

·综述·

子宫内膜癌淋巴结转移的评估与处理的现状

李状, 李力[△]

【摘要】 子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性常见恶性肿瘤之一,晚期 EC 的预后较差,淋巴结转移是影响其预后的一个重要因素。早期 EC 是否行淋巴结清扫仍有争议,可通过影像学检查、肿瘤标记物、前哨淋巴结活检等术前、术中评估淋巴结是否转移,拟定淋巴结清扫方式及范围。淋巴结转移即为晚期 EC,治疗方式采取放疗、化疗及激素等综合治疗模式。淋巴结清扫术对 EC 的预后、分期和术后治疗方案有着重要的意义。EC 患者手术治疗应遵循个体化的原则,制定合理的手术方案,决定是否需行淋巴结清扫及清扫范围。现就 EC 淋巴结转移的评估、治疗现状及预后相关因素进行综述。

【关键词】 子宫内膜肿瘤;淋巴结;淋巴转移;淋巴结清扫术;预后

The Assessment and Treatment Status of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer LI Zhuang, LI Li. Department of Gynecologic Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Ministry of Education, Nanning 530021, China

Corresponding author: LI Li, E-mail: lili@gxmu.edu.cn

【Abstract】 Endometrial carcinoma (EC) is one of the most common women malignant tumors. The prognosis of advanced EC is poor, and lymph node metastasis is an important factor affecting its prognosis. Lymphadenectomy in early EC is still controversial, adopting imaging examination, tumor markers, sentinel lymph node biopsy to assess whether lymph node metastasis or not, decide lymph node dissection scope. Lymph node metastasis means the advanced EC, the treatment is comprehensive treatment model such as surgery, radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy. Lymph node dissection has important implications for the prognosis, staging and postoperative treatment of EC. Surgical treatment of EC patients should follow the principle of individualization, develop a reasonable surgical plan, and determine whether lymph node dissection and its scope should be performed. Our purpose is mainly to focus on the assessment, treatment and prognosis related factors of EC lymph node metastasis for further discussion.

【Keywords】 Endometrial neoplasms; Lymph nodes; Lymphatic metastasis; Lymphadenectomy; Prognosis

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:500-503)

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)又称为子宫体癌,是原发于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,分为雌激素依赖型(I型)和非雌激素依赖型(II型),以来源于子宫内膜腺体的腺癌最常见^[1]。EC 的转移途径包括淋巴结转移、血行转移以及直接扩散,淋巴结转移是其最主要的转移途径,一般是先通过盆腔淋巴结转移,然后到腹主动脉旁淋巴结,最后远处淋巴结转移。淋巴结转移使其预后明显变差,腹膜后淋巴结转移率可作为直接判断其预后的主要指标。本文就 EC 淋巴结转移评估、淋巴结清扫、治疗现状及预后等进行综述。

基金项目:广西科学研究与技术开发计划课题(桂科攻 14124004)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学附属肿瘤医院妇科,区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室

通信作者:李力, E-mail: lili@gxmu.edu.cn

[△]审校者

1 EC 淋巴结转移的评估

虽然 EC 是否有淋巴结转移在术前可通过影像学检测方法[电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和正电子发射计算机断层显像(PET/CT 等)]进行评估,但诊断淋巴结转移的金标准是手术切除后的组织病理学检查。CT 和 MRI 检查最为常用,而 PET/CT 作为一种先进的影像学技术,有较高的敏感度和特异度,但很多患者暂不能接受其昂贵的费用,因此无法常规使用。这些影像学检查可以在术前大致了解宫腔内肿瘤的大小、肿瘤浸润子宫肌层的深度、宫颈有无浸润以及淋巴结有无肿大等情况,从而预测淋巴结是否转移。一项研究显示, MRI 增强扫描识别 EC 淋巴结转移的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 45.0%、91.2%、85.6%、40.9%和 92.4%^[2],其检测淋巴结转移的能力显著提高。Ryo 等^[3]报道 CT 检测 EC 盆腔淋巴结转

移的敏感度及特异度分别为 38% 和 100% (其中非正常淋巴结直径的截断值设定 >5 mm), 提示 CT 检测 EC 淋巴结转移的敏感度较低, 特异度较高, 且淋巴结直径的截断值影响其敏感度和特异度。另有研究通过 Meta 分析发现 PET/CT 应用于 EC 时, 淋巴结转移检测的整体敏感度、特异度、阳性似然比及阴性似然比分别为 63.0%、94.7%、10.465 和 0.399, 准确度为 89.5%, 高阳性似然比肯定了 PET/CT 诊断 EC 淋巴结转移的可靠性^[4]。

2 EC 淋巴结转移相关临床因素及预测因素

2.1 淋巴结转移相关临床因素

淋巴结转移可以作为影响 EC 预后的重要独立危险因素。G3 级 EC、宫颈受累、深肌层浸润、腹水细胞学检查阳性、附件转移和远处转移可使淋巴结转移的发生率增加。徐珍等^[5]研究结果显示, 国际妇产科联盟 (FIGO) 临床分期晚期伴有肿瘤体积大 (肿瘤直径 >2 cm)、术后组织病理学检查发现淋巴血管间隙浸润 (LVSI)、宫体深肌层浸润及宫旁浸润是 EC 患者发生盆腔淋巴结转移的危险因素。当病灶累及宫颈管或肿瘤位于子宫下段时, 盆腔及腹主动脉旁淋巴结转移率明显高于高位病灶 (位于子宫体部或角部), 且病灶累及宫颈管或位于子宫下段时均可见腹主动脉旁淋巴结转移。Anton 等^[6]认为 EC 淋巴结转移的高危因素包括中低分化、深肌层浸润以及 LVSI, 而病理类型与淋巴结转移无关, 但特殊类型的 EC 一般均建议行腹膜后淋巴结清扫术。Huang 等^[7]发现切除淋巴结的数目与淋巴结转移率有相关性, 认为切除 8 组或以上的淋巴结转移率明显增大, 并且认为切除 9 组或以上淋巴结及深肌层浸润是淋巴结转移的独立危险因素。对于 EC 患者, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南强调应行全面分期手术, 并根据手术病理分期确定辅助治疗方案。然而, 对于早期 EC 患者是否需要常规行淋巴结切除术目前尚存在较大争议。

2.2 淋巴结转移预测因素

有学者认为, 规范的淋巴结切除术不仅具有诊断价值, 而且具有治疗意义, 可减少术后盆腔复发; 也有学者认为, 对 I 期 EC 患者行淋巴结切除术不能带来任何生存获益, 还会增加术后并发症发生率。因此, 若能发现敏感的 EC 淋巴结转移的特征标志, 则可为术前准确评估淋巴结转移风险进而为选择手术方式、指导预后提供参考。AlHilli 等^[8]研究发现, 子宫肌层浸润深度 $>50\%$ 、肿瘤最大直径 >2 cm、FIGO 临床分期、宫颈间质浸润

和 LVSI 是淋巴结转移的预测因素, 其中肿瘤体积是淋巴结转移的最强预测因素。Kang 等^[9]通过对 360 例低危 EC 淋巴结转移患者的术前血清 CA125 水平进行分析发现, CA125 升高是淋巴结转移的独立危险因素, 但 CA125 升高的具体界限值尚不清楚。更多的相关研究也支持这一结论: CA125 水平越高, EC 淋巴结转移的风险越大^[10]。然而, Takac 等^[11]回顾性分析 64 例接受全面分期手术的 EC 患者发现, 无淋巴结转移的患者 CA125 水平高于正常值, 而淋巴结转移的患者 CA125 水平却在正常范围, 认为 EC 淋巴结转移的术前预测指标不只是 CA125 升高, 应是多因素联合所致。人附睾分泌蛋白 4 (HE4) 是近年新发现的一种肿瘤标志物。有研究发现在肿瘤直径 >2 cm 和肌层浸润深度 $>50\%$ 时 HE4 水平越高, 并提示在血清 HE4 界限值为 70 pmol/L 时, 其敏感度和特异度分别为 83.3% 和 80.0%, HE4 预测淋巴结转移的敏感度优于 CA125^[12]。肿瘤分子标志物也可以预测 EC 淋巴结转移, 如蛋白激酶 B (AKT) 信号通路相关 Stathmin 的表达。前哨淋巴结活检成为目前预测 EC 淋巴结转移的另一个新的发展方向, 其目前尚无数据支持, 均在临床试验阶段。另有研究表明前哨淋巴结切除术具有较高的检出率和较低的假阴性率, 并且增加了常规病理检查忽视的淋巴结隐匿性转移的检出率; 尽管长期随访数据仍有限, 但短期随访数据提示与淋巴结清扫术相比, 其无瘤生存率和总生存率差异无统计学意义^[13]。提示前哨淋巴结定位检测淋巴结转移的敏感度较高, 该技术应用于 EC 还可降低淋巴漏及淋巴囊肿等不良反应的风险。通过 EC 患者淋巴结转移的高危因素, 可以建立数学模型体系对 EC 淋巴结转移进行全面的术前评估, 更好地为患者选择手术方式, 减少术后淋巴漏、淋巴回流障碍及淋巴囊肿等并发症, 降低术中出血等风险, 提高患者术后的生活质量。

3 EC 淋巴结清扫的意义

1988 年, FIGO 首次将盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结列入 EC 的分期系统 (手术病理分期), 淋巴结清扫可以判断预后, 并为后续治疗提供依据。2016 年 NCCN 指南仍强调 EC 标准手术方式为全子宫+双附件切除术+手术分期。病变局限于子宫者, 淋巴结清扫术是手术分期的重要部分, 而需切除达肾静脉水平腹主动脉旁淋巴结的高危因素包括深肌层浸润、低分化、特殊病理类型 (浆液性腺癌、透明细胞癌或癌肉瘤)、盆腔淋巴结阳性和 LVSI。某些患者可

能不适合行淋巴结清扫术,可根据影像学检查及术中情况切除可疑转移或增大的淋巴结,或者可考虑行前哨淋巴结活检。目前,对于淋巴结清扫的争议观点不一,但对于早期患者,基本遵循“梅奥标准”(肿瘤侵犯肌层 $<1/2$,肿瘤直径 <2 cm,组织分化 G1 和 G2)。淋巴结清扫的主要作用是手术病理分期指导术后的辅助治疗;然而低危 EC 患者淋巴结转移发生的风险非常低,淋巴结清扫术并不改善患者的预后,加之手术时间长,有血栓形成、肺栓塞、淋巴囊肿或淋巴水肿等并发症发生的可能,因而考虑不必进行淋巴结清扫术。对于中晚期(Ⅱ~Ⅳ期)EC 患者,行淋巴结清扫术是必要的,且行盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫较仅行盆腔淋巴结清扫可以明显改善患者整体生存率、疾病相关生存率及无病复发生存率。因此根据“梅奥标准”选择淋巴结清扫术是合理、安全的,其分期意义大于治疗价值^[14]。

Frost 等^[15]回顾性分析在临床分期 I 期的 EC 患者中行淋巴结清扫术并没有降低死亡或疾病复发的风险,相反患者出现了更多与手术相关的并发症,最常见的是淋巴囊肿形成。目前尚无临床试验证据显示淋巴结清扫术对晚期或者复发高风险 EC 患者的影响。近年更多文献报道低危 EC 患者行淋巴结清扫与不行淋巴结清扫比较术后复发率和无瘤生存率差异无统计学意义^[16]。对于中高危 EC 患者,尽可能切除更多的盆腔淋巴结以保证分期并提高生存率。另有一些学者认为行腹主动脉旁淋巴结清扫术并不能提高患者 5 年无瘤生存率,反而会增加术后并发症发生的风险^[17]。

4 EC 淋巴结转移的治疗和预后

EC 患者淋巴结转移即表明已到晚期,术后的复发率明显增高,术后辅助治疗(放疗、化疗或者内分泌治疗)能够降低患者死亡率。放疗(盆腔外照射和/或腔内后装放疗)是常用的Ⅲ期 EC 术后辅助治疗手段。单纯放疗效果未能达到期望值,存在较大的子宫外或远处转移风险,而放、化疗联合应用能够增强放疗疗效,控制局部及远处转移,极大地降低患者术后复发率。晚期子宫内膜样腺癌患者术后标准化疗方案为多柔比星+顺铂。美国妇科肿瘤学组(Gynecologic Oncology Group, GOG)0209 研究结果表明,卡铂+紫杉醇(TC 方案)疗效不比多柔比星+顺铂差,且 TC 方案患者耐受性更好,最近将卡铂+紫杉醇化疗方案作为Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜样腺癌的标准辅助化疗方案,特殊类型 EC 的化疗方案也首选 TC

方案±肿瘤靶向放疗^[18]。Boothe 等^[19]发现Ⅲ期 EC 患者辅助性放化疗、放疗和化疗的中位生存时间分别为 10.3 个月、7.1 个月和 5.6 个月,辅助性放化疗使患者的死亡风险显著降低,改善患者的总体生存率。腹腔细胞学阳性并不参与 EC 患者分期,但对后续辅助治疗有一定的指导意义。除了在术后采用全身静脉化疗外,还可以考虑使用腹腔灌注化疗,腹腔灌注化疗能让腹腔内的药物浓度增高,局部抗癌的作用明显高于全身静脉化疗,其疗效明显增加,尤其是对腹腔细胞学阳性的晚期 EC 患者。ⅢC 期 EC 患者还可使用内分泌治疗,其药物主要是孕激素(醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮)和选择性雌激素受体调节剂(他莫昔芬、来曲唑),达那唑、米非司酮等也正逐渐应用于晚期 EC,并取得一定的疗效。

腹主动脉旁淋巴结转移与单纯盆腔淋巴结转移的患者预后不同。多项研究结果证实有淋巴结转移的 EC 患者预后较差。有研究表明腹主动脉旁淋巴结阳性患者的复发率及病死率明显高于阴性者,提示淋巴结转移仍是影响Ⅲ期 EC 患者预后的重要因素^[20]。另有研究显示高分化 EC 无淋巴结转移患者的 3 年生存率及无瘤生存率显著高于淋巴结转移患者,其中仅有盆腔淋巴结转移的 3 年总生存率为 70%,伴腹主动脉旁淋巴结转移则明显降低为 49%,提示淋巴结转移及其转移的范围(盆腔或者腹主动脉)与 EC 患者的预后及复发紧密相关^[21]。Morice 等^[22]研究发现盆腔淋巴结转移的 EC 患者 5 年总体生存率(overall survival, OS)约为 60%~70%,腹主动脉旁淋巴结转移的患者 5 年 OS 仅 30%~40%。Jung 等^[23]研究表明腹主动脉旁淋巴结阳性的 EC 患者 5 年复发率明显高于无淋巴结转移患者。此外,淋巴结转移数目也是影响 EC 预后的独立因素。Tewari 等^[24]研究发现每增加 1 枚阳性盆腔淋巴结,患者疾病进展或死亡的风险将升高 7%。亦有研究发现腹主动脉旁淋巴结转移是影响无进展生存期(progression-free survival, PFS)的独立危险因素,但不是 OS 的独立危险因素^[25]。

5 结语

综上所述,淋巴结的转移状态对分期至关重要。淋巴结清扫术对 EC 的预后、分期和术后治疗方案有着重要的意义。笔者认为 EC 患者在任何时候切除淋巴结没有原则性错误,但手术治疗应遵循个体化的原则,制定合理的手术方案,决定是否需行淋巴结清扫及其清扫范围。随着影像学技术及显像生物

制剂的发展,术前评估淋巴结转移的敏感度明显提升,如何更加有效评估淋巴结的状态,是未来淋巴结检测手段的发展方向。淋巴结转移对 EC 预后的影响尚需建立前瞻性、多层次、多中心综合性研究及开展长时间随访工作,为研究 EC 流行病学特点和临床综合治疗提供详实基础。

参 考 文 献

- [1] Wang ZQ, Wang JL, Shen DH, et al. Should all endometrioid uterine cancer patients undergo systemic lymphadenectomy? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(4):344-349.
- [2] 邓丽慧,符淳. 宫颈癌和子宫内膜癌诊疗中盆腔淋巴结状态的检测及意义[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(2):151-155.
- [3] Ryo E, Yasugi T, Mizutani K, et al. Diagnostic usefulness of intraoperative ultrasonography in avoiding unnecessary para-aortic lymphadenectomy in women with endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(5):859-863.
- [4] Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(11):3511-3517.
- [5] 徐珍,彭芝兰,曾俐琴,等. 子宫内膜癌淋巴结转移的高危因素分析:附 358 例报告[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2014, 10(2):37-41.
- [6] Anton C, di Fávero GM, Kähler C, et al. Surgical treatment of endometrial cancer in developing countries: reasons to consider systematic two-step surgical treatment [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(7):470-474.
- [7] Huang M, Chadha M, Musa F, et al. Lymph nodes: is total number or station number a better predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer? [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(2):295-298.
- [8] AlHilli MM, Mariani A. Preoperative selection of endometrial cancer patients at low risk for lymph node metastases: useful criteria for enrollment in clinical trials [J]. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(4):267-269.
- [9] Kang S, Kang WD, Chung HH, et al. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(12):1329-1334.
- [10] Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer [J]. *BMC cancer*, 2015, 15:396.
- [11] Takac I, Gorisek B. Serum CA 125 levels and lymph node metastasis in patients with endometrial cancer [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118 (Suppl 2):62-65.
- [12] Prueksaritanond N, Cheanpracha P, Yanaranop M. Association of Serum HE4 with Primary Tumor Diameter and Depth of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer Patients at Rajavithi Hospital [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3):1489-1492.
- [13] Tschernichovsky R, Diver EJ, Schorge JO, et al. The Role of Lymphadenectomy Versus Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-stage Endometrial Cancer: A Review of the Literature [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(5):516-521.
- [14] 赵成志,王光伟,杨清. 淋巴结切除术对子宫内膜癌的临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8):1987-1990.
- [15] Frost JA, Webster KE, Bryant A, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (9):CD007585.
- [16] 王志启,王建六. 子宫内膜癌淋巴结切除的研究进展和争议问题 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(6):497-499.
- [17] Hidaka T, Nakashima A, Shima T, et al. Systemic lymphadenectomy cannot be recommended for low-risk corpus cancer [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2010, 2010(6):490219.
- [18] 林仲秋. 《FIGO 2015 妇癌报告》解读连载二——子宫内膜癌诊治指南解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(11):986-991.
- [19] Boothe D, Orton A, Odei B, et al. Chemoradiation versus chemotherapy or radiation alone in stage III endometrial cancer: Patterns of care and impact on overall survival [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(3):421-427.
- [20] Kim TH, Kim HS, Kim TJ, et al. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate- or high-risk groups of endometrioid-type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(3):440-446.
- [21] 李华,温蒙科,王路芳,等. 低级别子宫内膜癌腹膜后淋巴结转移的相关因素及预后分析[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(7):729-732.
- [22] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023):1094-1108.
- [23] Jung IK, Kim SS, Suh DS, et al. Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, 57(4):266-273.
- [24] Tewari KS, Filiaci VL, Spiratos NM, et al. Association of number of positive nodes and cervical stroma invasion with outcome of advanced endometrial cancer treated with chemotherapy or whole abdominal irradiation: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(1):87-93.
- [25] 赵祎琪,邓泽文,郗明蓉,等. 226 例晚期子宫内膜癌的临床病理特征及治疗与其预后的相关因素分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(7):506-511.

(收稿日期:2017-11-06)

[本文编辑 杨晓园]