

前哨淋巴结在早期宫颈癌临床应用中的研究现状

张慧平, 张梦真*

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(项目编号: 19A320007)

作者单位: 450052 河南 郑州, 郑州大学第一附属医院 河南省宫颈疾病中心

作者简介: 张慧平, 郑州大学第一临床学院研究生在读, 主要研究方向为宫颈疾病

* 通讯作者, E-mail: 13683806877@163.com

【关键词】前哨淋巴结; 淋巴结转移; 宫颈癌

【中图分类号】R 737.33 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)11-005-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.02

宫颈癌是发展中国家女性中常见的第二大恶性肿瘤^[1], 随着筛查手段的提高及筛查范围的普及, 其发病呈年轻化趋势^[2]。早期宫颈癌手术治疗的常规术式为广泛子宫及双附件切除 + 盆腔淋巴结清扫(pelvic lymph node dissection, PLND) ± 腹主动脉旁淋巴结清扫术, 其中约 3.1% ~ 29.4% 存在淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)^[3-4], 意味着近 80.0% 的患者存在不必要的淋巴结清扫治疗。伴随医疗水平的提升, 宫颈癌患者术后生存时间延长, 对生存质量的要求也越来越高, 然而, 约 20% ~ 50% 的宫颈癌患者在清扫淋巴结术后产生下肢水肿、淋巴潴留、免疫功能降低等并发症, 严重影响生存质量^[5]。2018 年, LNM(影像学 and 病理学)被列为 FIGO 宫颈癌分期标准之一, 突出了准确评估 LNM 在宫颈癌中的重要意义。因此, 既避免 LNM 漏诊, 又减少不必要淋巴结清扫的治疗方案具有重要意义, 对 LNM 做出正确评估是重要环节。

1 术前影像学检查

超声、CT、MRI 和正电子放射断层扫描(positron emission computed tomography, PET-CT)是术前评估 LNM 的重要影像学检查方法, 通过淋巴结大小评估淋巴结是否存在转移, 但即使淋巴结存在转移, 也不一定表现为淋巴结肿大^[6]。PET-CT 属于功能影像学, 对远处转移具有较好的评估作用, 但价格昂贵, Liu 等^[7]通过 Meta 分析发现, PET-CT 更适用于晚期宫颈癌。

2 前哨淋巴结应用概况

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)在阴茎癌中首次提出, 在黑色素瘤中发展、乳腺癌中证实临床价值

并广泛应用。妇科肿瘤在 SLN 研究方面, 首先在外阴癌中发展, 在宫颈癌中的临床研究尚不成熟。

SLN 是原发灶淋巴结转移必经的首站, 理论上, SLN 转移意味着此区域淋巴结已存在转移灶, 需行淋巴结清扫术; 若 SLN 未转移, 则认为该区域尚无淋巴结转移, 可避免不必要的淋巴结清扫, 20 世纪末, 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)广泛应用于乳腺癌和黑色素瘤手术治疗中。近年来, SLN 的相关研究在宫颈癌中逐渐开展; 2014 年, NCCN 宫颈癌指南将 SLN 示踪术列为早期宫颈癌的推荐术式之一; 2019 年 NCCN 宫颈癌指南提出将 SLN 示踪作为 I 期宫颈癌患者选择性的手术方式, 切除的 SLN 由病理学家进行超分期处理, 其余淋巴结行常规病理检测, 但未明确提出 SLNB 的应用价值。

3 前哨淋巴结显影研究进展

SLN 显影率与示踪方法以及患者的选择密切相关。SLN 示踪术常用方法包括染料示踪法、荧光标记法和放射性核素示踪法等, 常用的示踪剂有亚甲蓝、纳米炭、^{99m}Tc 和吲哚菁绿(Indocyanine Green, ICG)等。在 ICG 示踪剂出现之前, 蓝染与放射性示踪剂联合应用的显影率最高, ^{99m}Tc 标记的硫胶体和染色剂联合是 SLN 示踪选择的标准方法, Lukas 等^[8-9]通过研究也发现应用联合示踪剂的 SLN 检出率高于单种示踪剂。近年来研究表明, 应用 ICG 示踪剂并借助近红外荧光成像技术具有较高的双侧 SLN 检出率, 能检出所有的转移淋巴结, 甚至在主动脉区域也可检出^[10]; Beavis 等^[11]研究发现 ICG 的显影率可高达 100%, 甚至提出利用 ICG 进行 SLN 定位, 不进行 PLND 也能检测出所有的转移淋巴结。卢艳

等^[12]通过 Meta 分析也发现,肿瘤 <2 cm 的宫颈癌患者的显影率较好;Altgassen 等^[13]研究发现肿瘤直径 <2 cm 时 SLN 切除的敏感性与阴性预测值(negative predictive value, NPV)较高;德国相关研究指出 SLNB 的应用标准适用于肿瘤直径 <2 cm 的早期宫颈癌患者^[14];Kadkhodayan 等^[15]通过文献回顾还发现 SLN 的检出率与术前新辅助化疗史有关。2019 年 NCCN 宫颈癌指南认为原发肿瘤 <2 cm 的早期宫颈癌患者是 SLN 示踪的最佳选择。除此之外,SLN 显影率与医生技术密切相关^[16]。

4 前哨淋巴结活检评估淋巴结转移

灵敏度和阴性预测值是判断 SLNB 评估早期宫颈癌中 LNM 能力的重要指标。NPV 被定义为病理阴性的 SLN 准确反映同侧所有淋巴结均未转移的价值;灵敏度(sensibility, S)代表 SLNB 准确评估淋巴结存在转移的能力。Selman 等^[17]研究发现,与 PET、CT 以及 MRI 相比,SLNB 评估 LNM 的敏感性高,SLNB 在宫颈癌中评估 LNM 的准确率在 33.3% 到 100.0% 之间^[18]。SLNB 技术分为术中快速冰冻、术后常规病理和术后超分期检测,这 3 种技术的检测方法不同,检测转移的准确率也存在差异,Slama 等^[23]通过 SLN 快速冰冻与淋巴结常规病理对比发现,术中冰冻假阴性率较高,主要原因可能是检出微转移的效率不高;但也有研究认为,术中快速冰冻与常规病理检测结果完全一致,详见表 1。

5 前哨淋巴结活检分子检测技术

超分期检测有利于发现微转移(Micrometastasis, MIC),降低假阴性率,但超分期技术费时费力且花费高,术中无法实现,因此,寻找可行的替代检测技术至关重要。何善阳等^[25]研究分析淋巴结 HR-DNA 阳性发生 LNM 的风险是 HR-DNA 阴性的 39.67 倍;Fuglsang 等^[26]通过回顾性研究发现原发宫颈癌组织、盆腔淋巴结及复

发病灶组织中 HR-DNA 基因型别都是相同的,且淋巴结 HPV-DNA 检测对复发有较高的 NPV,表明盆腔淋巴结中 HPV 的存在与复发风险增加有关;Matthias 等^[27]发现,在无瘤淋巴结的宫颈癌患者中,SLN 常规组织病理学 HPV-mRNA 阳性具有独立于肿瘤大小的预后价值;楼寒梅等^[28-29]发现:qRT-PCR 检测 CK 19 mRNA 表达对 SLN 微转移评估较 HE 染色敏感,可降低假阴性率,这可能是宫颈癌手术中快速检测 LNM 的一种有效的补充或替代方法,但目前尚无大数据及预后证据证明上述检测方法的可行性。

6 前哨淋巴结活检争议问题讨论

有研究表明,早期宫颈癌 SLN 检出率、检测敏感度及 NPV 均较高,可评估总体淋巴结的转移状态,但 SLNB 应用于临床尚存在诸多争议。

在乳腺癌的 SLNB 应用中,研究认为 1 枚 SLN 阳性患者可以考虑避免腋窝淋巴结清扫,而 2 枚及以上 SLN 阳性患者则建议腋窝淋巴结清扫^[30]。在早期宫颈癌中,大多数研究认为 SLNB 具有临床应用价值是建立在双侧 SLN 显影的前提下,Tax 等^[31]对早期宫颈癌患者进行 SLN 检测发现,双侧 SLN 超分期检测均阴性时,只有 0.08% (1/1 257) 淋巴结转移的可能性,并提出建议这些患者不要行 PLND 的观点;Lennox 等^[32]研究发现,双侧 PLND 与双侧 SLNB 早期宫颈癌患者 2 年和 5 年无复发生存率无明显差异,但 SLNB 组手术并发症发生率相对较低。但 SLN 显影在宫颈癌的双侧显影率仅在 62.0% ~ 85.8% 之间,如何提高 SLN 双侧显影率问题亟需解决。

Cibula 等^[33]通过研究认为,SLN 示踪和超分期应成为早期宫颈癌手术治疗的标准方法,超分期检测可避免 MIC 或孤立肿瘤细胞(isolated tumor cell, ITC)的漏诊以保证患者预后。然而,淋巴结 MIC 的存在与宫颈癌复发及不良预后是否有关仍存在争议。有研究提出,早期宫

表 1 国内外前哨淋巴结活检研究结果(%)

作者	显影剂	检出率	冰冻活检		常规病理		超分期检测	
			S	NPV	S	NPV	S	NPV
李佩佩 ^[19]	亚甲蓝 + ^{99m} Tc 联合	97.1 (总) 70.4 (双)	92.8	97.9	92.77	97.92	92.8	97.9
Bats ^[20]	^{99m} Tc + 蓝染	97.8 (总) 76.5 (双)	22.7	93.0	55.6	98.3	-	-
Hauspy ^[21]	^{99m} Tc 和/或溶菌素 ± 蓝染	98.0 (总) 72.0 (双)	100	100	100	100	-	-
Roy ^[22]	^{99m} Tc + 蓝染	99.1 (总) 85.8 (双)	-	94.2	-	-	-	100
Slama ^[23]	蓝染/蓝染 + ^{99m} Tc	77.8 (双)	56.0	83.0	-	-	-	-
Lecuru ^[16]	^{99m} Tc + 专利蓝	97.8 (总) 74.8 (双)	-	-	-	-	92.0	98.2
Salvo ^[24]	亚甲蓝 + ^{99m} Tc/ICG	90.0 (总) 62.0 (双)	-	-	-	-	96.4	99.3

颈癌患者 SLN 中存在 MIC 或 ITC 并不影响无进展生存期^[34], Stany 等^[35]通过生存数据分析发现,淋巴结 MIC 的存在与复发及不良预后或总体生存之间无明显关系。然而,Erkanli 等^[36]认为与乳腺癌的结果相反, MIC 与宫颈癌和子宫内膜癌患者的生存率有关;且有研究发现,约 15% 术后病理提示无淋巴结转移的宫颈癌患者存在盆腔复发、预后较差,可能原因是淋巴结存在病理未检测出的 MIC 或 ITC^[37]。若淋巴结 MIC 对宫颈癌患者无不良预后影响,则行术中 SLN 快速冰冻的安全性增高;若淋巴结 MIC 对宫颈癌患者造成不良预后影响,则需行 SLN 超分期以避免淋巴结 MIC 的漏诊,但超分期检测术中难以实现。

Plentl 等^[38]对宫颈淋巴引流作出系统描述:宫颈间质-浆膜淋巴网、宫旁、闭孔、髂内、髂外、髂总、腹主动脉旁淋巴结,理论上,SLN 主要位于宫旁区域,宫旁淋巴结是宫颈癌淋巴转移的潜在途径,宫旁淋巴结检测尤其重要。研究发现常见的 SLN 主要位于闭孔及髂内外等盆腔区域^[22,39-41],可能是宫旁淋巴结因位置特殊且体积小、注射点距离太近常被忽略或者存在跳跃转移,因此,在宫颈癌患者中行 SLN 活检时应加以重视。

7 展望

SLN 双侧显影率欠佳、SLN 术中有效的检查手段缺乏、淋巴结 MIC 的预后影响等问题亟需解决。在不切除 SLN 的情况下,术前判断淋巴结是否转移的新型技术的产生值得期待;术前即可对 LNM 的风险作出大致评估,并适当选择可避免任何淋巴结手术(包括 SLN)的标准值得深入探讨^[42]。

【参考文献】

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Tsu V, Jerónimo J. Saving the world's women from cervical cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2016, 374(26): 2509-2511.
- [3] Querleu D, Leblanc E, G  raldine C, et al. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 195(5): 1287-1292.
- [4] 陈春林. 中国宫颈癌 10 年手术状况的调查和思考 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1): 25-30.
- [5] Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2006, 16(1): 294-297.
- [6] 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]. Gynecologic Oncology, 2013, 129(2): 384-388.
- [7] Liu B, Gao S, Li SF. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted Imaging-MRI for detecting the lymph nodes

- metastases in patients with cervical cancer; a meta-analysis based on 67 studies [J]. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2017, 82(3): 209-222.
- [8] Lukas R, Helena R, Jiri H M, et al. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer [J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2013, 13(7): 861-870.
- [9] Du J, Li Y, Wang Q, et al. Sentinel lymph node mapping in gynecological oncology (Review) [J]. Oncology Letters, 2017, 14(6): 7669-7675.
- [10] Jewell E L, Huang J J, Abu-Rustum N R, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies [J]. Gynecologic Oncology, 2014, 133(2): 274-277.
- [11] Beavis A L, Salazar-Marioni S, Sinno A K, et al. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2016, 143(2): 302-306.
- [12] 卢艳, 覃小青, 秦文艳, 等. 前哨淋巴结示踪应用于宫颈癌的可行性和诊断盆腔淋巴结转移敏感性的 Meta 分析 [J]. 中国肿瘤, 2020, 29(1): 70-80.
- [13] Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group [J]. Journal of Clinical Oncology, 2008, 26(18): 2943-2951.
- [14] Klapdor R, Hertel H, Soergel P, et al. Application of sentinel lymph node dissection in gynecological cancers; results of a survey among German hospitals [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2017, 295(3): 713-720.
- [15] Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature [J]. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2015, 41(1): 1-20.
- [16] Lecuru 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]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2011, 29(13): 1686-1691.
- [17] Selman T J, Mann C, Zamora J, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 2008, 178(7): 855-862.
- [18] Noventa M, Ancona E, Saccardi C, et al. Could HPV-DNA test solve the dilemma about sentinel node frozen section accuracy in early stage cervical cancer? Hypothesis and rationale [J]. Cancer Investigation, 2014, 32(5): 206-207.
- [19] 李佩佩, 盛修贵, 郭慧, 等. 前哨淋巴结活检对 382 例临床早期宫颈癌盆腔淋巴结转移及预后评估价值 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(9): 647-653.
- [20] Bats A S, Annie Bu  nerd, Querleu D, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: A prospective, multicenter study [J]. Gynecologic Oncology, 2011, 123(2): 230-235.
- [21] Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2007, 105(2): 285-290.
- [22] Roy M, Genevi  ve B F, Popa I, et al. Value of sentinel node

- mapping in cancer of the cervix [J]. *Gynecologic Oncology*, 2011, 122(2): 269-274.
- [23] Slama J, Dunder P, Dusek L, et al. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2013, 129(2): 384-388.
- [24] Salvo G, Ramirez P T, Levenback C F, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 145(1): 96-101.
- [25] 何善阳,袁力,李捷,等. 宫颈癌盆腔淋巴结高危型 HPV 分布及其临床意义的探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(16): 1259-1261, 1295.
- [26] Fuglsang K, Blaakaer J, Petersen L K, et al. Detection of high-risk human papillomavirus DNA in tissue from primary cervical cancer tumor, pelvic lymph nodes and recurrent disease [J]. *Papillomavirus Research*, 2019, 7: 15-20.
- [27] Matthias D, Hoyer H, Altgassen C, et al. Prognostic value of HPV-mRNA in sentinel lymph nodes of cervical cancer patients with pN0-status [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 23015-23025.
- [28] 楼寒梅,朱滔,邵峰,等. 早期宫颈癌前哨淋巴结及非前哨淋巴结微转移的检测及其临床意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(6): 434-438.
- [29] Okamoto S, Niikura H, Nakabayashi K, et al. Detection of sentinel lymph node metastases in cervical cancer: Assessment of KRT19 mRNA in the one-step nucleic acid amplification (OSNA) method [J]. *Gynecologic Oncology*, 2013, 130(3): 530-536.
- [30] 韩萌萌,姜鹏玲,陈薇,等. 前哨淋巴结阳性的早期乳腺癌患者免行腋窝淋巴结清扫的可行性研究 [J]. *天津医药*, 2018, 46(5): 532-535.
- [31] Tax C, Maroeska MR, Corinede G, et al. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review [J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 139(3): 559-567.
- [32] Lennox G K, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 144(1): 16-20.
- [33] Cibula D, Abu Rustum N, 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]. *Gynecologic Oncology*, 2012, 127(3): 462-466.
- [34] Guani B, Dorez M, Magaud L, et al. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2019, 29(3): 447-452.
- [35] Stany M P, Stone P J B, Felix J C, et al. Lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer are not predictive of survival [J]. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2015, 34(4): 379-384.
- [36] Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma [J]. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2011, 32(6): 619-625.
- [37] Slama J, Drazdakova M, Dunder P, et al. High-risk human papillomavirus DNA in the primary tumor, sentinel, and nonsentinel pelvic lymph nodes in patients with early-stage cervical cancer [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2009, 19(4): 703-707.
- [38] Plentl A A, Friedman E A. Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy [J]. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*, 1971, 2: 221-223.
- [39] Wuntakal R, Papadopoulos A J, Montalto S A, et al. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2015, 25(9): 1663-1668.
- [40] Lu Y, Wei J Y, Yao D S, et al. Application of Carbon nanoparticles in laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with early-stage cervical cancer [J]. *PLOS One*, 2017, 12(9): e 0183834.
- [41] Ouldamer L, Marret H, Acker O, et al. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review [J]. *Surgical Oncology*, 2012, 21(3): e 153-e 157.
- [42] Ferrandina G, Pedone Anchora L, Gallotta V, et al. Can we define the risk of lymph node metastasis in Early-Stage cervical cancer patients? A large-scale, retrospective study [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2017, 24(8): 2311-2318.

(收稿日期:2019-12-03 编辑:向晓莉)

(上接第4页)

- [5] Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD008587.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2017: 46-54.
- [7] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2): 190-192.
- [8] 吴瑞芳, 杜辉. 建立以 HPV 检测为基础的自取样宫颈癌筛查模式的探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(9): 582-585.
- [9] Wang B, He M, Chao A, et al. Cervical cancer screening among adult women in China [J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 627-634.
- [10] Chen Q, Du H, Zhang R, et al. Evaluation of novel assays for the

detection of human papilloma virus in self-collected samples for cervical cancer screening [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): gmr. 15027896.

- [11] 李静然, 孟元元, 王悦, 等. 阴道自取样人乳头瘤病毒检测用于子宫颈癌筛查的有效性研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(4): 311-314.
- [12] Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis [J]. *The Lancet Ncology*, 2014, 15: 172-183.
- [13] Luo H, Belinson JL, Du H, et al. Evaluation of Viral Load as a Triage Strategy With Primary High-Risk Human Papillomavirus Cervical Cancer Screening [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21: 12-16.

(收稿日期:2020-10-03 编辑:向晓莉)