

早期宫颈癌淋巴结转移规律研究进展

尹月菊^{1,2}, 盛修贵²

(1. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250022;

2. 山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117)

摘要:文章主要对盆腔淋巴结转移规律, 术前评估淋巴结转移的方法, 及影响盆腔淋巴结转移的相关因素进行综述, 为早期宫颈癌手术治疗的个体化选择提供参考。

关键词:宫颈肿瘤; 盆腔淋巴结清扫; 淋巴结转移

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)05-0419-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.05.B015

Research Progress on the Pattern of Lymph Node Metastasis in Patients with Cervical Cancer Early Stage

YIN Yue-ju^{1,2}, SHENG Xiu-gui¹

(1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022, China; 2. Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China)

Abstract: In this review, it mainly summarizes the pattern of pelvic lymph node metastasis of cervical cancer, preoperative evaluation methods of lymph node metastasis, and discusses the related factors influencing the pelvic lymph node metastasis, and provides guidance for individual surgical treatment for cervical cancer early stage.

Subject words: cervical neoplasms; pelvic lymphadenectomy; lymph node metastasis

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤, 虽然宫颈癌的临床分期(2009年FIGO分期)并没有考虑到淋巴结转移状态, 但盆腔淋巴结有否转移是影响宫颈癌治疗和预后的重要因素。资料显示, 至少70%的早期宫颈癌患者接受了不必要的盆腔淋巴结清扫, 由此增加了淋巴囊肿等手术并发症的发生率, 严重影响了患者术后的生活质量, 同时切除过多的正常淋巴结也影响了患者的免疫功能。因此术前或术中准确判断盆腔淋巴结有无转移, 避免不必要的淋巴结清扫是尚待解决的临床问题。本文综述盆腔淋巴结转移规律及其相关因素为早期宫颈癌手术治疗的个体化选择提供参考。

1 盆腔淋巴结转移途径及分布规律

女性生殖器官的淋巴引流常伴随营养该器官的血管走行, 肿瘤的淋巴转移与淋巴引流的路线大致

相同, 偶见因局部受阻而出现逆行转移的现象, 广泛的淋巴转移可转化为血行转移。1979年, Buchsbaum详细描述了宫颈癌淋巴结转移的3种途径: 最常见的是侧方转移到闭孔淋巴结, 然后到髂内、髂外淋巴结, 最后到髂总淋巴结; 第2条途径是向前转移, 最终到髂外淋巴结; 第3条是向后注入髂总、骶淋巴结以及腹主动脉旁淋巴结。Henriksen根据宫颈癌的淋巴结分布规律, 将之分为先后发生转移的两组, 一级组为宫旁、闭孔、髂内、髂外淋巴结, 二级组为髂总、腹股沟深、腹主动脉旁淋巴结。张海燕等^[1]还提出宫颈癌盆腔淋巴结3级分站法, 将宫旁和闭孔淋巴结归为1级, 髂内、髂外淋巴结为2级, 髂总、腹股沟深和腹主动脉旁淋巴结为3级。无论是Henriksen提出的宫颈癌淋巴结转移2级分站法还是张海燕等^[1]提出的3级分站法, 都将宫旁和闭孔淋巴结归为最先转移的淋巴结组, 而髂总、腹股沟深、腹主动脉旁淋巴结归为最后转移的淋巴结组。

Sakuragi等^[2]回顾性分析了208例宫颈癌患者, 发现最易受累的淋巴结是闭孔淋巴结, 转移率为18.8%; 其次分别为宫旁、髂总和髂内、髂外淋巴结,

通讯作者: 盛修贵, 副院长, 研究员, 博士; 山东省肿瘤医院妇科, 山东省济南市槐荫区济南路440号(250117); E-mail: jn-sxg@hotmail.com

收稿日期: 2014-01-02; **修回日期:** 2014-02-05

转移率均为 9.1%，腹主动脉旁淋巴结转移率为 4.3%，腹股沟深淋巴结转移率最低为 1.9%。在 26 例孤立性淋巴结转移患者中，最常见的转移淋巴结是闭孔淋巴结(18/26)，依次分别是宫旁淋巴结(3/26)、髂内、髂外淋巴结(3/26)和髂总淋巴结(2/26)。Ouldamer 等^[3]总结分析了 27 篇文献，共 1 301 例早期宫颈癌患者，发现最常见的前哨淋巴结为闭孔、髂内和髂外淋巴结，共占 83.7%，而髂总(6.6%)、腹主动脉旁(2%)和腹股沟区(0.07%)前哨淋巴结比较少见。因此，早期宫颈癌盆腔淋巴结转移最常见的部位为闭孔区，其次为髂内、髂外区或者为髂间区。故对早期宫颈癌患者进行选择淋巴结清扫术时，建议首先并重点清扫闭孔淋巴结，其次为髂内、髂外淋巴结。

2 淋巴结转移的相关因素

宫颈癌盆腔淋巴结转移相关因素分析主要集中在临床病理特征上，如临床分期、病理类型、组织学分级、淋巴血管间隙浸润、肿瘤大小等。Pallavi 等^[4]回顾性分析了 360 例早期宫颈癌患者，发现盆腔淋巴结转移与淋巴血管间隙浸润、宫颈间质深层浸润、宫旁浸润、宫体受侵有关，其中淋巴血管间隙浸润和宫颈间质深层浸润是盆腔淋巴结转移的独立危险因素。

多数学者认为临床分期与淋巴结转移率密切相关，临床分期越晚，肿瘤侵犯周围组织的范围越大，淋巴结转移率就越高。而且临床分期越晚，肿瘤的生物学行为就越差，易出现早期的浸润和转移。据文献报道^[5]Ⅰa1、Ⅰa2 期宫颈癌盆腔淋巴结转移率分别为 0~3.1%和 0~9.7%。朱介子等^[6]报道无淋巴血管间隙浸润的Ⅰa1 期鳞癌，盆腔淋巴结转移率仅为 1%，Ⅰa2 期转移率增至 7%；Ⅰb 期盆腔淋巴结转移率为 10%~20%，且可出现腹主动脉旁淋巴结转移，转移率为 2%~4%；而Ⅱa 期和Ⅱb 期盆腔淋巴结转移率分别为 10%~25%和 30%~45%，腹主动脉旁淋巴结转移率增至 7%~17%；Ⅱb~Ⅳ期盆腔和腹主动脉旁淋巴结转移率分别高达 35%~55%和 15%~30%。Sakuragi 等^[2]综合文献报道，Ⅰb、Ⅱa、Ⅱb 期宫颈癌盆腔淋巴结转移率分别约为 12%~22%、10%~27%，34%~43%。

在病理学上，淋巴血管间隙浸润(lymph vascular space invasion, LVSI)一般指由扁平内皮细胞围绕成

的间隙中看到至少一簇肿瘤细胞。而恶性肿瘤转移过程是指原发肿瘤灶的形成，继而肿瘤脉管形成，肿瘤细胞脱落并侵入间质，进入脉管系统形成癌栓，扩散至身体各器官和组织。因此淋巴血管间隙浸润是肿瘤转移的基础。Zhang 等^[7]对 41 例早期宫颈癌患者进行研究，结果显示脉管浸润者淋巴结转移率高于无脉管浸润者。Milan 等^[8]分析报道了淋巴结转移与淋巴血管间隙浸润和宫颈间质浸润超过 4mm 均有相关性。严鸣等^[9]报道了淋巴血管间隙浸润与淋巴结转移相关，是宫颈癌复发和转移的危险因素。

宫颈癌最常见的转移途径是直接蔓延，癌组织向局部浸润，逐渐浸润宫颈间质。一般认为宫颈间质浸润深度与盆腔淋巴结转移关系密切，浸润深度越深，淋巴结转移的概率就越大，而且肿瘤在间质内横向蔓延的程度也与淋巴结转移有关。冯淑瑜等^[10]将宫颈分为宫颈阴道部及宫颈管两部分，并认为宫颈阴道部尚有阴道穹隆包裹，相比之下宫颈管深肌层浸润更易侵犯宫颈间质、宫体、宫旁组织，而且宫颈间质及宫旁组织内淋巴血管较丰富，早期容易出现转移，盆腔淋巴结转移与宫颈管浸润深度有关，而且宫颈管深肌层浸润者淋巴结转移风险增加 3.8 倍，因此认为宫颈癌盆腔淋巴结转移的独立危险因素是宫颈管及宫颈阴道部浸润深度。黄龙等^[11]以宫颈间质浸润深度的 2/3 为界限，分为宫颈间质浅层和深层，认为宫颈间质浸润深度>2/3 是髂总淋巴结转移的危险因素。

宫旁浸润是指肿瘤向子宫旁及宫颈旁的组织和淋巴结浸润，由于宫旁间质血管及淋巴管丰富，肿瘤细胞容易沿着淋巴、血管发生转移，宫旁浸润与淋巴结转移关系密切，宫旁浸润阳性患者淋巴结转移率增加。黄龙等^[11]回顾性分析了 960 例Ⅰb~Ⅱb 期宫颈癌患者，发现宫旁切缘阳性的宫颈癌患者的髂总淋巴结转移风险是宫旁切缘阴性的宫颈癌患者 2.6 倍。

综上所述，临床分期越晚，宫颈间质浸润深度越深，同时伴有淋巴血管间隙浸润和宫旁阳性者宫颈癌盆腔淋巴结转移风险越高。

3 术前淋巴结转移的风险评估

术前较准确地评估淋巴结的转移状态对宫颈癌患者治疗方案的选择有重要的影响。目前宫颈癌患

者评估淋巴结有无转移最常用的影像学检查方法是CT、MRI扫描,而PET-CT扫描检查、前哨淋巴结活检术和肿瘤标志物检测是最近几年新兴的评估手段。

术后病理学检查是确定淋巴结有无转移的金标准。从影像学角度看,影像学检查不能确诊宫颈癌淋巴结有无转移,但能通过淋巴结肿大的程度等征象,推断淋巴结有无转移。吕益忠等^[12]报道多层螺旋CT评估宫颈癌淋巴结转移的敏感性为62%,特异性为94.5%,准确性为90.7%,阳性预测值为60.5%。Chung等^[13]报道MRI评估宫颈癌患者淋巴结转移的敏感性为40.5%,特异性为91.3%,准确性为6.8%,阳性预测值为31.3%,提示术前应用MRI判断淋巴结状态的阳性预测值较低。宫颈癌临床实践指南(NCCN,2012)就比较重视影像学检查,特别是在治疗前的评估作用,并提出在美国Ib1期以上患者在治疗前几乎常规都行PET-CT检查。廖栩鹤等^[14]进行了CT、MRI和PET-CT评估宫颈癌淋巴结转移的对比性研究,结果显示PET-CT评估敏感性和特异性最高,分别为82%和95%,CT为50%和92%,MRI为56%和91%。综上所述,在宫颈癌淋巴结诊断方面,CT扫描优于MRI扫描检查,但对CT扫描后未发现淋巴结转移的病例,可以结合PET-CT检查了解淋巴结的转移情况,以指导临床制定合适的治疗方案。

前哨淋巴结(sentinel lymph node,SLN)是原发肿瘤引流区域淋巴结发生转移的第一站淋巴结,并经此进一步转移到远端的淋巴结。同时前哨淋巴结也是肿瘤淋巴结转移的有效屏障,可以暂时阻止肿瘤细胞在淋巴道的进一步播散。李东林等^[15]报道宫颈癌最常见的前哨淋巴结为闭孔、髂内、髂外淋巴结,术后病理检查的准确性为66.7%,敏感性为46.2%。若同时应用RT-PCR检测前哨淋巴结转移的准确性为95.8%,敏感性为100.0%,特异性为92.3%。吴玉梅等^[16]对61例早期宫颈癌患者进行研究,结果显示,^{99m}Tc 硫胶体与亚甲蓝联合(^{99m}Tc+dye)组与单一亚甲蓝(dye)组前哨淋巴结检出率分别为92.5%、67.6%,^{99m}Tc+dye联合组显著优于单一dye组,而且两组敏感性均为100%,准确率100%。因此前哨淋巴结活检术可以较准确预测区域淋巴结转移状态,避免不必要的广泛性淋巴清扫术,从而缩短手术时间,减少手术并发症,提高患者的生存质量。但

前哨淋巴结活检术代替盆腔淋巴结清扫术仍需要大组病例、多中心前瞻性随机对照研究。

近年来随着免疫学及分子生物学的发展,肿瘤标志物的检测也成了术前评估宫颈癌淋巴结转移的一种方法。在宫颈癌血清肿瘤标志物的研究中,段律芳等^[17]分析了149例行广泛性子官切除+盆腔淋巴结清扫术的Ia~IIb期宫颈癌患者,结果显示,治疗前血清SCC-Ag超过4ug/L的宫颈癌患者中,淋巴结转移率为57.14%,其淋巴结转移的风险增加近6.6倍。在黄玲莎等^[18]研究中,当血清SCC-Ag的阳性界值为 $\geq 1.50\text{ng/ml}$ 时,结果显示与盆腔淋巴结转移无相关性($P>0.05$);当血清SCC-Ag的阳性界值为 $\geq 4.00\text{ng/ml}$ 时,结果显示与盆腔淋巴结转移呈正相关性($P<0.05$)。因此SCC-Ag可用于术前判断早期宫颈癌的淋巴结转移情况,判断淋巴结转移风险较理想的界值为4 $\mu\text{g/L}$ 。贺婵娟等^[19]认为血清miR-21与宫颈癌淋巴结转移相关,其敏感性为56%,特异性为92.5%,对应诊断界值为6.65 $\mu\text{g/L}$ 。但宫颈癌肿瘤标志物还没有大规模的前瞻性研究报道,故现阶段还不能作为常用的评估手段。

4 结 语

盆腔淋巴结转移是影响宫颈癌治疗和预后的重要因素。在评估淋巴结转移状态方面,CT扫描及MRI扫描检查的敏感性均不高,PET-CT检查、前哨淋巴结活检术和肿瘤标志物的检测是研究热点。虽然前哨淋巴结活检术在评估淋巴结转移状态方面有一定的可信度,避免了广泛的淋巴结切除术带来的风险和并发症,但前哨淋巴结活检术代替盆腔淋巴结清扫术仍需要大组病例、多中心前瞻性随机对照研究。希望通过联合检测技术提高敏感性,以较准确地评估淋巴结转移状态,指导早期宫颈癌患者的个体化治疗。

参考文献:

- [1] Zhang HY,Sheng XG,Zhong Y,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.[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.]
- [2] Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12 (3): 165-175.
- [3] Ouldamer L, Marret H, Acker O, et al. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review [J]. *Surg Oncol* 2012, 21(3): 153-157.
- [4] Pallavi VR, Devi KU, Mukherjee G, et al. Relationship between lymph node metastases and histopathological parameters in carcinoma cervix: a multivariate analysis [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32 (1): 78-80.
- [5] Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas [J]. *Histopathology*, 2013, 62(1): 176-202.
- [6] Zhu JZ, Kong BH. Prognosis of cervical carcinoma with lymph node metastasis [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2010, 26(10): 727-729. [朱介之, 孔北华. 宫颈癌淋巴转移与预后 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(10): 727-729.]
- [7] Zhang SQ, Yu H, Zhang LL. Clinical implications of increased lymph vessel density in the lymphatic metastasis of early-stage invasive cervical carcinoma: a clinical immunohistochemical method study [J]. *BMC Cancer*. 2009, 64(9): 1-6.
- [8] Milan MR, Frumovitz M, dos Reis R, et al. Preoperative lymph vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106 (1): 12-15.
- [9] Yan M, Zhang YN, He JH, et al. Influence of lymph vascular space invasion prognosis of patients with early stage cervical squamous cell carcinoma [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, 29(4): 468-474. [严鸣, 张彦娜, 何洁华, 等. 淋巴管间隙浸润对早期宫颈鳞癌预后的影响 [J]. *癌症*, 2010, 29(4): 468-474.]
- [10] Feng SY, Zhang YN, Liu JG. Risk factors and prognosis of node-positive cervical carcinoma [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2005, 24(10): 1261-1266. [冯淑瑜, 张彦娜, 刘建刚. 宫颈癌淋巴结转移的高危因素及预后分析 [J]. *癌症*, 2005, 24(10): 1261-1266.]
- [11] Huang L, Zheng M, Liu JH, et al. Risk factors and prognosis of I B - II B cervical carcinoma with common iliac lymph node metastasis [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, 29(4): 475-480. [黄龙, 郑敏, 刘继红, 等. I B - II B 期宫颈癌髂总淋巴结转移高危因素及对预后的影响 [J]. *癌症*, 2010, 29(4): 475-480.]
- [12] Lv YZ, Jiang HX, Ding YL, et al. CT Diagnosis of pelvic regional lymph node metastasis in cervical cancer (FIGO staging: I B - IV A) [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2009, 25(6): 829-832. [吕益忠, 姜海霞, 丁玉兰等. 宫颈癌 (I B - IV A 期) 盆腔局部淋巴结转移的 CT 诊断 [J]. *实用放射学杂志*, 2009, 25(6): 829-832.]
- [13] Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37 (5): 370-375.
- [14] Liao XH, Wu RF. Clinical value of 18F-FDG PET/CT in cervical cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2011, 17(10): 751-756. [廖栩鹤, 王荣福. 18F-FDG PET/CT 在宫颈癌中的临床应用价值 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(10): 751-756.]
- [15] Li DL, Zheng Y, Yang YJ, et al. Clinical significance of micrometastasis in sentinel lymph node of cervical cancer [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2011, 21 (15): 1885-1888. [李东林, 郑艺, 杨誉佳, 等. 宫颈癌前哨淋巴结及微转移灶检测的临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(15): 1885-1888.]
- [16] Wu YM, Wang JD, Song F, et al. Clinical study of sentinel lymph nodes detection in early stage cervical cancer [J]. *Journal of Oncology*, 2008, 14 (2): 91-94. [吴玉梅, 王建东, 宋芳, 等. 早期宫颈癌前哨淋巴结检测的临床研究 [J]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14 (2): 91-94.]
- [17] Duan LF, Li RZ, Hu Y. Analysis of the related factors of pelvic lymph node metastasis in patients with I A ~ II B cervical carcinoma [J]. *Youjiang Medical Journal*, 2013, 41 (4): 510-512. [段律芳, 李瑞珍, 胡艳. 宫颈癌 I A ~ II B 期的盆腔淋巴结转移相关因素分析 [J]. *右江医学*, 2013, 41 (4): 510-512.]
- [18] Huang LS, Li MQ, Huang WC. Expression and application of the serum squamous cell carcinoma antigen in the infiltrating cervical cancer [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2011, 21(16): 1904-1906. [黄玲莎, 李美琴, 黄文成. 血清鳞状上皮细胞癌抗原在宫颈癌中的表达及应用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(16): 1904-1906.]
- [19] He CJ, Yao DS, Chen JY. Expression of miR-21 in squamous cell carcinoma of cervix with lymph node metastasis and its clinical significance [J]. *Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(19): 3195-3197. [贺娟娟, 姚德生, 陈军莹. miR-21 在宫颈鳞癌淋巴结转移患者血清中的表达及其临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(19): 3195-3197.]