·循证医学· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.020

子宫内膜癌卵巢转移危险因素的 Meta 分析*

赵鲁文[1],于爱军[2],张玉娟[1],宋晓莉[3],毛淑芳[4]

(1.承德医学院附属医院妇科,河北承德 067000;2.承德医学院附属医院肝胆外科,河北承德 067000;
3.河北省承德市丰宁满族自治县医院妇产科 068350;4.承德医学院预防医学教研室,河北承德 067000)

[摘要] **目的** 系统评价子宫内膜癌(EC)卵巢转移的危险因素,为 EC 手术方式的制订及卵巢转移风险提供循证医学证据。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBase、Cochrane Library、万方全文数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文摘数据库(CBM)关于 EC 卵巢转移危险因素的研究,检索时间从 1990 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 1 日。应用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)文献质量评价表的评价标准对纳入的文献进行质量评价。**结果** 纳入 13 篇文献,6 140 例 EC 患者,发生卵巢转移 344 例(5.60%)。Meta 分析结果显示,共有 9 个危险因素,分别是深肌层浸润($OR=0.28$,95%CI:0.21~0.39)、侵犯宫颈($OR=0.27$,95%CI:0.16~0.45)、淋巴结受累($OR=0.21$,95%CI:0.15~0.27)、输卵管受累($OR=0.05$,95%CI:0.02~0.10)、非子宫内膜样腺癌($OR=0.32$,95%CI:0.24~0.43)、低分化($OR=0.39$,95%CI:0.31~0.50)、腹水细胞学检查阳性($OR=0.14$,95%CI:0.09~0.20)、CA125 水平高($OR=0.12$,95%CI:0.08~0.19)、脉管癌栓($OR=0.34$,95%CI:0.23~0.50),均差异有统计学意义($P<0.05$)。而年龄、病灶部位、病灶直径大小、雌激素受体水平差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 深肌层浸润、侵犯宫颈、淋巴结受累、输卵管受累、非子宫内膜样腺癌、低分化、腹水细胞学检查阳性、高 CA125 水平、脉管癌栓是 EC 卵巢转移的危险因素。

[关键词] 子宫内膜肿瘤;肿瘤转移;卵巢肿瘤;危险因素;Meta 分析

[中图法分类号] R711.74 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2018)04-0497-05

Risk factors for ovarian metastasis in endometrial carcinoma:a Meta analysis*

ZHAO Luwen[1],*YU Aijun*[2],*ZHANG Yujuan*[1],*SONG Xiaoli*[3],*MAO Shufang*[4]

(1. *Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei* 067000, *China*;
2. *Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei* 067000, *China*;
3. *Department of Obstetrics and Gynecology, Fengning Manchu Autonomous County Hospital, Chengde, Hebei* 068350, *China*;
4. *Teaching and Researching Section of Preventive Medicine, Chengde Medical College, Chengde, Hebei* 067000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To systematically evaluate the risk factors for ovarian metastasis of endometrial carcinoma(EC) to provide an evidence-based medicine basis for formulating the EC surgical mode and ovarian metastatic risk. **Methods** Studies about the risk factors for EC ovarian metastasis were retrieved by computer from the Pubmed, Embase, Cochrane Library, WanFang database, CNKI, China Biology Medicine(CBM) from Jan. 1, 1990 to Sep. 1, 2016. The quality evaluation of included literature was performed by using the Newcastle- Ottawa Scale(NOS). **Results** A total of 13 studies were included, involving 6 140 EC patients, of whom 344 cases(5.60%) had ovarian metastasis. The Meta analysis results showed that a total of 9 factors had statistical significance, which were deep myometrial infiltration($OR=0.28$,95%CI:0.21-0.39), cervical involvement($OR=0.27$,95%CI:0.16-0.45), lymph node involvement($OR=0.21$,95%CI:0.15-0.27), fallopian tube involvement($OR=0.05$,95%CI:0.02-0.10), non-endometrioid adenocarcinoma($OR=0.32$,95%CI:0.24-0.43), low differentiation($OR=0.39$,95%CI:0.31-0.50), positive ascites cytologic detection($OR=0.14$,95%CI:0.09-0.20), high serum CA125 level($OR=0.12$,95%CI:0.08-0.19) and lymphovascular cancer embolus($OR=0.34$,95%CI:0.23-0.50), the differences were statistically significant($P<0.05$). But the age, lesion location, lesion diameter and estrogenic receptor level had no statistical difference($P>0.05$). **Conclusion** Deep myometrial infiltration, cervical involvement, lymph node involvement, fallopian tube involvement, non-endometrioid adenocarcinoma, low differentiation and positive ascites cytologic detection, high CA125 level and lymphovascular cancer embolus are the risk factors for EC ovarian metastasis.

[**Key words**] endometrial neoplasms; neoplasm metastasis; ovarian neoplasms; risk factors; Meta analysis

子宫内膜癌(endometrial carcinoma,EC)是最常见的女性生殖器官恶性肿瘤之一,近年来呈年轻化趋势,绝经前女性占 14%,小于 40 岁的女性占 5%[1]。由于 EC 症状明显,肿瘤细胞生长缓慢,转移较晚,预后较好。手术是首选的治疗方法,以往的手术方式为全子宫切除的同时一并切除双侧卵巢。卵巢不但具有产生成熟卵的生殖功能,还维持着女性第二性征,因而年轻 EC 患者对保留卵巢的愿望日益强烈[2]。如今,针对 EC 患者是否保留卵巢尚存在较大争议[3],本研究通过 Meta 分析的方法综合分析卵巢转移的危险因素,以期为 EC 患者的治疗及转移风险评估提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 PubMed、EMBase、Cochrane

* **基金项目**:河北省承德市科学技术研究与发展计划(20123122)。 **作者简介**:赵鲁文(1979-),主治医师,硕士研究生,主要从事妇科肿瘤的诊治研究。

Library、万方全文数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文摘数据库(CBM)。英文数据库检索词为 endometrial cancer、endometrial carcinoma、endometrial neoplasms、endometrial adenocarcinoma、ovarian metastasis、risk factors。中文数据库检索词为子宫内膜癌、子宫内膜恶性肿瘤、卵巢转移、危险因素,检索时间从 1990 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 1 日。对相关内容的综述和纳入文献的参考文献进行手工检索以发现潜在的符合纳入标准的研究。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究对象为经病理证实 EC 的患者;(2)关于卵巢转移危险因素的研究;(3)明确研究开展的时间;(4)研究结果至少包含 1 个危险因素;(5)研究的方法和内容相似;(6)文献提供比值比(*OR*)值和 95%*CI* 或通过原始数据可以计算出 *OR* 值和 95%*CI*。

1.2.2 文献排除标准 (1)个案报道及综述类文献;(2)重复发表的文献;(3)质量较差的文献;(4)仅有摘要而无全文的文献;(5)原始数据不完整且与作者联系仍未得到相应数据的文献。

1.2.3 文献数据提取 由两名研究人员根据纳入标准与排除标准独立筛选检索到的文献,并提取纳入文献的一般资料:第一作者姓名、发表年代、文献来源;数据资料:纳入文献病例的基本特征、卵巢转移可能的危险因素和相关的数字。如有不一致的情况,双方讨论解决,仍有分歧,征求第三方意见。

1.2.4 文献质量评价 对纳入文献的质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale,NOS)[4],通过人群选择、可比性、暴露评价 3 个方面共 8 个条目对文献质量进行评价,满分为 9 分,7 分及以上认为是高质量文献,5 分以下认为文献质量较差。

1.3 统计学处理 使用 RevMan5.3 软件进行统计学分析。采用 Q 检验和 I^2 判断纳入文献的异质性,当 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$,采用固定效应模型;否则,应用随机效应模型。计算合并的 *OR* 和 95%*CI*,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入选文献特征及质量评价 初检获得 1 034 篇相关文献,经剔除重复文献,阅读文题、摘要及全文后,最终纳入 13 篇文献[5-17],均为病例对照研究,8 篇高质量文献,5 篇中等质量文献。纳入的 13 项研究包括 6 140 例 EC 患者,发生卵巢转移 344 例,总转移率 5.60%。文献基本特征及方法学质量评价,见表 1。

2.2 纳入文献的异质性检验 对各个研究结果进行异质性检验,结果显示,年龄、肌层浸润、淋巴结受累、病理类型、肿瘤细胞分化程度、腹水细胞学检查、CA125 水平、脉管癌栓无明显异质性,采用固定效应模型对 *OR* 值进行合并,病灶部位、病灶大小、侵犯宫颈、输卵管受累、雌激素受体存在明显的异质性,采用随机效应模型对 *OR* 值进行合并。

2.3 EC 卵巢转移各危险因素的 Meta 分析结果 深肌层浸润 EC 患者卵巢转移危险度高于无肌层浸润或浅肌层浸润患者(*OR*=0.28,95%*CI*:0.21～0.39,$P<0.01$,图 1);侵犯宫颈 EC 患者卵巢转移危险度高于未侵犯者(*OR*=0.27,95%*CI*:0.16～0.45,$P<0.01$,图 2);淋巴结受累患者 EC 卵巢转移危险度高于淋巴结未受累患者(*OR*=0.21,95%*CI*:0.15～0.27,$P<0.01$,图 3);输卵管受累患者 EC 卵巢转移危险度高于输卵管未受累患者(*OR*=0.05,95%*CI*:0.02～0.10,$P<0.01$,图 4);病理类型为子宫内膜样癌卵巢转移危险度低于其他类型(*OR*=0.32,95%*CI*:0.24～0.43,$P<0.01$,图 5);低分化 EC 患者卵巢转移危险度大于高、中分化患者(*OR*=0.39,95%*CI*:0.31～0.50,$P<0.01$,图 6);腹水细胞学检查阳性患者 EC 卵巢转移危险度高于阴性患者(*OR*=0.14,95%*CI*:0.09～0.20,$P<0.01$,图 7);CA125 水平高的患者 EC 卵巢转移危险度高于正常水平患者(*OR*=0.12,95%*CI*:0.08～0.19,$P<0.01$,图 8);脉管有癌栓的患者 EC 卵巢转移危险度高于无癌栓患者(*OR*=0.34,95%*CI*:0.23～0.50,$P<0.01$,图 9)。与年龄、病灶部位、病灶直径大小、雌激素受体水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	研究地点	总病例数(*n*)	卵巢转移数(*n*)	研究因素	NOS 评分(分)
AKBAYIR 等[5]	2012	土耳其	499	28	acdfefghijm	7
MODARESS 等[6]	2011	伊朗	210	17	di	6
LEE 等[7]	2007	韩国	241	19	acdfhi	7
PAN 等[8]	2011	中国浙江	976	20	adefghijklm	8
董洁等[9]	2011	中国四川	238	13	bdfhijk	7
李虎等[10]	2013	中国广东	235	11	abcdehijk	6
李林等[11]	2014	中国北京	140	26	defhikm	6
李隆玉等[12]	2008	中国江西	638	36	adefhijm	7
李永康等[13]	2016	中国辽宁	904	54	abdefghikl	7
童正姣[14]	2014	中国广西	206	15	adefhikm	7
王娜等[15]	2009	中国河北	600	43	abcdefhi	7
王芝英等[16]	2011	中国浙江	489	39	adefghijm	6
吴玉梅等[17]	2008	中国北京	764	23	defghijm	6

a:年龄;b:病灶部位;c:病灶直径;d:肌层浸润;e:侵犯宫颈;f:淋巴结受累;g:输卵管受累;h:病理类型;i:肿瘤细胞分化程度;j:腹水细胞学检查;k:CA125 水平;l:雌激素受体;m:脉管癌栓

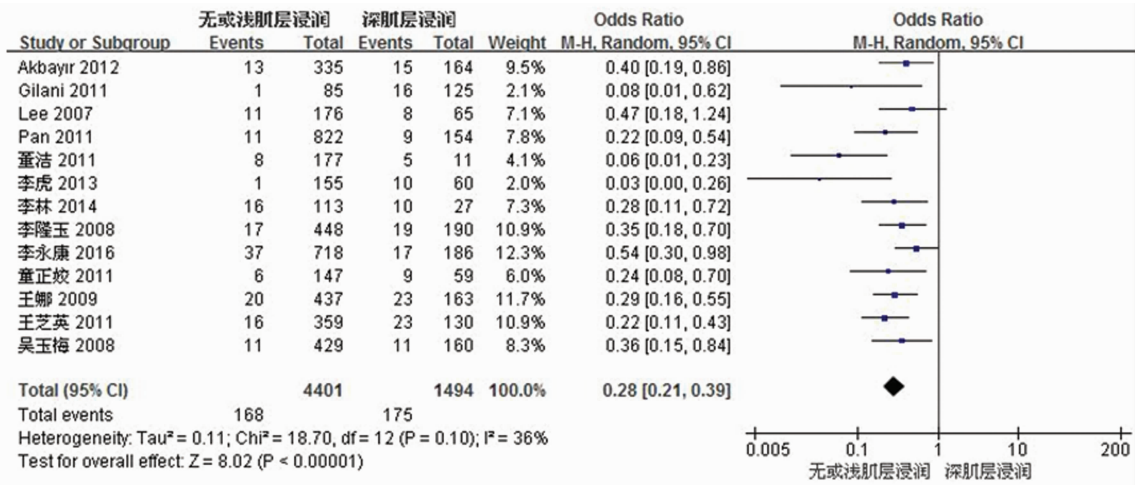


图 1 肌层浸润分析的森林图

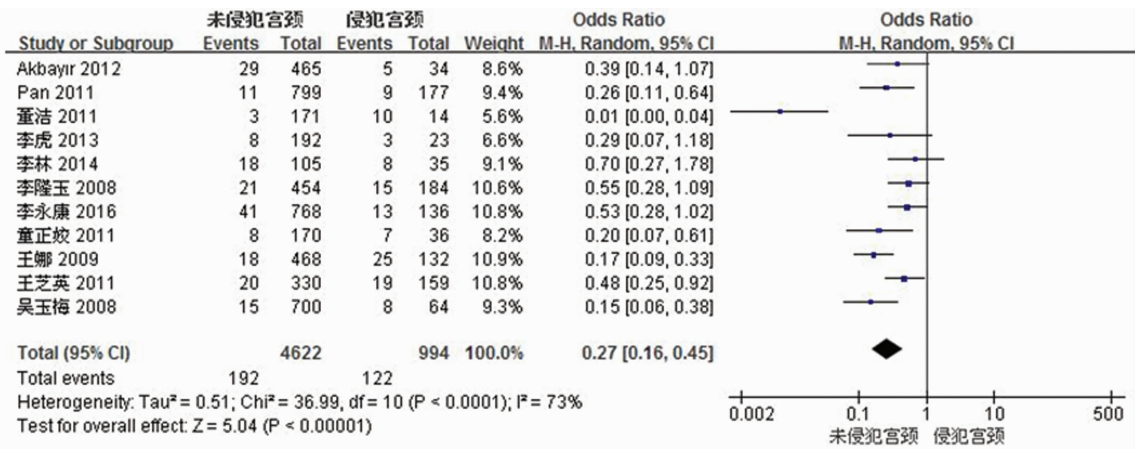


图 2 侵犯宫颈分析的森林图

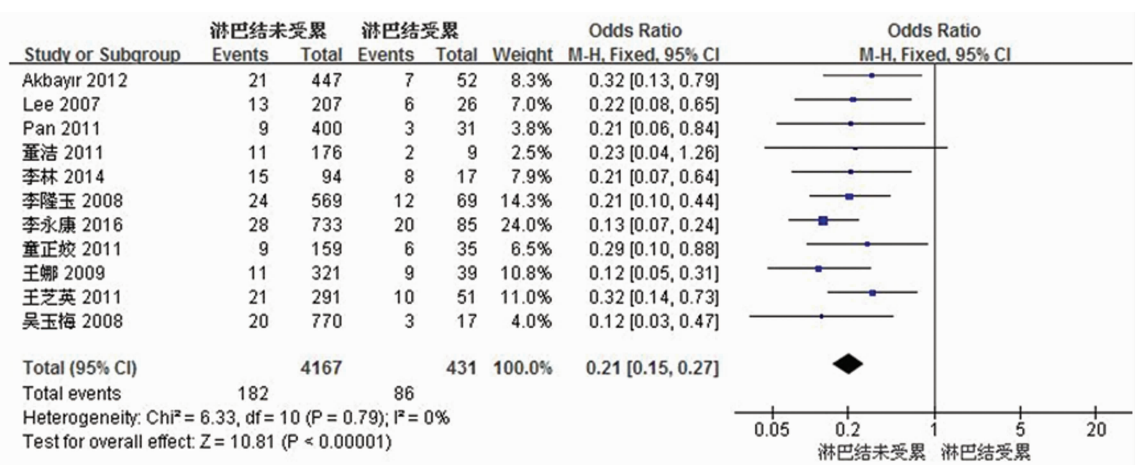


图 3 淋巴结受累分析的森林图

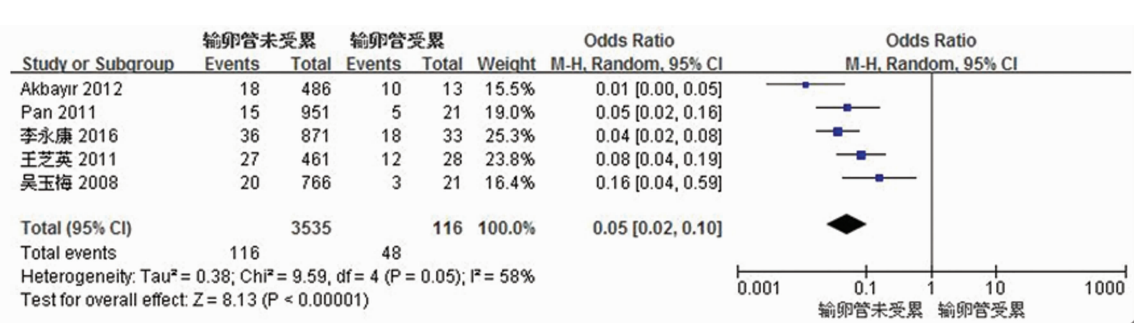


图 4 输卵管受累分析的森林图

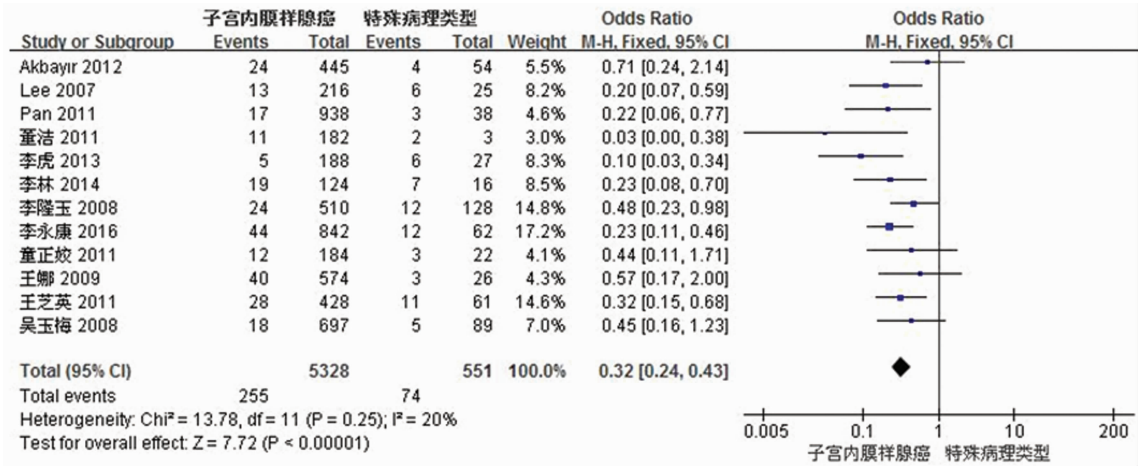


图 5 病理类型分析的森林图

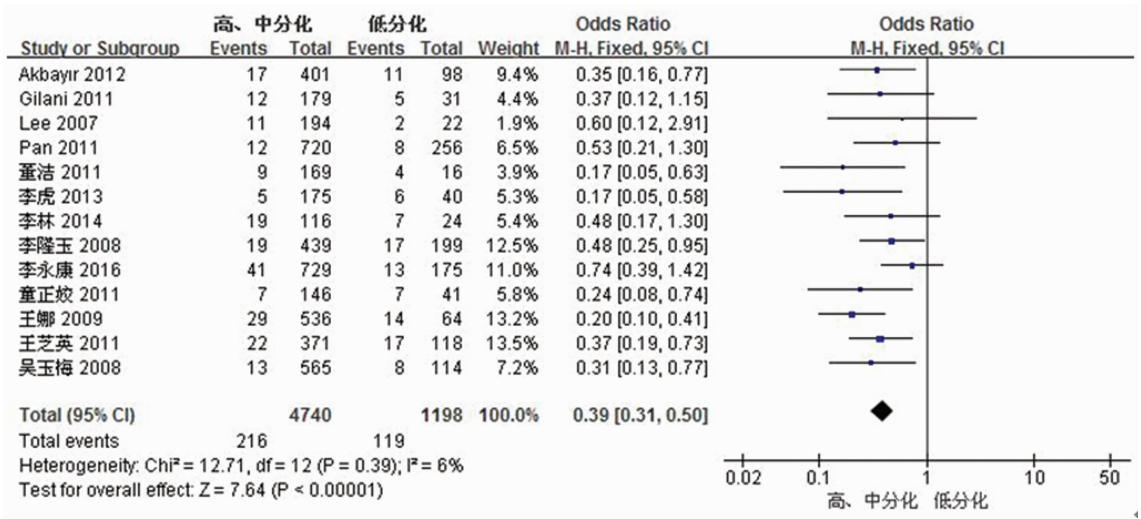


图 6 分化程度分析的森林图

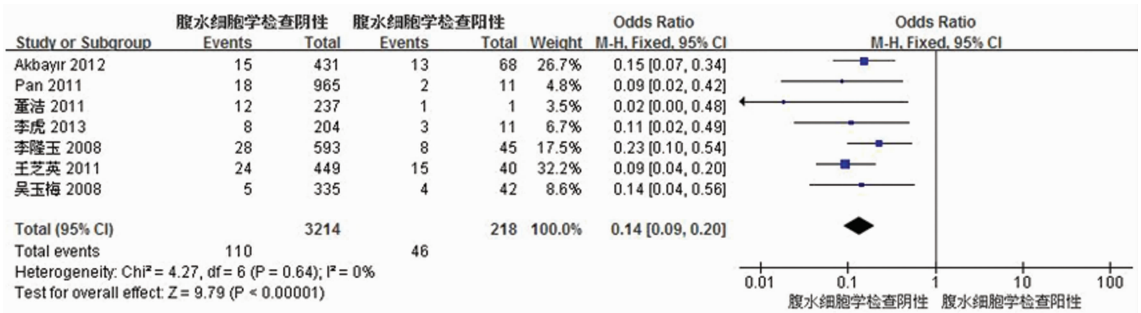


图 7 腹水细胞学检查分析的森林图

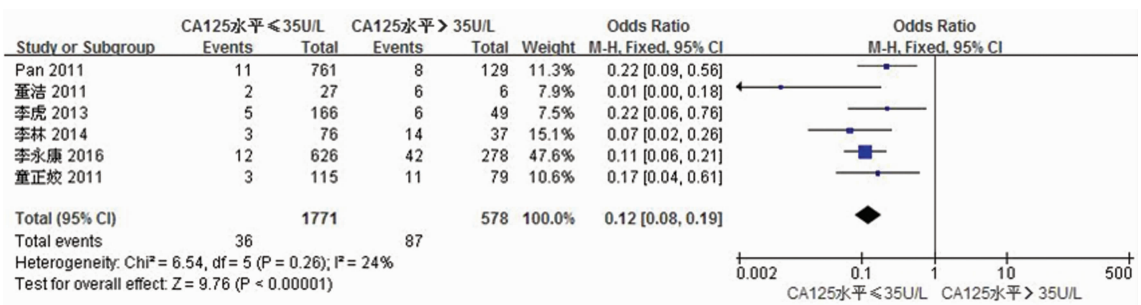


图 8 CA125 水平分析的森林图

2.4 发表偏倚 分别对纳入文献大于或等于 7 篇各 Meta 分析绘制漏斗图，见图 10，显示肌层浸润散点分布不对称，存在发表偏倚，其余散点分布较规则对称，发表偏倚较小。

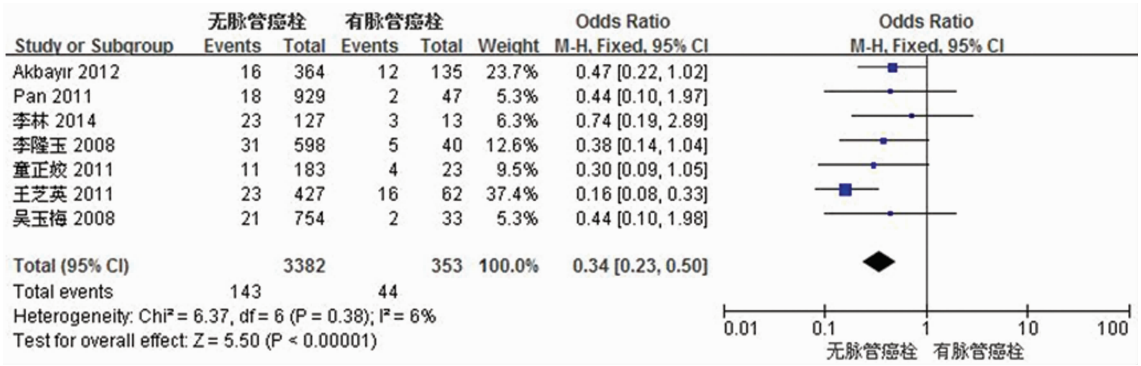
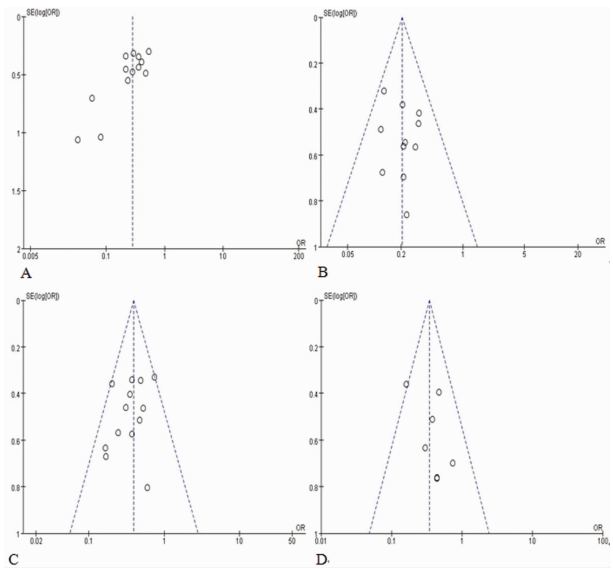


图 9 脉管癌栓分析的森林图



A:肌层浸润;B:淋巴结受累;C:分化程度;D:脉管癌栓

图 10 部分数据分析的漏斗图

3 讨 论

EC 卵巢转移的途径有 3 种:(1)主要转移途径为经淋巴途径[18],肿瘤细胞经过子宫底部的集合淋巴管与卵巢集合淋巴管在卵巢的下部吻合,逆行侵入卵巢;(2)直接蔓延,经输卵管蔓延或癌细胞经输卵管进入盆腔种植于卵巢表面;(3)血行转移较少见,多发生于晚期 EC。淋巴结受累作为卵巢转移危险因素,支持淋巴转移是主要转移的途径。肿瘤细胞经淋巴管扩散到宫颈是宫颈受累的重要途径,因此宫颈受累间接提示淋巴转移。癌细胞随血液或淋巴液附着在邻近的血管或淋巴管壁上,形成脉管癌栓,从而使转移的风险大大增加。直接蔓延途径经输卵管累及卵巢时,输卵管同时累及,腹水或腹腔冲洗液细胞学检查呈阳性。肿瘤侵犯浆膜后,局部可引起粘连并渗出浆液,在渗出液中可含有肿瘤细胞。子宫肌层侵犯的深度往往与肿瘤的侵袭性密切相关,浸润肌层越深越容易出现转移。组织学分级与 EC 卵巢转移有密切的关系,细胞分化不良的 EC 更容易发生肌层浸润及淋巴血管间隙受累,导致卵巢转移。CA125 是卵巢上皮性癌的特异性标志物,也可用于 EC 的诊断,但敏感度和特异度均偏低,当 EC 扩散至子宫外,则可呈强阳性反应,因此血清 CA125 升高是 EC 扩散至子宫外的预测指标[19]。非子宫内膜样腺癌,往往意味着肿瘤恶性程度高,分化差,易发生转移[20]。

传统的Ⅰa 期 EC 患者行筋膜外全子宫及双侧附件切除术,虽然全面分期手术提高了患者的早期治愈率,但年轻患者切除卵巢后会导致严重的绝经期症状,影响生活质量。年轻 EC 患者分期早,病理类型多为子宫内膜样腺癌,细胞分化较好,预后好[21],通过严格的术前评估及充分的术中探查,若不存在卵巢转移高危因素者,可以考虑保留一侧或双侧卵巢。病理类型和组织学分级可以通过诊断性刮宫明确,术前根据 CT、MRI 等影像学检查了解病灶大小、肌层浸润深度、侵犯浆膜、侵犯宫颈、淋巴结及输卵管受累情况,CT 检查可以评估淋巴结及远处转移,MRI 具有良好的软组织对比度及分辨率,可较准确的评估病灶大小[22]、侵犯宫颈及肌层浸润深度[23]。

本研究同样存在局限性,由于研究者语言的限制,本研究仅检索了中、英文文献,可能存在语种偏倚。本研究仅对原始研究数据进行分析,而原始研究中调整混杂因素即多因素分析的数据不完整,从而未对其进行合并,可能会影响结果的可靠性。部分 Meta 分析存在异质性,可能与不同的病理医生诊断及存在地区差异有关。纳入研究涉及的危险因素复杂,影响研究结果的偏倚因素较多,尚需进一步研究。

综上所述,早期 EC 卵巢转移率较低,并无必要常规施行卵巢切除术。深肌层浸润、侵犯宫颈、淋巴结受累、输卵管受累、非子宫内膜样腺癌、低分化、腹水细胞学检查阳性、高 CA125 水平、脉管癌栓是 EC 卵巢转移的危险因素,存在以上危险因素的患者,手术治疗时应切除双侧附件。

参考文献

[1] MCALPINE J N, TEMKIN S M, MACKAY H J. Endometrial cancer: not your grandmother's cancer[J]. Cancer, 2016, 122(18): 2787-2798.

[2] 李明珠,魏丽惠. 年轻恶性肿瘤患者卵巢功能保护的现状及进展[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(7): 552-554.

[3] 郭瑞霞. 年轻妇女子宫内膜癌保留卵巢功能的探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7): 523-524.

[4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[5] AKBAYIR O, KURU O, GOKSEDEF P, et al. Coexisting ovarian malignancy in patients with clinical stage Ⅰ endometrial carcinoma[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(5): 1241-1245.

[6] MODARESS M G, CHERAGHI F, ZAMANI N. Ovarian metastasis in endometriod type endometrial cancer[J]. Int J Fertil Steril, 2011, 5(3): 148-151.

[7] LEE T S, JUNG J Y, KIM J W, et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage(下转第 507 页)

学,2016,37(3):472-473.
[48] 张晓玲,许英娜,汪丹,等.植入式静脉输液港与外周静脉穿刺中心静脉置管在肿瘤化疗中的临床应用[J].中国医药导报,2015,12(17):136-139.
[49] 陈国平,范平明,夏立平,等.植入式静脉输液港在老年患者化疗中的安全性与依从性[J].中国老年学杂志,2016,36(8):1965-1966.
[50] 李艳红.植入式静脉输液港在乳腺癌辅助化疗中的应用[J].医疗装备,2015,28(10):95-96.
[51] 温杏花,叶祝芹,林文,等.植入式静脉输液港在肿瘤辅助治疗中的应用[J].现代医院,2015,15(2):79-81.
[52] 叶祝芹,温杏花,廖观兰.植入式静脉输液港在肿瘤化疗患者中的应用及护理[J].齐鲁护理杂志,2015,21(23):83-84.
[53] 邹静荷,严小红,梁素岚.植入式静脉输液港在肿瘤化疗患者中的并发症原因分析及护理[J].护士进修杂志,2013,28(14):1329-1330.
[54] 江映霞,李春梅,黄慧敏.植入式静脉输液港在肿瘤化疗患者中的应用[J].护理实践与研究,2015,12(10):108-109.
[55] 张海萍.植入式静脉输液港在肿瘤化疗患者中的应用[J].齐鲁护理杂志,2016,22(1):84-85.
[56] 陈红梅,曹淑芬.植入式输液港和 PICC 在乳腺癌患者中的临床应用研究[J].临床护理杂志,2015,14(1):72-74.
[57] 周小芸,方勇,赵林芳,等.植入式输液港与 PICC 管在恶性肿瘤治疗中的应用比较[J].全科医学临床与教育,2013,11(2):180-182.
[58] 魏晓琳,邢鹏,李丽莉.植入式输液港与 PICC 在乳腺癌化疗中的应用的比较[J].中国医科大学学报,2015,44(5):476-477.
[59] 赵许亚,黄宇,汪玲.植入式中心静脉输液港与经外周静脉中心静脉置管在恶性肿瘤患者中应用的对比观察[J].中国实用医药,2014,9(34):217-218.
[60] 张学强.植入式中心静脉输液港与经外周静脉中心静脉置管在恶性肿瘤患者中应用的对比研究[J].疑难病杂志,2009,8(9):553-554.
[61] 邵琴,赵佳,何建红,等.肿瘤化疗患者 VAP 和 PICC 应用比较[J].大家健康(学术版),2016,10(12):92-94.
[62] PATEL G S,JAIN K,KUMAR R,et al. Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies[J]. Support Care Cancer,2014,22(1):121-128.
[63] COADY K,ALI M,SIDLOFF D,et al. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumours[J]. J Vasc Access,2015,16(1):38-41.
[64] KIM H J,YUN J,KIM H J,et al. Safety and effectiveness of central venous catheterization in patients with cancer:prospective observational study[J]. J Korean Med Sci,2010,25(12):1748-1753.
[65] BRATTON J,JOHNSTONE P A,MCMULLEN K P. Outpatient management of vascular access devices in children receiving radiotherapy:complications and morbidity [J]. Pediatr Blood Cancer,2014,61(3):499-501.

(收稿日期:2017-07-14 修回日期:2017-10-14)

(上接第 501 页)

endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol,2007,104(1):52-57.
[8] PAN Z M,WANG X Y,ZHANG X F,et al. Retrospective analysis on coexisting ovarian cancer in 976 patients with clinical stage Ⅰ endometrial carcinoma[J]. J Obstet Gynaecol Res,2011,37(4):352-358.
[9] 董洁,张家文.年轻子宫内膜癌患者保留卵巢的风险评估[J].现代妇产科进展,2011,20(5):381-384.
[10] 李虎,何蕾,杨丽,等.年轻子宫内膜癌患者保留卵巢功能的可行性分析[J].海南医学,2013,24(19):2848-2850.
[11] 李林.卵巢低级别、高级别浆液性腺癌分子标志物的研究;40 岁以下子宫内膜癌保留卵巢临床分析[D].北京:北京协和医学院,2014.
[12] 李隆玉,曾四元,万磊,等.子宫内膜癌卵巢转移危险因素的探讨[J].中华妇产科杂志,2008,43(5):352-355.
[13] 李永康,银铎.子宫内膜癌卵巢转移危险因素分析[J].现代仪器与医疗,2016,22(1):73-75.
[14] 童正姣.子宫内膜癌卵巢转移的危险因素分析及保留卵巢的可行性探讨[D].南宁:广西医科大学,2014.
[15] 王娜.600 例子宫内膜癌临床病例分析[D].石家庄:河北医科大学,2009.
[16] 王芝英,吴梅娟,闫鼎鼎,等.子宫内膜癌卵巢转移的危险因素分析[J].肿瘤学杂志,2011,17(5):371-374.
[17] 吴玉梅,赵群.子宫内膜癌卵巢转移的高危因素及预后分析[J].中国肿瘤临床,2008,35(16):914-916.
[18] 王志启,夏伟,郝娟,等.子宫内膜癌淋巴结切除的研究进展[J].中华妇产科杂志,2016,51(1):70-73.
[19] POWELL J L,HILL K A,SHIRO B C,et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer [J]. J Reprod Med,2005,50(8):585-590.
[20] 石敏,尹香花.特殊类型子宫内膜癌的临床研究[J].现代妇产科进展,2016,25(4):288-291.
[21] 杨晓辉,李小毛.发病年龄对子宫内膜癌预后的影响[J].广东医学,2015,36(7):1033-1036.
[22] 杨媛,赵丽君,王志启,等.阴道超声、MRI 及宫腔镜检查测量子宫内膜癌病灶大小的临床意义[J].中华妇产科杂志,2016,51(1):36-39.
[23] 张莉.MRI 对子宫内膜癌浸润、淋巴结转移、宫颈间质受累的诊断价值分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2016,14(3):88-90.

(收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-09-26)