

卵巢癌肠道转移的危险因素及预后分析

邵 婷,陈秀玮,张宗臻,王树香,张 瑜
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘 要: [目的] 分析卵巢癌肠道转移的危险因素。 [方法] 回顾性分析 2005 年 6 月至 2008 年 6 月经手术治疗的 235 例晚期卵巢恶性肿瘤病例的临床资料,经术后病理证实肠道转移者 107 例。 [结果] 吸烟、体重指数 $>30\text{kg/m}^2$ 、肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 、原发肿瘤累及两侧卵巢、临床分期较晚、组织分化较差、伴有大量腹水($\geq 1500\text{ml}$)、CA125 较高($\geq 500\text{U/ml}$)与卵巢癌肠道转移有关($P<0.05$)。转移肠段切除患者 3 年和 5 年生存率分别为 57.7% 和 43.8%,肿瘤局部切除患者 3 年和 5 年生存率分别为 30.4% 和 12.2%,两组 3 年和 5 年生存率差异有统计学意义($P<0.05$)。残余病灶 $\geq 2\text{cm}$ 的患者半年内复发率(54.5%)比残余病灶 $<2\text{cm}$ 患者(18.8%)高($P<0.05$),首次切除的患者半年内复发率(24.4%)比两次或以上切除患者(55.2%)低($P<0.05$)。 [结论] 为提高卵巢癌肠道转移者疗效,术前应全面分析肠道转移的危险因素,评估肠道受累程度,做好充分的肠道准备;术中行肿瘤细胞减灭术应尽量采取转移肠道切除术。

关键词: 卵巢癌; 肠段转移; 危险因素; 预后

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)09-0790-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.09.A018

An Analysis of Prognosis and Risk Factors of Ovarian Cancer with Intestinal Tract Metastasis

SHAO Ting, CHEN Xiu-wei, ZHANG Zong-zhen, et al.
(Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the risk factors of ovarian cancer with intestinal tract metastasis. [Methods] The data of 235 cases with advanced primary ovarian cancer after surgical treatment from June 2005 to June 2008 were retrospectively analyzed, 107 cases were pathologically proven with intestinal tract metastasis. [Results] Smoking, body mass index $>30\text{kg/m}^2$, tumor diameter $>4\text{cm}$, primary tumors involving both ovaries, advanced stage, poor differentiation, large volume ascites ($\geq 1500\text{ml}$) and higher CA125 ($\geq 500\text{U/ml}$) were associated with ovarian cancer with intestinal metastasis ($P<0.05$). The 3-, 5-year survival was 57.7%, 43.8% in patient with metastatic intestinal resection; and 30.4%, 12.2% in patient with local tumor resection respectively. The half-year recurrence rate in residual lesion $\geq 2\text{cm}$ patients was significantly higher than that in residual lesion $<2\text{cm}$ patients (54.5% vs 18.8%, $P<0.05$). The half-year recurrence rate in once resection was significantly lower than that in multiple resection cases (24.4% vs 55.2%, $P<0.05$). [Conclusion] In order to improve the efficacy in ovarian cancer with intestinal tract metastasis, risk factors of intestinal metastasis and the extent of intestinal involvement should be comprehensively evaluated, full preparation of bowel should be made. Intraoperative cytoreductive surgery should be taken to transfer the intestinal resection.

Key words: ovarian cancer; intestine metastasis; risk factors; prognosis

卵巢恶性肿瘤盆腹腔转移极为广泛,其中以肠道转移最常见且严重,发生率高达 50% 左右^[1]。现就回顾性分析我院诊治的卵巢癌肠道转移病例,总结卵巢癌肠道转移的危险因素,评价不同手术治疗方

法及其与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2005 年 6 月至 2008 年 6 月经我院

收稿日期: 2014-01-15; 修回日期: 2014-03-17
基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(H201336)
通讯作者: 陈秀玮, E-mail: chenxiuwei1023@163.com

手术治疗的晚期原发性卵巢恶性肿瘤 235 例,其中术后病理证实肠道转移者 107 例。

纳入研究的 235 例患者年龄 17~72 岁,平均年龄为 48 岁。吸烟者 77 例,不吸烟者 158 例。体重指数 $\leq 30\text{kg/m}^2$ 102 例, $>30\text{kg/m}^2$ 133 例。根据妇科检查结合辅助检查结果,肿瘤直径 $\leq 4\text{cm}$ 138 例,直径 $>4\text{cm}$ 97 例。肿瘤累及单侧 125 例,累及两侧 110 例。上皮性癌 168 例,非上皮性癌 67 例。临床 III 期 (FIGO, 1986) 171 例, IV 期 64 例。高分化 45 例,中-低分化 190 例。腹水量 $<1500\text{ml}$ 140 例,其余 95 例腹水量 $\geq 1500\text{ml}$ 。血清 CA125 $<500\text{U/ml}$ 106 例, $\geq 500\text{U/ml}$ 129 例。首次手术者 175 例,两次或两次以上手术者 60 例。107 例肠道转移者中首次手术 78 例,两次或两次以上手术 29 例。

1.2 临床表现及辅助检查

(1) 症状:卵巢癌多数缺乏特异性症状,本组 235 例患者中 12 例 (5.1%) 术前表现为肠梗阻, 166 例 (70.6%) 有不同程度腹胀,其中 95 例合并大量腹水 ($\geq 1500\text{ml}$)。

(2) 盆腔肿块:本组患者中 95 例 (40.4%) 盆腔检查触及子宫直肠窝肿块/结节,后经手术探查均证实直肠/乙状结肠受累。

(3) 影像学检查:全部病例超声检查均示有不同程度的腹水及盆/腹腔肿块。26 例盆腹腔强化 CT 或 MRI, 15 例有盆腔内肿块并压迫直肠。

(4) 胃肠造影:术前 65 例全胃肠钡餐检查均未显示异常。20 例钡灌肠检查有 18 例异常影像学改变,其中 15 例为直肠/乙状结肠狭窄,侧方移位 2 例,回盲部移位 1 例。

1.3 治疗方法

(1) 术前准备:术前 5d 嘱患者半流质进食,必要时给予肠外营养支持,口服抗生素进行肠道准备,术前 1d 给予清洁灌肠。

(2) 肿瘤细胞减灭术:235 例患者中,初次手术者常规行全子宫、双附件、大网膜、受累的盆腹腔腹膜及阑尾切除。再次手术者依前次手术切除的器官以及残余或复发肿瘤的特点而定。

(3) 肠切除手术:直径 1cm 以上的肿瘤先行锐性剥除,如肠壁破裂则行修补术。若肿瘤固定于肠壁,累及肌层甚至黏膜层者;或某一节段肠管集中多发结节,考虑肠切除。转移肠段切除组患者手术方

式:42 例行直肠乙状结肠切除吻合术,21 例同时行部分小肠切除吻合术,7 例行结肠造瘘术;肿瘤局部切除组患者手术方式:24 例行单纯病灶局部切除术,13 例行病灶剥除加肠管修补术。

1.4 随访内容

术后随访采用门诊、电话、通信等方式进行。生存期以手术日期到末次随访时间或死亡日期计算,失访者按死亡计算。随访 3~60 个月。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 统计软件包处理,应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并行 Log-rank 法检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌肠道转移的危险因素分析

235 例卵巢癌患者中,107 例发生肠道转移,总的肠道转移率为 45.53% (107/235)。单因素分析结果表明,吸烟、体重指数 $>30\text{kg/m}^2$ 、肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 、原发肿瘤累及两侧卵巢、临床分期较晚、组织分化较差、伴有大量腹水 ($\geq 1500\text{ml}$)、CA125 较高 ($\geq 500\text{U/ml}$) 与卵巢癌肠道转移有关 ($P<0.05$),而年龄和病理类型与卵巢癌肠道转移无关 ($P>0.05$) (Table 1)。

2.2 不同手术方式患者的生存分析比较

肿瘤局部切除患者的中位生存期为 25 个月 (95%CI:16.22~33.78);转移肠段切除患者的中位生存期为 53 个月 (95%CI:34.77~71.23)。肿瘤局部切除患者 3 年和 5 年生存率均低于转移肠段切除患者 (30.4% vs 57.7%, 12.2% vs 43.8%, $P<0.01$) (Table 2, Figure 1)。

2.3 不同残余病灶及手术次数患者半年复发比较

残余病灶 $\geq 2\text{cm}$ 的患者半年内复发率比残余病灶 $<2\text{cm}$ 患者显著性高 (54.5% vs 18.8%, $\chi^2=11.543$, $P=0.001$),首次切除的患者半年内复发率比两次或以上切除患者显著性低 (24.4% vs 55.2%, $\chi^2=9.119$, $P=0.003$) (Table 3)。

2.4 不同术式患者术后并发症比较

肿瘤局部切除组患者术后并发症发生 12 例,发生率为 17.14% (12/70),转移肠段切除组患者为 16.21% (6/37) ($P>0.05$) (Table 4)。

Table 1 The risk factors for ovarian cancer with intestinal metastasis

Factor	N	Intestinal metastasis		χ^2	P
		Positive cases	Metastasis rate (%)		
Age(years)				2.857	0.091
≤35	56	20	35.71		
>35	179	87	48.60		
Smoking				7.696	0.006
Yes	77	45	58.44		
No	158	62	39.24		
BMI(kg/m ²)				9.145	0.002
≤30	102	35	34.31		
>30	133	72	54.14		
Tumor diameter(cm)				4.344	0.037
≤4	138	55	39.86		
>4	97	52	53.61		
Lesion location				5.477	0.019
Unilateral	125	48	38.40		
Bilateral	110	59	53.64		
Pathological type				0.021	0.886
Epithelial	168	76	45.24		
Non-epithelial	67	31	46.27		
Clinical stage				4.074	0.044
III	171	71	41.52		
IV	64	36	56.25		
Tissue differentiation				6.216	0.013
Well-differentiated	45	13	28.89		
Moderately-poorly differentiated	190	94	49.47		
Ascites(ml)				5.448	0.020
<1500	140	55	39.29		
≥1500	95	52	54.74		
CA125(U/ml)				5.947	0.015
<500	106	39	36.79		
≥500	129	68	52.71		

Table 2 Survival analysis of ovarian patients with different surgical treatment by K-M method

Factor	Survival(%)			Median survival time(month)	95%CI
	1-year	3-year	5-year		
Local tumor resection	75.3	30.4	12.2	25	16.22~33.78
Metastatic intestinal resection	82.6	57.7	43.8	53	34.77~71.23

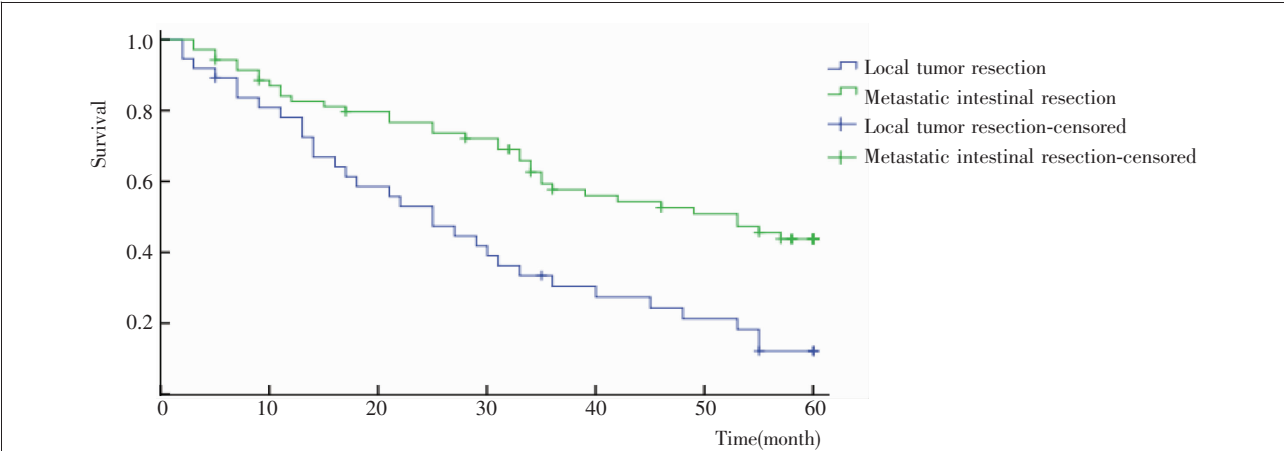


Figure 1 The survival curve of patients with different surgical treatment

3 讨论

3.1 卵巢癌肠道转移的危险因素

研究发现曾经吸烟或正在吸烟的女性可增加卵巢黏液性癌的发生率,而不影响其他组织学类型卵巢癌的发生^[2]。本组卵巢癌吸烟患者 77 例中 45 例发生肠道转移,不吸烟者 158 例中 62 例发生肠道转移,前者发生肠道转移率较后者增高($P<0.05$),提示吸烟与卵巢癌的发生及转移相关。肥胖可能会增加卵巢癌发生风险,体重指数(BMI)与卵巢癌发生风险密切相关^[3]。本组资料的分析结果与之相同。学者认为,肥胖增加卵巢癌发生的风险主要通过激素机制,肥胖被认为可以导致肾上腺雄激素分泌增加,与内源性雌激素增加有关^[4]。本文结果还显示肿瘤直径及肿瘤部位与卵巢癌肠道转移有关,肿瘤直径越大,肿瘤累及两侧卵巢者发生肠道转移的概率较大。腹水是腹腔及盆腔内扩散的标志,腹水是卵巢癌患者敏感的生存指标^[5]。本文比较发现腹水量大($\geq 1500\text{ml}$)与肠转移可能存在关系。张君等^[6]研究显示,血清CA125水平对上皮性卵巢癌的诊断具有显著意义,尤其是上皮性浆液性囊腺癌患者血清CA125水平升高明显;晚

Table 3 Half year's recurrence in ovarian patients with intestinal metastasis

Group	N	Recurrence	χ^2	P
Residual lesion<2cm	85	16(18.8%)	11.543	0.001
Residual lesion≥2cm	22	12(54.5%)		
First resection	78	19(24.4%)	9.119	0.003
Two or more times resection	29	16(55.2%)		

Table 4 Comparison of postoperative complications in patients with different surgical treatment

Complication	Metastatic intestinal resection (n=70)	Local tumor resection (n=37)
Incision infection	5	3
Intestinal obstruction	2	1
Enteritis	1	0
Urethral fistula	1	0
Intestinal fistula	2	1
Peritonitis	1	1
Total	12	6

期(Ⅲ~Ⅳ期)以及低分化者 CA125 水平较高。张海燕等^[7]研究结果不支持 CA125 的独立预后判断价值,但治疗前 CA125 水平越高,提示肿瘤负荷越大、期别越晚,预后越差。本组资料研究显示,血清 CA125 较高(≥500U/ml)病例的肠道转移率增高($P<0.05$)。提示 CA125 值可以预测卵巢癌肠道转移的风险。本研究分析显示临床分期及组织分化程度与卵巢癌肠道转移有关($P<0.05$)。年龄与卵巢癌的肠道转移无关($P>0.05$)。掌握这些特点,我们在进行卵巢癌术前准备时应常规评估其肠道转移的危险因素,进行肠道手术准备,并向患者及家属说明肠切除及肠道造口的可能性及必要性。

3.2 卵巢癌肠道转移不同手术方法及其预后分析

晚期卵巢癌是一种全腹性疾病,尽量切除可以切除的原发灶及转移灶是改善预后的关键。在卵巢癌患者中,满意的肿瘤细胞减灭术是评估预后及生存率的重要因素,术后残存病灶的数量是影响预后的重要因素^[8]。但关于不同肿瘤细胞减灭术式的应用效果,临床中研究的结论存在差别。本研究着重对照分析不同术式患者生存期情况、残留病灶大小及手术次数与复发之间的关系、术后并发症发生情况。本组资料结果显示切除转移肠道效果优于局部肿瘤剥除及修补,与陈洁等^[9]学者报道的结论一致。本文结果显示两组 3 年和 5 年生存期差异有统计学意义($P<0.05$)。残余病灶≥2cm 的患者半年内复发

率比残余病灶<2cm 患者的复发率高($P<0.05$),首次切除的患者半年内复发率比两次或以上切除患者的复发率低($P<0.05$),提示首次彻底的肿瘤细胞减灭术显著性改善患者的生存率。肠段切除组切除了病灶、周围肠段及中间可疑的肠系膜淋巴结,而肿瘤剥除组仅切除受侵肠段的部分病灶,肠系膜、病灶周围已有转移而肉眼未见的病灶仍旧存在,并成为复发的基础,影响预后^[10]。因此,我们认为应将肠道手术作为卵巢癌肿瘤细胞减灭术的重要组成部分。

3.3 卵巢癌肠道手术并发症的预防

多数文献报道卵巢癌肠道转移术后的并发症在 40%左右^[11]。本组总体并发症发生率为 26%(28/107),但两组患者术后并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。卵巢癌肠道并发症包括盆腹膜炎、肠梗阻、肠痿、腹壁切口感染等。肠道手术的术后并发症,轻者延误化疗,影响疗效,重者引起死亡。为保证肠道手术成功,预防并发症的发生,我们认为在卵巢癌肠转移患者的诊疗过程中应注意以下事项:①做好充分的术前准备,包括肠道准备和患者基础状态的准备。前者包括控制饮食、清结灌肠、口服肠道抗生素;后者包括积极纠正贫血、低蛋白血症,纠正电解质紊乱,必要时行肠外营养。对合并内科基础疾病的患者应充分评估手术风险后再行最合理的术式治疗。②术中切除受累肠段行吻合术时要充分游离肠管,避免吻合口紧张。减少吻合口周围感染,吻合口周围放置引流,术后负压吸引,这是防止吻合口感染和痿的重要手段。直肠转移肠段切除时,检查确定肿瘤侵犯的范围及远侧端的位置,准确估计可保留直肠的长度,转移癌位置过低者应用吻合器代替手法吻合。处理肠系膜时减少不必要的血管损伤,保证吻合口周围血运。③加强术后管理,应给予肠外营养支持,预防及控制感染,避免术后肠胀气的发生。严格保护肠造口,预防吻合口痿的发生。加强术前、术中及术后的质量控制,卵巢癌肠道转移的手术治疗也是相对较为安全的。

综上所述,卵巢癌肠道转移率较高,术前应全面评估卵巢癌肠道转移的危险因素,对具有高危因素

的患者,全面评估手术风险,应充分向患者及其家属交代术中可能发生肠切除或肠造瘘的情况及术后并发症的发生及预防措施等问题。术中行肿瘤细胞减灭术应尽量采取转移肠段切除术。首次手术尽量切除可以切除的原发灶及转移灶,从而缩小残留病灶的大小,同时加强手术质量的控制及术后管理质量,有助于提高患者的术后疗效及生活质量。

参考文献:

- [1] Xiong ZF, Wang ZH. Molecular mechanism of invasion inhibitory effects of Genistein on human ovarian cancer cells [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2010, 37(6): 633-639. [熊宙芳, 王泽华. Genistein 抑制卵巢癌细胞的侵袭转移及其机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(6): 633-639.]
- [2] Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer [J]. Cancer, 2008, 112(5): 1169-1177.
- [3] Olsen CM, Green AC, Whitman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(4): 690-709.
- [4] McLemore MR, Miasowski C, Aouizerat BE, et al. Epidemiologic and genetic factors associated with ovarian cancer [J]. Cancer Nursing, 2009, 32(4): 281-290.
- [5] Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(1): 69-73.
- [6] Zhang J, Wang YK. The value of serum CA125 in diagnosis and staging forecast of ovarian carcinoma [J]. Medical Journal of Qilu, 2012, 27(6): 479-481. [张君, 王言奎. 血清 CA125 在卵巢癌诊断及预测分期中的应用价值 [J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(6): 479-481.]
- [7] Zhang HY, Wang J, Liu B, et al. Relationship of preoperative serous CA125 with clinicopathological features and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(2): 94-98. [张海燕, 王瑾, 刘斌, 等. 术前血清 CA125 水平与上皮性卵巢癌临床病理特征及预后的关系 [J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(2): 94-98.]
- [8] Bland AE, Everett EN, Pastore LM, et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women with advanced epithelial ovarian cancer treated with initial chemotherapy [J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(4): 629-636.
- [9] Chen J, Zhang ZY. Surgical management of intestinal metastases in ovarian cancer-an analysis of 102 cases [J]. China Oncology, 2000, 10(2): 124-126. [陈洁, 张志毅. 102 例卵巢癌肠道转移的手术疗效分析 [J]. 中国癌症杂志, 2000, 10(2): 124-126.]
- [10] Salani R, Diaz-Montes T, Giuntoli RL, et al. Surgical management of mesenteric lymph node metastasis in patients undergoing rectosigmoid colectomy for locally advanced ovarian carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(12): 3552-3557.
- [11] Kang KH, Park SY, Rho SB, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 interacts with angiotensin II type 2 receptor and additively inhibits angiogenesis [J]. Cardiovascular Research, 2008, 79(1): 150-160.

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R), 大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-100。以交流肿瘤防治经验, 推广肿瘤科技成果, 促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。办刊 20 余年, 紧扣肿瘤控制主题, 尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道, 配有病情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目。已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。中国科技核心期刊

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R), 大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-37。由浙江省卫生厅主管, 浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办, 报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展, 刊登肿瘤临床与基础类学术论文, 报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究, 指导临床实践和科研。公平、公正, 择优录用稿件, 好稿快发。中国科技核心期刊

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可向编辑部补订。

地址: 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022)

咨询电话和传真: 0571-88122280