

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.037>

早期宫颈癌淋巴结转移的研究进展

王盼盼¹ 综述 张三元² 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院妇科, 太原 030001)

[摘要] 淋巴结是宫颈癌转移的主要途径, 为宫颈癌患者的预后及治疗提供重要依据。2018年国际妇产科联盟(the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)的宫颈癌新分期已经把淋巴结是否转移纳入其中。早期宫颈癌淋巴结转移率较低, 而手术行淋巴结清扫的主要目的在于判断预后及是否需要补充放化疗。目前宫颈癌术前淋巴结状态的评估方法主要为盆腔磁共振、CT、PET/CT等。为更好地评估淋巴结状态, 同时减少盆腔淋巴结清扫术并发症, 宫颈癌前哨淋巴结活检及淋巴结微转移等技术受到人们的关注。

[关键词] 宫颈癌; 淋巴结转移; 前哨淋巴结; 微转移

Progress in lymph node metastasis of early stage cervical cancer

WANG Panpan¹, ZHANG Sanyan²

(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001;

2. Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Lymph nodes are the main way of cervical cancer metastasis, which provides an important basis for the prognosis and treatment of cervical cancer patients. The new stage of cervical cancer of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) 2018 has included lymph node metastasis. The lymph node metastasis rate of early cervical cancer is low, and the main purpose of lymph node dissection is to judge the prognosis and whether supplementary radiotherapy and chemotherapy is needed. At present, the main methods to evaluate the preoperative lymph node status of cervical cancer are pelvic MRI, CT, PET/CT and so on. In order to better evaluate the lymph node status and reduce the complications of pelvic lymphadenectomy, sentinel lymph node biopsy and lymph node micrometastasis of cervical cancer have attracted people's attention.

Keywords cervical cancer; lymph node metastasis; sentinel lymph node; lymph node micrometastasis

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-07

通信作者 (Corresponding author): 张三元, Email: zsyprofessor@aliyun.com

宫颈癌是女性第四大常见癌症, 调查数据^[1]显示: 2015年我国宫颈癌病人例数已超过15万, 占全球宫颈癌总数近28%, 发病率和病死率仍有逐年上升的趋势。根据目前的国际妇产科联盟(the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)临床实践指南, 早期宫颈癌(IA2~IIA2)的标准手术方案是根治性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术, 部分患者还应行腹主动脉旁淋巴结清扫。2018年宫颈癌FIGO指南将淋巴结是否转移纳入其中, 盆腔淋巴结阳性为IIIC1期, 主动脉淋巴结阳性为IIIC2期, 影像学检查标记为r, 病理学证实为p。行淋巴结清扫术的目的主要是判断是否存在阳性淋巴结, 进而为术后是否需要补充治疗提供依据, 但据相关调查结果^[2]表明早期宫颈癌患者盆腔淋巴结转移率仅为10%~34%, 也就是说约2/3无淋巴结转移的患者接受了不必要的盆腔淋巴结清扫术, 并且这种治疗会给患者带来一定的手术风险及并发症, 如手术时间更长、大出血、神经血管或输尿管损伤、下肢淋巴水肿、淋巴囊肿, 因此如果能在术前及术中准确、客观评估淋巴结状态, 从而减少不必要的淋巴结清扫术, 将会改善患者术后的生存质量, 这一问题已受到越来越多学者的重视。

1 宫颈癌淋巴结转移的发生率、危险因素、临床意义

淋巴转移是宫颈癌的主要转移方式, 且随临床分期的升高, 宫颈癌患者淋巴结转移率也随之升高, Liu等^[3]研究显示: IA期宫颈癌淋巴结未出现转移, IB期淋巴结转移率17.5%, IIA期淋巴结转移率24.6%, IIB期淋巴结转移率33.9%。Zhou等^[4]报道IA2, IB1和II期宫颈癌患者的盆腔淋巴结转移率分别为0%, 13.9%, 38.1%。

近年来对早期宫颈癌盆腔淋巴结转移的危险因素研究主要集中于临床病理参数, 其中深部间质侵犯、宫旁受累、淋巴脉管间隙浸润与盆腔淋巴结转移有显著关系。而判断淋巴结状态的主要临床意义在于, 其不但为术后是否需要补充治疗提供依据, 更是评估宫颈癌患者预后的重要因素。有研究^[5]证实: 盆腔淋巴结阳性患者的5年生存率从88%~92%下降到55%~64%。赵映华等^[6]对1 880例早期宫颈癌患者调查后发现: 盆腔淋巴结转移患者5, 10年总生存率分别为70.07%, 53.13%, 低于宫颈癌总体生存率。

2 宫颈癌淋巴结转移的分布情况

淋巴结作为早期宫颈癌预后的重要因素, 其转移的规律也引起学者们的关注。目前认为, 盆腔淋巴结转移不是杂乱无序的, 是按照规律性转移的, 此规律性可能与距离病灶的远近有关, 虽有时呈跳跃性转移, 但极为罕见。既往^[7]研究认为闭孔淋巴结转移是盆腔淋巴结转移最常见的位置, 其次为髂内和髂外, 对宫旁淋巴结关注较少。张海燕等^[7]通过对196例IA2~II期宫颈癌患者阳性淋巴结所在部位的研究, 认为传统的宫颈癌淋巴结转移2级分站法, 不能精确地反映盆腔淋巴结的转移状态, 并对此提出新的3级分站法: 第1站为宫旁和闭孔淋巴结, 因其转移率最高, 应作为清扫术的重点; 第2站为髂内和髂外淋巴结, 其转移率相对第一站低; 第3站为髂总和腹股沟深淋巴结, 其转移率很低, 是否清扫可以视具体情况而定。

Benedetti-Panici等^[8]采用大切片法详细检查宫颈肌层及宫旁组织发现: 宫旁淋巴结阳性的检出率达93%。该研究结果也支持张海燕等^[7]对盆腔淋巴结转移提出的3级分站法。这些结果均表明: 宫旁淋巴结阳性也是预测盆腔淋巴结转移存在的重要标志。没有宫旁和闭孔淋巴结受累的早期宫颈癌患者, 其他部位的淋巴结转移率也非常低, 因此对于早期宫颈癌患者, 这些结果可以为其中盆腔淋巴结切除程度提供一定的依据。

3 术前盆腔淋巴结状态的评估

术后淋巴结转移情况依靠病理学检查来确诊, 术前影像学检查主要通过淋巴结肿大程度来评估淋巴结转移的可能性, 主要包括CT, MRI及PET/CT, 目前公认的MRI诊断淋巴结转移的阳性标准为淋巴结最短径线>1 cm。陈娟等^[9]研究显示: 盆腔磁共振评估淋巴结转移的灵敏度、特异度分别为81.8%, 96.1%。Jeong等^[10]研究表明: 盆腔磁共振评估淋巴结转移的敏感性、特异性及准确性分别为40.5%, 91.3%, 86.8%, 这些结果表明: CT及盆腔MRI评估淋巴结状态具有较高的假阳性率及假阴性率, 原因可能是炎性肿大淋巴结被错认为肿瘤性阳性淋巴结及微小淋巴结未能检出。与CT及MRI相比, PET/CT诊断淋巴结转移主要依据肿瘤代谢情况, 而不是淋巴结大小, 有研究^[11]显示¹⁸F-FDG PET/CT对术前宫颈癌淋巴结转移检测的灵敏度、特异性和准确性分别为77.8%,

88.0%和83.7%，优于同机增强CT对淋巴结转移的诊断(灵敏度、特异性和准确性分别为63.2%，79.2%和72.1%)，尽管其在评估宫颈癌淋巴结状态方面的临床价值高于CT及MRI，但因其成本高，同样存在一定的假阳性及假阴性率，限制了其在临床实践中的应用。

目前，一些肿瘤标志物的检测也用于宫颈癌淋巴结转移的预测，SCC-Ag是研究最为广泛的指标。Bolger等^[12]认为当SCC-Ag的界值为2，4，6 g/L时，其预测盆腔淋巴结转移情况的灵敏度分别为58.1%，45.2%，22.6%，阳性预测价值分别为51.4%，70.0%，100%。Takeshima等^[13]的研究认为SCC-Ag的界值大于4 ng/mL是淋巴结转移的高危因素，因为研究中有65%血清SCC-Ag水平高于4 ng/mL的患者出现盆腔淋巴结转移。陈军莹等^[14]发表的关于SCC-Ag作为诊断宫颈鳞癌淋巴结转移效能的Meta分析表明SCC-Ag对宫颈鳞癌淋巴结转移的诊断有一定的价值，但不十分理想，其准确性仍需要大样本数据来证实。

4 前哨淋巴结活检技术

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指原发肿瘤引流区域发生转移时所经的第一站淋巴结。那么理论上，SLN可以代表整个淋巴引流区域的状态，因此SLN活检技术可以代替淋巴结广泛切除术，但并不适用于所有的宫颈癌患者。Rob等^[15]认为<2 cm的肿瘤，SLN检出率更高，SLN检出率受肿瘤体积影响更小。他们的研究更支持前哨淋巴结活检技术在早期宫颈癌患者中应用，在晚期宫颈癌中并不适用。

SLN的检测和定位过程包括注入放射性核素或发光剂结合的生物活性染料，随后进行术前、术中成像，根据术中肉眼、伽玛探头或近红外(near-infrared, NIR)发荧光成像定位，最后手术切除检测到的淋巴结。当生物活性染料和放射性核素联合用于早期宫颈癌患者的淋巴结定位时，其检测率比使用单一方法的检测率有所提高。

有研究^[16]表明SLN活检不仅减少了手术时间、出血量、病死率，与淋巴结清扫术相比，可提高对淋巴结转移的检测，但也有一些学者^[17]对早期宫颈癌中前哨淋巴结活检代替盆腔淋巴结清扫术的安全性和准确性持怀疑态度，Lécuru等^[18]的一项前瞻性多中心研究评估了SLN活检的敏感性和阴性预测值，在139例早期宫颈癌(IA1~IB1)

患者中，前哨淋巴结活检的敏感性为92%(95%CI 74.0%~99%)，双侧SLN检出率为100%，阴性预测值为98.2%(95%CI 93.8%~99.8%)。Cibula等^[19]发表了迄今为止最大的回顾性多中心研究结果，在645例早期宫颈癌(IA1~IIB)患者中，前哨淋巴结活检的敏感性为91%(95%CI 74.0%~99%)，双侧SLN检出率为97%。Tax等^[20]也对4 130例早期宫颈癌患者进行研究，其应用了前哨淋巴结活检及超分期分类，结果显示前哨淋巴结活检的敏感性为94%，阴性预测值为91%~100%(相比之下，使用冷冻切片和H&E染色分析得到的敏感性为68%和阴性预测值为59%~100%)。同时提出减少假阴性率、提高灵敏度及阴性预测值的病理选择特异性标准，即为：1)淋巴结的双侧检测；2)早期宫颈癌(FIGO分期IA2, IB1, IIA)；3)术前影像学或手术过程中无可疑淋巴结；4)原发肿瘤<40 mm。

目前，对于早期宫颈癌患者进行前哨淋巴结活检的前瞻性观察实验SENTIX(SENTinel lymph node in cervIX cancer)处于招募阶段，其目的是评估SLN活检是否劣于系统性盆腔淋巴结切除术的治疗。我们期待这一研究结果可为早期宫颈癌前哨淋巴结活检技术的应用提供更可靠的证据。

自2017至2019年，前哨淋巴结显影技术开始纳入宫颈癌美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)治疗指南，证据推荐等级从2B提升至2A。指南中提出：目前前瞻性研究普遍支持在早期宫颈癌患者中行SLN检测，通过对宫颈癌前哨淋巴结活检汇总数据进行荟萃分析，SLN检出率为89%~92%，敏感性为89%~90%，宫颈癌肿瘤直径<2 cm的较>4 cm的检测率及显影效果好，对符合指征的I期宫颈癌患者行前哨淋巴结显影技术代替盆腔淋巴结清扫术，可减少术后并发症^[21]。2019宫颈癌NCCN指南^[21]根据以往的研究归纳总结出：双侧SLN活检对前哨淋巴结转移的评估更为可靠，假阴性率明显少于单侧SLN活检，如果在盆腔的某一侧未检测到前哨淋巴结，应行同侧淋巴结切除术，无论SLN示踪结果如何，均应切除所有可疑或肿大的淋巴结。

周晖等^[22]根据该指南将前哨淋巴结活检的关键技术流程归纳为：切除所有显影的淋巴结(这些淋巴结如HE染色无转移，病理专家需采用更高级的检测技术)→切除任何可疑淋巴结(不论有无显影)→一侧没有显影淋巴结时，切除该侧髂内和髂外等高危淋巴结——肿瘤和宫旁组织整块切除，这些结果可为术后的辅助治疗提供依据。

5 盆腔淋巴结微转移

1869年Ashworth首次在外周血中发现癌细胞,自此微转移的概念得到了人们的重视,并逐渐成为近年来的研究热点。目前广泛接纳的是美国癌症联合委员会最新分期中的定义,也称为病理学超分期,转移灶直径 $>2\text{ mm}$ 为大体转移,转移灶直径在 $0.2\sim 2\text{ mm}$ 称为微转移,转移灶直径 $\leq 0.2\text{ mm}$ 称为孤立肿瘤细胞。

HE染色是目前临床病理常规用于评估淋巴结转移状态的方法,但其无法检测到直径 $<2\text{ mm}$ 的病灶,也就是微转移病灶及孤立肿瘤细胞。近年来我们发现现代分子生物学方法可以检测传统组织病理学手段容易忽视的微转移,目前常用的方法包括连续病理切片法、免疫组织学方法、聚合酶链反应、流式细胞术等。而目前研究较多的组织学标志物主要为人乳头瘤病毒、血管内皮生长因子C、细胞角蛋白、鳞状细胞癌抗原等。

微转移检测方法与前哨淋巴结活检的结合,可更好地提高转移淋巴结的检出率及准确性。既往术中冰冻常被用于SLN的评估,然而,一些研究发现,术中冰冻切片评估检测微转移和孤立肿瘤细胞的精度有限。Slama等^[23]的研究结果显示术中冰冻切片检测前哨淋巴结的敏感性仅为56%,主要是因为无法检测到低载量病灶,在225例早期宫颈癌患者中,冰冻切片仅能检出17例微转移瘤中的2例,而8例孤立肿瘤细胞检出0例。Cormier等^[24]研究对SLN活检标本进行连续切片和免疫组织化学方法来检测淋巴结微转移,结果显示这一方法使早期宫颈癌患者淋巴结检出率增加了3.5%。然而目前尚不清楚转移淋巴结(大转移、微转移或孤立肿瘤细胞)的大小本身是否是一个危险因素,是否影响患者的预后。Tjan-Heijnen等^[25]发现:在大多数乳腺癌病例中,微转移不是生存的独立危险因素。所以微转移的应用价值及微转移患者是否接受辅助治疗等相关问题尚无定论,还需要进一步更周密的临床试验来证实,在这之前,建议对微转移患者行盆腔淋巴结清扫术。

6 结语

宫颈癌淋巴结转移情况是宫颈癌预后的重要因素之一,其转移有一定的规律性,目前对于术前淋巴结转移情况的评估方式尚存在较高的假阳性率和假阴性率,随着示踪剂的不断改进,SLN检测率越来越高,淋巴结微转移的检测,更加提

高了前哨淋巴结的检出率,更能准确反映盆腔淋巴结真实的转移情况,进而决定手术方式(是否行全面盆腔淋巴结清扫术),相应地减少了手术并发症,提高了患者生存质量。但对其疗效的评估尚需要大样本的临床试验来证实,希望在不久的将来,SLN活检会作为早期宫颈癌患者一线手术方案,将会替代盆腔淋巴结切除术。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
2. Li X, Yin Y, Sheng X, et al. Distribution pattern of lymph node metastases and its implication in individualized radiotherapeutic clinical target volume delineation of regional lymph nodes in patients with stage IA to IIA cervical cancer[J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 40.
3. Liu Y, Zhao LJ, Li MZ, et al. The number of positive pelvic lymph nodes and multiple groups of pelvic lymph node metastasis influence prognosis in stage IA-IIB cervical squamous cell carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(15): 2084-2089.
4. Zhou J, Ran J, He ZY, et al. Tailoring pelvic lymphadenectomy for patients with stage IA2, IB1, and IIA1 uterine cervical cancer[J]. J Cancer, 2015, 6(4): 377-381.
5. Holman LL, Levenback CF, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(4): 540-545.
6. 赵映华, 李孟达, 彭小萍, 等. 具有盆腔淋巴结转移的宫颈癌预后影响因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(5): 623-625.
ZHAO Yinghua, LI Mengda, PENG Xiaoping, et al. Prognosis relative factors of cervical carcinoma with pelvic lymphatic metastasis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2007, 17(5): 623-625.
7. 张海燕, 盛修贵, 钟艳, 等. 早期宫颈癌盆腔淋巴结转移的分布[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(6): 452-455.
ZHANG Haiyan, SHENG Xiugui, ZHONG Yan, et al. The rule of metastatic pelvic lymph node distribution in patients with early stage cervical carcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2008, 30(6): 452-455.
8. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study[J]. Cancer, 2000, 88(10): 2267-2274.
9. 陈娟, 宋化雨, 王淳, 等. MRI在宫颈癌患者术前临床分期和盆腔淋巴结转移诊断中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(2): 80-82.
CHEN Juan, SONG Huayu, WANG Chun, et al. Values of preoperative

- clinical staging and pelvic lymph node metastasis for cervical cancer diagnosis by MRI[J]. Chinese journal of CT and MRI, 2017, 15(2): 80-82.
10. Jeong YY, Kang HK, Chung TW, et al. Uterine cervical carcinoma after therapy: CT and MR imaging findings[J]. Radiographics, 2003, 23(4): 969-981.
 11. 孙倩, 陈文波, 刘恩涛, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT在宫颈癌初诊患者中的临床应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(9): 1381-1385. SUN Qian, CHEN Wenbo, LIU Entao, et al. Clinical application of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosing cervical cancer at patient's first visit[J]. Journal of Clinical Radiology, 2014, 33(9): 1381-1385.
 12. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, et al. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1997, 65(2): 309-313.
 13. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 1998, 68(3): 263-266.
 14. 陈军莹, 姚德生, 伍志娟, 等. SCC-Ag在宫颈鳞癌病例中诊断淋巴结转移效能的Meta分析[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(7): 811-817. CHEN Junying, YAO Desheng, WU Zhijuan, et al. Diagnostic value of serum squamous cell carcinoma antigen on lymphatic metastasis in cervical cancer: a meta-analysis[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012, 39(7): 811-817.
 15. Rob L, Charvát M, Robová H, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer[J]. Ceska Gynekol, 2004, 69(4): 273-277.
 16. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard?[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(1): 28-32.
 17. Cibula D, Zikan M, Slama J, et al. Risk of micrometastases in non-sentinel pelvic lymph nodes in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(1): 83-86.
 18. Lécure F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1686-1691.
 19. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(3): 462-466.
 20. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, et al. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review[J]. Gynecol Oncol, 2015, 139(3): 559-567.
 21. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64-84.
 22. 周晖, 白守民, 林仲秋. 《2019 NCCN宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9): 1002-1009. ZHOU Hui, BAI Shoumin, LIN Zhongqiu. Interpretation of 2019 NCCN cervical cancer clinical practice guide (1st edition)[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34(9): 1002-1009.
 23. Slama J, Dundr P, Dusek L, et al. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(2): 384-388.
 24. Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(2): 275-280.
 25. Tjan-Heijnen VC, Buit P, de Widt-Evert LM, et al. Micro-metastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel lymph node procedure[J]. Breast Cancer Res Treat, 2001, 70(2): 81-88.

本文引用: 王盼盼, 张三元. 早期宫颈癌淋巴结转移的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1600-1604. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.037

Cite this article as: WANG Panpan, ZHANG Sanyan. Progress in lymph node metastasis of early stage cervical cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1600-1604. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.037