

不同转移路径对III期高级别浆液性卵巢癌预后的影响

夏梦瑶, 殷广洁, 孔 琰, 孙铭泽, 吕菁菁, 王 宁*

青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月13日

摘 要

目的: 分析不同转移路径对III期高级别浆液性卵巢癌预后的影响。方法: 回顾性统计2000~2020年期间就诊于青岛大学附属医院符合纳入标准的III期高级别浆液性卵巢癌患者。根据转移路径, 将患者分为单纯淋巴结转移组与腹膜转移组两组, 采用卡方检验及Wilcoxon秩和检验分析患者临床特点、化疗敏感性、复发率等临床因素与患者不同转移路径之间的关系, 应用Kaplan-Meier生存分析曲线及COX比例风险回归模型进行生存分析, 讨论患者预后的影响因素。结果: 按照纳入及排除标准, 最终纳入FIGO III期高级别浆液性卵巢癌患者535例, 统计分析结果显示, 单纯淋巴结转移组初始CA125水平及初始HE4水平较腹膜转移组低, 化疗敏感率更高, 对化疗更敏感, 复发率更低; 生存分析提示不同转移路径间总生存率及无进展生存率均存在显著差异($P < 0.05$), 腹膜转移组的中位生存时间及中位无进展生存时间均较单纯淋巴结转移组短, 预后更差。初始HE4水平、化疗敏感性2个变量为影响III期HGSOC预后的独立因素, 且与化疗耐药者相比化疗敏感者预后更好, 与初始HE4水平较高者相比初始HE4水平较低者预后更好。结论: 单纯淋巴结转移组较腹膜转移组化疗更敏感, 复发率更低, 生存时间更长, 预后更好。初始HE4水平及化疗敏感性为影响III期HGSOC预后的独立因素, 初始HE4水平较低者(<587.9 U/ml)预后更好。

关键词

卵巢肿瘤, 肿瘤转移, 淋巴转移, 腹膜转移, 预后

Effect of Different Metastasis Pathways on Prognosis of Stage III High-Grade Serous Ovarian Cancer

Mengyao Xia, Guangjie Yin, Yan Kong, Mingze Sun, Jingjing Lv, Ning Wang*

Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 8th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2023; published: Mar. 13th, 2023

*通讯作者 Email: qdwangn@126.com

文章引用: 夏梦瑶, 殷广洁, 孔琰, 孙铭泽, 吕菁菁, 王宁. 不同转移路径对 III 期高级别浆液性卵巢癌预后的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3298-3309. DOI: 10.12677/acm.2023.133470

Abstract

Objective: To analyze the effect of different metastasis paths on prognosis of stage III high-grade serous ovarian cancer. **Methods:** Patients with stage III high-grade serous ovarian cancer who visited the Affiliated Hospital of Qingdao University from 2000 to 2020 and met the inclusion criteria were retrospectively analyzed. According to the metastasis path, patients were divided into two groups: simple lymph node metastasis group and peritoneal metastasis group. Chi-square test and Wilcoxon rank-sum test were used to analyze the relationship between clinical characteristics, chemotherapy sensitivity, recurrence rate and different metastatic paths of patients. Kaplan-Meier survival analysis curve and COX proportional risk regression model were used to perform survival analysis, and discuss the factors affecting prognosis of patients. **Results:** According to the inclusion and exclusion criteria, 535 patients with FIGO stage III high-grade serous ovarian cancer were finally enrolled. Statistical analysis results showed that the initial CA125 level and initial HE4 level in the lymph node metastasis group were lower than those in the peritoneal metastasis group, and the sensitivity rate to chemotherapy was higher, and the sensitivity to chemotherapy was higher, and the recurrence rate was lower; survival analysis showed significant differences in overall survival, progression-free survival and 5-year progression-free survival ($P < 0.05$), the median survival time, median progression-free survival time and median 5-year progression-free survival time in the group with peritoneal metastasis were shorter than those in the group with only lymph node metastasis, indicating a worse prognosis. **Conclusions:** Simple lymph node metastasis was more sensitive to chemotherapy, with lower recurrence rate and longer survival time, which means better prognosis. Initial HE4 level and chemotherapy sensitivity were independent factors affecting the prognosis of stage III HGSOC, lower initial HE4 level (<587.9 U/mL) had better prognosis.

Keywords

Ovarian Neoplasms, Neoplasm Metastasis, Lymphatic Metastasis, Peritoneal Metastasis, Prognosis

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

卵巢肿瘤(Ovarian Neoplasms)是一种常见的女性生殖系统肿瘤,其发病率居女性生殖系统肿瘤第3位,且发病率有逐年增高的趋势,其病死率居于女性生殖系统肿瘤首位,浆液性卵巢癌为卵巢恶性肿瘤最常见的病理类型。卵巢癌的临床表现多样,发病隐匿性较高,多数患者就诊时往往已经发展至临床晚期并多伴有转移[1]。虽然随着医学技术的发展,手术技术的提高及铂/紫杉醇一线化疗药物的应用,卵巢癌的治疗效果已大大改善,但晚期卵巢癌患者预后仍较差,5年生存率仅为47% [2] [3]。本文针对III期高级别浆液性卵巢癌患者的不同转移路径进行比较,分析不同的转移路径对卵巢癌预后的影响。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性统计2000~2020年期间就诊于青岛大学附属医院经手术及术后病理确诊为的III期高级别浆液

性卵巢癌患者的临床数据。为排除临床阴性但病理阳性的淋巴结转移病例对结果的影响,本研究仅选取清扫淋巴结者进行研究[4]。纳入标准:1) 经肿瘤细胞减灭术并接受淋巴结清扫及以铂类为基础的化疗治疗的 FIGO III 期卵巢癌患者;2) 所有患者的病理类型均经术后病理证实为高级别浆液性卵巢癌。排除标准:1) FIGO I-II 期及 IV 期上皮性卵巢癌患者;2) 除浆液性卵巢癌外的其他上皮类型卵巢癌患者;3) 合并其他恶性肿瘤患者;4) 临床资料不完整患者;5) 失访者。共 535 例患者中单纯腹腔种植转移者 226 例(42.24%),单纯淋巴结转移者 54 例(10.09%),两种转移均发生者 255 例(47.66%)。因国际妇产科联盟(FIGO)提出的分期中未将两种转移均发生者及单纯腹腔种植转移者分开讨论,因此本文将其归为一组,根据转移路径分为单纯淋巴结转移组 54 例与腹膜转移组 481 例。

2.2. 治疗方法

所有患者均接受了手术治疗,即肿瘤细胞减灭术,其中达到满意减灭(残余病灶 < 1 cm)的 400 例,不满意减灭(残余病灶 \geq 1 cm)的 135 例。术后均接受以铂类药物为基础的化学药物治疗,治疗完全结束并达到临床缓解后 6 个月以上复发者为临床铂敏感型,治疗完全结束并达到临床缓解后 6 个月以内复发者为临床铂耐药型[5] [6] [7] [8]。其中临床铂敏感型为 404 例,临床铂耐药型为 131 例。

2.3. 随访观察

出现以下情况中的 2 个或 2 个以上时,考虑患者卵巢癌复发:①血清 CA125 水平异常升高;②出现腹腔液及(或)胸腔积液;③妇科检查发现肿块;④影像学检查发现复发灶;⑤出现不明原因的肠梗阻[9]。复发者有 297 例,未复发者有 238 例。

2.4. 统计学方法

回顾性病例资料研究,临床病理资料均从 His 系统、联众数字医学系统或医渡云数据库中提取。采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,应用卡方检验及 Wilcoxon 秩和检验分析患者临床病理特征、化疗敏感或耐药、复发率、生存率等临床因素与患者不同转移路径之间的关系,观察各临床因素对患者预后的影响。以首次治疗时间至复发时间之间定义为无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)。以首次治疗时间至死亡时间或随访截至日期之间定义为总生存期(Overall Survival, OS)。总随访时间为入组时间至死亡时间或随访截至时间。将死亡定义为事件发生,存活或随访结束为删失(Censoring) [10]。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并采用对数秩检验(Log-rank test)对上述不同临床病理特征间的生存差异进行检验,多因素生存分析采用 Cox 比例风险回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同转移路径之间临床病理特征的差异

统计符合纳入标准的 III 期高级别浆液性卵巢癌患者的临床数据。随访至 2020 年 12 月 31 日,随访期间,共有 535 例患者符合纳入标准。其中腹膜转移组 481 人(89.91%),单纯淋巴结转移组 54 人(10.09%),比较两组患者临床病理特征的差异。如表 1 所示:

Table 1. Differences in clinicopathological features of different metastasis modes
表 1. 不同转移方式临床病理特征的差异

临床病理特征	分组		P 值
	单纯淋巴结转移组	腹膜转移组	
年龄(岁)	58.80 \pm 8.86	58.50 \pm 9.27	0.988

Continued

初始 CA125 水平	581.00	878.15	0.014
初始 HE4 水平	198.90	512.80	0.000
是否接受新辅助化疗			
接受新辅助化疗	16	289	0.000
未接受新辅助化疗	38	192	
总化疗次数	7.26 ± 2.99	7.82 ± 2.76	0.058
手术满意程度			
满意	44	356	0.231
不满意	10	125	

用卡方检验及 Wilcoxon 秩和检验分析不同转移路径与多个临床病理特征之间的关系。统计两组患者未行治疗前化验得到的血清初始 CA125 水平, 其中单纯腹膜转移组 54 例, 腹膜转移组 478 例, 治疗前未行 CA125 检测者 3 例。根据正态性检验结果可知两组数据不服从正态分布, 采用 Wilcoxon 秩和检验分析腹膜转移组的治疗前初始 CA125 水平的中位数为 878.15 U/mL, 单纯淋巴结转移组的治疗前初始 CA125 水平的中位数为 581.00 U/mL。统计两组患者血清初始 HE4 水平, 其中单纯腹膜转移组 33 例, 腹膜转移组 314 例, 治疗前未行 HE4 检测者 188 例。腹膜转移组的治疗前初始 HE4 水平的中位数为 512.80 U/mL, 单纯淋巴结转移组的治疗前初始 HE4 水平的中位数为 198.90 U/mL, 即单纯淋巴结转移组的治疗前初始 CA125 水平及初始 HE4 水平较腹膜转移组更低, 两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。腹膜转移组接受新辅助化疗的比率为 60.08%, 单纯淋巴结转移组接受新辅助化疗的比率为 29.63%, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同转移路径的年龄、总化疗次数及手术满意度的临床病理特征比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2. 不同转移路径的化疗敏感性与复发率

以治疗完全结束并达到临床缓解后 6 个月以上是否复发为标准, 将病例资料分为化疗敏感组与化疗耐药组, 采用卡方检验的方法, 比较不同转移路径之间化疗敏感性有显著差异($P = 0.038$), 单纯淋巴结转移组的化疗敏感率(86.79%)较腹膜转移组的化疗敏感率(74.22%)更高, 对化疗更敏感。根据卵巢癌复发的标准, 将病例资料分为复发组和未复发组, 采用卡方检验的方法, 比较不同转移路径之间复发率有显著差异($P = 0.004$), 腹膜转移组的复发率为 56.75%; 单纯淋巴结转移组的复发率为 37.03%, 即单纯淋巴结转移组较腹膜转移组复发率更低。如表 2 所示。

Table 2. Chemotherapeutic sensitivity and recurrence rate in different metastatic modes

表 2. 不同转移路径的化疗敏感性与复发率

观察指标	分组		P 值
	单纯淋巴结转移组	腹膜转移组	
化疗敏感性			
化疗敏感	47	357	0.038
化疗耐药	7	124	
化疗敏感率	86.79%	74.22%	

Continued

是否复发			
复发	20	277	0.004
未复发	34	204	
复发率	37.03%	56.75%	

3.3. 不同转移路径的生存分析比较

采用 Kaplan Meier 生存分析曲线估计不同转移路径患者的总生存率、无进展生存率及 5 年生存率, 进一步比较不同转移路径患者的生存时间的差异, 结果总结如表 3 所示:

Table 3. Comparison of survival time of different transfer modes

表 3. 不同转移路径的生存时间比较

观察指标	分组		P
	单纯淋巴结转移组	腹膜转移组	
无进展生存率	55.9%	26.5%	0.005
总生存率	48.9%	11.8%	0.029
5 年总生存率	56.5%	33.6%	0.089

不同转移路径的无进展生存率与总生存率之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单纯淋巴结转移组无进展生存率为 55.9%, 大于腹膜转移组的无进展生存率 26.5%, 两者的中位无进展生存时间分别为 20 个月与 17 个月; 单纯淋巴结转移组的总生存率为 48.9%, 大于腹膜转移组的总生存率 11.8%, 两者的中位总生存时间分别为 77 个月与 51 个月。而单纯淋巴结转移组的 5 年总生存率为 56.5%, 腹膜转移组的 5 年总生存率为 33.6%, 两者的中位 5 年总生存时间分别为 43 个月与 38 个月, 两者间差异无统计学意义($P = 0.089$), 但单纯淋巴结转移组 5 年总生存率较腹膜转移组高, 可见单纯淋巴结转移组较腹膜转移组生存率更高, 预后更好。Kaplan Meier 生存曲线见图 1~3 所示:

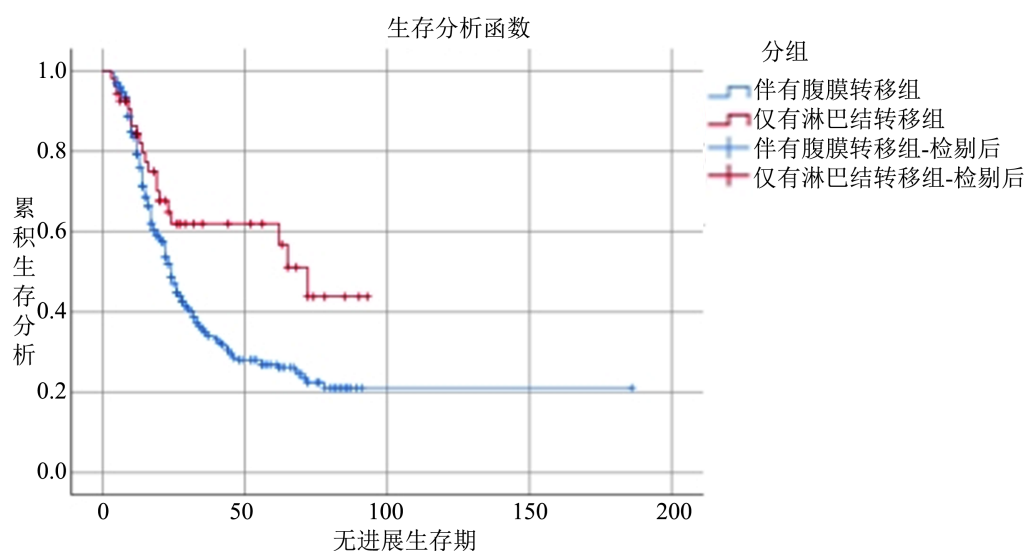


Figure 1. Progression-free survival curves for ovarian cancer patients with different metastatic pathways (Kaplan Meier)
图 1. 不同转移路径的卵巢癌患者无进展生存曲线(Kaplan Meier)

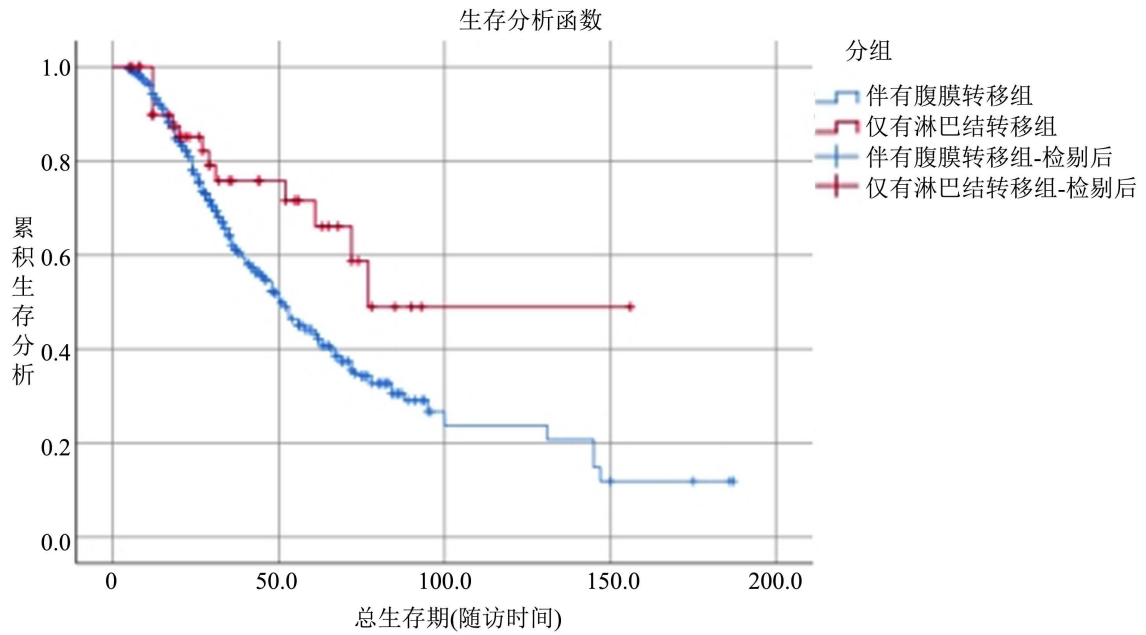


Figure 2. Overall survival curves for ovarian cancer patients with different metastatic pathways (Kaplan Meier)
图 2. 不同转移路径的卵巢癌患者总生存曲线(Kaplan Meier)

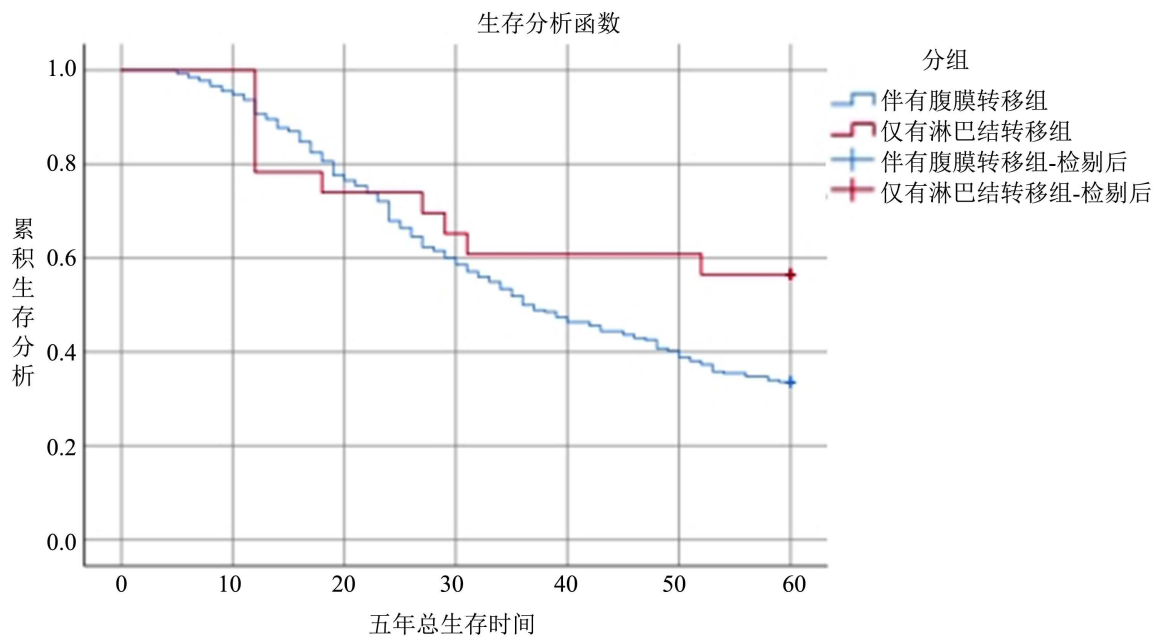


Figure 3. 5-year overall survival curves for ovarian cancer patients with different metastatic pathways (Kaplan Meier)
图 3. 不同转移路径的卵巢癌患者 5 年总生存曲线(Kaplan Meier)

不同的转移路径是 III 期高级别浆液性卵巢癌患者预后的影响因素, 将其他可能影响预后的因素构建 COX 比例风险回归模型, 进一步行生存分析。

应用: ROC 曲线(受试者工作特征曲线)分析, 按照约登指数最大法(约登指数 = 敏感度 + 特异度 - 1)计算出 Cut-off 值, 将回归模型中初始 CA125 水平及初始 HE4 水平按 Cut-off 值进行分组, 转化为分类变量, 如图 4 和图 5 所示:

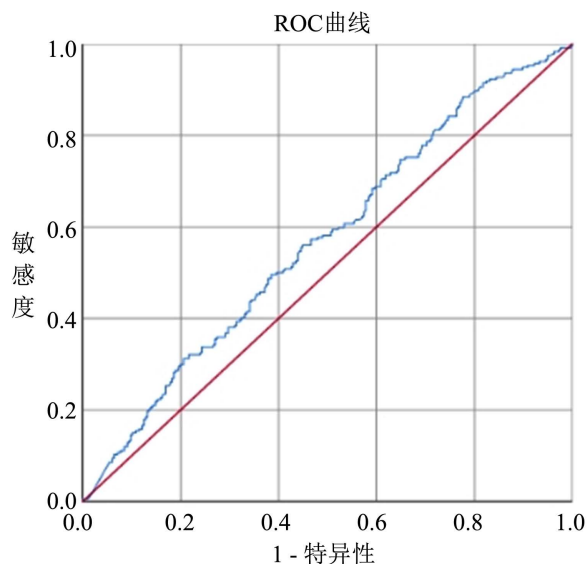


Figure 4. Initial CA125 level ROC curve

图 4. 初始 CA125 水平 ROC 曲线

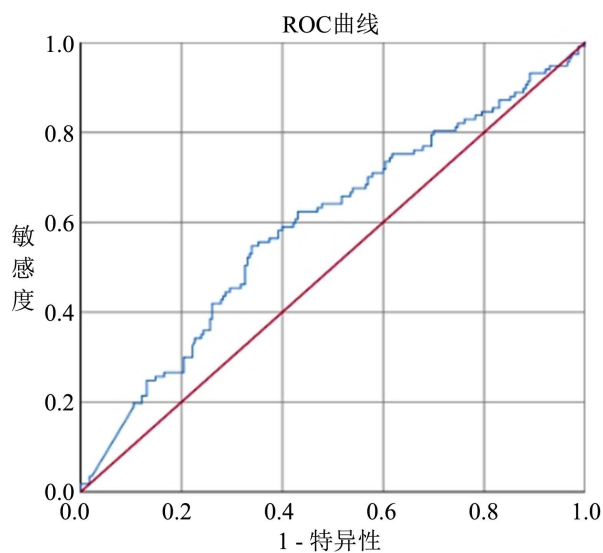


Figure 5. Initial HE4 level ROC curve

图 5. 初始 HE4 水平 ROC 曲线

初始: CA125 水平的 ROC 曲线的 Cut-off 值为 861.5 U/ml, 曲线下面积(AUC)为 0.570, 敏感度 56.0%, 特异度 55.1%, $P = 0.006$, 95%的置信区间为 0.521~0.618。根据 Cut-off 值将初始 CA125 水平分为 ≥ 861.5 U/ml 组及 < 861.5 U/ml 组。初始 HE4 水平的 ROC 曲线的 Cut-off 值为 587.9 U/ml, 曲线下面积(AUC)为 0.593, 敏感度 54.7%, 特异度 66.1%, $P = 0.005$, 95%的置信区间为 0.529~0.657。根据 Cut-off 值将初始 HE4 水平分为 ≥ 587.9 U/ml 组及 < 587.9 U/ml 组。

卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)建议接受满意的肿瘤细胞减灭术的 III 期患者共化疗 6 个疗程, 或在血清肿瘤标志物正常后至少化疗 2 个疗程[11]。由此将总化疗次数分为 ≤ 6 次及 > 6 次两组。

对各影响因素进行单因素 COX 比例风险回归分析, 筛选 $P < 0.05$ 的影响因素纳入多因素 COX 比例风险回归分析, 得到校正后有显著差异的影响因素, 即对患者预后具有显著影响[10] [12], 结果如表 4 所示:

Table 4. COX proportional risk regression analysis of different transfer paths
表 4. 不同转移路径的 COX 比例风险回归分析

变量	单因素 COX 比例风险回归		多因素 COX 比例风险回归	
	风险比 HR (95% Exp(B)的 CI)	P 值	风险比 HR (95% Exp(B)的 CI)	P 值
年龄	1.108 (0.858~1.430)	0.433		
初始 CA125	1.347 (1.040~1.744)	0.024	0.904 (0.615~1.329)	0.607
初始 HE4	2.271 (1.573~3.278)	0.000	1.696 (1.133~2.538)	0.010
化疗敏感性	0.372 (0.285~0.485)	0.000	0.316 (0.215~0.466)	0.000
是否接受新辅助化疗	1.932 (1.478~2.526)	0.000	1.507 (0.915~2.482)	0.107
总化疗次数	1.531 (1.147~2.043)	0.004	1.031 (0.625~1.700)	0.906
手术满意度	0.971 (0.728~1.296)	0.842		

经统计分析得到初始 HE4 水平、化疗敏感性 2 个变量为影响 III 期高级别浆液性卵巢癌预后的独立因素，且与化疗耐药者相比化疗敏感者预后更好(HR: 0.307, 95% CI: 0.205~0.458, P = 0.000)，与初始 HE4 水平较高者相比初始 HE4 水平较低者预后更好(HR: 1.662, 95% CI: 1.109~2.491, P = 0.014)。

4. 讨论

临床上，早期卵巢癌肿瘤组织局限时，采用细胞减灭术、化疗等常规疗法治愈率高达 90%。然而，在疾病扩散到其他盆腔器官后，如子宫、膀胱、腹部或腹膜外，由于肿瘤细胞减灭术和肿瘤治疗的效果有限，治愈率大幅下降[13]。我国卵巢癌的发病率在全世界范围内位居前列，且成逐年上升的趋势，卵巢癌作为病死率最高的妇科恶性肿瘤，已严重威胁女性的生命和健康。

2013 年，国际妇产科联合会(FIGO)对卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的分期进行了修正，修正后的分期中较为重要的变化为：经组织病理学证实的单纯淋巴结转移，由原来的 IIIC 期降级为 IIIA1 期，伴有腹膜转移者则根据病灶的大小被列入 IIIA2、IIIB 及 IIIC 期中[14]。此修正是基于临床证据，在此之前，已有多位专家学者对单纯淋巴结转移者的预后进行过分析。Bunja [15]及 William A. 等人[16]的研究表明，接受满意肿瘤细胞减灭术的 EOC 患者，因腹膜后受累，即淋巴结转移阳性而升级为 IIIC 期的患者具有较低的侵袭性，其 PFS 和 OS 较伴有腹膜转移的 IIIC 期患者更长，预后更接近 IIIA 和 IIIB 期患者，提示这些患者可能代表了 IIIC 期患者中的一个独特亚群。G Ferrandina [17]及 Onda T 等人[18]将仅有淋巴结转移的卵巢癌患者与有显微或小腹膜转移(≤ 2 cm)的卵巢癌患者的临床结果进行比较，研究结果表明，与显微或小腹膜定植相比，仅有淋巴结转移的肿瘤患者显示出更好的临床预后，具有相对较好的生存率。此外，与 IIIA/B 期相比，仅有淋巴结转移阳性的 IIIC 期患者的临床预后更好。FIGO 提出新的分期后，Mikkel Rosendahl 等人[19]的研究进一步验证了修订后的 FIGO 分期对患者的预后具有更好的指导意义，单纯淋巴结转移者的预后比伴有腹膜转移者的预后更好。而 E Sun Paik [20]在分析修订版 FIGO 分期(2013)对上皮性卵巢癌预后的影响时发现，IIIC 期与 IIIA1 期卵巢癌患者相比只是显示了生存不良的趋势，对预后的影响(尤其是 OS 的改变)并无显著的统计学差异，甚至在多因素分析中，原 III 期(1988)伴有腹膜转移的卵巢癌患者的 OS，较仅有淋巴结转移的卵巢癌患者要好，具体原因目前尚不清楚。Wataru Yamagami 等[21]对日本的 9747 例卵巢癌患者展开研究时发现，仅有淋巴结转移的患者与伴有显微腹膜转移患者的 5 年总生存率之间无明显差异。由此可见，修订版的 FIGO 分期(2013)目前仍存在争议。

本文即针对临床上最常见的 III 期 HGSOE 展开研究，所有研究对象均接受了淋巴结清扫，根据术后

病理将患者分为单纯淋巴结转移组 54 例与腹膜转移组 481 例(伴或不伴淋巴结转移)共 535 例。根据统计分析结果,不同转移路径的 III 期 HGSOE 患者患病年龄的构成比率、总化疗次数及手术满意度不存在显著差异($P > 0.05$),即与 HGSOE 患者的不同转移路径无明显相关性。而不同转移路径的 III 期 HGSOE 的初始 CA125 水平、初始 HE4 水平及是否接受新辅助化疗之间存在显著差异($P < 0.05$)。

本文收集两种不同转移路径的 HGSOE 患者治疗前初始 CA125 及初始 HE4 的值,经统计分析得到,相较于腹膜转移组的患者来说,单纯淋巴结转移组的患者治疗前初始 CA125 及初始 HE4 的值更低,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步对不同转移路径的 III 期 HGSOE 患者的化疗敏感性、复发率等进行数据统计及分析得到,相较于腹膜转移的患者来说,初始 CA125 及初始 HE4 水平相对较低的单纯淋巴结转移的患者对化疗更敏感,复发率更低。

CA125 及 HE4 目前已广泛应用于临床,作为卵巢癌及子宫内膜癌等的恶性肿瘤的肿瘤标志物,其在血清中的含量变化往往与肿瘤的诊断、治疗效果、肿瘤进展及复发有关。在临床上,超过 80%的上皮性卵巢癌患者循环 CA125 升高,是卵巢癌早期诊断的最佳生物标志物[22]。有研究提出 CA125 可致抗肿瘤免疫功能受损,表明 CA125 在癌症发生中也起一定作用[23]。梁旭东等人[24]的研究表明,铂耐药及铂部分敏感的卵巢癌患者 CA125 水平较铂敏感的患者高,提示其对耐药性的预测有一定的参考意义。

Shigenobu Emoto 等人[25]的研究发现,CA125 水平与腹膜转移程度和恶性腹水的存在显著相关。CA125 值升高的患者中位生存期明显短于 CA125 值正常者。多因素分析显示,腹膜转移程度和 CA125 水平升高是影响预后的独立因素。Daniel W. Cramer 等人[26]的研究也发现,浆液性卵巢癌的高 CA125 水平与较差的存活率显著相关。提示 CA125 水平偏高者与卵巢癌腹膜转移相关,且预后较差。

然而,CA125 作为早期检测标记物的敏感性和特异性是有限的,只有 50%出现症状的晚期卵巢癌患者血清 CA125 水平升高[27]。近几年,HE4 用作卵巢癌肿瘤标志物的研究日益增多,卢仁泉等[28]的研究提出,HE4 的敏感性和特异性优于广泛应用于临床的 CA125,HE4 水平与卵巢癌的发生密切相关。Seungho Lee、Lu Renquan、Richard G Moore 等人[29] [30] [31]的研究表明,HE4 的表达与癌细胞粘附、迁移和肿瘤生长有关,而且 HE4 诱导肿瘤细胞对抗癌药物产生耐药,激活 AKT 和 ERK 通路,提高肿瘤存活率。多位专家学者的研究表明,卵巢癌组织中 HE4 的表达与上皮性卵巢癌患者的预后不良和复发有关。Jiheum Paek [32]指出,血清 HE4 水平升高的 EOC 晚期患者的 PFS 比正常的患者短。在多变量分析中,升高的血清 HE4 水平是晚期卵巢癌患者复发的独立危险因素。提示 HE4 水平偏高者与卵巢癌复发相关,且较易对化疗药物产生耐药,患者生存期较短,预后较差。这与本文的研究结果相似。

将患者的临床数据绘入 Kaplan Meier 生存分析曲线中,进一步估计不同转移路径 III 期 HGSOE 患者的生存率,腹膜转移组与单纯淋巴结转移组的总生存率及无进展生存率存在显著差异($P < 0.05$),而单纯淋巴结转移组的 5 年总生存率为 56.5%,腹膜转移组的 5 年总生存率为 33.6%,两者间差异无统计学意义($P = 0.089$),但单纯淋巴结转移组 5 年总生存率较腹膜转移组高。也就是说,单纯淋巴结转移组相较于伴有腹膜转移组的患者生存期更长,复发更晚,有更好的预后。这与前文中提到的许多专家学者的研究结果相似,并符合 FIGO 提出的 2013 版分期中提到的单纯淋巴结转移的卵巢癌患者预后好于伴有腹膜转移的患者。并且,本文中 III 期 HGSOE 患者分为单纯淋巴结转移组、单纯腹膜转移组及两种转移都发生组展开分析,虽然三者间两两比较时差异无统计学意义,但我们发现三组之间存在一定的生存趋势,即单纯淋巴结转移组、单纯腹膜转移组及两种转移都发生组的总生存时间、无进展生存时间及 5 年总生存时间逐渐缩短。此外,针对 III 期 HGSOE 患者的预后,我们还观察了其他的影响因素,在总随访时间下,将年龄、化疗敏感性、肿瘤标志物、是否接受新辅助化疗、总化疗次数及手术满意度作为协变量,将死亡作为事件发生,存活或随访结束为删失,构建 COX 比例风险回归模型,进行多因素 COX 比例风险回归分析,得到校正后有显著差异的因素,即为影响患者预后的独立因素:初始 HE4 水平及化疗敏感性。

且与化疗耐药者相比化疗敏感者预后更好(HR: 0.307, 95% CI: 0.205~0.458, P = 0.000), 与初始 HE4 水平较高者相比初始 HE4 水平较低者预后更好(HR: 1.662, 95% CI: 1.109~2.491, P = 0.014)。这一结论进一步确定卵巢癌患者血清中 HE4 水平的差异不仅有助于患者的诊断, 而且 HE4 在血清中水平的改变对于预测患者的复发及预后具有重要意义。

本文限定研究对象为接受了淋巴结清扫的 III 期 HGSOE 患者, 剔除混杂因素较多的 IV 期患者及未清扫淋巴结者, 对于预后的分析更可靠。但本文存在一定的局限性, 首先, 回顾性病例资料研究本身即存在一定的局限, 且有病例资料模糊的缺陷; 其次, 接受新辅助化疗后虽大多数卵巢癌患者的转移灶内会留下痕迹, 如砂砾体等化疗后病理改变, 术前影像学诊断及术中探查情况也可辅助转移灶的诊断, 但不排除部分微小转移的病灶影像学诊断不明显, 在接受新辅助化疗后部分病灶内的转移性病理改变消失, 术后病理分期存在误诊的可能。比如 IV 期患者本身诊断困难, 随着治疗方案的实施, 可能并不会被人发现, 不排除误诊为 III 期的情况。近几年, 由于分子检测、靶向治疗等新的检测方法及治疗方法的产生, 如 MMR、叶酸受体-a (FR-a)、RET、BRAF 等分子检测项目及卢卡帕利等 PARP 抑制剂维持治疗药物的更新[33], 卵巢恶性肿瘤的预后较前明显改善, 也成为探讨卵巢恶性肿瘤相关的热门话题, 本文暂未分析参与靶向治疗对患者预后的影响, 后续随着临床病理资料的完善及丰富, 可能获得更有价值的信息。目前卵巢恶性肿瘤的分子转移机制仍不明确, 随着研究的进行, 越来越多的专家学者认为跨体腔转移, 即腹膜转移与淋巴结转移有不同的生物学特征和临床行为, 但至今仍未提出确切的结论, 这将是我们需要进一步研究的方向。

5. 结论

单纯淋巴结转移的 III 期 HGSOE 患者较本伴有腹膜转移的 III 期 HGSOE 患者化疗更敏感, 复发率更低, 生存时间更长, 预后更好。初始 HE4 水平及化疗敏感性为影响 III 期 HGSOE 患者预后的独立因素, 且初始 HE4 水平较低者(<587.9 U/ml)预后更好。

声 明

该文章所涉及病人的数据已获得病人知情同意。

参考文献

- [1] 李宁, 吴令英. 中国临床肿瘤学会《卵巢癌诊疗指南(2021 年版)》更新要点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(7): 720-723. <https://doi.org/10.19538/j.fk2021070109>
- [2] Keyver-Paik, M.-D., Arden, J.M., Luders, C., et al. (2016) Impact of Chemotherapy on Retroperitoneal Lymph Nodes in Ovarian Cancer. *Anticancer Research*, **36**, 1815-1824.
- [3] Sun, T., Hu, Y., He, W., et al. (2020) SRT2183 Impairs Ovarian Cancer by Facilitating Autophagy. *Aging-Us*, **12**, 24208-24218. <https://doi.org/10.18632/aging.104126>
- [4] 黄绮丹, 刘继红. IIIc 期卵巢上皮性癌不同转移模式的临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(12): 921-924.
- [5] Zivanovic, O., Sheinfeld, J. and Abu-Rustum, N.R. (2008) Retroperitoneal Lymph Node Dissection (RPLND). *Gynecologic Oncology*, **111**, S66-S69. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.043>
- [6] 赵睿马. IIIc 期卵巢癌淋巴结转移对患者预后的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(11): 1408-1409.
- [7] 张瑾, 张慧丹, 李红霞. 卵巢上皮癌组织中 CD105 的表达及其与化疗耐药的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10): 26-27+78.
- [8] 张超, 崔恒, 沈丹华, 等. 原发性腹膜恶性肿瘤的免疫组化研究及其预后的相关分析[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(4): 289-293+321.
- [9] Pradeep, S., Kim, S.W., Wu, S.Y., et al. (2014) Hematogenous Metastasis of Ovarian Cancer: Rethinking Mode of Spread. *Cancer Cell*, **26**, 77-91. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.002>
- [10] Batson, S., Greenall, G. and Hudson, P. (2016) Review of the Reporting of Survival Analyses within Randomised

- Controlled Trials and the Implications for Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e0154870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154870>
- [11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [12] 易大莉. 临床试验样本量交互式估计的图视化研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2017.
- [13] Nasioudis, D., Mastroyannis, S.A., Ko, E.M., *et al.* (2018) Does Tumor Grade Influence the Rate of Lymph Node Metastasis in Apparent Early Stage Ovarian Cancer? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **298**, 179-182. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4789-2>
- [14] 林仲秋, 谢玲玲, 李晶. FIGO 2013 卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌新分期解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(12): 921-923.
- [15] Rungruang, B., Miller, A., Richard, S.D., *et al.* (2012) Should Stage IIIC Ovarian Cancer be Further Stratified by Intraperitoneal vs. Retroperitoneal Only Disease? A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **124**, 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.024>
- [16] Cliby, W.A., Aletti, G.D., Wilson, T.O., *et al.* (2006) Is It Justified to Classify Patients to Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer Based on Nodal Involvement Only? *Gynecologic Oncology*, **103**, 797-801. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.047>
- [17] Ferrandina, G., Scambia, G., Legge, F., *et al.* (2007) Ovarian Cancer Patients with “Node-Positive-Only” Stage IIIC Disease Have a More Favorable Outcome than Stage IIIA/B. *Gynecologic Oncology*, **107**, 154-156. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.016>
- [18] Onda, T., Yoshikawa, H., Yasugi, T., *et al.* (1998) Patients with Ovarian Carcinoma Upstaged to Stage III after Systematic Lymphadenectomy Have Similar Survival to Stage I/II Patients and Superior Survival to Other Stage III Patients. *Cancer*, **83**, 1555-1560. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981015\)83:8<1555::AID-CNCR10>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1555::AID-CNCR10>3.0.CO;2-R)
- [19] Rosendahl, M., Hogdall, C.K. and Mosgaard, B.J. (2016) Restaging and Survival Analysis of 4036 Ovarian Cancer Patients According to the 2013 FIGO Classification for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **26**, 680-687. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000675>
- [20] Paik, E.S., Lee, Y.Y., Lee, E.J., *et al.* (2015) Survival Analysis of Revised 2013 FIGO Staging Classification of Epithelial Ovarian Cancer and Comparison with Previous FIGO Staging Classification. *Obstetrics & Gynecology Science*, **58**, 124-134. <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.2.124>
- [21] Yamagami, W., Nagase, S., Takahashi, F., *et al.* (2020) A Retrospective Study for Investigating the Relationship between Old and New Staging Systems with Prognosis in Ovarian Cancer Using Gynecologic Cancer Registry of Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG): Disparity between Serous Carcinoma and Clear Cell Carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*, **31**, e45. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e45>
- [22] Terry, K.L., Schock, H., Fortner, R.T., *et al.* (2016) A Prospective Evaluation of Early Detection Biomarkers for Ovarian Cancer in the European EPIC Cohort. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4664-4675. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0316>
- [23] Babic, A., Cramer, D.W., Kelemen, L.E., *et al.* (2017) Predictors of Pretreatment CA125 at Ovarian Cancer Diagnosis: A Pooled Analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Causes Control*, **28**, 459-468. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0841-3>
- [24] 梁旭东, 曾浩霞, 祝洪澜, 冯岩岩, 尹璐瑶, 崔恒, 魏丽惠. 通过临床因素预测卵巢上皮癌化疗的耐药[J]. 中华医学杂志, 2011(29): 2030-2033.
- [25] Emoto, S., Ishigami, H., Yamashita, H., *et al.* (2012) Clinical Significance of CA125 and CA72-4 in Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination. *Gastric Cancer*, **15**, 154-161. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0091-8>
- [26] Cramer, D.W., Vitonis, A.F., Welch, W.R., *et al.* (2010) Correlates of the Preoperative Level of CA125 at Presentation of Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **119**, 462-468. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.08.028>
- [27] Langhe, R. (2015) microRNA and Ovarian Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **889**, 119-151. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23730-5_8
- [28] 卢仁泉, 郭林, 胡娟. 人附睾上皮分泌蛋白 4 在卵巢癌诊治中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(12): 1379-1383.
- [29] Lu, R., Sun, X., Xiao, R., *et al.* (2012) Human Epididymis Protein 4 (HE4) Plays a Key Role in Ovarian Cancer Cell Adhesion and Motility. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **419**, 274-280. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.02.008>
- [30] Moore, R.G., Hill, E.K., Horan, T., *et al.* (2014) HE4 (WFDC2) Gene Overexpression Promotes Ovarian Tumor Growth. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 3574. <https://doi.org/10.1038/srep03574>

-
- [31] Lee, S., Choi, S., Lee, Y., *et al.* (2017) Role of Human Epididymis Protein 4 in Chemoresistance and Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **43**, 220-227. <https://doi.org/10.1111/jog.13181>
- [32] Paek, J., Lee, S.H., Yim, G.W., *et al.* (2011) Prognostic Significance of Human Epididymis Protein 4 in Epithelial Ovarian Cancer. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **158**, 338-342. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.05.021>
- [33] 卢淮武, 叶栋栋, 吴斌, 许妙纯, 霍楚莹, 林仲秋. 《2023 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, 2023, 39(1): 58-67. <https://doi.org/10.19538/j.fk2023010116>