

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.008

· 临床研究 ·

宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移相关危险因素的研究分析*

张惠¹ 黄玉恒² 张黎明³ 周琰² 孙云燕^{1,4△}

(1 南京医科大学附属上海一院临床医学院 上海 201600; 2 上海交通大学医学院附属第一人民医院 上海 201600;

3 浙江大学医学院附属妇产科医院 浙江 杭州 310000; 4 上海交通大学附属新华医院妇产科 上海 200082)

摘要 目的: 分析上海市第一人民医院 2015 年至 2019 年期间 250 例分期为 IB~IIA 期的宫颈癌患者腹主动脉旁淋巴结 (para-aortic lymph node, PALN) 转移的危险因素, 并探讨在早期宫颈癌手术中 PALN 清扫的意义。**方法:** 回顾性分析 250 例宫颈癌患者的临床及病理资料, 这些患者均接受了腹腔镜或开腹根治性子宫切除术 + 双侧盆腔淋巴结 (pelvic lymph node, PLN) 及 PALN 清扫术, 采用统计学方法, 通过单因素分析及多因素分析来讨论影响 PALN 转移的危险因素。**结果:** 在 250 例宫颈癌患者中, PLN 的转移率为 27.60% (69/250), PALN 的转移率为 6.40% (16/250), 在 PLN 转移阳性中, 有 15 例 PALN 转移阳性的患者, 转移率为 21.74% (15/69)。单因素分析显示, 肿瘤最大直径、分期、淋巴脉管间隙浸润 (lymph vascular space invasion, LVSI)、PLN 转移以及鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag) 与 PALN 转移有关 ($P < 0.05$), 而多因素分析显示, 分期为 IIA 期、PLN 转移阳性以及 PLN 转移的个数 ≥ 3 个是 PALN 转移的独立危险因素。将这些危险因素代入回归方程以建立临床预测模型, $Y = -5.691 + 1.497 \times \text{IIA 期} + 3.627 \times \text{PLN 转移}$ (Y 代表 PALN 转移率), 利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估这些独立危险因素对于判断 PALN 转移是否具备一定的诊断价值, 此时截断值 (cut-off value) 为 0.064, 灵敏度为 93.80%, 特异度为 76.90%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.907 ($P < 0.001$, 95% CI: 0.859 ~ 0.955), H-L 检验 (Hosmer-Lemeshow) 发现该模型拟合优度效果较好 ($P > 0.05$)。同时通过绘制 ROC 曲线发现, 当 PLN 转移个数 ≥ 3 个以及肿瘤最大直径 ≥ 3.4 cm 时, 对判断是否存在 PALN 转移也具有一定的临床价值。**结论:** 通过分析表明 IIA 期、PLN 转移阳性以及转移个数 ≥ 3 个是 PALN 转移的独立危险因素, 可以对这些因素展开进行充分的评估与诊断, 从而更加优化宫颈癌患者的分期、手术方式、治疗方案, 为患者提供个体化临床诊疗, 以期提高宫颈癌患者的生存质量, 减少术后的并发症, 改善患者的预后等。

关键词: 宫颈癌; 转移; 腹主动脉旁淋巴结; 危险因素

中图分类号: R737.33; R713.42 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)18-3447-07

Analysis of Risk Factors for Para-aortic Lymph Node Metastasis in Cervical Cancer*

ZHANG Hui¹, HUANG Yu-heng², ZHANG Li-ming³, ZHOU Long², SUN Yun-yan^{1,4△}

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital, Nanjing Medical University, Shanghai, 201600, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai,

201600, China; 3 Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Zhejiang University School of

Medicine, Hangzhou, Zhejiang, 310000, China; 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong

University School of Medicine, Shanghai, 200082, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the risk factors of para-aortic lymph node (PALN) metastasis in 250 cervical cancer patients with stage IB~IIA stage from 2015 to 2019 in Shanghai General Hospital, and to explore the significance of PALN dissection in early cervical cancer surgery. **Methods:** The clinical and pathological data of 250 patients with cervical cancer who underwent laparoscopic or open radical hysterectomy + bilateral pelvic lymph node (PLN) and PALN dissection were retrospectively analyzed. Analysis and multivariate analysis were performed to discuss the risk factors affecting PALN metastasis. **Results:** Among 250 patients with cervical cancer, the metastasis rate of PLN was 27.60% (69/250), and the metastasis rate of PALN was 6.40% (16/250). Among PLN metastasis-positive patients, there were 15 patients with PALN metastasis-positive, the metastasis rate was 21.74% (15/69). Univariate analysis showed that the maximum diameter of the tumor, stage, lymph vascular space invasion (LVSI), PLN metastasis, and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) were associated with PALN metastasis ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that stage IIA, positive PLN metastasis and the

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81772768)

作者简介: 张惠 (1995-), 女, 硕士, 主要研究方向: 宫颈癌基础及临床研究, E-mail: zhanghui951130@163.com

△ 通讯作者: 孙云燕, 女, 博士, 主任医师, 主要研究方向: 妇科肿瘤, 宫颈癌免疫治疗和免疫耐受机制, E-mail: sunyy2003@126.com

(收稿日期: 2022-03-24 接受日期: 2022-04-20)

number of PLN metastasis ≥ 3 were independent risk factors for PALN metastasis. Substitute these risk factors into the established regression equation, $Y = -5.691 + 1.497 \times \text{IIA stage} + 3.627 \times \text{PLN metastasis}$ (Y represents the rate of metastasis), and use the receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate these independent risk factors has certain diagnostic value for judging whether PALN metastasis. At this time, the cut-off value was 0.064, the sensitivity was 93.80 %, the specificity was 76.90 %, and the area under the curve (AUC) was 0.907 ($P < 0.001$, 95 % CI: 0.859-0.955). The H-L test (Hosmer-Lemeshow) found that the quality of fit of the model was good ($P > 0.05$). At the same time, by drawing the ROC curve, it was found that when the number of PLN metastases ≥ 3 and the maximum diameter of the tumor ≥ 3.4 cm, it also has a certain clinical value for judging whether PALN has metastases. **Conclusion:** The analysis showed that stage IIA, positive PLN metastasis and the number of metastases ≥ 3 were independent risk factors for PALN metastasis. These factors can be fully evaluated and diagnosed, so as to optimize the staging, surgical methods, and treatment methods of cervical cancer patients. The treatment plan provides patients with individualized clinical diagnosis and treatment, in order to improve the quality of life of cervical cancer patients, reduce postoperative complications, and improve the prognosis of patients.

Key words: Cervical cancer; Metastasis; Para-aortic lymph node; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R737.33; R713.42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3447-07

前言

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,在女性恶性肿瘤的发病率中,宫颈癌位于第四名,在发展中国家更为常见^[1,2]。在随访宫颈患者的预后中发现有 PALN 转移的患者预后更差^[3],有文献统计这些患者 3 年总生存率明显低于 PALN 转移阴性者^[4,5]。早期宫颈癌手术方式为根治性子宫切除术 + 双侧 PLN ± PALN 清扫术^[6],但手术创伤大且清扫 PALN 更易出现损伤,如能合理运用影像学检查可以为手术提供更准确指导,然而影像学检查在判断 PALN 是否转移时仍有一定的局限性。国内外的研究发现肿瘤大小、临床分期、宫颈浸润深度、LVSI、淋巴结转移、肿瘤标志物等临床病理因素与 PALN 转移有关^[7,8],如在 Widschwendt 的研究中发现 LVSI 与 PALN 转移有显著关系,在陈的研究中发现肿瘤大小、临床分期、PLN、LVSI、宫颈浸润深度和 PALN 转移相关。通过分析这些因素评估 PALN 是否转移为手术提供依据,对制定个体化治疗方案有重要意义。本研究回顾性分析 250 例 IB~IIA 期行根治性子宫切除术 + 双侧 PLN 及 PALN 清扫术患者的资料,建立 PALN 转移相关的临床预测模型,从而优化宫颈癌患者的治疗方案,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年至 2019 年期间在上海市第一人民医院接受了治疗的 250 例宫颈癌患者,这些患者均符合以下纳入标准:(1)术前经宫颈活检、子宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)等方式,病理确诊为宫颈癌,且临床资料完整;(2)术前经过妇科查体、B 超、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像仪(PET-CT)等辅助检查进行评估,以国际妇产科联盟(FIGO)2009 年分期为标准,分期为 IB~IIA 期;(3)术前均已告知手术方式、手术风险及术后并发症等,并签署手术知情同意书;(4)手术方式为腹腔镜或者开腹行根治性子宫切除术 + 双侧 PLN 及 PALN 清扫术;(5)无合并其他恶性肿瘤或患有慢性肝、肾、心功能衰竭等无法耐受手术或严重影响患者预后的疾病。

在 250 例宫颈癌患者中, <50 岁的患者共有 120 例, ≥ 50 岁的患者共有 130 例, IB 期患者共有 187 例, IIA 期共有 63 例患者,鳞癌患者共有 209 例,腺癌共有 27 例,腺鳞癌共有 9 例,其他的有 5 例(包括神经内分泌癌 2 例,小细胞癌 2 例,透明细胞癌 1 例)。

1.2 临床病理基线资料

将 PALN 转移与以下 8 项临床病理基线资料进行分析:年龄、肿瘤最大直径、临床分期、病理类型、LVSI、PLN 转移、SCC-Ag、宫颈浸润深度。将年龄分成两类(<50 岁和 ≥ 50 岁),肿瘤最大直径分成两类(<3 cm 和 ≥ 3 cm),临床分期分成两类(IB 期和 IIA 期),病理类型分成四类(鳞癌、腺癌、腺鳞癌、其他),LVSI 与 PLN 转移均分成有和无两类,SCC-Ag 分成两类(≤ 2.5 ng/mL 和 > 2.5 ng/mL),浸润深度分成两类(<1/2 肌层和 $\geq 1/2$ 肌层)。

1.3 手术方式

排除手术禁忌症后,对 250 例患者实施根治性子宫切除术 + 双侧 PLN 及 PALN 清扫术,手术入路方式可以为腹腔镜或者开腹。在清扫淋巴结过程中,充分暴露视野,腹主动脉终止于第 4~5 腰椎间,在此分为左右髂总动脉,前方是肠系膜下动脉,通常切除左右两侧 PALN 达此水平,通常不会超过肠系膜下动脉的水平,再切除双侧 PLN,包括髂内、髂外、髂总、闭孔等淋巴结,最后将所有组织进行病理学的检查^[9]。

1.4 统计学方法

采用 Microsoft Office 2019 软件进行患者临床及病理数据的收集,采用 SPSS 24.0 统计学软件对收集的资料进行回顾性分析,对该 8 项基线资料进行单因素分析,连续变量中数值呈正态分布采用 t 检验(Student's t test),非正态分布则使用非参数检验,分类变量采用卡方检验进行分析比较,再对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行 Logistic 多因素分析,计算回归方程并绘制 ROC 曲线,所有分析以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间的基线资料分析

在这些宫颈癌患者中, PALN 转移率为 6.40 % (16/250), IB

期占比 74.8 % (187/250), IIA 期占比 25.20 % (63/250), LVSI 阳性比率为 48.80 % (122/250), PLN 转移率为 27.60 % (69/250)。鳞癌患者占比 83.6 % (209/250), 腺癌患者占比 10.80 % (27/250), 腺鳞癌患者占比 2.60 % (9/250), 其余病理类型的患者占比为 2.00 % (5/250)。具体见表 1。

根据是否存在 PALN 转移将 250 例宫颈癌患者分为两组, 阴性组(234 例)和阳性组(16 例)。将这些患者的 8 项临床病理基线资料进行单因素分析, 结果提示肿瘤最大直径、分期、PLN 转移、LVSI 及 SCC-Ag 与 PALN 转移有关($P < 0.05$), 年龄、病理类型、宫颈浸润深度在两分组间的差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。当肿瘤最大直径 < 3 cm 时 PALN 转移率为 0.92 % (1/109), 当直径 ≥ 3 cm 时转移率为 10.64 % (15/141), 其转移率高于直径 < 3 cm 时的 PALN 转移率; IB 期和 IIA 期的 PALN 转移率分别是 2.67 % (5/187) 和 17.46 % (11/63), IIA 期的 PALN 转移率高于 IB 期的 PALN 转移率; 在 PLN 转移阳性中 PALN 转移率为 21.74 % (15/69), 转移率高于 PLN 转移阴性时的 PALN 转移率; 在 LVSI 阳性患者中 PALN 转移率为 12.30 % (15/122), 转移率高于 LVSI 阴性时的 PALN 转移率; 当 SCC-Ag ≤ 2.5 ng/mL 时 PALN 转移率为 3.29 % (5/152), SCC-Ag > 2.5 ng/mL 时转移率为 11.22 % (11/98), 转移率高于 SCC-Ag ≤ 2.5 ng/mL 时的 PALN 转移率, 具体见表 2。将单因素分析中提示与 PALN 转移有关的危险因素再进行 Logistic 多因素分析, 结果提示 PLN 转移阳性 (OR: 19.781, 95 % CI: 2.404~162.753)、IIA 期 (OR: 3.725, 95 % CI: 1.098~12.633) 和 PALN 转移呈正相关, 当患者存在 PLN 转移以及分期为 IIA 期, 则增加了宫颈癌患者 PALN 转移的趋势, 且两者均是 PALN 转移的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 建立临床预测模型及绘制 ROC 曲线

临床预测模型又被称为风险评分, 主要是利用多因素模型来估测临床上某疾病发生的概率。ROC 曲线又被称为感受性曲线, 曲线上的每个点都反映了相同的敏感度, 即在不同的标准下对同一刺激信号的反应, ROC 曲线的横坐标以假阳性率 (1-特异度) 为准, 纵坐标以真阳性率 (敏感度) 为准。为了判断 PLN 转移阳性和 IIA 期对于 PALN 是否转移的诊断价值, 将上述 2 个独立危险因素纳入回归方程中, $Y = -5.691 + 1.497 \times \text{IIA}$

表 1 临床基线资料

Table 1 Baseline clinical characteristics

Feature	Number
Age[n(%)]	
<50 y	120 (48.00 %)
≥ 50 y	130 (52.00 %)
Tumor size[n(%)]	
<3 cm	109 (43.60 %)
≥ 3 cm	141 (56.40 %)
Stage[n(%)]	
IB	187 (74.80 %)
IIA	63 (25.20 %)
Histological type[n(%)]	
SCC	209 (83.60 %)
AC	27 (10.80 %)
ASC	9 (3.60 %)
Other	5 (2.00 %)
LVSI[n(%)]	
No	128 (51.20 %)
Yes	122 (48.80 %)
PLN metastasis[n(%)]	
No	181 (72.40 %)
Yes	69 (27.60 %)
SCC-Ag[n(%)]	
≤ 2.5 ng/mL	
> 2.5 ng/mL	152 (40.80 %)
	98 (39.20 %)
Depth of cervical infiltration[n(%)]	
<1/2 muscle layer	79 (31.60 %)
$\geq 1/2$ muscle layer	171 (68.40 %)

表 2 宫颈癌 PALN 转移的危险因素分析

Table 2 Risk factors analysis of PALN metastasis in cervical cancer

Feature	PALN metastasis		P value
	Negative	Positive (%)	
Age			0.725
<50 y	113	7 (5.83 %)	
≥ 50 y	121	9 (6.92 %)	
Tumor size			0.002
<3 cm	108	1 (0.92 %)	
≥ 3 cm	126	15 (10.64 %)	
Stage			<0.001
IB	182	5 (2.67 %)	
IIA	52	11 (17.46 %)	

Histological type			0.529
SCC	196	13 (6.22 %)	
AC	25	2 (7.41 %)	
ASC	9	0 (0.00 %)	
Others	4	1 (20.00 %)	
LVSI			<0.001
No	127	1 (0.78 %)	
Yes	107	15 (12.30 %)	
PLN metastasis			<0.001
No	180	1 (0.55 %)	
Yes	54	15 (21.74 %)	
SCC-Ag			0.012
≤2.5 ng/mL	147	5 (3.29 %)	
>2.5 ng/mL	87	11 (11.22 %)	
Depth of cervical infiltration			0.253
<1/2 muscle layer	76	3 (3.80 %)	
≥1/2 muscle layer	158	13 (7.60 %)	

表 3 宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of PALN metastasis in cervical cancer

Risk factors	B	P value	OR	95 %CI
PLN positive	2.985	0.006	19.781	2.404~162.753
IIA stage	1.315	0.035	3.725	1.098~12.633
LVSI positive	1.67	0.131	5.312	0.61~46.268
SCC-Ag>2.5 ng/mL	0.167	0.803	1.181	0.319~4.369
Tumor size≥3 cm	1.277	0.262	3.585	0.386~33.317

期 +3.627× PLN 转移(Y 代表 PALN 转移率),得到预测模型方程,再利用 ROC 曲线来检验,见图 1。当 cut-off 值为 0.064 时,灵敏度为 93.80 %,特异度为 76.90 %,曲线下面积(AUC)为 0.907($P<0.001$, 95 % CI:0.859~0.955),见表 4。同时 H-L 检验(Hosmer-Lemeshow)对该预测模型进行了拟合优度检测,发现拟合优度效果较好($P>0.05$),表明该临床预测模型对宫颈癌 PALN 转移预测价值较高。

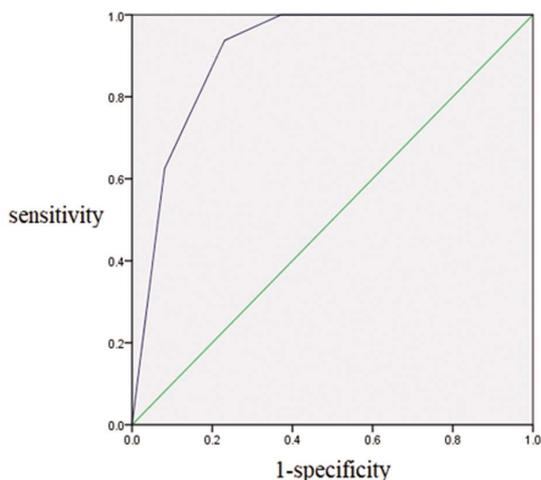


图 1 多因素分析临床预测模型 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of multivariate logistic regression model

表 4 曲线下方区域

Table 4 Area under the curve

AUC	P value	95 % CI
0.907	<0.001	0.859~0.955

2.3 PLN 转移阳性分析

经过多因素分析发现 PLN 转移阳性对 PALN 转移有着显著的影响,所以对 PLN 转移这一项独立危险因素再行进一步的研究。将 69 例 PLN 转移阳性患者从淋巴结单双侧的转移及转移的个数这两项来进行统计学分析,结果显示单侧 PLN 转移率为 60.87 % (42/69), 双侧转移率为 39.13 % (27/69), 转移个数 <3 个的患者占 62.32 % (43/69), 个数 ≥3 个的占 37.68 % (26/69), 这两项均与 PALN 转移有关($P<0.05$), 在双侧 PLN 转移患者中 PALN 转移率较高为 44.44 % (12/27), 当 PLN 转移个数 ≥3 个时 PALN 的转移率较高为 50.00 % (13/26), 具体见表 5。再将这两项进行 Logistic 多因素分析发现 PLN 转移个数 ≥3 个(OR: 17.882, 95 % CI: 2.106~151.843)是 PALN 转移的独立危险因素($P<0.05$), 和 PLAN 转移呈正相关, 可显著影响 PALN 的转移, 具体见表 6。同样对 PLN 转移个数绘制 ROC 曲线, 见图 2, 当 cut-off 值为 1 即 PLN 转移个数 ≥3 个时, 灵敏度为 86.70 %, 特异度为 75.90 %, AUC 为 0.813 ($P<0.001$, 95 %

CI:0.691~0.934),见表 7。所以当 PLN 转移个数 ≥ 3 个时对诊断 PALN 是否转移有一定的临床价值。

表 5 PLN 转移阳性中 PALN 转移的危险因素分析
Table 5 Risk factors analysis of PALN metastasis in positive PLN metastasis

Risk factors	Number	PALN metastasis		P value
		Negative	Positive (%)	
PLN metastasis				<0.001
unilateral	42	39	3 (7.14 %)	
bilateral	27	15	12 (44.44 %)	
Number of PLN metastasis				<0.001
<3 个	43	41	2 (4.65 %)	
≥ 3 个	26	13	13 (50.00 %)	

表 6 PLN 转移阳性中 PALN 转移的多因素分析
Table 6 Multivariate analysis of PALN metastasis in positive PLN metastasis

Risk factors	B	P value	OR	95 %CI	
Bilateral PLN metastasis	0.959	0.280	2.610	0.458	14.883
Number of PLN metastasis ≥ 3	2.432	0.011	11.382	1.716	75.492

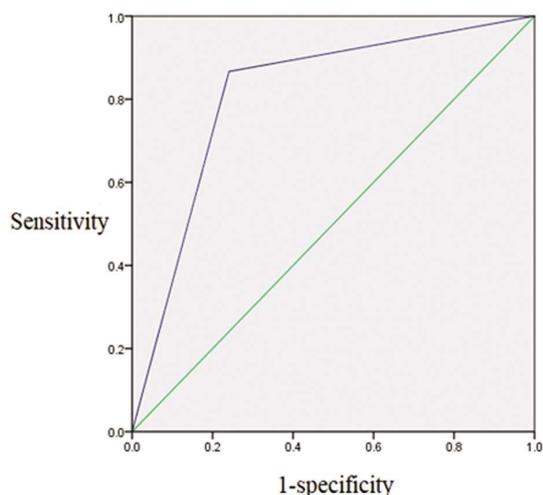


图 2 PLN 转移个数的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of the number of PLN metastasis

表 7 PLN 转移个数曲线下区域
Table 7 Area under the curve of the number of PLN metastasis

AUC	P value	95 % CI
0.813	<0.001	0.691~0.934

2.4 肿瘤最大直径的分析

本研究中将肿瘤最大直径作为分类变量来分析,单因素分析发现与 PALN 转移有关,但多因素分析发现直径在 PALN 是否转移两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。但是若将肿瘤最大直径作为计量资料来分析则不同。肿瘤最大直径为非正态分布数值,采用非参数检验分析发现直径在两组间的差异有统计学意义($P<0.05$),进行二元 Logistic 分析发现肿瘤最大直径

(OR: 1.699, 95 % CI: 1.276~2.261) 可显著影响 PALN 转移的发生($P<0.05$)且呈正相关。为了进一步研究肿瘤最大直径对于 PALN 转移的诊断价值,并得出影响 PALN 转移的临界直径大小,绘制 ROC 曲线,见图 3。当 cut-of 值为 3.4 时,此时灵敏度为 81.30 %,特异度为 59.00 %,AUC 为 0.765($P<0.001$, 95 % CI: 0.669~0.861), 见表 8。由此可见,肿瘤最大直径对诊断 PALN 是否转移也具有一定的临床价值,且当直径 ≥ 3.4 cm 时,患者存在 PALN 转移的可能性增加。

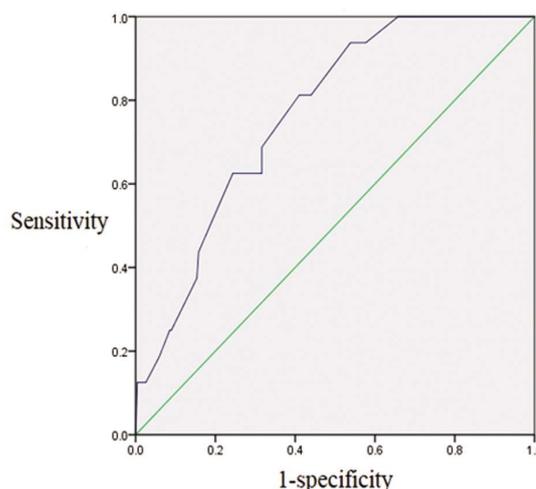


图 3 肿瘤最大直径的 ROC 曲线
Fig.3 ROC curve of tumor size

表 8 肿瘤最大直径曲线下区域
Table 8 Area under the curve of tumor size

AUC	P value	95 % CI
0.765	<0.001	0.669~0.861

3 讨论

近些年来,对于宫颈癌 PALN 转移相关危险因素的研究不多。LVSI 是影响宫颈癌预后的中危因素之一,LVSI 虽然不改变肿瘤的分期,但被认为是影响宫颈癌转移的基础,宫颈肿瘤可以通过血管或者淋巴管的浸润进而扩散至全身,增加了淋巴结转移的风险,还被认为是影响肿瘤复发的独立高风险因素,所以现在普遍认为 LVSI 与宫颈癌的不良预后有关。Noriaki Sakurai^[10]的研究中发现存在 LVSI 的宫颈癌患者淋巴结转移率远高于无 LVSI 者,且 LVSI 也是和 PALN 转移有关,国内的报道^[11,12]也证实了该结论。国内的一些文献^[11,13]认为 PLN 转移与 PALN 转移有关,在 Matsuo K^[14]的研究中同样表明了 PLN 转移是 PALN 转移的独立危险因素。在早些年的研究中,Huang^[15]分析了 137 例宫颈癌患者中,有 19 例发生了 PALN 转移,其中 18 例患者同时存在 PLN 转移。在本研究中同样也发现在 16 例 PALN 转移阳性患者中 15 例 PLN 转移阳性。Han 等学者^[5]分析了 723 例 FIGO 分期为 IB1~IIA2 期的宫颈癌患者,发现 PLN 转移阳性与 PALN 转移相关。在国内的一项回顾性研究^[16]的分析中表明 PLN 转移个数是 PALN 转移的独立危险因素。本研究单因素分析显示,PLN 转移和 LVSI 与 PALN 转移有关($P < 0.05$),多因素分析后发现 PLN 转移阳性是 PALN 转移的独立危险因素($P < 0.05$)。对 69 例 PLN 转移阳性患者再作为亚组来进行统计学分析,发现 PLN 单双侧的转移及转移的个数与 PALN 转移有关($P < 0.05$),而 PLN 转移的个数 ≥ 3 个是 PALN 转移的独立危险因素($P < 0.05$)。这些均与以往的文献报道一致^[17]。

淋巴结转移是宫颈癌的主要转移途径。目前研究认为^[18]宫颈癌的淋巴结转移通过淋巴管转移到区域淋巴结,即闭孔、髂内、髂外淋巴结,然后再转移至髂总和 PALN。在新版的宫颈癌指南中已将淋巴结转移这一项纳入分期中,其中 PLN 转移阳性为 IIIC1 期,PALN 转移阳性为 IIIC2 期,若根据影像学确认淋巴结转移的,以 "r" 进行注明,根据病理结果确认的则以 "p" 来注明。Wang 等学者^[19]通过分析 1433 例宫颈癌患者的资料,发现淋巴结转移阳性患者的 3 年无进展生存期及总生存率明显低于淋巴结转移阴性者,且研究表明^[5]存在 PALN 转移的患者预后更差。因此,对于宫颈癌患者,评估是否存在 PALN 转移对于研究该疾病的治疗效果以及患者的预后有着重要的临床意义。目前临床中有 B 超、CT、MRI 和 PET-CT 等检查设备,可以用于评估淋巴结是否有转移,其中 PET-CT 的敏感性是最高的,对于转移性的淋巴结以及相似大小的增生性淋巴结,CT 和 MRI 无法正确的区分。然而在 Gouy 等学者的研究分析中发现,即使在使用 PET-CT 评估患者是否有 PALN 转移时,仍有部分患者漏诊并且出现假阴性^[4,20],在 Vandepierre A 等^[21]的分析中发现,在影像学检查提示 PALN 转移阴性的患者中,仍有超过 8% 的患者术后病理诊断为 PALN 转移阳性,且有文献报道称在 PET-CT 检查结果为阴性的情况下,仍有超过 15% 的患者存在 PALN 转移阳性^[22,23],所以医师一方面可以通过结合影像学的辅助检查,另一方面可以同时结合术中所见、组织冰冻、病理学检查等,来更准确的去评估 PALN 是否存在转移。

恶性肿瘤的分期是医师和患者选择手术方式和评估预后的基本依据,对于宫颈癌分期常选择临床分期,在以往和最新

的宫颈癌分期指南对比中可见淋巴结转移与分期有着密切的关系,在经过 PALN 手术时发现,IB 期和 IIA 期患者 PALN 转移的概率分别为 10% 和 20%,本研究发现 IB 期和 IIA 期患者的 PALN 转移率分别为 2.67% 和 17.46%,期别越高,分期越晚,淋巴结转移的概率则越高。同时,本研究发现分期为 IIA 期是 PALN 的独立危险因素,且 IIA 期患者的 PALN 转移率高于 IB 期患者。在 Han 等学者^[5]的研究中发现 IIA 期与 PALN 转移呈正相关,且在 IIA 期患者中 PALN 的转移率为 19.00%,Huang^[15]的研究中认为分期与 PALN 转移有关,IIA 期及以上的 PALN 转移概率相较于 IB 期更高,转移率为 25.00%,这些与本研究的结果相一致。然而在其他文献中^[13,16]发现分期与 PALN 的转移无关,可能是因为临床分期一般是根据医师对患者进行体格检查和宫颈活检的病理结果来确定,所以对于分期的诊断具有一定的主观性和不确定性。

SCC-Ag 在临床中主要用于宫颈癌患者的肿瘤指标检测,其与宫颈癌的诊断、预后以及 PALN 转移有关。本研究发现 SCC-Ag 与 PALN 转移有关($P < 0.05$),当数值 > 2.5 ng/mL 时,PALN 的转移率升高。有研究发现当 SCC-Ag > 10.8 ng/mL 会使 PALN 转移的风险增加^[24]。SCC-Ag 与 PALN 复发也有关,在 Duk 的研究中^[25]发现 SCC-Ag 水平升高是淋巴结转移的独立预测因素,对宫颈癌患者的生存有着显著影响,即使淋巴结转移阴性,如果 SCC-Ag 升高,患者的复发风险提高了 3 倍,有研究表明当 SCC-Ag 水平超过 4 ng/mL 时在 PALN 复发中有统计学意义^[26]。许多患者尤其是鳞癌患者的 SCC-Ag 水平会升高,当其水平越高,PALN 转移阳性的预测值也越高,灵敏度也越高^[27,28]。但是在 Lekskul 的研究中^[29]表明虽然 SCC-Ag 与 PALN 转移有着显著关系,但是 SCC-Ag 不是预测 PALN 转移的良好指标,这可能是因为 SCC-Ag 不仅与淋巴结转移有关,还与肿瘤大小有关^[30],所以肿瘤大小对 SCC-Ag 水平的影响不可避免,这导致了 SCC-Ag 的低诊断效率。总之,虽然 SCC-Ag 预测的临床价值不高,但是由于 SCC-Ag 与 PALN 转移相关,所以除了影像学检查外,SCC-Ag 水平的升高仍然可以为临床医师提供有意义的信息。本研究显示在肿瘤最大直径 ≥ 3 cm 的宫颈癌患者中,PALN 转移率明显高于直径 < 3 cm 者,且通过绘制 ROC 曲线分析出直径 ≥ 3.4 cm 是判断 PALN 是否存在转移的最佳临界值,具有一定的临床诊断价值。Han 等学者^[5]的研究中发现肿瘤最大直径为 3.5 cm 在统计学上是诊断 PALN 转移是否阳性的最佳临界值,当肿瘤直径超过 3.5 cm 时 PALN 转移率为 17.23%。在 Huang 的研究中^[15]发现肿瘤大小是 PALN 转移相关的危险因素,当肿瘤大小超过 2 cm 时 PALN 转移率显著升高,且所有的 PALN 转移阳性患者其肿瘤大小都超过了 2 cm。结合研究分析,可能由于肿瘤越大,越容易浸润组织,浸润的深度越深,淋巴结转移的概率越高,所以 PALN 转移的概率也升高。

对于 IB~IIA 期宫颈癌患者的首选治疗方式为根治性子宫切除术 + 双侧 PLN \pm PALN 清扫。Matsuo K^[14]分析了 5620 例宫颈癌手术患者的预后,研究发现没有实施 PALN 清扫术的患者,术后的复发率为 4.2%,而实行手术的患者,术后的复发率仅为 2.5%,这表明在切除 PALN 后减少了宫颈癌患者的疾病复发。但是因为宫颈癌手术本身就对患者的创伤性较大,且

PALN 靠近人体重要的血管及器官,所以在切除的过程中,很容易损伤周围组织从而发生不必要的大出血及脏器损伤等情况,在分析 Barquet-Muñoz SA 等学者^[1]的研究中发现,相比较于单纯行 PLN 清扫术的患者,行 PALN 切除术的患者术后并发症明显增加,这可能会影响患者的生存质量及预后。但是,如果在术前已经通过影像学的检查发现存在可疑淋巴结转移,或者在术中触及肿大的淋巴结,那么在手术当中将可疑阳性的淋巴结切除进行病理学诊断,一方面可以对疾病进行更准确的分期,进一步指导患者后续的治疗,另一方面也可以有效降低肿瘤的复发率,从而改善患者的预后。

虽然在本研究分析中显示年龄、宫颈浸润深度在 PALN 是否转移两组间的差异无显著统计学意义,这与以往文献报道一致^[13,16],但是在 Han 的研究中发现年龄超过 46 岁与 PALN 转移有关^[5],在 Matsuo K 的研究^[14]以及国内一些研究中^[8,11,12]发现浸润深度与 PALN 转移有关,在这可能与本研究中病人例数不够有关而导致两者之间研究结果不同。本研究发现当患者年龄超过 50 岁、浸润深度超过肌层的 1/2 时,其 PALN 转移率升高,通过这些数据可以进行辅助评估 PALN 的转移情况。在临床中,还有许多其他基线资料可以作为参考因素,如肿块类型(内生型、外生型),分化程度,阳性淋巴结的大小以及是否接受过新辅助化疗等等都有可能与 PALN 转移存在关系,但因这些资料缺乏完整性并未被纳入本研究分析中。

综上所述,分期为 IIA 期以及 PLN 转移阳性,尤其转移个数 ≥ 3 个是 PALN 转移的独立危险因素,使 PALN 转移阳性的风险显著升高,若存在 LVSI 阳性、SCC-Ag 水平升高、肿瘤最大直径超过 3.4 cm 也能为临床医师提供一定的评估依据,医师可以根据术前的影像学报告或者结合术中的诊断来评估患者分期以及淋巴结转移情况,从而进一步分析 PALN 是否存在转移。在宫颈癌手术中实施 PALN 清扫术,则可以更好的了解淋巴结转移的情况,帮助医师更准确的对该疾病进行分期,评估患者的病情,制定后续的治疗方案,减少患者的复发率,改善患者的预后。

参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Small W, Jr., Bacon M A, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis[J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2404-2412
- [3] Ryu J M, Choi Y S, Bae J Y. Prognostic factors in women with cervical cancer stage IIIC1r treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(7): 1165-1172
- [4] Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(24): 3026-3033
- [5] Han X, Wen H, Ju X, et al. Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51840-51847
- [6] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(6): 660-666
- [7] Widschwendter P, Janni W, Scholz C, et al. Prognostic factors for and pattern of lymph-node involvement in patients with operable cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(6): 1709-1718
- [8] 陈冬奎, 贺红英, 谭广萍. 早期宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的影响因素[J]. *包头医学院学报*, 2017, 33(01): 1-2+5
- [9] 周晖, 刘昀昀, 罗铭, 等. 《2022 NCCN 子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*, 2021, 37(12): 1220-1226
- [10] Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy[J]. *Cancer*, 2015, 85(7): 1547-1554
- [11] 闫鼎鼎, 周建松, 楼寒梅. 334 例早期宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的危险因素分析[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(01): 95-98
- [12] 刘迎春, 刘鑫丽, 赵琳琳, 等. 宫颈癌患者腹主动脉旁淋巴结转移的相关性分析及淋巴结切除手术的探讨 [J]. *现代医学*, 2020, 48(11): 1400-1403
- [13] 刘宗琪. I B2 及 II A2 期宫颈癌患者的手术治疗方案研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(10): 1257-1259
- [14] Matsuo K, Shimada M, Saito T, et al. Risk stratification models for para-aortic lymph node metastasis and recurrence in stage IB-IIB cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e11
- [15] Huang H, Liu J, Li Y, et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(11): 978-983
- [16] 韦羽梅, 姚德生, 李菲, 等. 宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的高危因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(14): 1110-1112
- [17] Matsuo K, Grubbs BH, Mikami M. Quality and quantity metrics of pelvic lymph node metastasis and risk of para-aortic lymph node metastasis in stage IB-IIB cervical cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e10
- [18] 黄美虹, 韩钦, 郭红燕. 诊断宫颈癌淋巴结转移的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(12): 899-902
- [19] Wang W, Zhang F, Hu K, et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy for 1433 patients with cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3): 444-448
- [20] Choi HJ, Ju W, Myung SK, et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(6): 1471-1479
- [21] Vandepierre A, Van Limbergen E, Leunen K, et al. Para-aortic lymph node metastases in locally advanced cervical cancer: Comparison between surgical staging and imaging[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(2): 299-303
- [22] Yoon HI, Cha J, Keum KC, et al. Treatment outcomes of extended-field radiation therapy and the effect of concurrent chemotherapy on uterine cervical cancer with para-aortic lymph node metastasis[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 18
- [23] Leblanc E, Katdare N, Narducci F, et al. Should Systematic Infrarenal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1): 169-175

- [16] 郭翊江, 纪红. 中心静脉血氧饱和度对老年脓毒性休克患者容量反应性的预测价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 786-788
- [17] 刘海洋, 高君武. 早期血糖不稳定指数及乳酸清除率对感染性休克患者预后的评估价值 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(1): 68-71
- [18] Ronflé R, Lefebvre L, Duclos G, et al. Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference: Predictor of Septic Patient Prognosis Depending on Central Venous Oxygen Saturation [J]. Shock, 2020, 53(6): 710-716
- [19] Helmy TA, El-Reweny EM, Ghazy FG. Prognostic Value of Venous to Arterial Carbon Dioxide Difference during Early Resuscitation in Critically Ill Patients with Septic Shock [J]. Indian J Crit Care Med, 2017, 21(9): 589-593
- [20] Guo Z, Yin M, Kong J, et al. Relationship Analysis of Central Venous-to-arterial Carbon Dioxide Difference and Cardiac Index for Septic Shock[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8822
- [21] 李丽, 李正艳, 秦玲, 等. 静动脉二氧化碳分压差联合中心静脉血氧饱和度评估感染性休克液体复苏治疗效果的 Meta 分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(19): 2899-2904
- [22] Vincent JL, Jones G, David S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 196
- [23] 龙云铸, 李丹, 傅京力, 等. 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分和心肌损伤标志物与感染性休克患者预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(6): 31-33
- [24] Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, et al. Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit [J]. Croat Med J, 2020, 61(5): 429-439
- [25] Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis [J]. Med Glas (Zenica), 2018, 15(2): 93-100
- [26] Kumar S, Jangpangi G, Bhalla A, et al. Role of central venous oxygen saturation in prognostication of patients with severe sepsis and septic shock in emergency medical services[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2019, 9(4): 164-171
- [27] Protti A, Masson S, Latini R, et al. Persistence of Central Venous Oxygen Desaturation During Early Sepsis Is Associated With Higher Mortality: A Retrospective Analysis of the ALBIOS Trial [J]. Chest, 2018, 154(6): 1291-1300
- [28] 冯开俊, 宋秋鸣, 武道荣, 等. 中心静脉血与动脉血二氧化碳分压差、中心静脉血氧饱和度、乳酸清除率对感染性休克预后不良的预测[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(2): 210-214
- [29] Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? [J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1): 115-124
- [30] 蒋苏豫, 朱嵘. 早期血乳酸清除率对感染性休克预后的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(6): 982-984

(上接第 3453 页)

- [24] Ogino I, Nakayama H, Kitamura T, et al. The curative role of radiotherapy in patients with isolated para-aortic node recurrence from cervical cancer and value of squamous cell carcinoma antigen for early detection[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2010, 15(4): 630-638
- [25] Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 1996, 14(1): 111-118
- [26] Chou HH, Wang CC, Lai CH, et al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2001, 51(2): 442-448
- [27] Kim YT, Yoon BS, Kim JW, et al. Pretreatment levels of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in women with squamous cell carcinoma of the cervix [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2005, 91(1): 47-52
- [28] 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]. Gynecologic Oncology, 1997, 65(2): 309-313
- [29] Lekskul N, Charakorn C, Lertkhachonsuk AA, et al. The Level of Squamous Cell Carcinoma Antigen and Lymph Node Metastasis in Locally Advanced Cervical Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(11): 4719-4722
- [30] 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]. Gynecologic Oncology, 1998, 68(3): 263-266
- [31] Barquet-Muñoz SA, Rendón-Pereira GJ, Acuña-González D, et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in abandoned radical hysterectomy in cervical cancer[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 23