

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.09.002

• 基础研究 •

影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术患者预后的因素分析

韦任姬*, 李力, 张洁清, 高琨, 阳志军

Risk Factors for Prognosis of Fertility-sparing Surgery on Malignant Ovarian Germ Cell Tumors Patients

WEI Renji*, LI Li, ZHANG Jieqing, GAO Kun, YANG Zhijun

Department of Gynecologic Oncology, The Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China(*:Present:Department of Gynecology, Guigang City People's Hospital, Guigang 537100, China)

Corresponding Author: YANG Zhijun, E-mail: yzj7528@126.com

Abstract: Objective To evaluate the risk factors for the prognosis of malignant ovarian germ cell tumors (MOGCT) patients after receiving fertility-sparing surgery. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data and follow-up results of MOGCT in the Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University from Jan. 1st, 1986 to Dec. 31st, 2010. Kaplan-Meier methods were used to draw survival curves and Log rank test was used to analyze the factors for survival time. Multivariate analysis including Cox regression analysis and logistic regression analysis were performed to analyze the influence of different factors on patients' fertility. **Results** The median age of 60 MOGCT patients was 20(9-34) years old. The median follow-up time was 41.5(2-237) months, with 4 patients relapsed and 9 patients died. Thirty-one patients were pregnant and gave birth to healthy babies. Univariate analysis showed that pathological type, residual size, chemotherapy, contralateral ovarian biopsy, lymph resection and omentum majus resection were related to the prognosis of patients, but inconspicuously affected on fertility. Multivariate analysis showed that only the postoperative residual tumor size influenced patients' progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Conclusion** Postoperative residual tumor size could affect the PFS and OS of MOGCT patients. Comprehensive staging operation had inconspicuous improvement on the prognosis. MOGCT patients achieve an excellent survival and fertility after conservative surgery.

Key words: Malignant ovarian germ cell tumors(MOGCT); Fertility-sparing surgery; Cox proportional hazard regression; Prognosis

摘要: 目的 探讨影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术患者预后的相关因素。**方法** 回顾性分析1986年1月1日至2010年12月31日广西医科大学附属肿瘤医院妇科收治的卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumors, MOGCT)保留生育术患者的临床资料及随访结果,以Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并比较单因素中不同因素影响生存时间的差异,其差异性经Log rank检验,并用Cox模型进行多因素回归分析,用Logistic回归分析不同因素对生育能力的影响。**结果** 60例患者中位年龄20(9~34)岁,中位随访时间41.5(2~237)月,复发4例,死亡9例。31例患者怀孕并生育健康婴儿。单因素分析显示病理类型、术后残留病灶大小、化疗疗程、对侧卵巢活检、淋巴结切除及大网膜切除等与预后相关,而对患者生育无明显影响。多因素分析显示仅有术后残留病灶大小是影响患者无瘤生存及长期生存的独立因素。**结论** 术后残留病灶大小可影响MOGCT患者的预后,全面分期手术对预后无明显改善。MOGCT保留生育手术后生存率较高,生育能力亦得到较好保存。

关键词: 卵巢恶性生殖细胞肿瘤; 保留生育手术; Cox模型; 预后

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

收稿日期: 2013-07-15; 修回日期: 2013-11-14

作者单位: 530021南宁, 广西医科大学肿瘤医院妇科(*: 现工作单位: 537100 广西贵港, 广西贵港市人民医院妇二科)

通信作者: 阳志军, E-mail: yzj7528@126.com

作者简介: 韦任姬(1986-), 女, 硕士, 医师, 主要从事妇科肿瘤的研究

0 引言

卵巢恶性生殖细胞肿瘤是妇科恶性肿瘤中相对罕见的肿瘤, 其恶性程度高, 多发于年轻女性, 1980年以前治疗手段为传统的根治性手术及辅助放、化疗, 患者得到治愈的同时亦失去了生育能力。近30年来, 由于有效联合化疗方案的应

用,使卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗效果有了明显的提高,生存率从10%~30%升至85%~100%,治疗方式亦趋于保守,如何在保证安全性的前提下保留患者的生育能力成为临床医生关注的重点。关于影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者预后的临床病理因素目前仍存在争议。本研究回顾性分析1986年1月1日至2010年12月31日在广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科收治的卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能手术患者的临床资料及随访结果,分析影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumors, MOGCT)患者保留生育术后预后的相关因素,并探讨手术全面分期与否对预后及生育的影响。

1 资料与方法

1.1 一般情况

1986年1月1日至2010年12月31日广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科收治的卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者共106例,行保留生育能力手术者60例。年龄9~34岁,中位年龄20岁。其中无性细胞瘤12例、未成熟畸胎瘤18例、卵黄囊瘤26例、混合性生殖细胞肿瘤2例、胚胎癌2例。临床I期42例、III期16例、IV期2例。

1.2 初治情况

24例患者行全面分期手术,包括肿瘤剥除或患侧附件切除+盆腔淋巴结切除+大网膜切除+/-阑尾切除+腹水细胞学检查;未行全面分期手术的患者中,15例切除大网膜,9例切除盆腔+/-腹主动脉旁淋巴结,5例切除阑尾,1例切除盆腔淋巴结+阑尾,6例行腹水或腹腔冲洗液细胞学检查。15例患者行对侧卵巢活检。56例患者术后进行了辅助化疗,其中3例给予丝裂霉素+环磷酰胺+顺铂方案化疗,24例给予博来霉素/平阳霉素+长春新碱+顺铂(PVB),19例给予博来霉素/平阳霉素+依托泊苷+顺铂(BEP),10例给予紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂、阿霉素+环磷酰胺+顺铂、更生霉素+环磷酰胺+长春新碱、5-Fu+环磷酰胺+顺铂等等。13例患者术后未达满意肿瘤细胞减灭术(残余瘤大于1cm);26例患者化疗1~3疗程,27例患者化疗4~6疗程,3例患者化疗超过6个疗程。

1.3 随访情况

对所有患者进行随访,以电话访问为主,电话变更者采用信访方式。如两种方式皆联系不上定为失访。无进展生存期(PFS)定义为手术日期开始至转移、复发或死亡日期之间的时间,观察

截点为复发或转移或死亡三种事件,以最早出现的时间为截点。总生存期(OS)定义为手术日期开始至因任何原因引起死亡的时间。失访患者生存时间及无进展生存时间截至末次随访日期。所有患者随访日期截至2011年12月31日,随访时间2~237月,中位随访时间41.5月。至今无瘤存活49例,失访2例,死亡9例。60例患者中复发4例,术后或化疗后未控6例。

1.4 统计学方法

用SPSS17.0软件进行统计学分析,Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并比较单因素不同水平的生存时间的差异,其差异性经Log rank进行检验。用Cox模型进行多因素回归分析,用Logistic回归对比分析影响术后生育能力的因素。将可能影响MOGCT预后及生育的相关因素11项作为自变量因子进行编码, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析结果

术后残留病灶大小、化疗疗程数、是否切除淋巴结、是否切除大网膜等因素对患者无进展生存期有影响($P<0.05$);术后残留病灶大小、是否切除淋巴结对患者总生存期有影响($P<0.05$),见表1。

2.2 Cox模型多因素分析结果

术后残留病灶大小、化疗疗程数、淋巴结切除与否是影响无进展生存期的独立因素($P<0.05$),见表2。仅有术后残留病灶大小是影响总生存期的独立因素($P<0.05$),见表3。

2.3 影响生育的因素分析

除保留生育术后死亡、失访、复发后切除子宫患者外,对余下的47例患者进行生育情况调查,其中8例患者年轻尚未结婚亦未尝试怀孕。39例患者尝试怀孕,31例患者成功怀孕,怀孕率79.5%。其中4人怀孕2次以上,人工流产1次,自然流产3次,足月产33个健康婴儿。采用Logistic回归进行单因素及多因素分析,检验水准为0.1($P<0.1$)。结果:病理类型、临床分期、化疗方案、化疗疗程、对侧卵巢活检与否、淋巴结切除与否及大网膜切除与否等对保留生育手术后生育功能无影响($P>0.1$),亦不是影响保留生育手术后患者生育功能的独立因素($P>0.1$)。

2.4 全面分期手术的影响

行全面分期手术患者24例,未行全面分期手术患者36例,无进展生存率分别为87.5%和77.8%,

表1 影响MOGCT保留生育功能手术患者预后的单因素分析

Table1 Survival univariate analysis of malignant ovarian germ cell tumors (MOGCT) patients after fertility-sparing surgery

Factors	n	PFS		OS	
		χ^2	P	χ^2	P
Age(years)					
≤20	32				
>20	28	1.411	0.235	1.625	0.202
Pathological types					
Dysgerminoma	12				
Immature teratoma	18				
Yolk sac tumor	26				
Other	4	6.243	0.100	7.382	0.061
Clinical stage					
I	42				
III+IV	18	0.796	0.372	1.619	0.203
Tumor sizes(cm)					
≤20	48				
>20	12	0.891	0.345	0.136	0.709
Residual tumor size(cm)					
≤1	47				
>1	13	6.868	0.009	9.332	0.002
Chemotherapy regimens					
Bleomycin/ pingyangmycin+ vincristine+ Platinol(BVP)	24				
Bleomycin/ pingyangmycin+ etoposide + Platinol (BEP)	19	2.973	0.226	2.578	0.276
Other	17				
Chemotherapy treatment course					
<4	30				
≥4	30	4.624	0.032	2.038	0.153
Lymph node resection					
Yes	34				
No	26	8.562	0.003	4.227	0.04
Omentum majus resection					
Yes	39				
No	21	4.507	0.034	3.583	0.058
Contralateral ovary biopsy					
Yes	15				
No	45	0.009	0.925	0.077	0.782

Notes: PFS: progression-free survival; OS: overall survival

表2 影响MOGCT保留生育功能手术患者PFS的多因素分析

Table2 Multivariate analysis of PFS for MOGCT patients after fertility-sparing surgery

Clinicopathologic features	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
Age	1.638	0.896	3.340	1	0.068	5.143	0.888	29.784
Other pathological types			1.414	3	0.702			
Dysgerminoma	-13.331	388.374	0.001	1	0.973	0.000	0.000	.
Immature teratoma	-0.606	1.032	0.345	1	0.557	0.545	0.072	4.125
Yolk sac tumor	-1.138	1.008	1.274	1	0.259	0.321	0.044	2.312
Clinical stage	-1.307	1.199	1.188	1	0.276	0.271	0.026	2.839
Preoperative tumor size	-1.283	1.141	1.264	1	0.261	0.277	0.030	2.595
Postoperative residual tumor size	2.448	1.102	4.932	1	0.026	11.571	1.333	100.415
Other chemotherapy regimens			2.697	2	0.260			
Bleomycin/ pingyangmycin+ vincristine+ Platinol (BVP)	0.512	0.901	0.323	1	0.570	1.669	0.285	9.753
Bleomycin/ pingyangmycin+ etoposide + Platinol (BEP)	-1.603	1.064	2.268	1	0.132	0.201	0.025	1.621
Times of chemotherapy	-2.220	0.984	5.094	1	0.024	0.109	0.016	0.747
Lymph node resection	3.541	1.706	4.307	1	0.038	34.516	1.218	978.310
Omentum majus resection	-1.914	1.511	1.605	1	0.205	0.148	0.008	2.849

总生存率分别为87.5%和83.3%。行全面分期手术患者无进展生存率高于未行全面分期患者，但无进展生存期差异无统计学意义 ($\chi^2=1.981$, $P=0.159$)，见图1；行全面分期手术患者总生存

率高于未行全面分期患者，但总生存期差异无统计学意义 ($\chi^2=0.639$, $P=0.424$)，见图2。对全面分期手术是否影响患者生育能力采用Logistic回归进行分析，检验水准为0.1 ($P < 0.1$)。全面分期

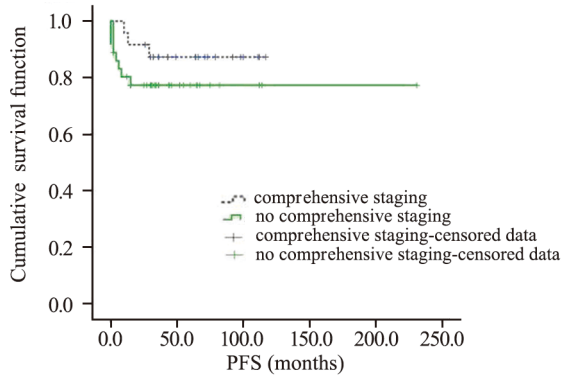


图1 全面分期与否的无进展生存期曲线图
Figure1 Kaplan-Meier analysis of PFS by taking comprehensive staging operation or not

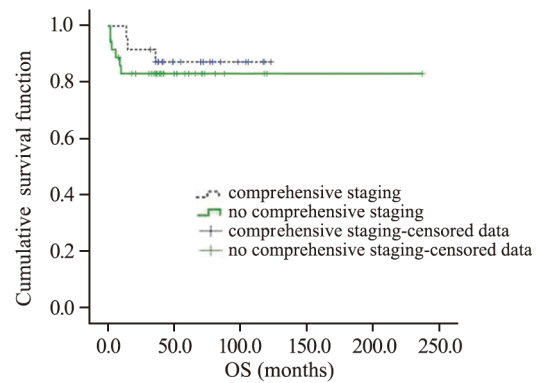


图2 全面分期与否的总生存期曲线图
Figure2 Kaplan-Meier analysis of OS by taking comprehensive staging operation or not

表3 影响MOGCTs保留生育手术OS的多因素分析

Table3 Multivariate analysis of OS for MOGCT patients after fertility-sparing surgery

Clinicopathologic features	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI	
							Lower	Upper
Age	1.253	0.953	1.728	1	0.189	3.500	0.541	22.656
Other pathological types			3.765	3	0.288			
Dysgerminoma	-14.846	516.012	0.001	1	0.977	0.000	0.000	.
Immature teratoma	-1.058	1.103	0.920	1	0.337	0.347	0.040	3.014
Yolk sac tumor	-2.107	1.134	3.450	1	0.063	0.122	0.013	1.123
Clinical stage	-1.180	1.337	0.779	1	0.377	0.307	0.022	4.221
Preoperative tumor size	-1.484	1.320	1.263	1	0.261	0.227	0.017	3.016
Postoperative residual tumor size	2.620	1.273	4.239	1	0.039	13.743	1.134	166.496
Other chemotherapy regimens			3.076	2	0.215			
Bleomycin/ pingyangmycin + vincristine + Platinol (BVP)	0.974	1.031	0.893	1	0.345	2.649	0.351	19.980
Bleomycin/ pingyangmycin + etoposide + Platinol (BEP)	-2.134	1.417	2.268	1	0.132	0.118	0.007	1.903
Times of chemotherapy	-1.792	1.133	2.504	1	0.114	0.167	0.018	1.534
Lymph node resection	2.540	1.783	2.030	1	0.154	12.677	0.385	417.231
Omentum majus resection	-1.320	1.703	0.601	1	0.438	0.267	0.009	7.524

手术与否对患者术后生育能力无影响 ($\chi^2=1.152$, $P=0.697$)。

3 讨论

卵巢恶性生殖细胞肿瘤是一种恶性程度极高的卵巢恶性肿瘤，20世纪70年代以来，以铂类为基础的术后联合化疗方案的应用，在极大程度上改善了MOGCT患者的预后。MOGCT患者虽对铂类为主的联合化疗十分敏感，但化疗疗程及期限是临床医生关心而又未能达到共识的问题。郝良华等^[1]分析111例MOGCT患者的预后，认为化疗疗程对患者预后有明显影响；邓雪莲等^[2]认为有无正规化疗是影响预后的独立因素。本组研究发现化疗疗程数对无进展生存期有影响，但不是影响长期生存的独立因素。这一结果与国内研究不同，考虑为本研究中部分患者手术后未行规范化疗，由于家庭经济及观念等方面原因，常常出现化疗方案反复变换、治疗未达到规范的疗程数、未按时化疗等状况，影响统计结果的准确性，因此仍

需大样本多中心的研究来进一步证实。

本研究中单因素分析显示行淋巴结切除或大网膜切除患者预后较未切除患者好 ($P<0.05$)，多因素分析提示切除淋巴结或大网膜未改善患者预后。这与手术中探查发现肉眼可疑病灶者切除淋巴结或大网膜的可能性较大，其分期相对较晚，预后较差；而未切除淋巴结及大网膜患者多属早期，预后相对较好。未进行淋巴结或大网膜切除，可减少患者损伤，降低手术风险及术后并发症，但Kumar等^[3]对613例MOGCT患者行淋巴结切除术，分析其淋巴转移发生率为18.1%，淋巴结转移组预后较未转移组差，部分晚期患者未切除淋巴结及大网膜可能因分期为早期而未辅助化疗，影响其预后。因此，MOGCT患者术前需进行全面、详细的评估，尽量在明确分期及减少创伤和并发症中做出最有利于患者的选择。

目前，手术后残留病灶大小是国际上公认的影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤预后的独立因素^[5-7]。本研究中手术后残留病灶大小对预后的影响单因

素分析及多因素分析均提示差异有统计学意义, 即残余瘤 < 1 cm 患者预后优于残余瘤 ≥ 1 cm 者 ($P < 0.05$)。因此, 初治手术是否达到满意减瘤对患者预后的评估有重要意义。

关于MOGCT多数研究仅对保留生育患者术后生育情况做整体的描述, 多数对比集中在化疗与非化疗对生育的影响, 其他如对侧卵巢活检及淋巴结、大网膜切除等可能引起卵巢功能受损或腹腔粘连的因素未行进一步探索。本研究运用Logistic回归方法对可能影响MOGCT保留生育术患者术后生育的因素进行分析, 发现病理类型、临床分期、化疗方案、化疗疗程、对侧卵巢活检与否, 是否切除淋巴结或大网膜、是否行全面分期手术等对患者术后的生育无显著影响 ($P > 0.05$)。此结果支持目前任何病理类型、任何分期均可考虑保留生育手术治疗的观点, 认为使用BEP或PVB方案进行化疗对患者生育能力及后代无影响。Gershenson等^[4]认为卵巢活检可能引起粘连甚至卵巢早衰, 影响生育, 对外观正常的卵巢, 不必常规进行楔形活检。本研究中对侧卵巢活检12例, 与未行活检者生育能力差异无统计学意义, 且行大网膜切除或淋巴结切除者与未切除者生育能力差异也无统计学意义, 认为对侧卵巢活检与分期手术对患者生育能力无明显影响。因部分患者未尝试怀孕, 这一结果可能受到病例数量太少的限制, 也可能是由于目前手术技术的提高, 患者手术损伤程度较过去有很大改善, 手术中防粘连药物的使用等等对生育结果产生影响, 需要更大样本的研究进一步探讨发现影响生育能力的因素。

Weinberg等^[5]报道的40例MOGCT患者中, 复发3例均为行全面分期手术者, 经手术及化疗后治愈, 认为复发率及生存率不受分期手术影响。Mangili等^[6]对26例临床 I a期无性细胞瘤患者进行回顾性分析, 总体复发率为11.5%, 均发生在未行全面分期患者中, 复发患者经补救治疗均获得缓解, 认为初治未行全面分期患者可行再分期手术或观察, 复发患者经化疗可取得较好疗效。本组资料全面分期组与未全面分期组生存期及无进展生存期差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 认为全面分期手术不是影响预后的独立因素, 与国内研究结果相似。因此近几年手术治疗趋于保守, 部分外观 I a期患者未行全面分期手术。Mahdi等^[7]对1 083例MOGCT I 期患者回顾分析主动脉旁淋巴结清扫术的作用提出: 在控制了病理及分期等影响因素后, 主动脉旁淋巴结清扫术对生存率无

影响。而手术-病理分期在许多研究的多因素分析中被发现是影响MOGCT预后的独立因素^[1]。本组资料因仅有24例患者行全面分期手术, 大部分患者根据临床影像检查及术中探查所见分期, 存在分期不准确可能, 多因素分析显示临床分期对MOGCT预后无影响, 这一结果仍需大样本研究进一步检验。

卵巢恶性生殖细胞肿瘤是疗效最好的卵巢恶性肿瘤, 虽然手术加辅助化疗是标准的治疗方案, 但随着诊断技术、手术技术的提高, 新化疗药物的逐步使用, 未来的治疗将会更倾向于提高生存率的同时, 有效减少患者损伤及化疗不良反应, 提高患者生活质量。

综上所述, MOGCT做到早期诊断、早期手术治疗以及术后给予正规、足量、及时的有效化疗是提高生存率和生存质量的首要方法。保留生育术后生育能力未受明显影响, 且5年生存率较高, 因此认为MOGCT患者如对侧卵巢正常, 子宫未受侵犯, 无论期别早晚, 无论何种病理类型均可考虑行保留生育手术治疗, 提高患者生活质量。

参考文献:

- [1] Hao LH, Wang Y. Multivariate analysis on independent factors affecting the prognosis of malignant ovarian germ cell tumor[J]. Weifang Yi Xue Yuan Xue Bao, 2010, 32(3): 176-8, cover 3. [郝良华, 王艳. 影响卵巢恶性生殖细胞肿瘤预后的多因素分析[J]. 潍坊医学院学报, 2010, 32(3): 176-8, 封3.]
- [2] Deng XL, Hu WZ, Hu HB. Clinical analysis of the prognosis and influencing factors of malignant ovarian germ cell tumor[J]. Zhongguo Yi Xue Chuang Xin, 2010, 7(2): 52-4. [邓雪莲, 胡卫忠, 胡红波. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤的预后及影响因素分析[J]. 中国医学创新, 2010, 7(2): 52-4.]
- [3] Kumar S, Shah JP, Bryant CS, *et al.* The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110 (2): 125-32.
- [4] Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors[J]. Cancer, 1993, 71(4 Suppl): 1581-90.
- [5] Weinberg LE, Lurain JR, Singh DK, *et al.* Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors[J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(2): 285-9.
- [6] Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, *et al.* Is surgical restaging indicated in apparent stage IA pure ovarian dysgerminoma? The MITO group retrospective experience[J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(2): 280-4.
- [7] Mahdi H, Kumar S, Munkarah AR, *et al.* Prognostic impact of marital status on survival of women with epithelial ovarian cancer [J]. Psychooncology, 2013, 22(1): 83-8.

[编辑: 黄园玲; 校对: 刘红武]