

49 例晚期高级别浆液性卵巢癌的预后相关因素分析

杨 晗, 马毓梅, 夏 娜, 李秀文, 徐春琳

(河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000)

摘 要: [目的] 探讨影响晚期(Ⅲ期和Ⅳ期)高级别浆液性卵巢癌预后的相关因素。[方法] 回顾性分析 49 例晚期高级别浆液性卵巢癌的预后相关因素。[结果] 49 例晚期高级别浆液性卵巢癌的 5 年生存率为 33.00%, 中位生存时间为 47.06 个月。单因素分析显示年龄、FIGO 分期、术后残留灶、阑尾转移、淋巴结转移、化疗周期是影响晚期高级别浆液性卵巢癌患者预后的重要因素。多因素分析显示年龄、FIGO 分期和术后化疗周期是影响其预后的独立危险因素。[结论] 晚期高级别浆液性卵巢癌在初始肿瘤细胞减灭术后, 配合以铂类为基础的化疗, 有助于改善患者的预后。

关键词: 浆液性肿瘤; 卵巢肿瘤; 预后; 肿瘤细胞减灭术

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)11-0880-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B004

An Analysis on Prognostic Factors in 49 Cases with Advanced High Grade Serous Ovarian Cancer

YANG Han, MA Yu-mei, XIA Na, et al.

(The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognostic factors of advanced (stage III and IV) high grade serous ovarian cancer. [Methods] Prognosis related factors such as age, FIGO stage, residual tumor after surgery, appendix and lymph node status, cycle of chemotherapy were analyzed retrospectively in 49 cases with advanced high grade serous ovarian cancer. [Result] The 5-year survival rate was 33.00% and the median survival time was 47.06 months. Univariate analysis revealed that age, FIGO stage, residual tumor after surgery, appendix metastasis and lymph node metastasis, cycle of chemotherapy were important prognostic factors. Multivariate analysis revealed that age, FIGO stage and cycle of chemotherapy were independent prognostic factors of 49 cases with advanced high grade serous ovarian cancer. [Conclusion] The optimal tumor cytoreductive surgery and postoperative chemotherapy based on platinum might significantly improve the prognosis of patients with advanced high grade serous ovarian cancer.

Subject words: serous neoplasms; ovarian neoplasms; prognosis; tumor cytoreductive surgery

高级别浆液性卵巢癌约占卵巢癌的 70%, 其侵袭性强, 播散快, 预后差, 且大部分患者就诊时已发展至晚期。因此分析晚期高级别浆液性卵巢癌患者的预后因素, 有助于寻找治疗策略, 提高患者生存质量和延长其生存时间。本文对河北医科大学第二医院妇科收治的 49 例晚期高级别浆液性卵巢癌患者的资料进行回顾性分析, 以探讨影响晚期高级别浆液性卵巢癌预后的相关因素。

通讯作者: 徐春琳, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 河北医科大学第二医院妇科, 河北省石家庄市和平西路 215 号 (050000); E-mail: eryuanxu@163.com

收稿日期: 2015-07-07; **修回日期:** 2015-08-06

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2002 年 5 月至 2013 年 10 月在河北医科大学第二医院妇科初次行手术治疗的 49 例晚期高级别浆液性卵巢癌。所有患者具有完整病历资料, 术前均未进行化疗、放疗、激素或生物治疗, 无其他肿瘤病史。查阅病历, 记录阑尾和淋巴结的切除和转移情况, 术后残留灶大小及静脉化疗的情况。经病理专家重新阅片并确诊, 并重新按 2009 年 FIGO 标准进行临床病理分期。

1.2 一般资料

49例晚期高级别浆液性卵巢癌,其中Ⅲ期42例,Ⅳ期7例。术中残留瘤灶<1cm的卵巢癌患者29例,术中残留瘤灶≥1cm的卵巢癌患者20例。病理证实阑尾未转移(阴性)23例,阑尾转移(阳性)26例;淋巴结未转移(阴性)10例,淋巴结转移(阳性)39例。8例患者术后未接受化疗,41例接受以铂类为基础的静脉化疗,3周1次,其中21例患者因经济原因和不能耐受化疗反应致术后化疗<6个周期,20例患者术后化疗≥6个周期(Table 1)。

1.3 治疗情况

手术治疗切除范围包括全子宫、双附件、大网膜、盆腔淋巴结、阑尾及转移灶切除。术后给予静脉化疗,主要化疗方案为PC(顺铂或卡铂加环磷酰胺)和TP(紫杉醇或多西紫杉醇加奥沙利铂)方案,复发者予吉西他滨、奈达铂化疗。

1.4 随访

采用门诊及电话随访,随访截止时间为2014年7月31日。生存时间为手术之日至死亡或截尾日期,以月为单位计算。

1.5 统计学处理

数据采用SPSS13.0版本软件处理分析,用寿命表法分析生存率,Kaplan-Meier法进行单变量分析,Log-rank检验分析生存率差异;多因素分析采用Cox比例风险回归模型。 $P<0.05$ 即认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访及生存情况

本研究49例卵巢癌患者,共随访到47例,失访2例,失访率4.08%;发病年龄29~74岁,中位年龄55岁。随访的47例患者,死于卵巢癌者36例,尚存活11例;随访时间最短2个月(术后2个月失访),最长92个月。通过寿命分析法估计1年生存率94.00%,标准误为0.03;2年生存率72.00%,标准误为0.07;3年生存率63.00%,标准误为0.07;5年生存率33.00%,标准误为0.08,中位生存47.06个月。

2.2 影响预后的单因素分析

将年龄、FIGO分期、术后残留灶、阑尾转移、淋巴转移、化疗周期用Kaplan-Meier法进行单因素分析,生存率差异用Log-rank检验。结果显示这些因素均是影响晚期高级别浆液性卵巢癌患者的预后重要因素(P 均<0.05)(Table 1, Figure 1~6)。

Table 1 Clinical characteristics and prognosis of 49 cases with advanced high grade serous ovarian cancer

Variables	N (%)	MST (months)	χ^2	P
Age (years old)				
< 50	15(30.61)	61	3.196	0.048
≥ 50	34(69.39)	38		
FIGO stage				
Ⅲ	42(85.71)	47	5.291	0.021
Ⅳ	7(14.29)	20		
Residual tumor burden(cm)				
< 1	29(59.18)	60	11.830	0.001
≥ 1	20(40.82)	25		
Appendix metastasis				
No	23(46.94)	61	5.021	0.025
Yes	26(53.06)	38		
Lymph metastasis				
No	18(36.73)	61	6.113	0.013
Yes	31(63.27)	37		
Cycle of chemotherapy				
< 6	29(59.18)	28	5.886	0.015
≥ 6	20(40.82)	60		

Note: MST: median survival time.

2.3 影响预后的多因素分析

用Cox比例风险模型对预后进行多因素分析,结果显示年龄($P=0.001$)、FIGO分期($P=0.003$)与术后化疗周期($P<0.001$)是影响卵巢癌患者预后的独立因素(Table 2)。

3 讨论

随卵巢癌发病年龄增加,患者机体功能下降,对手术的耐受性不佳,选择理想肿瘤细胞减灭术的机会减少,手术相关并发症增加,术后不能接受标准的联合化疗,导致年老患者预后差于年轻患者。本研究发病年龄<50岁组和≥50岁组患者的生存率差异有统计学意义($P=0.048$),Cox回归分析结果显示发病年龄是影响晚期高级别浆液性卵巢癌预后的独立危险因素($P=0.001$),发病年龄对晚期高级别浆液性

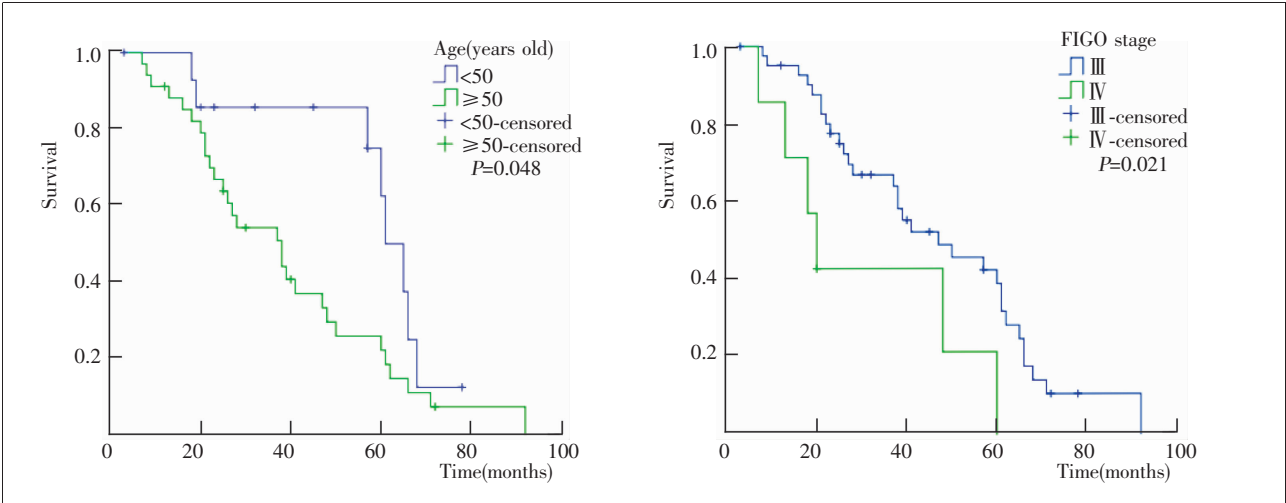


Figure 1 Survival curves of patients for different ages

Figure 2 Survival curves of patients for different FIGO stages

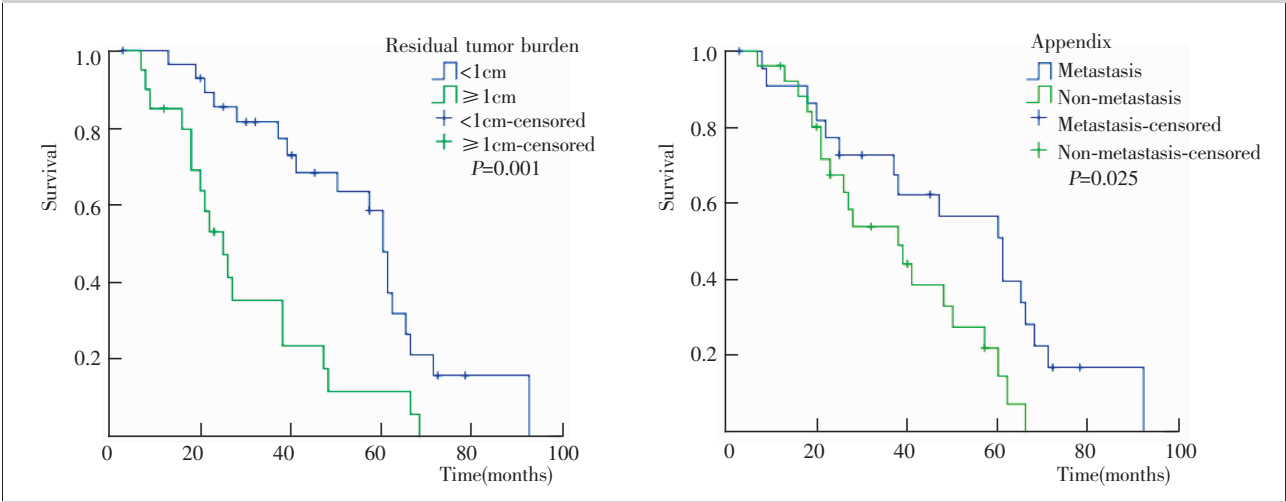


Figure 3 Survival curves of patients for different residual tumor burdens

Figure 4 Survival curves of patients with or without appendix metastasis

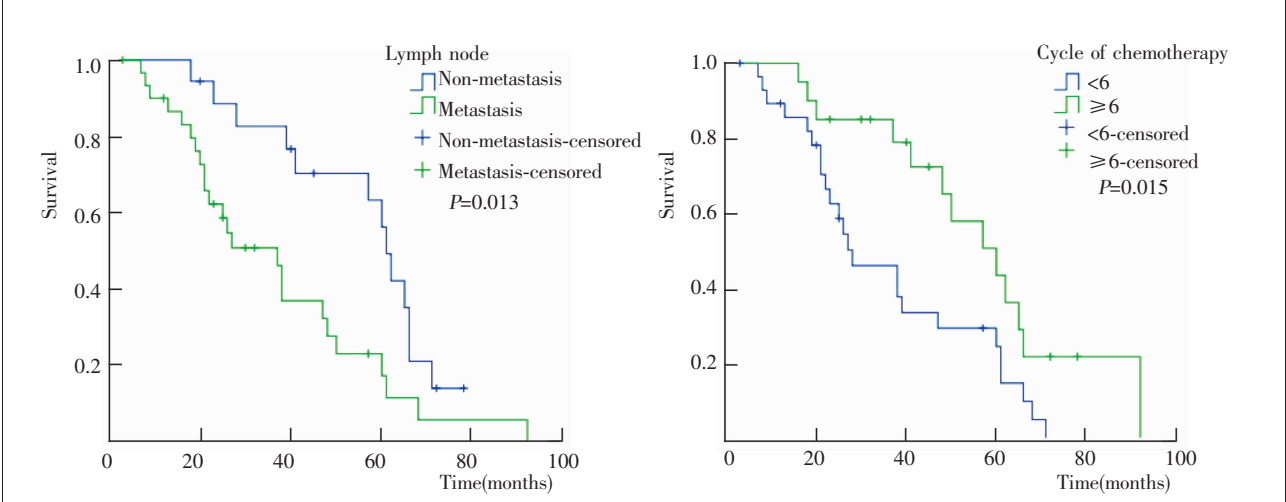


Figure 5 Survival curves of patients with or without lymphnode metastasis

Figure 6 Survival curves of patients for different cycles of chemotherapy

Table 2 Multivariate analysis of prognostic factors for advanced high grade serous ovarian cancer

Variables	B	SE	Wald	df	P(Sig.)	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
Age	0.077	0.024	10.384	1	0.001	1.080	1.030~1.131
FIGO stage	1.754	0.581	9.124	1	0.003	5.780	1.852~18.042
Residual tumor burden	0.753	0.410	3.371	1	0.066	2.124	0.950~4.745
Appendix metastasis	0.646	0.416	2.409	1	0.121	1.908	0.844~4.313
Lymph metastasis	0.490	0.433	1.280	1	0.258	1.633	0.698~3.819
Cycle of chemotherapy	-0.789	0.225	12.305	1	0.000	0.455	0.293~0.706

卵巢癌患者的预后具有重要影响。

FIGO 分期是影响上皮性卵巢癌预后的重要因素^[1]。单因素分析结果显示Ⅲ期、Ⅳ期的生存率差异有统计学意义($P=0.021$),Ⅲ期患者的预后明显好于Ⅳ期患者;多因素分析结果中显示,FIGO 分期是影响晚期高级别浆液性卵巢癌预后的独立因素($P=0.003$)。

卵巢癌的手术方式有全面分期手术、初始减瘤术和间歇性减瘤术或二次减瘤术。满意的减瘤术不仅可有效减少卵巢癌患者的肿瘤负荷,而且还可增加癌细胞对化疗药物的敏感性,从而有效提高患者的长期生存率并改善其生存质量。自 1968 年 Munnell 首次提出后,已逐渐成为妇科肿瘤医生尽力争取的标准^[2]。有研究显示残留灶大小与生存率呈负相关,是影响预后的重要因素^[1],是导致卵巢癌复发的重要因素。初始减瘤术应力求使残余癌灶直径小于 1cm,2011 版 NCCN 指南中强调尽可能达到无肉眼可见残留病灶。即使Ⅳ期卵巢癌患者,满意的肿瘤细胞减灭术也能提高其生存率,是影响卵巢癌患者预后的独立因素^[3]。本研究中,满意的减瘤术是影响晚期高级别浆液性卵巢癌患者预后的重要因素($P=0.001$),但并非独立预后因素。事实上晚期浆液性卵巢癌在盆腹腔广泛种植、转移,很难达到理想的减瘤术,单纯手术难以获得完全缓解和治愈。因此,对难以切除的肿瘤患者,可新辅助化疗后予减瘤术;对Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期有不能手术切除的残留病灶患者,可行 3~6 个疗程化疗(2015NCCN 指南推荐首选 3 个疗程)后再进行间歇性减瘤术,尽可能达到满意的减瘤术。

阑尾切除术是卵巢癌分期手术及减瘤术的一部分。有文献报道阑尾受累与卵巢癌的组织类型^[4]及手术—临床分期相关^[5]。本研究阑尾转移者 28 例,

其预后差于阑尾未转移者,转移组和未转移组的生存率差异有统计学意义($P=0.025$)。Cox 回归分析结果显示阑尾转移不是影响晚期高级别浆液性卵巢癌患者预后的独立因素($P=0.121$)。对于晚期高级别浆液性卵巢癌患者,减瘤术时

切除阑尾,可改善其预后。

淋巴结切除术对卵巢癌预后的影响,仍有争议,结论尚不确切。有研究显示系统性淋巴切除术可改善晚期卵巢癌患者的无进展生存期而不是总体生存期^[6]。虽然初始减瘤术中系统性淋巴切除术不能提高卵巢癌的整体生存,但切除孤立淋巴结和转移复发淋巴结可能使卵巢癌患者生存获益^[7]。Arikan 等^[1]及 Pereira 等^[3]认为淋巴结转移是卵巢癌预后的不利因素。Chan 等^[8]研究显示淋巴结切除术改善生存,是重要的预后因素,是影响卵巢癌预后的独立因素。Aletti 等^[9]回顾性研究分析Ⅲc/Ⅳ期卵巢癌的预后因素,结果显示淋巴切除术和淋巴结抽样术的 5 年总体生存率分别为 50%和 33%,且差异有统计学意义($P=0.01$),可见淋巴切除术可改善晚期卵巢癌预后。本研究中淋巴转移和未转移组的生存率比较有统计学差异($P=0.013$),Cox 回归分析结果显示淋巴是否转移不是影响晚期高级别浆液性卵巢癌预后的独立因素。鉴于淋巴转移对卵巢癌预后的重要影响,2014 卵巢癌 FIGO 新分期已经明确将仅有腹膜后淋巴结阳性的定为Ⅲa1 期;2015NCCN 指南推荐切除能够切除的肿大或者可疑淋巴结;盆腔外肿瘤病灶 $\leq 2\text{cm}$ 者(Ⅲb 期)必须行双侧盆腔和主动脉旁淋巴结切除术。

卵巢癌起病隐匿,70%患者确诊时已属晚期,失去最佳手术时机。即使手术,术后亦极易复发。即使满意的减瘤术,肉眼见不到的肿瘤结节和数量不等的癌细胞仍然会有残留。如不及时治疗,残留的癌细胞将成几何级数增长。更何况晚期卵巢癌病变多已累及盆腔内的许多脏器造成致密的癌性黏连,尤其是重要脏器如肝脏的转移或肠系膜根部的转移等,手术不能彻底切除这些病灶,更不能解决远处转移,因此化疗已成为治疗卵巢癌的重要组成部分。化疗

对一些转移或者微小的残留灶有杀伤作用,可消灭残余灶,降低肿瘤的复发和转移,使患者获得短暂缓解甚至长期存活,对卵巢癌患者的预后具有重要影响。2010年NCCN指南推荐,卵巢癌的术后晚期病例予6~8个周期。更多的化疗周期导致患者骨髓抑制作用及不良反应明显增加,降低患者生活质量,不能延长其总生存期^[10]。本研究中静脉化疗周期与晚期浆液性卵巢癌的预后密切相关($P=0.015$),是影响卵巢癌预后的独立因素($P<0.001$)。表明晚期浆液性卵巢癌患者术后,辅助以铂类为基础、规范、合理的化疗,可改善晚期浆液性卵巢癌患者的预后。本研究中小于6个化疗周期的大部分患者对常规的化疗方案耐受性差,不能完成足够的化疗周期。2015年NCCN指南推荐对年龄大和一般状态不良及不能耐受常规化疗方案的患者,可采用低剂量周疗联合用药化疗方案:紫杉醇 $60\text{mg}/\text{m}^2>1\text{h}$ +卡铂 $\text{AUC}2>30\text{min}$,每周1次,共18周。此方案可能减少或降低化疗的不良反应,提高患者化疗的依从性。Tewari等^[11]研究显示接受腹腔内化疗的患者(中位生存61.8个月,95%CI:55.5~69.5)相比接受静脉内化疗的患者,其疾病死亡风险降低了23%(中位生存51.4个月,95%CI:46.0~58.2)。因此,应根据患者病情选择不同的化疗方案及给药方式(腹腔或静脉化疗),重视个体化化疗,提高化疗疗效。

虽然近年来手术和放、化疗技术均有所改进,但晚期浆液性卵巢癌的预后仍不乐观,5年生存率在40%左右^[12,13]。早期发现、早期诊断、早期治疗是延长卵巢癌患者生存时间的非常重要的方法。控制症状和良好的姑息治疗是卵巢癌的重要治疗方案。晚期浆液性卵巢癌患者术后,应辅助以铂类为基础、规范、足量、合理的化疗,同时重视个体化治疗可提高肿瘤治疗的疗效,减少无效治疗,改善预后。

参考文献:

- [1] Arkan SK, Kasap B, Yetimlar H et al. Impact of prognostic factors on survival rates in patients with ovarian carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(15):6087-6094.
- [2] Li CR. The feasibility of optimal cytoreductive surgery in advanced malignant tumors of ovary [J]. Journal of Naval General Hospital of PLA, 1994, 7(4):236-239. [李春荣. 晚期卵巢恶性肿瘤理想细胞减灭术的可行性[J]. 海军总医院院刊, 1994, 7(4):236-239.]
- [3] Pereira A, Pérez-Medina T, Magrina JF, et al. Correlation between the extent of intraperitoneal disease and nodal metastasis in node-positive ovarian cancer patients [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8):917-924.
- [4] Lin JE, Seo S, Kushner DM, et al. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(1):46.e1-e4.
- [5] Fontanelli R, Paladini D, Raspagliesi F, et al. The role of appendectomy in surgical procedures for ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 1992, 46(1):42-44.
- [6] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(8):560-566.
- [7] Berek JS. Lymph node positive stage III C ovarian cancer a separate entity? [J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19:S18-S20.
- [8] Chan JK, Munro EG, Cheung MK, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients [J]. Obstet Gynecol, 2007, 109(1):12-19.
- [9] Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, et al. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195(6):1862-1868.
- [10] Hao M. Analysis of over chemotherapy for ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics 2011, 27(7):491-495. [郝敏. 卵巢癌过度化疗因素分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(7):491-495.]
- [11] Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study [J]. J Clin Oncol, 2015, 23:1000-1005.
- [12] Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled trial [J]. JAMA, 2011, 305:2295-2303.
- [13] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64:9-29.