

老年晚期上皮性卵巢癌治疗结局及预后分析

龙行涛, 周琦, 王海霞, 王冬, 邹冬玲

重庆市肿瘤医院, 重庆市肿瘤研究所, 重庆市癌症中心, 妇科肿瘤科, 重庆 400030

[摘要] **背景与目的:** 目前老年卵巢癌特别是晚期卵巢癌的治疗趋于保守, 往往不能得到标准治疗, 这方面的治疗经验及研究比较少。该研究旨在探讨老年晚期上皮性卵巢癌患者治疗结局、生存及影响预后相关因素。**方法:** 回顾性分析重庆市肿瘤医院2008年4月—2012年12月收治的年龄大于等于65岁, III、IV期上皮性卵巢癌患者临床资料, 随访生存状况, 分析影响预后的因素。**结果:** 181例患者符合纳入标准, 8.8%的患者未治疗, 12.7%的患者接受单纯手术, 15.5%的患者接受单纯化疗, 33.2%的患者接受非标准治疗, 29.8%的患者接受标准治疗。不同治疗方法基线比较, 标准治疗组患者合并心脑血管疾病比例较低($P=0.001$)。校正心脑血管合并症后, 标准治疗组中位生存时间(48个月)、非标准治疗组中位生存时间(47个月)均明显长于其他组($P<0.001$); 单纯化疗组中位生存时间(26个月)明显长于单纯手术及未治疗组($P<0.001$), 而单纯手术组中位生存时间与未治疗组相似(9个月 vs 8个月, $P=0.269$)。COX比例风险回归分析治疗方法、残余病灶大小、心脑血管合并症为影响卵巢癌预后的独立因素。**结论:** 标准治疗仍是影响老年晚期上皮性卵巢癌患者预后的最重要因素。若患者不能耐受手术及术后辅助化疗, 单纯化疗预后明显优于单纯手术, 而单纯手术并不改善预后。

[关键词] 老年; 卵巢肿瘤; 预后; 化学疗法

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.08.010

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)08-0661-07

Analysis of treatment outcome and prognosis of elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer LONG Xingtao, ZHOU Qi, WANG Haixia, WANG Dong, ZOU Dongling (Department of Gynecologic Oncology, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing Cancer Research Institute, Chongqing Cancer Center, Chongqing 400030, china)

Correspondence to: ZHOU Qi E-mail: qizhou9128@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** At present, the treatment of elderly patients with ovarian cancer, especially advanced ovarian cancer, tends to be conservative, and elderly patients often can not receive standard treatment. There are few treatment experiences and research data. This study aimed to investigate the treatment outcome, survival and prognostic factors of elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer. **Methods:** This study retrospectively analyzed the clinical data for women older than 65 years diagnosed with stage III and IV epithelial ovarian cancer between Apr. 2008 to Dec. 2012 in Chongqing Cancer Hospital. **Results:** Of the 181 women who met study criteria, 8.8% received no treatment, 12.7% underwent surgery alone, 15.5% received chemotherapy alone, 33.2% underwent non-standard treatment, 29.8% underwent standard treatment. Baseline comparison of different treatment methods showed that the proportion of patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases was lower in the standard treatment group. After Correcting the effect of cardio-cerebrovascular diseases, the median survival time of standard treatment (48 months) and the median survival time of non-standard treatment (47 months) were significantly longer than that of the other treatment groups ($P<0.001$). The median survival time of chemotherapy alone (26 months) was significantly longer than that of the surgery alone and untreated group ($P<0.001$), while the median survival time of surgery alone was similar to untreated group (9 months vs 8 months, $P=0.269$). Multivariate analysis using Cox model showed that treatment, residual lesion size, cardio-cerebrovascular diseases significantly impacted on survival time. **Conclusion:** Standard treatment was still the key factor for the best survival of elderly women with advanced ovarian cancer. When this is not offered or possible, chemother-

apy alone offers better survival than surgery alone. However, surgery alone does not improve prognosis.

[**Key words**] Old age; Ovarian neoplasms; Prognosis; Chemotherapy

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其发病隐匿,早期缺乏有效的筛查方法,70%的女性在确诊为卵巢癌时已处于晚期,5年生存率仅为30%^[1]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对老年人的定义为生理年龄大于等于65岁,随着我国人口老龄化的加速发展,老年上皮性卵巢癌发病呈逐渐上升趋势^[2]。较多研究结果提示,老年上皮性卵巢癌患者往往不能得到标准治疗,生存时间随着年龄增加而降低,严重威胁老年妇女生命健康^[3]。目前国内对老年卵巢癌特别是晚期卵巢癌的治疗往往趋于保守,这方面的治疗经验也比较少。探讨老年晚期上皮性卵巢癌患者治疗结局、生存及影响预后相关因素,对改善该年龄组上皮性卵巢癌的生存时间具有积极意义。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析重庆市肿瘤医院2008年4月1日—2012年12月31日初治的上皮性卵巢癌患者临床资料。入组标准:①年龄大于等于65岁;②接受卵巢癌肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)(经腹腔镜探查活检,影像学定位活检等方式病理证实为上皮性卵巢癌);③根据2000年、2010年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期标准Ⅲ、Ⅳ期患者。排除标准:①仅接受细胞学诊断;②合并其他恶性肿瘤患者;③接受靶向治疗患者。共收集初治上皮性卵巢癌患者495例,排除314例,最终纳入符合研究标准为181例,占上皮性卵巢癌的比例为36.5%。

1.2 治疗方法

基本手术方式:卵巢癌CRS(即全子宫切除术+双附件切除术+大网膜切除术+病灶切除术±盆腹腔淋巴结清扫术±阑尾切除术)。术中肉眼残余病灶直径小于1 cm为满意减瘤。化疗方

案:以铂类为基础一线化疗方案。标准治疗定义:卵巢癌CRS,术后12周内进行第1个疗程化疗,间隔21~28 d,接受至少6个疗程化疗^[4];非标准治疗定义:卵巢癌CRS,但未在理想时间内完成或未完成6个周期以上化疗。其中术后8周内进行第1个疗程化疗的患者共112例,占98.2%。

1.3 随访方法

查阅病案、电子数据库,采集一般人口学特征、诊断、临床病理分期、治疗方法等相关资料。采用电话、病案等随访的方式,确定生存结局,截尾数据29例(16%)。总生存期(overall survival, OS)为患者确诊至死亡或最后1次随访间隔时间。中位随访时间37个月。随访截止时间为2015年12月31日。

1.4 统计学处理

所有统计分析均采用SPSS 19.0软件实现。分类资料组间比较采用 χ^2 检验或者Kruskal-Wallis秩和检验。采用log-rank检验进行Kaplan-Meier法生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。治疗方法组间两两比较以双侧 $P < 0.005$ (即 $0.05/10 = 0.005$)为差异有统计学意义。多因素分析采用COX比例风险回归模型进行(入选变量为 $P < 0.05$)。

2 结果

2.1 临床患者特点及影响预后单因素分析结果

纳入符合研究标准患者181例,占上皮性卵巢癌比例为36.5%(181/495)。患者年龄为65~82岁,平均(69.24 ± 3.18)岁。65~69岁占53.1%;大于等于70岁占46.9%;FIGO Ⅲ期患者占81.8%,Ⅳ期占18.2%;浆液性腺癌占67.4%;低分化占61.9%;满意减瘤的患者占33.7%;合并心脑血管疾病患者占48.6%;代谢性疾病占40.9%;其他占31.5%。8.8%的患者未治疗,12.7%的患者接受单纯手术,15.5%的患者接受单纯化疗,33.2%的患者接受非标准治疗,29.8%的患者接

受标准治疗。筛选可能影响卵巢癌预后的因素分别进行单因素分析：FIGO分期、治疗方法、残留病灶大小、心脑血管合并症与卵巢癌的预后相关($P<0.05$)；年龄、组织学类型、组织分化、合并代谢性疾病等与患者预后无相关性($P>0.05$ ，表1)。

2.2 不同治疗方法基线比较

不同治疗方法组间年龄、FIGO分期、组织学类型、组织分化比较差异无统计学意义($P>0.05$)；标准治疗组、非标准治疗组及单纯手术组中满意减瘤占比差异无统计学意义($P>0.05$)。标准治疗组中合并心脑血管疾病患者比例低于其他治疗组($P=0.001$ ，表2)。

表 1 老年晚期上皮性卵巢癌临床患者资料及生存单因素分析

Tab. 1 The clinical data of elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer and the univariate analysis

Characteristic	Case(n)	χ^2 value	P value
Age/year		1.382	0.240
65-69	96		
≥ 70	85		
FIGO stage		5.105	0.024
III	148		
IV	33		
Histology		2.295	0.813
Serous adenocarcinoma	122		
Mucinous	34		
Other epithelial	25		
Tumor grade		2.176	0.239
Poor differentiation	112		
Moderate and high differentiation	41		
Unknown	28		
Treatment		244.931	0.000
Standard treatment	54		
Nonstandard treatment	60		
Chemotherapy alone	28		
Surgery alone	23		
No treatment	16		
Residual size //cm		57.517	0.000
< 1	61		
≥ 1	120		
Comorbidity			
Cardiovascular disease	88	25.271	0.000
Metabolic disease	74	0.662	0.416
Other	57	2.559	0.110

表 2 老年晚期上皮性卵巢癌不同治疗方法基线比较

Tab. 2 Baseline comparison of different treatment methods of elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer

Characteristic	Standard treatment	Non-standard treatment	Chemotherapy alone	Surgery alone	No treatment	P value
Age/year						0.312 [#]
65-69	33	32	12	12	7	
≥70	21	28	16	11	9	
FIGO stage						0.287 [#]
III	47	48	20	21	12	
IV	7	12	8	2	4	
Histology						0.567
Serous adenocarcinoma	36	45	19	12	10	
Mucinous	10	8	7	5	4	
Other epithelial	8	7	2	6	2	
Tumor grade						0.487 [#]
Poor differentiation	32	36	18	13	13	
Moderate and high differentiation	13	16	6	4	2	
Unknown	9	8	4	6	1	
Residual size //cm						0.826 [*]
< 1	24 [*]	28 [*]	-	9 [*]	-	
≥1	30 [*]	32 [*]	28	14 [*]	16	
Comorbidity						
Cardio-cerebrovascular diseases	13	35	18	14	8	0.001
Metabolic disease	18	28	13	10	5	0.535
Other	17	21	8	5	6	0.784

*: Comparison group; #: Kruskal-Wallis test

2.3 不同治疗方法预后分析

校正心脑血管合并症后, 标准治疗中位生存时间为48个月(95%CI: 41.718~54.282), 非标准治疗47个月(95%CI: 11.680~82.320), 单纯化疗26个月(95%CI: 17.966~34.034), 单纯手术9个月(95%CI: 7.614~10.386), 未治疗8个月(95%CI: 2.868~13.132)。不同治疗方法生存时间比较差异有统计学意义($\chi^2=140.577$, $P<0.001$), 其中标准治疗生存时间与非标准治疗相比差异无统计学意义($\chi^2=0.023$, $P=0.880$), 分层取满意减量患者, 标准治疗生存时间长

于非标准治疗($\chi^2=10.048$, $P=0.014$); 标准治疗生存时间明显长于单纯化疗($\chi^2=16.212$, $P<0.005$)、单纯手术($\chi^2=64.781$, $P<0.005$)及未治疗($\chi^2=72.282$, $P<0.005$)。非标准治疗生存时间明显长于单纯化疗($\chi^2=9.37$, $P<0.005$)、单纯手术($\chi^2=40.795$, $P<0.005$)及未治疗($\chi^2=45.118$, $P<0.005$)。单纯化疗生存时间明显长于单纯手术($\chi^2=17.950$, $P<0.005$)及未治疗($\chi^2=19.389$, $P<0.005$)。而单纯手术组生存时间与未治疗组相似(9个月vs 8个月, $P=0.269$, 图1)。

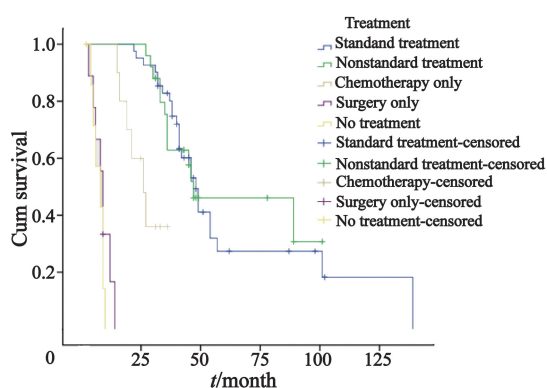


图1 不同治疗方法患者的OS分析

Fig. 1 The OS analysis of the patients received different treatments

表3 COX多因素模型回归分析影响老年晚期上皮性卵巢癌预后因素

Tab. 3 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors of elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer

Independent factor	B	SE	Wald	P value(sig)	Exp(B)	95%CI
Treatment			81.145	0.000		
Standard treatment	0.365	0.248	2.167	0.141	1.440	0.886–2.340
Nonstandard treatment	1.192	0.327	13.268	0.000	3.292	1.734–6.250
Chemotherapy alone	5.329	0.608	75.770	0.000	197.999	60.192–651.311
Surgery alone	4.983	0.612	66.315	0.000	145.906	43.976–484.088
Residual size	1.810	0.254	50.677	0.000	6.111	3.713–10.060
Combined with cardio-cerebrovascular diseases	0.648	0.197	10.849	0.001	1.911	1.300–2.809

3 讨论

随着老年患者年龄增大, 基础疾病增多, 独特的生理、病理、社会心理因素是影响老年患者治疗重要原因。对老年卵巢癌特别是晚期卵巢癌的治疗常趋于保守, 往往不能得到标准治疗。本研究结果同样显示接受标准治疗患者比例仅为29.8%, 明显低于发达国家报道, 而未治疗比例高达8.8%, 高于相关报道^[4]。

本研究结果同样显示卵巢癌CRS及术后辅助化疗较单纯化疗、单纯手术及未治疗明显延长了生存时间。CRS是尽最大努力消除肉眼残余病灶或者术后肉眼病灶直径小于1 cm^[5]。Bristow等^[6]报道的线型回归分析结果显示, 最大限度的减瘤手术每提高10%, 患者的生存时间则延长5.5%。然而, 在老年卵巢癌患者中,

2.4 影响卵巢癌预后的多因素分析

对单因素分析中有统计学意义的各因素($P < 0.05$ 为入选变量)进行COX比例风险回归分析。结果显示, 治疗方法、残留病灶大小、合并心脑血管疾病为影响卵巢癌预后的独立因素。以接受标准治疗患者死亡风险为1, 则单纯化疗、单纯手术及未治疗患者的死亡风险分别为3.292、197.999和145.906($P < 0.001$); 以接受满意减瘤患者死亡风险为1, 则不满意减瘤死亡风险为6.111($P < 0.001$); 以不合并心脑血管疾病死亡风险为1, 则合并心脑血管疾病患者死亡风险为1.911($P < 0.01$, 表3)。

理想的CRS的手术率随着患者年龄增加而降低: 小于等于60岁为43.7%, 60~79岁为29.5%, 80岁以上21.7%^[7]。由此可见, CRS及化疗仍然是大于65岁卵巢癌患者改善预后的关键。相关学者也正在积极探索术前评估模型来衡量手术风险和获益, Suidan等^[8]采用矫正年龄共病指数(Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index, ACCI)来预测晚期卵巢癌初始CRS围手术期并发症及生存价值, 结果显示ACCI与围手术期并发症发生没有相关性, 而是无进展生存时间(progression free survival, PFS)与OS的重要预测因子。Barber等^[9]回顾性分析2005—2013年美国国家外科质量提升项目中进行卵巢癌初次减瘤的患者, 通过Logistic回归分析人口学特征、临床病理特征与术后并发症关系, 建立预测老年卵巢癌是否能行满意的CRS及术后并发症发生风险模型。其特异度可达98%, 诊断曲线下

面积为72.5%。为临床治疗决策起一定的指导作用。

然而,术后一线辅助化疗在卵巢癌治疗中也起着重要的作用。本研究结果显示,单纯手术并不能改善预后,与未治疗生存时间相当,所以对术后不能接受化疗的患者手术应慎重。老年卵巢癌患者往往不能按时及足疗程完成化疗^[10]。但如何有效评估其术后化疗耐受性呢?Wright等^[11]发现年龄仍然是推迟初始化疗预测因素,特别是大于等于65岁、有合并症、黏液性肿瘤、Ⅳ期上皮性卵巢癌患者术后更不容易接受化疗。目前老年患者术后化疗的耐受性研究有限,绝大部分是大型临床研究中的次级研究或者回顾性研究。改善一线方案耐受性的策略包括低剂量周疗以及减少基础剂量,目标在于减少毒性反应并保持疗效。第一项大规模前瞻性对照研究预测一线化疗在老年患者(大于等于65岁)中毒性反应模型,根据老年患者评估变量(功能、共病、认知、心理状态、社会活动和营养状况)、实验室检测结果、患者、肿瘤和治疗特点进行危险分层分析,结果显示低危组(评分0~5分)中30%发生3~5级毒性反应,中危组(6~9分)为52%,高危组(10~19分)为83%。风险分层模式可以预测老年人化疗毒性风险,其中老年患者评估变量可作为预测老年患者化疗毒性风险独立预测因素^[12]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南近年也推出适合老年患者的紫杉醇+卡铂低剂量周疗方案,让其不良反应更低,接受率及完成率更高。新辅助化疗主要目标是减少瘤负荷,降低高危患者术后并发症的可能性,老年卵巢癌患者可能是新辅助化疗的恰当的候选者^[13]。相关研究显示,新辅助化疗和初始CRS的OS无差别^[14]。若新辅助化疗后评估患者仍不能耐受手术,至少可考虑继续进行姑息化疗。本研究结果显示单纯化疗组的OS明显长于单纯手术及未治疗组,值得临床应用。

针对老年卵巢癌患者在治疗前如何有效评估其综合治疗耐受性及获益,目前国际上有关

用老年共病指数(geriatric index of comorbidity, GIC)专门针对老年人的共病评估工具^[15],但国内对于共病的重视尚不够,弱化了共病对于临床治疗决策的重要性,对这方面国际研究也正在进行中,也需要有针对中国人的共病临床治疗决策研究。由于本研究为回顾性单中心分析,且对合并症只能概括分层分析,存在一定的研究缺陷及偏倚,尚需今后在老年卵巢癌患者中开展前瞻性随机临床研究,制定老年上皮性卵巢癌治疗最佳策略,以改善老年肿瘤患者预后。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGE R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 杨念念, 严亚琼, 龚洁. 中国2003—2007年卵巢癌发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(6): 401-405.
- [3] BARNETT R. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10025): 1265-1265.
- [4] LIN J J, EGOROVA N, FRANCO R, et al. Ovarian cancer treatment and survival trends among women older than 65 years of age in the United States, 1995-2008 [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1): 81-89.
- [5] PATANKAR S, BURKE W M, HOU J Y, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 62-69.
- [6] CHANG S J, HODEIB M, CHANG J, et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 493-498.
- [7] PIGNATA S, VERMORKEN J B. Ovarian cancer in the elderly [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 49(1): 77-86.
- [8] SUIDAN R S, LEITAO M M, ZIVANOVIC O, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(2): 246-251.
- [9] BARBER E L, RUTSTEIN S, MILLER W C, et al. A preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(3): 401-406.
- [10] HILPERT F, WIMBERGER P, BOIS A D, et al. Treatment of elderly ovarian cancer patients in the context of controlled clinical trials: a joint analysis of the AGO Germany experience [J]. *Onkologie*, 2012, 35(3): 76-81.
- [11] WRIGHT J D, HERZOG T J, NEUGUT A I, et al. Effect

- of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 20(4): 871-881.
- [12] HURRIA A, TOGAWA K, MOHILE S G, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3457-3465.
- [13] FAGOTTI A, VIZZIELLI G, FANFANI F, et al. Phase III SCORPION (ID Number: NCT01461850) in epithelial ovarian cancer patients with high tumor load receiving PDS versus NACT: an interim analysis on peri-operative outcome [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138: 1-2.
- [14] CHI D S, MUSA F, DAO F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 10-14.
- [15] 周玉洁, 吕启圆, 李现文, 等. 共病及共病指数研究进展与应用展望 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 11(31): 1513-1516.
(收稿日期: 2017-03-01 修回日期: 2017-05-04)

《中国癌症杂志》2017年征订启事

《中国癌症杂志》是由国家教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床等研究工作的中高级医务工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575。

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内
《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮件: zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部