

腹膜后淋巴结切除术在卵巢癌中的应用

朱笪青 (浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: 上皮性卵巢癌是否需做系统性腹膜后淋巴结清扫一直存在争议。对于早期上皮性卵巢癌, 尚无证据表明系统性淋巴结清扫可以改善患者的生存, 但为了准确分期及指导术后辅助治疗, 应做腹膜后淋巴结取样切除术。对于晚期上皮性卵巢癌, 切除肿大的转移淋巴结是肿瘤细胞减灭术的一个组成部分, 尽管有随机对照研究证实, 系统性腹膜后淋巴结清扫术可以改善患者的肿瘤无进展生存期, 但是否能真正改善患者的总生存期, 仍需进一步研究证实。

主题词: 卵巢肿瘤; 分期; 淋巴结切除术; 肿瘤细胞减灭术; 预后

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)04-0326-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B014

Retroperitoneal Lymphadenectomy in Ovarian Cancer

ZHU Jian-qing

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The role of systematic retroperitoneal lymphadenectomy remains controversial in ovarian cancer till now. In patients with early epithelial ovarian cancer, there is no evidence to show the systematic lymphadenectomy could improve survival. Pelvic and para-aortic lymph node sampling should be performed to make an accurate clinical staging and to select adequate adjuvant therapy. In patients with advanced epithelial ovarian cancer, bulky and metastatic lymph nodes dissection is an integral part of cytoreduction. Although the only published randomized clinical trial showed an improvement of disease-free survival achieved by systematic lymphadenectomy in advanced patients, but no overall survival benefit. Further studies are needed to reveal the benefits of systematic lymphadenectomy in advanced-stage disease.

Subject words: ovarian neoplasms; staging; lymphadenectomy; cytoreduction; prognosis

淋巴转移是妇科恶性肿瘤常见的转移方式, 国际妇产科联盟 (FIGO) 妇科肿瘤委员会制定的卵巢癌分期系统中, 把有无淋巴转移作为衡量病期早晚的一个重要参数, 即一旦有腹膜后淋巴结转移, 则患者已达Ⅲ期。因此, 腹膜后淋巴结切除已整合至卵巢癌的手术分期之中, 主要是为了使肿瘤分期更为精确, 便于指导术后辅助治疗方案的制定。但有关淋巴结切除, 尤其是转移淋巴结的切除能否改善上皮性卵巢癌患者的生存, 目前仍不明确。

1 临床常用的手术方式

腹膜后淋巴结一般分为以下 3 个区域: ①上主

动脉区, 指左肾静脉水平至肠系膜下动脉根部; ②下主动脉区, 指肠系膜下动脉根部至髂总血管的中点; ③盆腔区, 髂总血管中点至髂外血管的末端腹股沟韧带水平, 包括髂总、髂外、闭孔及髂内区淋巴结 (Figure 1、2)。卵巢癌手术时, 对淋巴结的处理通常有以下 3 种方式: ①异常淋巴结切除术 (resection of abnormally palpable nodes); ②淋巴结取样术 (lymph node sampling); ③系统性淋巴结清扫术 (systematic lymphadenectomy)。

1.1 异常淋巴结切除术

该方法是根据术者根据自己的临床经验, 通过对腹主动脉旁及盆腔淋巴结的触诊, 将肿大或质地异常的淋巴结予以切除。

现有的资料表明, 在早期上皮性卵巢癌患者中采用这种方式, 可能有 1/3 已有淋巴结转移的患者会被遗漏。Petru 等^[1]报道 40 例肉眼观“Ⅰ期”的卵

基金项目: 浙江省自然科学基金 (Y2100593)

通讯作者: 朱笪青, 主任医师; 浙江省肿瘤医院妇科, 浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: zjq-hz@126.com

收稿日期: 2014-03-07

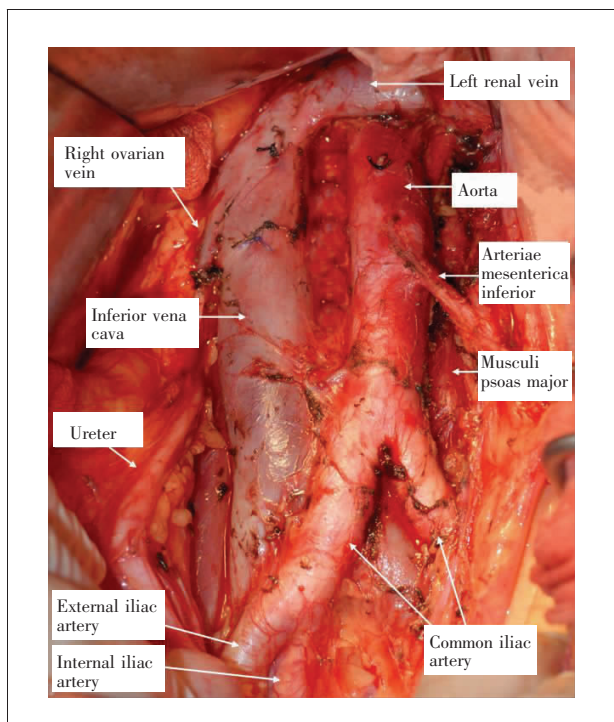


Figure 1 Para aortic region

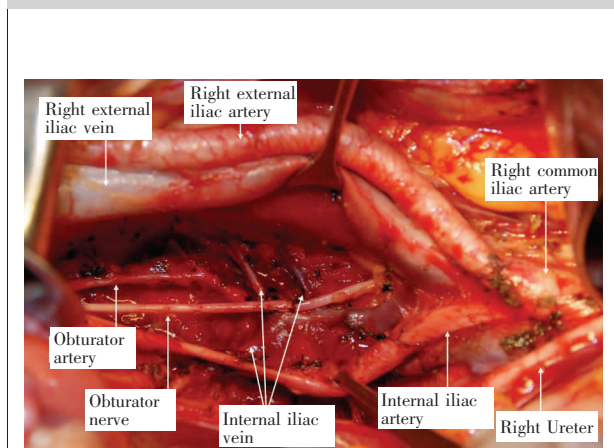


Figure 2 The right pelvic region

巢癌患者实施了系统性淋巴结清扫术,结果9例淋巴结阳性,其中5例(55%)转移淋巴结直径<2mm。北京协和医院也有类似报道^[2],在他们的卵巢癌病例中,33%看似正常的淋巴结已发生转移。显然仅通过术中触诊来决定淋巴结是否切除,会遗漏那些有亚临床转移的淋巴结。故早期卵巢癌不推荐采用这种手术方式。

在晚期卵巢癌患者中,淋巴结切除作为肿瘤细胞减灭术中的一个组成部分,在腹盆腔病灶已达理

想减灭(残留灶<1cm)的状态下,有必要对肿大的转移淋巴结予以切除,尤其是直径超过1cm以上的淋巴结。

采用这种方式进行淋巴结切除,操作简单且容易掌握,缺点是术者对异常淋巴结的判断存在主观上的差异,通常是依靠医生的临床经验来决定手术切除的干净程度。

1.2 腹主动脉旁及盆腔淋巴结取样术

淋巴结取样术是目前早期卵巢癌手术分期中最常用的一种手术方式。其基本原则是在腹主动脉旁,左、右盆腔各区域切除一定数量的淋巴结,用于评价卵巢癌患者的淋巴结转移状态。绝大多数学术组织将淋巴结取样术列为卵巢癌手术分期中的一个标准术式。主要目的是为了准确分期,以便术后制定合理的辅助治疗计划。

然而如何取样、取样的部位以及需取样多少数量的淋巴结却没有统一。美国妇科肿瘤协作组(GOG)和欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)的标准略有差别。

美国 MD Anderson 癌症中心的 Burke 首先提出在实施卵巢癌淋巴结取样术时,对髂外、髂总、闭孔及腹主动脉旁两侧区域需选择性切除一定数目的淋巴结,至少应在10个以上^[3]。在此基础上美国GOG制定了关于卵巢癌淋巴结取样术的具体步骤,即现今国内普遍使用的NCCN指南所描述的,“腹主动脉旁淋巴结切除:自下腔静脉和腹主动脉两侧剥除淋巴组织至少到肠系膜下动脉水平,最好达肾血管水平。应切除盆腔淋巴结,尤其是切除覆盖髂外血管和髂内血管及其间的淋巴组织,从前闭孔窝区域到闭孔神经,和覆盖髂总血管表面及前侧面的淋巴组织。”

EORTC的妇科癌症协作组(Gynecologic Cancer Cooperative Group)汇总了欧洲15个国家15个肿瘤中心的卵巢癌手术资料,对淋巴结转移的部位及发生率进行了分析,制定了卵巢癌手术分期的操作规范(European Guidelines of Staging of Ovarian Cancer, EGSOC)^[4,5]。关于淋巴结取样术描述如下,“沿着髂外和髂总动静脉实施淋巴结取样切除,沿腹主动脉和下腔静脉进行淋巴结取样时,应包括肠系膜下动脉与左肾静脉之间的区域”。他们认为卵巢的淋巴回流是向上的,腹主动脉旁是淋巴结转移的主要

区域, 因此强调对肠系膜下动脉至肾静脉之间的上主动脉区进行常规切除取样, 而非像美国 GOG 那样, 只在该区域触及异常淋巴结时才切除; 另外, E-ORTC 认为盆腔深部诸如闭孔区域的淋巴结转移往往是继发形成的, 不必作常规切除取样^[3,5]。

韩国 Chang 等^[6]报道 69 例实施腹膜后淋巴结切除的早期卵巢癌, 17 例 (24.6%) 有淋巴结转移。其中仅盆腔、腹主动脉旁或两处淋巴结均转移者分别为 5 例 (7.2%)、8 例 (11.6%) 和 4 例 (5.8%), 而 12 例腹主动脉旁淋巴结转移的病例中, 有 6 例为上主动脉区淋巴结阳性。Harter 等^[7]分析了 195 例实施了系统性腹膜后淋巴结清扫的上皮性卵巢癌, 切除的中位淋巴结数为 78 枚 (26~258 枚), 其中盆腔和腹主动脉旁中位淋巴结数分别为 35 枚 (8~92 枚) 和 31 枚 (4~82 枚)。在 104 例淋巴结阳性的患者中, 盆腔和腹主动脉旁淋巴结转移率分别占 41% 和 48%, 左侧上主动脉区和主动脉与腔静脉之间是最容易发生淋巴结转移的区域, 转移率分别为 32% 和 36%; 并且在阳性淋巴结患者中, 该 2 个区域阳性率也最高。总体而言, 腹主动脉旁淋巴结转移较盆腔更多见。Pereira 等^[8]对美国 Mayo Clinic 在 1996~2000 年间所有实施腹主动脉旁及盆腔淋巴结切除术且有淋巴结阳性的 120 例卵巢癌, 根据阳性淋巴结的概率用数学预测模型推导出淋巴结取样术在各区域最少需切除的淋巴结数目。认为腹主动脉旁区域最佳取样数为 7 枚以上淋巴结, 其中上主动脉区 3 枚, 下主动脉区 5 枚以上; 一侧盆腔最佳取样数 15 枚以上, 其中髂外至少 5 枚以上。建议淋巴结取样的总数应在 22 枚以上方可使手术分期更为精确。

由此可见, 腹膜后淋巴结取样术的上界应超过肠系膜下动脉根部, 达到左肾静脉水平。取样并非随便取几枚淋巴结即可, 而需要在腹主动脉旁及左、右盆腔各区域均切除一定数量的淋巴结, 数目至少应在 10 枚以上^[9]。

1.3 系统性腹膜后淋巴结清扫术

所谓系统性腹膜后淋巴结清扫术, 指完全清除腹主动脉及下腔静脉周围、以及两侧盆腔各组的淋巴脂肪组织, 一般上界至少达到左肾静脉水平, 下界至腹股沟韧带水平。文献报道系统性腹膜后淋巴结清扫的淋巴结数通常在 35~60 枚之间。最近也有学者把系统性腹主动脉旁淋巴结清扫再分出一个区, 即

肾静脉向上达腹腔干水平^[10]。

系统性腹主动脉旁淋巴结清扫时, 通常要把腹主动脉和下腔静脉侧方的腰淋巴结及动静脉之间的中间组淋巴结全部清除干净。两侧腰大肌、脊柱前纵韧带和骶骨骨膜等结构在手术完成后应显露可见。国外有学者认为这是判断系统性淋巴结清扫术是否完全的标准^[10,11]。盆腔淋巴结清扫应彻底清除髂总、髂外、闭孔及髂内区域的淋巴结, 包括髂血管、闭孔神经前后的脂肪淋巴组织。系统性腹膜后淋巴结清扫术除了使手术分期更为精确外, 更重要的目的是希望通过彻底的手术来改善患者的生存。但目前尚无充分证据表明这种术式可以真正改善卵巢癌患者的生存。因此还不是一种公认的标准术式。由于该手术难度相对较大, 对手术医师的经验及手术技能的要求较高, 故应谨慎选择。

2 研究现状

2.1 早期卵巢癌

在临床实践中, 经常会遇到卵巢癌病变貌似局限在盆腔, 但术后病理提示腹膜后淋巴结已发生转移。因而, 即便是早期卵巢癌, 也应实施腹主动脉旁及盆腔淋巴结的取样切除。

Chan 等^[12]回顾 1988~2001 年美国 6 686 例 I 期卵巢癌, 采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 模型分析淋巴结切除是否影响患者生存期。其中 2 862 例实施了淋巴结切除术, 这些患者中不包括淋巴结阳性的病例。切除的中位淋巴结数目为 9 枚 (1~84 枚)。结果在非透明细胞型的上皮性卵巢癌中, 行淋巴结切除者的 5 年疾病相关生存率明显较未行淋巴结切除者高 (93.3% vs 85.9%, $P < 0.01$), 并且淋巴结切除的数目越多 (0、<10、≥10), 生存率越高 (分别为 87.0%、91.9%、93.8%)。而在透明细胞癌、生殖细胞肿瘤、卵巢性索间质肿瘤及肉瘤的患者中无显著性差异。多元分析结果显示, 淋巴结切除的多少是影响患者生存的重要预测因子, 它独立于其他因子如年龄、分期、组织学类型及分级等。因此建议对 I 期非透明细胞型的上皮性卵巢癌, 应实施淋巴结切除术。但这个报告存在一些缺陷, 即未实施淋巴结切除的 3 824 例患者中, 可能存在部分淋巴结阳性的患者, 在与淋巴结切除且均为阴性的患者比较, 显然会因晚期患

者比例高而预后差;同样淋巴结切除数目少的患者中,也可能存在类似的因素。由此得出的生存分析结论并不可靠。

然而,淋巴结切除甚至清扫是否会有利于早期卵巢癌患者的生存?迄今发表的关于早期卵巢癌实施系统性腹膜后淋巴结清扫的多中心随机对照试验,仅限于2006年意大利学者报告的一项研究,Maggioni等^[13]对268例肉眼观察病灶局限于盆腔的上皮性卵巢癌进行随机分组,研究组138例实施系统性腹主动脉旁及盆腔淋巴结清扫术(中位淋巴结数47枚),对照组130例实施淋巴结取样术(中位淋巴结数5.5枚),结果显示研究组淋巴结转移率明显高于对照组(22% vs 9%, $P=0.007$)。中位随访87.8个月,两组5年肿瘤非进展生存率(78.3% vs 71.3%)和5年总生存率(84.2% vs 81.3%)均无显著性差异。提示尽管系统性淋巴结清扫术可以检出更多的转移淋巴结,但未显示出对早期患者生存有改善。但有学者对该研究提出疑问^[9,14],即研究组的淋巴结转移率明显高于对照组,但接受术后辅助化疗的患者却明显少于对照组(56% vs 66%)。

目前尚无确切证据支持系统性腹膜后淋巴结清扫术可以改善早期上皮性卵巢癌的生存,尽管可使肿瘤分期更加精确,但其围手术期病率与术后并发症却明显高于淋巴结取样术^[9,13]。如果这两种手术方式对患者生存确无显著性差异,那么早期上皮性卵巢癌应选择淋巴结取样术,只有在进一步的研究证实系统性淋巴结清扫术确可改善早期患者的生存,才可能取代取样术成为卵巢癌手术分期的标准术式。

2.2 晚期卵巢癌

晚期卵巢癌的手术原则是最大限度的肿瘤细胞减灭术,对于肿大的转移淋巴结实施切除,也是肿瘤细胞减灭术的一个组成部分。但是否需做系统性腹膜后淋巴结清扫术一直存在分歧。一直以来认为卵巢癌的转移淋巴结对化疗不敏感^[9,14],手术切除或许是最好的办法。但是否切除越多的淋巴结对患者越有利?以及哪些晚期患者应该实施淋巴结切除迄今仍缺乏循证学依据的支持。

Chan等^[15]分析了13 918例Ⅲ~Ⅳ期上皮性卵巢癌患者实施淋巴结切除的价值,其中4 260例(30.6%)接受了淋巴结切除术,中位淋巴结切除数为

6枚。结果切除数为0、1、2~5、6~10、11~20和>20枚的患者中,5年疾病相关生存率随着淋巴结切除数量增加而依次升高,分别为26.1%、35.2%、42.6%、48.4%、47.5%和47.8%。其中在Ⅲc期患者中,生存率也依次升高,分别为36.9%、45.0%、47.8%、48.7%和51.1%($P=0.023$)。多元统计分析提示,淋巴结切除的数量及阳性淋巴结切除数是影响预后的独立预测因子,实施淋巴结切除术可明显提高晚期上皮性卵巢癌患者的生存率。但Chan等的研究是回顾性分析,没有将患者的术后辅助化疗、残留灶大小等重要因素纳入分析,也没有分析扩大手术是否有更高的并发症以及手术风险。因而需要随机对照研究进一步验证。

2005年发表的一项意大利多中心临床试验随机比较了系统性腹主动脉旁及盆腔淋巴结清扫与单纯肿大大淋巴结切除治疗晚期上皮性卵巢癌,Benedetti Panici等^[16]对427例Ⅲb~Ⅳ期卵巢癌患者进行随机分组,研究组216例实施系统性腹主动脉旁及盆腔淋巴结清扫术,对照组211例仅行肿大大淋巴结切除术。所有患者术后残留灶均小于1cm,辅助化疗方案也类似。经中位随访68.4个月,研究组肿瘤非进展生存期优于对照组7个月(29.4个月 vs 22.4个月),而总生存期无显著性差异(58.7个月 vs 56.3个月)。研究组手术时间、输血率、围手术期病率均显著提高。作者认为对实施了理想减瘤术的晚期卵巢癌应进行系统性腹主动脉旁及盆腔淋巴结清扫术。关于两组患者总生存期没有差异,作者认为可能是随访时间还不够长,或者与患者复发后的二线治疗不统一有关。但有学者质疑该研究^[11],认为由13个中心参加的多中心临床试验,入组竟长达12年,平均每年每个中心只入组2.8个患者,很难保证患者的随机性不存在偏差。

2010年du Bois等^[17]回顾分析了1 942例经手术及化疗的晚期上皮性卵巢癌,在996例术后无肉眼残留灶的患者中,658例接受了不同程度的淋巴结切除术,其5年生存率明显高于未做淋巴结切除的患者(67.4% vs 59.2%, $P=0.0166$),中位生存期分别为103个月和84个月。认为根据术前影像学检查或术中触诊评估淋巴结状态,对于那些无可疑淋巴结且无肉眼残留灶的患者,更有必要进行淋巴结切除(切与不切中位生存期分别为108个月和83个

月, $P=0.0081$)。而在那些有残留灶但小于 1cm, 并伴有可疑肿大淋巴结的患者, 实施淋巴结切除也可将 5 年生存率提高 16% ($P=0.0038$)。结论是对术后无肉眼残留灶的晚期卵巢癌, 实施淋巴结切除可使患者生存受益。有必要进行前瞻性随机对照研究加以证实。

为此, 德国 AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) 已开展一项多中心随机对照试验, 计划入组 640 例 II b~IV 期术后无残留灶的上皮性卵巢癌, 验证系统性腹主动脉旁及盆腔淋巴结清扫术是否会让患者生存受益 (LION 试验)。

Kim 等^[18]在 2010 年发表的 Meta 分析报告综合了 9 项研究 (其中 2 个随机对照试验和 7 个回顾性研究) 共 21 919 例实施系统性淋巴结清扫或非系统性淋巴结切除的卵巢癌患者, 生存分析显示系统性腹膜后淋巴结清扫术不能改善早期卵巢癌患者的总生存期, 但改善了达到理想减瘤术的晚期卵巢癌患者的总生存期。但作者也指出, 由于回顾性病例资料占比重大, 以致于有些结论出现相互矛盾。有必要进行大规模随机对照研究进行论证。

3 结 语

对于早期上皮性卵巢癌, 腹膜后淋巴结切除的数目越多越有利于肿瘤的精确分期。但目前没有证据显示, 系统性腹膜后淋巴结清扫术可以改善早期卵巢癌患者的生存, 尚不能取代淋巴结取样术成为卵巢癌手术分期的标准术式。

对于晚期上皮性卵巢癌, 要达到理想的肿瘤细胞减灭术, 应该切除肿大转移淋巴结。近年已有研究提示系统性腹膜后淋巴结清扫术可能对某些晚期患者具有治疗价值, 但仍需进一步证实。

现在正在进行的有关晚期卵巢癌实施系统性腹膜后淋巴结清扫术的随机对照研究有德国的 LION 试验和法国的 CARACO 试验, 预计分别在 2017 年和 2016 年可以完成。希望在不远的将来, 我们对这一问题有更深入的认识。

参考文献:

[1] Petru E, Lahousen M, Tamussino K, et al. Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(2): 656-662.

[2] Wu PC, Qu JY, Lang JH, et al. Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(5): 1103-1108.

[3] Trimbos JB. Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10(S1): 8-11.

[4] Trimbos JB, Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1994, 49(12): 814-816.

[5] Trimbos JB, Bolis G, Pecorelli S. The surgical staging of ovarian cancer-current practice in 15 European countries [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1991, 1(2): 89-93.

[6] Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Analysis of para-aortic lymphadenectomy up to the level of the renal vessels in apparent early-stage ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(1): 29-36.

[7] Harter P, Gnauer K, Hils R, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(6): 1238-1244.

[8] Pereira A, Irishina N, Pérez-Medina T, et al. Defining the optimal lymphadenectomy cut-off value in epithelial ovarian cancer staging surgery utilizing a mathematical model of validation [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(3): 290-296.

[9] Trimbos JB. Lymphadenectomy in ovarian cancer: standard of care or unnecessary risk [J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23(5): 507-511.

[10] Pomel C, Naik R, Martinez A, et al. Systematic (complete) para-aortic lymphadenectomy: description of a novel surgical classification with technical and anatomical considerations [J]. *BJOG*, 2012, 119(2): 249-253.

[11] Camara O, Sehouli J. Controversies in the management of ovarian cancer-pros and cons for lymph node dissection in ovarian cancer [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7): 2837-2843.

[12] Chan JK, Munro EG, Cheung MK, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(1): 12-19.

[13] Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(6): 699-704.

[14] Hacker N, Valmadre S, Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(Suppl 1): 7-10.

[15] Chan JK, Urban R, Hu JM, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1817-1822.

[16] Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy vs resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomised clinical trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(5): 560-566.

[17] du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1733-1739.

[18] Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(4): 520-528.