

卵巢恶性肿瘤肠道转移相关处理

孔聪聪(综述), 张广美*(审校)

基金项目: 黑龙江省自然科学基金重点项目(项目编号: ZD201110)

作者单位: 150001 黑龙江 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第一医院妇科

作者简介: 孔聪聪, 哈尔滨医科大学硕士研究生在读, 研究方向为妇科肿瘤

* 通讯作者, E-mail: kongcongcong@163.com

【关键词】 卵巢恶性肿瘤; 肠转移; 手术治疗; 生存质量

【中图分类号】R 737.31 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)09-020-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.09.06

上皮性卵巢癌是妇科癌症致死的最常见疾病。该疾病通常出现在绝经后妇女, 常伴有数月的腹痛和腹胀症状, 因起病隐匿, 发现时多已进展至晚期, 肿瘤转移多以癌细胞自肿瘤表面脱落种植为主, 盆腹腔内所有脏器及腹膜均可受到浸润。能否达到最大限度的肿瘤细胞减灭术是晚期卵巢癌治疗中最关键的步骤。更具体地说, 每增加 10% 达到最大限度或最佳肿瘤细胞减灭术(无肉眼残留病灶)的可能性, 即可使平均生存率延长 5.5%^[1]。晚期卵巢癌减瘤术中常涉及复杂的外科手术, 特别是肠道相关手术(如肠道切除、肠道吻合、肠道造瘘等)已经成为超过 50% 的肿瘤细胞减灭术中的重要阶段^[2]。术中如何具体处理肠道转移瘤, 是妇科医生争论与关注的焦点问题。

1 卵巢癌肠转移的危害

卵巢癌肿瘤细胞可随腹腔内负压及液体播散到腹腔及盆底的所有脏器表面种植生长, 种植为卵巢癌最重要的转移方式。晚期卵巢癌常合并盆腹腔广泛转移, 尤以肠道转移最为多见。Mahdi 等^[3]报道小肠转移率为 25%~66%, 结肠转移率为 25%~78%, 以乙状结肠、直肠最为常见。Jaeger^[4]报道 139 例肉眼肠管受侵的患者, 受累肠管最多见的依次为乙状结肠、其他结肠、小肠。卵巢恶性肿瘤的盆腹腔转移瘤中对患者健康威胁最大的是肠道相关转移瘤, 进展期卵巢癌的肠转移瘤, 可能造成患者肠穿孔并发生急性腹膜炎和肠瘘等并发症, 更严重的可发展为致命的肠梗阻^[5-6], 若不积极干预, 患者可短期内死于肠梗阻。晚期卵巢癌盆腹腔广泛扩散和肠转移的发生率高, 特别是受侵及的直肠乙状结

肠多与盆腔大肿瘤连成一体, 癌肿位置深, 很难满意暴露, 这些因素都使对于肠道手术不甚熟悉和担心术后并发症的妇科医生感到困难。

2 卵巢癌肠转移手术的临床应用及预后

2.1 卵巢癌肠转移手术的应用价值

卵巢癌主要进行手术治疗, 手术目的是尽可能多地消除癌瘤组织, 提供病理学诊断, 建立 FIGO 分期^[7]。淋巴结切除术对于 FIGO 分期是必要的, 但国外有关研究发现广泛的腹膜后淋巴结清扫术并未提高肿瘤患者生存率^[8-9]。但对于发生广泛盆腹腔转移, 尤其是肠转移的晚期病例, 能否达到最佳的肿瘤细胞减灭术, 直接关系到肿瘤患者生存期, 成为影响临床预后的重要因素^[10]。理想的减瘤术对提高预后有极为重要的作用, 已成为妇科专家共识, 晚期减瘤术中往往需要切除大肠或小肠, 尤以乙状结肠或直肠乙状结肠切除最为多见。肠道转移瘤手术提高了肿瘤细胞减灭术的彻底性, 为后续术后化疗创造条件, 不仅提高了患者远期生存率, 还能解除患者肠梗阻症状, 减少腹水, 很大程度上提高患者的生活质量^[11]。对于有肠梗阻的患者, 即使术后不能达到残留灶 < 2 cm, 手术也是解除梗阻、缓解症状、延长生命的唯一手段, 在初治和复发患者中, 为了达到理想的减瘤效果, 肠切除手术对于改善生存期和提高生存质量均有积极意义^[12]。因此肠切除手术在妇科肿瘤中应用越来越普遍。

2.2 肠道手术术后感染的预防

外科手术术后感染一直以来都是影响患者围手术期发病率、死亡率以及增加经济负担的主要因素^[13-14]。

由于晚期卵巢癌患者大多年龄较大,常合并肥胖、营养不良、高血压、糖尿病、心脑血管疾病等,术后并发肠道手术部位感染常使临床医生感到棘手。对此美国约翰霍普金斯医疗中心对卵巢癌合并肠道转移手术患者进行了一项大型前瞻性研究,研究表明实施 5 点感染预防术可有效降低术后吻合口瘘发生率,显著降低肠梗阻、浅表器官手术部位感染发生率,加速康复、减少住院天数降低再住院率^[15-16]。其感染预防术具体为:① 术前术时使用 4 % 洗必泰进行皮肤准备,术中使用 4 % 洗必泰行阴道准备;② 术前口服抗生素和机械性肠道准备;③ 术中恰当使用抗生素;④ 对于结直肠手术部位和切口闭合部位的处理加强外科无菌意识;⑤ 加强围手术期管理。我国妇科专家对此也有相关文献报道,规范标准的围手术期管理可以有效控制和降低术后感染的发生率,使有效的卵巢肿瘤细胞减灭术得以相对安全的顺利进行。术后积极改善患者电解质紊乱、贫血、低蛋白血症等恶病质状态,如有需要可行肠外营养,延期进食,促进肠道术后恢复,解除妇瘤科医生对肠道相关处理术后并发症的担忧。

2.3 肠道转移处理的相关循证医学研究

国内外学者关于卵巢癌肠转移行肠道手术与预后关系的探究从未停歇,但大都是小宗病例回顾性研究。周学惠等^[17]研究提示当肠道受累时手术切除越彻底,预后越好;且行肠切除患者的中位生存时间要长于未行肠切除患者。但 Abdul 等^[18]认为肠切除组中患者 5 年生存率较肠未切除组差(14 % vs 44 %),其中肠切除组中理想减瘤患者 5 年生存率较肠未切除组差(15.4 % vs 55 %),是由于肠切除组中晚期(Ⅲ期)患者比例明显高于肠未切除组中患者(82 % vs 48 %),肠切除组中患者术后理想减瘤程度低于肠未切除组中患者(72 % vs 80 %)的缘故。Cai 等^[19]报道认为肠切除患者 5 年生存率与肠未切除患者无差别。纪新强等^[20]研究结果显示肠转移瘤手术组患者 1 年和 2 年存活率明显高于对照组,5 年存活率也高于对照组,但差异无统计学意义,肿瘤剥除组和肠切除组 1 年和 2 年存活率差异无统计学意义。但 Abdul 等^[18]及 Cai 等^[19]的研究结果进行 Meta 分析显示,肠切除术和肠未切除术治疗卵巢癌,术后生存率比较无明显差异。各文献报道所持观点各不相同,因纳入不同研究的样本间存在统计学异质性,对其结论需持谨慎态度。

把握减瘤术中是否进行受累肠管切除的关键是评估手术能否改善患者预后,延长患者生存期。相关循证文献报道了肠切除手术后达到理想减瘤及不理想减瘤患者的预后,经循证评价认为,肠道切除术后能达到理想减瘤患者较不理想减瘤患者预后好;认为卵巢癌肿瘤细胞减灭术中行肠切除是有意义的,肠切除有延长患者生存期的趋势,但总的生存期受临床期别、术后减瘤程度的影响^[21]。

3 肠转移术中处理方式

3.1 受累肠段处理时机

对于患病后首次进行手术治疗的晚期卵巢癌患者,术中应当努力实现彻底的肿瘤细胞减灭术。当此目的难以达到时,应力求达到最佳的残留病灶(残余的肿瘤结节,每个结节测量 <1 cm 或最大直径 <1 cm)。通常情况下初次减瘤术行部分受累肠段切除而达到满意手术效果的患者,后续辅助有效的化疗,将明显改善其生存期^[22]。晚期卵巢恶性肿瘤除广泛盆腹腔种植外,常在子宫直肠凹陷有较大的转移瘤病灶,癌瘤可侵犯肠道肌层甚至深达粘膜层,钝性处理转移病灶通常会有较明显的癌瘤残留,锐性切除直肠部分浆肌层或部分直肠修补亦是术后肿瘤复发和并发症发生的根源,因此当癌瘤发生肠实质侵犯时,术中必须果断处理,否则无法达到有效减瘤目的,且术后极易发生肠梗阻。

术中肠管切除需用到普外科相关的专业手术技巧,但很多妇科医生常缺乏肠道相关的系统普外科专科训练,因而对此技术并不熟悉,在临床操作中对肠切除手术心存顾虑,对术后可能出现的一系列并发症感到担忧,抱着敬而远之的态度而放弃术中干预。卵巢癌肠道转移瘤的术中处理,视癌瘤大小、浸润深度而行不同的处理方式。若种植灶体积较小且散在分布,无需特殊处理,可依靠术后有效化疗控制肿瘤进展^[23-24];若种植灶 >2 cm,为达到满意的减瘤术应剥除或部分肠壁切除。对于肠壁种植较表浅者,术中剥除易操作,若已侵犯至深肌层,盲目处理大都会损伤肠粘膜而不建议剥除处理,应做肠修补或肠楔型切除;处理体积较大的肠管转移癌灶需行肠切除,如下列情况:① 大块肿瘤组织固定于肠壁浸润深肌层不能剥除或剥除后破损大,修补后有发生肠瘘可能者;② 若某一肠段上有多个癌转移结节,可能导致肠梗阻发生;③ 对于转移癌累及肠壁,有部分梗阻存在者,为解除梗阻症状,行部分肠切除或肠造瘘。

3.2 患者需求与肠道处理方式的改变

过往对合并肠道转移的晚期卵巢癌积极有效的减瘤方式是直肠包括肿瘤整块切除和结肠造口术,但这种永久性人工肛门存在诸多问题,使女性生活质量显著受损,很多患者无法接受而失去被挽救机会。近年来为避免此种情况发生,在肠切除后如情况允许可行器械肠吻合术,这种方式能保持肠道连续性,维持肠道的生理特点,不造成患者心理压力和生活不便,患者更乐于接受^[25-26]。

近几年国外妇瘤科医生将注意力集中在不影响最佳肿瘤细胞减灭术的基础上,尽可能保持器官的完整性和功能性,尤其是肠道相关手术。Jaeger 等^[4]研究表明由于肠道受累而行更广泛的根治性手术对患者的存活期没有益处,认为肠道受累与不良预后有关,生存期不会因为更广泛的手术而延长。F. Plotti 等^[27]的前瞻性研究中将行直肠、直肠乙状结肠切除术(sigma-rectum,

total rectosigmoid resection, TRR) 的 82 例患者设为 A 组, 行部分乙状结肠切除术 (partial rectosigmoid resection, PRR) 的 72 例患者设为 B 组, 两组患者的 5 年生存率 (TRR 52 % vs PRR 48 %) 和最佳肿瘤细胞减灭率 (TRR 92 % vs PRR 96 %) 比较无统计学差异, 两组患者的术后疾病进展/复发率无统计学差异 (TRR 70.7 % vs PRR 73.6 %), 甚至对于肠转移瘤的复发两组患者比较也没有统计学差异 (TRR 31.7 % vs PRR 27.8 %)。该研究发现 A 组的输血率、术后粘连性肠梗阻的发生率更高, 住院时间有显著延长; 更为重要的是 B 组比 A 组患者开始化疗时间更早 (PRR 18 d vs TRR 24 d)。许多学者认为延长手术与辅助化疗开始之间的时间间隔 (6 周以上) 会对生存期产生不利影响^[28-30]。

4 结语

卵巢癌起病隐匿, 患者因症状就诊时病情多已发展至晚期, 手术是治疗的关键, 以达到最佳的肿瘤细胞减灭术。若已发生肠道转移, 术中应积极干预。若妇瘤科医生因缺乏系统的普外科训练, 对肠道手术存有顾虑, 担心术后出现一系列并发症, 可请普外科专科医生联合手术。力求在不影响最佳肿瘤细胞减灭术的基础上, 避免过于激进的手术, 尽可能地保持器官完整性和功能性。目前对于卵巢癌肠受累相关处理的安全性及有效性的文献报道多为样本量不多的回顾性研究, 因此仍待进一步大样本病例收集后深入研究。近几年来, 随着肿瘤患者对生存质量的要求不断提高, 肿瘤外科医生对患者生存质量评估的关注度与日俱增。生存期并不是肿瘤细胞减灭术后唯一的有效价值评估, 生存质量和有效缓解症状也应该得到同样的重视且应该成为影响治疗决策的重要因素。对于卵巢癌患者合并肠道转移的处理方式需与患者深度交流, 在切实解决临床问题的基础上保证患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138 (1): 62-69.
- [2] Grimm C, Harter P, Alesina PF, et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146 (3): 498-503.
- [3] Mahdi H, Gojayev A, Buechel M, et al. Surgical site infection in women undergoing surgery for gynecologic cancer [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2014, 24 (4): 779-786.
- [4] Jaeger W, Ackermann S, Kessler H, et al. The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83 (2): 286-291.
- [5] Heng S, Hardy J, Good P. A retrospective audit on usage of Diatrizoate Meglumine (Gastrografin®) for intestinal obstruction or constipation in patients with advanced neoplasms [J]. *Palliative*

Medicine, 2017, 32(1): 269216317726430.

- [6] Khatib G, Guzel AB, Gulec UK. A novel technique: Carbon dioxide gas-assisted total peritonectomy, diaphragm and intestinal meso stripping in open surgery for advanced ovarian cancer (Cukurova technique) [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146 (3): 674-675.
- [7] Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum; abridged republication of guidelines from the international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 126 (1): 171.
- [8] Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: Implications for surgical staging [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122 (3): 536-540.
- [9] Morice P, Pautier P, Lhomme C, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97 (21): 1620-1621.
- [10] Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, et al. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26 (4): 336-342.
- [11] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (26): 2484-2496.
- [12] Tran CW, McGree ME, Weaver AL, et al. Surgical site infection after primary surgery for epithelial ovarian cancer: Predictors and impact on survival [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136 (2): 278-284.
- [13] Edmiston CJ, Bruden B, Rucinski MC, et al. Reducing the risk of surgical site infections: Does chlorhexidine gluconate provide a risk reduction benefit? [J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41 (5 Suppl): S49-S55.
- [14] Van Der Slegt J, Van Der Laan L, Veen EJ, et al. Implementation of a bundle of care to reduce surgical site infections in patients undergoing vascular surgery [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71566.
- [15] Saeed MJ, Dubberke ER, Fraser VJ. Procedure-specific surgical site infection incidence varies widely within certain National Healthcare Safety Network surgery groups [J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43 (6): 617-623.
- [16] Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2016, 127 (1): 91.
- [17] 周学惠. 晚期上皮性卵巢癌肠肿瘤切除的作用 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2005, 10(4): 366-369.
- [18] Abdul S, Tidy JA, Paterson ML. Can we identify the patients who are likely to undergo bowel resection at the time of surgery for ovarian cancer? [J]. *Journal of Obstetrics & Gynaecology the Journal of the Institute of Obstetrics & Gynaecology*, 2006, 26 (4): 357.
- [19] CAI H-b, ZHOU Y-f, CHEN H-z, et al. The role of bowel surgery with cytoreduction for epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Oncol*, 2007, 19 (10): 757.
- [20] 纪新强, 尹吉梅. 卵巢癌肠转移的手术治疗 [J]. *现代妇产科进展*, 2000, 9(5): 361-362.
- [21] 覃金春, 李力, 陈昌贤, 等. 卵巢癌手术中肠道病灶处理对预后

- 影响的循证评价 [J]. 广西医科大学学报, 2012, 29 (4): 547 - 552.
- [22] Morris MS, Graham LA, Chu DI, et al. Oral antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014, 219 (3): S 18 - S 19.
- [23] Lim MC, Kang S, Song YJ, et al. Feasibility and safety of extensive upper abdominal surgery in elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25 (7): 1034 - 1040.
- [24] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long - term results of dose - dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open - label trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (10): 1020 - 1026.
- [25] Dolejs SC, Guzman MJ, Fajardo AD, et al. Bowel preparation is associated with reduced morbidity in elderly patients undergoing elective colectomy [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 21 (2): 372 - 379.
- [26] Deierhoi RJ, Dawes LG, Vick CA, et al. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217 (5): 763 - 769.
- [27] Plotti F, Montera R, Aloisi A, et al. Total rectosigmoidectomy versus partial rectal resection in primary debulking surgery for advanced ovarian cancer [J]. *EJSO*, 2016, 42 (3): 383 - 390.
- [28] Ledermann JA, Harter P, Gourley CA, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum - sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31 (15, S): 1382 - 1392.
- [29] Gotlieb WH, Amant F, Advani S, et al. Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double - blind, placebo - controlled study [J]. *Lancet Oncology*, 2012, 13 (2): 154 - 162.
- [30] Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo - controlled trial of bevacizumab in the front - line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128 (3): 573 - 578.

(收稿日期: 2017 - 09 - 19 编辑: 向晓莉)

(上接第 19 页)

【参考文献】

- [1] BERAL V, BULL D, REEVES G, et al. Endometrial cancer and hormone - replacement therapy in the Million Women Study [J]. *Lancet (London, England)*, 2005, 365 (9470): 1543 - 1551.
- [2] ELLIOT J, CONNOR M E, LASHEN H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in post - menopausal women with and without HRT [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2003, 82 (12): 1112 - 1114.
- [3] NAGELE F, OCONNOR H, BASKETT T F, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding [J]. *Fertility and Sterility*, 1996, 65 (6): 1145 - 1150.
- [4] KAYHAN F, ALPTEKIN H, KAYHAN A. Mood and anxiety disorders in patients with abnormal uterine bleeding [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016, 199 (8): 192 - 197.
- [5] ROMER T. Hormone replacement therapy and bleeding disorders [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2006, 22 (3): 140 - 144.
- [6] OZER A, OZER S, KANAT - PEKTAS M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish women with abnormal uterine bleeding [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2016, 42 (5): 573 - 578.
- [7] BOUZID A, AYACHI A, BEN KHEDIJA M, et al. Feasibility and diagnostic value of hysterosonography performed in bleeding time in the exploration of abnormal uterine bleeding [J]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de La Reproduction*, 2016, 45 (9): 1067 - 1073.
- [8] ROMER T, RABE T, DUDA V, et al. Guidelines of the German society of OB/GYN: references of sonographical diagnostics in asymptomatic patients with and without hormone replacement therapy [J]. *Frauenanet*, 2001 (42): 749 - 751.
- [9] BRADLEY L D, GUEYE N A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive - aged women [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 214 (1): 31 - 44.
- [10] MEUWISSEN J H, VAN LANGEN H, NIELEN M. Endometrial growth in continuous, estrogen substitution monotherapy with Estraderm TTS (0.05 mg/die) in 31 postmenopausal females [J]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 1992, 52 (6): 351 - 354.
- [11] WINDLER E, STUTE P, ORTMANN O, et al. Is postmenopausal hormone replacement therapy suitable after a cardio - or cerebrovascular event? [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 291 (1): 213 - 217.
- [12] SPAULDING L B. Endometrial ablation for refractory postmenopausal bleedings with continuous HRT [J]. *Fertility and Sterility*, 1994, 62 (6): 1181 - 1185.
- [13] ISTRE O, HOLM - NIELSEN P, BOURNE T, et al. Hormone replacement therapy after transcervical resection of the endometrium [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 88 (5): 767 - 770.
- [14] RÖMER T. Treatment of recurrent bleeding disorders during hormone replacement therapy by transcervical endometrial ablation [J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 1999, 47 (4): 255 - 257.
- [15] LETHABY A, FARQUHAR C, SARKIS A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004 (3): CD000402.

(收稿日期: 2017 - 09 - 22 编辑: 刘璐)