

卵巢交界性上皮性肿瘤 90 例临床病理及预后分析

The Clinical Pathological Diagnosis and Prognosis of 90 Cases with Borderline Ovarian Epithelial Tumors // WANG Kai-yi, DONG Jie

王凯怡, 董 婕

(湖州市妇幼保健院, 浙江 湖州 313000)

摘 要: [目的] 针对卵巢交界性上皮性肿瘤的临床特点及治疗方法以探讨其复发的相关因素。[方法] 回顾性分析卵巢交界性上皮性肿瘤 90 例, 所有患者均经手术治疗及术后病理证实, 随访 36~154 个月。[结果] 90 例患者平均发病年龄 39.2 岁; 临床表现以无症状的盆腔肿块为主, 共 39 例 (43.3%); 浆液性交界瘤中 CA125 升高 28 例 (56.0%), 黏液性交界瘤中 CA19-9 升高 18 例 (56.3%); 所有患者均进行手术治疗, 41 例行保留生育功能手术; I 期 72 例 (80.0%), II 期 6 例 (6.7%), III 期 12 例 (13.3%), 无 IV 期病例; 浆液性 50 例 (55.6%), 黏液性 32 例 (35.6%), 混合性 4 例 (4.4%), 其他类型 4 例 (4.4%); 20 例术后辅以化疗; 术后随访 1 例为非肿瘤复发导致死亡, 余均存活, 10 例 (11.1%) 复发; 保守性手术患者的复发与肿瘤分期、单双侧、包膜破裂、手术类型、腹膜种植、微浸润、微乳头等因素有显著关系 ($P < 0.05$)。[结论] 交界性肿瘤患者发病年龄较年轻; 血 CA125、CA19-9 检测对诊断有帮助; 肿瘤 FIGO 分期、腹膜种植、微浸润、微乳头结构、手术类型及包膜破裂与预后有关。

关键词: 卵巢交界性肿瘤; 临床特征; 治疗; 预后

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)06-0525-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.06.B018

卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumor, BOT)又称低度恶性潜能肿瘤(low malignant potential, LMP), 具有良性和恶性肿瘤之间的生物学行为, 生长较慢, 具有低度浸润或转移潜能, 发病率约占上皮性肿瘤的 10%~15%。BOT 好发于生育年龄, 其生物学行为明显不同于卵巢癌, 但临床分期仍以卵巢癌 FIGO 分期为依据, 故现阶段对其早期诊断的可靠性、保守性、手术的安全性、行保留生育功能手术后生育及复发问题的研究尚无统一的结论, 尤其是对术后是否行辅助性化疗等尚存争议。本文回顾性分析我院收治资料完整的 BOT 患者临床病理特征、手术化疗及预后情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2002 年 1 月至 2011 年 12 月湖州市妇幼保健院收治的手术后病理证实为 BOT, 且临床和随访资料完整的患者 90 例, 均为首次诊治。年龄 19~74 岁, 平均 (39.2±15.7) 岁; 已生育者 68 例; 其中浆液性肿瘤 50 例 (55.6%)、黏液性 32 例

(35.6%)、混合性 4 例 (4.4%)、子宫内膜样 2 例 (2.2%)、透明细胞 2 例 (2.2%)。根据 FIGO(2006 版)卵巢癌分期标准, 按当时手术记录及病理诊断重新分期。I a 期 50 例、I b 期 6 例、I c 期 16 例(其中 10 例为术中破裂)、II a 期 3 例、II b 期 2 例、II c 期 1 例、III 期 12 例。

1.2 辅助检查

90 例患者术前均行彩色多普勒超声检查及三项血清肿瘤标志物检查: 癌抗原(CA)125、CA19-9 及癌胚抗原(CEA)。根据本院实验室标准其阳性界值: CA125>35U/ml, CA199>35U/ml, CEA>5ng/ml。

1.3 治疗方法

90 例患者均采用手术治疗, 根据患者年龄、是否有生育要求及术中冰冻切片病理情况决定手术范围。41 例患者行保留生育功能手术, 依据肿瘤累及情况分为单侧卵巢囊肿剥除术、双侧囊肿剥除术、单侧附件切除术、患侧附件切除+对侧卵巢肿瘤剥除术、盆腔及腹主动脉旁淋巴结取样、腹膜探查多点活检、对侧卵巢剖视或楔形切除活检、阑尾切除术等。49 例患者采用非保留生育功能的手术, 如全子宫+双附件切除术或全面分期手术。其中 20 例患者术后辅以化疗, 方案为 CP(顺铂+环磷酰胺)、TC(紫杉醇+卡铂), 疗程数为 3~6 个疗程。

1.4 随访情况

自治疗结束出院开始, 随访截止于 2014 年 11 月 30 日。90 例患者均获定期随访, 随访 36~154 个月, 10 例复发, 1 例非肿瘤复发导致死亡。

1.5 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验以及 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 作为差别有显著性的判断标准。

2 结 果

2.1 临床表现

临床症状无明显特异性, 主要表现为腹痛、腹胀、腹部包块等, 可无明显不适主诉。本组资料中表现为无症状的盆腔包块 39 例 (43.3%); 腹痛腹胀 24 例 (26.7%); 尿频、排尿排便

通讯作者: 王凯怡, 主治医师, 学士; 湖州市妇幼保健院妇产科, 浙江省湖州市东街 2 号 (313000); E-mail: sampleye@163.com
收稿日期: 2015-01-16; **修回日期:** 2015-04-09

不畅 12 例 (13.3%); 阴道出血 4 例 (4.4%); 卵巢肿瘤蒂扭转急腹症 3 例 (3.3%); 就诊其他疾病时发现 8 例 (8.9%)。

2.2 辅助检查

90 例患者中单侧发病 74 例(82.2%); 双侧 16 例(17.8%),全部为浆液性肿瘤。超声显示肿块直径 4~23cm, 平均直径 10.2cm。肿块性质多为囊性 56 例(62.2%)或囊实性 34 例(37.8%),无全实性病例。血清肿瘤标志物:CA125 在浆液性肿瘤中升高明显,CA19-9 在黏液性肿瘤中升高明显,比较有统计学差异($P<0.05$)(Table 1)。90 例病例中仅 2 例 CEA 升高,黏液性 1 例,混合性 1 例。

2.3 随访及妊娠情况

90 例患者 1 例 74 岁患者术后 4 年非肿瘤复发原因死亡,余均随访至终止日期,随访时间 36~154 个月。随访时间内 10 例复发,均再次行手术治疗,病理证实仍为交界性肿瘤,余病例定期随访均无异常发现。41 例保留生育功能患者中,有生育要求 24 例,妊娠(分娩或流产)19 例次。

2.4 手术治疗

90 例患者中保守性手术 41 例,非保留生育功能手术 49 例,分别复发 8 例和 2 例,两组手术复发差异有统计学意义($\chi^2=5.38, P=0.02$)(Table 2)。保守性手术在肿瘤分期、单双侧、包膜破裂、手术类型、腹膜种植、微浸润、微乳头方面复发差异均有统计学意义($P<0.05$)(Table 3)。

2.5 化疗

90 例患者 20 例行 3~6 个疗程的辅助化疗。将肿瘤分期、单双侧、包膜破裂、手术类型、腹膜种植、微浸润、微乳头作为肿瘤复发的高危因素。无高危因素或仅有 1 个者记为低危组,具有 2 个或 2 个以上者记为高危组,比较两组复发率,结果显示单纯手术组与手术+化疗组的复发率差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 4)。

3 讨论

BOT 发病年龄较轻,在 20~40 岁,本组资料平均发病年龄(39.2±15.7)岁。因其临床表现缺乏特异性,术前诊断率不高,缺乏特异性诊断手段。有研究表明^[1],结合多项指标检测如超声、血清肿瘤标志物、

Table 1 The preoperative CA125,CA19-9 level in borderline ovarian tumors

Items	S-BOT(n/%)		M-BOT(n/%)		χ^2	P
	Raise	Normal	Raise	Normal		
CA125	28(56.0)	22(44.0)	10(31.3)	22(68.7)	4.81	< 0.05
CA199	4 (8.0)	46(92.0)	18(56.3)	14(43.7)	23.14	< 0.01
χ^2	26.47		4.06			
P	< 0.01		< 0.05			

Table 2 Patients' clinical stage and the initial surgical approaches

Surgical approaches	Total	FIGO			Recurrence
		I	II	III	
Unilateral ovarian cystectomy, UOC	7	7	0	0	1
Bilateral ovarian cystectomy, BOC	5	4	1	0	3
Unilateral salpingo-oophorectomy, USO	25	24	0	1	2
USO + UOC	4	2	0	2	2
Hysterectomy+Bilateral adnexectomy	22	21	1	0	0
Stagingoperation*	27	14	4	9	2
Total	90	72	6	12	10

Note: *:Not retain fertility operation.

Table 3 Analysis of the related factors of conservative surgery with recurrence

Factors	N	Recurrence	Non-recurrence	χ^2	P
Tumour location					
Unilaterality	32	3	29	14.756	0.000
Bilaterality	9	5	4		
Diameter(cm)					
≤10	28	6	22	0.236	0.627
>10	13	2	11		
Capsular rupture					
No	30	3	27	6.398	0.011
Yes	11	5	6		
Stage					
I	37	5	32	21.996	0.000
II / III	4	3	1		
Pathological type					
S-BOT	17	5	12	1.500	0.221
M-BOT	22	3	19		
Micro-invasion					
No	30	3	27	9.104	0.003
Yes	11	5	6		
Micro-papillary					
No	34	4	30	11.949	0.001
Yes	7	4	3		
Peritoneal implants					
No	37	5	32	21.996	0.000
Yes	4	3	1		
Excisional type					
Ovarian cystectomy	16	6	10	8.039	0.005
Adnexectomy	25	2	23		
Lymphadenectomy					
No	35	6	29	1.935	0.164
Yes	6	2	4		
Surgery					
Laparotomy	27	6	21	0.356	0.551
Laparoscopes	14	2	12		

Table 4 Postoperative adjuvant chemotherapy and recurrence

Groups	N	Recurrence	Non- recurrence	χ^2	P
Low-risk					
Surgery	56	1	55	1.006	0.316
Surgery +Chemotherapy	10	1	9		
High-risk					
Surgery	14	5	9	0.043	0.836
Surgery +Chemotherapy	10	3	7		

术中大体形态学观察及快速病理结果对卵巢交界性诊断有一定价值。本组资料 90 例患者术前超声检查均提示盆腔或附件区包块,多为囊性 56 例 (62.2%) 或囊实性 34 例 (37.8%),无全实性病例。部分患者肿瘤标志物升高,与病理类型有关,浆液性组 CA125 升高多见,黏液性组 CA19-9 升高多见,与文献报道一致^[2]。因此影像学检查提示附件区混合包块伴 CA125、CA19-9 升高者需考虑卵巢交界性肿瘤可能。BOT 临床分期较早,Ⅰ期占 50%~85%。本组资料Ⅰ期 72 例 (80%),病理类型以浆液性和黏液性为主,分别为 55.6%和 35.6%。

保留生育功能和维持女性激素分泌对大部分年轻患者来说至关重要。多项研究表明^[3-5],对Ⅰ期 BOT 患者采用保守治疗安全可行,虽然保守性手术带来的 BOT 复发率增加,但其存活率不会受到影响,因为大部分复发病例仍为交界性肿瘤,癌变率低于 0.5%,可再次行手术切除。本组资料复发的 10 例患者再次手术经病理证实仍为交界性肿瘤。故本研究认为对于卵巢交界性肿瘤,特别是Ⅰ期患者保守性手术安全可行,对于Ⅱ期及以上已完成生育患者应行根治性手术以减少复发。

有研究表明,卵巢囊肿剥除术是复发的高危因素,其复发率明显高于单侧附件切除术^[6],多因素 Logistic 回归分析显示,FIGO 分期低的患者预后更好,微浸润、腹膜种植是影响预后的危险因素^[2]。本组资料也同样证明以上观点,且保守性手术与复发相关因素分析中表明,肿瘤分期、单双侧、包膜破裂、手术类型、腹膜种植、微浸润、微乳头是肿瘤复发的高危因素,与文献报道一致^[7]。故本研究认为对于没有高危因素的单侧 BOT 患者可适当放宽保留患侧卵巢的指征,但对于存在高危因素,特别有特殊病理表现如微乳头、微浸润等建议尽可能避免单侧肿瘤剥除术,首选患侧附件切除术。双侧 BOT 年轻患者可行肿瘤剥除术,以保留部分正常卵巢组织,维持内分泌和生育功能。

2012 年 NCCN 指南强调某些明显为低危肿瘤的患者,如希望保留生育功能,可考虑行患侧附件切除术,但仍需行全面分期手术,以排除可能的隐匿性晚期疾病。但有文献报道^[8],BOT 患者未行全面分期手术即诊断为Ⅰ期和行分期手术诊断为Ⅰ期的比例分别为 85.1%和 76.7%,无明显差异性,也就是说大部分患者肉眼未见病灶,腹膜活检也往往为阴性。同样,多项研究也显示^[9,10],淋巴切除与否不影响 BOT 患者的复

发率和生存率。本组资料 41 例保留生育功能患者行盆腔淋巴清扫 6 例,2 例复发,余 35 例未行淋巴清扫者复发 4 例,两者差异无统计学意义,与文献报道一致^[11]。故本研究认为,对于保留生育功能的Ⅰ期患者,特别是有生育愿望的早期病例,术前辅助检查及术中全面盆腹腔探查未及异常,不推荐行分期手术,因其手术本身亦可引起广泛粘连而至不孕。尽管全面分

期手术可能会使病变“加重”,但是否对治疗及患者预后有帮助,仍有待进一步研究。

大部分学者认为,Ⅰ期 BOT 患者术后不需辅助化疗,而对Ⅱ期以上患者是否有益尚有争议。大多数持否定意见,认为化疗不仅不能改变交界性肿瘤患者的预后,过度化疗还可引起并发症,增加死亡率。尚无任何前瞻性随机研究支持术后放化疗有益。但仍有学者建议^[12],有高危复发因素的患者行术后化疗,包括双侧肿瘤、肿瘤包膜破裂、分期较晚、特殊病理类型(微乳头结构、间质微浸润、浸润性腹膜种植)等,这些因素直接反映了卵巢外侵犯或术后残留病灶的可能。对于有多个高危因素者可考虑选择补充以铂类为基础的化疗 3~6 个疗程,并密切随访。但本组资料中低危组和高危组 BOT 患者,单纯手术与手术+化疗术后复发率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。故本研究认为化疗对预防复发作用有限,已给予理想肿瘤细胞减灭术的 BOT 患者,术后无需辅助化疗;但对于晚期病例手术不能完全切除者,化疗可能有益于缩小残留病灶,为再次减瘤手术创造条件。因此,满意的肿瘤细胞减灭术才是防止复发的关键^[13]。

特殊病理类型的 BOT 卵巢交界性微乳头型浆液性肿瘤是 BOT 中的特殊病理类型,近年较受关注,其是否影响手术方式及预后仍存在较多争议。多数学者认为,微乳头型尽管无间质浸润,却与卵巢浆液性肿瘤的复发、扩散和死亡相关,应该是低度恶性浆液型腺癌的一种特殊类型,即非浸润性微乳头型浆液性癌^[14]。这一类型较经典的交界性浆液性肿瘤更易出现浸润型腹膜种植,复发间隔时间更短,淋巴转移率较高,故对交界性微乳头型浆液性肿瘤伴浸润型腹膜种植者,不宜行保留生育功能手术,在全面分期手术基础上可考虑辅助化疗,减少复发,而对这类患者的治疗及随访也应更为积极。结合本组资料 90 例患者中微乳头型共 7 例,4 例复发,其中 3 例伴有腹膜浸润性种植;复发时间 9~18 个月,复发病理类型仍为交界性微乳头型浆液性肿瘤。对于此类交界性肿瘤,本研究认为初次手术无论是否保留生育功能均应全面分期,如不存在浸润性种植,术中能彻底切除病灶(包括卵巢外病灶),有生育要求者仍可行保守性手术;若存在浸润性种植,则建议行根治性手术治疗,切除全子宫双附件及术中能探查到的所有病灶,能否完全切除肿瘤对患者预后将至关重要,不能仅满足于使残留肿瘤直径<2cm,应尽可能一次性彻底切除原发灶及转移灶。至于术后辅助化疗是否会带来益

处,仍期待更多前瞻性研究。

BOT恶性程度低、预后好、复发较晚。本组资料仅1例74岁患者术后4年非肿瘤复发原因死亡,余均存活,10例复发,其中8例为接受保守性手术后复发,2例为根治性手术术后,根治性手术术后复发率明显低于保守性手术,差异有统计学意义($P<0.05$)。而肿瘤分期、双侧卵巢受累、肿瘤包膜破裂、接受肿瘤剥除术、腹膜种植、微浸润、微乳头结构与BOT保守性手术术后复发有关。对于年轻女性接受保守性手术治疗安全可行,但对于存在腹膜浸润型种植、微乳头结构等高危因素患者应谨慎选择,并长期随访。

参考文献

- [1] Wang WJ, Zhang Y, Feng W, et al. Detection of many indicators in ovarian epithelial tumors of the clinical value of preoperative diagnosis[J]. Chongqing Medicine, 2012, 41(9): 904-905. [王维俊, 张阳, 冯文, 等. 多项指标检测在卵巢交界性肿瘤术前诊断中的临床价值 [J]. 重庆医学, 2012, 41(9): 904-905.]
- [2] Liang RY. The analysis of clinical features and prognostic factors of borderline ovarian tumors[J]. Chongqing Medicine, 2014, 43(8): 927-929. [梁茹英. 卵巢交界性肿瘤的临床特点及预后影响因素分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(8): 927-929.]
- [3] Cao DY, Shen K, Tao T, et al. Clinicopathologic analysis of mucinous-borderline ovarian tumors of 130 cases[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 46(1): 8-15. [曹冬焱, 沈铿, 陶陶, 等. 卵巢交界性黏液性肿瘤130例临床病理分析[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(1): 8-15.]
- [4] Sorsukolrat S, Tuipae S. Prognostic factors and survival of borderline ovarian tumors in rajavithi hospital between 1979-2006 AD[J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(9): 1141-1148.
- [5] Messalli EM, Grauso F. Borderline ovarian tumors: features and controversial aspects[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 167(1): 86-89.
- [6] Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, et al. Fertility outcome after conservative surgery for borderline ovarian tumors: a single center experience[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284: 1253-1258.
- [7] Guo YJ, Zheng X. Analysis of epithelial borderline ovarian tumors prognosis[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2014, 23(9): 691-694. [郭仪静, 郑秀. 卵巢交界性上皮性肿瘤的预后分析[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(9): 691-694.]
- [8] De Laco P, Ferrero A, Rosati F, et al. Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35: 643-648.
- [9] Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, et al. Complete lymph node dissection: is it essential for treatment of borderline epithelial ovarian tumors? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283: 879-884.
- [10] Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, et al. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2): 372-375.
- [11] Zhai QZ, Li XL, Yang YZ, et al. Fertility preservation in 51 patients with borderline ovarian tumor [J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2014, 33(2): 117-119. [翟青枝, 李秀丽, 杨怡卓, 等. 卵巢交界性肿瘤保留生育功能治疗51例临床分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2014, 33(2): 117-119.]
- [12] Sevcik L, Klat L, Koliba P, et al. Radical surgical therapy and role of adjuvant chemotherapy in ovarian tumors of borderline malignancy[J]. Cerva Gynekol, 2004, 69(6): 488-492.
- [13] Chen RF, Lu X. Advances in study of fertility-sparing surgery in borderline ovarian tumor[J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2013, 40(4): 301-304. [陈瑞芳, 鹿欣. 卵巢交界性肿瘤患者保留生育功能手术的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(4): 301-304.]
- [14] Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract [M]. 6th ed. London: springer, 2011. 720-735.