

·临床研究·

淋巴结比率可作为早期宫颈癌生存和复发的预测因子

陈林, 程安然, 陈锐, 熊樱
(中山大学肿瘤防治中心妇科, 广东广州 510060)

摘要:【目的】探讨淋巴结比率(LNR)与早期宫颈癌患者临床病理特征和预后的关系。【方法】回顾性分析我院2001年6月1日至2012年9月30日期间137例淋巴结阳性的I期和IIA期行根治性子宫切除术或不伴双侧输卵管卵巢切除术和盆腔±腹主动脉旁淋巴结清扫术的宫颈癌患者的病历资料,根据病理检测阳性淋巴结数目和术中切除淋巴结总数比,计算出LNR。绘制受试者工作特征曲线(ROC),根据ROC曲线截断值将患者分为两组,并对预后的准确性进行评估。【结果】ROC曲线下面积为0.65,最佳Cut-off值为0.077时Youden指数最大,灵敏度为0.75,特异度为0.51。当LNR为0.07时,两组病人五年总生存和无病生存率分别为84.0%和66.0% ($P < 0.01$), 78.0%和57.0% ($P < 0.01$)。多因素分析表明LNR水平是影响患者复发和总生存的独立预后因子。【结论】淋巴结比率是早期宫颈癌患者生存预测的可靠指标。

关键词:淋巴结比率;宫颈癌;预后

中图分类号:R737.3 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2021)06-0950-05

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0619

Lymph Node Ratio as A Predictor for Survival and Recurrence in Early-Stage Cervical Cancer

CHEN Lin, CHENG An-ran, CHEN Rui, XIONG Ying

(Department of Gynecology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Correspondence to: XIONG Ying; E-mail: tdken999@163.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the relationship between lymph node ratio (LNR) and clinicopathological features as well as prognosis of patients with early stage cervical cancer. 【Methods】 Medical records of 137 consecutive patients who underwent radical hysterectomy with or without bilateral salpingo oophorectomy and pelvic±para-aortic node dissection for resectable cervical cancer from June 1, 2001 to September 30, 2012 were reviewed. LNR was calculated according to the ratio between the number of positive lymph nodes detected by pathology and the total number of lymph nodes removed during surgery. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to verify the accuracy of the LNR cut off values for recurrence and survival prediction. Patients were divided into two groups according to ROC curve cut off values, and the accuracy of prognosis was reviewed. 【Results】 ROC curves showed that a node ratio value of 7.7% had the best survival prognostic correlation. Five-year overall survival rates were 84.0% and 66.0% ($P < 0.01$) and disease-free survival rates were 78.0% and 57.0% ($P < 0.01$) respectively. 【Conclusion】 LNR is a reliable indicator of survival prediction in early-stage cervical cancer.

Key words: lymph node ratio; cervical cancer; postoperative survival

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(6): 950-954]

在发展中国家,宫颈癌的新发病例逐年上升^[1],仅次于乳腺癌高居第二位,而死亡率则居第

三位^[2]。目前对于宫颈癌最常见的治疗方法仍是手术和放射治疗。对于 International Federation of

收稿日期:2021-07-06

基金项目:广东省科技计划项目(2014A020212124)

作者简介:陈林,硕士生,研究方向:妇科肿瘤的基础和临床,E-mail: chenlin1@sysucc.org.cn;熊樱,通信作者,主任医师,教授,研究方向:妇科肿瘤的基础和临床,E-mail: tdken999@163.com

Gynecology and Obstetrics (FIGO)分期IB和IIA的病人,子宫根治性切除加盆腔、腹主动脉淋巴结清扫术仍是常规治疗方法^[3]。宫颈癌术后的数个指标被纳入临床研究,以确定高危人群,预测复发和生存。在这些指标中,淋巴结转移是较为普遍接受的与宫颈癌手术预后相关的因素。研究^[4]表明淋巴结阳性患者的生存率明显低于淋巴结阴性患者。鉴于阳性淋巴结的临床意义,探索描述淋巴结转移详细状态的参数,进一步对高危患者进行分层,预测预后成为重要的研究方向。淋巴结阳性与淋巴结总数的比值,或淋巴结比值(lymph node ratio, LNR)已经成为一个有希望的参数。LNR已被证明是胰腺癌^[5]、胃癌^[6]、乳腺癌^[7]等癌症的独立预测因子,多项回顾性研究报道了LNR与宫颈癌生存结局的关系^[8-10]。由于这些研究各有其局限性,本研究通过对手术治疗的淋巴结阳性宫颈癌患者的研究,以评估LNR与生存结果之间的关系。

1 材料与方法

1.1 病历资料

本研究为回顾性研究。纳入标准如下:病理诊断淋巴结阳性的FIGO I B1到FIGO II A2的宫颈癌患者;患者有疾病复发或者因肿瘤死亡;手术后至少半年后发现肿瘤复发。排除标准包括:患者治疗前有其它恶性肿瘤病史;在随访过程中,患者出现新的原发肿瘤。回顾分析我科2001年6月1日至2012年9月30日宫颈癌手术治疗的临床数据库。在所有行根治性子宫切除术伴或不伴双侧输卵管卵巢切除术及盆腔±腹主动脉旁淋巴结清扫的患者中,137例符合上述标准的患者纳入本研究。所有患者的病理切片由病理医师复查。LNR定义为阳性淋巴结数与盆腔淋巴结切除总数的比值。从病历中收集患者的人口学、临床病理及随访资料,用统计软件进行分析。最后一次随访时间为2018年5月31日。本研究获得了本中心伦理委员会的批准免除患者知情同意。

1.2 统计学方法

采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)方法确定LNR的最佳Cut-off值;使用SPSS 25.0版统计软件进行数据处理。数据以率表示,并使用卡方检验或Fisher精确检验进行分析。使用Kaplan-Meier法计算累积生存率,进行单因素生存分析和绘制生存曲线,生存曲线的比

较采用log-rank检验。采用Cox比例风险模型进行多因素生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

137名患者均行根治性子宫切除术加双侧盆腔淋巴结清扫术,包括髂总,髂外,髂内,闭孔和宫旁淋巴结,57(41.6%)名患者行主动脉旁淋巴结切除术到肠系膜下动脉。病人的临床病理资料如表1所示。术后,80(58.4%)名患者接受了同步放疗。骨盆外照射的中位处方剂量为50(46~50)Gy,在放疗过程中,每个患者每周给予顺铂20~40(mg/m^2),盐水稀释后静脉输注。44例(32.1%)患者接受单纯放疗,9例(6.6%)接受单纯化疗,4例(2.9%)未接受任何辅助治疗。

病人的中位随访时间为58(12~192)个月。48名病人出现了疾病复发。总复发率为35.0%。其中17人为盆腔复发(复发部位包括盆腔侧壁、阴道残端、膀胱、输尿管和直肠),占总病例的12.7%。25名患者出现盆腔外复发(复发部位包括外阴、阴道下段、腹股沟淋巴结、腹主动脉旁淋巴结、纵隔、肝肺骨等远隔器官),占总病例的18.2%。另外,有6名患者同时发生盆腔内和盆腔外复发,占总病例的4.4%。截至最后随访日期,34人因肿瘤复发而死亡。采用Kaplan-Meier法计算病人的五年无病生存率和总生存率分别为66.1%和74.0%。

在所有患者中,有11例患者腹主动脉旁淋巴结阳性,伴或不伴盆腔淋巴结阳性。48例复发患者中,盆腔复发23例,盆腔外复发31例,伴或不伴盆腔复发。31例盆腔外复发患者中,12例复发于腹主动脉旁淋巴结,4例发生于肝脏,3例发生于肺。其它还有外阴、骨、腹股沟淋巴结、纵隔淋巴结或锁骨下淋巴结的复发。

2.2 淋巴结比率在肿瘤复发中的预测价值

为了了解LNR对复发的预测价值,我们采用受试者工作特征(ROC)曲线方法(图1),计算出曲线下面积AUC 95%CI为0.65(0.56, 0.75)。结果表明LNR在预测肿瘤复发方面有一定的临床价值。根据复发患者LNR的ROC曲线统计数据,取敏感性和特异性之和的最大值作为截断值。得到的LNR预测复发的cut off值为0.076 91。为便于分析,取值为0.077。

表1 患者临床病理特征统计
Table 1 Demographic, clinical and pathological characteristics (N=137)

Characteristic	N (%)
Median age/years (range)	44 (26 ~ 76)
Cervical stromal invasion	
<2/3	33 (24.1)
≥2/3	104 (75.9)
Parametrial invasion	
Absent	126 (92.0)
Present	11 (8.0)
Histopathology	
SCC	120 (92.0)
AC	8 (5.8)
ASC	7 (5.1)
Others	2 (1.5)
Grade	
High differentiation	4 (2.9)
Middle differentiation	47 (34.3)
Low differentiation	77 (56.2)
Unknown	9 (6.6)
LVSI	
Absent	117 (85.4)
Present	20 (14.6)
FIGO stage	
I A2	1 (0.7)
I B1	54 (39.4)
I B2	47 (34.3)
II A	35 (25.5)
Median no. LN resected/range	20 (9, 46)
Median no. positive LN/range	2 (1, 11)
Positive margins	
Absent	126 (92.0)
Present	11 (8.0)
Primary tumor size(≥4 cm)	
Yes	61 (44.5)
No	76 (55.5)
Neoadjuvant chemotherapy	
Yes	42 (30.7)
No	95 (69.3)
Adjuvant therapy	
Concurrent chemoradiation	80 (58.4)
Radiation alone	44 (32.1)
Chemotherapy alone	9 (6.6)
No therapy	4 (2.9)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; DFS: disease-free survival; SCC: squamous cell carcinoma; AC: adenocarcinoma; ASC: adenosquamous carcinoma; LVSI: lymphovascular space invasion; LNR: lymph node ratio; LN: lymph node.

2.3 淋巴结比率与患者预后之间的关系

患者资料按照淋巴结比率分为两组(<0.077 vs. ≥ 0.077)。其中59例患者淋巴结比率 <0.077 ,78例患者淋巴结比率 ≥ 0.077 。两组病人五年总生存和无病生存率分别为84.0%和66.0% ($\chi^2=6.55$, $P<0.01$),78.0%和57.0% ($\chi^2=7.04$, $P<0.01$)。在单变量生存分析中,淋巴结比率($\chi^2=7.04$, $P<0.01$;图2)和宫旁切缘状态($\chi^2=12.60$, $P<0.01$)与无病生存(DFS)相关。淋巴结比率($\chi^2=7.19$, $P<0.01$;图3)、宫旁切缘状态($\chi^2=3.98$, $P=0.46$)和新辅助化疗($\chi^2=6.57$, $P=0.01$)与总生存(OS)相关。将单变量分析中与生存相关的指标纳入多变量分析,结果表明LNR $\geq 7.7\%$ 和宫旁浸润是患者DFS的独立预后因子(表2)。在总生存方面,未进行新辅助化疗和LNR $\geq 7.7\%$ 是患者总生存的独立预后因素(表3)。年龄、FIGO分期、组织病理、肿瘤分级、原发性肿瘤大小、淋巴血管间隙侵犯等指标均不影响DFS和OS。

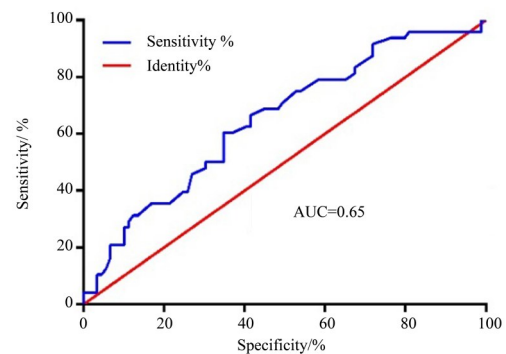


图1 淋巴结比率ROC曲线

Fig. 1 ROC curve obtained from regression analyses for predicting 5-year recurrent rate

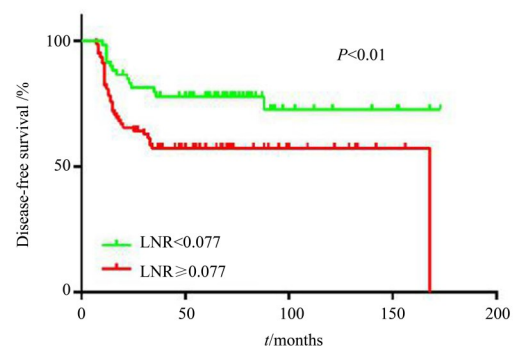


图2 淋巴结比率高低两组患者无病生存率比较

Fig. 2 Disease-free survival in early stage cervical cancer patients according to lymph node ratio

3 讨论

淋巴结转移是宫颈癌生存和局部复发最重要的预后因素^[8, 11-12]。Li等^[8]的一项研究中,1 435名FIGO分期 I B到 II A期的患者,盆腔淋巴结转移者有332名,转移率为23.14%;髂总淋巴结转移者69名,转移率为4.81%;腹主动脉旁淋巴结转移者24名,转移率为1.67%。可见淋巴结转移患者还是占有较大的比例的,因此找到一个可对淋巴结状态进行综合评估的指标对于早期宫颈癌患者的预后判断是很重要的。然而,不同的研究所报道的淋巴结阳性患者的生存率大相径庭^[12-14]。这可能是对切除的淋巴结的评估受到多种因素的影响的结果,这些因素包括患者的解剖结构、手术的范围、局部炎症的状态、标本的处理以及病理学家的评估等。许多与淋巴结状态相关的参数在文献中被作为预后因素,如转移淋巴结的数量、切除淋巴结的总数、阳性淋巴结的位置、转移淋巴结的大小、腹主动脉旁淋巴结的受累率等^[4, 8]。然而,不同研究的结果并不一致。比如,关于影响淋巴结受累程度的阳性淋巴结数量,Hosaka等^[4]报道1个或2个阳性淋巴结的患者的5年生存率明显优于2个以上阳性淋巴结的患者。对于淋巴结切除总数这一盆腔淋巴结切除术的直接质量指标,有报道称^[15]淋巴结阳性患者的淋巴结切除数量越多对患者生存越有利。然而,Suprasert等^[9]报道盆腔淋巴结切除数量与5年无病生存无关。

淋巴结比率是一个既与转移淋巴结负担有关,又与淋巴结切除是否彻底有关的综合因素。一些回顾性研究报道了LNR与宫颈癌患者生存之间的关联。Fleming等^[13]报道了95例早期(I - II B)宫

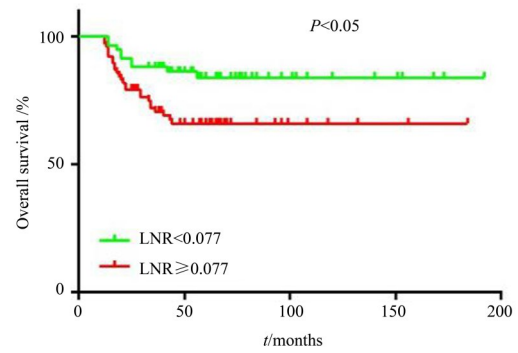


图3 淋巴结比率高低两组患者总生存率比较

Fig. 3 Overall survival in early stage cervical cancer patients according to lymph node ratio

颈癌患者。他们发现LNR > 6.6%与较差的PFS相关(HR =2.97, 95% CI: 1.26, 7.02, P =0.01),而LNR > 7.6%与较差的OS相关(HR =3.96, 95% CI: 1.31, 11.98, P =0.01)。然而,在他们研究的95例患者中,13例(13.7%)切除的淋巴结少于10个,最少1个。尽管切除淋巴结总数与生存之间的关系存在争议,但一项[EORTC-GCG]研究表明,盆腔淋巴结切除超过11个是盆腔淋巴结切除术^[14]的质量指标之一。因此,Fleming等^[13]研究的合理性受到了质疑。在本研究中,仅有1例(0.7%)患者切除的淋巴结少于10个,128例(93.4%)患者切除的淋巴结多于11个。Polterauer等^[14]报道了88例淋巴结阳性宫颈癌患者,发现LNR > 10%是无病生存(HR =2.2, 95% CI: 1.1-4.7, P=0.01)和OS(HR =2.2, 95% CI: 1.0-4.8, P=0.05)的独立阴性预测因子。然而,在这个系列中,近15%(11)的患者处于疾病的晚期(III A-IV A)。事实上,对于这些晚期患者,淋巴结转移对生存的影响尚未得到证实。迄今

表2 影响无病生存率的多因素分析

Table 2 Cox proportional hazards model analysis of factors of DFS

Variable	b	Sb	Wald χ^2	P	RR	RR 95%CI
Parametrial invasion	1.07	0.398	7.237	<0.01	2.92	(1.34, 6.36)
LNR	0.799	0.333	5.769	0.016	2.22	(1.16, 4.27)

表3 影响总生存率的多因素分析

Table 3 Cox proportional hazards model analysis of factors of OS

Variable	b	Sb	Wald χ^2	P	RR	RR 95%CI
Neoadjuvant chemotherapy	0.756	0.346	4.799	0.029	2.13	(1.08, 4.19)
LNR	0.955	0.407	5.511	0.019	2.60	(1.17, 5.77)

为止,只有 Metindir 等^[16]的研究观察到阴性结果。他们报道,不同 LNR 水平的患者的生存差异没有统计学意义。然而,他们只有 18 名淋巴结阳性的患者。Li 等^[8]的研究表明 LNR > 0.19 与较差的 5 年 OS 相关。

我们的研究表明 LNR \geq 0.077 是早期宫颈癌患者术后无病生存(HR = 2.22, 95% CI: 1.16–4.27, $P < 0.05$)和总生存(HR = 2.6, 95% CI: 1.17–5.78, $P < 0.05$)的独立于后因子,LNR \geq 0.077 的患者术后无病生存时间和总生存时间均明显减少,LNR 可作为淋巴结阳性早期宫颈癌患者预后的重要预测指标。

根据临床经验及以往的研究,我们知道其它因

素,比如肿瘤病理类型,肿瘤的临床分期,肿瘤细胞的分化等均可以影响到患者的生存。在本研究中,我们没有看到这样的影响,我们分析有以下原因:本研究的样本量相对较小;各个因素之间存在着相互影响,比如新辅助化疗和非新辅助化疗患者,新辅助化疗者,肿瘤往往更大而不易手术切除,而新辅助化疗的效果消除了肿瘤大小对预后带来的消极影响;我们选择的病例都是 I B 到 II A 期有淋巴结转移的患者,这些患者的肿瘤侵犯以及治疗方式都相差不大,在这两组之间分析不容易表现出差异性。我们的这一研究结果需要进一步的大规模研究来证实。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7–30.
- [2] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143: 22–36.
- [3] Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, et al. Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus definitive radiotherapy alone for FIGO stage II B cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2011, 123(2): 241–247.
- [4] Hosaka M, Watari H, Mitamura T, et al. Survival and prognosticators of node-positive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. Int J Clin Oncol, 2011, 16(1): 33–38.
- [5] Jin C, Li J, Zou CX, et al. Lymph node ratio predicts prognosis in patients with surgically resected invasive pancreatic cystic neoplasms [J]. Translational Cancer Research, 2020, 9(10): 5843–5856.
- [6] Supsamutchai C, Wilasrusmee C, Jirasiritham J, et al. Recurrence outcome of lymph node ratio in gastric cancer after underwent curative resection: a retrospective cohort study [J]. Ann Med Surg (Lond), 2020, 54: 57–61.
- [7] Sakin A, Aldemir MN. Aldemir, Lymph node ratio predicts long-term survival in lymph node-positive breast cancer [J]. Eur J Breast Health, 2020, 16(4): 270–275.
- [8] Li D, Xu X, Yan D, et al. Prognostic factors affecting survival and recurrence in patients with early cervical squamous cell cancer following radical hysterectomy [J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 300060519889741.
- [9] Suprasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 116(1): 43–46.
- [10] Widschwendter P, Polasik A, Janni W, et al. Lymph node ratio can better predict prognosis than absolute number of positive lymph nodes in operable cervical carcinoma [J]. Oncol Res Treat, 2020, 43(3): 87–95.
- [11] Kim SI, Kim TH, Lee M, et al. Lymph node ratio is a strong prognostic factor in patients with early-stage cervical cancer undergoing minimally invasive radical hysterectomy [J]. Yonsei Med J, 2021, 62(3): 231–239.
- [12] Joo JH, Kim YS, Nam JH. Prognostic significance of lymph node ratio in node-positive cervical cancer patients [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(30): e11711.
- [13] Fleming ND, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Significance of lymph node ratio in defining risk category in node-positive early stage cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(1): 48–53.
- [14] Polterauer S, Hefler L, Seebacher V, et al. The impact of lymph node density on survival of cervical cancer patients [J]. Br J Cancer, 2010, 103(5): 613–616.
- [15] Meyer MF, Meinrath J, Seehawer J, et al. The relevance of the lymph node ratio as predictor of prognosis is higher in HPV-negative than in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(1): 192–198.
- [16] Metindir J, Bilir G. Impact of the ratio of metastatic to examined lymph nodes on the survival of early-stage cervical cancer patients [J]. Onkologie, 2009, 32(3): 103–106.

(编辑 余菁)