

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.011
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0054-06

妊娠合并卵巢恶性肿瘤的研究进展

韩春颖, 门文婷, 刘珊珊, 刘丽欣, 王渠源

(吉林大学第二医院 妇产科, 吉林 长春 130041)

摘要: 卵巢恶性肿瘤是严重威胁女性生命的恶性肿瘤之一, 随着卵巢恶性肿瘤的年轻化和女性妊娠期年龄的增大, 妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的发病率逐渐增加。而目前临床尚缺乏关于妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的规范化诊疗标准。但关于妊娠期合并卵巢肿瘤的发生、发展及诊疗的研究已有了进一步的进展, 该文拟对妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的研究进展进行综述, 以期为临床应用提供指导。

关键词: 卵巢肿瘤; 妊娠; 光化学疗法, 体外

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Research progress of ovarian malignant tumor with pregnancy

Chun-ying Han, Wen-ting Men, Shan-shan Liu, Li-xin Liu, Qu-yuan Wang

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Hospital of Jilin University,
Changchun, Jilin 130041, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the malignant tumors that threaten women's life seriously. With the decreased age of patients with ovarian malignant tumor and the increased age of pregnancy, the incidence of ovarian malignant tumors complicated with pregnancy gradually increases. However, there has been a lack of standardized diagnosis and treatment standards for pregnant with ovarian malignant tumor at present. At present, further progress has been made in the research on the occurrence, development, diagnosis and treatment of pregnancy with ovarian malignant tumor. This paper presents a comprehensive description of the research progress of pregnancy complicated with ovarian malignant tumor, and intends to provide guidance in clinical practice.

Keywords: ovarian neoplasms; pregnancy; photochemotherapy

妊娠期多器官系统的生理学改变对卵巢恶性肿瘤行为及预后的影响是未知的。因为存在3个相互独立而又相互作用的实体, 即母体、肿瘤及胎儿, 故妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的诊疗经过是十分复杂的。本文拟对目前的研究进行系统的回顾, 总结最新进展。

1 妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的特点

1.1 妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的流行病学

卵巢恶性肿瘤在妊娠期间较为罕见。GASIM等^[1]

报道亚洲女性妊娠期合并卵巢癌发病率约为1.06/万, 病理类型以上皮性癌为主, 占40%, 且其59.9%为I期。LEISEROWITZ等^[2]指出早期卵巢恶性肿瘤在妊娠期妇女和非妊娠期妇女间, 分别为83.8%和27.1%, 上皮性肿瘤中两者交界性肿瘤分别为95%和79.6%, 其中87%患者临床分期为I、II期。有学者报道妊娠期合并卵巢恶性肿瘤患者的5年生存率达61.00%~79.31%, 高于一般卵巢恶性肿瘤患者^[3]。另有学者认为, 妊娠期与相应生育年龄的非妊娠期妇女

收稿日期: 2019-01-16

[通信作者] 王渠源, E-mail: wanggy6809@sina.com; Tel: 15526856528

卵巢恶性肿瘤的组织类型相似^[4]。

1.2 妊娠期合并卵巢恶性肿瘤发病的病因学及分子机制

1.2.1 二元模型 近年来, 国内外学者提出的卵巢恶性肿瘤发生的二元模型表明, 卵巢上皮性癌 (ovarian epithelial cancer, EOC) 通过 2 条途径发展: I 型肿瘤侵袭性较小, 被认为是由确定的前体病变 (即交界性肿瘤、子宫内膜异位症) 发展而来; 而 II 型肿瘤侵袭性更强, 转移更快^[5]。I 型 EOC 包括低度浆液性和子宫内膜样 EOC, 及黏液性、透明细胞和恶性 Brenner 肿瘤, 而 II 型肿瘤主要是高级别浆液性或侵袭性子宫内膜样 EOC^[5]。妊娠与浆液性、子宫内膜样和透明细胞瘤的发生呈正相关, 但与交界性肿瘤或 II 型 EOC 无关。更年期的年龄与 I 型、II 型肿瘤的发生呈正相关。研究还发现雄烯二酮与 I 型 EOC 呈正相关, 与 II 型疾病呈负相关^[6]。较高的雌激素环境与 I 型 EOC 的关联要高于 II 型 EOC, 可能是妊娠期间发生卵巢恶性肿瘤的原因之一^[7]。

1.2.2 黄体酮诱导的阻断因子蛋白 MADENDAG 等^[8] 在一项回顾性的横断面研究中发现, 通过免疫组织化学染色和孕激素诱导阻断因子比较, 发现卵巢上皮性癌组基质孕激素诱导阻断因子表达高于正常卵巢组。但需要进一步研究以了解其临床意义和高水平黄体酮诱导的阻断因子蛋白的转归, 并研究其潜在机制。

1.2.3 核酪蛋白激酶和细胞周期素依赖性激酶底物 核酪蛋白激酶和细胞周期素依赖性激酶底物是大多数学者关注的焦点, 研究发现其与几种人类恶性肿瘤的发生有关。在一项对 121 例卵巢恶性肿瘤患者的研究中发现, 核酪蛋白激酶和细胞周期素依赖性激酶底物过表达对于晚期卵巢恶性肿瘤的总体生存 (overall survival, OS) 和无病生存 (disease-free survival, DFS) 有预后潜力, 其数据表明核酪蛋白激酶和细胞周期素依赖性激酶底物过表达可能导致卵巢恶性肿瘤, 尤其是晚期卵巢恶性肿瘤的进展和预后不良^[9]。其高表达与 FIGO 分期、组织学分级、残留病变、淋巴结转移、化疗疗效及复发密切相关。其高表达是卵巢恶性肿瘤 (ovarian cancer, OC) 患者短期 OS 和无病生存率的独立预后因素。此外, 分层分析显示, 核酪蛋白激酶和细胞周期素依赖性激酶底物过表达与早期卵巢肿瘤的 DFS、晚期卵巢肿瘤的 OS 及 DFS 相关^[9]。NUCKS 有望成为卵巢肿瘤患者疾病进展和预后新的预测因子。对妊娠期合并卵巢肿瘤患者的诊疗可提供参考。

1.2.4 妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) PAPP-A 主要是由胎盘和蜕膜产生的大分子糖蛋白, 母体血液中 PAPP-A 浓度随着孕期的增加而不断升高直到分娩^[10]。一项动物实验研究发现, PAPP-A 通过胰岛样生长因子结合蛋白-4 (insulin-like growth factor binding protein 4, IGFBP-4) 的蛋白水解刺激胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 加速卵巢肿瘤的生长^[11]。有研究发现, 卵巢肿瘤细胞可表达 PAPP-A、IGFBP-4 和 IGF, 这些蛋白也存在于腹水中, 腹水中可溶性 PAPP-A 和组织相关 PAPP-A 都有助于提高 IGF 生物活性, 从而刺激胰岛素样生长因子抑制受体介导的肿瘤生长^[12]。从这一机制看, 妊娠有可能促进卵巢肿瘤疾病的进展。

1.2.5 激素水平 妊娠期间母体激素水平有很大的波动, 研究发现妊娠期妇女绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 极大可能促进了卵巢恶性肿瘤的疾病进展。HCG 的上调促进细胞从上皮样形态向间充质样表型转化, 降低黏附能力, 降低上皮标志物的表达。以上提示 HCG 可通过上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 调控卵巢恶性肿瘤的转移, 可能成为治疗干预的靶点。HCG 促进增殖和细胞周期进展, 降低细胞凋亡, 促进卵巢表面上皮细胞的肿瘤发生^[13]。妊娠期若母体发现合并卵巢恶性肿瘤应尽早干预。

1.2.6 生殖相关因素 近年来, 口服避孕药逐渐成为女性常规使用的避孕方式, 口服避孕药能明显降低浆液、子宫内膜样和透明细胞而非黏液性肿瘤的风险^[14]。随着辅助生殖技术的开展, 有学者提出, 体外受精 (in-vitro fertilization, IVF) 治疗的女性 15 年后的卵巢恶性肿瘤风险是未接受 IVF 治疗者的 2 倍, 特别是交界性肿瘤^[15]。以上病因及机制的研究将有望提高妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的诊断, 为其治疗提供新的靶点。

2 妊娠期合并卵巢恶性肿瘤的诊断

2.1 影像学

大多数卵巢肿瘤患者没有特殊症状, 因此增加了早期诊断的难度。妊娠期超声的应用, 使无症状卵巢肿瘤患者得到早期诊断和治疗。妊娠早期的超声检查对发现附件肿块是必要的。一项对 102 例妊娠期合并卵巢肿瘤的统计分析发现, 肿瘤诊断的胎龄均匀分布 (第一、第二和第三孕龄分别为 30.7%、38.6% 和 30.7%)^[16]。妊娠初期的卵巢肿块大多是生理性的, 自

发消退。在孕 12 周后发现的肿块可疑为恶性肿瘤。超声下的某些特征,如厚壁囊肿、分隔、盆腔或腹部大量积液、实性区域及乳头状突起,应警惕恶性肿瘤^[17]。MRI 可以安全评价妊娠期卵巢肿瘤,其优点是可提供三维平面图像、描绘组织面及内容物特点,尤其是超声不能明确的盆腔深部肌肉、骨等情况,亦可通过 MRI 了解腹膜后淋巴结情况^[17]。

2.2 肿瘤标志物

肿瘤标志物主要用于监测患者治疗后的疾病状态,为临床诊断提供重要的参考价值。妊娠期间肿瘤标志物的定期监测有一定的指导作用。一般来说,糖类抗原 125 于妊娠期 6 ~ 7 周达高峰,之后逐步降低,至中晚期血清中就检测不到^[18]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、HCG 亚单位和乳酸脱氢酶分别对内胚窦瘤、卵巢原发性绒癌及无性细胞瘤具备监测作用。妊娠晚期血清 AFP 的平均正常水平介于 300 ~ 400 ng/ml。但当血清 AFP 为阳性时,很难区别母源和胎儿 AFP。根据 AFP 与晶状体凝集素的亲和力将其分为 L1、L2 及 L3,随着妊娠期的继续,母体血清和羊水中 L2、L3 逐渐减少^[19]。L2 在 18 周末消失,L3 逐渐降低,至妊娠期 30 周时稳定约为 40%,因而 L2 对于诊断妊娠期内胚窦瘤及预测复发更为敏感^[19]。

3 妊娠期合并卵巢恶性肿瘤对母婴的影响

妊娠期合并卵巢恶性肿瘤对母婴的影响贯穿整个孕期,包括肿瘤的类型、大小、发现时的孕周及对肿瘤的干预方式等都影响着母婴的结局。妊娠期卵巢恶性肿瘤的生长、母体对营养物需要的增加,使胎儿所获得营养物减少,可导致流产、胎儿生长受限及胎儿窘迫等并发症。大体积肿瘤和晚期疾病对妊娠期结局影响较深。年龄、肿瘤大小及肿瘤分期是生存预后不良的独立指标。有研究表明,与对照组相比,卵巢癌患者产后出血的风险没有显著增加,而早产率显著增加^[20]。还有研究发现,妊娠期放化疗可增加自然早产的风险,而胎膜早破的发生率无显著增加,其原因因为疾病的性质及其对子宫和血流的影响增加了早产的风险,而不仅仅是因为附件肿块的存在^[15]。患者管理上应考虑突出因素为母婴结局的优化。妊娠合并恶性肿瘤的分娩时机应考虑到延长妊娠对胎儿的益处、产妇情况及胎儿的发育之间的平衡。早产和胎儿宫内发育迟缓是恶性肿瘤妊娠期中常见的并发症。据统计分析,患者分娩发生在第一、第二及第三孕期的比率

分别为 11.1%、10.1% 和 78.8%^[16]。妊娠期恶性卵巢肿瘤亦可并发肿瘤破裂,常伴有休克、腹膜炎、疾病传播风险及不良胎儿结局^[4]。

4 妊娠合并卵巢恶性肿瘤的治疗

治疗妇科恶性肿瘤合并妊娠需要考虑妊娠的维持,但也可能因治疗而丧失生殖能力。肿瘤发现时的孕周及肿瘤的分期对治疗方案的选择至关重要。

4.1 早期妊娠合并卵巢恶性肿瘤的治疗

孕初期发现的卵巢恶性肿瘤,建议立即终止妊娠,并行卵巢肿瘤的规范化治疗。有研究报道孕初期应用大剂量紫杉醇 10 mg/(kg·d) 可致幼鼠质量减轻、体型变小、颅面部畸形、膈疝、肾脏缺如、心血管系统畸形及无尾等^[21]。早期妊娠合并卵巢肿瘤,尤其是妊娠第 2 ~ 8 周,此时放弃妊娠或推迟治疗的选择尤其重要。

4.2 中晚期妊娠合并卵巢恶性肿瘤的治疗

4.2.1 化学治疗 未经干预的观察方法并不适用于所有患者,多数患者需要在怀孕期间给予细胞毒性药物。妊娠期若干生理变化可能导致化疗药物总体水平降低,然而,目前没有证据表明调整剂量的必要性^[22]。在怀孕期间使用化疗需面临 3 个主要问题:流产风险、胎儿先天性畸形及新生儿不良结局。

妊娠中后期卵巢恶性肿瘤的化疗是相对安全的,应及早实施。有研究报道化疗最早可以在妊娠第 14 周时进行,考虑到此时胎盘屏障已经建立,但会增加胎儿宫内发育迟缓、早产、低出生体重和骨髓毒性的风险^[23]。目前,妊娠中晚期临床使用较多的药物包括:烷化剂(卡铂、顺铂及环磷酰胺)、紫杉烷和蒽环素(表阿霉素、阿霉素),似乎是较为安全的。一项关于单克隆抗体的研究报告了其副作用,例如,曲妥珠单抗导致羊水过少,利妥昔单抗治疗后出现长期严重的中性粒细胞减少或血管发育中断,因此不推荐在妊娠期间使用^[22]。有部分研究表示,曲妥珠单抗只在怀孕的前 3 个月使用,对胎儿没有伤害,如果进一步评估,曲妥珠单抗可能作为孕早期的治疗方案^[24]。化疗后 2 周骨髓抑制作用最明显,因此,化疗时间尽量避免在分娩前 2 周进行,同时认为胎盘有助于胎儿代谢化疗药物,出生后新生儿胎盘循环即终止,化疗后短期内分娩会导致药物在新生儿体内蓄积^[25, 13]。母乳喂养禁忌同时进行全身治疗。除非在母乳喂养开始前 3 周进行最后一次化疗,并且没有进一步的治疗计划方可哺乳^[26]。

对于上皮性卵巢癌患者, 可在孕中晚期行以铂类为主的联合化疗, 符合非妊娠期患者的使用标准, 如果疾病通过化疗得到了良好的控制, 则可考虑继续妊娠。大多数患者均与博来霉素、卡铂、紫杉烷类及长春花生物碱的使用有关, 新生儿表现出中性粒细胞减少、脱发和听力受损, 大多因为在分娩前 3 周使用顺铂^[25]。而妊娠晚期给予依托泊苷, 可引起新生儿短暂性全血细胞减少, 但目前尚无应用托泊替康的报道, 应用吉西他滨的报道也较少, 但怀疑它有抑制胎儿宫内生长的能力^[27]。

对于非上皮性卵巢癌患者, 可考虑博来霉素 + 依托泊苷 + 顺铂、依托泊苷 + 顺铂和顺铂 + 长春花碱 + 博来霉素方案化疗。但胎儿的宫内暴露并非完全是良性的。妊娠晚期后, 抗癌药物仍可能对中枢神经系统产生不利影响, 并增加胎儿宫内发育迟缓的风险^[15]。博来霉素 + 依托泊苷 + 顺铂已成为卵巢生殖细胞恶性肿瘤中最广泛使用的治疗方案。这些药物对胎儿的发育影响包括: 中性粒细胞减少、听力障碍及全血细胞减少^[16]。该方案化疗时, 部分患者出现急剧的羊水减少, 但未见新生儿畸形、生长发育迟滞等现象^[28]。

化疗的副作用在孕妇中可以给予非妊娠患者相同的方法处理。对于止吐, 可以使用昂丹司琼和甲氧氯普胺^[28-29]。一篇荟萃分析发现, 促红细胞生成素不穿过胎盘屏障, 因此对于胎儿似乎是安全的^[30]。镇痛可以使用对乙酰氨基酚 ($\leq 4 \text{ g/d}$)、非甾体抗炎药, 必要时可使用曲马多^[31]。

4.2.2 手术治疗 妊娠中期手术治疗对胎儿较为安全。对于肿瘤直径 $>6 \text{ cm}$, 内部结构复杂、伴有腹水或肿瘤标志物异常升高者, 应尽早手术, 建议在妊娠第 14 周后进行手术, 当胎盘取代卵巢功能时, 如果行双侧附件切除, 卵巢激素的缺乏对胎儿没有威胁^[32, 25]。妊娠期间手术主要以切除原发部位肿瘤为主, 其余操作可在终止妊娠时同时施行^[11]。如果在孕晚期诊断且怀疑为低度恶性肿瘤, 患者未出现并发症, 应评估风险, 在知情选择的基础上尽可能等到胎肺成熟后手术, 否则易出现早产风险及不良围产结局。HASEGAWA 等^[33]在多中心研究基础上提出, 妊娠合并卵巢交界性肿瘤与非妊娠患者相比, 具备妊娠促进肿瘤进展、妊娠期不易行完整分期手术的特征, 可先行患侧附件切除, 阻碍其盆腔转移及肿瘤分期分型的升级, 再行二次分期手术。低度恶性肿瘤一般不要求辅助化疗, 低度恶性

肿瘤先行保守性手术治疗, 剖宫产的同时再行分期手术, 若肿瘤级别上升, 可后续辅以化疗或按非妊娠期卵巢恶性肿瘤的治疗原则行根治性手术治疗^[33]。对于进展期卵巢恶性肿瘤, 建议及时终止妊娠并行肿瘤细胞减灭术^[34]。若孕妇要求保留胎儿, 需在胎儿可以存活时, 及早结束妊娠。在这类情况下, 患者应接受新辅助化疗。另外, 对于 III 期卵巢肿瘤细胞减灭术后的孕妇, 腹腔内化疗也是一个不错的选择^[34]。

EOC 合并妊娠的治疗是困难的, 2/3 的患者会扩散到腹膜和淋巴结, 手术应包括切除附件、腹膜转移灶和淋巴结^[35]。IA 期患者 (1 ~ 2 级) 可斟酌对侧卵巢的保留。而且卵巢的保留与良好的预后有关, 94% 患者能维持正常的月经^[36]。在 III 或 IV 期癌症中, 由于化疗的风险, 在怀孕的前 3 个月发现肿瘤的患者必须立即终止妊娠。孕中期, 需进行单侧或双侧卵巢切除术、根治性大网膜切除术、腹膜肿瘤切除、盆腔 / 主动脉旁淋巴结取样和阑尾切除术, 随后进行化疗, 足月后立即行剖宫产、子宫切除术。在妊娠晚期, 建议同时进行剖宫产及全子宫切除和肿瘤分期术, 然后进行化疗^[37]。

卵巢生殖细胞恶性肿瘤合并妊娠的生殖细胞和卵巢性索间质肿瘤预后良好, 一般推荐保留生育能力的手术^[38]。卵巢生殖细胞恶性肿瘤可在手术和化疗后获得良好的预后。术后残存肿瘤大小是影响 DFS 和 OS 的独立因素。另外, 综合手术分期不能改良预后。保育手术加辅助化疗与根治性手术加化疗相比对预后几乎没有影响^[21]。一项多因素分析显示存在几种恶化患者预后的因素: 年龄、肿瘤大小 $>20 \text{ cm}$ 和肿瘤分期。I 期的 5 年生存率与非妊娠期人群相当; II、IV 期的 5 年生存率显著低于非妊娠期妇女。这些结果显示妊娠可能对卵巢生殖细胞恶性肿瘤预后有潜在影响, 应尽早干预^[11]。

5 化疗过程中卵巢功能的保护

由于化疗药物对靶细胞选择性较低, 化疗过程中卵巢功能受到一定的损害。卵巢功能的维护成为近期国内外学者钻研的热点。ATLI 等^[39]发现在大鼠模型中, 白藜芦醇 (尤其是在低剂量水平) 可通过保护原始卵泡、原发卵泡和三级卵泡的数量, 有效地预防顺铂诱导的卵巢损伤。但仍需进一步研究来确定治疗或预防的最佳剂量和维持时间, 以提供保护作用。此外还需要在人卵巢疾病模型上进一步研究其影响。SOLHEIM 等^[40]在 61 例卵巢生殖细胞肿瘤的研究中发

现,抗 Mullerian 激素是一种周期独立的激素,能反映卵巢卵母细胞储备,从而反映性腺功能。其可作为卵巢癌术后及以顺铂为基础的化疗后评估性腺功能指标。

综上所述,妊娠期卵巢恶性肿瘤妇女既可维持妊娠,又能治疗疾病,而不是被建议中止妊娠或早产,手术治疗、新辅助化疗及辅助化疗在大多数情况下是可行的。如果需要继续妊娠,产前化疗对于优化肿瘤的结局尤为重要。在妊娠期癌症的治疗中,怀孕前3个月被诊断的,可能需要延迟化疗和或放射治疗。手术医治时有选择保育手术的可能。此外,还需进一步研究确定在怀孕妇女中应用非孕妇常用的诊断方法和治疗程序的安全性,包括是否能维持肿瘤稳定的长期数据。尽管已有关于妊娠期女性生殖系统恶性肿瘤的外科和化学治疗的研究报告提示胎儿总体预后良好,但是关于化学药物应用对胎儿远期影响的数据较少,仍需进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] GASIM T, DAKHIEL S A A, Ghamdi AAA-Ovarian tumors associated with pregnancy: a 20 year experience in a teaching hospital[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282: 529-533.
- [2] LEISEROWITZ G S, XING G, CRESS R, et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant[J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(2): 315-321.
- [3] WRABEL A, RECHBERGER E, MAGNOWSKA M, et al. Ovarian cancer during pregnancy-presentation of three cases and current diagnostic and treatment algorithms[J]. Ginekologia Polska, 2015, 86(11): 872-878.
- [4] MALHOTRA N, SUMANA G, SINGH A, et al. Rupture of a malignant ovarian tumor in pregnancy presenting as acute abdomen[J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2010, 281(5): 959-961.
- [5] KURMAN R J, SHIN I M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer[J]. Hum Pathol, 2011, 42: 918-931.
- [6] MERRITT M A, de PARI M, VITONIS A F, et al. Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways[J]. Hum Reprod, 2013, 28: 1406-1417.
- [7] FORTNER R T, OSE J, MERRITT M A, et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort[J]. International Journal of Cancer, 2015, 137(5): 1196-1208.
- [8] MADENDAG Y, SAHIN E, MADENDAG I C, et al. High immune expression of progesterone-induced blocking factor in epithelial ovarian cancer[J]. Technology in cancer research & treatment, 2018, 17: DOI: 10.1177/1533033818783911.
- [9] SHI C, QIN L, GAO H, et al. NUCKS nuclear elevated expression indicates progression and prognosis of ovarian cancer[J]. Tumour Biology : the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2017, 39(9): 1-7.
- [10] PHILIPPE M, CLAUS O. PAPP-A and the IGF system[J]. Annales d'Endocrinologie, 2016, 77(2): 32266-32278.
- [11] RIKKE HJORTEBJERG. IGFBP-4 and PAPP-A in normal physiology and disease[J]. Growth hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society, 2018, 41(1): 7-22.
- [12] KALLI K R, CHEN B K, BALE L K, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) expression and insulin-like growth factor binding protein-4 protease activity in normal and malignant ovarian surface epithelial cells[J]. International journal of cancer, 2004, 110(5): 633-640.
- [13] LIU N, PENG S M, ZHAN G X, et al. Human chorionic gonadotropin β regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human ovarian cancer[J]. Oncology reports, 2017, 38(3): 1464-1472.
- [14] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, BERAL V, DOLL R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls[J]. Lancet, 2008, 371: 303-314.
- [15] van CALSTEREN K, HEYNS L, de SMET F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 683-689.
- [16] KODAMA M, GRUBBS B H, BLAKE E A, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature[J]. European Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 181: 145-156.
- [17] BERRETTA M, DI F R, LLESHI A, et al. Antitubercular treatment, for solid tumors, during pregnancy: a crucial decision[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012, 25(2): 1-9.
- [18] 吕桦怡, 逢健, 孙国玲. CA125 和妊娠[J]. 中国妇产科临床杂志, 2002, 3(2): 110.
- [19] AOKI Y, HIGASHINO M, ISHII S, et al. Yolk sac tumor of the ovary during pregnancy: a case report[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(2): 97-99.
- [20] NAZER A, CZUZOJ-SHULMAN N, ODDY L, et al. Incidence of maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by ovarian masses[J]. Archives of Gynecology & Obstetrics, 2015, 292(5): 1069-1074.
- [21] YANG Z J, LIU Z C, WEI R J. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery[J]. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2016, 81(1): 1-9.
- [22] CORDEIRO C N. Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety[J]. Obstet Gynecol Surv, 2017, 72: 184-193.
- [23] KOKILA K, KANCHANA M P. Spectrum of neoplastic and non-neoplastic lesions associated with pregnancy-5 years experience

- in a tertiary referral centre[J]. *Evolution Med Dent Sci*, 2016, 5(95): 6976-6981.
- [24] SARNO M A, MANCARI R, AZIM HA J R, et al. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy[J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(7): 733-741.
- [25] AGGARWAL P. Ovarian tumours in pregnancy: a literature review[J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2011, 155(2): 119-124.
- [26] AMANT F, VAN C K, HALASKA M J, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 256-264.
- [27] ANNA S O, MARYNA R. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy-a literature review:[J]. *Contemporary Oncology*, 2016, 20(3): 193-198.
- [28] PASTERNAK B, SVANSTROM H, HVIID A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes[J]. *N. Engl J Med*, 2013, 368(9): 814-823.
- [29] TAN P C, OMAR S Z. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011, 23(2): 87-93.
- [30] SIENAS L, WONG T, COLLINS R, et al. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68(8): 594-602.
- [31] KODAMA M, GRUBBS B H, BLAKE E A, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod, Biol*, 2012, 181: 145-156.
- [32] AMANT F, HALASKA M J, FUMAGALLI M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(3): 394-403.
- [33] HASEGAWA T, ISHII Y, YONEZAWA R, et al. Stage I ovarian cancer ca-ses during early, mid and late pregnancy periods: three case reports and review of the literature[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(6): 650-655.
- [34] BREWER M, KUECK A, RUNOWICZ C D. Chemotherapy in pregnancy[J]. *Clin Obst Gynecol*, 2011, 54(4): 602-618.
- [35] HUSZ V, BUS D, VAJDA G. Extremely large epithelial ovarian cancer associated with pregnancy: a case report[J]. *Molecular & Clinical Oncology*, 2018, 8(1): 103-106.
- [36] WANGDI T, PATEL S, ARORA R, et al. A Clinico-pathological analysis of women with epithelial ovarian cancer in 20-40 years age group[J]. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, 2017, 15(3): 39-46.
- [37] MINIG L, OTANO L, DIAZ-PADILLA I, et al. Therapeutic management of epithelial ovarian cancer during pregnancy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15: 259-264.
- [38] BLAKE E A, CARTER C M, KASHANI B N, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian sex-cord stromal tumor: asystematic review of literature[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 175: 1-7.
- [39] ATLI M, ENGIN-USTUN Y, TOKMAK A, et al. Dose dependent effect of resveratrol in preventing cisplatin-induced ovarian damage in rats: An experimental study[J]. *Reproductive Biology*, 2017, 6: 274-280.
- [40] SOLHEIM O, TROPÉ C G, ROKKONES E, et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the cisplatin era[J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 136(2): 224-229.

(李科 编辑)