

前哨淋巴结活检技术对早期宫颈癌腹腔淋巴结转移的评估价值

宋丽华¹,贾小林²,刘宝刚³

1.陕西中医药大学第二附属医院妇科,陕西 咸阳 712000;

2.榆林市府谷县中医医院妇产科,陕西 榆林 719499;

3.陕西中医药大学第二附属医院肿瘤放疗科,陕西 咸阳 712000

【摘要】目的 分析前哨淋巴结活检术(SLNB)对早期宫颈癌中盆腔淋巴结转移判断的准确性、敏感性和特异性,评价SLNB对早期宫颈癌腹腔淋巴结转移的临床价值。**方法** 将2014年6月至2017年6月陕西中医药大学第二附属医院妇二科诊断为ⅠA2~ⅡA1期的宫颈癌患者63例为研究对象,实施SLNB后均行双侧盆腔淋巴结清除术加广泛子宫切除术。术后将前哨淋巴结(SLN)和非前哨淋巴结(NSLN)送病理检查,记录其病理学检查结果并与之比较。**结果** 手术共获得淋巴结1 853枚,其中SLN为192枚,NSLN为1 661枚;SLN主要分布在髂总、髂外和髂内闭孔,NSLN主要分布在髂总、髂外、髂内闭孔、腹主动脉旁以及腹股沟深;经病理组织学检查确诊有16例患者出现盆腔淋巴结转移,其转移率为25.40%;经放射性核素示踪法SLN检出率为93.65% (59/63),SLNB的准确性为98.31% (58/59),灵敏性为81.25% (13/16),假阴性率为6.25% (2/16);但不同临床分期、肿瘤大小患者的SLN阳性表达率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** SLNB在早期宫颈癌中评估腹腔淋巴结转移是安全可行的,但国内学者需收集多中心大量样本的结果,以制订出符合国内的标准及临床规范化指南。

【关键词】 前哨淋巴结;活检技术;早期宫颈癌;淋巴结转移;评估价值

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)16—2099—03

Clinical value of sentinel lymph node biopsy in evaluating celiac lymph node metastasis in early cervical cancer.

SONG Li-hua¹, JIA Xiao-lin², LIU Bao-gang³. 1. Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Fugu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719499, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Cancer Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the accuracy, sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the diagnosis of pelvic lymph node metastasis in early cervical cancer, and to evaluate the clinical diagnostic value of SLNB in the evaluation of abdominal lymph node metastasis in early cervical cancer. **Methods** From June 2014 to June 2017, 63 patients with cervical cancer diagnosed as I A2~Ⅱ A1 in Second Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine were enrolled in the study. After SLNB, bilateral pelvic lymphadenectomy and extensive hysterectomy were performed. SLN and non-sentinel lymph nodes (NSLN) were sent to pathological examination after surgery, and the results of pathological examination were recorded and compared. **Results** A total of 1 853 lymph nodes were obtained, 192 were SLNs and 1 661 were NSLN. SLN mainly in the total iliac, external iliac and internal iliac obturator. NSLN mainly in the total iliac, external iliac, internal iliac obturator, abdominal aorta and groin deep. Sixteen cases of pelvic lymph node metastasis were confirmed by pathological examination, and the transfer rate was 25.40%. The detection rate of SLN by radionuclide tracer was 93.65% (59/63), the accuracy of SLNB was 98.31% (58/59), the sensitivity was 81.25% (13/16), and the false negative rate was 6.25% (2/16). However, the positive expression rate of SLN in different clinical stages and tumor sizes was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** It is safe and feasible for SLNB to assess celiac lymph node metastasis in early stage cervical cancer, which is worthy of clinical promotion. However, domestic scholars need to collect the results of a large number of multicentre samples and draw up guidelines that conform to national standards and clinical norms.

【Key words】 Sentinel lymph node; Biopsy technique; Early cervical cancer; Lymph node metastasis; Evaluation

宫颈癌为最常见的妇科恶性肿瘤之一,原位癌在30~35岁高发,浸润癌则多见于45~55岁妇女,近年来,宫颈癌的发病率逐年递增,尤其是在年轻女性中^[1]。早期宫颈癌治疗的标准手术方式为广泛子宫切除加盆腔淋巴结清扫术^[2],但有临床研究发现大多数患者行盆腔淋巴结切除术后淋巴结发生转移低^[3]。文献报道,临床Ⅰ期和Ⅱ期宫颈癌患者盆腔淋巴结转移率

分别为19.8%和26.6%^[4]。提示大部分未发生淋巴结转移的早期宫颈癌患者进行了淋巴结清扫术,该术式不仅难度大、风险高且手术时间长、治疗费用及并发症发生率均较高,同时部分年轻患者希望保留生育功能,若可早期预测淋巴结转移情况,将可避免不必要的淋巴结清扫术,减少手术创伤、保留患者生育功能。因此,手术前和手术中准确判断盆腔淋巴结转移是当

今临床治疗宫颈癌的难点。根据肿瘤局域淋巴结引流规律,有学者提出了前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)即肿瘤区域淋巴结使引流第一站,该淋巴结可有效阻止肿瘤细胞经淋巴道扩散,行前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)可用于判断盆腔淋巴结转移情况^[5]。目前SLNB已经逐步应用于阴茎癌^[6]、外阴癌^[7]、黑色素瘤^[8]和乳腺癌^[9]淋巴转移的预测,因宫颈位置较为特殊,宫颈癌患者淋巴引流相对于其他类型恶性肿瘤要复杂得多。虽然国内外学者已就SLNB预测宫颈癌淋巴结转移进行了多项可行性研究,但对于其准确性各研究争论不一。笔者采取前瞻性研究,分析SLNB对早期宫颈癌中盆腔淋巴结转移判断的准确度、敏感度和特异度,评价SLNB在早期宫颈癌中评估腹腔淋巴结转移的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2014年6月至2017年6月陕西中医药大学第二附属医院妇二科诊断为ⅠA2~ⅡA1期的63例宫颈癌患者为研究对象,患者年龄34~65岁,平均(49.6±5.3)岁;ⅠA2期16例,ⅠB期26例,ⅡA1期21例。所有患者在实施SLNB后均行双侧盆腔淋巴结清除术加广泛子宫切除术。纳入标准:根据2009年FIGO标准将宫颈癌分为ⅠA2~ⅡA1,术前未行放化疗;术前CT等影像学未提示淋巴结转移。排除标准:无手术禁忌证;无盆腔手术史;无其他器官严重疾病;其他妇科疾病患者等。本研究已获本院伦理委员会审核通过,所有患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者于手术前1 d在宫颈表面10点及2点的黏膜下,分别注射0.4 mL(37 MBq)的^{99m}Tc标记的右旋糖酐(北京原子高科股份有限公司)。注射时采用1 mL注射器配以心内注射针头在肿瘤边缘0.5 cm的黏膜下,缓慢推注。注射后于15 min、30 min、60 min、120 min分别进行前哨淋巴结核素显影,获得前哨淋巴结的显像图。然后在全麻下行广泛子宫切除加盆腔淋巴结清扫术,术后应用γ-探测仪对盆腔淋巴结的离体标本进行探测,与同侧淋巴结周围脂肪组织对比,以计数升高10倍以上认为是SLN存在部位,将该部位淋巴结分离。术后将SLN和非前哨淋巴结(NSLN)送病理检查,记录其病理学检查结果并与之比较。

1.3 评价指标 参照SLNB评价标准^[10]:阴性,SLN和NSLN均无转移;阳性,SLN有转移;假阴性,SLN无转移但NSLN有转移。准确率=(SLN识别数-识别失败数)/SLN识别数×100%;灵敏度=SLN转移数/盆腔淋巴结转移数×100%;假阴性率=假阴性数/盆腔淋巴结转移数×100%。

1.4 统计学方法 应用SPSS15.0统计学软件进行数据分析,计数资料用率表示,组间比较采用χ²检验,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SLN和NSLN的部位分布情况 手术共获得淋巴结1 853枚,其中SLN为192枚,NSLN为1 661

枚。192枚SLN主要分布在髂总、髂外和髂内闭孔,其中髂总10枚占比5.21%,髂外33枚占比17.19%,髂内闭孔147枚占比76.56%。1 661枚NSLN主要分布在髂总、髂外、髂内闭孔、腹主动脉旁以及腹股沟深,其中髂总203枚占比12.22%,髂外434枚占比26.13%,髂内闭孔725枚占比43.65%,腹主动脉旁153枚占比9.21%,腹股沟深141枚占比8.49%,见表1。

表1 SLN和NSLN的部位分布情况(枚)

部位	淋巴结数	SLN (n=192)			NSLN (n=1 661)		
		阳性	阴性	占比(%)	阳性	阴性	占比(%)
髂总	213	2	8	5.21	4	199	12.22
髂外	467	2	31	17.19	9	425	26.13
髂内闭孔	872	14	133	76.56	16	709	43.65
腹主动脉旁	153	0	0	0	4	149	9.21
腹股沟深	141	0	0	0	5	136	8.49
宫旁	2	0	0	0	1	1	0.12
骶前	5	1	1	1.04	2	1	0.18
合计	1 853	19	173	100	41	1 620	100

注:占比率=(阳性例数+阴性例数)/总数×100%。

2.2 SLN检出情况 经放射性核素示踪法,63例患者中共有59例检测出SLN,其检出率为93.65%(59/63)。经病理组织学检查确诊有16例患者出现盆腔淋巴结转移(图1、图2),转移率为25.40%(16/63),其中有13例患者出现SLN转移,2例患者出现NSLN转移,但也有1例患者SLN检出失败。通过计算,SLNB的准确度为98.31%(58/59),灵敏度为81.25%(13/16),假阴性率为12.50%(2/16)。本研究共获取1 853枚淋巴结,共有60枚淋巴结发生转移,其中192枚SLN中有19枚发生转移,1 661枚NSLN中有41枚发生转移。

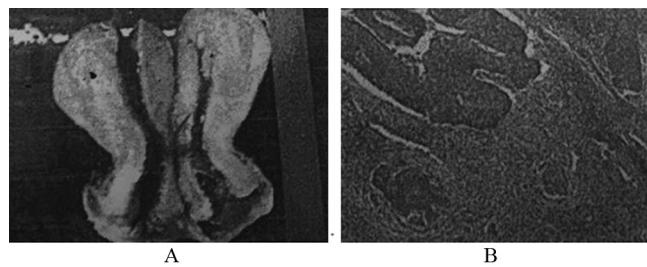


图1 盆腔淋巴结转移图

注:A,右髂内淋巴结癌转移(1/1);B,盆腔各淋巴结均未转移(0/34)。

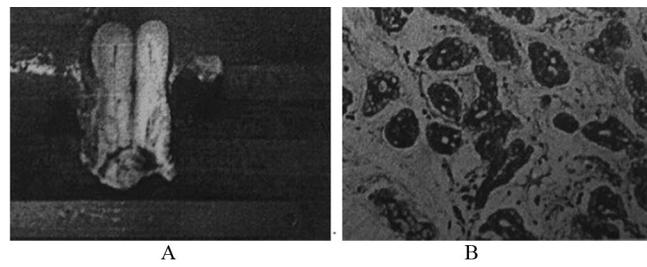


图2 盆腔淋巴结转移图

注:A,左闭孔淋巴结癌转移(2/2);B,盆腔各淋巴结均未转移(0/35)。

2.3 患者的临床分期、肿瘤大小与SLN的关系 分析患者临床资料与SLN的关系发现,ⅠA2期16例患者中SLN阳性15例,ⅠB期26例患者中SLN阳性24

例,ⅡA1 期 21 例患者中 SLN 阳性 20 例。肿瘤大小<4 cm 34 例患者中 SLN 阳性 30 例,肿瘤大小 ≥ 4 cm 29 例患者中 SLN 阳性 29 例。SLN 与临床分期、肿瘤大小均无关($P>0.05$),见表 2。

表 2 各临床资料与 SLN 的关系(例)

观察项目	例数	SLN		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
临床分期				0.171	0.918
I A2 期	16	15	1		
I B 期	26	24	2		
II A1 期	21	20	1		
肿瘤大小(cm)				1.933	0.164
<4	34	30	4		
≥ 4	29	29	0		

3 讨论

为了避免经腹广泛子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术治疗早期宫颈癌的不足,SLNB 为术前正确评估盆腔淋巴结受侵情况提供了新的思路。由于宫颈的淋巴引流有规律性且宫颈癌的转移途径主要为淋巴道转移,使得 SLNB 在宫颈癌中的应用是可行的。SMILLIE 等^[10]认为当 SLN 活检技术检出率>90%且假阴性率<5%时,可作为乳腺癌的临床活检技术。但相关数据对于 SLNB 应用于宫颈癌的标准却无明确定论。国外学者统计 SLN 的检出率发现,宫颈癌 SLN 的检出率为 90%~100%,假阴性率为 0~11%,敏感性为 82.3%~100%^[11]。

本研究结果显示经病理组织学检查确诊有 16 例患者出现盆腔淋巴结转移,其转移率为 25.40%,略高于朱滔等^[12]的临床研究结果。经放射性核素示踪法 SLN 检出率为 93.65%,SLNB 的准确性为 98.31%,灵敏性为 81.25%,假阴性率为 6.25%。此结果也符合上述国外学者的统计结果,但对于国内 SLNB 应用与早期宫颈癌无相关明确标准,故无从判断。多项研究提示影响 SLN 检出的因素主要分为以下几个方面:(1)患者的临床病理特征:FIGO 分期及局部肿瘤大小、术前放化疗、术前宫颈锥切术。应用联合行 SLN 检测早期和局部晚期宫颈癌,发现不同分期患者的 SLN 检测率具有明显差异,且与肿瘤大小有一定的相关性^[13],但本研究结果却显示 SLN 与肿瘤大小无显著相关性,对此还需进一步的研究来探讨;(2)示踪剂的选择,主要有放射性核素示踪法、生物活性染料示踪法以及生活活性染料-放射性核素联合示踪三种方法用于 SLN 的识别,示踪法的不同在一定程度上会影响 SLN 的检出率^[14];(3) SLN 病理学检查方法,现今已有细胞印记技术、连续切片分析及快速切片分析等方法用于 SLN 病理标本的检查。WANG 等^[15]应用免疫组化联合 RT-PCR 法检测 SLN 转移获得了非常准确的转移率。另外因宫颈解剖部位较为特殊,与乳腺癌、阴茎癌等体表肿瘤相比,其淋巴引流更为复杂,一般认为宫颈淋巴引流主要途径为:宫颈癌病灶-宫颈淋巴结-髂内外及闭孔淋巴结-髂总淋巴结-腹主动脉淋巴结,其前哨淋巴结主要集中于髂内、髂外肌闭孔区,在宫旁淋

巴结比例较少,因而检测时假阴性、假阳性发生率较高。虽然影响 SLN 检出率的影响因素颇多,但本研究检出率处于较高水平,并且陈慧^[16]研究却发现前哨淋巴结活检配合广泛宫颈切除术能缩短手术时间、降低术中出血量以及减少并发症的发生,能显著改善患者的生活质量。由此可见,SLNB 在早期宫颈癌中评估腹腔淋巴结转移是安全可行的,值得临床推广,但国内学者需集多中心大量样本的结果,制订出符合国内的标准及临床规范化指南。宫颈癌妇女,特别是希望保留生殖潜力的年轻妇女,若首先使用前哨淋巴结活检以确定最合适的治疗方案,可避免不必要的根治性手术,以保留患者的生殖功能。

参考文献

- ZHAN FH, TIGGELAAR SM, HU SY, et al. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: Suggestions for optimal age of human papilloma virus vaccination in China [J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(4): 384-390.
- 谢海霞,常淑芳,孙江川.前哨淋巴结活检对早期宫颈癌盆腔淋巴结转移诊断的 Meta 分析[J].实用妇产科杂志,2016,32(4): 275-278.
- FUCHS J, HAMANN MF, SCHULENBURG F, et al. Sentinel lymph node biopsy for penile carcinoma: assessment of reliability [J]. Urologe-Ausgabe, 2013, 52(10): 1447-1450.
- MACAETHUR GJ, WRIGHT M, BEER H, et al. Impact of media reporting of cervical cancer in a UK celebrity on a population-based cervical screening programme [J]. J Med Screen, 2011, 18(4): 204-209.
- GIL-MORENO A, DIAZ-FEIGO B, ROCA I, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(1): 187-193.
- HAUSPY J, BEIGER M, HARLEY I, et al. Sentinel lymph node in vulvar cancer [J]. Cancer, 2007, 110(6): 1015-1023.
- FRUMOVITA M, RGMIREZ PT, LEVENBACK CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3): 17-20.
- GERSHENWALD JE, THMPSON W, MANSFIELD PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 st stage I or II melanoma patients [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(3): 976-983.
- BEECHEY-NEWMAN N. Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer [J]. Cancer Treat Rev, 1998, 24 (3): 185-203.
- SMILLIE T, HAYASHI A, RUSNAK C, et al. Evaluation of feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in early breast cancer [J]. Am J Surg, 2001, 180(5): 427-430.
- SILVA LB, SILVA-FILHO AL, TRAIMAN P, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with 99m Tc-phytate [J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(20): 588-589.
- 朱滔,楼寒梅,羊正炎.早期宫颈癌前哨淋巴结活检的临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(10): 805-807.
- BARRANGER E, COUTANT C, CORTEZ A, et al. Sentinel node biopsy is reliable in early-stage cancer but not in locally advanced disease [J]. Ann Oncol, 2005, 16(8): 1237-1242.
- 钟艳,盛修贵.前哨淋巴结检测在早期宫颈癌临床应用的研究进展 [J].中华肿瘤防治杂志,2009,16(6): 475-477.
- WANG HY, SUN JM, LU HF, et al. Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early-stage cervical cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(2): 643-648.
- 陈慧.腹腔镜下前哨淋巴结活检联合宫颈切除术对早期宫颈癌年轻患者的价值[J].实用癌症杂志,2017,32(4): 681-684.

(收稿日期:2019-03-12)