

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.008

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.008>

年轻卵巢癌患者的临床特征及影响生存结局的因素： 一项人群队列回顾性研究

符伶俐，韩江龙，付振明

(武汉大学人民医院肿瘤中心，武汉 430060)

[摘要] 目的：阐明年轻卵巢癌患者的临床特点及与生存有关的因素。方法：从美国 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 数据库中收集 2004 年 1 月至 2015 年 12 月年龄为 15~49 岁的经病理诊断的卵巢癌患者。采用卡方检验比较不同年龄组的卵巢癌患者的临床特征，logistic 回归分析影响治疗的相关因素，使用 Kaplan-Meier 曲线及 Cox 生存分析评估影响患者总生存 (overall survival, OS) 及癌症特异性生存 (cancer-specific survival, CSS) 的因素。结果：本研究一共纳入了 10 383 名患者。与 40~49 岁患者相比，15~29 岁、30~39 岁的患者病灶多为单侧 (87.1% vs 72.5% vs 55.1%)、有更高的疾病分期 (I/II 期：66.2% vs 56.3% vs 42.3%；III/IV 期：27.8% vs 36.9% vs 52.7%)、分化更好 (高/中分化：30.5% vs 35.7% vs 26.2%；低/未分化：20.4% vs 29.3% vs 47.9%)、更多地行保留生育功能的手术 (fertility sparing surgery, FSS；66.1% vs 31.1% vs 8.2%)，差异均有统计学意义。不同的年龄组的患者病理类型不同，15~29 岁的卵巢癌患者病理类型以生殖细胞肿瘤为主 (51.2%)，30~39 岁及 40~49 岁的患者以上皮性肿瘤为主 (分别为 76.9%、92.8%)。不同的年龄组的随访时间也有差别，15~29 岁、30~39 岁及 40~49 岁年龄组患者的中位随访时间分别为 57.5、52、47 个月。多因素分析结果显示，年轻女性更多地行 FSS，而双侧病灶、较高的 T 及 N 分期、接受化疗的患者更多地行根治性手术 (radical surgery, RS)。而年轻女性和双侧病灶、分化较差、CA125 增高、较高的 T 及 N 分期、接受 RS 的患者更多地行化疗。多因素 Cox 生存分析结果显示 15~29 岁年龄组的患者死亡风险为 40~49 岁年龄组患者的 0.79 倍，95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 为 0.67~0.92 ($P=0.003$)。且 II 型上皮细胞性肿瘤、接受手术治疗与卵巢癌患者的生存获益有关 ($P<0.005$)。而黑色人种、低分化的肿瘤、较高的 T 及 N 分期、接受化疗则与患者的 CSS 较差有关。结论：与 40~49 岁年龄段的患者相比，年轻的卵巢癌患者多为低度侵袭性，更多接受 FSS，有更好的预后。

[关键词] 卵巢癌；年轻患者；SEER；预后

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-19

通信作者 (Corresponding author): 付振明, Email: Davidfuzming@whu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金面上项目 (81773555)。This work was supported by the General Grants of National Natural Science Foundation of China (81773555).

Clinicopathological characteristics and factors of influencing survival outcomes in young patients with ovarian cancer: A SEER population-based study

FU Lingli, HAN Jianglong, FU Zhenming

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract **Objective:** To demonstrate clinicopathological characteristics and the factors of influencing survival outcomes in patients with ovarian cancer. **Methods:** Participants were identified from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database if they were aged 15–49 years and pathologically diagnosed with ovarian cancer from January 2004 to December 2015. The patients' clinicopathological characteristics in different age groups were compared through chi-square test. The logistic regression was performed to analyze the influencing factors on the treatment of ovarian cancer. Data were analyzed by Kaplan-Meier and Cox proportional hazards regression models to evaluate the overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS). **Results:** In general, 10 383 patients were selected in the study. Compared to patients in 40–49 years, the patients aged 15–29 and 30–39 years were more likely to be diagnosed with a unilateral lesion (87.1% vs 72.5% vs 55.1%), the higher clinical stages of disease (stage I/II: 66.2% vs 56.3% vs 42.3%; stage III/IV: 27.8% vs 36.9% vs 52.7%), the better differentiation of tumors (high/moderate differentiation: 30.5% vs 35.7% vs 26.2%; poor differentiation/undifferentiation: 20.4% vs 29.3% vs 47.9%), and more patients underwent fertility sparing surgery (FSS: 66.1% vs 31.1% vs 8.2%), the differences were statistically significant. The pathological types of patients in different age groups were different. Germ cell tumors were the main pathological types in ovarian cancer patients aged 15–29 years (51.2%), and supercutaneous tumors were the main pathological types in patients aged 30–39 and 40–49 (76.9% and 92.8%, respectively). Besides, the median follow-up time in age groups from 15–29, 30–39 and 40–49 years old was also different from each other (57.5 vs 52 vs 47 months). The multivariable analysis showed that young women patients were more likely to undergo FSS. And patients with bilateral lesions, higher T and N stages and chemotherapy were more likely to undergo radical surgery (RS). However, young women patients and patients with bilateral lesions, poor differentiation, increased CA125, higher T and N stages, as well as patients receiving RS received chemotherapy with more possibilities. In addition, multivariable Cox regression results demonstrated that the risk of death in the 15–29 age group was 0.79 times higher than that in the 40–49 age group, 95% confidence interval (CI): 0.67–0.92 ($P=0.003$). Meanwhile, type II epithelial cell tumors and surgical treatment were beneficial to the survival of patients with ovarian cancer ($P<0.005$). And the worse CSS were related to other factors, including the black, poorly differentiated tumor, higher T and N stages, and receiving chemotherapy. **Conclusion:** The younger patients were presented with less invasive disease than patients in 40–49 years. These patients also showed higher rates of receiving FSS and better prognosis.

Keywords ovarian cancer; younger patients; SEER; prognosis

卵巢癌是女性常见恶性肿瘤之一，是我国女性恶性肿瘤死亡的第10大原因^[1]。美国 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 数据库^[2]显示：58%的卵巢癌患者在诊断时即发生远处转移，5年生存率仅为30.2%。卵巢癌的患病率随

年龄的增长逐渐增高，在美国，20~24岁女性卵巢癌发病率约为1.8/10万，40~44岁女性发病率约为8.5/10万，60~64岁女性发病率约为28/10万，80~84岁女性发病率约为46.5/10万^[3]。迄今为止，已有很多研究探索了影响卵巢癌患者生存

时间的危险因素, 包括病理类型、组织分化程度、肿瘤分期等。但仍有一些因素存在争议, 例如年龄、保留生育功能的手术(fertility sparing surgery, FSS)是否为患者的不良预后因素等。

根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[4]推荐, 希望保留生育功能的早期患者或者低风险恶性肿瘤患者(包括早期上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索-间质细胞肿瘤等)可行FSS。美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)也建议在治疗宫颈癌以外的妇科肿瘤时, 应尽量保留育龄期女性的生育能力^[5]。目前, FSS对患者预后的影响仍存在争议, 有研究认为患者年龄是选择FSS的影响因素^[6], 且FSS与根治性手术(radical surgery, RS)相比, 患者的生存期无明显区别^[7]。也有研究^[8]显示FSS与卵巢癌患者预后较差有关。因此, 本研究旨在通过大样本的数据来阐述年轻的卵巢癌患者的临床特征及与生存相关的因素。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究数据来源于美国SEER数据库, 研究使用SEER*stat (8.3.5)软件收集2004年1月至2015年12月经病理诊断的卵巢癌患者。本研究的纳入标准为: 年龄15~49岁, 病理确诊的卵巢癌, 有随访数据(生存时间>0 d), 有完整的临床资料, 包括年龄、人种、婚姻状态、原发灶的手术方式等。排除标准为: 无随访数据, 多个原发肿瘤、未经病理确诊、无组织学类型资料及临床数据不完整的患者。卵巢癌的病理类型及相应的ICD-O编码(International Classification of Diseases for Oncology)在该研究^[9]中已有详细说明。

1.2 方法

手术方式分为FSS、RS及其他手术, 其中FSS包括单侧附件切除术(保留子宫及对侧卵巢)、双侧附件切除术(保留子宫; 在SEER数据库中的相应手术编码为17、27、36、51、及56)。RS定义为完全切除子宫及双侧附件, 手术编码为25、26、28、35、37、50、52、55、57、70、71、72、73、74。最后, 本研究共纳入了10 383例卵巢癌患者。

1.3 统计学处理

分类型数据用病例数(百分比)表示。卡方检验

用于比较不同的年龄组患者在人种、婚姻状态、病灶部位、肿瘤分期、病理类型、组织学分级等方面存在的差异。采用单变量和多变量的logistic回归分析评估不同手术方式(FSS或RS)、是否行化疗的比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。用Kaplan-Meier曲线来估计不同年龄、肿瘤部位、病理类型、组织学分级、CA125、是否行化疗、手术方式等因素对患者总体生存(overall survival, OS)及癌症特异性生存(cancer-specific survival, CSS)的影响。使用Graphpad Prism 8描绘生存曲线。采用多变量Cox回归模型分析患者特征与OS及CSS的关系。

纳入多因素分析中的变量是在单因素分析中有意义的变量, 如: 不同年龄组(年龄15~29岁、30~39岁、40~49岁)、肿瘤部位(单侧, 双侧)、病理类型(I型上皮性肿瘤, II型上皮性肿瘤, 非上皮性肿瘤)、组织学分级(高分化, 中分化, 低分化, 未分化)、CA125(正常或降低, 增高)、手术方式(未手术、FSS、RS、其他类型的手术)、肿瘤T分期(T1~3)、N分期(N0~1)。P<0.05(双侧)为差异有统计学意义。全部分析都是使用SPSS 23(IBM Corp., Armonk, NY, USA)进行的。

2 结果

筛选研究对象的流程图如图1所示。不同的年龄组的卵巢癌患者的临床特征如表1所示。与40~49岁年龄组患者相比, 15~29岁、30~39岁年龄组的卵巢癌患者病灶多为单侧、有较早的T及N分期、分化更好、更多地行FSS。不同的年龄组的患者病理类型不完全相同, 15~29岁的卵巢癌患者病理类型以生殖细胞肿瘤为主, 30岁及以上年龄组的患者以上皮性肿瘤为主。在治疗方面, 40~49岁的患者行化疗的更多。各年龄组的随访时间也有差别, 15~29岁、30~39岁及40~49岁年龄组患者的中位随访时间(四分位间距)分别为57.5个月(27~99个月), 52个月(22~95个月), 47个月(21~85个月)。

表2及表3描述了与卵巢癌患者治疗方式相关的临床特征。将单因素分析中有意义的变量纳入多因素分析, 包括年龄、病理类型、组织学分级等。多因素分析结果表明, 年轻女性更多地行FSS, 而双侧病灶、较高的T及N分期、接受化疗的患者更多地行RS。年轻女性、双侧病灶、分化较差、CA125增高、较高的T及N分期、接受RS的患者更多地行化疗。

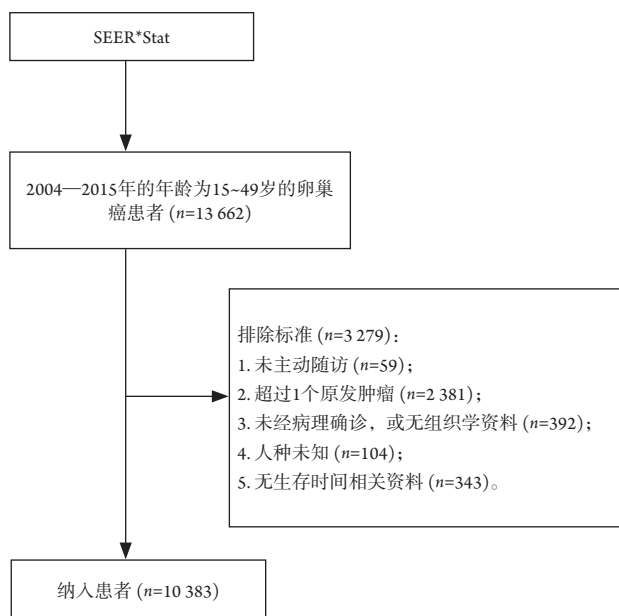


图1 筛选研究对象的流程图

Figure 1 The flowchart of selecting study population

表4描述了与患者OS及CSS有关的临床特征。多因素Cox分析结果显示15~29岁年龄组的患者发生CSS风险为40~49岁年龄组患者的0.79倍, 95% CI为0.67~0.92 ($P=0.003$)。且II型上皮细胞性肿瘤、接受手术治疗与卵巢癌患者的生存获益有关 ($P<0.005$)。而黑色人种、低分化的肿瘤、较高的T及N分期、接受化疗则与患者的CSS较差有关。

图2展示了2004—2015年不同年龄组的卵巢癌患者行FSS与RS的比例。图中的2条虚线显示, 15~29岁及40~49岁年龄组的患者行FSS及RS的比例的波动幅度较小, 不超过10%。而30~39岁年龄组患者随时间变化波动幅度较大, 其中行RS的患者比例总体呈下降趋势, 同时行FSS的患者比例呈上升趋势。图3描绘了不同分组间的卵巢癌患者的生存曲线图, 包括不同年龄分组、肿瘤部位、病理类型、组织学分级、CA125、是否化疗及不同手术方式。

表1 不同的年龄组卵巢癌患者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of ovarian cancer patients among different age groups

特征	15~29岁/[例(%)]	30~39岁/[例(%)]	40~49岁/[例(%)]	P
例数	1 724	2 252	6 407	
人种				<0.001
白色人种	1 290 (74.8)	1 658 (73.6)	4 935 (77.0)	
黑色人种	211 (12.2)	255 (11.3)	569 (8.9)	
其他	223 (12.9)	339 (15.1)	903 (14.1)	
婚姻状态(已婚)	359 (20.8)	1 178 (52.3)	3 696 (57.7)	<0.001
肿瘤部位				<0.001
单侧	1 502 (87.1)	1 632 (72.5)	3 550 (55.1)	
双侧	222 (12.9)	637 (27.5)	2 857 (44.6)	
T分期				<0.001
T1	1 117 (64.8)	1 192 (53.0)	2 254 (35.2)	
T2	145 (8.4)	210 (9.3)	839 (13.1)	
T3	381 (22.1)	697 (31.0)	2 986 (46.7)	
未知	80 (4.6)	151 (6.7)	318 (5.0)	
N分期				<0.001
N0	1 394 (80.9)	1 724 (76.6)	4 499 (70.2)	
N1	206 (11.9)	341 (15.1)	1 362 (21.3)	
未知	124 (7.2)	187 (8.3)	546 (8.5)	

续表 1

特征	15~29岁/[例(%)]	30~39岁/[例(%)]	40~49岁/[例(%)]	P
AJCC分期				<0.001
I	1 032 (59.9)	1 129 (50.1)	2 107 (32.9)	
II	109 (6.3)	140 (6.2)	602 (9.4)	
III	357 (20.7)	558 (24.8)	2 157 (33.7)	
IV	122 (7.1)	273 (12.1)	1 218 (19.0)	
未知	104 (6.0)	152 (6.7)	323 (5.0)	
病理类型				<0.001
I型上皮性肿瘤	334 (19.4)	760 (33.7)	2 021 (31.5)	
II型上皮性肿瘤	366 (21.2)	973 (43.2)	3 925 (61.3)	
生殖细胞肿瘤	883 (51.2)	327 (14.5)	160 (2.5)	
性索-间质肿瘤	111 (6.4)	161 (7.1)	217 (3.4)	
未分化癌或未分类肿瘤	13 (0.8)	18 (0.8)	50 (0.8)	
其他类型	17 (1.0)	13 (0.6)	34 (0.5)	
组织学分级				<0.001
高分化	259 (15.0)	373 (16.6)	692 (10.8)	
中分化	268 (15.5)	430 (19.1)	984 (15.4)	
低分化	244 (14.2)	426 (18.9)	2 022 (31.6)	
未分化	107 (6.2)	234 (10.4)	1 044 (16.3)	
未知	846 (49.1)	789 (35.0)	1 665 (26.0)	
C125				<0.001
正常或降低	274 (15.9)	374 (16.6)	694 (10.8)	
增高	729 (42.3)	1 091 (48.4)	4 115 (64.2)	
未知	721 (41.8)	787 (34.9)	1 598 (24.9)	
手术方式				<0.001
未手术	54 (3.1)	113 (5.0)	390 (6.1)	
保留生育功能的手术	1 139 (66.1)	700 (31.1)	526 (8.2)	
根治性手术	285 (16.5)	945 (42.0)	3 310 (51.7)	
其他	242 (14.0)	489 (21.7)	2 171 (33.9)	
未知	4 (0.2)	5 (0.2)	10 (0.2)	
化疗				<0.001
是	974 (56.5)	1 330 (59.1)	4 852 (70.8)	
否	750 (43.5)	922 (40.9)	2 004 (29.2)	
放疗				0.045
是	13 (0.8)	35 (1.6)	97 (1.5)	
否	1 711 (99.2)	2 217 (98.4)	6 310 (98.5)	
随访时间/月				<0.001
中位数(四分位间距)	57.5 (27~99)	52 (22~95)	47 (21~85)	

表2 患者特征与患者手术方式选择的关系

Table 2 Factors associated with the operational options among patients undergoing primary surgery

特征	保留生育功能的 手术/[例(%)]	根治性手术/ [例(%)]	单因素		多因素	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
例数	2 365	4 540				
年龄/岁						
15~29	1 139 (80.0)	285 (20.0)	0.04 (0.03~0.05)	<0.001	0.06 (0.05~0.08)	<0.001
30~39	700 (42.6)	945 (57.4)	0.22 (0.19~0.25)	<0.001	0.27 (0.24~0.31)	<0.001
40~49	526 (13.7)	3 310 (86.3)	1.00		1.00	
人种						
白色人种	1 745 (33.3)	3 496 (66.7)	1.00		1.00	
黑色人种	281 (42.5)	380 (57.5)	0.68 (0.57~0.80)	<0.001	0.90 (0.73~1.12)	0.345
其他	339 (33.8)	664 (66.2)	0.98 (0.85~1.13)	0.757	0.95 (0.80~1.14)	0.596
肿瘤部位						
单侧	2 161 (40.6)	3 162 (59.4)	1.00		1.00	
双侧	204 (12.9)	1 378 (87.1)	4.62 (3.95~5.40)	<0.001	1.68 (1.36~2.06)	<0.001
病理类型						
I型上皮性肿瘤	698 (27.9)	1 806 (72.1)	1.00		1.00	
II型上皮性肿瘤	528 (19.5)	2 180 (80.5)	1.60 (1.40~1.82)	<0.001	0.98 (0.83~1.15)	0.759
非上皮性肿瘤	1 139 (67.3)	554 (32.7)	0.19 (0.16~0.22)	<0.001	0.46 (0.38~0.54)	<0.001
组织学分级						
高分化	416 (35.6)	751 (64.4)	1.00		1.00	
中分化	391 (31.1)	866 (68.9)	1.23 (1.04~1.45)	0.018	0.93 (0.76~1.14)	0.486
低分化	373 (23.9)	1 189 (76.1)	1.77 (1.49~2.09)	<0.001	0.88 (0.71~1.10)	0.260
未分化	144 (21.4)	528 (8.6)	2.03 (1.63~2.53)	<0.001	0.95 (0.72~1.26)	0.732
未知	1 041 (46.3)	1 206 (53.7)	0.64 (0.56~0.74)	<0.001	0.81 (0.68~0.98)	0.030
C125						
正常或降低	482 (40.2)	716 (59.8)	1.00		1.00	
增高	863 (25.9)	2 472 (74.1)	1.93 (1.68~2.22)	<0.001	1.17 (0.98~1.39)	0.082
未知	1 020 (43.0)	1 352 (57.0)	0.89 (0.78~1.03)	0.114	0.98 (0.82~1.16)	0.777
T分期						
T1	1 817 (42.9)	2 416 (57.1)	1.00		1.00	
T2	180 (21.3)	667 (78.7)	2.79 (2.34~3.32)	<0.001	1.65 (1.32~2.06)	<0.001
T3	281 (17.8)	1 302 (82.2)	3.49 (3.02~4.02)	<0.001	1.55 (1.25~1.92)	<0.001
未知	87 (36.1)	154 (63.9)	1.33 (1.02~1.74)	0.038	2.11 (1.35~3.31)	0.001
N分期						
N0	2 078 (36.7)	3 581 (63.3)	1.00		1.00	
N1	160 (18.6)	698 (81.4)	2.53 (2.11~3.03)	<0.001	1.39 (1.09~1.77)	0.008
未知	127 (32.7)	261 (67.3)	1.19 (0.96~1.48)	0.115	0.84 (0.58~1.23)	0.372
化疗						
是	1 272 (42.7)	1 709 (57.3)	1.00		1.00	
否	1 093 (27.9)	2 831 (72.1)	1.93 (1.74~2.13)	<0.001	1.40 (1.22~1.61)	<0.001

表3 卵巢癌患者特征与患者是否行化疗的关系

Table 3 Multivariable analysis of factors associated with and without chemotherapy among patients with ovarian cancer

特征	未行化疗/ [例(%)]	化疗/ [例(%)]	单因素		多因素	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
例数	3 616	6 767				
年龄/岁						
15~29	750 (43.5)	974 (56.5)	0.57 (0.51~0.63)	<0.001	1.56 (1.33~1.82)	<0.001
30~39	922 (40.9)	1 330 (59.1)	0.63 (0.57~0.69)	<0.001	1.15 (1.02~1.30)	0.022
40~49	1 944 (30.3)	4 463 (69.7)	1.00		1.00	
人种						
白色人种	2 717 (34.5)	5 166 (65.5)	1.00		1.00	
黑色人种	410 (39.6)	625 (60.4)	0.80 (0.70~0.92)	0.001	0.89 (0.76~1.04)	0.133
其他	489 (33.4)	976 (66.6)	1.05 (0.93~1.18)	0.421	1.11 (0.97~1.28)	0.130
肿瘤部位						
单侧	2 976 (44.5)	3 708 (55.5)	1.00		1.00	
双侧	640 (17.3)	3 059 (82.7)	3.84 (3.48~4.23)	<0.001	1.38 (1.21~1.57)	<0.001
病理类型						
I型上皮性肿瘤	1 375 (44.1)	1 740 (55.9)	1.00		1.00	
II型上皮性肿瘤	1 232 (23.4)	4 032 (76.6)	2.59 (2.35~2.85)	<0.001	0.98 (0.87~1.11)	0.133
非上皮性肿瘤	1 009 (50.3)	995 (49.7)	0.78 (0.70~0.87)	<0.001	0.97 (0.84~1.13)	0.130
组织学分级						
高分化	840 (63.4)	484 (36.6)	1.00		1.00	
中分化	573 (34.1)	1 109 (65.9)	3.36 (2.89~3.91)	<0.001	2.63 (2.23~3.10)	<0.001
低分化	483 (17.9)	2 209 (82.1)	7.94 (6.84~9.21)	<0.001	3.98 (3.37~4.69)	<0.001
未分化	181 (13.1)	1 204 (86.9)	11.55 (9.53~14.00)	<0.001	5.41 (4.38~6.68)	<0.001
未知	1 539 (46.6)	1 761 (53.4)	1.9 (1.74~2.26)	<0.001	1.69 (1.45~1.97)	<0.001
C125						
正常或降低	673 (50.1)	669 (49.9)	1.00		1.00	
增高	1 371 (23.1)	4 564 (76.9)	3.35 (2.96~3.79)	<0.001	1.45 (1.27~1.67)	<0.001
未知	1 572 (50.6)	1 534 (49.4)	0.98 (0.86~1.12)	0.777	0.73 (0.63~0.84)	<0.001
T分期						
T1	2 512 (55.1)	2 051 (44.9)	1.00		1.00	
T2	254(21.3)	940 (78.7)	4.53 (3.90~5.27)	<0.001	2.95 (2.50~3.48)	<0.001
T3	557 (13.7)	3 507 (86.3)	7.71 (6.93~8.58)	<0.001	3.18 (2.74~3.71)	<0.001
未知	289 (52.6)	260 (47.4)	1.10 (0.92~1.32)	0.284	1.46 (1.12~1.91)	0.005
N分期						
N0	2 994 (39.3)	4 623 (60.7)	1.00		1.00	
N1	275 (14.4)	1 634 (85.6)	3.85 (3.36~4.41)	<0.001	1.41 (1.21~1.66)	<0.001
未知	347 (40.5)	510 (59.5)	0.95 (0.82~1.10)	0.502	0.87 (0.70~1.08)	0.217
手术方式						
未手术	241 (43.3)	316 (56.7)	1.00		1.00	
保留生育功能的手术	1 272 (53.8)	1 093 (46.2)	0.66 (0.54~0.79)	<0.001	1.18 (0.92~1.50)	0.193
根治性手术	1 709 (37.6)	2 831 (62.4)	1.26 (1.06~1.51)	0.010	1.66 (1.33~2.07)	<0.001
其他	379 (13.1)	2 523 (86.9)	5.08 (4.16~6.20)	<0.001	2.64 (2.09~3.33)	<0.001
未知	15 (78.9)	4 (21.1)	0.20 (0.07~0.62)	0.005	0.48 (0.15~1.51)	0.208

表4 卵巢癌患者特征与总生存及肿瘤特异性生存的关系

Table 4 Analysis of overall survival and cancer-specific survival among patients with ovarian cancer

特征	OS				CSS			
	单因素		多因素		单因素		多因素	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年龄/岁								
15~29	0.31 (0.27~0.36)	<0.001	0.78 (0.67~0.91)	0.002	0.30 (0.26~0.34)	<0.001	0.79 (0.67~0.92)	0.003
30~39	0.61 (0.56~0.67)	<0.001	0.95 (0.86~1.04)	0.251	0.60 (0.54~0.66)	<0.001	0.94 (0.86~1.04)	0.249
40~49	1.00		1.00		1.00		1.00	
人种								
白色人种	1.00		1.00		1.00		1.00	
黑色人种	1.43 (1.28~1.58)	<0.001	1.46 (1.31~1.62)	<0.001	1.35 (1.21~1.51)	<0.001	1.39 (1.24~1.55)	<0.001
其他	0.93 (0.84~1.03)	0.182	1.00 (0.94~1.10)	0.945	0.89 (0.80~1.00)	0.043	0.96 (0.86~1.07)	0.427
肿瘤部位								
单侧	1.00		1.00		1.00		1.00	
双侧	3.15 (2.94~3.38)	<0.001	1.02 (0.94~1.10)	0.701	3.30 (3.06~3.54)	<0.001	1.02 (0.94~1.11)	0.613
病理类型								
I型上皮性肿瘤	1.00		1.00		1.00		1.00	
II型上皮性肿瘤	2.33 (2.14~2.53)	<0.001	0.78 (0.71~0.86)	<0.001	2.41 (2.21~2.63)	<0.001	0.78 (0.70~0.86)	<0.001
非上皮性肿瘤	0.42 (0.36~0.49)	<0.001	0.34 (0.28~0.41)	<0.001	0.38 (0.32~0.45)	<0.001	0.31 (0.26~0.38)	<0.001
组织学分级								
高分化	1.00		1.00		1.00		1.00	
中分化	2.98 (2.42~3.66)	<0.001	2.01 (1.63~2.47)	<0.001	3.24 (2.60~4.05)	<0.001	2.14 (1.71~2.68)	<0.001
低分化	6.57 (5.43~7.95)	<0.001	0.99 (2.46~3.63)	<0.001	7.46 (6.07~9.18)	<0.001	3.27 (2.64~4.05)	<0.001
未分化	6.58 (5.39~8.03)	<0.001	2.82 (2.29~3.46)	<0.001	7.51 (6.06~9.32)	<0.001	3.08 (2.47~3.85)	<0.001
未知	3.72 (3.06~4.51)	<0.001	2.39 (1.96~2.92)	<0.001	4.09 (3.31~5.05)	<0.001	2.61 (2.1~3.25)	<0.001
C125								
正常或降低	1.00		1.00		1.00		1.00	
增高	4.01 (3.42~4.70)	<0.001	1.46 (1.24~1.73)	<0.001	4.23 (3.58~5.00)	<0.001	1.47 (1.23~1.74)	<0.001
未知	2.06 (1.74~2.44)	<0.001	1.27 (1.07~1.51)	0.006	2.09 (1.75~2.50)	<0.001	1.27 (1.05~1.52)	0.011
T分期								
T1	1.00		1.00		1.00		1.00	
T2	3.54 (3.06~4.09)	<0.001	2.32 (1.99~2.70)	<0.001	3.76 (3.22~4.38)	<0.001	2.37 (2.02~2.79)	<0.001
T3	8.70 (7.82~9.67)	<0.001	4.60 (4.01~5.27)	<0.001	9.54 (8.52~10.68)	<0.001	4.76 (4.12~5.49)	<0.001
未知	6.99 (5.98~8.17)	<0.001	2.76 (2.25~3.38)	<0.001	7.30 (6.19~8.62)	<0.001	2.79 (2.26~3.46)	<0.001
N分期								
N0	1.00		1.00		1.00		1.00	
N1	2.76 (2.56~2.98)	<0.001	1.27 (1.17~1.38)	<0.001	2.85 (2.63~3.08)	<0.001	1.28 (1.18~1.39)	<0.001
未知	2.86 (2.59~3.17)	<0.001	1.49 (1.32~1.69)	<0.001	2.89 (2.60~3.21)	<0.001	1.52 (1.33~1.73)	<0.001
手术方式								
未手术	1.00		1.00		1.00		1.00	
保留生育功能的手术	0.05 (0.05~0.06)	<0.001	0.19 (0.16~1.38)	<0.001	0.05 (0.04~0.06)	<0.001	0.18 (0.15~0.22)	<0.001
根治性手术	0.12 (0.11~0.14)	<0.001	0.19 (0.17~0.22)	<0.001	0.12 (0.11~0.14)	<0.001	0.18 (0.16~0.21)	<0.001
其他	0.31 (0.28~0.35)	<0.001	0.23 (0.20~0.26)	<0.001	0.32 (0.28~0.35)	<0.001	0.22 (0.19~0.26)	<0.001
未知	0.10 (0.04~0.27)	<0.001	0.13 (0.05~0.35)	<0.001	0.11 (0.01~0.28)	<0.001	0.14 (0.05~0.38)	<0.001
化疗								
是	1.00		1.00		1.00		1.00	
否	0.40(0.37~0.44)	<0.001	0.90 (0.82~0.99)	0.04	2.70 (2.46~2.96)	<0.001	1.17 (1.06~1.30)	0.002

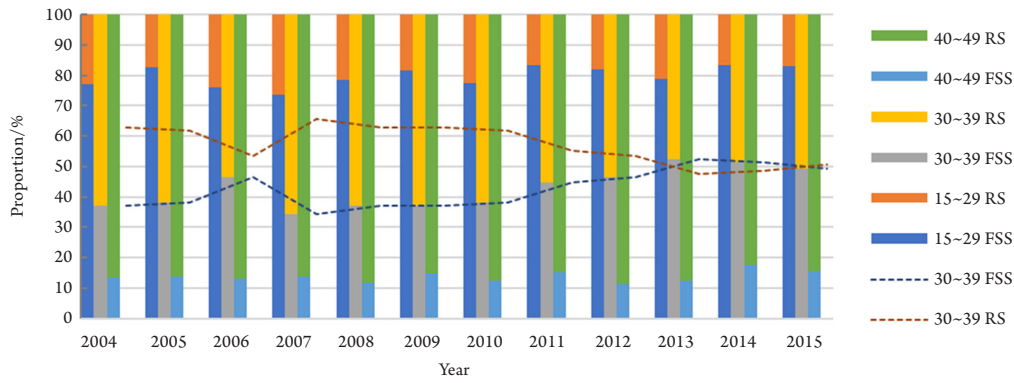


图2 2004—2015年不同的年龄组卵巢癌患者行保留生育的手术与根治性手术的比例

Figure 2 The proportion of ovarian cancer patients undergoing fertility sparing surgery versus radical surgery between different age groups in 2004–2015

RS, 根治性手术; FSS, 保留生育的手术。

RS, radical surgery; FSS, fertility sparing surgery.

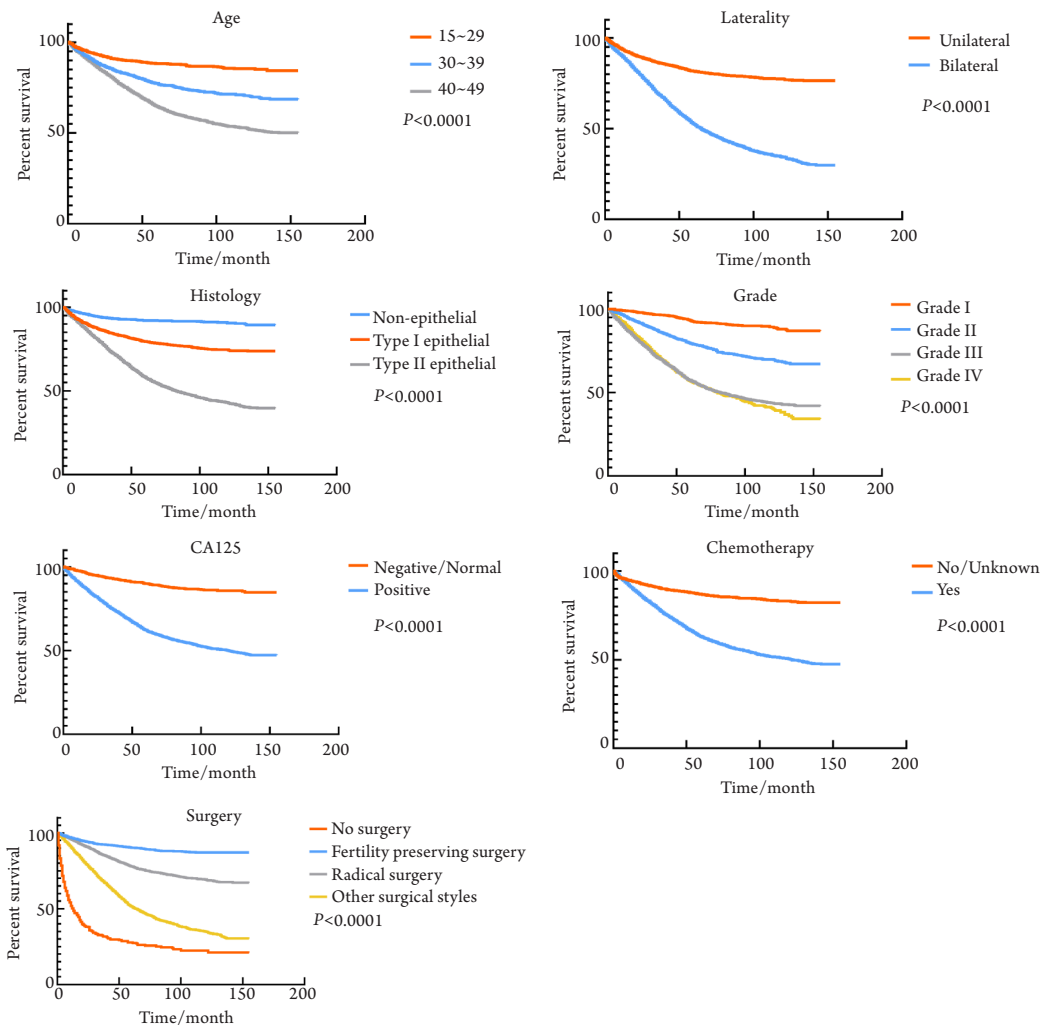


图3 不同分组卵巢癌患者的生存曲线，分组方式包括年龄、病灶部位、病理类型、组织学分级、CA125水平、手术方式及是否化疗

Figure 3 Kaplan-Meier analysis of overall survival among ovarian cancer patients stratified by age, laterality, histology, grade, CA125, chemotherapy, surgery of primary site

3 讨论

本研究详细描述了年轻卵巢癌患者临床特征, 并总结了与患者生存相关的因素。之前的研究^[10-14]显示年龄与卵巢癌患者的OS与CSS有关。Hanatani等^[12]研究表明: 对于上皮性肿瘤, 31~40岁的卵巢癌患者与30岁以下的患者相比, OS及无病生存期(disease-free survival, DFS)更差, 差异有统计学意义。Ditto等^[14]研究表明: 对于早期卵巢癌患者, 确诊时的年龄每增长1岁, 患者的总死亡风险增加了6%(hazard ratio, HR: 1.06, 95%CI: 1.03~1.11)。Chan等^[13]研究表明: 对于恶性生殖细胞肿瘤, 年龄>40岁的患者5年生存率约为74.5%, 明显低于<30岁及31~40岁的患者(5年生存率分别为94.9%及95.4%)。我们的结果也表明: 15~29岁患者的CSS明显优于40~49岁年龄段的患者(HR: 0.79, 95%CI: 0.67~0.92), 而30~39岁的患者未见明显生存优势。不同的年龄组的患者生存时间的差异可能是由于不同年龄段的患者临床特征不同所引起的。

不同病理类型的肿瘤在不同年龄段的患者中发生率不同, 生殖细胞肿瘤在青年女性中发病率较高^[6,15-16]。生殖细胞肿瘤的患者预后较好, 接受规范化治疗后, 5年生存率超过85%^[4]。上皮性肿瘤根据不同的病理学形态及分子生物学特点可分为I型上皮性肿瘤与II型上皮性肿瘤^[9,17-18]。I型上皮性肿瘤包括低级别浆液性癌、内膜样癌、黏液性癌、透明细胞癌及移行细胞癌(Brenner), 预后佳^[9,17]。II型上皮性肿瘤约占全部上皮性肿瘤的75%, 包括高级别浆液性癌、未分化癌和癌肉瘤, 其侵袭性高, 预后差^[9,17]。在我们的研究中, II型上皮性肿瘤占全部上皮性肿瘤的63%, 患者多为双侧病灶、临床分期较晚、分化程度较差。但在多因素分析中, II型上皮性肿瘤患者的死亡风险是I型上皮性肿瘤患者的0.78倍(95%CI: 0.70~0.86, $P<0.001$)。这可能是年轻患者的肿瘤生物学差异引起的。

先前的研究^[7,14,19]表明: 在考虑病理类型及组织学分级之后, 疾病分期较早的患者更倾向于选择FSS。之前尽管有研究^[8]显示行FSS的交界性卵巢癌患者无进展生存期(progression free survival, PFS)较差, 也有研究^[14]显示行FSS对早期卵巢癌患者的DFS无明显影响。然而, 目前发表的关于FSS的研究, 研究对象大多为生殖细胞肿瘤、交界性肿瘤或早期上皮细胞性肿瘤患者, 研究对象较局限, 且样本量不大。本研究全面描述了与年

轻女性行FSS有关的因素。我们的研究显示, 与40~49岁的患者相比, 年轻卵巢癌患者更多地行FSS。且进一步分析表明行FSS的患者与行RS的患者相比, CSS未见明显差异(HR: 1.06, 95%CI: 0.90~1.25, $P=0.470$)。但行FSS的患者远期预后仍需要更多的大样本前瞻性研究来证实。我们的研究进一步比较了2004—2015年不同年龄组的患者行FSS及RS的比例, 结果显示30~39岁年龄段的患者选择FSS有逐渐上升的趋势。这个结果也说明了, 随着医疗技术的进步, 越来越多地处在生育年龄的患者能够在有效治疗的前提下实现生育后代的愿望, 极大地提高了患者的生活质量。

本研究发现15~29岁、II型上皮细胞性肿瘤、接受手术治疗与卵巢癌患者的生存获益有关($P<0.005$)。而黑色人种、肿瘤组织低分化、较高的T及N分期、接受化疗的患者CSS较差。影响卵巢癌患者的预后因素还有很多, 包括不同基因型、疾病分期、病理类型、不同手术与全身治疗组合方式、是否进行淋巴结清扫、术后残余病灶、转移灶的情况等^[8,12,15,20-22]。医务工作者应在充分考虑患者的疾病情况后, 结合患者的主观需求, 为患者选择最佳治疗方案。如今随着治疗卵巢癌的新药物及新技术的飞速发展, 患者的临床结局也将得到明显改善。

本研究的优势在于样本量大及随访时间长, 且本研究将癌症特异性死亡作为结局指标, 可以更好地反映卵巢癌患者的生存获益。但本研究仍存在以下局限性: 首先, 对于回顾性研究, 潜在的选择偏倚仍无法避免, 且病例来源为美国, 无法反映亚洲人群情况。此外, SEER数据库仍存在部分临床参数的缺失, 手术细节、化疗方案、BRCA1/2等基因型特征、其他治疗(免疫治疗、靶向治疗等)及治疗间的组合方式等信息也无法从SEER数据库中获取, 因而无法进行更细致深入的分析。

综上, 本研究结果表明年轻卵巢癌患者与40~49岁年龄组的患者临床特征之间存在显著差异。年轻的卵巢癌患者的多为单侧病灶, 疾病分期更早, 分化更好, 生存时间更长; 年龄、病理类型、肿瘤分化程度、T及N分期、治疗方式等是患者生存的独立影响因素。

参考文献

1. 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分

- 析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- ZHENG Rongshou, SUN Kexin, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19-28.
2. National Cancer Institute. SEER cancer stat facts: ovarian cancer[EB/OL]. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
 3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review (CSR), 1975-2017[EB/OL]. [2020-04-15]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/results_merged/sect_21_ovary.pdf.
 4. NCCN guidelines for treatment of cancer: ovarian cancer (version 1, 2020)[EB/OL]. [2020-03-11]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
 5. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1994-2001.
 6. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, et al. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(3): 493-496.
 7. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer[J]. Brit J Cancer, 2016, 115(6): 641-648.
 8. Chen X, Fang C, Zhu T, et al. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors[J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1): 23.
 9. Matz M, Coleman MP, Sant M, et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2)[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(2): 405-413.
 10. Elzakkars JCJ, van der Aa MA, van Altena AM, et al. Further insights into the role of tumour characteristics in survival of young women with epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(2): 213-219.
 11. Sardi JE, Anchezar P, Bermudez A. Favorable clinical behavior in young ovarian carcinoma patients: a rationale for conservative surgery?[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(5): 762-769.
 12. Hanatani M, Yoshikawa N, Yoshida K, et al. Impact of age on clinicopathological features and survival of epithelial ovarian neoplasms in reproductive age[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(1): 187-194.
 13. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(2): 111-116.
 14. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, et al. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(1): 78-82.
 15. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview[J]. Am Fam Physician, 2009, 80(6): 609-616.
 16. McKenzie ND, Kennard JA, Ahmad S. Fertility preserving options for gynecologic malignancies: A review of current understanding and future directions[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 132: 116-124.
 17. Kurman RJ, Shih Ie M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded[J]. The Am J Pathol, 2016, 186(4): 733-747.
 18. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis[J]. Am J Pathol, 2004, 164(5): 1511-1518.
 19. Bentivegna E, Morice P, Uzan C, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer[J]. Future Oncol, 2016, 12(3): 389-398.
 20. Jiao X, Hu J, Zhu L. Prognostic factors for recurrence after fertility-preserving surgery in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(9): 1833-1841.
 21. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.
 22. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3-14.

本文引用: 符伶俐, 韩江龙, 付振明. 年轻卵巢癌患者的临床特征及影响生存结局的因素: 一项人群队列回顾性研究[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2274-2284. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.008

Cite this article as: FU Lingli, HAN Jianglong, FU Zhenming. Clinicopathological characteristics and factors of influencing survival outcomes in young patients with ovarian cancer: a SEER population-based study[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(10): 2274-2284. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.008