

卵巢癌Ⅲ期合并深静脉血栓及肺栓塞 1 例

Ovarian Cancer Stage III Complicated with Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism:
A Case Report // ZHOU Ling, YAO Rui-pin, ZHANG Dan-ying, YU Chao-qin, ZHAI Dong-xia

周 玲^{1,2}, 姚睿嫔², 张丹英², 俞超芹², 翟东霞²

(1. 上海中医药大学, 上海 200433; 2. 海军军医大学附属长海医院, 上海 200433)

主题词: 卵巢癌; 深静脉血栓; 肺栓塞

中图分类号: R737.31 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2018)11-1138-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B023

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 是外科手术, 特别是盆腔手术后常见的并发症之一。最易受累的深静脉为髂静脉和股静脉, 可造成下肢肿胀、疼痛, DVT 血栓脱落可诱发肺栓塞^[1]。临床上恶性肿瘤引起的肺栓塞较少见, 肺栓塞的漏诊、误诊率较高, 故应引起重视。本文将我科 1 例卵巢癌Ⅲ期合并深静脉血栓及肺栓塞的诊治报道如下。

1 临床资料

患者, 女性, 62 岁, 2016 年 2 月 17 日因“左侧小腿肿胀 1 月余, 发现盆腔包块 10 日”至我科就诊, 胃镜提示慢性浅表性胃炎 (胃窦); 肠镜提示结肠多发息肉。PET-CT 检查: (1) 双侧附件区囊实性包块, 考虑恶性肿瘤可能伴腹膜、大网膜、肠系膜多发种植转移, 左侧锁骨下、胸壁下、上纵膈淋巴结转移, 肝周少量积液; (2) 右肺上叶前段胸膜下和左肺尖高代谢结节转移待排, 纵膈和双侧肺门高代谢淋巴结, 两肺炎症, 右侧胸膜增厚。女性盆腔 MR 增强提示双侧附件区可见多发囊性灶, 较大囊性灶直径约 1.8cm。血

CA125>1000U/ml、CA153 169.4 U/ml、CEA 2.49ng/ml、CA199 22.17 U/ml。入院时患者出现咳嗽、咳白痰, 量多, 偶有痰中带血, 无胸闷、胸痛、寒战等不适。白细胞 $12.06 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $9.84 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 81.6%, 血小板 $262 \times 10^9/L$; 凝血功能: D-二聚体 $3.87 \mu g/ml$ 、PT 42s、APTT 99.8s、INR 4.2。结核感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT) 及肝炎病毒检验均阴性。肺动脉 CT 增强: 右肺动脉干及分支多发血栓形成; 两肺散在渗出, 右肺上叶为著。血管超声检查: (1) 左侧股浅静脉 (腘静脉) 血栓形成 (不完全栓塞); (2) 双侧髂外静脉, 右侧股静脉内径正常, 未见明显血栓形成。临床诊断考虑: (1) 盆腔恶性肿瘤 (卵巢癌可能性大); (2) 左股静脉血栓; (3) 肺栓塞; (4) 肺炎。经血管外科和妇科会诊后因患者无急诊探查指征且入院时有肺栓塞, 考虑手术风险大, 暂不予手术治疗, 予美洛西林-舒巴坦抗感染、盐酸氨溴索化痰; 嘱患者抬高患肢同时予低分子肝素钙及口服华法林钠片抗凝治疗。

2016 年 4 月 14 日患者再次因“腹胀 10 余天”入院, 无咳嗽、胸闷、胸痛、双下肢水肿等不适。B 超提示腹腔积液, 最大液深 7.4cm, 血 CA125>1000U/ml、CA153 199.1U/ml、CEA 1.89ng/ml、CA199 15.72 U/ml; 阴超示盆腔右侧囊实性包块 (5.0cm×3.5cm), 左附件区囊样回声 (3.1cm×2.4cm)。考虑患者病情进展, 予腹腔置管, 引流腹水, 三次腹水细胞学检查查见癌细胞。根据影像学检查及细胞学结果, 排除了消化道肿瘤和盆腔结核, 临床诊断为卵巢癌Ⅲ期。患者血浆 D-二聚体 $6.34 \mu g/ml$ 、PT 23.4s、INR 2.1, 予那屈肝素钙及华法林钠片再次抗凝后, INR 值稳定至 2~3 之间。2016 年 4 月 16 日予多西他赛腹腔热灌注联合

共同第一作者: 周玲, 姚睿嫔

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81603651)

通讯作者: 张丹英, 主治医师, 讲师; 海军军医大学附属长海医院中医妇科, 上海市杨浦区区长海路 168 号 (200433), E-mail: 13370078177@163.com

收稿日期: 2017-11-22; 修回日期: 2018-01-16

卡铂静脉方案化疗,患者化疗结束后生命体征平稳,顺利出院。

患者分别于2016年6月3日、2016年7月6日进行了第二、第三次化疗。经过3个疗程的多西他赛腹腔热灌注联合卡铂静脉方案化疗后,患者无胸闷、咳嗽、腹胀、下肢肿胀等不适。第三次化疗后行血管超声检查提示双侧髂外动脉、股动脉管腔通畅,未见明显血栓形成;双侧髂外、股静脉内径正常,管腔通畅,未见明显血栓形成。肺动脉CT增强造影提示未见明显异常。女性盆腔MR平扫示双侧附件区巧克力囊肿可能,较大囊性灶直径约1.3cm,较前片2016-2-18明显缩小。第三次化疗后D-二聚体 $0.41\mu\text{g/ml}$,PT 18.4s,APTT 38s,INR 1.6;血CA125 14.6U/ml 、CA153 13.2U/ml 、CEA 3.59ng/ml 、CA199 9.72U/ml 。

2017年12月18日患者因“体检发现盆腔包块较前增大”再次入院,无腹胀、咳嗽、胸闷、双下肢肿胀等不适。盆腔MR增强示右侧附件区至宫颈后方囊实性占位,大小为 $72.4\text{mm}\times 64.8\text{mm}$,考虑卵巢癌,较2016-7-7日MR片增大。胸部CT平扫示两肺上叶及右肺下叶少许慢性炎症。血管超声示双侧股静脉内径正常,官腔通畅,未见明显血栓形成。血CA125 37.6U/ml 、CA153 11U/ml 、CEA 4.89ng/ml 、CA199 6.8U/ml ;凝血功能:血浆D-二聚体 $0.36\mu\text{g/ml}$,PT 13.5s,APTT 34.9s,INR 1.0。排除手术禁忌后于2017年12月22日在全麻下行经腹全子宫+双附件切除术+大网膜切除术+阑尾切除+盆腔淋巴结清扫术,术中冰冻:右附件浆液性乳头状囊腺癌,术顺安返。术后第1天复测凝血功能:血浆D-二聚体 $1.06\mu\text{g/ml}$,PT 15.2s,APTT 43.4s,INR 1.2,术后第2d予那屈肝素钙预防血栓形成。患者一般情况尚可,病情稳定,顺利出院。

2 讨论

2.1 卵巢癌患者发生深静脉血栓和肺血栓危险因素

恶性肿瘤可导致血液高凝状态,凝血功能的过度激活可极大地促进恶性肿瘤的进展。临床中恶性肿瘤在治疗过程中并发血栓形成,给肿瘤的治疗带来困难。血栓是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的第二位原因^[2]。妇科恶性肿瘤尤其是卵巢癌有着较高的VTE发生率,严重影响了卵巢癌患者的治疗

和远期预后。卵巢癌患者VTE发生的危险因素包括:(1)自身因素:①年龄:年龄是VTE的独立危险因素。②卵巢癌老年患者合并有肥胖、糖尿病、高血压、高血脂等代谢性疾病,均可使血液处于高凝状态,亦为血栓性疾病的高危因素。(2)肿瘤本身:卵巢恶性肿瘤细胞直接活化凝血系统产生凝血酶,通过组织因子或其他促凝因子的作用,直接激活凝血酶原;释放促进炎症和血管形成的细胞因子,与宿主血管内皮细胞、血细胞相互作用,从而促进VTE。(3)手术相关因素。2017年妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识中提出:恶性肿瘤手术、手术时长 $\geq 3\text{h}$ 、术后卧床48h、住院时间 $>5\text{d}$ 等均可促进术后VTE的发生。(4)静脉曲张:静脉曲张所导致的血管壁损伤和静脉瘀滞有利于血栓形成。该病案中年龄偏大,既往有高血压病史且为晚期恶性肿瘤,是VTE发生的重要因素。

2.2 深静脉血栓和肺血栓的诊断及筛查

临床中近2/3的DVT卵巢癌患者无典型临床表现,患者常出现的症状和体征为下肢弥漫性疼痛和肿胀,伴或不伴下肢红斑、皮温升高和压痛^[3]。髂静脉血栓形成则表现整个下肢肿胀,伴或不伴下腹部、腰部、背部疼痛。下肢血管加压超声检查(compression ultrasound,CUS)是目前最常用的诊断下肢静脉血栓的无创检查。对于围手术期高危患者的筛查,推荐首选CUS作为检查手段。

PE临床表现多样且无特异性,有典型的呼吸困难、胸痛特别是胸膜炎性胸痛、咯血的PE三联征低于15%,因为栓子脱落随血液循环进入肺动脉及其分支,当栓塞面积大于50%时患者才有明显的临床症状,临床中73%卵巢癌患者合并PE无症状,常不能引起临床重视^[4]。卵巢癌患者若出现呼吸困难、胸痛、晕厥、休克应怀疑PE。PE的诊断主要综合血浆D-二聚体、CT肺血管造影(computed tomographic pulmonary angiography,CTPA)、肺动脉造影、磁共振肺动脉造影等。D-二聚体对PE诊断的敏感度达92%~100%,特异性为40%~43%^[5]。刘玉珍等^[6]研究表明,D-二聚体用于诊断DVT的阳性预测值为31.0%,阴性预测值为98.6%。CTPA可作为首选的影像学检查方法。磁共振肺动脉造影因无需注射对比剂,可用于碘过敏的患者,其对段以上肺动脉内血栓的敏感度为50%~87%,特异性为97%~100%。根

据本病案患者的实际诊治经过,我们建议对入院初治的年龄>60岁且有代谢性疾病的卵巢癌患者常规进行CTPA、CUS等检查,排除VTE可能。

2.3 化疗时机的选择

本病案中患者2016年2月20日因左侧小腿肿胀及盆腔包块临床诊断为(1)盆腔恶性肿瘤(卵巢癌可能性大);(2)左股静脉血栓;(3)肺栓塞;(4)肺炎。考虑此阶段左股静脉血栓及肺栓塞为患者治疗的主要矛盾,尚不能通过组织液病理明确原发病灶,先以治疗VTE为主,待VTE控制后,一般情况可再行化疗。

患者2016年4月14日再次因腹胀至我科就诊,经组织液病理诊断为卵巢癌Ⅲ期,待INR稳定至2~3之间才进行TC方案化疗,肿瘤是诱发该患者血栓的重要原因。因此,治疗肿瘤对防治血栓有积极意义。

通过此案例,我们总结如下:(1)卵巢癌并发VTE时应以治疗血栓栓塞症为主,血栓栓塞症得到有效控制,INR稳定在2~3时可进行化疗。(2)多西他赛联合铂类药物化疗已成为晚期卵巢癌化疗的一线方案。该患者经过3个疗程的多西他赛腹腔热灌注联合卡铂静脉方案化疗后,盆腔包块明显缩小及血肿瘤标志物下降。(3)三次化疗后原发病灶缩小,VTE的临床症状及实验室检查均好转,行血管超声和肺动脉超声检查,静脉血栓栓塞症得到解除。(4)由于妇科术后DVT多发生于24h内,使用抗凝药物可能导致出血,故建议药物预防于术后6~12h开始使用,持续4周^[7]。2017年NCCN指南中提出,如果华法林作为癌症患者静脉血栓栓塞症的长期抗凝药,其应与普通肝素、低分子肝素或磺达肝素同期给药至少5天;并且在停用肠道外抗凝药物之前INR应达到 ≥ 2 。此后用华法林口服维持。一旦患者已开始接受华法林单药治疗,应每周至少监测INR 1次。

2.4 卵巢癌患者如何预防静脉血栓栓塞症

目前对卵巢癌患者进行精准的预防性抗凝治疗,常用的方法如下:(1)机械性预防:间歇性气囊加压和梯度弹力袜。(2)药物预防:主要包括低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)和低剂量肝素(low-dose unfractionated heparin, LDUH)以及口服华法林和利伐沙班。2017年妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识指出:妇科恶性肿瘤患者术后推荐LMWH或LDUH药物预防持续4周,

不推荐将下腔静脉滤器作为围手术期PE的预防措施,抗凝药物的选择需要结合患者的具体情况。(3)手术相关预防:对于卵巢癌中晚期存在VTE高危因素的患者术前应补充晶体液,防止血液浓缩;术中操作轻柔,减少对血管刺激,尽量不予止血药物;术后予双下肢按摩,鼓励患者早下床活动,保持大小便通畅。

参考文献:

- [1] Wang Y, Wang YT, Lin YH, et al. Effect of Xuesaitong injection on coagulation function in patients undergoing laparoscopic gastric cancer surgery: a randomized controlled study [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2009, 7(6):14-17. [王瑜, 王燕婷, 林亚华, 等. 血塞通注射液对腹腔镜胃癌手术患者凝血功能影响的随机对照研究[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(6):14-17.]
- [2] Xu Z, WL, Wang CY, et al. Study on risk factors and prognosis of venous thrombosis in patients with ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Practical Gynaecology and Gynaecology, 2016, 32(11):1098-1102. [徐臻, 王璐, 王晨阳等. 卵巢癌患者并发静脉血栓形成的危险因素及预后研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(11): 1098-1102.]
- [3] Hu JL, Ou YGL, Han DP, et al. Effect of massage combined with Shuxuetong Injection on joint function after total knee replacement [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2011, 9(10):1088-1092. [胡均林, 欧阳桂林, 韩大鹏, 等. 推拿联合疏血通注射液对全膝关节置换术后关节功能的影响[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(10):1088-1092.]
- [4] Wang HF, FXH, XJ, et al. Analysis of 7 cases of thrombotic diseases after operation of gynecological tumors [J]. Journal of Medical Information Surgery, 2008, 21(6):553-554. [王慧芬, 付秀虹, 徐静, 等. 妇科肿瘤术后发生血栓性疾病7例分析[J]. 医学信息手术学分册, 2008, 21(6): 553-554.]
- [5] Wang C, Zhai ZG. Diagnostic thinking and method of pulmonary thromboembolism [J]. Journal of Diagnostic Theory And Practice, 2003, 2(1):3-5. [王辰, 翟振国. 肺血栓栓塞症的诊断思路和方法 [J]. 诊断学理论与实践, 2003, 2(1):3-5.]
- [6] Liu YZ, Zhang ZY, Guo SL, et al. Clinical study of deep venous thrombosis of lower extremities after gynecologic pelvic surgery [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 41(2): 107-110. [刘玉珍, 张震宇, 郭淑丽, 等. 妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(2): 107-110.]
- [7] Lang JH, Wang C, Zhai H, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prevention expert consensus after gynecological operation [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 52(10):649-653. [郎景和, 王辰, 翟红等. 妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(10):649-653.]