

根据患者的症状和病情,予以恰当的药物治疗和非药物治疗,从而减少心衰患者房颤发病率,降低患者死亡率,提升患者生活质量。

参考文献

- [1] 杨杰,单兆亮,王玉堂,等.慢性心力衰竭合并心房颤动发病的相关机制研究[J].现代生物医学进展,2014,14(4):628-684.
- [2] 黄惠娟,何燕.高同型半胱氨酸与高血压和心房颤动关系的研究进展[J].山东医药,2018,58(33):88-90.
- [3] 杨小辉,郭琳娟,洪葵.高血压合并心房颤动的机制及危险因素[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(3):219-222.
- [4] 黄永麟,郭帅,黄达阳.舒张性心力衰竭与心房颤动研究进展[J].中华心脏与心律电子杂志,2014(4):297-299. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2014.4.021.

- [5] 张敬云,杨俊华,王丽,等.老年射血分数保留的心力衰竭患者超声心动图特征分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(7):704-706.
- [6] SMITH J G, NEWTON-CHEH C, ALMGREN P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factor heart failure and atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56:1712-1719.
- [7] 黄学斌,任晓鹏,李青,等.慢性心力衰竭患者合并心房颤动的危险因素分析[J].中国循环杂志,2015,30(9):863-866.
- [8] KANNEL W B, WOLF P A, BENJAMIN E J, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates[J]. Am J Cardiol, 1998, 82(7):2-9.

(收稿日期:2018-10-09)

· 临床研究 ·

新辅助化疗对晚期卵巢癌患者疗效及预后分析

吴昊,石杨杨,梅雅婷,周颖,申震,吴大保

(安徽医科大学附属医院、安徽省立医院妇产科,合肥 230001)

[摘要] **目的** 观察晚期卵巢癌患者接受新辅助化疗后的效果,探讨影响晚期卵巢癌患者预后的相关因素。**方法** 回顾性分析接受新辅助化疗的30例晚期卵巢癌患者,比较患者接受新辅助化疗前后,行中间型减瘤手术前各项检查指标有无改善,减瘤手术情况,随访患者无进展生存期及总生存期,结合各项指标研究影响患者预后的相关因素。**结果** 纳入患者接受3个标准疗程的新辅助化疗后,患者的卡氏(KPS)评分、血红蛋白量、血清白蛋白量、腹腔镜评分较化疗前有显著改善,腹水大量减少,胸水基本消失,原发肿瘤体积明显缩小;在影响患者预后的单因素分析中,完成新辅助化疗后血清CA125 < 35 IU/L及减瘤满意是无进展生存期的有利因素,年龄≤60岁、国际妇产科协会(FIGO)分期:IIIC期、较低水平的血清CA125及减瘤满意有助于改善患者总生存期。**结论** 新辅助化疗有助于改善患者术前状态,减小肿瘤负荷,缩小手术范围,提高满意减瘤水平,保有患者较好的术后生活质量。

[关键词] 卵巢肿瘤;放化疗;辅助;生活质量;病人满意度

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.027

Efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer Wu Hao, Shi Yangyang, Mei Yating, Zhou Ying, Shen Zhen, Wu Dabao (Department of Obstetrics and Gynecology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Wu Dabao, Email: wudabao5907@126.com

[Abstract] **Objective** To observe the effect of neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced ovarian cancer, collect various clinical indicators during treatment, and explore the factors influencing the patients' prognosis with advanced ovarian cancer. **Methods** Retrospective analysis was performed in 30 patients with advanced ovarian cancer who received neoadjuvant chemotherapy, and clinical indicators were compared before and after NACT to see whether all the examination indicators had been improved or not before the cytoreductive surgery. Intraoperative situation had been

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81272881);安徽省科技攻关项目(1501041141);吴阶平基金(320.6750,15123)

作者简介:吴昊,硕士研究生, Email: yanyi302@live.com

通信作者:吴大保,主任医师, Email: wudabao5907@126.com

collected. Patients' progression free survival and Overall survival were followed up. Related factors influencing the prognosis of patients were gathered in combination with various indicators. **Results** After three standard courses of neoadjuvant chemotherapy, the patients' KPS score, hemoglobin volume, serum albumin volume and laparoscope score were significantly improved compared with those before treatment. Ascites greatly decreased, Hydrothorax basically disappeared, and primary tumor volume significantly decreased. In the univariate analysis affecting the prognosis of patients, serum CA125 level <35 IU/L after neoadjuvant chemotherapy and satisfaction with tumor reduction were favorable factors for the progression free survival. Age not more than 60 years old, FIGO stage; IIIC stage, low serum CA125 and satisfaction with tumor reduction could help improve the overall survival. **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy can improve pre-operative status of patients, reduce tumor load, narrow surgical range, improve the level of satisfactory of tumor reduction, and maintain good postoperative quality of life.

[Keywords] Ovarian neoplasms; Chemoradiotherapy, adjuvant; Quality of life; Patient satisfaction

作为常见的女性生殖系统恶性肿瘤,卵巢癌国内外发病数位居女性生殖系统恶性肿瘤第三位,死亡率居高居首位^[1]。由于早期无特异性临床体征以及有效的筛查方法,故半数以上患者确诊时已处于疾病晚期(Ⅲ期/Ⅳ期)。同时卵巢癌以腹腔内播散转移为主,晚期患者病灶侵袭范围较大,单纯手术疗效在多数情况下不满意,即使后续联合化疗往往效果不佳。新辅助化疗(NACT)^[2]通过在减瘤术前采用有效、有限的化疗方案减小患者肿瘤负荷,同时一定程度上减少肿瘤侵犯范围,提高后续减瘤手术的满意率,是近些年来晚期卵巢癌新的探索方向。本研究回顾性分析30例采用新辅助化疗的晚期卵巢癌患者,通过收集患者各项临床指标来判断新辅助化疗的效果,同时辅以术后随访患者无进展生存期及总生存期,探究影响患者预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集安徽省立医院2010年1月至2016年12月收治的晚期卵巢癌患者共计237例,其中30例被纳入本研究,并引入腹腔镜评分^[3]描述卵巢恶性肿瘤盆腹腔内侵犯范围。患者各项临床指标及手术病理结果均从患者住院资料中获取,包括年龄,国际妇产科协会(FIGO)分期,病理类型,组织学分级,治疗前及新辅助化疗后血红蛋白含量、血清CA125、白蛋白含量、体力状态、治疗前肿瘤侵犯范围通过体格检查、影像学检查和腹腔镜探查确定,新辅助化疗后肿瘤侵犯范围通过减瘤手术记录获取。术后并发症包括术后住院恢复期间及随访满4周内出现的其他系统异常,通过电话或门诊随访患者复发及预后情况。

1.2 评分内容 包括7项:术中探查发现是否有大网膜挛缩、腹膜肿瘤、膈面肿瘤、肠系膜挛缩、肠道转移。腹腔镜评分:本研究引入腹腔镜评分^[3]描述卵

巢恶性肿瘤盆腹腔内侵犯范围。评分内容包括7项:术中探查发现是否有大网膜挛缩、腹膜肿瘤、膈面肿瘤、肠系膜挛缩、肠道转移、胃转移、肝转移等情况,每项2分,总分 ≥ 8 分视为初次减瘤不满意。纳入病例均行腹腔镜探查术明确肿瘤侵犯范围,其中20例系经腹腔镜评分后不能满意减瘤者,10例不能耐受减瘤手术,按期完成新辅助化疗。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:①病理学证实为原发性卵巢癌;②影像学或腹腔镜探查FIGO分期为IIIC期或IV期;③治疗方式为新辅助化疗+中间型肿瘤细胞减灭术+术后辅助化疗。排除标准:①既往有恶性肿瘤病史或非原发性卵巢恶性肿瘤;②临床资料不完整;③新辅助化疗周期 >4 次或 <2 次;④死亡原因非卵巢癌。

1.4 方法 妇科肿瘤医师通过腹腔镜评分不能完成满意减瘤各种原因不能耐受手术,则予以患者3个疗程化疗,3周1疗程,紫杉醇(175 mg/m^2)或多西他赛(75 mg/m^2)联合顺铂(70 mg/m^2)或卡铂(设定曲线下面积:AUC为5),配伍依据个人体质差异决定;化疗前12h和6h分别予以地塞米松片75mg口服,化疗前60min予茶苯海明50mg口服;化疗期间行止吐护胃预防性处理。完成3个标准疗程新辅助化疗后行中间型卵巢恶性肿瘤细胞减灭术,影像学检查及术中探查相结合评估患者化疗前后肿瘤负荷情况。中间型肿瘤细胞减灭术满意减瘤标准为盆腹腔内无肉眼可见病灶(R0)及肉眼可见病灶 $\leq 1\text{ cm}$ (R1)。术后追加辅助化疗,共计完成6~8个疗程化疗。

患者总生存期自明确诊断至患者死亡或最后1次随访时间。无进展生存期自明确诊断至患者查体、门诊随访血清CA125及影像学检查相结合提示疾病无进展。无患者失访。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。以 Kaplan-Meier 生存模型,分析描述患者无进展生存期及总生存期,并采用 Log-rank 检验进行生存资料比较。采用配对样本的 *t* 检验对患者接受新辅助化疗前后临床特征的变化进行比较。采用独立样本的 *t* 检验行组间数据比较。采用卡方检验用于二分类变量分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况 本研究共纳入晚期卵巢癌患者(FIGO 分期:IIIC 期/IV 期)30 例,年龄范围 43 ~ 67 岁,年龄(56.7 ± 5.7)岁。见表 1,2。

2.2 新辅助化疗效果 患者在确诊卵巢癌后 1 周内开始行新辅助化疗,治疗期间患者未输注红细胞和白蛋白支持治疗。接受新辅助化疗期间的不良反应有:过敏(皮肤红疹 2 例),胃肠道高反应(恶心、呕吐、腹痛,9 例),骨髓抑制(III 度 4 例,IV 度 2 例),对症处理后均好转。评估患者接受新辅助化疗前后的 BMI 指数、KPS 评分、血红蛋白量、血清白蛋白量、腹腔镜评分、原发肿瘤最大直径变化、继发肿瘤最大直径变化,胸腹水变化等。见表 1。

表 1 30 例患者接受新辅助化疗前后指标对比($\bar{x} \pm s$)

项目	接受 NACT 前	接受 NACT 后	配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值
BMI(kg/m ²)	20.5 ± 2.2	20.6 ± 1.8	0.238,0.814
KPS 评分(分)	75.3 ± 9.0	87.6 ± 7.7	13.749, <0.001
血红蛋白量(g/L)	103.6 ± 14.7	108.9 ± 12.1	2.341,0.026
血清清蛋白量(g/L)	35.6 ± 6.6	41.7 ± 3.6	9.827, <0.001
腹腔镜评分(分)	10.5 ± 3.2	-5.3 ± 4.6	6.311, <0.001
原发肿瘤最大直径(cm)	8.2 ± 4.9	4.0 ± 2.7	2.500,0.018
继发肿瘤最大直径(cm)	3.1 ± 1.7	3.0 ± 2.0	0.161,0.873
腹水量(mL)	1920.0 ± 1275.3	166.7 ± 155.4	23.812, <0.001

注:BMI 为体质指数;KPS 评分为卡氏评分;NACT 为新辅助化疗;下表同

2.3 中间型肿瘤细胞减灭术及术后情况 新辅助完成 3 个疗程后 14 d 内由妇瘤专科医师行中间型卵巢恶性肿瘤减灭术,手术后共有 21 例(73.3%)完成满意减瘤,手术时间(177.2 ± 57.5)min(范围:96 ~ 276 min),共发生 2 例肠切除,1 例行脾脏切除,1 例行部分肝脏切除。中位出血量 600 mL(275 mL,1 200 mL),3 人进行输血治疗,术后住院时间(9.0 ± 2.4)d(范围:4 ~ 13 d),术后住院并发症共计 3 例,其中 2 例切口愈合不良予以二次缝合,1 例肠梗阻予以胃肠减压、补液支持治疗后好转。

2.4 诊疗情况 随访患者中共计 7 例因复发有意愿进行二次减瘤术,术中减瘤均满意,≥ 60 岁者 6 例,< 60 岁者 1 例,两组接受二次减瘤术占比差异有统计学意义(*P* = 0.025)。

2.5 患者生存结局分析 中位随访时间为 36 个月(16 个月,72 个月)。总生存期(OS):7 例术后总生存期(42.3 ± 13.6)个月(范围:33 ~ 72 个月),其余 21 例总生存期为(22.1 ± 5.3)个月,总生存期为 30.8 个月(95% *CI*:28.7 ~ 32.9);两组生存资料比较(Logrank 检验)差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

平均无进展生存期(PFS)为 14.9 个月(95% *CI*:13.7 ~ 17.1)。

2.6 影响预后因素分析 采用对数秩检验分析各影响因素水平间的差异。结果:(1)新辅助化疗后 CA125 水平及减瘤满意度影响患者无进展生存期;(2)年龄、FIGO 分期及减瘤满意度影响患者总生存期;在减瘤满意度中,R0、R1、R2 组组间差异分析有统计学意义。见表 2。

3 讨论

3.1 新辅助化疗的疗效 卵巢恶性肿瘤主要的转移方式是通过腹腔内播散性转移,这意味着完成满意减瘤术时需要切除相应部位的肿瘤侵犯的部分甚至全部器官,包括肠管、肝脏、脾脏、大网膜、部分膈肌等,手术范围广,创伤较大。本研究纳入的患者入院后完善体格检查、身体状态评分、实验室检查,通过完成三个标准疗程的新辅助化疗,可以观察到患者的 KPS 评分、血红蛋白含量、血清白蛋白含量等指标较之前有明显回升,这表明患者较前对较大范围的手术有更好的耐受力,同样在术后更快地恢复意味着能及时的接受序贯性的术后辅助治疗,规范治疗有助于延长患者生存期^[4]。同时,新辅助化疗能在一定程度上减小原发肿瘤直径,但是对于转移肿瘤直径的影响较小,这可能与原发肿瘤所在位置有相应的血管通路以便静脉化疗药物更好的到达病灶发挥作用,但继发病灶多为卵巢恶性肿瘤细胞播散转移所致,化疗药物经静脉能到达转移灶的剂量较小。相较于此,腹腔内热灌注化疗能够提高转移灶周围化疗药物的浓度和接触面积,效果优于静脉化疗^[5]。

3.2 新辅助化疗与减瘤 来自美国和欧洲的多中心联合研究表明^[6-7],晚期卵巢癌患者在接受新辅助化疗后能够缩减手术范围,减少肿瘤侵及的脏器数

表 2 30 例患者预后生存分析

影响因素	例数	无进展生存期	总生存期
		比较(P_1 值)	比较(P_2 值)
年龄		0.264	0.021
≥ 60	15		
< 60	15		
FIGO 分期		0.053	0.002
Ⅲ C	20		
Ⅳ	10		
组织学类型		0.233	0.352
浆液性	26		
黏液性	2		
子宫内膜样	1		
透明细胞型	1		
组织学分级		0.993	0.501
中分化	1		
低分化	29		
原发肿瘤最大长径		0.198	0.080
≥ 10 cm	8		
< 10 cm	22		
转移肿瘤最大长径		0.783	0.135
≥ 3 cm	18		
< 3 cm	12		
恶性胸水		0.205	0.401
有	4		
无	26		
化疗前腹水量		0.415	0.820
$\geq 1\ 000$ mL	26		
$< 1\ 000$ mL	4		
治疗前 CA125		0.596	0.557
$\geq 1\ 800$ IU/L	15		
$< 1\ 800$ IU/L	5		
NACT 后 CA125 水平		0.023	0.241
> 35 IU/L	18		
≤ 35 IU/L	12		
化疗方案		0.989	0.376
紫杉醇 + 顺铂	19		
紫杉醇 + 卡铂	7		
多西他赛 + 顺铂	4		
减瘤满意度		0.001	< 0.001
R0	10		
R1	13		
R2	7		

注:R0 为无肉眼残余病灶;R1 为单个肉眼残余病灶大于 ≤ 1 cm;R2 为单个肉眼残余病灶大于 1 cm; P_1 值为无进展生存期比较结果, P_2 值为总生存期比较

目,从而减小手术范围。本研究通过纳入腹腔镜评分评估患者术前术后肿瘤转移范围大小,其中可见在接受化疗后平均腹腔镜评分均较化疗前有所减低,代表着需要切除的受累器官明显减少,手术难度降低能够准许更多医疗机构让患者接受新辅助化疗来完成较晚期的卵巢癌肿瘤细胞减灭术;术前化疗能机化并松解病灶减小出血量,术中创伤小,术后恢复快,并发症少,保证患者一定程度的生活质量。Taskin^[8]的研究中新辅助化疗组满意减瘤率达 80.6%,高于初次肿瘤减灭术的 41.2%,本研究中患者满意减瘤率为 73.3%,结果相似,对比术中出血量、住院时间等均有所改善。关于评估晚期卵巢癌是否应采用新辅助化疗以达到满意减瘤目的的相关标准众说纷纭,而评估方法有血清 CA125 水平、影像学评估或者腹腔镜探查等^[9-10]。本研究采用 2006 年 Fagotti 提出的腹腔镜评分作为评判晚期卵巢癌能否初次满意减瘤的标准,纳入的 20 例患者中手术达成满意减瘤者共计 17 例,满意减瘤率为 85%,效果良好。

3.3 新辅助化疗与预后 恶性肿瘤治疗的最终目的是延长患者生存期,提高患者生存质量。本研究纳入 30 例晚期卵巢癌接受新辅助化疗 + 中间型减瘤术患者平均无进展生存期为 14.9 个月(95% CI: 13.7 ~ 17.1),平均总生存期为 30.8 个月(95% CI: 27.7 ~ 32.9),对比国外相关结果无明显差异^[11-12]。故在此认为新辅助化疗联合中间型肿瘤减灭术尚不能改善患者预后。单因素分析中,Ⅳ 期患者预后较差,远处转移病灶手术很难清除,术后复发所带来的并发症更容易导致患者死亡;减瘤满意程度也始终作为手术医生的终极目标,本研究中同时影响患者的无进展生存期及总生存期。在接受新辅助化疗后患者腹腔镜评分减低,减瘤满意程度有所升高,且根据不同的减瘤满意程度,R0 所取得的患者无进展生存期及总生存期明显高于 R1 组、R2 组,故在能力范围内无肉眼残余病灶应是手术最理想的状态;而腹腔内肿瘤残余易成为术后复发的起点^[13],预后不佳。年轻患者的身体素质能够耐受更多并发症,恢复更快,能够更好的规范化行术后辅助治疗,日后复发耐受再次手术可能性大^[14],从而延长患者生存期,本研究中同样证实。接受新辅助化疗后 CA125 水平和减瘤满意度是影响患者无进展生存期的因素,近年来关于 CA125 预测患者预后的相关研究逐渐增多,而新辅助化疗后 CA125 高往往提示患者化

疗不敏感,预后不佳,主要机制在于新辅助化疗应用于肿瘤负荷较重的患者时,肿瘤体积大,在化疗药物的环境下突变生成耐药细胞的可能性大^[15],筛选出耐药细胞容易在短时间内复发。

本研究通过纳入 30 名标准完成新辅助化疗 + 中间型肿瘤细胞减灭术的病例行回顾性研究,结果表明新辅助化疗可以显著改善患者行为能力、营养情况,显著减少腹水量、胸水情况,缩小肿瘤侵犯范围,减少手术创伤,术后并发症少,有助于提高患者术后生活质量。但新辅助化疗不能改善晚期卵巢癌预后,所以在筛选采用新辅助化疗后行减瘤术的治疗方式的晚期卵巢癌患者应当谨慎,腹腔镜评分是可取的筛选方式。但新辅助化疗同时为身体基础情况较差、不能耐受手术的晚期卵巢癌患者提供了手术机会,这应是晚期卵巢癌接受新辅助化疗的重要意义所在。

参考文献

- [1] Torre L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] VERGOTE I, TROPE C G, AMANT F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 943-953.
- [3] FAGOTTI A, FERRANDINA G, FANFANI F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(8): 1156-1161.
- [4] WRIGHT A A, CRONIN A, MILNE D E, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(1): 3-15.
- [5] COTTE E, COLOMBAN O, GUITTON J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using a closed abdominal procedure[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(1): 9-18.
- [6] FOTOPOULOU C, SEHOULI J, ALETTI G, et al. Value of neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer: A European Perspective[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(6): 587-590.
- [7] MEYER L A, CRONIN A M, SUN C C, et al. Use and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for treatment of ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(32): 3854-3863.
- [8] TASKIN S, GUNGOR M, ORTAC F, et al. Neoadjuvant chemotherapy equalizes the optimal cytoreduction rate to primary surgery without improving survival in advanced ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(6): 1399-1403.
- [9] BRISTOW R E, GIUNTOLI R L 2ND, PANNU H K, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography[J]. Cancer, 2000, 89(7): 1532-1540.
- [10] BROCKBANK E C, IND T E, BARTON D P, et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2004, 14(1): 42-50.
- [11] ZENG L J, XIANG C L, GONG Y Z, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: A Meta-Analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35914.
- [12] QIN M, YING J, LI MA, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. Oncotarget, 2018, 9(9): 8614-8628.
- [13] MEDINA-FRANCO H, CORTÉS-GONZÁLEZ R, LAMBRETON-HINOJOSA F, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases R0 cytoreduction rate but does not improve final outcome in advanced epithelial ovarian cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(5): 1330-1335.
- [14] COCCIA P, ALTMAN J, BHATIA S, et al. Adolescent and young adult oncology, Version 2. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(1): 66-97.
- [15] LUO Y H, YU T, HE C J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(36): 4797.

(收稿日期: 2018-11-20)