

上皮性卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术术后复发的影响因素

沈冰燕, 沈 谦, 徐玲玲

(江苏省启东市妇幼保健院 妇产科, 江苏 启东, 226299)

摘要: 目的 探讨术前新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术(CRS)治疗卵巢癌患者术后1年内复发的影响因素。方法 选取行CRS治疗的卵巢癌患者90例作为研究对象。化疗结束后随访1年,以是否复发将卵巢癌患者分为复发组($n=54$)和无复发组($n=36$)。比较2组的一般资料(年龄、分期等)、术式(开腹、腹腔镜等)等情况,然后利用多元回归分析来对上皮性卵巢癌患者CRS化疗结束后随访1年复发的独立危险因素进行分析,并以相关危险因素建立卵巢癌CRS治疗预后的预测模型。**结果** 术前,复发组高分期患者占比高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。未复发组患者清扫淋巴结比例高于复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发组的血清糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)、癌胚抗原(CEA)及抗缪勒氏管激素(AMH)水平均高于无复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多元回归分析结果显示,年龄、术前分期、清扫淋巴结及术前血清CA125、HE4、CEA、AMH均为上皮性卵巢癌患者CRS术后1年复发的影响因素(因果关系)或关联影响因素(因果关系)($P<0.05$)。上皮性卵巢癌患者CRS术后1年内复发的预测价值分析结果显示,术前血清CA125、HE4、CEA和AMH单独及联合预测的曲线下面积(AUC, 95% CI)分别为0.740(0.516~0.937)、0.730(0.467~0.990)、0.731(0.477~0.977)、0.743(0.515~0.967)和0.884(0.829~0.924)。**结论** 上皮性卵巢癌患者在术前新辅助化疗时,应对血清CA125、HE4、CEA和AMH水平进行监测。术前血清CA125、HE4、CEA、AMH联合预测的AUC高于上述指标单独预测,构建预估风险模型可以提高对上皮性卵巢癌患者CRS术后1年内复发的预测价值。

关键词: 上皮性卵巢癌患者; 肿瘤细胞减灭术; 术后复发; 危险因素; 癌胚抗原; 抗缪勒氏管激素

中图分类号: R 713.6; R 446; R 736.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)04-014-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231817

Influence factors for recurrence of cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer

SHEN Bingyan, SHEN Qian, XU Lingling

(Department Obstetrics and Gynecology, Qidong Maternal and Child Health Care Hospital in Jiangsu Province, Qidong, Jiangsu, 226299)

Abstract: **Objective** To investigate the influence factors for recurrence of preoperative neoadjuvant chemotherapy combined with cytoreductive surgery (CRS) in treatment of patients with ovarian cancer within one year after surgery. **Methods** Ninety patients with ovarian cancer who underwent CRS treatment were selected as the study objects. Patients with ovarian cancer were followed up for one year after chemotherapy and divided into recurrence group ($n=54$) and no recurrence group ($n=36$). The general data (age, stage, etc.) and operation type (laparotomy, laparoscopy, etc.) of the two groups were compared. Then multiple regression analysis was used to analyze the independent risk factors for recurrence in patients with epithelial ovarian cancer after one year follow-up after CRS chemotherapy. The prognostic model of CRS treatment for ovarian cancer was established based on related risk factors. **Results** Before operation, the proportion of patients with high stage in the recurrence group was significantly higher than that in the no recurrence group ($P<0.05$). The proportion of lymph node dissection in the no recurrence group was significantly higher than that in the recurrence group ($P<0.05$). The levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymal protein 4 (HE4), carcinoembryonic antigen (CEA) and anti-Müllerian hormone (AMH) in the recurrence group were significantly higher than those in the no recurrence group ($P<0.05$). Multiple

regression analysis showed that age, preoperative stage, lymph node dissection and preoperative serum CA125, HE4, CEA and AMH were all influential factors (causality) or association factors (causality) for the recurrence of CRS one year after operation in epithelial ovarian cancer patients ($P < 0.05$). The analysis of predictive value of CRS in patients with epithelial ovarian cancer at one year after surgery showed that the area under the curve (AUC , 95% CI) of preoperative serum CA125, HE4, CEA and AMH alone and joint prediction were 0.740 (0.516 to 0.937), 0.730 (0.467 to 0.990), 0.731 (0.477 to 0.977), 0.743 (0.515 to 0.967) and 0.884 (0.829 to 0.924), respectively. **Conclusion** Serum CA125, HE4, CEA and AMH levels should be monitored in patients with epithelial ovarian cancer during preoperative neoadjuvant chemotherapy. The AUC predicted by the combination of serum CA125, HE4, CEA, and AMH before surgery is higher than that predicted by the above indicators alone. Building a predictive risk model can improve the value of predicting the recurrence of CRS in patients with epithelial ovarian cancer within one year after surgery.

Key words: epithelial ovarian cancer patients; cytoreductive surgery; postoperative recurrence; risk factor; carcinoembryonic antigen; anti-Müllerian hormone

卵巢癌为妇科常见的恶性肿瘤,其为妇科恶性肿瘤患者死亡的主要原因^[1]。卵巢癌临床症状特异性较差,因此在早期难以被发现和诊断,而晚期卵巢癌因为复发率较高^[2-3],导致预后较差,因此寻找有效治疗方法降低卵巢癌复发概率及改善卵巢癌预后、延长患者生存期限为妇科肿瘤学者们关注的重点问题。肿瘤细胞减灭术(CRS)指比较大的肿瘤或是肿瘤产生一些显著的压迫症状,且无法完全切除肿瘤、通过切除部分肿瘤减轻症状、减轻肿瘤负荷的手术^[4]。利用细胞减灭术治疗卵巢癌,可以使体内残留癌细胞得到杀灭或是抑制,可延长患者生存期。但是也有研究^[5-6]发现,该种模式治疗下的卵巢癌患者1年内复发率较高,争议较多。1年内复发的原因主要与术前患者分期、手术结局、术后化疗等危险因素有关。基于此,本研究探讨术前新辅助化疗联合CRS治疗卵巢癌患者术后1年复发的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2021年6月行CRS治疗的卵巢癌患者90例为研究对象。所有患者均在化疗结束后随访1年,以是否复发将90例卵巢癌患者分为复发组(54例)和无复发组(36例)。

1.2 方法

所有患者均采用CRS治疗,手术包含阑尾与转移灶、大网膜、全子宫双附件等,并联合采用TC

方案进行术前新辅助化疗,术后1个月采用紫杉醇+卡铂(TC方案)化疗:第1天采用紫杉醇(北京协和药厂,LLC,批准文号H10980068)135~175 mg/m²,卡铂(昆明贵研药业有限公司生产,国药准字H20053908);第2天采用静脉滴注生理盐水,1个疗程为3周,共治疗3个疗程。化疗结束后随访1年。

1.3 观察指标

比较2组的一般资料(年龄、分期等,其中分期按照国际妇产科联合会FIGO进行)、术式(开腹、腹腔镜等)等情况,然后利用多元回归分析来对上皮性卵巢癌患者CRS化疗结束后随访1年复发的独立危险因素进行分析,并以相关危险因素建立卵巢癌CRS治疗预后的预测模型。

本研究采用FIGO分期,按照肿瘤在盆腹腔的侵犯程度以及是否远处转移,分为I~IV期。卵巢癌肿瘤局限在卵巢为I期,当扩散到盆腔脏器时为II期,侵犯腹腔内脏器时则为III期,如出现远处转移,比如肺、胸腔、肝、骨转移时为IV期。

1.4 统计学分析

采用EXCEL2016数据汇总,资料分析使用SPSS23.0软件。研究资料中的计量数据先行正态性检验,正态计量资料描述采用($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较行成组 t 检验或校正 t' 检验(统计量为 t),计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,2组比较行卡方检验或校正卡方检验(统计量为 χ^2)。此外,影响因素分析为单因素分析(t 检验和卡方检验)+多因素分析(非条件Logistic回归),并基于Logistic

回归结果,建立多指标联合应用的回归风险预测评估模型(Log *P* 模型)。采受试者工作特征用(ROC)曲线分析预测诊断评估价值。统计检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较

90 例上皮性卵巢癌患者均采用术前新辅助化疗,术后紫杉醇加卡铂化疗,从化疗结束后开始随访,随访 1 年,复发 54 例,复发率为 60.00%。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者的一般资料比较[n(%)]

一般资料	分类	复发组 (n=54)	无复发组 (n=36)	χ^2	<i>P</i>
年龄	<30 岁	8(14.81)	5(13.89)	1.179	0.758
	30~50 岁	15(27.78)	10(27.78)		
	51~70 岁	18(33.33)	9(25.00)		
	>70 岁	13(24.07)	12(33.33)		
地区	城镇	26(48.15)	17(47.22)	0.007	0.931
	农村	28(51.85)	19(52.78)		
职业	工人	10(18.52)	6(16.67)	0.382	0.984
	农民	14(25.93)	10(27.78)		
	商业服务业	15(27.78)	9(25.00)		
	教师学生	12(22.22)	8(22.22)		
	其他	3(5.56)	3(8.33)		
	文化程度				
文化程度	小学及以下	6(11.11)	4(11.11)	0.491	0.974
	初中	13(24.07)	9(25.00)		
	高中或中专	20(37.04)	14(38.89)		
	大专	8(14.81)	6(16.67)		
	本科及以上	7(12.96)	5(13.89)		

2.2 2 组术前分期比较

术前,复发组高分期患者占比高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者的术前分期比较[n(%)]

术前分期	复发组(n=54)	无复发组(n=36)	χ^2	<i>P</i>
I 期	3(5.56)	10(27.78)	24.444	<0.001
II 期	5(9.26)	10(27.78)		
III 期	20(37.04)	14(38.89)		
IV 期	26(48.15)	2(5.55)		

2.3 术式和术中淋巴结的清扫

采用开腹或是腹腔镜 CRS 治疗,复发组和无复发组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无复发组患者清扫淋巴结比例高于复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组的术前部分血清指标比较

复发组的血清 CA125、HE4、CEA 及 AMH 水

平均高于无复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组患者的术式比较[n(%)]

项目	复发组 (n=54)	无复发组 (n=36)	χ^2	<i>P</i>
开腹	21(38.89)	13(36.11)	17.075	<0.001
腹腔镜	33(61.11)	23(63.89)		
清扫淋巴结	18(33.33)	28(77.78)		
未清扫淋巴结	36(66.67)	8(22.22)		

表 4 2 组的术前部分指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	复发组(n=54)	无复发组(n=36)
CA125/(U/mL)	31.9±8.4*	14.1±5.2
HE4/(pmol/L)	208.5±18.2*	38.5±3.6
CEA/(ng/mL)	31.9±6.4*	4.6±0.8
AMH/(μg/L)	29.8±7.1*	3.8±0.7

CA125: 糖类抗原 125; HE4: 人附睾蛋白 4;
CEA: 癌胚抗原; AMH: 抗缪勒氏管激素。
与无复发组比较, * $P<0.05$ 。

2.5 2 组术前新辅助化疗次数

复发组的术前新辅助化疗次数为(3.23±1.21)次,无复发组为(3.14±1.03)次。2 组术前新辅助化疗次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年复发的影响因素分析

回归设计:为了对各个变量的综合效应加以正确估计,混杂因素干扰结果的情况得到有效控制,文章采用似然比检验分析前述单因素中 $P<0.05$ 的变量,采用多因素非条件 Logistic 回归分析,用逐步后退方法,以 $P<0.05$ 为保留条件拟合回归方程。此外,考虑到本研究样本量较小,故对纳入的自变量采取降维处理,即原为连续型数值变量的术前血清 CA125、术前血清 HE4、术前血清 CEA、AMH 等,均参考 2 组总均值或中位数转化为二分类变量,多分类变量也适当合并成二分类,以提高回归的稳健性。

分析结果,最终被纳入回归模型的因素有:术前分期、清扫淋巴结及术前血清 CA125、术前血清 HE4、术前血清 CEA、AMH 等指标。年龄、术前分期、清扫淋巴结及术前血清 CA125、HE4、CEA、AMH 均为上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年复发的影响因素(因果关系)或关联影响因素(因果关系)($P<0.05$)。见表 5。

2.7 评估上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年内复发的预测价值

进一步探讨上述 4 个指标(术前血清 CA125、

HE4、CEA、AMH 等)预测上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年复发中的应用价值:以复发组 54 例为阳性样本,以未复发组 36 例为阴性样本,建立 ROC 预测分析模型。① 单独应用:上述 4 个指标均为临床和既往文献中所见,划分成若干个组段,然后用软件来拟合,得到 ROC 曲线后对约登指数最大值点加以读取,对各项参数和理论阈值(适当取整)进行测算,并根据实测样本对敏感度、准确度和特异度加以计算。② 联合应用(Log *P* 模式):以前述 Logistic 回归结果,建立回归风险评估/预测模型,以其 $\text{Log}[P/(1-P)] = \text{术前血}$

清 CA125 + 1.276 × 术前血清 HE4 + 0.979 × 术前血清 CEA + 0.840 × AMH 为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 分析。联合应用虚拟指标的阈值系依据该 $\text{Log}[P/(1-P)]$ 模型(无常数项)计算所得,其中各指标阳性阈值按二分类化后的变量形式读取,即均为 1。③ 分析结果显示:术前血清 CA125、术前血清 HE4、术前血清 CEA、AMH 等指标单独及联合预测的曲线下面积(*AUC*, 95% *CI*)分别为 0.740 (0.516 ~ 0.937)、0.730 (0.467 ~ 0.990)、0.731 (0.477 ~ 0.977)、0.743 (0.515 ~ 0.967)和 0.884 (0.829 ~ 0.924)。见表 6、图 1。

表 5 上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年复发的多因素非条件 Logistic 回归分析

指标/因素	赋值	β	<i>Se</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常数	—	-0.252	0.113	5.005	0.025	—	—
术前分期	1 = Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期, 0 = Ⅰ、Ⅱ期	0.866	0.265	10.647	0.001	2.377	1.413 ~ 4.000
术中淋巴清扫	1 = 未清扫, 0 = 清扫	1.100	0.336	10.712	0.001	3.005	1.555 ~ 5.805
术前血清 CA125	1 = ≥25 U/mL, 0 = 否	0.608	0.208	8.547	0.003	1.836	1.222 ~ 2.761
术前血清 HE4	1 = ≥100 pmol/L, 0 = 否	1.276	0.326	15.359	<0.001	3.583	1.892 ~ 6.781
术前血清 CEA	1 = ≥18 ng/mL, 0 = 否	0.979	0.281	12.147	<0.001	2.663	1.535 ~ 4.616
AMH	1 = ≥18 μg/L, 0 = 否	0.840	0.235	12.782	<0.001	2.317	1.462 ~ 3.671

CA125: 糖类抗原 125; HE4: 人附睾蛋白 4; CEA: 癌胚抗原; AMH: 抗缪勒氏管激素。

表 6 上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年复发的预测因素/指标的预测评估价值分析

指标	<i>AUC</i> (95% <i>CI</i>)	阈值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
术前血清 CA125	0.740 (0.516 ~ 0.937)	25 U/mL	0.741	0.694	0.435	0.722
术前血清 HE4	0.730 (0.467 ~ 0.990)	110 pmol/L	0.722	0.722	0.444	0.722
术前血清 CEA	0.731 (0.477 ~ 0.977)	20 ng/mL	0.704	0.750	0.454	0.722
AMH	0.743 (0.515 ~ 0.967)	18 μg/L	0.741	0.750	0.491	0.744
联合应用	0.884 (0.829 ~ 0.924)	3.45	0.870	0.861	0.731	0.867

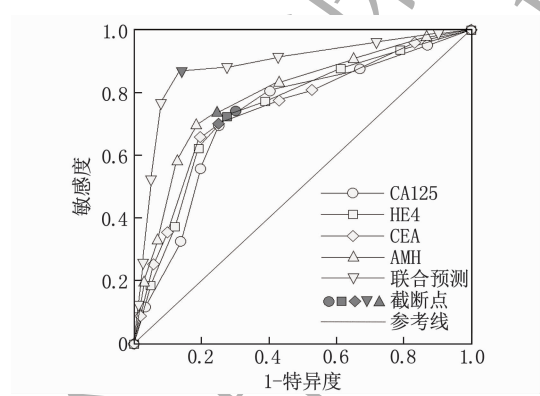


图 1 上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年复发的预测因素/指标的预测评估价值

3 讨论

上皮卵巢癌在女性生殖系统恶性肿瘤中病死率居于首位,且可能会出现输卵管、大网膜、子宫等盆腔脏器的转移^[7-8]。既往研究对卵巢癌的诊断价值成果比较集中,对其 CRS 术后 1 年内复

发的危险因素的研究和预测模型研究较少。本研究探讨术前新辅助化疗联合 CRS 治疗卵巢癌术后 1 年复发的独立危险因素及部分血液检测指标对化疗结束后随访 1 年复发的预测评估价值。

卵巢癌属于高龄段多发者,即随着年龄的增高,卵巢癌的发病率和复发率均随之升高^[9-11]。因此本研究将年龄作为配比因素,以控制年龄对术后复发的混杂作用^[12-13]。社会经济地位 (SES) 作为一个综合指标,其数值的高低与多数肿瘤的发生密切相关。研究^[14-16]发现,SES 往往与其他一些因素相关,如地区分布、生活方式、发育情况、职业分布、营养状况、医疗保障水平、饮食习惯等,而这些因素均可能与卵巢癌的发生有关。因此,本研究将地区、职业与文化程度作为因素进行相关性分析,结果发现,这些因素与术后 1 年内复发情况无显著相关性。既往研究^[17-19]认为,分期、术中未清扫淋巴结等均是术后 1 年内复

发的主要原因。故本研究纳入了术前分期和清扫淋巴结等情况作为观察术后 1 年内复发因素的指标,结果发现,术前分期和清扫淋巴结均与上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年内复发有相关性。本研究发现,2 组间在开腹或是腹腔镜 CRS 治疗方面比较无显著差异($P>0.05$),说明上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年内复发与术式无关,分析原因可能与样本量和近年腹腔镜手术开展较多有关。本研究发现年龄、术前分期、清扫淋巴结及术前血清 CA125、HE4、CEA、AMH 均为上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年内复发的影响因素或关联影响因素($P<0.05$),提示应在术前新辅助化时对术前血清 CA125、HE4、CEA、AMH 等指标进行监测。

研究认为 AMH 是 CRS 术后复发的独立危险因素,提示其与患者 1 年内后复发密切相关。AMH 是直接表征卵巢功能之一的指标,故本研究将其纳入预测指标模型。AMH 是由卵巢中小卵泡的颗粒细胞分泌的一种激素,其代表卵巢的储备功能,即检查 AMH 可了解卵巢的储备功能。当卵巢当中小卵泡比较多时,日后可以排卵的卵泡就会越多。AMH 越高,提示储备功能越好;反之,则卵巢的储备功能较差。通常大于 35 岁的女性卵巢功能开始逐渐衰退,储备功能下降。如果 AMH 特别低,容易发生卵巢早衰,怀孕的概率随之较小,需及时改善卵巢功能。

综上所述,血清 CA125、HE4、CEA、AMH 联合预测上皮性卵巢癌患者 CRS 术后 1 年内复发的 AUC 为 0.884(0.95CI: 0.829~0.924)。血清 CA125、HE4、CEA、AMH 联合预测的诊断效能高,其 AUC 及灵敏度、特异度、准确度均高于上述指标单独预测。

参考文献

[1] YUAN C Z, LI R R, YAN S, *et al.* Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(7): 1026-1034.

[2] 李可,汪璟,胥婧,等.慢性应激对卵巢癌的影响及其机制研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(2):243-246.

[3] XU W Y, ZHANG H H, XIONG J P, *et al.* Prognostic significance of the fibrinogen-to-albumin ratio in gallbladder cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(29): 3281-3292.

[4] 车锋,孙伟平,王丽,等.血清白蛋白水平与脑梗死复发关系的临床研究[J].山西医药杂志,2018,47(13):1527-1529.

[5] CYMBALUK-PŁOSKA A, CHUDECKA-GLAZ A, PIUS-SAD-OWSKA E, *et al.* Suitability assessment of baseline concentration of MMP3, TIMP3, HE4 and CA125 in the serum of patients with ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 1.

[6] PRADJATMO H, PRADJATMO H. Impact of preoperative serum levels of CA125 on epithelial ovarian cancer survival[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(4): 1881-1886.

[7] 刘亚南,高爱华,朱维培.上皮性卵巢癌组织中 ASAP1 蛋白的表达及其临床意义[J].江苏大学学报:医学版,2015,25(6):495-497,502.

[8] ROMAGNOLO C, LEON A E, FABRICIO A S C, *et al.* HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(2): 303-311.

[9] 裴益明,王蕾,王苗.血清 NDRG4、sB7-H4 对上皮性卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后复发的预测价值[J].检验医学与临床,2022,19(19):2643-2646,2650.

[10] 王又方,夏璇,郁雅芳,等.血清 miR-483-5p 和 miR-532-5p 水平对卵巢癌手术后复发的预测价值[J].检验医学与临床,2022,19(8):1049-1053.

[11] 蔡志芳,沈晓青,王丽.奥拉帕利联合 TP 化疗方案对晚期卵巢癌患者血清血管形成因子和细胞凋亡因子的影响[J].检验医学与临床,2022,19(19):2656-2659,2663.

[12] 赵晓婷,马玲.预测卵巢癌复发的相关因素研究进展[J].蚌埠医学院学报,2017,42(9):1290-1293.

[13] 王喆,张颐.卵巢癌内分泌治疗研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(13):115-118,128.

[14] 何丽雅,陈雅卿.铂敏感复发性卵巢癌手术治疗的进展[J].肿瘤防治研究,2021,48(9):903-906.

[15] 陈燕荣,武明娟,刘冰,等.卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后复发的影响因素[J].实用临床医药杂志,2022,26(15):103-108.

[16] LEE S, CHOI S, LEE Y, *et al.* Role of human epididymis protein 4 in chemoresistance and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(1): 220-227.

[17] 李一凡,贾晓灿,冯宇,等.淋巴结切除术对早期卵巢癌预后影响的加权 Cox 回归分析[J].郑州大学学报:医学版,2020,55(3):347-351.

[18] 韩冰,赵倩,海盼盼,等.卡铂腹腔化疗在晚期卵巢癌患者中的应用研究[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(3):269-271.

[19] 卢淮武,霍楚莹,林仲秋.《2019NCCN 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,2019,35(5):536-546.

(本文编辑:周娟 钱锋)