

晚期上皮性卵巢癌行经膈心膈角淋巴结切除的安全性及可行性分析

周芳¹,陈烽¹,潘婷^{1,2},朱滔²,张英丽²,张平²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院,浙江杭州310053; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),中国科学院基础医学与肿瘤研究所,浙江杭州310022)

摘要:[目的]探讨晚期上皮性卵巢癌患者行经膈心膈角淋巴结切除的安全性及可行性。
[方法]选择2017年1月至2019年12月在中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)行心膈角淋巴结切除术的28例原发性上皮性卵巢癌患者为研究对象,回顾性分析患者的临床、病理、手术及并发症等资料。
[结果]28例行经膈心膈角淋巴结切除术的患者均达到满意减瘤,其中15例(53.6%)患者达到无肉眼残留。心膈角淋巴结转移术前影像学与术后病理诊断的一致率为96.3%。所有患者均同时接受了横膈腹膜/膈肌部分切除,仅有3例(10.7%)患者术中放置胸腔引流管,术后22例(78.6%)患者出现中-大量的胸腔积液,经胸腔穿刺置管引流后均得到好转,中位拔管时间3d。其他与心膈角淋巴结切除相关的常见并发症如气胸、肺炎、胸膜炎等未发现。
[结论]对于术前影像学提示心膈角淋巴结转移的晚期上皮性卵巢癌患者,若腹腔内病灶可达到满意减瘤,可采用经膈入路的心膈角淋巴结切除术,该方法可行且安全;若同时行横膈腹膜/膈肌切除术,建议术中常规放置胸腔引流管,减少术后胸腔穿刺置管率。

主题词:上皮性卵巢癌;肿瘤细胞减灭术;经膈心膈角淋巴结切除术;并发症

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2021)11-0946-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.11.B009

Safety and Feasibility of Transdiaphragmatic Cardiophrenic Lymph Node Resection for Advanced Epithelial Ovarian Cancer

ZHOU Fang¹, CHEN Feng¹, PAN Ting^{1,2}, ZHU Tao², ZHANG Ying-li², ZHANG Ping²
(1. School of the Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To investigate the safety and feasibility of transdiaphragmatic cardiophrenic lymph node(CPLNs) resection for advanced epithelial ovarian cancer(EOC). [Methods] From January 2017 to December 2019, 28 patients with advanced primary epithelial ovarian cancer underwent transdiaphragmatic cardiophrenic lymph node resection at the Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital). The clinical, pathological, surgical data and complications were analyzed. [Results] All patients achieved optimal tumor reduction, and 15 patients(53.6%) achieved no gross residual. The accuracy of preoperative imaging diagnosis was 93.1%. Patients underwent diaphragm peritonectomy/full-thickness resection at the same time. Three patients(10.7%) had a pleural drainage tube placed during the operation, and 22 patients(78.6%) had moderate to large pleural effusions after the operation, which were cured after transthoracic drainage, and the median extubation time was 3 days. There were no other major complications such as pneumothorax, pneumonia and pleurisy in this study. [Conclusion] The cardiophrenic lymph node resection through the diaphragmatic approach is feasible and safe for patients with advanced epithelial ovarian cancer. It is recommended to place thoracic drainage tube during operation to reduce the rate of thoracic puncture tube after operation.

Subject words: epithelial ovarian cancer; primary debulking surgery; transdiaphragmatic cardiophrenic lymph node resection; complication

上皮性卵巢癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤

通信作者:张平,主任,主任医师,学士;中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)妇瘤外科,浙江省杭州市拱墅区半山东路1号(310022);E-mail:zhangping@zjcc.org.cn

收稿日期:2021-06-08;修回日期:2021-07-29

之一,因早期无特异性症状及缺乏有效的筛查方法,约75%患者确诊时已为晚期^[1],目前治疗以手术联合化疗为主^[2]。满意的初次肿瘤细胞减灭术可使患者的总生存期明显延长^[3],同时术后残留灶大小是

可干预的生存危险因素^[4]。为了达到满意减瘤,妇瘤外科医生通常需要对患者进行范围更广的手术,如脾切除、膈肌腹膜或膈肌切除、肿大淋巴结切除等。心膈角淋巴结(cardiophrenic lymph nodes,CPLNs)是腹腔淋巴液向上引流的重要站点。据统计,上皮性卵巢癌患者的CPLNs转移率为10.5%^[5-6]。既往研究发现,术前影像学提示CPLNs转移的患者往往预后更差^[7-9]。CPLNs切除术可经膈肌入路、剑突入路及胸腔镜等方式进行,妇瘤外科医生通常选择经膈肌入路。本研究旨在分析经膈肌入路的CPLNs切除术在晚期上皮性卵巢癌的初次肿瘤细胞减灭术中的可行性及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2017年1月至2019年12月在中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)接受规范化治疗的卵巢癌患者。入选标准:(1)年龄18~80岁,术后病理证实为上皮性卵巢癌;(2)国际妇产科联盟分期ⅢC~Ⅳ期;(3)在本院完成含心膈角淋巴结切除的初次肿瘤细胞减灭术及辅助化疗;(4)术前均行胸腹部CT或全身PET-CT检查。排除标准:(1)数据缺失;(2)不能耐受手术或首次手术未在本院完成,或不能耐受足疗程化疗;(3)合并其他原发恶性肿瘤。研究期间共28例患者符合纳入标准入选。本研究经中国科学院大学附属肿瘤医院伦理委员会同意,参与者均知情同意。

1.2 手术及辅助治疗

患者入院后均进行病情初步评估并行初次肿瘤细胞减灭术。其中经膈CPLNs切除术步骤如下:(1)游离肝脏,暴露膈肌;向上延长手术切口至剑突,肝脏拉钩充分暴露视野,切断肝圆韧带、肝镰状韧带及冠状韧带,若病灶广泛,需同时切断三角韧带,充分暴露右侧膈肌;(2)膈肌及心膈角淋巴结切除:膈肌侵犯者予行病变横膈腹膜剥除或膈肌切除,然后食指伸入胸腔触诊肿大的CPLNs,并用血管钳夹住

并拖出胸腔,予以结扎及切除(Figure 1);(3)修补膈肌:用7号丝线连续缝合膈肌,完成后灌入盐水,嘱麻醉医生膨肺,检查有无漏气;(4)根据术中膈肌切除大小考虑是否放置胸腔闭式引流管。术后1周开始接受辅助化疗(紫杉醇联合卡铂或紫杉醇联合顺铂),每3~4周重复1次,共进行6~8次。术后按照第3、6、9、12、18、24、36、48、60个月的时间节点规律对患者进行电话随访或门诊随访,复查肿瘤指标及影像学检查。

1.3 观察指标及相关定义

收集患者的临床、手术及病理资料,观察围手术期并发症和首次接受辅助化疗的时间等临床资料,根据欧洲泌尿生殖放射学会指南定义,CT中测量的CPLNs最短径>5 mm即考虑转移^[10](Figure 2~3)。围手术期并发症定义为在手术后30 d内发生的与手术治疗相关的任何不良事件,采用不良事件通用标准(CTCAE 4.0版)进行分级。满意的肿瘤细胞减灭术定义为术后肿瘤残留灶≤1 cm。

1.4 统计学处理

应用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析,符

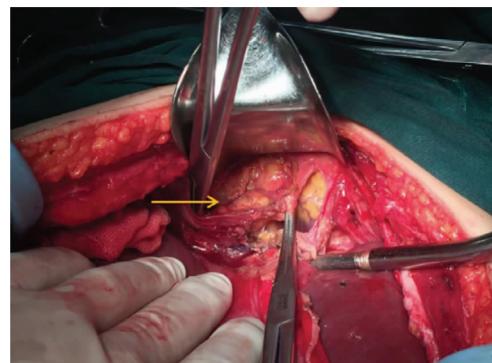
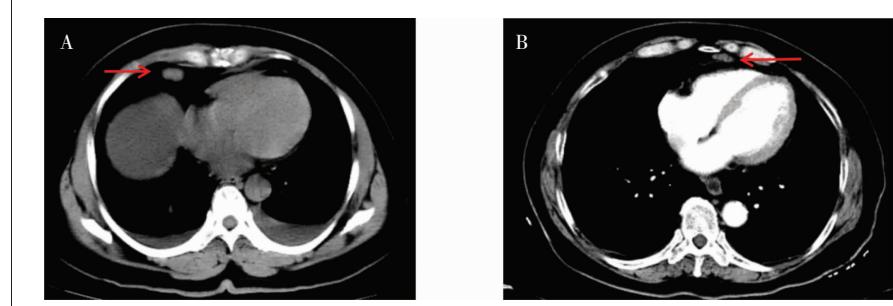


Figure 1 Intraoperative picture of cardiophrenic lymph nodes



Notes: A:right side;B:left side

Figure 2 Preoperative CT scan of cardiophrenic lymph nodes

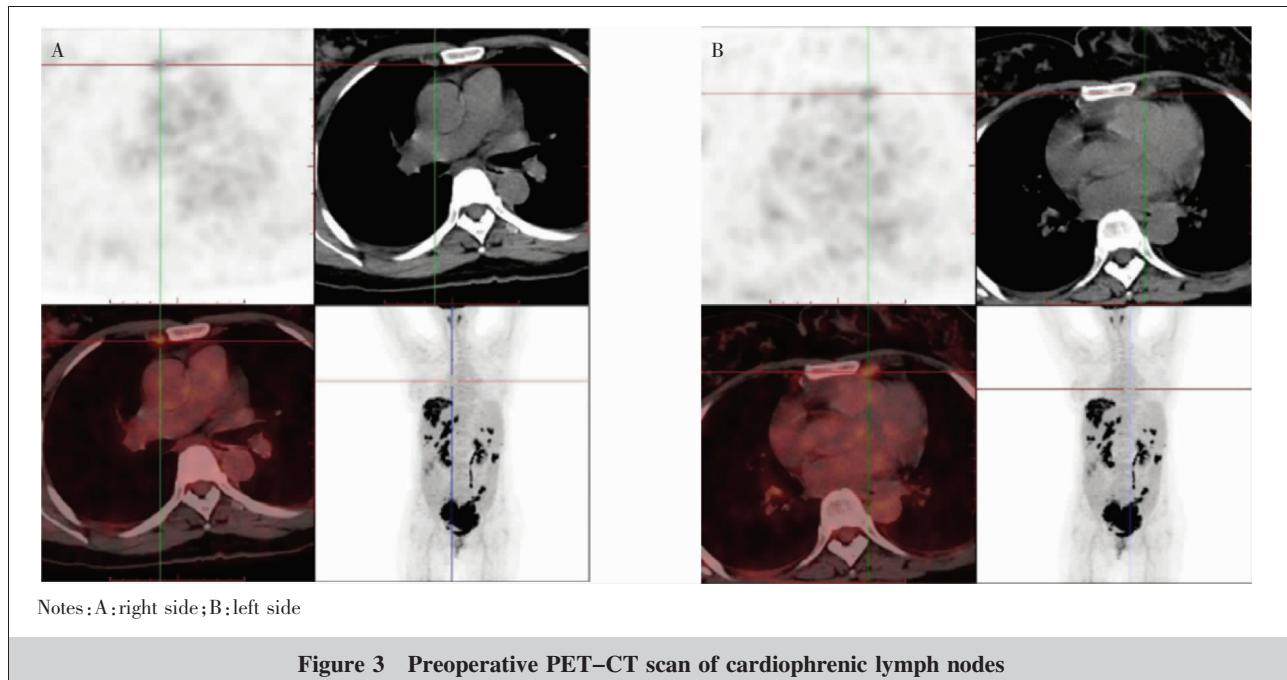


Figure 3 Preoperative PET-CT scan of cardiophrenic lymph nodes

合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，不符合正态分布的计量资料以中位数(P25, P75)表示；计数资料以频数或率表示。

2 结 果

2.1 临床病理特征

患者平均年龄(56.68±9.38)岁(42~80岁)，术前测定血清CA125和人附睾蛋白4表达水平中位数分别为1470(490.7, 3139.3)U/mL, 498.3(274.8, 867.9)pmol/L。16例(57.1%)患者ECOG评分为0分，12例为1分。所有患者在术前CT/PET-CT检查中均提示CPLNs转移，其中左侧1例，右侧23例，双侧4例，CPLNs最长径中位数为14.50(5~25)mm，最短径中位数为10(5~20)mm。28例患者疾病均起源于卵巢，左侧肿瘤最大径中位数为4(2~15)mm，右侧肿瘤最大径中位数为4(2~18)mm。26例(92.9%)患者术后病理证实横膈/膈肌受累，27例(96.3%)证实CPLNs受累。CPLNs切除数量中位数为1(1, 7)，病理证实转移中位数为1(1, 7)(Table 1)。

本研究采用最短径大于5 mm作为CPLNs转移判定标准，术前影像学与术后病理诊断的一致率为96.3%。

2.2 手术情况

28例患者手术时间中位数为427(361, 495)min。

术中测量腹水量中位数为1250(575, 3000)mL，出血量中位数为800(200~1900)mL，其中24例(85.7%)患者术中接受输血治疗，输血量中位数为930(380~2480)mL。3例患者术中放置胸腔引流管，所有患者均放置2~3根腹腔引流管。术中探查发现20例(71.4%)患者膈肌肿瘤受累片状增厚，8例(28.6%)膈肌弥漫性粟粒状结节。根据患者肿瘤侵犯部位进行肿瘤细胞减灭术，术后28例患者均达到满意减瘤，其中15例(53.6%)患者无肉眼残留，13例患者残留灶≤1cm，残留灶主要分布于小肠表面及其系

Table 1 Clinicopathological characteristics of the patient

Feature	N	Percent
ECOG score		
0	16	57.1
1	12	42.9
Preoperative staging		
Ⅲ C	6	21.4
Ⅳ B	22	78.6
Histological type		
Serous	27	96.3
Mixed	1	3.7
Histologic grade		
Poorly-differentiated	28	100
Preoperative pleural fluid		
None	17	60.7
Small	10	35.7
Medium-large	1	3.6

膜、肝肾隐窝及横膈等上腹部位置较深处 (Table 2)。

2.3 围手术期并发症

28例患者中，无手术相关死亡病例，22例(78.6%)术后出现中-大量胸腔积液，经胸腔穿刺置管引流后均好转，中位拔管时间为3 d。其中，1例患者出现少量积液，无临床症状未予处理。另外，8例患者出现盆腔感染，7例经更换抗生素治疗后好转，1例经腹腔穿刺引流后好转；4例患者出现肠梗阻，经禁食及胃肠减压等保守治疗后好转；术后11例患者出现中度以上贫血，经输血治疗后好转；1例患者出现胰瘘，经二次手术、充分引流、禁食、补液、生长抑素等治疗后好转；3例患者在腹腔引流管拔除后出现脾窝积液，经穿刺置管引流后好转；1例患者出现肠瘘，经充分冲洗、引流、抗感染等保守治疗后好转。

2.4 术后辅助治疗及复发情况

手术治疗结束后对患者进行了11~29个月随访，中位随访时间为18个月。术后25例(89.3%)患者接受紫杉醇联合卡铂治疗，1例患者因紫杉醇不良反应接受多西他赛联合卡铂治疗，2例接受紫杉醇联合顺铂治疗。化疗周期中位数为6次。手术至首次化疗的时间间隔中位数为16.5(8~126)d。治疗结束后10例患者出现复发，中位无复发间期为22个月(5~21个月)，3年无复发生存率为48.6%。复发灶位于肝实质3例、肝包膜2例、腹膜后淋巴结2例、腹膜后软组织1例、脑1例、腹腔外淋巴结(腋窝、心膈角、胸骨旁)1例。

3 讨 论

无论是对于腹内病灶还是Ⅳ期患者的腹外病灶，满意减瘤是晚期上皮性卵巢癌手术治疗的主要目标^[4]。CPLNs位于横膈上方的胸腔内，参与膈肌及部分上腹部脏器的淋巴引流，CPLNs转移是满意减瘤术失败的预测因素^[11]，也是上皮性卵巢癌生存的重要影响因素^[7~9]。

Raban等^[6]对72例ⅢC期上皮性卵巢癌患者的研究结果显示，术前CT提示CPLNs转移患者

Table 2 Information related to surgery

Feature	N	Percent
Ascites(mL)		
<500	6	21.4
≥500	22	78.6
Other surgical operations		
Diaphragm peritoneectomy/full-thickness resection	28	100
Splenectomy	11	39.3
Pancreatic tail resection	1	3.6
Partial liver resection	9	32.1
Stomach repair	2	7.1
Partial colon resection	4	14.3
Partial rectal sigmoid colon resection	15	53.6
Enterostomy	6	21.4
Partial bladder resection and repair	17	60.7
Ureteral stent placement/planting/repair	3	10.7
Pelvic lymph node resection	3	10.7
Para-aortic lymph node resection	4	14.3
Pelvic and para-aortic lymph node resection	19	67.9
Intraoperative placement of chest tube		
Yes	3	10.7
No	25	89.3
Residual disease(mm)		
0	15	53.6
1~10	13	46.4

的5年无病生存率明显低于无转移患者(31.7% vs 61.3%，P=0.001)，表明CPLNs转移与更差的生存预后相关。

经胸腔镜CPLNs切除术是最早开展的手术方式，Lim等^[12]对12例经胸腔镜CPLNs切除的上皮性卵巢癌患者的研究中，发现死亡率及胸腔镜手术相关的重大并发症发生率低，且不会延迟后续治疗。随后，Yoo等^[13]发现经膈CPLNs切除术具有较经胸腔镜CPLNs切除术更多的优点，如无需术中特殊气管插管及体位更换，有经验的妇瘤外科医生即可完成手术，且与CPLNs切除相关的并发症及死亡事件均较少，可作为肿瘤细胞减灭术的一部分广泛开展。近年来，Minig等^[14]对经剑突入路的CPLNs切除术进行了研究，发现该方法可避免膈肌切开，同时降低胸膜腔开放率，是一种可行的手术方法。但多数研究发现，CPLNs转移与广泛的上腹部脏器及横膈/膈肌播散性转移相关^[8,15~16]，需要行横膈/膈肌手术以达到无肉眼残留，故经膈CPLNs切除术是一种更为可行的手术方式。

据多项研究报道，CPLNs转移患者的术前影像学与术后病理诊断的一致率在67%~100%之间，差异存在可

能与不同研究采用的 CPLNs 转移的影像学定义标准不一致相关^[15,17-19]。最短径大于 5 mm^[10]、7 mm^[20]或 10 mm^[15]是三种较常见的 CPLNs 转移判定标准,诊断的准确率与判定标准的严格程度呈正比。本研究采用最短径大于 5 mm 作为 CPLNs 转移判定标准,术前影像学与术后病理诊断的一致率为 96.3%,处于较高水平,与既往研究结果相似。该结果进一步表明,妇瘤外科医生术前通过影像学即可准确地评估 CPLNs 状态,有利于确定分期及制定手术计划。

妇瘤外科医生在追求满意减瘤的同时,需权衡预期的手术并发症。本研究中所有患者均达到满意减瘤,53.6%患者达到无肉眼残留,主要的并发症是胸腔积液,78.6%患者约在术后 3 d 出现中量以上的胸腔积液,经胸腔穿刺置管引流后胸闷症状均好转。值得注意的是,本研究中患者均进行了横膈/膈肌手术,仅 3 例患者在术中放置了胸腔引流管。较高的胸腔积液率可能与膈肌手术、机体炎性反应机制等相关^[21]。既往研究报道的胸腔积液发生率较本研究低。Cowan 等^[17]对 54 例行 CPLNs 切除的晚期上皮性卵巢癌患者进行研究,术中 94.4%患者放置胸腔引流管,术后 CPLNs 切除相关并发症发生率为 7%,1 例因胸腔积液需行穿刺引流患者。综上所述,对于同时进行横膈/膈肌及 CPLNs 手术的患者,建议术中常规放置胸腔引流管,减少术后胸腔穿刺率。其他与 CPLNs 切除相关的常见并发症如气胸、肺炎、胸腔出血、胸膜炎、胸腹瘘等在本研究中尚未发现,与 Prader 等^[15]研究结果相似。

在本研究中,手术至首次辅助化疗的中位时间为 16.5 d,与 Cowan 等^[17]研究相比,本研究患者在术后更早接受辅助治疗。Tewari 等^[22]研究表明,IV 期卵巢癌患者术后超过 25 d 开始辅助化疗将对生存产生不利影响。回顾既往研究,经膈 CPLNs 切除术没有增加住院时长,相关的并发症发生率较低,未延迟接受辅助化疗时间^[18,23],与本研究结果相似。因此,经膈 CPLNs 切除术是一种可行且安全的手术方式,能达到满意的手术效果,且不影响术后辅助化疗的顺利进行。

截至目前,仅少数研究探索了 CPLNs 切除术对生存的益处,尚未得到统一结论。Prader 等^[16]对 104 例术前 CT 提示 CPLNs 转移的患者进行配对分析,发现行 CPLNs 切除患者的 5 年无进展生存率及 5

年总生存率并不优于未行 CPLNs 切除者。Garbi 等^[18]的研究纳入 54 例行 CPLNs 切除的晚期卵巢癌患者,其中位无进展生存期为 17.2 个月,中位总生存期为 70.1 个月,该作者认为选择合适的患者进行 CPLNs 切除可改善生存。故对于术前 CT 提示 CPLNs 转移的患者,行 CPLNs 切除术是否对生存有益需要在后续研究中进一步去证实。

本研究表明,对于术前影像学提示 CPLNs 转移的晚期上皮性卵巢癌患者,若腹腔内病灶可达到满意减瘤,可采用经膈入路的 CPLNs 切除术,该方法可行且安全;若同时行横膈/膈肌切除术,建议术中常规放置胸腔引流管,减少术后胸腔穿刺置管率。对于切除可疑 CPLNs 是否对生存获益,需要后期研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(1):60-68.
- [2] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4):259.
- [3] Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)?[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2):559-564.
- [4] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials; by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour Les Etudes Des Cancers de l'Ovaire (GINECO)[J]. Cancer, 2009, 115(6):1234-1244.
- [5] Abu-Hijleh MF, Habbal OA, Moqattash ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity[J]. J Anat, 1995, 186 (Pt 3):453-467.
- [6] Raban O, Peled Y, Krissi H, et al. The significance of paracardiac lymph-node enlargement in patients with newly diagnosed stage III C ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(2):259-262.
- [7] Mert I, Kumar A, Sheedy SP, et al. Clinical significance of

- enlarged cardiophrenic lymph nodes in advanced ovarian cancer: implications for survival[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1):68–73.
- [8] Luger AK,Steinkohl F,Aigner F,et al. Enlarged cardiophrenic lymph nodes predict disease involvement of the upper abdomen and the outcome of primary surgical debulking in advanced ovarian cancer[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(8):1092–1099.
- [9] Kolev V,Mironov S,Mironov O,et al. Prognostic significance of supradiaphragmatic lymphadenopathy identified on preoperative computed tomography scan in patients undergoing primary cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(6):979–984.
- [10] Forstner R,Sala E,Kinkel K,et al. Esur guidelines: ovarian cancer staging and follow-up[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20 (12):2773–2780.
- [11] Suidan RS,Ramirez PT,Sarasohn DM,et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian,fallopian tube, and peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3):455–461.
- [12] Lim MC,Lee HS,Jung DC,et al. Pathological diagnosis and cytoreduction of cardiophrenic lymph node and pleural metastasis in ovarian cancer patients using video-assisted thoracic surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7):1990–1996.
- [13] Yoo HJ,Lim MC,Song YJ,et al. Transabdominal cardiophrenic lymph node dissection(CPLND) via incised diaphragm replace conventional video-assisted thoracic surgery for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(2):341–345.
- [14] Minig L,Arraras M,Zorrero C,et al. A different surgical approach for cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer[J]. *Ecancermedicalscience*, 2017, 11:780.
- [15] Prader S,Harter P,Grimm C,et al. Surgical management of cardiophrenic lymph nodes in patients with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2):271–275.
- [16] Prader S,Vollmar N,du Bois A,et al. Pattern and impact of metastatic cardiophrenic lymph nodes in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(1):76–81.
- [17] Cowan RA,Tseng J,Murthy V,et al. Feasibility,safety and clinical outcomes of cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2):262–266.
- [18] Garbi A,Zanagnolo V,Colombo N,et al. Feasibility of transabdominal cardiophrenic lymphnode dissection in advanced ovarian cancer:initial experience at a tertiary center[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(6):1268–1273.
- [19] Hynnenen J,Auranen A,Carpent O,et al. FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer:frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(1):64–68.
- [20] Kim TH,Lim MC,Kim SI,et al. Preoperative prediction of cardiophrenic lymph node metastasis in advanced ovarian cancer using computed tomography[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4):1302–1308.
- [21] Bacalbasa N,Balescu I,Balalau C,et al. Association of dia-phragmatic surgery as part of cytoreductive effort in advanced stage ovarian cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(2):431–436.
- [22] Tewari KS,Java JJ,Eskander RN,et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival:NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1):114–121.
- [23] LaFargue CJ,Sawyer BT,Bristow RE. Short-term morbidity in transdiaphragmatic cardiophrenic lymph node resection for advanced stage gynecologic cancer[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2016, 17:33–37.