-Free Interval in Ovarian Cancer. *Cancers*, **14**, 4291. <https://doi.org/10.3390/cancers14174291>
- [30] Coosemans, A.N., Baert, T., D’heygere, V., *et al.* (2019) Increased Immunosuppression Is Related to Increased Amounts of Ascites and Inferior Prognosis in Ovarian Cancer. *Anticancer Research*, **39**, 5953-5962. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13800>
- [31] Kipps, E., Tan, D.S.P. and Kaye, S.B. (2013) Meeting the Challenge of Ascites in Ovarian Cancer: New Avenues for Therapy and Research. *Nature Reviews. Cancer*, **13**, 273-282. <https://doi.org/10.1038/nrc3432>
- [32] 黄于峰. 腹水及血清 CA125 动力学对高级别浆液性卵巢癌化疗敏感性及预后的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [33] Almeida-Nunes, D.L., Mendes-Frias, A., Silvestre, R., *et al.* (2022) Immune Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer Ascites. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 10692. <https://doi.org/10.3390/ijms231810692>