

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003243

卵巢癌 PARP 抑制剂维持治疗期间盆腔淋巴囊肿伴急性感染
1 例报道

李晨诗, 李云云, 张晓静

(重庆医科大学附属永川医院妇科, 重庆 402160)

A case of pelvic lymphocysts with acute infection during the maintenance
therapy of PARP inhibitors after ovarian cancer surgery

Li Chenshi, Li Yunyun, Zhang Xiaojing

(Department of Gynecology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University)

【中图分类号】R737.31

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-02-13

多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)是一组 DNA 修复酶, PARP 抑制剂目前常用于卵巢高级别浆液性癌患者规范治疗后的靶向维持治疗, BRCA 基因突变或同源重组缺陷(homologous recombination defect, HRD)是其敏感生物标志物^[1]。根据患者相关副反应及疗效, PARP 抑制剂使用时间为 2~3 年, 其主要副反应包括贫血、血小板减少、胃肠道反应、疲劳等。近期重庆医科大学附属永川医院收治 1 例卵巢癌术后 PARP 抑制剂维持治疗期间盆腔淋巴囊肿伴急性感染的患者, 盆腔淋巴囊肿是淋巴结清扫术后的最常见并发症, 发生率高达 23%~65%^[2], 是影响妇科恶性肿瘤患者转归的重要因素。靶向药物治疗期间是否增加患者囊肿伴感染率目前尚无文献报道, 本文综合病例分析并附相关文献学习探讨。

1 临床资料

患者, 女, 57 岁, 因确诊卵巢癌 1 年, 第 6 次靶向治疗后 29 d 于 2022 年 9 月 21 日入院。患者因盆腔占位于 2021 年 12 月 24 日行腹腔镜下腹腔探查+活检术, 术后诊断卵巢高级别浆液性癌 III C 期。术后予以 TC(紫杉醇+卡铂)静脉新辅助化疗 3 个周期。2022 年 3 月 9 日行经腹卵巢癌中间型肿瘤细胞减灭术。术毕评估手术未达到满意减灭(R1), 术后病检提示双侧盆腔淋巴结均有转移。术后完成 2 个周期 TC 化疗后加贝伐珠单抗治疗(间隔 21 d, 7.5 mg/kg), 期间于 3 月 23 日常规复查妇科彩超示: 右下腹局限性积液。4 月 11 日妇科彩超示: 右侧髂血管前后分别约 59 mm × 41 mm、76 mm × 33 mm 无回声, 淋巴管囊肿? 患者无其他不适, 建议定期随访。术后共完成化疗 5 个周期 TC 静脉化疗, 于化疗结束后

20 d, 7 月 13 日开始加用尼拉帕利 200 mg 口服每日一次维持治疗。患者出院后有脱发、腹胀、贫血、四肢麻木感等不适, 定期于本院复查血常规提示轻度骨髓抑制, 予以升白细胞治疗后转归。

此次入院时尼拉帕利已服用 2 个月, 入院前有轻度腹痛, 血常规感染指标轻度升高, 考虑合并腹腔内感染, 嘱口服头孢克肟抗感染治疗。次日患者无明显诱因出现右下腹痛加重伴发热, 最高体温 39.1 °C, 伴恶心、呕吐, 程度较重。查体: 右腹部压痛明显, 伴反跳痛及肌紧张。急查血常规: 白细胞计数 7.7×10^9 个/L、血红蛋白 88 g/L、中性粒细胞 7.02×10^9 个/L、中性粒细胞百分比 91.4%; 白细胞介素-6 390.47 pg/mL、降钙素原 2.33 ng/mL; 计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查: 卵巢癌术后; 盆腹腔积液较前减少, 腹膜增厚并右半结肠旁系膜多个小结节, 考虑癌性腹膜炎; 右侧腰大肌及盆壁肌肉肿胀、周围渗出; 双侧盆壁囊性占位考虑淋巴管囊肿? 右侧约 4.1 cm × 3.4 cm, 左侧约 5.0 cm × 3.6 cm。考虑感染加重, 升级抗生素为头孢美唑钠。经头孢美唑钠抗感染 4 d 后, 患者仍诉轻度腹痛, 伴反复发热, 最高体温 39 °C, 复查血常规感染指标下降不明显, 故调整抗生素为哌拉西林他唑巴坦, 次日加用奥硝唑抗厌氧菌感染治疗, 同时纠正低蛋白血症。9 月 28 日血培养结果回示: 培养 5 d 无菌生长。复查 CT 提示盆腹腔积液较前稍增多, 于 10 月 2 日行 B 超引导下腹腔穿刺置管引流术, 见穿刺液为黄色浑浊状, 无明显异味。取腹腔积液行一般培养、腹水常规及生化等检查。病程中继续予以哌拉西林他唑巴坦联合奥硝唑抗感染, 纠正贫血、低蛋白, 加强营养支持治疗, 自 10 月 3 日起无发热、腹痛、恶心等症状较前明显缓解。目前患者无发热、腹痛等症状。查体: 右侧腹股沟处稍增厚, 轻压痛, 复查血常规感染指标较前明显下降, 但超敏 C 反应蛋白、白细胞介素、降钙素原仍稍高, 嘱出院后转诊当地社区医院抗感染治疗。

2 讨论

PARP-1 过度激活可致炎症相关基因表达上调, 调节炎

作者介绍: 李晨诗, Email: lichenshi328@163.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 张晓静, Email: xjzh@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230707.1124.006.html>

(2023-07-07)

症介质的产生,从而参与各种炎症反应的发生发展过程^[3-4]。PARP 抑制剂能缓解此类炎症性疾病,理论上并不会增加感染的风险性,但目前临床上偶可见 PARP 抑制剂治疗期间继发感染的病例。近期本院收治 1 例卵巢癌术后 PARP 抑制剂维持治疗期间盆腔淋巴囊肿伴急性感染的患者,因目前尚无文献报道靶向药物治疗期间是否增加患者囊肿伴感染率,本文结合此病例进行深入探讨分析。PARP 抑制剂的常见不良反应包括血液学不良反应(贫血、血小板减少、中性粒细胞减少)、胃肠道不良反应(恶心、呕吐、便秘和腹泻)和疲劳等,PARP 抑制剂的药物不良反应是否促进盆腔淋巴囊肿的形成与感染及其可能机制也值得重视。

目前盆腔淋巴囊肿的形成机制尚不完全明确,常见高危因素包括:①淋巴结切除数目^[5];②后腹膜是否开放^[6-7];③盆腔引流方式与引流时间^[8-13];④术后辅助放疗^[14];⑤低蛋白血症^[15];⑥体质指数^[16]。回顾分析本病例中的患者,淋巴清扫数量较多、术后辅助化疗、靶向治疗、低蛋白血症均为其发生淋巴囊肿可能因素。该患者为晚期卵巢癌患者,行中间型减瘤术,二次手术并未达到满意减灭术,淋巴结有肿瘤转移,是否仍该行系统淋巴清扫需进一步思考。此外,化疗结束后使用靶向药物维持治疗期间虽然患者未出现严重副作用,无明显重度骨髓抑制现象,但对于本身合并淋巴囊肿患者是否需关注淋巴囊肿相关的可能发展也需进一步关注。

绝大多数淋巴囊肿无明显临床症状,可逐渐自行吸收。但少数淋巴囊肿会引发不同程度的症状,包括患侧腹股沟区或下腹部不适、疼痛、下肢水肿、继发感染等,重者可能合并下肢深静脉血栓。盆腔淋巴囊肿形成时间,Charkviani L 等^[17]报道多发生于术后 11~12 d。韩丽萍等^[18]报道术后淋巴囊肿形成多发生于 9~90 d,平均为 (41.95 ± 18.16) d。本例患者出现淋巴囊肿时间为二次术后 1 个月,因患者无明确临床表现但淋巴囊肿持续存在,故嘱患者定期随访。

盆腔淋巴囊肿伴急性感染发生率为 0.9%~4%^[19],往往预后不佳。本例患者化疗期间并未出现淋巴囊肿急性感染症状,主要为服用靶向药物治疗后患者亦定期复查血常规,提示轻度骨髓抑制,故未引起注意。此次患者为行第 7 次贝伐珠单抗靶向治疗,入院时血常规提示感染指标轻度升高,伴腹部轻压痛,虽然给予口服抗生素治疗,但效果不显著,后期出现高热后病情进展迅速,患者营养进行性丢失,一般状态进行性差,因此对于该病早期的识别和诊治显得尤为重要。囊肿伴感染常表现为发热、下腹部疼痛、短期内淋巴囊肿迅速增大。感染严重时,还可能出现菌血症、败血症乃至感染性休克^[20]。有研究表明淋巴囊肿直径 ≥ 5 cm、合并糖尿病患者更容易继发感染^[21]。同步放疗、应用胸腺五肽、贫血^[22]、术后辅助化疗也会影响盆腔淋巴囊肿合并感染的发生^[23]。因此,针对术后淋巴囊肿直径较大,术后辅助化疗致抵抗力低下或合并糖尿病患者,应警惕盆腔淋巴囊肿合并感染,必要时预防使用抗生素治疗。

革兰阴性杆菌(以大肠埃希菌为主)为淋巴囊肿感染的最主要致病菌,其次为革兰阳性球菌^[24],因此首选广谱抗生素抗感染治疗。感染较重或抗感染治疗无效者,可选择囊肿穿刺冲洗,待炎症控制后行硬化治疗^[25]。但目前多项研究显示,常规广谱头孢类抗生素在治疗上效果不佳,张萌等^[26]对

糖尿病患者盆腔淋巴囊肿感染致脓毒性休克 13 例病例分析发现,病原菌以革兰阴性菌常见,主要是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌,派拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类及替加环素均为敏感药物,头孢他定、头孢曲松和左氧氟沙星耐药率均为 50% 以上。本例患者早期临床症状不显著时嘱口服头孢克肟抗感染治疗,后升级为静脉输注头孢美唑钠抗感染治疗,但效果均欠佳。本研究取血培养及分泌物完善药敏实验,但遗憾的是未培养出致病菌。用药第 4 天评估头孢美唑抗感染效果欠佳后及时升级方案,但抗感染效果仍不理想,最终在 B 超引导下行盆腔淋巴囊肿穿刺引流术,穿刺液为黄色浑浊状,再次行引流液培养仍未培养出致病菌。在充分引流基础上抗感染效果较前好转。这也符合张萌等^[26]的研究结论:早期诊断、及时穿刺引流和广谱抗生素治疗是救治成功的关键。

严重的盆腔淋巴囊肿可影响患者生活质量和预后,因此淋巴囊肿首要在于预防。术前应仔细评估肿瘤分期及淋巴结转移情况,在保证手术达到满意肿瘤治疗效果的同时,避免不必要的大范围淋巴结切除。术中主要预防措施包括手术能量器械的使用^[27]、开放后腹膜^[6-7]、网膜成形术^[28]、阴道残端开放或半开放^[29]、奥曲肽、及时纠正低蛋白血症^[15]和改善患者一般状态等。此外,针对术后淋巴囊肿直径较大、术后辅助化疗致抵抗力低下或合并糖尿病等继发感染的高危人群,必要时可使用抗生素预防性治疗。

综上所述,盆腔淋巴囊肿是淋巴结清扫术后的常见并发症,合并感染等症状严重者需积极治疗,但目前尚缺乏淋巴囊肿合并感染诊治和预防的共识。目前卵巢癌患者的靶向维持治疗得到广泛临床运用,靶向维持治疗期间患者可能合并骨髓抑制、贫血等,均会加重术后淋巴囊肿形成可能,对于靶向药物维持治疗的患者需更加高度重视相关副作用的监测,避免严重副作用出现。本文对 1 例卵巢癌术后发生盆腔淋巴囊肿 PARP 抑制剂维持治疗期间出现急性感染的患者进行详细的病例报道,以期临床决策提供参考。

参 考 文 献

- [1] Pilié PG, Gay CM, Byers LA, et al. PARP inhibitors: extending benefit beyond BRCA-mutant cancers[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13):3759-3771.
- [2] Gasparri ML, Ruscito I, Bolla D, et al. The efficacy of fibrin sealant patches in reducing the incidence of lymphatic morbidity after radical lymphadenectomy: a Meta-analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(6):1283-1292.
- [3] Sriram CS, Jangra A, Gurjar SS, et al. Edaravone abrogates LPS-induced behavioral anomalies, neuroinflammation and PARP-1[J]. Physiol Behav, 2016, 154:135-144.
- [4] Zhang YQ, Wang C, Tian YL, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase-1 protects chronic alcoholic liver injury[J]. Am J Pathol, 2016, 186(12):3117-3130.
- [5] Franchi M, Ghezzi F, Riva C, et al. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer[J]. J Surg Oncol, 2001, 78(4):232-237.
- [6] Suzuki M, Ohwada M, Sato I. Pelvic lymphocysts following retro-

peritoneal lymphadenectomy; retroperitoneal partial no-closure for ovarian and endometrial cancers[J]. *J Surg Oncol*, 1998, 68(3): 149-152.

[7] Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy[J]. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(4): 841-858.

[8] 姚远洋, 李云, 王悦, 等. 妇科肿瘤腹膜后淋巴结切除术后淋巴囊肿形成的相关因素分析[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(1): 32-35.

Yao YY, Li Y, Wang Y, et al. Correlation analysis of the lymphocyst after retroperitoneal lymphadenectomy in the gynecological neoplasia patients[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2013, 22(1): 32-35.

[9] 顾乔, 迟池, 奚玲, 等. 早期宫颈癌患者术后盆腔淋巴囊肿形成的因素分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(6): 558-562.

Gu Q, Chi C, Xi L, et al. Analysis of the formation of pelvic lymphocysts in patients with early cervical cancer after surgery[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 25(6): 558-562.

[10] Achouri A, Huchon C, Bats AS, et al. Postoperative lymphocysts after lymphadenectomy for gynaecological malignancies: preventive techniques and prospects[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 161(2): 125-129.

[11] Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, et al. Lymphedema after treatment for endometrial cancer: a review of prevalence and risk factors[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 211: 112-121.

[12] Charoenkwan K, Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in women with gynaecological malignancies[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD007387.

[13] Franchi M, Trimbois JB, Zanaboni F, et al. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(8): 1265-1268.

[14] 潘明霞, 王颖梅, 闫晔, 等. 子宫内瘤术后盆腔淋巴囊肿危险因素分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(4): 428-432.

Pan MX, Wang YM, Yan Y, et al. The risk factors analysis of lymphocyst after pelvic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2017, 33(4): 428-432.

[15] Park NY, Seong WJ, Chong GO, et al. The effect of nonperitonization and laparoscopic lymphadenectomy for minimizing the incidence of lymphocyst formation after radical hysterectomy for cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(3): 443-448.

[16] 张冬萍, 牛星燕, 余婷, 等. 妇科恶性肿瘤术后淋巴囊肿发生及合并感染的相关因素及疗效分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(2): 155-159.

Zhang DP, Niu XY, Yu T, et al. Related factors for postoperative lymphocysts complicated with infection in gynecologic malignant tumor patients and curative effects[J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2020, 47(2): 155-159.

[17] Charkviani L, Kekelidze N, Charkviani T. Management of lymphocysts after cervical carcinoma surgery[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000, 21(5): 487-490.

[18] 韩丽萍, 侯娜, 高美, 等. 盆腔淋巴结清扫术后盆腔淋巴囊肿预防探讨[J]. *国际妇产科学杂志*, 2012, 39(2): 202-205.

Han LP, Hou N, Gao M, et al. Prevention of pelvic lymphocyst after pelvic lymph nodes dissection[J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2012, 39(2): 202-205.

[19] Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 291-298.

[20] 卢淮武, 林仲秋, 周晖, 等. 盆腔淋巴结切除术后盆腔淋巴囊肿形成与防治[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2007, 8(4): 308-310.

Lu HW, Lin ZQ, Zhou H, et al. Formation, prevention and treatment of pelvic lymphocyst after pelvic lymphadenectomy[J]. *Chin J Clin Obstet Gynecol*, 2007, 8(4): 308-310.

[21] 施红超, 房桂英. 子宫颈癌术后盆腔淋巴囊肿及辅助治疗期间囊肿并发感染的危险因素研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32(6): 536-539.

Shi HC, Fang GY. Risk factors of postoperative pelvic lymphocyst and its complicated infection during adjuvant therapy in cervical cancer patients[J]. *J Pract Oncol*, 2017, 32(6): 536-539.

[22] 陈星, 叶丽娅, 杨慧春, 等. 宫颈癌术后患者淋巴囊肿发生及合并感染的相关因素及疗效分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(5): 745-748.

Chen X, Ye LY, Yang HC, et al. Related factors for postoperative lymphocyst complicated with infection in cervical cancer patients and curative effects[J]. *Chin J Nosocomiology*, 2019, 29(5): 745-748.

[23] 金燕. 宫颈癌术后淋巴囊肿并发感染的现状及相关影响因素[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(5): 20-22.

Jin Y. Analysis on the status and related influencing factors of lymphocysts complicated with infection of postoperative cervical cancer[J]. *Chin Foreign Med Res*, 2020, 18(5): 20-22.

[24] Nogami Y, Banno K, Adachi M, et al. Profiling of the causative bacteria in infected lymphocysts after lymphadenectomy for gynecologic cancer by pyrosequencing the 16S ribosomal RNA gene using next-generation sequencing technology[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2019, 2019: 9326285.

[25] Akhan O, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, et al. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and catheter drainage of postoperative pelvic lymphoceles[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(2): 237-240.

[26] 张萌, 曾志芬, 吴文霞, 等. 糖尿病患者盆腔淋巴结清扫术后淋巴囊肿感染致脓毒性休克 13 例临床分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(6): 737-743.

Zhang M, Zeng ZF, Wu WX, et al. The clinical analysis of septic shock caused by lymphocyst infection after lymph node dissection in 13 diabetic patients[J]. *Chin J Emerg Med*, 2021, 30(6): 737-743.

[27] 张伶俐, 黄群, 王南苏. 超声刀在腹腔镜下妇科恶性肿瘤盆腔淋巴结清扫术中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(7): 1114-1116.

Zhang LL, Huang Q, Wang NS. The clinical value of intraoperative ultrasound in laparoscopic pelvic lymphadenectomy[J]. *J Mod Oncol*, 2016, 24(7): 1114-1116.

[28] Fujiwara K, Kigawa J, Hasegawa K, et al. Effect of simple omentoplasty and omentopexy in the prevention of complications after pelvic lymphadenectomy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(1): 61-66.

[29] Yamamoto R, Saitoh T, Kusaka T, et al. Prevention of lymphocyst formation following systematic lymphadenectomy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2000, 30(9): 397-400.

(责任编辑: 冉明会)