

直肠癌卵巢转移诊治进展

何雪隼¹ 曹钦兴² 庞明辉^{2,3}

¹成都市第二人民医院普通外科,成都 610011;²电子科技大学医学院,成都 611731;

³四川省医学科学院·四川省人民医院老年综合外科,成都 610072

通信作者:庞明辉,Email:mhpang@uestc.edu.cn

【摘要】 直肠癌是消化道的高发肿瘤,对于女性患者而言,卵巢转移居腹腔内器官转移第二位。其症状隐匿、极易漏诊,对全身治疗不敏感,因此预后较差。直肠癌卵巢转移的研究相对较少,目前无相对标准诊治手段。积极手术是直肠癌卵巢转移患者首选治疗方式,无论是否能完全R₀切除,降低肿瘤负荷与患者的预后相关。随着腹腔热灌注化疗(HIPEC)技术不断发展,减瘤可达到细胞水平,能显著提高患者生存时间。对于有卵巢转移高风险的患者,是否预防性卵巢切除仍是极具争议的课题。本文对直肠癌卵巢转移的诊疗及预防策略进行综述,以期为临床实践提供一定参考。

【关键词】 直肠肿瘤; 卵巢转移; 研究进展; 诊断; 防治策略

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0220);电子科技大学医工交叉联合基金(ZYGX2021YGLH212)

Progress in diagnosis and treatment of ovarian metastases in rectal cancer

He Xuelai¹, Cao Qinxing², Pang Minghui^{2,3}

¹Department of General Surgery, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610011, China; ²School of Medical, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China; ³Department of Geriatric Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Pang Minghui, Email:mhpang@uestc.edu.cn

【Abstract】 Rectal cancer is the most common tumor of digestive tract. For female patients, ovarian metastasis ranks the second place in intraperitoneal organ metastasis. Its symptoms are occult, easily missed and insensitive to systemic treatment, so the prognosis is poor. Surgery is the treatment of choice for patients with rectal ovarian metastases, whether R₀ resection is possible or not, and reducing tumor load is associated with better prognosis. With the continuous development of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), tumor reduction can reach the cellular level, which can significantly improve survival. Prophylactic ovariectomy remains a controversial issue in patients at high risk of ovarian metastasis. In this review, we summarize the diagnosis, treatment and prevention strategies of rectal cancer ovarian metastases, hoping to provide some reference for clinical practice.

【Key words】 Rectal neoplasms; Ovarian metastasis; Research progression; Diagnosis; Strategies on prevention and treatment

Fund programs: Key R&D Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (2022YFS0220); Medical Engineering Cross Project of UESTC (ZYGX2021YGLH212)

结直肠癌是当前世界范围内发病率最高的消化道肿瘤,其中直肠癌较易发生远处转移,如肝转移、肺转移以及

腹膜种植转移^[1]。对于女性患者而言,卵巢转移居腹腔内器官转移第二位,尤其对于发生腹膜种植转移的患者,尤其

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221110-00460

收稿日期 2022-11-10 本文编辑 朱雯洁

引用本文:何雪隼,曹钦兴,庞明辉.直肠癌卵巢转移诊治进展[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(3):295-301. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221110-00460.



容易发生卵巢转移^[2-5]。10%~25%的结直肠癌患者初诊时发现腹膜转移,20%~50%的患者在行根治性手术后发生腹膜转移,伴有腹膜转移的结直肠癌患者预后较差,中位生存期仅5~7个月,其中,大部分伴有腹膜转移的女性患者伴随卵巢转移^[6-9]。直肠癌卵巢转移临床症状隐匿,影像学检查对早期转移并不敏感,给诊治带来了一定困难。目前国内外对于直肠癌卵巢转移的途径缺乏深入的研究,对其预防及治疗也缺乏明确的证据。本文通过对直肠癌卵巢转移的诊治进展进行综述,以期对直肠癌卵巢转移有更全面的认识,提高临床诊疗水平。

一、流行病学

1. 分类:按照发生时间,卵巢转移性肿瘤可分为同时性转移和异时性转移,前者是在诊断直肠癌时或在术中发现转移;后者是在直肠癌术后或经治疗后发现的转移,通常发生于直肠癌诊断2年后。确诊转移性结直肠癌的女性患者中,约64%的患者存在同时性卵巢转移,61%的患者为双侧卵巢转移,12%的患者卵巢为唯一转移部位^[10]。其中原发癌灶的位置似乎与单侧或双侧卵巢转移有关,直肠癌更容易发生双侧卵巢转移,若原发癌灶临近卵巢似乎更易发生单侧转移,这可能提示,单侧卵巢转移机制与双侧转移机制存在不同。

2. 相关风险因素:有学者提出了卵巢转移的3种可能机制,即淋巴管转移扩散、血行播散和腹膜转移扩散的结果,目前越来越多专家更倾向于卵巢转移是腹膜转移扩散的结果^[11-12]。卵巢转移风险受组织学亚型的强烈影响,其中低分化腺癌和印戒细胞癌较其他类型肿瘤发生卵巢转移的概率更高^[13]。此外,原发肿瘤的浸润深度(T分期)和淋巴结转移情况(N分期)可能是影响卵巢转移的因素。欧洲一项回顾性研究发现,在直肠癌伴卵巢转移的患者当中,原发灶为IV期的患者比例达55%,存在局部淋巴结转移的患者比例占65%^[14]。卵巢转移大多发生于围绝经期女性(即46~55岁),其中绝经前(<50岁)直肠癌女性患者更有可能发生卵巢转移,这可能与卵巢血供丰富,适合转移性肿瘤生长有关^[15]。

3. 预后:卵巢转移患者的症状隐匿,对常规放化疗不敏感,预后较差^[16-17]。近年统计数据显示,同时性卵巢转移综合治疗后患者中位生存期仅6~18个月,合并腹膜种植转移患者2年生存率为53.4%,5年生存率仅为24.7%^[15]。同时,年龄是影响患者预后的因素之一,随年龄的增加,患者的中位生存期降低,70岁以上的老年患者中位生存时间仅为12个月(<50岁:24.5个月,50~69岁:20.0个月)^[13]。

二、诊断

1. 临床表现:直肠癌卵巢转移通常缺乏典型临床表现,通常有排便习惯改变、里急后重、便血、腹痛腹胀、腹部肿块、阴道流血等症状。研究统计44例转移性卵巢肿瘤发现,有40例(91.1%)首诊出现腹痛、腹部肿块、阴道流血或月经紊乱等症状^[18]。

2. 影像学检查:增强CT考虑卵巢转移的最常见征象

为:卵巢体积增大,部分可见囊性、实性或混合性包块,并且增强呈现局部不均匀强化。对于CT考虑卵巢转移的患者,据中国结直肠癌卵巢转移诊疗专家共识推荐应做盆腔MRI作为补充,以期明确卵巢肿物的起源及性质^[19-20]。影像学上卵巢转移性肿瘤的特征往往与原发卵巢肿瘤相似,因此应该注意两者的相互鉴别。妇科超声及PET-CT对鉴别有一定的价值^[21]。对于cT3~4期直肠癌绝经前或围绝经期女性患者,术前应完善妇科超声排除卵巢转移。

3. 术中探查:对于术前存在卵巢转移高危因素或术前检查考虑可能存在卵巢转移的女性直肠癌患者,术中应进行更加细致的盆腔探查。直肠癌卵巢转移灶大多表现为双侧受累,多数呈多发结节且表面光滑。需注意的是,卵巢转移灶并非全部具有完整包膜,部分浸润性卵巢转移灶表面可见硬质纤维斑块,甚至可能破裂^[19,22-24]。此外,卵巢转移肿瘤常常相较于原发灶更大,文献报道中位数为4.9~11.0 cm^[17,25]。

4. 组织病理学检查:组织学上看,卵巢转移性肿瘤可能有多种形态并存,即具有不同程度的细胞核异型性,既有囊腺瘤形态、结节样生长、也有交界性改变,同时具有囊腺瘤的成分。除此之外,直肠癌卵巢转移通常还需免疫组织化学染色与原发卵巢肿瘤鉴别。例如,直肠癌卵巢转移通常典型的表现有CK7(-)、CK20(+)、CA125(-)、CEA(+)和CDX(+). SATB2、ER/PR、MU2、MUC5AC和DPEP1蛋白可协助鉴别^[26-28]。除与原发卵巢肿瘤鉴别外,直肠癌卵巢转移还将与林奇综合征鉴别。根据专家共识推荐,对于卵巢转移患者,常规进行KRAS、NRAS、BRAF-V600E及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)或错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白MLH1、MSH2、MSH6和PMS2的检测^[29]。通过对结直肠癌卵巢转移样本的二代测序研究表明,卵巢转移灶与原发灶之间没有显著的基因突变差异,但伴有卵巢转移的肠癌样比不伴卵巢转移的肠癌样本具有更高的KRAS、SMAD4和NTRK1基因突变频率^[30]。

直肠癌患者是否存在卵巢转移在RAS或BRAF突变状态,MSI、MMR以及CA-125的表达上差异并无统计学意义^[6]。但有研究认为CA-125/CEA比值<25对鉴别CRC来源的卵巢转移性肿瘤和原发卵巢肿瘤有临床意义^[31];同时,现有数据表明,CA-125水平>75 U/ml是卵巢转移性肿瘤生存率显著降低的重要影响因素^[32]。值得注意的是,这些特征有助于选择全身治疗或靶向治疗药物,但尚未有充分证据证明其对手术决策有决定性影响。

直肠癌卵巢转移特征总结见表1。

三、机制

直肠癌发生卵巢转移的具体机制尚不清楚,由于卵巢转移在伴有腹膜转移中的发生率明显高于单纯卵巢转移的发生率,有学者认为,卵巢转移可能是直肠癌腹膜转移的一种类型,是腹膜转移的延续^[33]。在对直肠癌腹膜转移的危险因素研究时发现,卵巢转移与T4期肿瘤、肿瘤穿孔等因素有关,均为继发腹膜转移的高危因素,提示其可能与腹膜

表 1 直肠癌卵巢转移特征总结

类型	特征表现
临床表现	排便困难、里急后重、腹痛腹胀、腹部肿块、阴道流血
肿瘤大小	常大于原发灶,中位值 4.9~11 cm
大体外观	双侧受累,多发结节且表面光滑,包膜完整
影像学表现	卵巢体积增大,双侧受累,囊实性包块,局部不均匀强化
组织学类型	腺癌、印戒细胞癌,以腺癌多见
特征标志物	CA-125
免疫组织化学特征	CK7(-),CK20(+),CEA(+),CDX(+)
基因突变谱	KRAS、SMAD4、NTRK1

转移有类似的种子-土壤转移机制^[34]。但卵巢表面无腹膜覆盖,癌细胞穿透肠壁成为游离肿瘤细胞后,没有可供附着的“土壤”。因此有猜想认为,绝经前卵泡因排卵裂开,加之伞状结构,为游离肿瘤细胞附着提供了通道,有利于种植转移^[35]。另外,盆腔炎是女性的高发疾病,炎性反应的反复刺激可能使卵巢成为适合肿瘤种植的“土壤”^[36]。但“种子-土壤”假说仅能解释 T4 期直肠癌卵巢转移的可能机制,临床实践发现部分 T2~3 期直肠癌同样出现卵巢转移,预示着卵巢转移可能存在其他的转移路径,尚待进一步研究明确。

另外,与来源于远处器官的原发肿瘤相比,来源于卵巢周围的肿瘤细胞更容易直接侵犯卵巢^[36]。研究表明,腹膜反折以上的直肠癌更容易发生卵巢转移,可能由于其在解剖学位置上与卵巢相毗邻,因此容易发生直接浸润^[37]。

四、防治策略

卵巢转移通常是直肠癌的晚期阶段,卵巢病变对全身治疗反应较差,中国结直肠癌卵巢转移诊疗专家共识推荐积极、尽早手术治疗,对于已有腹膜转移或合并腹膜转移高危因素的患者联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)治疗,对于伴有明确腹膜转移的患者应进行肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合 HIPEC,即 CRS+HIPEC。对于具有高危转移因素的直肠癌患者,是否预防性进行卵巢切除,目前尚有争议。

1. 化疗和靶向治疗:直肠癌卵巢转移患者的化疗效果欠佳。国外学者对 23 例卵巢转移性肿瘤患者进行研究发现,经化疗后仅 13% 的患者疾病稳定,剩余患者疾病均进展,靶病灶增长>20% 或产生新的病灶^[38]。人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)在直肠癌卵巢转移病灶中高表达,因此对于 HER-2 阳性患者,可以应用曲妥珠单抗靶向治疗^[39-40]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在卵巢转移灶中的阳性表达率为 69%,抗 EGFR 治疗对于卵巢转移灶的局部降期可能具有一定作用,但目前尚缺乏进一步的深入研究^[39]。全身治疗药物目前尚无统一方案,可根据转移性直肠癌化疗标准结合患者实际,或经 MDT 讨论后制定用药方

案和周期。

虽然卵巢转移灶对于化疗的反应较差,但研究提示,对于获得原发灶和转移灶根治性切除或 CRS 后的卵巢转移患者,化疗可以有效改善预后,提高患者生存期^[41]。Al-Busaidi 等^[3]发表的一项回顾性研究提示,术后接受化疗的卵巢转移结直肠癌患者中位生存期明显长于术后未行辅助化疗的患者(28.8 个月比 8.3 个月, $P<0.001$),且术后接受辅助化疗是唯一可改善预后的独立因素。

2. 原发灶根治性切除及卵巢转移瘤切除术:卵巢切除术可显著改善直肠癌卵巢转移患者的预后。Lee 等^[41]通过对 130 例结直肠癌卵巢转移的患者研究发现,行卵巢切除术组生存时间明显长于未切除卵巢组(20.8 个月比 10.9 个月, $P<0.001$),并且未行卵巢切除术为预后不良的独立风险因素。Ursem 等^[10]的单中心回顾性研究也显示,行卵巢切除术组中位生存期显著长于未接受卵巢切除术组(36.7 个月比 25.0 个月, $HR=0.54$);另外,原发肿瘤切除也与改善患者总生存期独立相关($HR=0.21$)。Al-Busaidi 等^[3]同样发现,完整的原发灶切除能够显著改善患者生存期。因此,直肠原发灶的根治性手术在卵巢转移患者的手术治疗中有着不可或缺的地位,与彻底的转移灶切除一样,与患者的生存预后直接相关。

多项研究表明,确诊卵巢转移的患者可以采用开放或腹腔镜手术的方式,在行根治性手术切除原发灶的同时切除双侧附件,达到 R₀ 切除,以缓解症状及改善预后^[40,42-44]。值得注意的是,单侧卵巢切除术后对侧卵巢复发率较高。研究显示,9 例术前影像学提示单侧卵巢转移且仅行单侧卵巢切除术的患者中,术后 4 例出现了双侧卵巢肿瘤复发^[45]。这是因为,对于术前影像学检查或术中探查时诊断为单侧卵巢转移的患者,对侧卵巢可能存在肉眼无法查见的微转移灶,部分患者肉眼外观正常的卵巢可能已存在肿瘤细胞转移。有报道显示,结直肠癌卵巢转移患者当中,累及双侧卵巢者占比为 31.6%~58.8%^[18,45]。另外,腹膜受累的患者术后出现异时转移的发生率达 54.7%^[46]。目前暂时没有证据支持对仅有卵巢转移的患者进行额外的侧方淋巴结清扫,但术前影像学评估发现,对于有超出直肠癌手术标准范围的淋巴结,术中可一并清除^[15]。

3. 减瘤手术:如发生卵巢转移,通常被认为是肿瘤的终末阶段,围手术期并发症发生率高,过去普遍认为终末期肿瘤患者的手术获益有限,全身姑息性治疗才是主要的治疗方法^[47]。国外一项回顾性研究发现,在 39 例卵巢转移肿瘤患者中,接受最佳减瘤术(剩余病灶≤1 cm)的患者术后总生存期明显更长(35 个月比 7 个月, $P<0.001$)^[48]。Li 等^[49]的研究与此观点一致,完全切除卵巢转移灶后患者的生存期明显延长。Fujiwara 等^[23]的回顾性研究发现,积极切除卵巢转移灶与患者更好的生存率相关,转移部位的 R₀ 切除可显著提高患者的生存时间。一项对 19 例结直肠癌卵巢转移患者进行的回顾性研究显示,接受手术后腹腔内残余肿瘤直径<1 cm 的患者有更长的无进展生存期和总生存

期^[50]。另外,有研究提示,无论卵巢转移患者具有何种 *BRAF* 或 *KRAS* 突变类型和微卫星不稳定状态,患者的预后都可通过卵巢减瘤手术改善^[51]。是否进行细胞减瘤手术是卵巢转移肿瘤患者的预后因素,尤其 R_0 切除是患者预后的独立因素,能够为患者带来显著的生存优势 ($HR=0.186$, $95\%CI:0.047\sim0.727$, $P=0.016$)^[45]。

上述研究均提示,卵巢转移患者减瘤的彻底性与预后密切相关。随着越来越多高质量研究的深入开展,目前普遍认为,积极的减瘤手术能给直肠癌卵巢转移患者带来生存获益,并且可以一定程度减轻临床症状。除此之外,即便是无法根治的患者,积极的减瘤手术能够有效减少肿瘤负荷,为后续治疗创造条件^[3,23,45]。

Ganesh 等^[30]认为,理想的减瘤手术应是术后无肉眼残留灶。随着临床诊疗技术的发展,最佳的减瘤状态不应满足于残余肿瘤灶 <1 cm 或肉眼的 R_0 切除,微转移灶以及游离肿瘤细胞同样给患者术后增加复发风险。HIPEC 在精准清除腹腔内微小肿瘤灶及游离肿瘤细胞上具有独特的疗效和优势。中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会公布的《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》也明确推荐,可以将 HIPEC 用于妇科肿瘤的治疗当中^[52]。一项来自荷兰的研究提示,接受 CRS 联合 HIPEC 的结直肠癌伴卵巢转移的患者,生存期明显长于仅接受切除的患者^[14]。T3~4 期的直肠癌更易发生种植转移,腹腔内存在游离肿瘤细胞的可能性大,应仔细确定手术范围^[14,33]。在手术切除后行 HIPEC 治疗值得推荐,有利于清除腹腔内游离肿瘤细胞,预防卵巢转移^[10]。HIPEC 对腹腔内微转移灶、游离肿瘤细胞的精准清除有独特的疗效^[54-55]。腹腔热灌注药物的选择目前尚无明确要求,卵巢肿瘤一般选择顺铂、紫杉醇、多西他赛、奥沙利铂、卡铂、吉西他滨、伊立替康及培美曲塞等药物进行灌注^[55-56]。

4. 预防性卵巢切除术:预防性卵巢切除术在直肠癌患者中的应用具有一定争议。由于一侧卵巢转移的患者可能存在肉眼不可见的对侧卵巢转移,理论上预防性切除卵巢可以降低患者术后卵巢转移的发生风险。

早期的横断面研究显示,与未切除双侧卵巢患者相比,切除双侧卵巢患者的总睾酮水平和生物可利用性睾酮水平降低了 40%~50%,且激素水平不随年龄变化,其总雌二醇水平也降低。绝经后的卵巢在老年女性中仍然是雄激素的重要来源^[57]。但卵巢切除后睾酮水平降低的临床后果尚不清楚,并且术后雄激素替代治疗能够消除卵巢切除术后激素水平降低带来的代谢性疾病风险尚未可知,需要进一步研究。

对于是否行预防性卵巢切除术,年龄、未来生育的愿望以及卵巢癌家族史均应该纳入考量因素。*BRCA* 突变也是重要的参考因素。一项针对癌症遗传学专家和英国国家遗传顾问学会癌症特别兴趣小组成员的问卷调查显示,68% 的受试者会对 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变进行预防性卵巢切除术^[58]。此外,对于可能出现的卵巢转移的焦虑状态也是值

得考量的因素。在一项针对英国女性的研究中,接受预防性卵巢切除术的患者最重要的决策因素是希望减少对卵巢肿瘤的担忧^[59]。这一结果也得到了其他学者的支持^[60]。国外有研究表明,大多数女性认为卵巢切除术只会对身体形象和自尊造成适度的改变。在华盛顿大学接受预防性卵巢切除术或卵巢肿瘤未手术仅随访的 60 例女性中,只有 7% 的接受手术的女性对自己的决定表示后悔,而 50% 的不接受手术的患者表示一定程度的后悔^[61]。国外医生曾对 14 例具有卵巢肿瘤高发风险、并进行预防性卵巢切除的女性患者进行深入访谈,该组绝经前女性仅 1 例未采取激素替代治疗,术后随访 4 个月至 7 年,结果显示她们对接受卵巢切除术的决定表示满意^[62]。她们强调,该手术减轻了她们对患卵巢癌的焦虑,且对性欲没有产生负面影响。选择接受预防性卵巢切除术的女性与选择随访观察的女性的性功能相似^[59]。文化差异可能会影响是否施行预防性卵巢切除术的决策。研究发现,英国女性比法国女性更有可能接受预防性卵巢或乳房切除术^[63]。值得注意的是,医生偏见及引导也可能发挥重要作用。在国外一项研究中,近一半接受观察随访的女性高危卵巢肿瘤风险的患者不记得收到过任何关于预防性卵巢切除术的信息^[64]。

普遍认为,对于未绝经女性来说,卵巢切除对患者的激素水平和心理状态将产生显著负面影响。这里需要考量的重要因素是,做是否切除卵巢决定的女性首先是一个罹患直肠肿瘤的患者,已经存在单侧卵巢转移或卵巢转移高危因素,通常情况下,肿瘤已处在晚期阶段,应该注重患者的生存需求。对于患者心理因素的评估需要基于肿瘤晚期患者的心理状态,而不是未患病女性的心理状态。但对于有生育要求的年轻患者来说,行双侧卵巢切除术需要考量患者的生活质量和心理状态,因此应更加深入评估相关的风险及获益。传统观念认为,卵巢是女性特征的重要体现,预防性卵巢切除术存在一定程度的伦理风险,因而医生在告知患者是否施行这一手术时,应全面告知患者存在的可能风险及获益,保持立场中立不带偏见,更不应站在健康人群的视角进行劝说。此外,我国传统文化与国外存在较大差异,今后需要开展预防性卵巢切除术后患者的心理状态、生活方式、内分泌水平及相关疾病风险的研究,以更深入评估手术对患者的潜在影响。

目前,对于是否预防性行卵巢切除术争议还体现在能否延长患者生存期。20 世纪 80 年代,Cutait 等^[65]进行的一项纳入 335 例患者的前瞻性非随机对照研究显示,与未行预防性卵巢切除术患者比较,预防性切除一侧或双侧卵巢患者的总生存期及无复发生存期未见明显获益,提示对于绝经后女性,行预防性双侧卵巢切除术的主要获益体现在预防原发性卵巢癌的发生。同期,Ballantyne 等^[66]在梅奥诊所进行的一项纳入 571 例患者的回顾性研究也发现,预防性行双侧卵巢切除或单侧卵巢切除与保留卵巢的结直肠癌患者在术后 5 年生存率及无复发生存率方面,差异无统计学意义。迄今为止,唯一一项前瞻性随机对照研究由

Young-Fadok 主持开展,该研究初步报告显示,年龄>40 岁接受根治性手术的 Dukes B 或 C 期女性结直肠癌患者,卵巢切除术后可获得 2~3 年生存率获益,行卵巢切除术患者与非卵巢切除术患者术后 5 年生存率分别为 80% 和 65%,但均未达到统计学意义^[67]。遗憾的是,该研究虽耗时近 10 年,但仍未完成既定入组计划样本量,仅入组 149 例。但作者认为,行卵巢切除术患者的可能性优势提示了继续研究的必要性。目前已有的研究均未将肿瘤位置分层研究,考虑到原发肿瘤发生部位与卵巢转移率相关,尤其以上段直肠及远端乙状结肠多发,对于是否行预防性卵巢切除,应进行样本量更大、对年龄和绝经状态以及肿瘤部位进行分层的研究^[68]。

五、总结与展望

卵巢转移是影响女性直肠癌患者生存预后的重要原因,其危害日益凸显。卵巢肿瘤对全身治疗不敏感,症状隐匿,进展迅速。积极手术是直肠癌卵巢转移患者首选治疗方式,无论是否能完全 R₀ 切除,降低肿瘤负荷与患者的预后相关。随着 HIPEC 技术不断发展,减瘤可达到细胞水平,能显著提高患者生存时间。对于有卵巢转移高风险的患者,是否预防性卵巢切除仍是极具争议的课题。虽然国外有研究显示,患病女性对于卵巢的切除在生理及心理上并不是完全抵触的,鉴于目前研究有限,尚无足够确切的证据证实患者的生存获益,以及传统观念及伦理环境,目前不推荐预防性卵巢切除术仍是主流观点。从已有的研究来看,以小样本及回顾性研究居多,存在不可避免的选择偏倚,亟待大样本高质量的深入研究。此外,大多数研究普遍缺乏直肠癌不同分期和不同部位的分层,此项因素对于卵巢转移的风险影响较大,在今后的研究中,应更加注重相关风险因素的分层研究,以得到切实可靠的临床证据,真正实现直肠癌卵巢转移患者精准及个体化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Park CK, Kim HS. Clinicopathological characteristics of ovarian metastasis from colorectal and pancreaticobiliary carcinomas mimicking primary ovarian mucinous tumor [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(9): 5465-5473. DOI: 10.21873/anticancer.12879.
- [3] Al-Busaidi IS, Bailey T, Dobbs B, et al. Complete resection of colorectal cancer with ovarian metastases combined with chemotherapy is associated with improved survival [J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(9): 1091-1096. DOI: 10.1111/ans.14930.
- [4] Sekine K, Hamaguchi T, Shoji H, et al. Retrospective analyses of systemic chemotherapy and cytoreductive surgery for patients with ovarian metastases from colorectal cancer: a single-center experience[J]. *Oncology*, 2018, 95(4):220-228. DOI: 10.1159/000489665.
- [5] Bignell MB, Mehta AM, Alves S, et al. Impact of ovarian metastases on survival in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy originating from appendiceal and colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(8):704-710. DOI: 10.1111/codi.14057.
- [6] Kerscher AG, Chua TC, Gasser M, et al. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(7):1432-1439. DOI: 10.1038/bjc.2013.82.
- [7] Evers DJ, Verwaal VJ. Indication for oophorectomy during cytoreduction for intraperitoneal metastatic spread of colorectal or appendiceal origin[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(2): 287-292. DOI: 10.1002/bjs.7303.
- [8] Chen C, Wang D, Ge X, et al. Prognostic factors for ovarian metastases in colorectal cancer patients[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):220. DOI: 10.1186/s12957-021-02305-3.
- [9] Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34.
- [10] Ursem C, Zhou M, Paciorko A, et al. Clinicopathologic characteristics and impact of oophorectomy for ovarian metastases from colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(7):564-571. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0282.
- [11] Yamanishi Y, Koshiyama M, Ohnaka M, et al. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2011, 2011: 612817. DOI: 10.1155/2011/612817.
- [12] Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29765. DOI: 10.1038/srep29765.
- [13] Razenberg LG, van Gestel YR, Lemmens VE, et al. The prognostic relevance of histological subtype in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a nationwide population-based study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(4): e13-e19. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.05.011.
- [14] Bakkars C, van der Meer R, Roumen RM, et al. Incidence, risk factors, treatment, and survival of ovarian metastases of colorectal origin: a Dutch population-based study[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(6): 1035-1044. DOI: 10.1007/s00384-020-03555-5.
- [15] Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, et al. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(11): 1704-1709. DOI: 10.1002/bjs.7196.
- [16] Hanna NN, Cohen AM. Ovarian neoplasms in patients with colorectal cancer: understanding the role of prophylactic oophorectomy[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2004, 3(4): 215-222. DOI: 10.3816/CCC.2004.n.002.
- [17] Yoshihara T, Noura S, Tanida T, et al. The validity of a new edition of classification for ovarian metastasis from colorectal cancer[J]. *J Anus Rectum Colon*, 2021,5(1):40-45. DOI: 10.23922/jarc.2020-047.
- [18] 宋英慧. 转移性卵巢肿瘤 44 例临床分析[D]. 吉林: 延边大学, 2013.
- [19] Kir G, Gurbuz A, Karateke A, et al. Clinicopathologic and

- immunohistochemical profile of ovarian metastases from colorectal carcinoma[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2010, 2(4):109-116. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i4.109.
- [20] Shariff U, Seretis C, Youssef H. Management of colorectal cancer patients at high risk of peritoneal metastases[J]. *J BUON*, 2015, 20 Suppl 1:S71-S79.
- [21] Stukan M, Alcazar JL, Gębicki J, et al. Ultrasound and clinical preoperative characteristics for discrimination between ovarian metastatic colorectal cancer and primary ovarian cancer: a case-control study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(4). DOI: 10.3390/diagnostics9040210.
- [22] Kim DD, Park IJ, Kim HC, et al. Ovarian metastases from colorectal cancer: a clinicopathological analysis of 103 patients[J]. *Colorectal Dis*, 2009, 11(1): 32-38. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01543.x.
- [23] Fujiwara A, Noura S, Ohue M, et al. Significance of the resection of ovarian metastasis from colorectal cancers [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(6): 582-587. DOI: 10.1002/jso.21675.
- [24] Tan KL, Tan WS, Lim JF, et al. Krukenberg tumors of colorectal origin: a dismal outcome--experience of a tertiary center[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(2): 233-238. DOI: 10.1007/s00384-009-0796-x.
- [25] Xu KY, Gao H, Lian ZJ, et al. Clinical analysis of Krukenberg tumours in patients with colorectal cancer-a review of 57 cases[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 25. DOI: 10.1186/s12957-016-1087-y.
- [26] Liu F, Gao Z, Shen D, et al. Significance of SATB2 expression in colon cancer and its differential diagnosis in digestive tract adenocarcinoma and ovarian primary and metastatic carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(7):152430. DOI: 10.1016/j.prp.2019.04.022.
- [27] Moh M, Krings G, Ates D, et al. SATB2 expression distinguishes ovarian metastases of colorectal and appendiceal origin from primary ovarian tumors of mucinous or endometrioid type[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(3): 419-432. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000553.
- [28] Kurokawa R, Nakai Y, Gono W, et al. Differentiation between ovarian metastasis from colorectal carcinoma and primary ovarian carcinoma: evaluation of tumour markers and "mille-feuille sign" on computed tomography/magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 124:108823. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108823.
- [29] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 中国结直肠癌卵巢转移诊疗专家共识(2020版)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2020, 9(2):115-121. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2020.02.002.
- [30] Ganesh K, Shah RH, Vakiani E, et al. Clinical and genetic determinants of ovarian metastases from colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(7):1134-1143. DOI: 10.1002/cncr.30424.
- [31] Stiekema A, Boldingh QJ, Korse CM, et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(3):562-566. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.037.
- [32] Kikkawa F, Shibata K, Ino K, et al. Preoperative findings in non-gynecologic carcinomas metastasizing to the ovaries [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2002, 54(4):221-227. DOI: 10.1159/000068388.
- [33] Kuijpers AM, Mehta AM, Aalbers AG, et al. Treatment of ovarian metastases of colorectal and appendiceal carcinoma in the era of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(8): 937-942. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.238.
- [34] Honoré C, Gelli M, Francoual J, et al. Ninety percent of the adverse outcomes occur in 10% of patients: Can we identify the populations at high risk of developing peritoneal metastases after curative surgery for colorectal cancer? [J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(5): 505-510. DOI: 10.1080/02656736.2017.1306119.
- [35] Thornblade LW, Han E, Fong Y. Colorectal cancer ovarian metastases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(8): 1137-1144. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002328.
- [36] Chen Z, Liu Z, Yang J, et al. The clinicopathological characteristics, prognosis, and CT features of ovary metastasis from colorectal carcinoma[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(7):3248-3258. DOI: 10.21037/tcr-21-605.
- [37] van der Meer R, Bakkers C, Rostamkhan E, et al. Ovarian metastases from colorectal cancer in young women: a systematic review of the literature[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(12): 2567-2575. DOI: 10.1007/s00384-021-04012-7.
- [38] Goéré D, Daveau C, Elias D, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(12):1335-1339. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.03.010.
- [39] Li JL, Lin SH, Chen HQ, et al. Clinical significance of HER2 and EGFR expression in colorectal cancer patients with ovarian metastasis[J]. *BMC Clin Pathol*, 2019, 19:3. DOI: 10.1186/s12907-019-0085-8.
- [40] Kavanagh DO, Chambers G, O'Grady L, et al. Is overexpression of HER-2 a predictor of prognosis in colorectal cancer? [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 1. DOI: 10.1186/1471-2407-9-1.
- [41] Lee SJ, Lee J, Lim HY, et al. Survival benefit from ovarian metastectomy in colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(2): 229-235. DOI: 10.1007/s00280-009-1150-2.
- [42] Garrett CR, George B, Viswanathan C, et al. Survival benefit associated with surgical oophorectomy in patients with colorectal cancer metastatic to the ovary[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(3): 191-194. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.12.003.
- [43] Erroi F, Scarpa M, Angriman I, et al. Ovarian metastasis from colorectal cancer: prognostic value of radical oophorectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(2):113-117. DOI: 10.1002/jso.20803.
- [44] Ribeiro Gomes J, Belotto M, D'Alpino Peixoto R. The role of surgery for unusual sites of metastases from colorectal cancer: a review of the literature[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1):15-19. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.019.
- [45] Zhou R, Liu Y, Wang Y, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis analysis of ovarian metastases in colorectal cancer: a single-center experience[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(10): 1822-1829. DOI: 10.1007/s10147-020-01730-w.

- [46] Mehta AM, Bignell MB, Alves S, et al. Risk of ovarian involvement in advanced colorectal or appendiceal tumors involving the peritoneum[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(7):691-696. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000791.
- [47] Zhou F, Ding J. Prognosis and factors affecting colorectal cancer with ovarian metastasis[J]. *Updates Surg*, 2021, 73(2):391-398. DOI: 10.1007/s13304-021-00978-9.
- [48] McCormick CC, Giuntoli RL, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for colon cancer metastatic to the ovary[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(3):791-795. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.025.
- [49] Li X, Huang H, Ran L, et al. Impact of ovarian metastectomy on survival outcome of colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective study[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4493-4501. DOI: 10.2147/CMAR.S254876.
- [50] Lee KC, Lin H, ChangChien CC, et al. Difficulty in diagnosis and different prognoses between colorectal cancer with ovarian metastasis and advanced ovarian cancer: An empirical study of different surgical adoptions[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(1):62-67. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.02.009.
- [51] Mori Y, Nyuya A, Yasui K, et al. Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(23): 16477-16488. DOI: 10.18632/oncotarget.24735.
- [52] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会,中国妇科腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识(2019)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(2):194-201. DOI: 10.19538/j.fk2019020116.
- [53] Chung TS, Chang HJ, Jung KH, et al. Role of surgery in the treatment of ovarian metastases from colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(7): 570-574. DOI: 10.1002/jso.21382.
- [54] van Stein RM, Aalbers A, Sonke GS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian and colorectal cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1231-1238. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0580.
- [55] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.001.
- [56] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会,广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会. 中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(2):89-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003.
- [57] Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2): 645-651. DOI: 10.1210/jcem.85.2.6405.
- [58] Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al. Laparoscopic management of women with a family history of ovarian cancer[J]. *J Surg Oncol*, 1999, 72(1):9-13. DOI: 10.1002/(sici)1096-9098(199909)72:1<9::aid-jso3>3.0.co;2-7.
- [59] Fry A, Rush R, Busby-Earle C, et al. Deciding about prophylactic oophorectomy: What is important to women at increased risk of ovarian cancer? [J]. *Prev Med*, 2001, 33(6):578-585. DOI: 10.1006/pmed.2001.0924.
- [60] Hurley KE, Miller SM, Costalas JW, et al. Anxiety/uncertainty reduction as a motivation for interest in prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer[J]. *J Womens Health Gend Based Med*, 2001, 10(2): 189-199. DOI: 10.1089/152460901300039566.
- [61] Swisher E. Hereditary cancers in obstetrics and gynecology[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2001, 44(3):450-463. DOI: 10.1097/00003081-200109000-00002.
- [62] Meiser B, Tiller K, Gleeson MA, et al. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer[J]. *Psychooncology*, 2000, 9(6): 496-503. DOI: 10.1002/1099-1611(200011/12)9:6<496::aid-pon487>3.0.co;2-z.
- [63] Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women[J]. *Cancer*, 2001, 92(4): 959-968. DOI: 10.1002/1097-0142(20010815)92:4<959::aid-cnrc1406>3.0.co;2-v.
- [64] Matloff ET, Shappell H, Brierley K, et al. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2484-2492. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.12.2484.
- [65] Cutait R, Lesser ML, Enker WE. Prophylactic oophorectomy in surgery for large-bowel cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 1983, 26(1):6-11. DOI: 10.1007/BF02554669.
- [66] Ballantyne GH, Reigel MM, Wolff BG, et al. Oophorectomy and colon cancer: Impact on survival[J]. *Ann Surg*, 1985, 202(2): 209-214. DOI: 10.1097/0000658-198508000-00011.
- [67] Young-Fadok TM, Wolff BG, Nivatvongs S, et al. Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a randomized, prospective trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41(3): 277-285. DOI: 10.1007/BF02237479.
- [68] Banerjee S, Kapur S, Moran BJ. The role of prophylactic oophorectomy in women undergoing surgery for colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2005, 7(3): 214-217. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00770.x.