

卵巢上皮性癌 FIGO 2013 年分期和 1988 年分期比较研究

张同庆,孔为民,宋丹,陈娇,焦思萌,商若天

(首都医科大学附属北京妇产医院,北京 100006)

摘要:[目的]探讨卵巢上皮性癌 FIGO 2013 年分期变化的合理性。[方法]选取 536 例卵巢上皮性癌患者初治病例,整理和分析其临床病理和随访资料,按照 FIGO 2013 年分期标准进行重新分期,通过比较各期 5 年生存率以评价 2013 年分期的合理性。[结果](1)2013 年分期中,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期各期总体数量未发生变化,总体比较Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期生存率有统计学差异。(2)1988 年分期中,5 年生存率分别为ⅠA 期 91.4%、ⅠB 期 84.2%、ⅠC 期 77.9% ($P<0.05$),Ⅰ期各亚期 5 年生存率差异有统计学意义;ⅡC 期 66.4% (ⅡA 期仅 4 例、ⅡB 期仅 6 例);ⅢA 期 48.6%、ⅢB 期 43.2%、ⅢC 期 37.9%;Ⅳ期 7.4%。(3)2013 年分期中,5 年生存率分别为ⅠA 期 91.4%、ⅠB 期 84.2%、ⅠC1 期 80.7%、ⅠC2 期 78.3%、ⅠC3 期 75.4% ($P<0.05$);ⅠC1、ⅠC2、ⅠC3 期之间 5 年生存率差异无统计学意义;ⅡA 期 74.4%、ⅡB 期 61.3% ($P<0.05$);ⅢA1 期 53.6%、ⅢA2 期 43.6%、ⅢB 期 38.2%、ⅢC 期 23.4%,ⅢA1、ⅢA2 期 5 年生存率之间差异有统计学意义;ⅢA1、ⅢA2、ⅢB、ⅢC 期之间 5 年生存率差异有统计学意义;ⅣA 期 15.6%、ⅣB 期 11.4% ($P>0.05$)。[结论]1988 年分期和 2013 年分期各期 5 年生存率从总体上比较有统计学差异,能够比较有效地区分各期预后的差别。2013 年分期中的ⅠC 期分为ⅠC1、ⅠC2、ⅠC3 亚期并不能更好地评估预后。研究结果支持 2013 年分期中将ⅢA 期分为ⅢA1、ⅢA2 亚期。2013 年分期将Ⅳ期分为ⅣA、ⅣB 期似乎并不合理。

关键词:卵巢上皮性癌;国际妇产科联盟;分期;生存率

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)07-0597-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B002

Comparison Between FIGO 2013 and 1988 Staging System for Epithelial Ovarian Cancer

ZHANG Tong-qing, KONG Wei-min, SONG Dan, CHEN Jiao, JIAO Si-meng, SHANG Ruo-tian
(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the rationality of the reassignment of FIGO 2013 staging system for epithelial ovarian cancer. [Methods] The clinical data in 536 patients with epithelial ovarian cancer were collected and sorted. Patients were categorized again according to FIGO 2013 staging system. The rationality of FIGO 2013 staging system was assessed through the 5-year survival rate of the sub-stages. [Results] The overall number of the stage I, II, III, IV was not changed in the FIGO 2013 staging system. The overall survival rate was significant difference. In the FIGO 1988 staging system; the 5-year survival rate was 91.4% in stage I A, 84.2% in stage I B, 77.9% in stage I C ($P<0.05$), the 5-year survival rate of stage II C was 66.4% (there were only 4 cases of stage II A and 6 cases of stage II B), the 5-year survival of stage III was 48.6% in stage III A, 43.2% in stage III B, 37.9% in stage III C, the 5-year survival rate of stage IV was 7.4%. In the FIGO 2013 staging system; the 5-year survival was 91.4% in stage I A, 84.2% in stage I B, 80.7% in stage I C1, 78.3% in stage I C2, 75.4% stage I C3 ($P<0.05$). The curves representing the stage I C1, I C2, IC3 showed no significant difference between each other ($P>0.05$), the 5-year survival of was 74.4% in stage II A, 61.3% in stage II B ($P<0.05$), the 5-year survival was 53.6% in stage III A1, 43.6% in stage III A2, 38.2% in stage III B, 23.4% in stage III C, there was significant differences between stage III A1 and stage III A2 ($P<0.05$). The curves representing the stage III A1, stage III A2, stage III B, stage III C showed significant difference between each other ($P<0.05$), The 5-year survival was 15.6% in stage IV A, 11.4% in stage IV B ($P>0.05$). [Conclusions] The 5-year survival rates of 1988 and 2013 staging can effectively differ the prognosis of all stages. But stage I C1, stage I C2, stage I C3 in the FIGO 2013 staging system can not effectively differ the prognosis. This study supports that it seems unreasonable that the stage III A is categorized into stage III A1, stage III A2 in FIGO 1988 staging and the stage IV is categorized into stage IV A, stage IV B in the FIGO 2013 staging system.

Subject words: epithelial ovarian cancer; FIGO; staging system; survival rate

通信作者:孔为民,主任医师,教授,博士;首都医科大学附属北京妇产医院妇瘤科,北京市东城区骑河楼大街 17 号 (100006); E-mail: kwm1967@163.com

收稿日期:2018-10-25; **修回日期:**2018-12-22

卵巢癌早期诊断和治疗一直是妇科肿瘤研究人员必须面对的挑战和难题^[1-2]。在卵巢癌的诊治过程中,准确客观的分期标准是必不可少的,其直接关系到临床决策的制定、手术方式的选择和患者预后的判断^[3]。一个理想的分期应该具备三个基本特征:有效性、可靠性和可操作性^[4]。目前临床上仍然沿用1988年分期系统,FIGO于2013年对卵巢癌的手术-病理分期系统进行了重新修订。既往国内崔恒教授对新分期变化进行了解读,但并未对新分期变化的合理性进行进一步研究^[5]。因此,本研究拟观察我院536例卵巢上皮性癌患者病例,整理和分析其术后病理和随访资料,观察FIGO 2013年分期和1988年分期标准下各期分布情况,并计算各期的5年生存率,以期观察2013年分期变化的合理性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析1995年1月至2010年12月在北京妇产医院初治的卵巢上皮性癌患者的临床病理资料,整理各期别患者的年龄、组织学分级、病理类型、原发部位及手术情况,共536例符合条件入选。患者年龄16~85岁,平均年龄50.02岁,中位年龄50岁。临床病理资料如Table1所述。所有病例首次治疗均行全面分期手术或卵巢肿瘤细胞减灭术,部分I期患者行保留生育功能的手术。术后参照国内外相应诊治常规、指南和我院诊疗常规,给予辅助化疗和/或定期随访。一线化疗都是铂类化疗,I A或I B期高分化患者未加用辅助化疗,余各期别患者均加以辅助化疗。

1.2 随访内容

治疗结束后前2年每3个月复查1次,然后6个月1次至5年,之后每年1次。随访内容包括:①临床症状、体征、全身及盆腔检查,强调每次随诊盆腔检查的重要性,要注意肝脾及腹部触诊、全身浅表

淋巴结的检查(应特别注意锁骨上淋巴结及腹股沟淋巴结);②肿瘤标志物:CA125、CEA、CA199;③影像学检查:定期胸部X线射片、盆腹腔B超或CT检查,必要时可行MRI和PET-CT检查。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据统计学处理,通过Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验分别比较新旧分期中各期5年生存率差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新旧分期标准下的病例分布

按新旧分期标准分期结果见Table 2,从中可以看出各个亚期所占比例及变化。

2.2 新旧分期标准下各期别生存情况

2013年分期中,I、II、III、IV期各期总体数量未发生变化,因此本研究只对1988年分期各期别的生存曲线进行总体比较(Figure 1)。

2.2.1 I期

1988年分期I A、I B、I C期患者5年生存率分别为91.4%、84.2%和77.9%,生存曲线见Figure 2 A, $P = 0.032$ 。

2013年分期I A、I B期患者5年生存率分别为91.4%、84.2%;I C1、I C2、I C3期5年生存率分别为80.7%、78.3%、75.4%。生存曲线见Figure 2B,采用Log-rank检验:I A、I B、I C1、I C2、I C3期之间生存曲线差异有统计学意义($P = 0.042$);I C1、I C2、I C3期之间生存曲线差异无统计学意义($P = 0.504$)。

2.2.2 II期

1988年分期II C期患者5年生存率为66.4%,生存曲线见Figure 3A。因II A期仅4例、II B期仅6例,在此研究未做统计。

2013年分期II A、II B期患者5年生存率分别

Table 1 Clinicopathological data of the study patients(n=536)

	Histological grade				Pathological type						Primary site			Cytoreductive surgery		
	G1	G2	G3	GX	S	M	E	C	T	O	OV	FT	PE	NGR	R<1	R≥1
N	61	126	294	55	343	48	70	43	16	16	503	26	7	201	242	93
P(%)	11.3	23.5	54.8	10.2	64.0	9.0	13.0	8.0	3.0	3.0	93.8	4.9	1.3	37.5	45.1	17.4

C:Clear;E:Endometrioid;FT:Fallopian tube;GX:Unknow;M:Mucinous;N:Number;NGR:No gross residual;O:Others;OV:Ovary;P:Percentage;PE:Peritoneum;R<1:Residual<1cm;R≥1:Residual ≥1cm. S:Serous;T:Transitional.

Table 2 The distribution of the study patients(n=536)

Stage	1988 staging system			2013 staging system		
	Substage	N	Percentage	Substage	N	Percentage
I (n=142, 26.4%)	I A	55	10.2	I A	55	10.2
	I B	12	2.2	I B	12	2.2
	I C	75	14.0	I C1	12	2.2
				I C2	35	6.5
				I C3	28	5.2
II (n=43, 8.0%)	II A	4	0.7	II A	17	3.2
	II B	6	1.1	II B	26	4.8
	II C	33	6.2			
III (n=294, 54.8%)	III A	9	1.6	III A1(i)	11	2.1
	III B	16	3.0	III A1(ii)	9	1.9
	III C	269	50.2	III A2	13	2.4
				III B	39	7.2
				III C	222	41.4
IV (n=57, 10.6%)	IV	57	10.6	IV A	21	3.9
				IV B	36	6.7

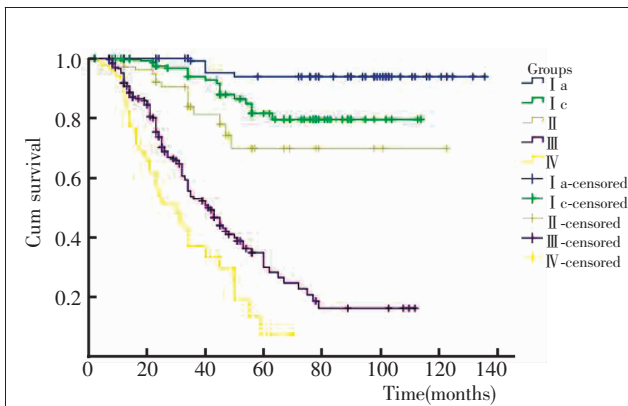
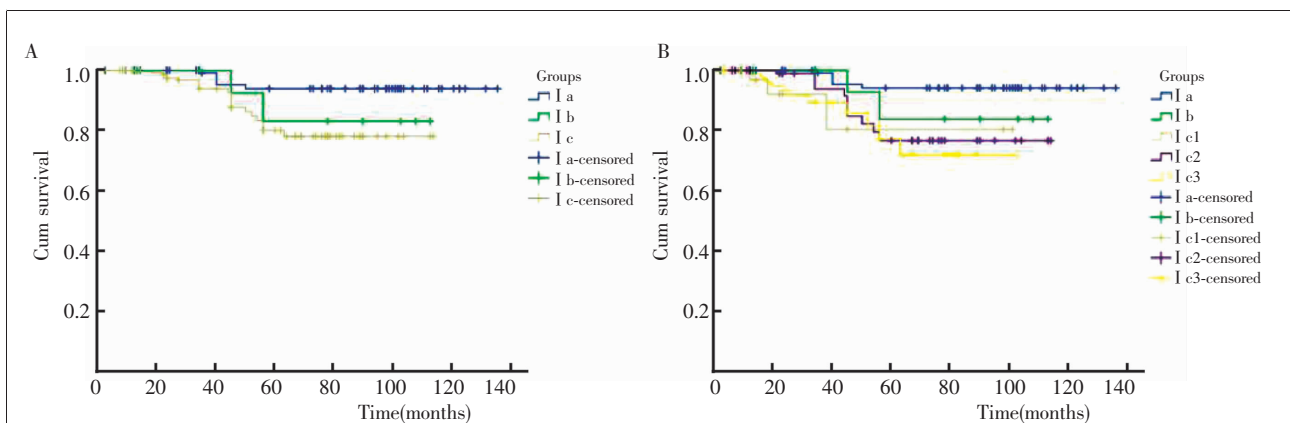


Figure 1 Survival curves by substage in the 1988 staging system, and the survival rates of ovarian cancer in each staging were statistically different



A: Five-year survival curves for patients with stage I OC in the FIGO 1988 staging system
B: Five-year survival curves for patients with stage I OC in the FIGO 2013 staging system

Figure 2 Five-year survival curves for OC stage I

为 74.4%、61.3%，生存曲线见 Figure 3B ($P=0.029$)。

2.2.3 III 期

1988 年分期 III A、III B、III C 期患者 5 年生存率分别为 48.6%、43.2%、37.9%，生存曲线见 Figure 4A。因 III A、III B 期例数都较少，故此处仅以生存曲线说明这种趋势。

2013 年分期 III A1、III A2、III B、III C 期患者 5 年生存率分别为 53.6%、43.6%、38.2%、23.4%。生存曲线见 Figure 4B。采用 Log-rank 检验：III A1、III A2 期之间生存曲线差异有统计学意义 ($P=0.034$)；III A1、III A2、III B、III C 期之间生存曲线差异有统计学意义

($P=0.023$)。III A1(i)、III A1(ii) 期病例较少，在此研究未做统计。

2.4 IV 期

1988 年分期 IV 期患者 5 年生存率为 7.4%，生存曲线见 Figure 5A。2013 年分期 IV A、IV B 期患者 5 年生存率分别为 15.6%、11.4%，生存曲线见 Figure 5B，采用 Log-rank 检验：生存曲线差异无统计学意义 ($P=0.259$)。

3 讨论

卵巢癌是严重威胁妇女生命和健康的主要肿瘤，对其早期诊断及治疗也存在颇多的问题和争论^[6]。卵

巢癌分期对评估病情、选择治疗方案和判断预后非常重要。新分期标准的修订,其主要依据来自于不同形式的临床研究,但是由于世界各地的病例特点不同以及循证医学证据的等级各有不同,所以修订

后的卵巢癌分期标准是否能够更合理地评估卵巢癌的预后,仍然需要在临床实践中不断地验证与更新。本研究主要探讨卵巢癌 2013 年分期变化的合理性。我院多年来收治的卵巢癌患者较多,随访资料比较

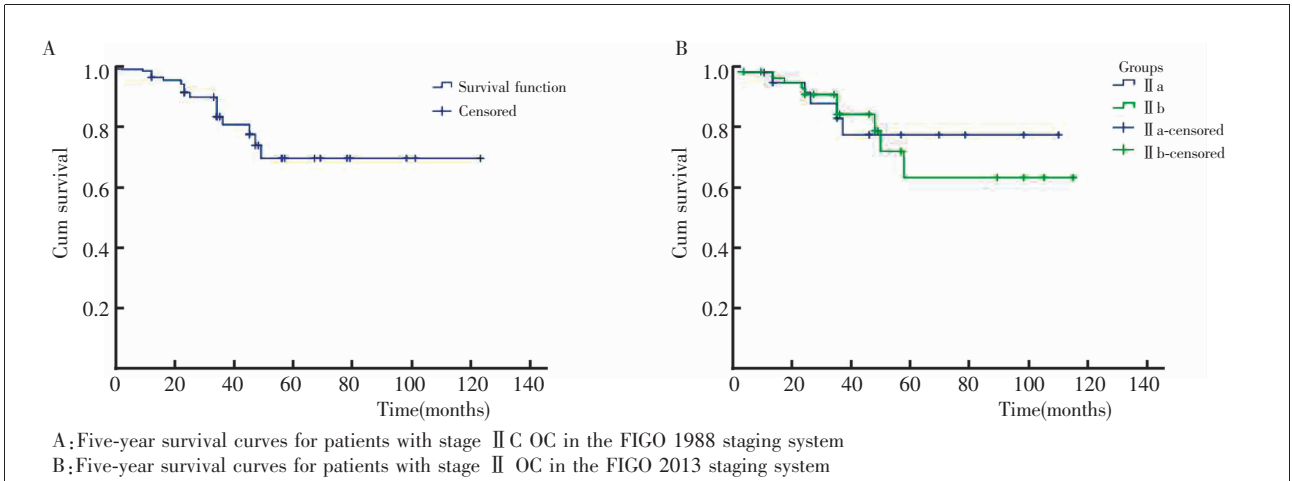


Figure 3 Five-year survival curves for patients with stage II OC

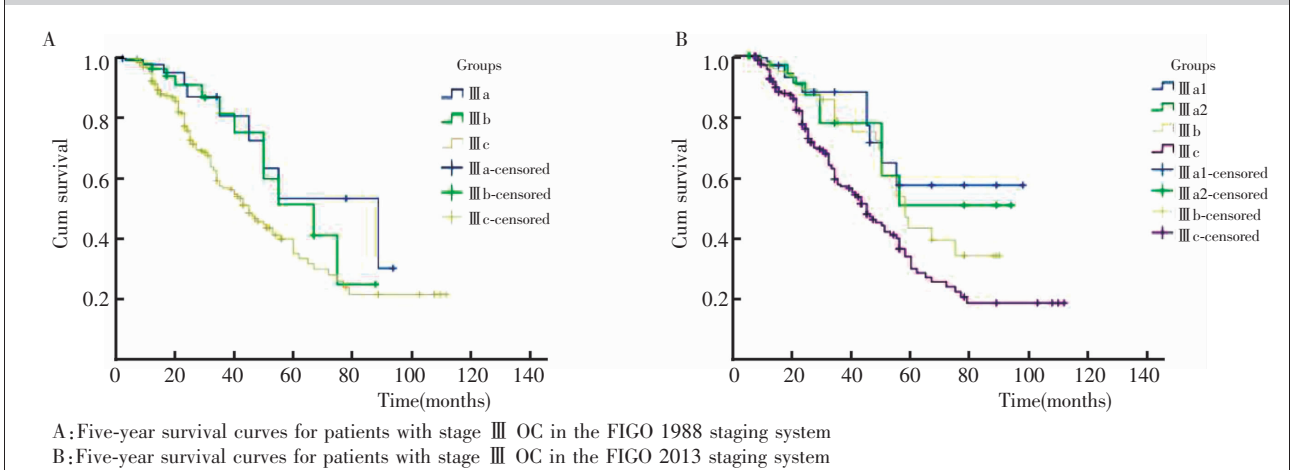


Figure 4 Five-year survival curves for OC patients stage III

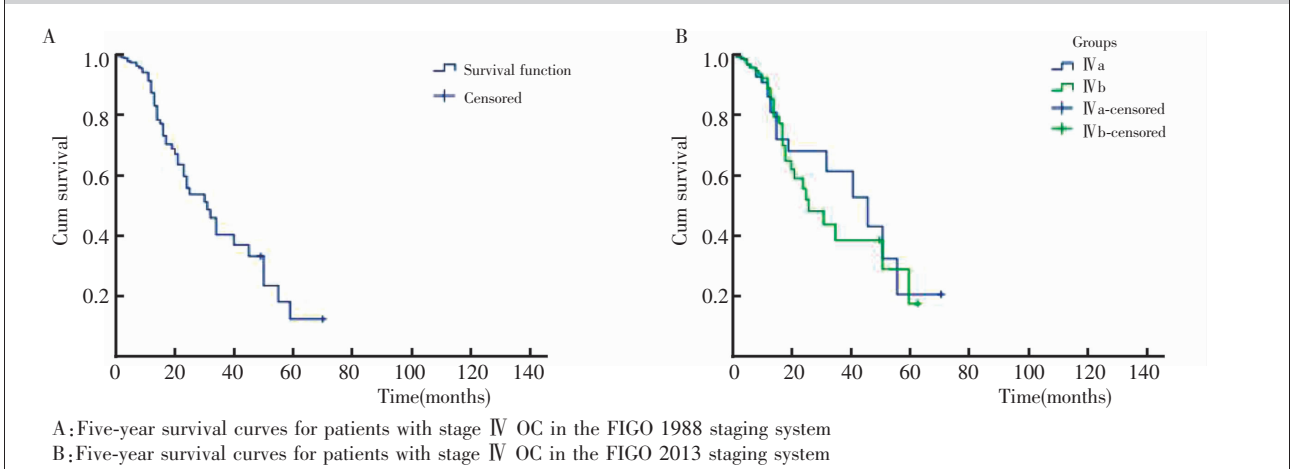


Figure 5 Five-year survival curves for OC patients stage IV

完善,为观察卵巢癌新分期的应用情况、分析新分期的合理性提供了临床资料参考。

3.1 2013年分期的合理性

因2013年分期系统只是在原有分期系统的基础上对各分期进行细化或者精简,而未涉及期别间的变化,因此2013年分期系统各期别间的生存情况与1988年分期系统各期别间的生存情况相似。从本研究结果中可以看出,1988年分期系统中各期的5年生存率呈下降趋势:ⅠA期为91.4%、ⅠC期为77.9%、Ⅱ期为67.5%、Ⅲ期为38.6%、Ⅳ期为7.4%($P<0.05$),各期别间的生存率有明显差异,与文献报道相符^[7]。说明从总体上看,2013年分期系统是一个有效的分期系统,能够有效地区分各期预后的差别。

2013年分期中指明了腹膜后淋巴结转移在分期中的重要性,细分ⅢA期为ⅢA1期和ⅢA2期。卵巢癌可通过腹膜后淋巴结播散,盆腔和腹主动脉旁淋巴结经常受累。接受淋巴结取样或切除的患者中,78%晚期患者可出现淋巴结转移^[8]。基于这一点,1988年分期要求即使肿瘤局限于卵巢或盆腔,只要有局部淋巴结(如腹膜后淋巴结)转移,将从Ⅰ~ⅢB期升级为ⅢC期。近年来一些学者专注于这个亚群的研究。

Sahin等^[9]研究发现仅有腹膜后淋巴结转移的患者5年生存率为66.4%,腹膜后淋巴结转移同时伴有盆腔外腹膜受累的患者5年生存率为25.5%,两者比较差异有统计学意义($P=0.002$),表明单纯淋巴结受累的患者比转移至腹腔腹膜的患者预后要好。Gasimli等^[10]统计218例ⅢC期卵巢癌,仅有腹膜转移为A组,腹膜及淋巴结均受累为B组,仅有淋巴结受累为C组,5年生存率A组为47.4%,B组为45.1%,C组为91.7%($P<0.01$),表明仅淋巴结受累的患者与同期伴有腹膜受累的患者相比预后更好。Berek^[11]指出仅有腹膜后淋巴结、无腹膜转移的ⅢC期卵巢癌总体生存率约58%~84%,而肉眼存在腹膜转移者约18%~36%。

基于上述学者的研究,2013年分期对Ⅲ期进行了修改,如果肿瘤扩散至腹膜后淋巴结但无腹腔内播散,定义为ⅢA1期。ⅢA1期又分为ⅢA1(i)期和ⅢA1(ii)期。通过本研究发现,患者按2013年分期标准重新分期后,Ⅲ期各亚期的5年生存率分别为

ⅢA1期53.6%、ⅢA2期43.6%、ⅢB期38.2%、ⅢC期23.4%。ⅢA1、ⅢA2期之间5年生存率差异有统计学意义;ⅢA1、ⅢA2、ⅢB、ⅢC期之间5年生存率差异有统计学意义,与目前大多数研究结果一致,说明仅有腹膜后淋巴结转移患者预后比有腹腔腹膜受累患者要好。可见,以腹膜后淋巴结转移为依据来划分不同亚期是具有合理性的,能够更好评估预后。但遗憾的是,因ⅢA1期病例数量较少,并未能证实ⅢA1期分为ⅢA1(i)、ⅢA1(ii)亚期的合理性,后续还需大样本的回顾性研究进行加以验证。

3.2 2013年分期值得商榷之处

ⅠC期修订:ⅠC期细分为ⅠC1期(手术导致肿瘤破裂)、ⅠC2期(手术前肿瘤包膜已破裂或卵巢、输卵管表面有肿瘤)和ⅠC3期(腹水或腹腔冲洗液发现癌细胞),提示腹水或腹腔冲洗液阳性和包膜破裂影响预后。但是目前关于术中肿瘤破裂、腹水或腹腔冲洗液中细胞学阳性是否增加肿瘤复发的风险尚存在众多争议^[12]。

Bakkum-Gamez^[13]回顾性分析了161例ⅠC期卵巢癌病例。在单因素分析中,术中包膜破裂及腹水或腹腔冲洗液中找到阳性细胞有着较差的无病生存率及疾病特异性生存率;多因素分析显示术中包膜破裂及腹水或腹腔冲洗液中找到阳性细胞仍然是较差的无病生存率的独立预测因子,因而认为术中包膜破裂及腹水或腹腔冲洗液中找到阳性细胞有更高的疾病复发风险。但是Céline等^[14]通过对128例FIGOⅠ期卵巢癌患者分析发现,ⅠC期分为ⅠC1、ⅠC2、ⅠC3亚期后,ⅠC1、ⅠC2、ⅠC3期复发时间无统计学差异($P=0.59$),生存率也无统计学差异($P=0.56$)。

关于术中肿瘤破裂、腹水或腹腔冲洗液中恶性细胞阳性是否增加肿瘤复发的风险尚不明确。通过本研究发现,患者按2013年分期标准重新分期后,ⅠC期各亚期的5年生存率分别为ⅠC1期80.7%、ⅠC2期78.3%、ⅠC3期75.4%($P>0.05$)。由此可见,2013年分期中的ⅠC期细分为ⅠC1、ⅠC2、ⅠC3期,并不能更好地评估预后。故ⅠC期卵巢癌分为三个亚期似乎是不必要的。

Ⅳ期修订:2013年分期中将Ⅳ期根据胸水细胞学阳性和远处内脏实质转移分为ⅣA期、ⅣB期。但目前对仅有胸水细胞学阳性的患者预后是否优于其他Ⅳ期患者尚存在众多争议^[15]。Ataseven等^[16]将

240例Ⅳ期患者按照FIGO 2013年分期系统进行分期,ⅣA期102例,ⅣB期138例,结果中位生存时间ⅣA期为25个月,ⅣB期为28个月($P=0.299$)。Tajik等^[17]研究发现,在2013年分期标准下,ⅣA期患者的中位生存时间为24个月,ⅣB期患者的中位生存时间为31个月($P=0.044$),而且接受新辅助化疗的ⅣB期患者与直接接受手术患者相比,中位生存时间延长9个月($P=0.025$),而在ⅣA期患者中无统计学差异($P=0.48$)。认为Ⅳ期分为ⅣA期和ⅣB期与预后不符,与ⅣA期相比,ⅣB期患者具有更好的总体生存率,并可能从新辅助化疗中获益更多。

通过本研究发现,2013年分期下Ⅳ期的各亚期5年生存率分别为ⅣA期15.6%、ⅣB期11.4%($P>0.05$),说明Ⅳ期分成两个亚期的5年生存率之间差异无统计学意义,并不能更好地评估预后。故Ⅳ期卵巢癌分为2个亚期似乎是不必要的。但是由于本研究样本量有限,未来仍需要更多临床观察和研究才能得到更为准确客观的结论。

总之,通过本研究发现,新分期标准下的Ⅱ期和Ⅲ期似乎能更好地评估预后,但对于Ⅰ期、Ⅳ期新分期的合理性仍需临床实践中不断验证和更新。本研究属于回顾性研究,并且样本有限,以至于有些期别无法做统计学比较,还需要扩大样本量、更细致地分层研究,或进行多中心的大规模的前瞻性研究。

参考文献:

- [1] Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, et al. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer: the charite experience[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(8): 1491-1497.
- [2] Jiang Y, He W, Yang H, et al. Analysis of clinical effects of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J BUON*, 2018, 23(3): 758-762.
- [3] Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: rationale and explanation of new FIGO staging 2013[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(6): 858-869.
- [4] Kandukuri SR, Rao J. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system?[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(1): 48-52.
- [5] Zhang C, Li Y, Cui H. Analysis of the changes of FIGO new stage in ovarian epithelial cancer in 2013 [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2015, 50(12): 957-960. [张琛, 李艺, 崔恒. 卵巢上皮性癌 2013 年 FIGO 新分期变化的分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 957-960.]
- [6] Yoshikawa K, Fukuda T, Uemura R, et al. Age-related differences in prognosis and prognostic factors among patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(3): 329-334.
- [7] Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition identified by the nutritional risk index and poor prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(5): 772-779.
- [8] Wang J, Li J, Chen R, et al. Survival effect of different lymph node staging methods on ovarian cancer: an analysis of 10 878 patients[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4315-4329.
- [9] Sahin H, Meydanli MM, Sari ME, et al. Does the primary route of spread have a prognostic significance in stage III non-serous epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 21.
- [10] Gasimli K, Braicu EI, Nassir M, et al. Lymph node involvement pattern and survival differences of FIGO III C and FIGO III A1 ovarian cancer patients after primary complete tumor debulking surgery: a 10-year retrospective analysis of the tumor bank ovarian cancer network[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1279-1286.
- [11] Berek JS. Lymph-node positive stage III C ovarian cancer: a separate entity?[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(Suppl 2): S18-S20.
- [12] Paik ES, Lee YY, Lee EJ, et al. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2015, 58(2): 124-134.
- [13] Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(1): 11-17.
- [14] Céline MS, Uzma M, Andreas S, et al. Impact of the new FIGO 2013 classification on prognosis of stage I epithelial ovarian cancers[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4709-4718.
- [15] Šišovská I, Minář L, Felsinger M, et al. Current FIGO staging classification for cancer of ovary, fallopian tube and peritoneum[J]. *Ceska Gynecol*, 2017, 82(3): 230-236.
- [16] Ataseven B, Harter P, Grimm C, et al. The revised 2014 FIGO staging system for epithelial ovarian cancer: is a subclassification into FIGO stage IV A and IV B justified? [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(2): 243-247.
- [17] Tajik P, vande VR, Zafarmand MH, et al. The FIGO Stage IV A versus IV B of ovarian cancer: prognostic value and predictive value for neoadjuvant chemotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(3): 453-458.