

子宫内腺癌前哨淋巴结切除临床应用专家共识



扫一扫下载全文

中国研究型医院学会妇产科专业委员会

【摘要】 随着“精准诊疗医学”和“肿瘤微创治疗”等理念的提出，前哨淋巴结切除术（sentinel lymph node biopsy, SLNB）应运而生。该技术既能降低传统分期手术切除淋巴结的并发症，又可精准评估淋巴结的转移状态，近年来被用于子宫内腺癌分期手术。目前子宫内腺癌 SLNB 已被写入美国国家综合癌症网络（NCCN）指南，并在临床推广应用。我国部分医院也已开展子宫内腺癌前哨淋巴结研究，积累了一定经验。因此，有必要借鉴国外经验，根据国内现状，制定适合我国实际情况的专家共识，供临床应用参考。

【关键词】 子宫内腺癌；前哨淋巴结切除术；手术分期；专家共识

子宫内腺癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，全球发病率呈逐年上升趋势。子宫内腺癌患者淋巴结转移状态是国际妇产科联盟（FIGO）手术-病理分期的重要指标，可评估预后和指导辅助治疗。因此，子宫内腺癌分期手术要求进行腹膜后淋巴结切除术。但是，子宫内腺癌患者多合并肥胖、高血压和糖尿病等内科疾病，增加了腹膜后淋巴结切除难度。此外，淋巴结切除术可增加相关并发症，例如淋巴水肿、淋巴囊肿、乳糜漏、蜂窝组织炎、血管损伤和神经损伤等的发生率，影响了患者生活质量。文献报道，早期子宫内腺癌淋巴结转移率不足 10%，更多患者切除的淋巴结没有癌转移。因此大多数患者不能从淋巴结切除手术中获益，却要承担相关并发症的风险。基于以上原因，需要一种微创而精准评估淋巴结状态的方法。前哨淋巴结切除术（SLNB）可获得最早且最可能肿瘤转移的前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN），以避免淋巴结过度切除，减小手术创伤，降低手术并发症，值得临床应用。

一、子宫内腺癌手术分期及淋巴结状态评估

目前，淋巴结转移是子宫内腺癌 FIGO 手术-病理分期的重要指标，如何准确评估淋巴结转移情况是临床需要解决的问题。美国妇科肿瘤学组（GOG 33）研究显示，临床分期为 I 期的子宫内腺癌患者盆腔和腹主动脉旁淋巴结转移的总体风险分别为 9% 和 6%，其中高分化子宫内腺癌的风险则分别为 3% 和 2%，肿瘤病灶局限于子宫内腺层的淋巴结转移率更低，约为 1%^[1]。另有研究表明系统淋巴结切除的早期子宫内腺癌患者并未显著改善生存，反而增加淋巴水肿等并发症的发生率^[2]。无高危因素的子宫内腺癌患者可以免于淋巴结切除术，但需要对淋巴结转移状态进行准确评估。目前 NCCN 指南推荐 SLNB 应用于子宫内腺癌的循证医学证据为 2A 级，其预测淋巴结转移的准确性高，已广泛用于临床。

二、子宫内腺癌 SLNB

1. 示踪剂种类：示踪剂种类包括生物活性染料（蓝色染料、纳米炭等）、放射性核素和荧光示踪剂等。

（1）生物活性染料：异硫氰酸蓝是美国 FDA 批准的 SLNB 示踪剂，因费用高、过敏反应风险等不足，临床应用受限，该药品在国内没有上市。亚甲蓝是异硫氰酸蓝的替代品，价格低廉，临床用途广泛，安全性好。国内有采用亚甲蓝进行子宫内腺癌 SLNB 研究，但此种生物活性染料易在组织中弥散，不利于发现 SLN，文献报道以异硫氰酸蓝和亚甲蓝作为示踪剂，SLN 检出率约为 60%~70%^[3]。

纳米炭混悬液（carbon nanoparticles, CNP）是由纳米级的炭颗粒制成的生物染料示踪剂，淋巴亲和性强，弥散速度慢，向周围组织泄露不明显，对人体无害。已被中国食品药品监督管理局批准用于 SLNB，是我国特有的新型示踪剂。应用纳米炭示踪，方法简单，不需特殊设备，腹腔镜和开腹手术均可应用。国内已有子宫内腺癌的 SLNB 研究应用纳米炭示踪法，SLN 检出率 78%~96.5%^[4-5]。但与其他生物染料相同，纳米炭不具备组织穿透力，要依靠术中染色淋巴管的精细解剖来识别 SLN，存在对于组织深部 SLN 漏检的风险，检出率相对较低。

（2）放射性核素：放射性标记胶体锝 99（Tc-99）核素成像和（或）术中伽马计数器检测联合也可用于子宫内腺癌的 SLN 识别与切除。核素具有穿透组织的能力，可以有效提高深部 SLN 的检出。但术前需要依赖核医学设备成像，操作过程复杂，有放射性污染，需要特殊的防护，其临床应用受到限制。

（3）荧光染料：吲哚菁绿（ICG）是一种水溶性三羧花青染料，可在近红外光范围内发出荧光信号，主要应用于腹腔镜手术和机器人手术。ICG 的荧光信号可穿透组织，对于深部的 SLN 定位准确，在肥胖患者中有显著优势。ICG 是 NCCN 指南推荐用于子宫内腺癌 SLNB 的示踪剂，目前在国外广泛应用，其检出率在各种示踪剂中较高，总体检出率可达到 90% 以上^[6]。但采用 ICG 荧光法需要荧光

腹腔镜设备。

2. 示踪剂注射：子宫内膜癌 SLN 示踪剂注射部位包括子宫体注射（子宫底浆膜下注射、子宫深肌层注射和宫腔内肿瘤周围注射）和宫颈注射。NCCN 指南推荐宫颈部位注射，因具有操作简便、可重复性高、SLN 检出率高等优势。但是，宫颈部位注射示踪剂能否反映子宫内膜癌灶部位的淋巴引流，有待进一步研究。

示踪剂注射方法：麻醉成功后取截石位，消毒并暴露宫颈，于宫颈 3、9 点（单一示踪剂）或宫颈 2、4、8、10 点（联合示踪剂）注射。先浅注射点（深度 0.1~0.3 cm）、后深注射点（深度 1~2 cm），分别缓慢推注示踪剂。

3. SLN 术中识别与切除：术中打开后腹膜，沿淋巴引流区域寻找示踪剂标记的淋巴管，沿着示踪淋巴管寻找第一站标记的淋巴结，记录各 SLN 显影的时间、切除各 SLN 的位置以及数目。如一侧盆腔 SLN 显影失败，应行该侧盆腔淋巴结系统切除术。如果发现明显肿大的淋巴结，可疑肿瘤转移，无论是否为 SLN，均应切除。术中可酌情行冰冻病理检查。

三、SLN 病理学检查

切除的 SLN 应做常规石蜡切片和苏木精-伊红（H&E）染色病理检查。有条件的医院推荐行病理“超分期”检查。“超分期”检查包括连续切片和免疫组化（immunohistochemistry, IHC）染色，可增加“低体积转移”（low volume metastasis）的检出率。目前 SLN 超分期检查尚无标准方法。按照美国病理学家学会（CAP）乳腺癌 SLN 处理指南推荐的“超分期”方法，需要沿着淋巴结长轴，以 2 mm 的间隔切片，并在显微镜下检查所有切片保证至少 1 张切片达到 H&E 染色检测水平，剩余切片可行进一步 H&E 检测或免疫组化染色。美国斯隆凯特纪念医院（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC）采用的方法，先进行常规 H & E 染色检查，如果结果为阴性，则从每个石蜡块切下相邻两张间隔 50 μm 的 5 μm 切片，分别进行 H&E 和细胞角蛋白 AE1/AE3 染色，遗漏 SLN 中的微小转移病灶的概率较低^[7]。这种方法简便易行，值得借鉴应用。

四、子宫内膜癌 SLN 准确性评价

文献报道子宫内膜癌 SLN 切除总检出率 60%~100%，阴性预测值约 99%。国内 ICG 和纳米炭联合示踪可达到 95% 的总检出率^[8]。高检出率和阴性预测值显示了以 SLNB 取代传统的系统淋巴结切除手术的可行性。SLN 预测淋巴结转移的准确性指标见表 1。敏感性为 SLN 阳性（患者或单侧盆腔）在淋巴结转移（患者或单侧盆腔）中所占的比例；假阴性率为假阴性（患者或单侧盆腔）在淋巴结转移（患者或单侧盆腔）中所占的比例；阴性预测值为

表1 SLN在子宫内膜癌患者中的诊断准确性指标

	淋巴结阳性 ^a	淋巴结阴性 ^a
SLN阳性	真阳性	假阳性（不存在）
SLN阴性	假阴性	真阴性

注：a 表示包括 SLN 和非 SLN

真阴性（患者或单侧盆腔）在所有 SLN 阴性（患者或单侧盆腔）中所占的比例。

基于以上，建议：① 术前评估病灶局限于子宫体的子宫内膜癌患者淋巴结状态，术中应先行 SLNB，临床可疑阳性的淋巴结应同时切除，对于 SLN 显影失败的患者应行系统淋巴结切除术；② 宫颈注射生物活性染料、荧光染料以及示踪剂联合示踪法可有效应用于子宫内膜癌 SLNB；③ 切除的 SLN 除行常规 H&E 染色病理检查外，推荐有条件的医院行“超分期”病理检查，将假阴性率控制到最低；④ 早期低危子宫内膜癌 SLNB，具有微创和较好的肿瘤安全性，可以代替系统性淋巴结切除术，建议推广应用。

五、子宫内膜癌 SLN 切除相关争议问题

关于子宫内膜癌 SLN 切除，还有如下争议问题。

1. 适应证问题：研究表明早期低危和高危子宫内膜癌患者均能从 SLNB 中获益。对低危患者常规进行系统淋巴结切除术并无益处，采用 SLNB 替代系统淋巴结切除术可显著降低手术并发症的发生率。SLNB 可指导术中决策，发现 SLN 转移的患者可实施淋巴结系统切除。对于高危患者，应注重在术中和术中评估是否有可疑阳性淋巴结或者有子宫外浸润和转移。有研究主张对这类患者实施 SLNB，但同时需要行系统淋巴结切除术^[9]。

对 SLN “超分期”病理评估可减少淋巴转移漏检率，特别是低体积转移的漏检。SLN 低体积转移有可能成为评估预后和指导术后辅助治疗的危险因素。SLNB 在低危子宫内膜癌的应用主要是减少手术创伤，而在高危子宫内膜癌的价值则在于指导术后个体化治疗。低危子宫内膜癌患者行 SLNB 已达成共识，而高危子宫内膜癌患者是否在行 SLNB 的同时行系统淋巴结切除尚存争议，有待进一步研究。

2. 腹主动脉旁淋巴结示踪问题：SLNB 技术能否示踪子宫内膜癌患者腹主动脉旁淋巴结仍存争议。尽管子宫内膜癌孤立性腹主动脉旁淋巴结转移的风险仅为 3%^[10]，如不能明确腹主动脉旁淋巴结是否发生转移，将影响术后选择辅助治疗。腹主动脉旁淋巴结是否示踪显影与示踪剂的注射部位有关。与宫底注射或肿瘤旁注射相比，采用 NCCN 指南所推荐的宫颈注射方法，腹主动脉旁淋巴结检出率相对较低^[11]。因此，建议采取如下措施作为补充：① 具有淋巴结转移高危因素的患者进行术前影像学检查，以确定腹主动脉旁区域内的可疑淋巴结；② 对于存在腹主动脉旁区域可疑淋巴结，无论 SLNB 结果如何，均应行系统淋巴结切除；③ 术中应仔细检查腹主动脉旁区域，以确定真正的 SLN（而非第二站淋巴结），特别是盆腔淋巴结未显影者，原则上只切除第一站淋巴结；④ 对有腹主动脉旁淋巴结转移风险的患者，术者可选择行腹主动脉旁淋巴结切除术，并严格遵循盆腔 SLNB 原则对盆腔淋巴结进行评估；⑤ 术后病理提示盆腔淋巴结阳性但未行腹主动脉旁淋巴结切除术的患者，应接受影像学检查对腹主动脉旁淋巴结进行评估，必要时采取适当的辅助治疗。

3. 术后病理提示 SLN 阳性的子宫内膜癌患者是否接受再次手术问题：此种情况不推荐再次手术，建议行辅助治

疗。国外学者也倾向于根据盆腔 SLN 显影资料来确定术后化疗和放疗方案,如果发现显影的腹主动脉旁淋巴结阳性或高级别肿瘤,放疗的范围应该扩至腹主动脉旁区域。

4. 淋巴结低体积转移的患者是否接受辅助治疗问题:低体积转移情况[微转移(micrometastasis, MM)、孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC)]渐受关注。有研究报道 SLN 低体积转移患者 3 年无复发生存期明显高于宏转移患者^[12]; SLN 低体积转移的患者接受术后辅助治疗后,3 年疾病无进展生存期明显高于宏转移患者^[13]。因此,专家们认为 SLN 低体积转移对评估预后及指导辅助治疗的临床意义,有待进一步明确,是否辅助治疗,有待进一步研究。

总之,对于早期低危子宫内膜癌患者,推荐实施 SLNB 替代目前常规的系统淋巴结切除术;对于早期高危患者可以行 SLNB,但在有更多的数据支持单独 SLN 切除的安全性和有效性前,可行系统腹膜后淋巴结切除术。对术后病理提示盆腔 SLN 阳性的子宫内膜癌患者,可根据术中 SLN 显影情况,术后放疗范围扩大至腹主动脉旁区域。低体积转移可能是患者生存结局的一个预后生物学指标,但其指导术后辅助治疗尚未达成共识。

子宫内膜癌 SLN 切除应积极推广,并建立全国多中心研究平台,积累经验,早日制定我国子宫内膜癌前哨淋巴结指南,指导临床应用。

编写组专家成员(按姓氏拼音顺序排列):白文佩(首都医科大学附属北京世纪坛医院),陈晓军(复旦大学附属妇产科医院),崔恒(北京大学人民医院),崔满华(吉林大学第二医院),韩丽萍(郑州大学第一附属医院),韩璐(大连市妇幼保健院),贺红英(柳州市柳铁中心医院),胡元晶(天津市中心妇产科医院),黄守国(海口市人民医院),孔北华(山东大学齐鲁医院),李斌(中国医学科学院肿瘤医院),梁志清(陆军军医大学第一附属医院),凌斌(中日友好医院),刘继红(中山大学附属肿瘤医院),刘永刚(赤峰市医院),陆安伟(南方医科大学深圳医院),马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院),马晓欣(中国医科大学附属盛京医院),马耀梅(天津医科大学肿瘤医院),孟元光(中国人民解放军总医院),米鑫(北京市顺义区妇幼保健院),苗劲蔚(首都医科大学附属北京妇产医院),任琛琛(郑州大学第三附属医院),宋坤(山东大学齐鲁医院),汪宏波(华中科技大学同济医学院附属协和医院),王建六(北京大学人民医院),王世军(首都医科大学宣武医院),王淑珍(首都医科大学附属北京朝阳医院),王永军(北京大学国际医院),王志启(北京大学人民医院),魏丽惠(北京大学人民医院),吴大保(安徽省立医院),向阳(北京协和医院),谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院),薛敏(中南大学湘雅三医院),姚德生(广西医科大学附属肿瘤医院),袁勇(吉林省肿瘤医院),张蔚(武汉大学中南医院),张正茂(河北医科大学第四医院),赵淑萍(青岛市妇女儿童医院)。

执笔人:梁斯晨(北京大学人民医院),陈家瑜(北京

大学人民医院),王志启(北京大学人民医院),李斌(中国医学科学院肿瘤医院),王建六(北京大学人民医院)。

参 考 文 献

- [1] Rungruang B, Olawaiye AB. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer [J]. Rev Obstet Gynecol, 2012, 5(1): 28. DOI: 10.3909/riog0177.
- [2] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial[J]. JNCI-J Natl Cancer I, 2008, 100(23): 1707-1716. DOI: 10.1093/jnci/djn397.
- [3] Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2011, 120: 347-352. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.12.334.
- [4] Lu Y, Wei JY, Yao DS, 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): e0183834. DOI: 10.1371/journal.pone.0183834.
- [5] Zuo J, Wu LY, Cheng M, et al. Comparison study of laparoscopic sentinel lymph node mapping in endometrial carcinoma using carbon nanoparticles and lymphatic pathway verification [J]. J Minim Invas Gyn, 2019, 26(6): 1125-1132. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.11.002.
- [6] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(5): 459-476.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033.
- [7] Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging [J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(5): 964-970. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.235.
- [8] 梁斯晨, 王志启, 王建六. 子宫恶性肿瘤前哨淋巴结检测 76 例临床分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 605-611. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.09.006.
- [9] Miller DS. Patients with endometrial cancer at risk for lymphatic metastasis should undergo pelvic and paraaortic lymphadenectomy as part of their initial surgery [J]. Cancer, 2017, 123(2): 192-196. DOI: 10.1002/cncr.30418.
- [10] Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 38-43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.10.002.
- [11] Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(2): 299-303. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.018.
- [12] Clair CMS, Eriksson AG, Ducie JA, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(5): 1653-1659. DOI: 10.1245/s10434-015-5040-z.
- [13] Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? [J]. Gynecol Oncol, 2017, 146(2): 240-246. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.024.

(收稿日期: 2020-05-15)