

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.001
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0001-05

专家述评

非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的识别与处理

曹冬焱

(北京协和医院 妇科肿瘤中心 北京 100005)

摘要: 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤指生殖系统以外其他系统转移至卵巢的恶性肿瘤, 其与原发性卵巢肿瘤临床表现相似, 两者鉴别较为难, 易误诊、误治。正确诊断及治疗对提高该类患者的生活质量和生存率有重要意义。本文从非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的原发病灶、发现时间、转移途径及临床病理表现几个方面阐述其鉴别要点, 并探讨其手术时机和手术范围, 以期为临床诊断和治疗提供参考依据。

关键词: 卵巢肿瘤; 恶性; 非生殖系统肿瘤; 转移性; 识别; 手术

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Identification and management of ovarian malignant tumor from non-genital tract

Dong-yan Cao

(Gynecological Cancer Center, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100005, China)

Abstract: Ovarian malignant tumor of non genital tract origin refers to the malignant tumor transferred to ovary by other organ systems other than genital tract, which is similar to primary ovarian cancer in clinical manifestations. It is difficult to differentiate the two and easy to be misdiagnosed and mistreated. Correct diagnosis and treatment is of great significance to improve the quality of life and survival rate of these patients. In this paper, the main points of identification of ovarian malignant tumor from non genital tract were discussed from the aspects of primary lesion, discovery time, metastasis route and clinicopathological manifestations, and the selection of operation time and operation scope was reviewed based on the disease condition, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: ovarian neoplasms; malignant; non-reproductive system tumor; secondary; distinguish; operation

卵巢恶性肿瘤可发生在女性的任何年龄阶段, 组织学分类非常多, 临床表现也很多样, 通常需要根据肿瘤的组织学类型、期别、患者年龄、生育意愿选择适当的治疗策略和手术范围^[1]。以原发性卵巢上皮性肿瘤为例, 诊断时多为晚期, 往往预后较差, 手术通常以切净原发及转移灶为目的, 即所谓的R0 (肉眼残留病灶为零), 术后还需要辅助多疗程的联合化疗以争取获得较好的生存预

后^[2]。但有一类卵巢恶性肿瘤并非原发自生殖系统, 而是其他器官恶性肿瘤转移到卵巢^[3-4]。临床有时很难鉴别这类非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤与原发性卵巢癌^[5], 其临床处理和预后也大相径庭, 有必要在术前进行科学识别和评估, 并进行适宜的处理, 以避免误诊、误治。适宜的手术时机和手术范围有利于提高非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤患者的生活质量并延长生存期。

收稿日期: 2021-06-13

[作者简介] 曹冬焱, 博士, 副主任医师, 研究方向: 妇科及妇科肿瘤。

1 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的原发部位及发现时机

随着诊断水平的提高,以及新药和新的治疗方法的出现,各种恶性肿瘤的诊治水平得到很大提升,恶性肿瘤患者的生存期显著延长,发生远隔转移的患者也逐渐增多。转移性卵巢肿瘤大约占全部卵巢恶性肿瘤的10%~25%^[6]。常见的生殖系统外的原发部位包括结直肠、胃、乳腺、阑尾、胰腺、甲状腺、肺等,其中以胃肠道转移最为常见^[7]。卵巢的转移瘤可能为孤立的转移灶,也可能伴有盆腹腔其他部位的转移,出现卵巢转移瘤预示原发肿瘤出现远隔转移或病情进展,往往提示预后不佳。北京协和医院总结177例非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤,原发肿瘤大多来自胃肠道,其中,结直肠68例(38.4%),胃61例(34.5%),阑尾12例(6.8%),胆道7例(4.0%),胰腺7例(4.0%),乳腺6例(3.4%),小肠5例(2.8%),肺3例(1.7%),膀胱2例(1.1%),原发部位不明6例(3.4%)^[8]。

转移性卵巢肿瘤可以发生在原发肿瘤诊治的各个阶段:①发现在原发肿瘤被诊断之前:如胃肠道的间质性恶性肿瘤、印戒细胞癌、胰腺癌等,原发部位肿瘤隐匿无明显不适,患者忽略早期症状和疏于查体,很可能在卵巢出现实性占位,因卵巢占位就诊,手术探查或术后病理提示为转移肿瘤之后,才发现原发部位的肿瘤。②发现在原发肿瘤初始诊疗的过程中:随着影像学的发展,通常会在确定诊疗方案前根据恶性肿瘤的诊治指南评估全身状况,从而发现卵巢的占位;也有在原发肿瘤手术中发现卵巢转移者。③在原发肿瘤完成初始治疗,甚至获得完全缓解一段时间后,可以间隔数月或者数年,出现转移性卵巢肿瘤。

2 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的转移途径

非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤如何获得并无确切机制,尤其是非盆腹腔部位的原发恶性肿瘤如甲状腺、肺、乳腺等,与处于盆腔深处的卵巢相隔甚远,如何转移到卵巢,有何高危因素促成转移均未明确。可能有以下几种转移途径^[9-11]。

2.1 肿瘤细胞直接浸润种植转移

处于盆腔的卵巢与同处于盆腔的直肠,以及处于腹腔的胃、结肠、胰腺等器官之间并无物理隔断。盆腹腔其他脏器的恶性肿瘤一旦冲破肠壁、胃壁,可随重力作用,腹腔液体的流动,肠蠕动等播散种植到其他部位,而卵巢的周期性排卵、表面破损和修复给肿瘤细胞的留存、种植和浸润创造了条件,肿瘤细胞迅速增殖形成团块,于是出现了转移性卵巢肿瘤。这种播散种植转移也常常伴随着腹盆腔内卵巢以外其他部位的转移,如大网膜、肠道表面、肠系膜、横膈表面等,并伴有腹水的发生。如果既往无胃肠道原发肿瘤病史,其临床表现和原发性卵巢上皮性肿瘤非常相近,很容易混淆。在胃肠道肿瘤手术过程中发现的早期转移性卵巢肿瘤,可在几乎正常的卵巢表面出现凸起的癌灶,这支持种植转移的假说。

2.2 血行转移

卵巢血运丰富,功能旺盛,利于肿瘤细胞的增殖,远离盆腔的体表部位的肿瘤如甲状腺癌、乳腺癌、肺癌等能转移到卵巢,似乎只有血行转移解释得通,临床上也会发现一些转移性卵巢肿瘤并非位于卵巢表面,而是位于卵巢门附近富于血运的卵巢深处,支持血行转移的可能。绝经前女性发生转移性卵巢肿瘤的概率大大高于绝经后女性,可能也与绝经前女性卵巢血运丰富有关。

2.3 淋巴转移

不少原发卵巢癌有淋巴结转移。卵巢周围与盆腹腔淋巴系统有着非常丰富的淋巴网,因此,结直肠、阑尾等恶性肿瘤通过盆腔的淋巴网转移到卵巢也是转移途径之一。

2.4 直接蔓延

阑尾、乙状结肠、直肠与卵巢有着紧密的毗邻关系。阑尾的恶性肿瘤如黏液性肿瘤直接蔓延到右侧卵巢形成瘤块并不少见,结直肠癌穿透肠壁累及附近卵巢、子宫也不少见。

3 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的临床病理表现

非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤更多见于绝经前的育龄期女性,可能与绝经前卵巢功能活跃,血运和淋巴网均较为丰富有关^[12]。北京协和

医院总结的 177 例非生殖系统来源卵巢恶性肿瘤患者, 中位年龄 47 岁, 60% 为绝经前^[8]。

卵巢体积很小, 位置又深, 小的早期的转移性卵巢肿瘤通常很难被察觉, 患者感觉不到任何不适。大多数转移性卵巢肿瘤都是在定期随诊复查原发肿瘤过程中, 通过影像学检查附件区的占位而被发现^[13]。既往无肿瘤病史、未定期查体者, 通常是在转移性肿瘤长大以后, 自己扪及腹部包块, 同时伴有轻微的腹痛而被发现。如果肿瘤生长迅速, 或者发生破裂和感染, 有可能会比较严重的腹痛。如伴有腹水, 可能会有腹胀、少尿、食欲下降等症状。两侧卵巢可以同时发生占位, 也可以只转移一侧卵巢, 还可能一侧卵巢先出现转移性肿瘤, 隔一段时间另一侧卵巢也发生转移^[14]。

定期查体, 尤其是腹部超声检查, 对趁早发现卵巢异常非常重要。对胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肺癌等原发部位在盆腹腔的患者来说, 在手术前评估和治疗后随诊均需定期做盆腔和腹腔超声或 CT 检查, 不难及时发现卵巢占位^[15]。而对于甲状腺癌、乳腺癌等原发部位在盆腹腔外的患者来说, 应该要有定期全身查体的意识, 以警惕肿瘤发生远隔转移或者出现第二肿瘤的可能。因此, 即使是盆腹腔外的恶性肿瘤患者, 定期的盆腹腔影像学检查也是必不可少的,

明确诊断为胃癌、结直肠癌的患者, 在诊断原发肿瘤的同时、手术探查时、治疗后随诊过程中发现的卵巢占位多表现为单侧或双侧附件区囊实性或偏实性包块, 查体边界清楚, 甚至可推动^[16]。胃肠道肿瘤的血清肿瘤标志物 CA199、CEA、CA724 升高^[17], 而原发性卵巢上皮性肿瘤的血清肿瘤标志物 CA125 不升高或升高不明显, 据此则不难判断卵巢占位为转移肿瘤。

既往有乳腺癌病史的女性出现卵巢占位, 应详细了解乳腺癌的组织类型, ER、PR、HER2 等分子标志物, 有无肿瘤家族史, 结合卵巢占位的特点、有无卵巢外种植转移、肿瘤标志物等情况判断是卵巢再发第二肿瘤还是乳腺癌发生卵巢的转移。

既往无盆腹腔恶性肿瘤病史的女性出现卵巢占位, 除考虑原发性卵巢癌, 也应该有意识全面排除有无转移癌的可能。尤其是年轻女性, 应详细询问有无消化道症状, 建议排查多种肿瘤标志

物, 常规进行大便潜血检查, 必要时行胃肠镜检查。对于卵巢占位合并盆腹腔广泛种植转移、或大量癌性胸腹水无法手术探查者, 超声或 CT 下穿刺介入获得肿瘤组织, 病理诊断判断肿瘤原发部位, 再进行后续治疗。尽量在术前明确肿瘤原发部位有利于后续治疗策略及手术范围的确定。

非生殖系统来源转移性卵巢肿瘤往往表现为中等大小不等的椭圆、圆形、肾形的实性占位, 小的 4~5 cm, 大的 >30 cm, 经常会累及双侧卵巢, 如为黏液性癌, 可能会体积更大, 更多囊性成分^[18]。转移性卵巢肿瘤的占位往往包膜较为完整, 可以有自发破口, 但通常界限清楚; 可与周围盆壁粘连, 压迫输尿管导致上段输尿管扩张和肾盂积水, 可压迫肠道引起不全肠梗阻症状。但少见有原发性上皮性卵巢肿瘤那样的广泛浸润种植^[19]。非生殖系统来源的转移性卵巢肿瘤显微镜下肿瘤组织的病理形态与原发部位肿瘤相似, 免疫组织化学染色有助于判断原发肿瘤的部位。如胃肠道转移到卵巢的肿瘤通常 CK7(-)/CK20(+), PAX8(-), 而原发性卵巢肿瘤恰好相反: CK7(+)/CK20(-), PAX8(+)^[20]。

4 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的治疗

手术治疗是基本原则。转移性卵巢肿瘤往往生长迅速, 可以短期内发展为巨大的双侧附件区囊实性占位, 破裂可导致腹痛、腹胀, 大网膜种植转移可产生大量腹水, 严重影响生活质量, 而 10~30 cm 的卵巢占位很难通过化疗等非手术手段得到有效控制^[21]。手术切除的基本目标是提高生活质量、减轻瘤负荷, 延长生存期。跟原发卵巢恶性肿瘤比较, 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤相对手术难度不大, 手术风险可控。

4.1 手术时机的确定

理论上卵巢占位一旦确定为赘生性, 尤其伴有肿瘤标志物升高, 无论原发还是继发均应该尽早手术。对于非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤, 还需要结合原发肿瘤分期、患者一般状况, 预计生存期限、治疗效果等进行综合判断。例如在结直肠癌术前评估或术中探查时发现的卵巢占位, 则手术时一并切除。如果原发恶性肿瘤治疗后完全缓解期出现的转移性卵巢肿瘤, 一般状况

好、无广泛种植转移，一经诊断，尽快切除。如果患者在原发肿瘤治疗过程中出现转移性卵巢肿瘤，原发肿瘤控制良好，患者一般状况良好，预期生存至少为3~6月或以上，切除转移瘤可能降低瘤负荷，有利于原发肿瘤的治疗，则应在化疗间期，脏器功能良好、保证手术安全的前提下切除转移瘤；反之，如果原发肿瘤综合治疗无效，肿瘤未控、进展，出现转移性卵巢肿瘤，伴有卵巢外广泛种植转移、合并大量癌性胸腹水，一般状况差，预计生存期短，则是否切除转移瘤对预后和生存的意义不大^[22]。

4.2 手术切除的范围

4.2.1 切除单侧卵巢还是双侧卵巢 转移性卵巢肿瘤的手术范围通常切除瘤侧附件即可，大多数为双侧性，则需要切除双侧附件。对于尚未绝经甚至尚未生育的患者，是否切除对侧正常的卵巢存在争议，通常需要综合考虑患者年龄、生存期限、生育愿望、原发肿瘤的恶性程度、是否为雌激素依赖型肿瘤等因素。建议一旦出现转移性卵巢肿瘤，无论单侧双侧均应切除双侧附件的依据是：①出现卵巢转移预示着预后不好，远期生存有限，保留一侧卵巢能够生育的可能性很小；②即使外观正常的卵巢，无法除外已存在微小转移灶；临床上保留健侧卵巢，仅切除发生转移瘤的一侧卵巢，相隔数月对侧出现转移瘤需要再次手术者并不罕见；③乳腺癌等很多原发肿瘤为雌激素相关，切除双侧卵巢有利于原发肿瘤的控制^[23]。北京协和医院的177例转移性卵巢肿瘤患者中，97例手术时为双侧卵巢转移，占54.8%，还有3例初次手术为单侧卵巢转移，保留了健侧卵巢，间隔数月再次出现转移瘤^[8]。因此，通常不建议保留卵巢。极个别年轻且原发肿瘤预后较好有强烈要求保留生育功能的患者，在充分知情、交代风险、密切随诊的前提下，可暂时保留健侧卵巢，或行卵巢组织冷冻，保留将来生育的可能性。

4.2.2 是否切除子宫 以下情形可考虑同时切除子宫：①结直肠癌患者术中需要切除子宫有利于原发肿瘤切除和肠道重建；②患者一般状况好，合并有子宫肌瘤、宫颈癌前病变等良性病变。③切除卵巢转移瘤后能够长期存活，可能为改善绝经期症状，又要避免孕激素对乳腺的刺激作用，

切除子宫后可单纯激素替代治疗。反之，对于原发肿瘤未控，合并有卵巢外其他部位转移，切除卵巢转移瘤仅为控制症状或腹水者不建议切除子宫增加手术风险和创伤。

4.2.3 是否切除大网膜 不建议转移性卵巢肿瘤切除的同时常规切除大网膜。后者需要较大的切口、较长的手术时间，手术风险增加，术后康复时间延长。但患者一般状况好，肉眼可见有可切除的大网膜转移者，可考虑切除大网膜减轻瘤负荷，减少腹水的产生，有利于原发肿瘤的控制和术后生活质量的提高^[24]。

4.2.4 减瘤术 对于出现广泛盆腹腔转移的某些非生殖系统来源卵巢恶性肿瘤，不必要的过大范围的减瘤术并不能提高生存，反而会因为手术创伤大、合并症多，影响术后康复、综合治疗及生活质量。因此，与原发性上皮性卵巢肿瘤相反，明确诊断卵巢占位为转移瘤者，并不考虑做卵巢外种植转移灶的减灭术。对于既往无生殖系统外原发恶性肿瘤病史患者，卵巢占位合并盆腹腔广泛转移、伴癌性腹水、伴CA125升高而无其他部位肿瘤临床表现，有时很难区分原发部位是否在卵巢，术中快速病理切片如提示为转移性肿瘤，应邀请外科医师上台仔细探查，尽可能明确原发部位，以确定是否行原发及转移肿瘤全部切除的减瘤术。对于减瘤术并不能延长生存者，按照原发肿瘤治疗指南，切除卵巢转移瘤即可，术后按照原发肿瘤进行综合治疗。

4.3 预防性手术

有高危因素发生盆腔脏器转移的恶性肿瘤，如胃印戒细胞癌、结直肠癌、乳腺癌等，对尚未发生转移的子宫、卵巢、输卵管是否预防性切除呢？目前，并不主张在结直肠术中，对尚未发生卵巢转移者，常规预防性切除子宫或附件，除非肿瘤穿破肠壁粘连到附件区，不能除外子宫附件受累，或新辅助放疗化疗后肠管与盆腔脏器粘连需要整块切除。但是对于携带有BRCA基因突变的乳腺癌患者，在35~40岁完成生育后应做预防性输卵管-卵巢切除，以避免罹患原发性输卵管癌或原发性卵巢癌^[25]。对携带有错配修复基因缺失(dMMR)符合林奇综合症的结直肠癌患者，在完成生育后应行预防性子宫双侧附件切除，以预防林

奇综合征相关的子宫内膜癌和卵巢癌的发生。

4.4 手术之外的治疗

非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤切除之后，组织病理学证实为转移性，手术恢复良好，应尽快转诊给其原发肿瘤的专业医生，遵循原发肿瘤的诊治规范决定后续治疗^[26]。

综上所述，非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤在临床上越来越多见，其诊断和处理、手术时机、手术范围均需个体化处理以改善患者生活质量，延长整体生存期。

参考文献：

- [1] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [2] 王雨佳, 蔡晶, 孙思, 等. 卵巢癌前哨淋巴结检测的可行性和有效性分析: 系统评价[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 171-177.
- [3] 姚涵文, 游涛, 肖凡, 等. 女性盆腔非生殖系统肿瘤超声误诊分析[J]. 实用医技杂志, 2018, 25(10): 1099-1101.
- [4] 胡秋云, 陈常佩, 邓小艳, 等. 17例女性盆腔非生殖系统肿瘤的超声特征与临床病理分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(4): 805-811.
- [5] TAMÁS J, VERECZKEY I, TÓTH E. Metastatic tumors in the ovary, difficulties of histologic diagnosis[J]. *Magy Onkol*, 2015, 59(3): 205-213.
- [6] KUBEČEK O, LACO J, ŠPAČEK J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2017, 34(5): 295-307.
- [7] DOĞANAY M, TOPÇU H O, KOKANALI M K, et al. Krukenberg carcinoma metastasized from stomach resembling mucinous cystadenocarcinoma of the ovary[J]. *J Exp Ther Oncol*, 2015, 11(1): 23-26.
- [8] ZHANG J J, CAO D Y, YANG J X, et al. Ovarian metastasis from nongynecologic primary sites: a retrospective analysis of 177 cases and 13-year experience[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 128.
- [9] AGNES A, BIONDI A, RICCI R, et al. Krukenberg tumors: Seed, route and soil[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(4): 438-445.
- [10] 德敏吉, 戴士敏, 徐燕颖. 原发性阑尾黏液腺癌卵巢、子宫和子宫颈转移一例[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(5): 462-466.
- [11] 石景怡, 杨勇, 黄安, 等. 结直肠癌肿瘤外科医生的挑战——继发性卵巢肿瘤的发生、发展与对策[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(6): 550-556.
- [12] 余敏, 李健宁. 卵巢库肯勃瘤 67 例临床病理分析[J]. 中国医药导报, 2014, 11(35): 127-130.
- [13] LOBO J, MACHADO B, VIEIRA R, et al. The challenge of diagnosing a malignancy metastatic to the ovary: clinicopathological characteristics vary and morphology can be different from that of the corresponding primary tumor[J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(1): 69-80.
- [14] KARAOSMANOGLU A D, ONUR M R, SALMAN M C, et al. Imaging in secondary tumors of the ovary[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(4): 1493-1505.
- [15] 卞巍, 姚远, 张海金, 等. CT在诊断卵巢转移性肿瘤病理类型和转移灶来源中的应用价值[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(5): 546-551.
- [16] 罗爱琴, 鹿守印. 彩超诊断单发库肯勃瘤 1 例[J]. 临床军医杂志, 2007, 35(6): 891.
- [17] 徐佰国, 王凤梅, 尹伟利, 等. 老年原发性十二指肠恶性肿瘤 66 例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(9): 630-632.
- [18] ZULFIQAR M, KOEN J, NOUGARET S, et al. Krukenberg tumors: update on imaging and clinical features[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(4): 1020-1029.
- [19] 汤雅玲, 邱娜璇. 36 例卵巢 Krukenberg 瘤的临床病理特点分析[J]. 中国现代医生, 2010, 48(21): 98-100.
- [20] 郭存存, 刘红胜, 唐正华, 等. Pax8、CK7 和 CK20 在卵巢原发性黏液肿瘤与转移性消化道黏液腺癌鉴别诊断中的意义[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(9): 674-679.
- [21] 夏蛮, 左朝晖, 蔡净亭, 等. 胃源性转移性卵巢癌的治疗和预后(附 49 例分析)[J]. 中国现代手术学杂志, 2016, 20(1): 51-54.
- [22] 王玉, 姚程, 王畅. 库肯勃瘤诊治研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(11): 3178-3181.
- [23] URSEM C, ZHOU M, PACIOREK A, et al. Clinicopathologic characteristics and impact of oophorectomy for ovarian metastases from colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(7): 564-571.
- [24] 吴绪峰, 陈沂. 非生殖道来源的转移性卵巢癌的治疗及预后[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(6): 404-406.
- [25] 李倩, 王纯雁. 乳腺癌术后复发卵巢癌的预防与诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(4): 371-376.
- [26] CHO J H, LIM J Y, CHOI A R, et al. Comparison of surgery plus chemotherapy and palliative chemotherapy alone for advanced gastric cancer with krukenberg tumor[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 697-705.

(张蕾 编辑)

本文引用格式：曹冬焱. 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的识别与处理[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(15): 1-5.

Cite this article as: CAO D Y. Identification and management of ovarian malignant tumor from non-genital tract[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(15): 1-5.