



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.17
文章编号: 2095-1264(2024)03-0378-05

1 例复发卵巢癌心包转移病例报道并文献复习

杜顺喜, 杨宏英*

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院 妇科, 云南 昆明, 650000)

摘要: 卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其死亡率居女性生殖系统恶性肿瘤首位。卵巢癌转移主要以盆腹腔广泛种植为主,心包转移极其少见。本文报道了1例54岁卵巢癌复发罕见心包转移患者,通过及时心包穿刺引流心包积液及适时化疗干预缓解症状,避免心包填塞,从而延长生存期,提高生存获益。本文结合此病例复习并讨论相关文献,为卵巢癌罕见心包转移提供临床数据及治疗经验。

关键词: 卵巢癌; 复发; 心包转移

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

A case report of recurrent ovarian cancer with pericardial metastasis and literature review

DU Shunxi, YANG Hongying*

(Department of Gynecology, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University / Yunnan Cancer Hospital, Kunming, 650000, Yunnan, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the female gynecological malignancies, with the highest mortality rate among the female reproductive system malignancies. The metastasis of ovarian cancer is mainly based on extensive pelvic and abdominal implantation, and pericardial metastasis is extremely rare. In this paper, a 54-year-old woman with recurrent pericardial metastasis of ovarian cancer was reported. By timely detection of pericardial metastasis, timely pericardial puncture treatment and chemotherapy intervention, the symptoms were relieved, thereby prolonging the survival of the patient and improving survival benefits. Based on this case, relevant literature was reviewed and discussed to provide clinical data and treatment experience for rare pericardial metastasis of ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer; Relapse; Pericardial metastasis

1 临床资料

患者,女,54岁,因“卵巢癌术后化疗后1年余,胸闷气促2月”于2022年2月再次入住本院。患者2020年4月因发现盆腔包块于当地医院行“经腹扩大全子宫双附件切除术+盆腔淋巴结清扫术+大网膜切除术+盆腹病损切除术+肠管病损切除术+阑尾切除术”。术中所见:大量淡血性腹水,约600 mL;右侧卵巢见大小约14 cm×13 cm×12 cm包块,呈多

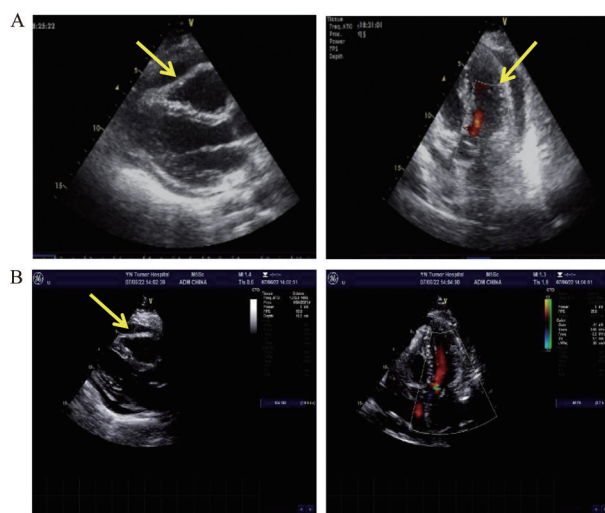
房样,血供丰富,与右侧盆壁及直肠粘连紧密;左侧卵巢见大小约4 cm×5 cm肿块,卵巢周围似菜花样组织包裹,与盆壁及直肠粘连;膀胱浆膜层增厚;直肠壁及子宫直肠陷凹见大量黄色物质附着,与肠管紧密粘连;大网膜盆腹壁及肠管上见大量粟粒样结节;盆腔可扪及多个肿大淋巴结。术后病理检查示:(右侧附件及包块)卵巢高级别浆液性癌,输卵管未见癌累及;(左侧附件肿物)卵巢高级别浆液性癌,输卵管伞端见癌累及;(子宫)慢性宫颈炎;(子

作者简介:杜顺喜,女,硕士研究生,医师,研究方向:妇科肿瘤。

*通信作者:杨宏英,女,博士研究生导师,主任医师,研究方向:妇科肿瘤。

宫内膜息肉)萎缩性子宫内膜;双侧宫旁未见癌累及;左侧盆腔淋巴结见癌转移(1/4),右侧盆腔淋巴结见癌转移(4/7);左侧髂总淋巴结见癌转移(1/3),右侧髂总淋巴结未见癌转移(0/2);左、右侧盆壁,右侧腹壁,肠系膜、大网膜见癌转移;阑尾见癌转移。术后诊断:双卵巢高级别浆液性癌ⅢC期。术后行紫杉醇(300 mg)+卡铂(520 mg)方案化疗3个疗程,化疗后患者出现重度骨髓抑制、中性粒细胞缺乏伴发热,无法耐受,未继续化疗,末次化疗时间为2020年7月2日。

2022年1月30日,患者因“胸闷气促,上腹胀痛10天余”就诊外院,查肿瘤标志物CA-125:39.87 kU·mL⁻¹。CT示:(1)新发心包大量积液并心脏明显受压;(2)新发双侧胸腔中等量积液并双肺膨胀不全,腹腔渗出较前进展,并新发积液。予心包穿刺引流及双侧胸腔穿刺引流术,细胞学病检不详,引流后患者胸闷气促症状较前稍缓解。2022年2月患者首次就诊于我院,2022年2月21日PET-CT示:(1)子宫及双侧附件术后缺如,残端未见明显异常代谢增高灶;(2)右侧颈部Ⅲ区、锁骨区、腋窝、纵隔,双侧肺门、腹膜后,以及髂总动脉旁多发代谢增高淋巴结,考虑为转移;(3)双肺多发小结节灶,部分伴代谢轻度增高,考虑为转移;(4)心包膜增厚伴局部代谢增高,转移可能,并心包积液。考虑卵巢恶性肿瘤复发,因病灶广泛,不考虑行减瘤术,建议行化疗。患者于2022年3月10日行紫杉醇(300 mg)+卡铂(550 mg)方案化疗。化疗后患者出现骨髓抑制,予对症处理。化疗后患者胸闷、心悸,超声心动图提示中等量心包积液(图1A)。患者于2022年3月15日行心包穿刺引流术,引出血性积液共650 mL,脱落细胞学检查示:(心包积液)检出腺癌细胞。Diff-Quik染色示:支持诊断(图2)。后定期复查均提示有少量心包积液(图1B),患者胸闷气促症状不明显。患者分别于2022年3月31日、4月22日、5月14日、6月8日、7月4日行紫杉醇(300 mg)+卡铂(550 mg)+贝伐珠单抗(500 mg)方案化疗5个疗程,后续拒绝贝伐珠单抗维持治疗。2022年7月11日,患者全血行二代高通量测序法检测(Illumina Miseqsh,艾德生物)示:BRCA2致病性变异(突变频率48.34%)。患者于2022年8月开始口服奥拉帕利(300 mg,2次/天)维持治疗。2022年12月随访,患者诉无胸闷、呼吸困难等症状,复查超声心动图示无心包积液。

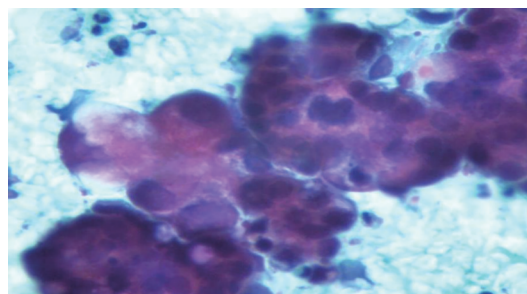


注:(A)治疗前;(B)治疗后。黄色箭头示心包积液。

Note: (A) Before treatment; (B) After treatment. The yellow arrows show pericardial effusion.

图1 心包积液超声心动图

Fig. 1 Echocardiography of pericardial effusion



注:Diff-Quik染色(x400),可见花环状或成团聚集的腺癌细胞。

Note: Diff-Quik staining (x400). Adenocarcinoma cells can be seen in flower rings or clusters.

图2 恶性心包积液细胞学检查

Fig. 2 Cytological examination of malignant pericardial effusion

2 讨论

2.1 卵巢癌心包转移的特殊性及罕见性

卵巢癌是严重威胁女性生命健康的恶性肿瘤之一,发病率居女性生殖系统恶性肿瘤的第三位,死亡率居妇科恶性肿瘤第一位^[1]。卵巢癌的转移可以分为直接蔓延、盆腹腔种植和淋巴结转移3种途径。其转移特点是盆、腹腔内广泛转移灶,包括横膈、大网膜、腹腔脏器表面、壁腹膜等;卵巢癌等横膈以下的肿瘤很少发生心包转移^[2]。在一项1900多例癌症患者的调查中,仅有8%的患者发生心脏转移,且发生心包转移一般提示不良预后^[3]。上皮性卵巢癌主要通过腹膜内脱落和腹膜后淋巴结累

及卵巢血管供应而扩散,而卵巢癌心包转移非常罕见,国内外仅有少量病例报道^[4]。心包转移较为少见的原因:首先,可能是由于癌症起源于上皮组织恶变,全身多个器官均有上皮组织覆盖,但是心脏主要由心肌结缔组织构成,无上皮组织覆盖,因此很少发生癌变;其次,心脏和血管构成密闭循环系统,空间密闭,能保护心脏免受外界物质侵犯受累;再次,心脏跳动把新鲜血液运输到全身,而肿瘤细胞很难种植转移。1978 年,Griffith^[5]首次发现卵巢癌心包转移。梅奥诊所的一项研究指出,肺癌心包转移的发生率为 19%~40%,乳腺癌为 10%~28%,妇科恶性肿瘤为 3%~5%^[6-7]。心脏发生恶性肿瘤时,心包往往是恶性肿瘤最常见的受累部分,大约 85% 的心脏转移都累及心包^[8]。相关研究^[9]指出,卵巢癌心包转移在不同组织学类型的卵巢癌中发生率不同,在浆液性、黏液性、子宫内膜样型、透明细胞型卵巢癌中发生率较高,而在移行细胞癌和鳞状细胞癌中发生率较低。本案例为浆液性卵巢癌发生的罕见心包转移。

2.2 卵巢癌心包转移诊断及鉴别诊断

心包肿瘤有原发性肿瘤和继发性(转移性)肿瘤两类,原发性心包肿瘤发生率非常低,继发性心包恶性肿瘤比原发性心包肿瘤更常见^[10-11],且继发性心包积液的发生率比原发性心包积液高 40 倍。肿瘤转移、感染、药物、自身免疫性疾病、辐射等均可引起心包积液^[12]。女性生殖系统恶性肿瘤心包转移机制尚不明确,目前归类为多因素机制,可能始于胸腔内转移,纵隔淋巴结转移后阻断了心脏淋巴回流,逆行的淋巴浸润通过心包膜上皮下的淋巴网,或由肺内转移灶通过淋巴扩展到心包膈下淋巴网。肿瘤累及心包,可诱发心包腔分泌蛋白,干扰心包腔内液体平稳,产生心包积液。此外,肿瘤患者低蛋白血症,也会引起低蛋白性渗出。也有学说指出,肿瘤细胞可释放血管生成相关因子,促进血管新生并增加血管通透性,导致血浆渗漏,形成心包积液^[13]。心包积液有良恶性之分,恶性心包积液一般为血性,可能的原因是癌细胞分泌较高水平的血管内皮生长因子^[14]。本案例患者心包积液穿刺液也为血性。一些非侵入性的检查如胸片、心电图、超声心动图^[15]等均可诊断心包积液,其中超声心动图仍是诊断心包积液的金标准^[7]。心包穿刺液脱落细胞学检查也可明确良恶性,弥散加权的磁共振成像和 ADC(apparent diffusion coefficient)计算也

是非侵入的判断良恶性心包积液的方法^[16]。Imazio 等^[17]报道了 450 例心包疾病,发现 33 例来源于肿瘤性疾病。因此,无肿瘤病史的患者突发心包积液时,临床医生应高度怀疑可能存在隐匿性肿瘤的情况。

2.3 卵巢癌心包转移的症状

心包积液可直接影响心脏的血液动力学,引发心包填塞,是患者常见死亡原因^[18]。心包内容物不断积累超过容量极限,会引起心包的拉伸和压缩,进而出现临床症状。心包最多可容纳 2 L 液体,一般心包积液累积 200 mL 时,可出现早期临床症状,累积 2 L 时,可导致心包填塞^[19]。原发性肿瘤发生心包转移后一般预后较差。据报道^[20],卵巢癌患者确诊心包转移后,平均生存期约为 2.3 个月,及早诊断恶性心包积液并进行化疗干预,可有效缓解症状,且总生存期可延长 3~72 个月。因此,早期识别、诊断并干预心包继发性恶性肿瘤引起的心包积液十分重要。发生心包积液甚至心包填塞时,患者的主要症状是呼吸困难、心悸、疲劳、胸痛或不适等,查体可有心动过速、脉压窄、发绀、外周水肿和心音遥远等表现。心电图示 QRS 波幅降低,窦性心动过速,PQ 段压低;胸部 X 线示心脏轮廓增大;超声心动图示有心包积液^[4]。心包积液量多而引起心包填塞时,可能并不常出现经典诊断三联征(低血压、心音低沉、颈静脉扩张)。

2.4 卵巢癌心包转移的治疗

恶性肿瘤发生心包转移通常预后较差。Thurber 等^[21]研究指出,心包受累患者的死亡率明显升高,因此及早发现和诊治心包积液尤其重要。心包转移患者出现明显症状时,可行心包穿刺引流术或手术开心包窗引流积液^[22-23],也可采用心包切除术^[24]、全身化疗和心包内灌注硬化剂^[25]等方式防止心包积液再次积聚,从而缓解症状。心包穿刺液细胞学检查可明确是否为转移性心包积液。初次发生心包积液通常可采用心包穿刺引流术,该法既可诊断疾病又可缓解症状。初次进行心包穿刺术后,心包积液复发风险较高,在心包腔内灌注硬化剂可以有效防止复发。许多药物可作为硬化剂,如 5-FU、四环素、顺铂、三胺硫磷等。心包腔注射三胺硫磷对卵巢癌合并胸腹水具有良好的疗效,可在抗肿瘤的同时防止心包腔再次积液,且无胸痛和骨髓抑制等不良反应^[26]。2015 年版心包积液诊治指南指出,顺铂作为硬化剂在对抗继发性心包积液方面

有效,且不良反应较少^[27]。此外,胸腔灌注博来霉素在治疗肺癌和乳腺癌继发心包积液方面也有一定疗效^[28]。博来霉素、四环素等药物可迅速形成心包粘连,消除心包间隙,从而控制疾病。近年来,免疫治疗^[29-30]和抗血管生成的靶向治疗^[31]在治疗恶性心包积液方面也展示出较好的疗效。因此,及时有效地通过心包穿刺引流术处理有症状的心包积液,可避免其进展为心包填塞,发生不良结局,后续再联合化疗或硬化剂积极治疗可避免复发。本例患者因心包积液引起的呼吸困难,通过穿刺引流手段得到了很好地改善,未行心包腔内灌注硬化剂。患者为铂敏感复发,初次治疗未使用 PARP 抑制剂维持治疗,且患者 BRCA2 致病性突变。有研究^[32]表明,奥拉帕利治疗 BRCA2 基因突变卵巢癌患者预后较好,因此后续使用奥拉帕利进行维持治疗。

目前,患者距离上次心包穿刺引流已有 1 年。电话随访患者近 1 年都未出现胸闷等不适,定期复查超声心动图未见心包积液,肿瘤标志物检测及影像学检查未见肿瘤复发迹象。本例患者有肺转移,不排除由肺内转移灶通过淋巴管转移至心包,心包积液引起的呼吸困难可通过穿刺引流及全身化疗等方式治疗,且疗效明显。本例患者治疗及时、有效,预后良好。综上,及早发现心包转移,及时进行化疗干预,对患者的生存获益有很大的意义。

参考文献

[1] ARMSTRONG D K, ALVAREZ R D, BACKES F J, et al. NCCN guidelines® insights: ovarian cancer, version 3.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(9): 972-980. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0047.

[2] KRYWANCZYK A R, TAN C D, RODRIGUEZ E R. A clinico-pathologic approach to the differential diagnosis of pericardial tumors [J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(9): 119. DOI: 10.1007/s11886-021-01548-6.

[3] SONG M J, JO U, JEONG J S, et al. Clinico-cytopathologic analysis of 574 pericardial effusion specimens: application of the international system for reporting serous fluid cytopathology (ISRSFC) and long-term clinical follow-up [J]. Cancer Med, 2021, 10(24): 8899-8908. DOI: 10.1002/cam4.4408.

[4] KOOY J, FINDLEY R, NELSON G, et al. Cytology positive pericardial effusion causing tamponade in patients with high grade serous carcinoma of the ovary [J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 33: 100621. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100621.

[5] GRIFFITH D N, MYERS A. Obstruction of right ventricular outflow tract by solitary ovarian metastasis [J]. Br Heart J, 1978, 40(6): 700-702. DOI: 10.1136/hrt.40.6.700.

[6] SHARTOUNI R, SHARTOUNI R, MAHMOODI M, et al. The value of cytology in the evaluation of malignant pericardial effusions: a systematic review [J]. Diagnostics, 2022, 12(2):

367. DOI: 10.3390/diagnostics12020367.

[7] THURBER D L, EDWARDS J E, ACHOR R W P. Secondary malignant tumors of the pericardium[J]. Circulation, 1962, 26(2): 228-241. DOI: 10.1161/01.cir.26.2.228.

[8] 刘丽影, 姚志慧. 卵巢癌转移性心包积液的病例分析[J]. 实用妇科与产科杂志, 1991, 7(3): 153-154.

[9] THOMAKOS N, DIAKOSAVVAS M, MACHAIRIOTIS N, et al. Rare distant metastatic disease of ovarian and peritoneal carcinomatosis: a review of the literature[J]. Cancers, 2019, 11(8): 1044. DOI: 10.3390/cancers11081044.

[10] DARBARI A, KUMAR B, JOSE A, et al. Unexplained recurrent pericardial effusion in a young adult male: think beyond tuberculosis [J]. Res Cardiovasc Med, 2021, 10(3): 88. DOI: 10.4103/rcm.rcm_39_21.

[11] JACOB D, PRATAP T, KUMAR A, et al. Benign pericardial hemangioma: a rare cause of cardiac tamponade [J]. Indian J Radiol Imaging, 2021, 31(3): 754-757. DOI: 10.1055/s-0041-1736405.

[12] AVONDO S, ANDREIS A, CASULA M, et al. Update on diagnosis and management of neoplastic pericardial disease [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2020, 18(9): 615-623. DOI: 10.1080/14779072.2020.1811087.

[13] PERRI T, LANTSBERG D, BEN-BARUCH G, et al. Malignant pericardial effusion in ovarian malignancy: a treatable oncologic emergency [J]. J Emerg Med, 2015, 49(3): 281-283. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.04.024.

[14] ISHIMOTO O, SAIJO Y, NARUMI K, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer [J]. Oncology, 2002, 63(1): 70-75. DOI: 10.1159/000065723.

[15] PAOLISSO P, FOÀ A, BERGAMASCHI L, et al. Echocardiographic markers in the diagnosis of cardiac masses [J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2023, 36(5): 464-473. DOI: 10.1016/j.echo.2022.12.022.

[16] MARYNIAK A, OLESZAK F, BISKUPSKI P, et al. Cardiac tamponade unmasking recurrent ovarian cancer [J]. Cureus, 2021, 13(6): e15464. DOI: 10.7759/cureus.15464.

[17] IMAZIO M, DEMICHELIS B, PARRINI I, et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(11): 1393-1394. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.01.094.

[18] KIRYU S, ITO Z, ISHIKAWA M, et al. Cancerous pericarditis presenting as cardiac tamponade in a 68-year-old man with pancreatic adenocarcinoma: a case report [J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 213. DOI: 10.1186/s13256-020-02546-y.

[19] DRACHAM C B, GUPTA S, DAS C K, et al. Platinum sensitive carcinoma of ovary relapsed as pericardial effusion with cardiac tamponade [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(3): e228268. DOI: 10.1136/bcr-2018-228268.

[20] THOMAKOS N, DIAKOSAVVAS M, MACHAIRIOTIS N, et al. Rare distant metastatic disease of ovarian and peritoneal carcinomatosis: a review of the literature [J]. Cancers, 2019, 11(8): 1044. DOI: 10.3390/cancers11081044.

[21] THURBER D L, EDWARDS J E, ACHOR R W. Secondary malignant tumors of the pericardium [J]. Circulation, 1962, 26: 228-241. DOI: 10.1161/01.cir.26.2.228.

[22] KOS N, GOLUBIĆ K, BATINIĆ T, et al. Simultaneous pericardial tamponade and pulmonary embolism in a patient with metastatic malignancy [J]. Cardiol Croat, 2022, 17(9/10):

291. DOI: 10.15836/ccar2022.291.
- [23] NISTOR, C E, CRETU B S, CIRSTOIU C. VATS pleuro-pericardial window for malignant pleuro-pericardial effusion [J]. Medical Image Database, 2022, 5(1): 15–16.
- [24] WATANABE Y, SUZUKI R, KINOSHITA M, et al. Solitary anterior mediastinal lymph node metastasis with pericardial invasion from colon cancer: a case report [J]. Mol Clin Oncol, 2022, 17(2):128. DOI: 10.3892/mco.2022.2561.
- [25] CARRIER G, COLOMBO P E, MOURREGOT A. Management of diaphragmatic peritoneal metastasis from recurrent ovarian cancer with pericardial invasion [J]. J Visc Surg, 2021, 158(1): 89–91. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2020.06.001.
- [26] FERNANDES, F, LUZURIAGA G C, DABARIAN A, et al. Pericardial disease in patients with cancer [J]. ABC Heart Fail Cardiomyop, 2022, 2(4): 362–366. DOI: 10.36660/abchf.20220081.
- [27] ADLER Y, CHARRON P, IMAZIO M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015, 68(12): 1126. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.008.
- [28] LAMBERT A, SALLERON J, KIEFFER A, et al. Intrapericardial instillation of bleomycin prevents recurrence of malignant pericardial effusions: series of 46 cases and comprehensive literature review [J]. Bull Du Cancer, 2020, 107(7/8): 756–762. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.04.010.
- [29] ZHANG J, ZHANG Q, CHEN X, et al. Management of neoplastic pericardial disease [J]. Herz, 2020, 45(Suppl 1): 46–51. DOI: 10.1007/s00059-019-4833-4.
- [30] BENJAMIN L, JEAN-CHARLES G, LAURENCE M, et al. Malignant pericardial effusion complicated by cardiac tamponade under atezolizumab [J]. SAGE open medical case reports, 2021, 9:1–4. DOI: 10.1177/2050313X211036005.
- [31] CHEN D W, ZHANG Y, SHI F, et al. Intrapericardial bevacizumab safely and effectively treats malignant pericardial effusion in advanced cancer patients [J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 52436–52441. DOI: 10.18632/oncotarget.9420.
- [32] OAKNIN A, MOORE K, COLOMBO N, et al. Time to second progression (PFS2) and second subsequent therapy (TSST) for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm) treated with maintenance (mt) olaparib (ola): Phase III SOLO1 trial[J]. Annals of Oncology, 2019, 30: 405. DOI:10.1093/annonc/mdz250.003.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 杜顺喜, 杨宏英. 1 例复发卵巢癌心包转移病例报道并文献复习 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 378–382. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.17.

Cite this article as: DU Shunxi, YANG Hongying. A case report of recurrent ovarian cancer with pericardial metastasis and literature review [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(3): 378–382. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.17.