

## 卵巢癌合并下肢深静脉血栓及肺血栓栓塞一例

李娜 李艺 张学民 张晓明 崔恒

### 一、病例摘要

患者 53 岁，主因“乏力、腹胀 2 周”于 2011 年 3 月 21 日入北京大学人民医院。患者绝经 7 年，既往体健。入院查体：体温 36.5℃，脉搏 120 次/分，血压 90/60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)，呼吸 22 次/分。心律齐，双肺呼吸音减弱。腹部膨隆，移动性浊音(+)，双侧下肢可凹性水肿。妇科检查：盆腔右侧可及囊实性包块，直径约 15 cm，与子宫粘连。妇科彩超：右卵巢囊实性肿物、大量腹水。门诊化验 D-dimer: 6 935 ng/ml, CA<sub>125</sub> 1 509 U/ml。入院后复查 D-dimer 6 640 ng/ml, 双下肢静脉彩超提示左侧股静脉、右侧腓静脉附壁血栓不排除。当天给予低分子肝素 0.4 ml (Q12 h) 抗凝治疗，放腹水 4 100 ml 查找肿瘤细胞。2 d 后复查双下肢静脉彩超提示右侧腓静脉中段陈旧性血栓不排除、右小腿肌间静脉血栓。血气分析(氧流量 3.5 L/min) PO<sub>2</sub> 88.6 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 97.7%。肺螺旋 CT: 左右肺动脉主干及分支多发栓塞，双肺多发盘状肺不张(图 1)。给予尿激酶 200 万单位静滴溶栓治疗，溶栓 2 h 后出现咯血，血气分析(氧流量 3.5 L/min) PO<sub>2</sub> 90.5 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 97.8%。于 2011 年 3 月 28 日在血管外科行肺动脉造影+肺血栓栓塞碎栓取栓术(图 2)+下腔静脉滤器植入术。取栓术后血气分析(未吸氧) PO<sub>2</sub> 69 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 95%。腹水病理回报找到癌细胞，于 2011 年 4 月 1 日再次放出腹水 4 200 ml，同时给予顺铂 100 mg 腹腔化疗。此后于 2011 年 4 月 7 日行肿瘤细胞减灭术(全子宫+双附件+大网膜+阑尾+盆腔淋巴结切除+腹主动脉旁淋巴结活检)，开腹术前 12 h 停用低分子肝素，术中出血 1 400 ml，无肉眼残留病灶。术后病理：右卵巢透明细胞癌，右输卵管可见肿瘤侵犯，右侧盆腔腹膜可见透明细胞癌。确诊诊断：①右卵巢透明细胞癌 II C 期；②肺动脉血栓栓塞；③下肢深静脉血栓形成。术后于 2011 年 4 月 8 日查血气(未吸氧) PO<sub>2</sub> 76.6 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 96.4%，给予低分子肝素 0.6 ml (Qd) 抗凝治疗共 11 d，并于第 4 天加用华法林 2.5 mg (Qd) 口服，术后第 11 日化验 INR 1.77, D-dimer 1260 ng/ml。于 2011 年 4 月 22 日、2011 年 5 月 23 日给予紫杉醇+卡铂方案化疗两次，化疗后 CA<sub>125</sub> 7.20 U/ml。拟抗凝治疗 1 年[口服华法林 2.5 mg (Qd)]。患者目前继续化疗中。



图 1 肺螺旋 CT (箭头示双侧肺动脉主干血栓)



图 2 介入治疗取出的肺动脉内血栓

### 二、讨论

1. 卵巢癌患者发生深静脉血栓和肺栓塞的高危因素：30%~50%肺栓塞(pulmonary embolism, PE)患者有深静脉血栓形成。卵巢癌患者深静脉血栓发生率是 16.6%<sup>[1]</sup>。卵巢癌细胞过度表达组织因子<sup>[2]</sup>和凝血酶受体<sup>[3]</sup>，以及卵巢癌患者的腹膜中凝血因子和调节蛋白表达增加，增加血液凝集，促进血栓形成<sup>[4]</sup>。卵巢癌患者的组织学类型、分期、手术或化疗方案都与静脉血栓的发生、发展有密切关系。约有 27.3%卵巢透明细胞癌患者发生深静脉血栓，高于非透明细胞癌(6.8%)<sup>[5]</sup>。腹水≥1 000 ml 和晚期(FIGO III~FIGO IV 期)的患者，静脉血栓的发生率也较高<sup>[6]</sup>。卵巢癌患者深静脉血栓可发生在肿瘤诊断前、手术后、第一疗程化疗过程中或发生在随访期<sup>[1]</sup>。本文患者为绝经后女性，卵巢肿瘤瘤体巨大，合并大量腹水，存在机械压迫作用，静脉血栓的风险显著增高；病理类型为透明细胞癌，是卵巢癌中最容易发生下肢静脉血栓的类型。因此，对拟诊卵巢癌的患者，详细询问凝血功能障碍病史和注重深静脉血栓的排查十分必要，建议术前常规检查 D 二聚体。

2. 肺栓塞的预测和诊断：肺栓塞的临床表现多种多样，有典型的胸痛、咯血、呼吸困难三联征的肺栓塞常低于 15%，大多数患者无症状或症状较轻。超声心动图提示

doi: 10.3969/j.issn.1672-1861.2012.01.022

作者单位：100044 北京大学人民医院妇科肿瘤中心 [李娜(现  
在北京市海淀区)、李艺、崔恒]; 血管外科(张学民、张晓明)

心脏不大, 肺动脉压也无明显升高, 所以漏诊率高达 70%。欧洲心脏病协会 (ESC) 急性肺栓塞诊治指南中的 Geneva 和 Wells 评分系统可以预测 PE 发生的可能<sup>[7]</sup>。该评分系统按易患因素 (年龄 > 65 岁、既往深静脉血栓或肺栓塞、近期手术或制动、癌症)、症状 (单侧下肢痛、咯血) 和体征 (心率快、下肢深静脉触痛和单侧水肿) 进行评分, 将患病临床概率分为低、中、高 3 个级别<sup>[7]</sup>。本病例在两个评分系统分别是中和高概率。

PE 诊断主要综合血浆 D 二聚体、下肢静脉压迫超声、肺部螺旋增强 CT 等。D 二聚体适用于低或中度可能性的患者, D 二聚体阴性可以明确排除 PE。螺旋 CT 是可疑高危肺栓塞的首选。下肢静脉压迫超声对近端深静脉血栓形成诊断的敏感性超过 90%, 特异性为 95%。

根据 ESC 指南和本病案的实际临床诊治经过, 我们建议所有妇科恶性肿瘤手术患者, 特别是 65 岁以上老年人, 术前若 D 二聚体大于 0.5 mg/L, 有血栓形成的高危因素, 或有下肢水肿、疼痛, 心率快、血压低、胸痛、呼吸困难等临床表现, 一定要及时行下肢静脉压迫超声、肺螺旋 CT 检查。

3. 肺栓塞的围手术期处理: 美国胸科医师学会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 血栓栓塞症抗栓治疗指南<sup>[8]</sup>对肺栓塞的诊治提供了很好的指导。术前诊断肺栓塞后首先是对症治疗, 包括吸氧, 抗休克, 解痉, 镇痛, 强心等。特异性治疗包括溶栓、抗凝、手术、介入等治疗, 也包括预防再栓塞。

溶栓治疗是伴心源性休克、持续性低血压的高危 PE 患者的一线治疗方案。溶栓治疗在出现症状后的 48 h 之内可获最大收益, 发病 6~14 d 的患者仍有益。美国 ACCP 第 8 版指南认为, 出现血流动力学改变的患者只要没有明显的出血风险, 均推尽快推荐使用溶栓治疗, 且采用外周静脉短时间内 (2 h) 滴入, 以防出现心源性休克<sup>[8]</sup>。溶栓常用药物有链激酶、尿激酶、重组组织型纤溶酶原激活剂。抗凝是 PE 的基础治疗, 目的是防止栓塞再次发生。推荐使用的抗凝药物有普通肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠和华法林。对于确诊肺栓塞和高度可疑肺栓塞患者应立即应用抗凝治疗。除高危出血患者及伴有严重肾功能不全患者外, 皮下注射低分子肝素或磺达肝癸钠可作为初始抗凝治疗的选择<sup>[8]</sup>。低分子肝素初始治疗至少 5 d, 第 1 天同时启用华法林, 国际标准化比值 (INR)  $\geq 2.0$  且保持稳定至少 24 h 后, 可停用肝素。对于非大面积 PE, 推荐使用低分子肝素<sup>[8]</sup>。急性肺栓塞患者需要长期抗凝, 预防致死性及非致死性静脉血栓栓塞事件。通常使用华法林至少 3 个月, 治疗期间使 INR 维持在 2.0~3.0, 评估出血和获益风险再决定是否长期抗凝治疗。对于静脉血栓栓塞危险因素长期存在的患者应长期抗凝治疗, 如癌症等。

下肢静脉滤器置入可有效地预防下肢静脉血栓脱落导

致致命的肺栓塞。指南推荐存在抗凝禁忌和静脉血栓栓塞症复发的高危患者均可置入下腔静脉滤器<sup>[7]</sup>。只有当血流动力学不稳定, 出现低血压和休克且没有足够时间进行溶栓或者存在溶栓禁忌证时, 可进行介入或外科治疗<sup>[8]</sup>。常用的介入治疗包括导管血栓吸除术、导管、导丝碎栓术、球囊扩张碎栓术等。外科肺动脉取栓术也是急性 PE 的治疗手段, 但两者均存在风险。

本病例为卵巢癌伴高危型肺栓塞的患者, 溶栓和持续抗凝等一线治疗措施增加了肿瘤切除时出血和麻醉意外的风险。肿瘤不除, 患者仍可能继续产生血栓, 甚至肺栓塞加重死亡。对此病例, 首先在抗凝的基础上给予尿激酶静脉溶栓, 在症状体征未明显缓解的情况下实施介入治疗+下腔静脉滤器植入术。病情稳定后, 给予放腹水和腹腔化疗, 然后进行肿瘤细胞减灭术, 平稳度过了围手术期, 手术的成功为患者的长期生存创造了条件。

#### 参 考 文 献

- [1] Tateo S, Mereu L, Salamano S, et al. Ovarian Cancer and Venous Thromboembolic Risk. *Gynecol Oncol*, 2005, 99: 119-125.
- [2] Katsuya C, Takashi F, Ayako H, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by an ovarian cancer expressing tissue factor and vascular endothelial growth factor. *Pathology-Research and Practice*, 2009, 205: 63-68.
- [3] Thodiyl P, Hand D, Kakkur A. Differential Procoagulant Gene Expression May Explain Variation in Thromboembolic Risks in Ovarian and Breast Cancer. *Blood*, 2001, 98: 445-446.
- [4] Wang E, Ngalame Y, Panelli MC, et al. Peritoneal and Subperitoneal Stroma May Facilitate Regional Spread of Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 113-122.
- [5] Matsuura Y, Robertson G, Marsden DE, et al. Thromboembolic Complications in Patients with Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Gynecol Oncol*, 2007, 104: 406-410.
- [6] Mereu L, Tateo S, Klersy C, et al. Stratification of Venous Thromboembolism Risk in Ovarian Cancer Patients During Chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2009, 19: 1979-1983.
- [7] Torbicki A, Perrier A, Konstant S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.
- [8] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133: 454S-545S.

(收稿日期: 2011-10-11)