

新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢癌的疗效分析

王祝荣, 周金金, 于克

(扬州大学附属医院 妇科, 江苏 扬州 225000)

【摘要】目的:探讨新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术在晚期卵巢癌中的治疗效果及应用价值。**方法:**选取2012年1月至2015年1月扬州大学附属医院经病理检查证实为晚期卵巢癌的患者72例作为研究对象,根据患者自我意愿和手术耐受情况将其分为观察组(36例)和对照组(36例),对照组先行肿瘤细胞减灭术,再行顺铂化疗;观察组则先行顺铂化疗,再行肿瘤细胞减灭术治疗,比较2组手术情况、不良反应、肿瘤控制效果、术后1年、2年生存情况及复发情况。**结果:**2组患者术后出血量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者平均腹水量(721.11 ± 162.42) mL、手术时间(126.10 ± 15.78) min及住院时间(7.10 ± 1.11) d均低于对照组($P < 0.05$);治疗前2组患者P53、CA125以及Survivin指标阳性表达率无明显差异($P > 0.05$),治疗后观察组P53、CA125、Survivin阳性表达率分别为16.67%、11.11%和8.33%,均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组有效缓解率为77.78%,高于对照组($P < 0.05$);观察组1年生存率94.44%,2年生存率88.89%,但与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),2组患者复发率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**晚期卵巢癌应用新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术治疗方案可有效提高手术质量,减少化疗不良反应,对肿瘤控制效果显著。

【关键词】晚期卵巢癌;肿瘤细胞减灭术;顺铂化疗

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0057-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.013

Therapeutic value of neoadjuvant chemotherapy combined with tumor cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer

WANG Zhu-rong, ZHOU Jin-jin, YU Ke

(Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the therapeutic effect and application value of neoadjuvant chemotherapy combined with cytoreductive surgery in the patients with advanced ovarian cancer. **Methods:** Totally 72 patients with advanced ovarian cancer confirmed by pathological examination in Affiliated Hospital of Yangzhou University from January 2012 to January 2015 were selected as subjects. They were divided into observation group (36 cases) and control group (36 cases) according to the patient's self-willingness and surgical tolerance. The control group was treated with cytoreductive surgery, followed by cisplatin chemotherapy; while the observation group was treated with cisplatin chemotherapy, followed by tumor cytoreductive surgery. The operative status, adverse reactions, tumor control effect, survival and recurrence rates were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in the amount of bleeding between the two groups ($P > 0.05$). The mean abdominal water volume (721.11 ± 162.42) mL, operation time (126.10 ± 15.78) min and hospital stay (7.10 ± 1.11) d in the observation group was lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the positive expression rates of P53, CA125, and survivin indicators in the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the positive expression rates of P53, CA125, and survivin in the observation group were 16.67%, 11.11%, and 8.33%, respectively, lower than those in the control group ($P < 0.05$). The effective remission rate in the observation group was 77.78%, significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The 1-year survival rate of the observation group was 94.44%, and the 2-year survival rate was 88.89%, both of them were higher than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant difference of recurrence rate in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of neoadjuvant chemo-

[收稿日期] 2019-05-08

[作者简介] 王祝荣,女,硕士,副主任医师;研究方向:妇科肿瘤;Tel: 15995146213; E-mail: zyzhj1314@163.com

therapy combined with cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer patients can effectively improve the quality of surgery, reduce adverse reactions to chemotherapy, and have a significant effect on tumor control.

【Key words】 advanced ovarian cancer; tumor cytoreductive surgery; cisplatin chemotherapy

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤, 发病率较高, 早期无明显特征, 大多确诊时已属晚期。肿瘤细胞减灭术是治疗晚期卵巢癌的主要术式, 但晚期肿瘤播散范围较广, 单纯采取手术治疗难以达到理想的结果。临床实践证明, 在肿瘤细胞减灭术基础上采用铂类药物化疗对减少肿瘤扩散面积、提高肿瘤手术切除率有积极意义^[1]。为进一步探究化疗和肿瘤细胞减灭术不同实施顺序治疗晚期卵巢癌效果差异, 扬州大学附属医院(以下简称我院)对2012年1月至2015年1月经病理检查证实的晚期卵巢癌患者先行顺铂化疗的新辅助化疗, 再行肿瘤细胞减灭术, 取得满意效果。本研究内容获院伦理委员会批准, 患者均知情并签署知情同意书。

1 资料与方法

1.1 资料

择取2012年1月至2015年1月在我院通过超声引导下活检、腹腔镜检查取活检、腹水查瘤细胞、开腹后活检方式获得组织学以及病理学明确诊断为晚期卵巢癌患者。纳入标准^[2]: 经妇科检查、B超、CT及病理检查证实, 患者有不同程度的腹痛、腹胀、下腹出血等症状, 经触诊腹部有肿块; 根据国际妇产科协会(International Association of Obstetricians and Gynaecologists, FIGO)宫颈癌分期Ⅲ~Ⅳ期; 按肿瘤功能状态(Karnofsky, KPS)评分>70分; 预计生存期超过3个月; 无肿瘤细胞减灭术禁忌证。排除标准: 严重肝肾功能不全者; 精神疾病者; 合并其他妇科疾病者; 合并其他恶性肿瘤者; 不能积极配合治疗者。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 纳入观察期间内符合条件的全部患者, 然后根据入院顺序随机分为观察组与对照组。

1.2.2 治疗方法 参考《妇科常见肿瘤诊治指南》^[3]中卵巢癌的相关用药标准: 观察组患者先给予顺铂(生产厂家: 江苏豪森药业股份有限公司;

批准文号: 国药准字 H20040813) $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 进行腹腔灌注化疗, 治疗1周后, 再给予紫杉醇(生产厂家: 扬子江药业集团有限公司; 批准文号: 国药准字 H20058719) $135 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 进行静脉化疗, 1周为一个周期。治疗1~2个周期, 停药2周后, 行妇科检查及B超、CT检查, 无手术禁忌证者, 行肿瘤细胞减灭术, 切除全子宫及肿瘤转移病灶, 同时根据手术情况进行盆腔淋巴结清扫以及邻近受累脏器组织的切除。术后根据病理检查结果, 再进一步化疗。对照组先进行肿瘤细胞减灭术, 术后根据病理检查结果, 给予化疗治疗, 其化疗方法同观察组。

1.2.3 观察指标 比较2组患者手术情况(包括手术出血量、腹水量、手术时间及住院时间)、不良反应、肿瘤控制效果, 随访1~2年, 比较2组患者术后1年、2年生存情况及复发情况。应用免疫组织化学染色法检测治疗前后患者血清P53、CA125以及Survivin(凋亡抑制基因)指标水平, 存在即为阳性表达。

1.2.4 判定标准 肿瘤控制效果参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于实体瘤疗效评价标准^[4]: 完全缓解定义为肿瘤病灶完全消失, 且维持4周以上; 部分缓解定义为肿瘤缩小 $\geq 50\%$, 且维持4周以上, 无新病灶出现; 稳定定义为肿瘤缩小 $25\% \sim 50\%$, 且维持4周以上; 进展定义为肿瘤增大 $>25\%$, 或有新病灶出现。有效缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学分析

应用SPSS19.0统计学软件, 将所得数据进行分析处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间手术情况比较采用 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间生存率及复发率比较采取 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者72例, 对照组和观察组共36例。

对照组年龄 30 ~ 65 岁, 平均 (45.2 ± 3.1) 岁; FIGO 分期: III 期 17 例, IV 期 19 例; 其中 15 例浆液性腺癌, 10 例黏液性腺癌, 6 例透明细胞癌, 5 例混合型囊腺癌。观察组 36 例, 年龄 31 ~ 65 岁, 平均 (45.8 ± 3.2) 岁; FIGO 分期: III 期 16 例, IV 期 20 例; 其中 16 例浆液性腺癌, 11 例黏液性腺癌, 5 例透明细胞癌, 4 例混合型囊腺癌。2 组患者的基本资料, 如年龄、FIGO 分期及疾病类型比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 2 组患者术中出血量、腹水量、手术时间及住院时间比较

与对照组比较, 观察组腹水量相对减少, 手术时间及住院时间均缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 2 组患者手术出血量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

2.3 治疗前后 2 组患者 P53、CA125 及 Survivin 阳性表达比较

治疗前 2 组患者 P53、CA125 以及 Survivin 表达无明显差异, 治疗后观察组患者三项指标阳性表达同对照组患者比较差异显著, 有统计学意义 ($P < 0.05$), 其组间数据与治疗前比较有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 1 2 组患者术中出血量、腹水量、手术时间及住院时间比较 ($n = 36, \bar{x} \pm s$)

组别	对照组	观察组	t 值	P 值
术中出血量(mL)	525.18 \pm 160.19	518.15 \pm 162.93	0.185	0.854
腹水量(mL)	1108.15 \pm 227.17	721.11 \pm 162.42	8.316	0.000
手术时间(min)	268.35 \pm 43.16	126.10 \pm 15.78	18.573	0.000
住院时间(d)	12.07 \pm 2.18	7.10 \pm 1.11	12.190	0.000

2.4 2 组患者临床治疗不良反应及有效缓解率比较
化疗治疗期间, 观察组患者发生不良反应(恶心、呕吐、白细胞降低)共计 28 例, 发生率为 77.78%; 对照组患者不良反应 29 例, 发生率为 80.56%, 组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.246$ 、 $P = 0.628$)。治疗结束后, 观察组临床有效缓解率为 77.78%, 高于对照组 55.56% 且差异显著, 有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

2.5 2 组患者随访期间生存率及复发率比较

随访期间, 2 组患者 1 年、2 年内生存率及复发率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表 2 治疗前后 2 组患者 P53、CA125 及 Survivin 阳性表达比较 [$n = 36, n(\%)$]

组别	P53				CA125				Survivin			
	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值
对照组	25(69.4)	8(22.2)	44.873	0.000	23(63.9)	7(19.4)	40.741	0.000	22(61.1)	15(41.7)	7.533	0.006
观察组	24(66.7)	6(16.6)	51.484	0.000	25(69.4)	3(8.3)	78.572	0.000	20(55.6)	3(8.3)	51.451	0.000
χ^2 值	0.168	0.977			0.681	5.163			0.622	29.748		
P 值	0.682	0.323			0.409	0.023			0.430	0.000		

表 3 2 组患者临床治疗有效缓解率比较 [$n = 36, n(\%)$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效缓解率
对照组	5(13.89)	15(41.67)	12(33.33)	4(11.11)	20(55.56)
观察组	9(25.00)	19(52.78)	6(16.67)	2(5.56)	28(77.78)
χ^2 值	3.940	2.476	7.402	2.016	11.409
P 值	0.047	0.116	0.007	0.156	0.001

表4 2组患者随访期间生存率及复发率比较[$n=36, n(\%)$]

组别	1年生存率	2年生存率	复发率
对照组	32(88.89)	30(83.33)	4(11.11)
观察组	34(94.44)	32(88.89)	6(16.67)
χ^2 值	2.016	1.292	1.292
P 值	0.156	0.256	0.256

3 讨论

近年来,随着国内外学者对晚期卵巢癌化疗方案的研究不断深入,以及新辅助化疗的出现,为晚期肿瘤的临床治疗开辟了新的途径。新辅助化疗是指在首次实施手术治疗前即对肿瘤患者进行全身性化疗,通过缩小原发病灶,减少病灶转移,以提高肿瘤切除率,进而改善其预后效果^[5]。卵巢肿瘤是影响女性健康的重要疾病之一,由于肿瘤内部结构复杂,不能及时采取有效治疗措施可导致卵巢良性肿瘤发生恶变,如卵巢癌及其他生殖器官肿瘤疾病等,临床治疗难度进一步加大,治愈率也由此降低^[6]。目前,肿瘤细胞减灭术是晚期卵巢癌常用治疗手段,但受病灶转移与种植等不利因素影响,疗效不佳。临床研究认为,在肿瘤细胞减灭术前,开展新辅助化疗方案治疗晚期卵巢癌可取的一定效果,对改善患者预后意义重大^[7]。

本研究对72例晚期卵巢癌患者进行对照研究,结果提示,术前以顺铂药物为基础,联合紫杉醇药物进行化疗治疗,能有效抑制肿瘤细胞增殖,缩小肿瘤组织,降低手术操作难度,可减少手术失血量,缩短手术时间,促进患者恢复;同时可减少腹水量,减少体内蛋白的大量丢失^[8-9]。观察组患者术中出血量及腹水量均少于对照组,手术及住院时间均短于对照组,差异明显,证实先行辅助化疗再行肿瘤细胞减灭术可提高手术效果,缩短治疗时间。P53是一种人体抑癌基因,可帮助细胞基因修复缺陷的功能,但在正常卵巢组织中无法存在;CA125和Survivin均为卵巢癌特异性标志物,在80%左右的卵巢上皮性肿瘤患者血清中呈现高表达,与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关^[10-11]。分析研究数据,观察组与对照组治疗前上述指标阳性表达率差异不大,治疗后均明显降低,观察组P53、CA125和Survivin阳性表达率均低于

对照组,且有效缓解率显著高于对照组,提示观察组肿瘤切除状况良好,先化疗后手术对缓解症状效果更佳。新辅助化疗通过减少腹水量,减少体内蛋白的大量丢失,能够提高患者对手术的耐受性,进而降低其因术后免疫功能下降引起的病灶复发和转移;通过术前化疗药物对肿瘤细胞的抑制,能降低其浸润能力,减少手术操作时因组织损伤以及血流动力学变化等原因引起的肿瘤转移,提高患者生存质量,降低术后复发率^[12]。本研究随访1~2年,数据显示,观察组患者1年、2年内生存率均高于对照组,且超过85%,提示该治疗方案下有利于提高患者术后生存率;观察组复发率略高于对照组,但组间差异无统计学意义,可能与研究样本数量较少有一定关系。由此说明,开展新辅助化疗方案,不仅能改善患者手术状况,还能有效提高预后效果,而不会加重治疗引起的不良反应。

新辅助化疗的给药途径可分为腹腔灌注和静脉给药化疗,采取腹腔灌注化疗的方式,将药物聚集于腹腔,局部浓度高,能有效杀灭肿瘤细胞;同时,腹腔内给予顺铂和紫杉醇等化疗药物,无明显毒副作用。但有研究报道,采取铂类药物腹腔化疗的方式,可能会增加盆腹腔粘连的风险^[13-14]。针对此类情况,还需作进一步研究证实。对接受新辅助化疗的患者,需要重新进行影像学的一系列检查,重新评估能不能进行手术治疗。如果医生认为有手术可能性,需要待患者血象恢复正常后接受手术治疗,通常是在新辅助化疗结束后的第3~4周。如果采用贝伐珠单抗治疗,通常需要在停止治疗后至少6周才能进行手术治疗;如果采用索拉非尼或舒尼替尼治疗,一般停药1~2周后就可以考虑手术治疗,其目的是减少手术中出血,避免术后伤口不愈合^[15]。

综上所述,随着近年卵巢癌发病率、病死率的不断升高,选择一种安全、有效的治疗方案,对改善患者预后具有重要意义。肿瘤细胞减灭术、化疗是目前临床治疗卵巢癌的常用手段,但对晚期卵巢癌患者而言,因伴有广泛组织扩散和转移,邻近组织浸润严重,因此,采取术前辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术的方式,改善患者手术情况,同时提高患者生存质量。

(下转第89页)

- Dial Transplant,2009,24(2):682-685.
- [17] Costero O,Picazo M L,Zamora P,et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy[J]. Nephrol Dial Transplant,2010,25(3):1001-1003.
- [18] Izzedine H,Perazella M A. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs[J]. Am J Kidney Dis,2015,66(5):857-868.
- [19] Pfister F,Amann K,Daniel C,et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy[J]. Histopathology,2018,73(6):990-1001.
- [20] Choi M K,Hong J Y,Jang J H,et al. TTP-HUS associated with sunitinib[J]. Cancer Res Treat,2008,40(4):211-213.
- [21] Semeniuk-Wojtas A,Lubas A,Stec R,et al. Influence of tyrosine kinase inhibitors on hypertension and nephrotoxicity in metastatic renal cell cancer patients[J]. Int J Mol Sci,2016,17(12).
- [22] Yamada R,Okawa T,Matsuo K,et al. Renal-limited thrombotic microangiopathy after switching from bevacizumab to ramucirumab;a case report[J]. BMC Nephrol,2019,20(1):14.
- [23] Takahashi D,Nagahama K,Tsuura Y,et al. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction[J]. Clin Exp Nephrol,2012,16(2):310-315.
- [24] Bertuccio C,Veron D,Aggarwal P K,et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF-A signals to actin in kidney podocytes[J]. J Biol Chem,2011,286(46):39933-39944.
- [25] Jhaveri K D,Flombaum C D,Kroog G,et al. Nephrotoxicities associated with the use of tyrosine kinase inhibitors;a single-center experience and review of the literature[J]. Nephron Clin Pract,2011,117(4):c312-c319.
- [26] Frangie C,Lefaucheur C,Medioni J,et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma[J]. Lancet Oncol,2007,8(2):177-178.
- [27] Izzedine H,Massard C,Spano J P,et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria; mechanisms, significance and management[J]. Eur J Cancer,2010,46(2):439-448.
- [28] 马兴群,成远,陈映霞. VEGF 信号通路抑制剂相关蛋白尿的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2015,20(4):357-362.

(本文编辑:杨昕)

(上接第 60 页)

【参考文献】

- [1] Leiserowitz G S,Lin J F,Tergas A I,et al. Factors predicting use of neoadjuvant chemotherapy compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer—a national cancer database study[J]. Int J Gynecol Cancer,2017,27(4):675.
- [2] 葛鲁倩,孙文洲,赵欣瑶,等. 新辅助化疗联合间隔肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢癌耐药性和生存时间的影响及耐药性影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(1):43-47.
- [3] 曹泽毅. 妇科常见肿瘤诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:310-312.
- [4] 王品箫. 基于实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1)中的体积阈值:肝转移瘤治疗效果评估[J]. 国际医学放射学杂志,2019,42(1):121.
- [5] 谭细凤,李怀芳,谷雨枫. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术治疗晚期上皮性卵巢癌的随访观察[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(1):62-65.
- [6] Rouzier R,Gouy S,Selle F,et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer:results from the AN-THALYA trial[J]. Eur J Cancer,2017,70(3):133.
- [7] 陈美琼,汪新妮,周婷婷. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌的临床疗效观察[J]. 临床医学工程,2017,24(8):1093-1094.
- [8] 席艳妮,王成宏,刘聪荣,等. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注化疗在晚期卵巢癌治疗中的应用价值分析[J]. 癌症进展,2017,15(12):1473-1476.
- [9] 丘惠珍,李亮,杨海坤,等. 新辅助化疗、肿瘤细胞减灭术联合热灌注治疗晚期卵巢癌疗效分析[J]. 承德医学院学报,2017,34(6):489-490.
- [10] 刘洋,吴海波,王文娟,等. 新辅助化疗联合间隔肿瘤细胞减灭术治疗晚期卵巢癌的临床观察[J]. 现代生物医学进展,2018,18(1):113-116.
- [11] 姚璐璐. 腹腔热灌注联合静脉化疗对晚期卵巢癌的治疗价值分析[J]. 中国医药指南,2017,15(22):65-66.
- [12] Khalid N,Dessai S B,Anilkumar B,et al. Clinical significance of nodal positivity following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer[J]. Ind JG Oncology,2017,15(4):67.
- [13] 葛丽,吴令英. 循环肿瘤细胞检测在卵巢上皮性癌中应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(12):853-856.
- [14] 陈萍. 晚期卵巢上皮性癌患者实施间歇性肿瘤细胞减灭术治疗的效果研究[J]. 中外医疗,2018,37(14):96-98.
- [15] 杨利娟,张波,杨永秀. 新辅助化疗与初始肿瘤细胞减灭术治疗晚期卵巢癌疗效的系统评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):171-176.

(本文编辑:杨昕)