

·临床研究·

正常大小卵巢癌综合征的临床诊疗分析

朱彤¹, 张楚², 边欣怡¹, 刘丽婷¹, 刘洪¹, 汪辉¹, 余楠¹

(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科¹, 中西医结合科², 湖北 武汉 430030)

摘要:目的 探讨正常大小卵巢癌综合征的临床特点、诊断标准及预后。方法 回顾性分析2016年1月~2019年12月在我院治疗及病理证实的35例正常大小卵巢癌综合征患者临床资料,按照组织学来源是否为第二苗勒系统将其分为苗勒组($n=30$)与转移组($n=5$),比较两组临床表现及预后差异。结果 苗勒组年龄、绝经人数高于转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组孕次、产次比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组腹痛、阴道流血或流液、体检肿瘤标志物增高、胸闷气促发生率及CA125、CEA比较,差异无统计学意义($P>0.05$),苗勒组腹胀发生率、腹水含量高于转移组,CA199低于转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);苗勒组患者行全子宫切除+双附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫术,转移组患者行全子宫切除+双附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫术;苗勒组主要为卵巢原发肿瘤和卵巢外腹膜浆液性乳头状腺癌,转移组主要为来源于胃、阑尾、直肠、消化道的肿瘤;苗勒组9例误诊,转移组2例误诊;两组存活时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 对于正常大小卵巢癌综合征患者,必须高度重视鉴别诊断,尽早手术探查,尽量切除癌灶,术后辅以有效化疗或放疗,以期获得最佳生存期和预后。

关键词: 卵巢肿瘤;正常大小卵巢癌综合征;第二苗勒系统;转移肿瘤

中图分类号:R737.31

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.08.028

文章编号:1006-1959(2021)08-0109-04

Clinical Diagnosis and Treatment Analysis of Normal-sized Ovary Carcinoma Syndrome

ZHU Tong¹, ZHANG Chu², BIAN Xin-yi¹, LIU Li-ting¹, LIU Hong¹, WANG Hui¹, YU Nan¹

(Department of Obstetrics and Gynecology¹, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine²,

Tongji Hospital, Tongji Medical College of HUST, Wuhan 430030, Hubei, China)

Abstract: Objective To explore the clinical features, diagnostic criteria and prognosis of normal-sized ovary carcinoma syndrome. Methods A retrospective analysis of the clinical data of 35 patients with normal-sized ovary carcinoma syndrome who were treated and pathologically confirmed in our hospital from January 2016 to December 2019. According to whether the histological source is the second Mullerian system, they are divided into the Mullerian group ($n=30$) and the metastasis group ($n=5$). The differences in clinical manifestations and prognosis between the two groups were compared. Results The number of menopausal women and the age in the Mullerian group were higher than those in the metastasis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); There was no statistically significant difference in pregnancy times and parity times between the two groups ($P>0.05$); There was no statistically significant difference between the two groups of abdominal pain, vaginal bleeding or fluid, increased tumor markers in physical examination, chest tightness and shortness of breath, CA125 and CEA ($P>0.05$). The incidence of abdominal distension and ascites content in the Mullerian group was higher than that in the metastasis group, and CA199 was lower than that in the metastasis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Patients in the Mullerian group underwent total hysterectomy + double attachment resection + omentectomy + pelvic lymph node dissection, and patients in the metastasis group underwent total hysterectomy + double attachment resection + omentectomy + pelvic lymph node dissection; The Mullerian group was mainly ovarian primary tumors and extraovarian peritoneal serous papillary adenocarcinoma, and the metastatic group was mainly tumors from the stomach, appendix, rectum, and digestive tract; Nine cases were misdiagnosed in the Mullerian group and 2 cases were misdiagnosed in the metastasis group. There was no significant difference in survival time between the two groups ($P>0.05$). Conclusion For patients with normal-sized ovary carcinoma syndrome, it is necessary to attach great importance to the differential diagnosis, surgical exploration as soon as possible, removal of the cancer as much as possible, and effective chemotherapy or radiotherapy after the operation, in order to obtain the best survival and prognosis.

Key words: Ovarian tumor; Normal-sized ovary carcinoma syndrome; Second Mullerian system; Metastatic tumor

正常大小卵巢癌综合征(normal-sized ovary carcinoma syndrome, NOCS)是指肉眼所见卵巢大小正常的女性腹腔弥漫性转移性恶性疾病。该病在1989年由 Feuer GA 等^[1]首次报道,包括以下四种类型:卵巢原发肿瘤(ovarian carcinoma, OC)、腹膜间皮瘤(diffuse malignant mesothelioma, DMM)、卵巢外腹膜浆液性乳头状癌(extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma, EPSPC)和不明来源的转移性肿

瘤(metastatic tumours, MT)。其中卵巢原发肿瘤、腹膜间皮瘤、卵巢外腹膜浆液性乳头状癌均来源于第二苗勒系统,其组织学、分子特征及临床表现相似,目前主要沿用相同分期卵巢癌的治疗模式^[2,3]。来源不明的转移性肿瘤其原发灶多为胃、阑尾、结肠等组织^[4,5],目前尚无针对性的诊疗方案。本文就我院收治的35例正常大小卵巢癌综合征患者,对不明来源的转移性肿瘤与第二苗勒系统来源的两组患者的临床资料进行回顾性分析,以期对正常大小卵巢癌综合征提供新的诊疗思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月~2019年12月于华

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81701530)

作者简介:朱彤(1991.5-),女,湖南武冈人,博士研究生,主要从事妇科肿瘤相关疾病研究

通讯作者:余楠(1986.2-),女,湖北武汉人,博士,主治医师,主要从事复发性流产及早产的作用机制及治疗研究

华中科技大学同济医学院附属同济医院经开腹探查和病理检查诊断为正常大小卵巢癌综合征患者 35 例。诊断标准:开腹探查腹腔有广泛弥散性转移灶,双侧卵巢大小正常,卵巢表面有或没有赘生物;术前影像学检查未能发现其他原发灶;术前未接受过化疗或放疗,近期未曾进行过卵巢相关手术;病理检查为卵巢原发癌或者其他器官转移癌。纳入标准:①年龄 18~70 周岁;②符合 Feuer GA 等^[1]。排除标准:①患者个人基本信息及临床资料缺失;②患者入院前患有严重肝肾、心血管等影响预后的疾病。按照组织学来源是否为第二苗勒系统将其分为苗勒组($n=30$)与转移组($n=5$)。

1.2 方法 收集患者年龄、孕产史、绝经状态、临床症状、CA125、CEA、CA199、腹水量、手术方式、化疗方案和周期、随访至 2020 年 12 月生存时间。

表 1 两组一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

项目	苗勒组($n=30$)	转移组($n=5$)	统计值	P
年龄(岁)	55.80 \pm 7.33	45.40 \pm 10.16	$t=2.785$	0.009
孕次(次)	3.47 \pm 1.89	3.00 \pm 1.87	$t=0.512$	0.612
产次(次)	2.33 \pm 1.56	1.80 \pm 0.84	$t=0.740$	0.465
绝经人数	25(83.33)	1(20.00)	/	0.010

表 2 两组临床特征比较 $[n(\%), \bar{x}\pm s]$

项目	苗勒组($n=30$)	转移组($n=5$)	统计值	P
腹胀	22(73.33)	1(20.00)	/	0.038
腹痛	11(36.67)	1(20.00)	/	0.431
阴道流血或流液	1(3.33)	1(20.00)	/	0.269
体检肿瘤标志物增高	1(3.33)	1(20.00)	/	0.269
胸闷气促	0	1(20.00)	/	0.147
腹水(ml)	1503.33 \pm 1150.86	300.00 \pm 406.20	$t=2.289$	0.029
CA125(U/ml)	1298.47 \pm 1634.47	85.16 \pm 85.85	$t=1.639$	0.111
CEA(ng/ml)	1.74 \pm 1.56	1.90 \pm 1.40	$t=-0.218$	0.829
CA199(U/ml)	35.74 \pm 94.80	224.39 \pm 260.37	$t=-3.076$	0.004

2.3 两组辅助检查比较 苗勒组 30 例患者均行 B 超检查,其中 16 例提示疑似附件病变;B 超未发现附件病变者中有 7 例行 CT 检查,5 例发现盆腔大网膜多发灶,1 例发现胃窦下方结节影,1 例仅发现盆腔积液;B 超未发现附件病变者 3 例行 PET-CT 检查,2 例疑似附件病变,1 例发现腹膜多发灶。转移组 5 例行 B 超检查,3 例疑似附件病变,其中 2 例行 PET-CT 或 CT 检查后发现盆腔多发灶;2 例未发现附件病变患者,其中 1 例行 PET-CT 检查提示附件病变。

2.4 两组治疗方法比较 苗勒组 30 例患者手术方式均为全子宫切除+双附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫术,22 例行肿瘤细胞减灭术;转移组 5 例患者行全子宫切除+双附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫术,2 例行肿瘤细胞减灭术。术后苗勒组

1.3 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用 Fisher 精确检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,数据符合正态分布采用独立样本 t 检验,否则采用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 苗勒组年龄、绝经人数高于转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组孕次、产次比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组临床特征比较 两组腹痛、阴道流血或流液、体检肿瘤标志物增高、胸闷气促发生率及 CA125、CEA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);苗勒组腹胀发生率、腹水含量高于转移组,CA199 低于转移组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

29 例患者进行了化疗,均为 TP 方案;转移组 4 例患者进行了化疗,均为 TP 方案。

2.5 两组正常大小卵巢癌组织来源分布情况比较 35 例患者中,苗勒组 30 例,占 85.71%;主要为卵巢原发肿瘤和卵巢外腹膜浆液性乳头状腺癌;转移组 5 例,占 14.28%,来源于胃、阑尾、直肠、消化道,不能明确具体来源器官,见表 3。

2.6 两组误诊情况比较 苗勒组 30 例患者中 21 例在首诊时疑为本病,5 例在肿瘤科或消化科误诊为消化系统肿瘤、3 例在消化内科误诊为肝硬化腹水、1 例误诊为结核性腹膜炎。转移组 5 例患者中 3 例因 B 超发现疑似卵巢病变、CA199 升高,疑为卵巢肿瘤;1 例在内科误诊为结核性腹膜炎经抗痨治疗后无好转转入妇科,1 例在消化内科诊断为消化系统肿瘤。

表 3 两组正常大小卵巢癌组织来源分布情况比较(n, %)

组别	组织来源	n	构成比
苗勒组	卵巢原发肿瘤	24	68.57
	卵巢外腹膜浆液性乳头状癌	6	17.14
	腹膜间皮瘤	0	0.00
转移组	胃癌	1	2.86
	阑尾黏液性腺癌	1	2.86
	直肠浆液性腺癌	1	2.86
	消化道来源腺癌	2	5.71
合计		35	100.00

2.7 两组治疗结局比较 随访至 2020 年 12 月,苗勒组 30 例患者中 17 例仍存活,9 例死亡,4 例失访。26 例患者的存活时间 5~54 个月,平均存活时间 18.9 个月。转移组 5 例患者中 2 例存活,3 例死亡,存活时间 5~36 个月,平均存活时间 14.4 个月。转移组存活时间短于苗勒组,但两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

正常大小卵巢癌综合征是一种罕见疾病,1898 年 Feuer GA 等^[1]在开腹探查时发现女性腹腔内弥漫性转移性病灶,其卵巢大小正常,表面有或者没有颗粒,故将其归纳为正常大小卵巢癌综合征,该疾病约占同期卵巢癌患者的 3%。目前对于该疾病的诊断一直沿用 Feuer GA 等^[1]的诊断标准,本文 35 例患者均符合上述诊断标准。根据该病的组织来源一共分为四种疾病类型,本研究中该病主要组织学来源为卵巢 24 例(68.57%),其次为腹膜 6 例(17.14%),转移癌 5 例(14.28%),这与文献报道^[6-8]一致。本研究中未发现恶性腹膜间皮瘤患者,可能与其较低的发病率和罕见的致病因素(石棉接触史及 ALK 重排)有关^[9,10]。

除不明来源的转移性肿瘤外,卵巢原发肿瘤、EPSPC 及恶性腹膜间皮瘤均起源于第二苗勒系统^[9]。目前尚无证据表明转移性肿瘤与第二苗勒系统来源的正常大小卵巢癌综合征患者诊断及预后的区别,因此本研究比较了两组患者的临床症状及预后特征。结果显示,与转移组比较,苗勒组患者腹胀发生率高,且腹水量增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。卵巢癌的腹水产生主要因淋巴孔堵塞,毛细血管通透性增加,恶性腹水蛋白含量高,从而导致液体的重吸收平衡破坏,腹水量增加与预后不良有关^[11]。本研究中,苗勒组腹水量多于转移组,而生存时间较转移组长,与多数研究中腹水多预后不良的临床现象不一致,这提示不同的病理类型可能影响正常大小卵巢癌的预后,因此在诊断过程中需要加以甄别。

本研究发现苗勒组患者平均年龄较转移组小,

差异有统计学意义($P<0.05$),转移组患者较苗勒组更趋年轻化。根据结果分析,苗勒组患者多为绝经患者,而转移组多为未绝经患者,因此对于未绝经患者发现附件病变、盆腔多发转移灶应警惕此病。CA125 是诊断上皮性卵巢癌一个常用的标志物,也有学者^[12]将 CA125 作为与其他肿瘤鉴别的标志物。郭喆等^[13]报道的原发于卵巢的 NOCS 一般多伴有 CA125 的异常增高,本研究同样发现苗勒组患者 CA125 值较转移组高。CA199 是一种糖链抗原,在多数胰腺癌、胃癌、结直肠癌、患者血清中异常增高,是消化道肿瘤中有较高的诊断价值的指标^[14,15]。本研究中,CA199 在转移组异常增高,这与纳入的转移组患者原发灶为胃、阑尾和直肠等消化道器官相一致,并且其在苗勒组增高不明显,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,CA125 和 CA199 可能成为鉴别诊断两组患者的潜在指标。

正常大小卵巢癌综合征患者早期可无临床症状,或出现下腹隐痛、阴道出血、分泌物增多、腹胀、纳差、尿频、乏力等轻微非特异性症状,疾病晚期上述症状进行性加重,而 B 超仅提示大量腹水,未发现原发病灶。因以上症状不具特异性,且临床表现与肝硬化腹水及结核性腹膜炎腹水相似,故误诊率极高。随着影像学技术的发展,CT 和 PET-CT 的应用普及,误诊率逐渐降低。贾凤林等^[16]报道 NOCS 患者中术前 CT 显示双侧附件正常或增大,可见“卵巢血管蒂”,大网膜不同形态增厚,呈“饼状”或多发性结节样等改变,18 例患者中正确诊断 17 例,诊断符合率为 94.4%。Kanda M 等^[17]也提出 PET-CT 在原发病灶不明时对疾病的诊断有重要的价值。本研究中,B 超检出的附件病变率在苗勒组为 53.3%,转移组为 60%,辅以 CT 及 PET-CT 检查后,此病的诊断率提高至苗勒组 70%,转移组 80%。因此对于不明原因的消化道症状患者,可考虑结合 CT 或 PET-CT 检查以提高检出率。

因正常大小卵巢癌综合征较为罕见,既往多为个案报道,治疗一般参考同期卵巢癌治疗方式,因此

本研究中所有患者仍沿用卵巢癌手术治疗加 TP 方案化疗,本研究中转移灶均来源于消化道,对于转移组患者尚未采用消化道转移肿瘤 FOLFOX 等化疗方式^[18,19],对患者预后的影响尚不能准确评估。对于不明来源转移组患者的治疗,根据不同的来源类型,多学科合作探讨更为有效的化疗或放疗方案是亟待完善的工作。

综上所述,NOCS 的症状特异性较差,早期发现较为困难,故易误诊和漏诊,因此对于出现不明原因腹胀、腹水、CA125 增高的患者,尽管双附件未见明显包块,也要高度怀疑 NOCS,辅以 CT 或 PET-CT 检查。此外,对于尚未绝经,腹胀、腹水临床症状无或轻微,伴有 CA199 增高,辅助检查提示卵巢病变或盆腔弥散性病变的患者,应高度怀疑为不明来源的 NCOS,尽早剖腹探查或腹腔镜探查确诊,尽量切除癌灶,进行有效化疗或放疗,以期获得最佳生存期和预后。

参考文献:

- [1]Feuer GA,Shevchuk M,Calanog A.Normal-sized ovary carcinoma syndrome[J].Obstet Gynecol,1989,73(5Pt1):786-792.
- [2]Win TT,Aye SN,Hamad NSA,et al.Primary retroperitoneal serous adenocarcinoma:A case report of rare malignancy with literature review[J].Indian J Cancer,2020;33402586.
- [3]Cheng Z,Yang W,Guo J,et al.Genetic landscape of a case of extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma[J].Oncology Letters,2016,12(4):2395-2402.
- [4]Yu N,Li X,Yang B,et al.Clinical characteristics and survival of patients with normal-sized ovarian carcinoma syndrome: Retrospective analysis of a single institution 10-year experiment[J].World J Clin Cases,2020,8(21):5116-5127.
- [5]Reyners AK,Broekman KE,Glaudemans AW,et al.Molecular imaging in ovarian cancer[J].Ann Oncol,2016,27(1):i23-i29.
- [6]Yong SL,Dahian S,Ramlan AH,et al.The diagnostic challenge of ovarian carcinoma in normal-sized ovaries:a report of two cases [J].Horm Mol Biol Clin Investig,2018,35 (1):/j/hmbci.2018.35.issue-1/hmbci-2018-0043/hmbci-2018-0043.xml.
- [7]苏庆洋,王忠民.卵巢正常大小的卵巢癌综合征辨治探讨[J].湖南中医药大学学报,2018(8):879-884.
- [8]侯红梅,李明娟,董敏,等.经阴道超声诊断正常大小卵巢卵巢癌综合征的临床价值 [J].中国中西医结合影像学杂志,2017,15(4):478-480.
- [9]韩宇飞,杨瑶,陈龙.卵巢大小正常卵巢癌综合征误诊为右半结肠癌 1 例报道[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(6):94-96.
- [10]Levy M,Boubliková L,Büchler T,et al.Treatment of Malignant Peritoneal Mesothelioma [J].Klin Onkol,2019,32 (5):333-337.
- [11]郭爽,刘端阳,李静,等.癌性腹水对卵巢癌细胞增殖及迁移的影响[J].实用肿瘤学杂志,2016(1):36-40.
- [12]Ferrari F,Ficarelli S,Forte S,et al.Extra-abdominal ovarian cancer presenting with breast metastases at diagnosis:Case report and literature review[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2020 (255):211-221.
- [13]郭喆,冯惠茹,于杨洁,等.18F-FDG PET-CT 在卵巢正常大小癌综合征诊断中的应用[J].中国肿瘤临床,2012,39(1):45-47.
- [14]Thanh Huong P,Gurshaney S,Thanh Binh N,et al.Emerging Role of Circulating Tumor Cells in Gastric Cancer [J].Cancers (Basel),2020,12(3):695.
- [15]Jiang X,Hui F,Qin X,et al.Diagnosis Accuracy and Prognostic Significance of the Dickkopf-1 Protein in Gastrointestinal Carcinomas:Systematic Review and Network Meta-analysis[J].J Cancer,2020,11(24):7091-7100.
- [16]贾凤林,曲海波,宁刚,等.卵巢正常大小卵巢癌综合征 18 例多层螺旋 CT 检查结果分析[J].实用妇产科杂志,2014,30(7):518-520.
- [17]Kanda M,Sonoyama A,Ohara N.Normal-sized ovary carcinoma syndrome(NOCS)detected with FDG-PET/CT [J].Eur J Gynaecol Oncol,2014,35(5):597-599.
- [18]Muro K,Van Cutsem E,Narita Y,et al.Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer:a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO,KSMO,MOS,SSO and TOS[J].Ann Oncol,2019,30(1):19-33.
- [19]Glasgow SC,Gaertner W,Stewart D,et al.The American Society of Colon and Rectal Surgeons,Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms [J].Dis Colon Rectum,2019,62(12):1425-1438.

收稿日期:2021-02-22;修回日期:2021-03-02

编辑/林瑞颖