

综述

前哨淋巴结定位在子宫内膜癌手术中应用的研究进展

管艺贝, 滕银成

上海交通大学附属第六人民医院妇产科, 上海 200233

[摘要] 近年来, 关于前哨淋巴结定位技术在子宫内膜癌手术中应用的研究进展迅速。大量临床证据表明, 在早期内膜癌中前哨淋巴结定位可提高转移淋巴结的检出率并降低其假阴性率。但目前该技术存在一定的争议, 在高危型内膜癌 (如透明细胞癌、子宫肉瘤等) 中的临床价值、示踪剂及注射部位的选择、手术的具体流程、是否能改善预后等方面面临诸多问题。评估前哨淋巴结定位在子宫内膜癌手术中的作用, 仍需要更多的临床研究。该文主要针对前哨淋巴结定位技术在子宫内膜癌手术中的临床实践情况及目前存在的问题和争议进行综述。

[关键词] 子宫内膜癌; 前哨淋巴结; 前哨淋巴结定位

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.023 **[中图分类号]** R737.33 **[文献标志码]** A

Research progress of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer surgery

GUAN Yi-bei, TENG Yin-cheng

Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] In recent years, research about sentinel lymph node mapping in endometrial cancer surgery has developed quickly. Several clinical studies indicate that sentinel lymph node mapping in early endometrial cancer can improve detectable rate and decrease the false-negative rate. However, the technology is still controversial. Therefore, further study is needed to assess the role of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. This review mainly focused on the current clinical practice of sentinel node mapping technique in endometrial cancer, and the existing problems and controversies.

[Key words] endometrial cancer; sentinel lymph node (SLN); sentinel lymph node mapping (SLN mapping)

在 20 世纪 80 年代末, 国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 将淋巴结转移纳入子宫内膜癌分期标准后, 系统盆腔淋巴结清扫术成为了确定内膜癌患者是否存在盆腔淋巴结转移的重要方式。随着大量临床实践的开展, 该清扫术存在的一些问题也逐渐暴露了出来。不少研究^[1-3]表明, 该清扫术非但没有提高患者总生存率, 反而会引发患者诸如淋巴水肿、大出血、感染等一系列并发症的发生, 不仅给患者身体带来了损害, 同时还加重了其经济负担。此外, 在早期内膜癌患者中, 盆腔淋巴结转移的风险较低。根据妇科肿瘤学组 (Gynecologic Oncology Group, GOG)-33 的研究资料显示, 临床 I 期的子宫内膜癌患者发生盆腔淋巴结转移的总风险率为 9%, 无宫外转移的病例其盆腔淋巴结转移风险为 7%, 而无高危因素者 (需

同时满足: 组织学分级为高/中分化, 浸润深度 $<1/2$ 肌层, 中立于原发灶直径 <2 cm) 盆腔淋巴结转移风险 $<5\% \sim 10\%$ ^[4]; Katsoulakis 等^[5]对美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库 (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, SEER) 注册研究中的 4 052 例子宫内膜癌患者数据进行了回顾性分析, 发现 I_A (病变局限于宫体且无浸润深度或浸润深度 $<1/2$ 肌层) 及 I_B (病变局限于宫体且浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层) 期的患者, 盆腔淋巴结转移率均 $<5\%$, 而腹主动脉旁淋巴结转移率均 $<3\%$ 。对上述患者实施系统盆腔淋巴结清扫术, 有过度治疗之嫌。因此, 研究者们开始探究替代该清扫术的方法, 以期既能发现转移淋巴结又不扩大手术范围, 同时减少手术并发症的发生。前哨淋巴结定位技术即是满足要求的方法之一。

[作者简介] 管艺贝 (1995—), 女, 博士生; 电子信箱: 13170989599@163.com。

[通信作者] 滕银成, 电子信箱: teng_yc@126.com。



1 前哨淋巴结的识别

前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 是指淋巴回流途径中, 位于首站的一个或一组淋巴结。在肿瘤的扩散中, 肿瘤细胞会随着引流区的淋巴管先到达 SLN, 再进入下一站淋巴结。如果 SLN 没有发生转移, 其引流区域的淋巴结一般被认为不会转移。目前, 通过 SLN 定位技术 (sentinel lymph node mapping, SLN mapping) 可在术中对 SLN 进行定位, 切除已定位的 SLN 并活检后, 医师可根据活检结果评估该 SLN 引流区域有无淋巴结转移, 继而选择性切除淋巴结。临床上, 最常用的示踪剂包括亚甲蓝、异硫蓝等蓝色染料, 放射性同位素胶体锝-99m (^{99m}Tc) 及靛青绿 (indocyanine green, ICG) 等荧光染料。实施该定位技术时, 常将示踪剂注射于宫颈或宫底浆膜下肌层, 也可在宫腔镜引导下注射于肿瘤周围, 并通过肉眼或相应的显影设备对 SLN 进行观察。当示踪的 SLN 被切除后, 可通过苏木精-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining, H-E staining, H-E 染色) 或免疫组织化学染色, 明确该淋巴结有无肿瘤转移。

2 SLN 定位在子宫内膜癌手术中的应用

2.1 SLN 定位的可行性

在 Leitao 等^[6]的一项长达 3 年的回顾性研究中, 随

着术中 SLN 定位的内膜癌患者比例逐年增加 [第 1 年 (Y1), 35.0%; 第 2 年 (Y2), 65.0%; 第 3 年 (Y3), 77.0%; $P<0.001$], 平均切除的淋巴结数目逐年减少 (Y1, 20 枚; Y2, 10 枚; Y3, 7 枚; $P<0.001$), 但 3 年来Ⅲ_c期 (即存在盆腔淋巴结或腹主动脉旁淋巴结转移) 病例的诊断率并无显著差异 (Y1, 7%; Y2, 7.9%; Y3, 7.5%; $P=1.000$); 进而说明, SLN 定位对于Ⅲ_c期内膜癌患者的敏感性并不低于进行系统盆腹腔淋巴结清扫的全面分期手术。而近期 How 等^[7]报道的一项针对 436 例进行 SLN 定位的早期内膜癌患者的回顾性研究发现, 手术切除的 1 095 枚 SLN 中, 约有 7.9% 的 SLN 存在于系统盆腹腔淋巴结清扫时不常规切除的淋巴结区域, 如骶前淋巴结、深髂内淋巴结等; 提示相比该清扫术, SLN 定位对盆腹腔淋巴结的检查更为全面。

2.2 SLN 的检出率及影响因素

2.2.1 SLN 的检出率 SLN 检出率指至少能定位到 1 枚 SLN 的患者人数占有行 SLN 定位患者总人数的比例。若在病例中未找到任何 SLN, 则被认为定位失败。表 1 是近 5 年来有关子宫内膜癌患者的 SLN 检出情况的大型临床研究报道, 从中可以发现, SLN 的检出率从 41.70% ~ 98.30% 不等, 且不同的示踪剂和注射部位对盆腹腔 SLN 检出率、假阴性率的影响均较大。

表 1 近 5 年子宫内膜癌患者 SLN 检测情况
Tab 1 Detection of SLN in patients with endometrial cancer in recent 5 years

参考文献编号	作者	时间 / 年	例数 / n	注射点	示踪剂	SLN 平均数量 / 枚	盆腔 SLN 检出率 / %	腹主动脉旁 SLN 检出率 / %	假阴性率 / %
[8]	Kim CH 等	2013	504	宫颈	蓝色染料	3.0	62.00	0	1.20
[9]	Jewell EL 等	2014	227	宫颈	ICG 或蓝色染料 + ICG	3.0	95.00	10.00	0
[10]	Desai PH 等	2014	120	宫颈	亚甲蓝	2.6	86.00	0	0
[11]	Raimond E 等	2014	156	宫颈	^{99m} Tc	2.5	87.20	0	0
[12]	How J 等	2015	100	宫颈或子宫体浆膜下	ICG 或蓝色染料或 ^{99m} Tc	2.9	92.00	8.00	1.00
[13]	Sawicki S 等	2015	188	宫颈或子宫体浆膜下	蓝色染料	3.1	90.90	9.60	10.00
[14]	Buda A 等	2016	118	宫颈	^{99m} Tc + 蓝色染料或蓝色染料或 ICG	2.0	41.70	0	0
[15]	Holloway RW 等	2016	119	宫颈	异硫蓝 + ICG	3.0	98.30	10.10	2.80
[16]	Paley PJ 等	2016	123	宫颈	ICG	2.8	96.70	0	0
[17]	Holloway RW 等	2017	200	宫颈	异硫蓝 + ICG	2.0	83.90	0	2.50
[18]	Touhami O 等	2017	111	宫颈	蓝色染料或 ^{99m} Tc 或 ICG 或 ^{99m} Tc + 蓝色染料或 ^{99m} Tc + ICG	2.2	89.80	48.40	0
[19]	Martinelli F 等	2017	202	肿瘤周围	^{99m} Tc 和 ICG	3.7	93.20	50.80	1.00

2.2.2 SLN 检出率的影响因素

(1) 示踪剂 从表 1 可以看出, 不同示踪剂对 SLN 的检出率有一定影响。How 等^[12]分别对比了蓝色染料、^{99m}Tc 及 ICG 在 SLN 定位中的检出率。该研究共纳入 100 例子宫内膜癌患者, 结果显示, 约有 71% 的患者可通过蓝色染料显影, 而当示踪剂改为 ^{99m}Tc 或 ICG 时, 其检出率分别为 88% 和 87%; 相较于蓝色染料, ^{99m}Tc 或 ICG 示踪剂对 SLN 的检出率有明显提高, 这可能与蓝色染料在淋巴管中停留时间短有关。因此, 有学者尝试将蓝色染料与其他种类示踪剂相结合进行研究。Buda 等^[14]选取 118 例子宫内膜癌患者作为研究对象, 比较蓝色染料、ICG 以及蓝色染料和 ^{99m}Tc 相结合作为示踪剂对 SLN 进行检测; 结果显示, 三者的检出率分别为 89%、97% 及 100%; 进而提示, 蓝色染料及 ^{99m}Tc 共同显影可提高 SLN 的检出率。然而, 在 Jewell 等^[9]的研究中, ICG 和蓝色染料相结合作为示踪剂所得的 SLN 检出率 (93%, 28/30) 却低于单独使用 ICG 示踪剂 (95%, 188/197); 这可能与不同示踪剂间的相互作用有关, 也可能受限于研究的病例数, 继而无法客观反映示踪剂对 SLN 检出率的影响。

(2) 注射部位 临床上, 常选择的示踪剂注射部位包括宫颈、宫底浆膜下肌层、瘤周等。Niikura 等^[20]入组了 100 例患者, 开展随机临床试验并对盆腔和腹主动脉旁 SLN 检出率进行统计, 其中宫颈注射组共 45 例、瘤周注射组共 55 例, 2 组的盆腔 SLN 检出率分别为 96% 和 78%, 而腹主动脉旁 SLN 检出率分别为 0 和 56%; 进而说明宫颈注射时盆腔 SLN 的检出率高于瘤周注射, 而腹主动脉旁 SLN 检出率则低于瘤周注射。Geppert 等^[21]比较了经宫底和宫颈注射 ICG 后 SLN 的分布情况和检出率, 结果提示不同注射部位的 SLN 分布情况虽没有明显差异, 但经宫底注射时盆腔 SLN 的检出率低于经宫颈注射。

(3) 其他 身体肥胖、存在严重的盆腔脏器粘连等导致盆腔暴露不充分, 或肿瘤、炎症侵袭引起淋巴引流阻塞或破坏等均会导致 SLN 定位失败, 影响 SLN 的检出率并提高假阴性率。为降低 SLN 定位失败造成的假阴性率, 2014 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南对子宫内膜癌手术中 SLN 定位的操作流程进行规范: 术中需要对腹腔进行全面评估; 所有显影的淋巴结必须切除并进行超分期; 可疑或肿大的淋巴结, 无论定位与否必须清扫; 若半侧盆腔的 SLN 均未显影, 则需对该侧进行系统盆腔淋巴结清扫。随后, 有不少研究遵循该操作流程使得 SLN 定位的假阴性率得到降低^[22], 且 SLN 及转移淋巴结的检出率均有所提高^[23]; 进而说明, 手术流程的标准化对 SLN 检出率的提高有较大帮助。

3 SLN 定位在子宫内膜癌手术中遇到的问题及争议

3.1 能否通过术中冰冻技术指导手术方式的选择

考虑到 SLN 能反映区域淋巴结的转移情况, 有些学者认为, 对术中定位到的 SLN 进行冰冻切片并将阳性的 SLN 作为系统盆腔淋巴结清扫的证据, 既能够保证晚期子宫内膜癌患者手术分期的全面性、降低转移淋巴结的假阴性率, 又能减少对早期患者的过度治疗。目前, 该方法仍存在较大争议: ①由于该方法中冰冻技术对转移淋巴结的检出率要求极高, 现有研究报道结果不尽如人意。如 Ballester 等^[24]对 125 例子宫内膜癌患者进行回顾性研究, 在 SLN 出现肿瘤转移的 16 例患者中, 通过冰冻技术检测的有 9 例, 即术中冰冻敏感度仅为 56.3%。②在术中等待冰冻结果这一过程延长了手术时间, 增加了术中出血量以及感染等并发症的发生风险。因此, 术中冰冻结果尚无法替代术后石蜡切片检查。但随着术中冰冻技术准确性的提高, 能否通过术中冰冻选择手术方式还有待后续的深入研究。

3.2 在高危子宫内膜癌患者中的研究

大量研究^[11]表明, 在低危子宫内膜癌患者中, SLN 定位可以提高 SLN 及转移淋巴结的检出率、降低假阴性率, 但其对高危子宫内膜癌患者的影响仍存在争议。Ehrisman 等^[22]研究了 2012—2015 年的 36 例高危子宫内膜癌患者 (G3 期子宫内膜样腺癌、透明细胞癌、浆液性腺癌及子宫肉瘤) 中 SLN 定位的作用, 发现 SLN 的检出率仅为 83%, 阴性预测值为 92.3%, 相比在低危子宫内膜癌中的报道^[25]有明显降低。Schiaivone 等^[26-27]也报道了在子宫肉瘤患者及浆液性腺癌患者中进行 SLN 定位与实施系统盆腔淋巴结清扫术相比的研究, 发现其转移淋巴结的检出率差异无统计学意义。但由于目前的相关报道样本量较小, 且并非随机对照临床试验, 要明确高危子宫内膜癌中 SLN 定位的作用, 还需要更多的大样本、前瞻性的临床研究加以佐证。

3.3 临床应用价值有待商榷

研究^[28]发现, 术中应用前哨淋巴结定位技术的患者相比采用传统盆腔淋巴结清扫术者而言, 手术时间延长了 3 ~ 40 min, 或将增加手术并发症的发生风险; 极少数患者还可能出现试剂过敏等现象; 同时, SLN 定位所需试剂、设备以及定位技术的检测方法也可增加手术操作难度, 进而加重患者的经济负担; 更重要的是, 目前仍没有确切的证据证实 SLN 定位技术可以改善子宫内膜癌患者

的预后。因此在很大程度上, SLN 定位技术在临床上的推广与应用受到限制。但近期 How 等^[29]对 472 例子宫内膜癌患者术后随访发现, 2 年内复发的子宫内膜癌患者共 54 例, 其中术中行 SLN 定位的患者有 26 例、进行系统盆腔淋巴结清扫术的患者有 28 例, 两者并无显著差异, 但前者盆腔复发的病例占 30.8% (8/26), 较后者 (71.4%, 20/28) 显著减少; 由此可见, SLN 定位技术可能在一定程度上对子宫内膜癌患者的预后存在积极影响。

4 总结与展望

综上, SLN 定位技术可以更加精准地反映淋巴结的转

移情况, 对早期子宫内膜癌患者的淋巴结评估是安全有效的, 但该技术尚存在许多争议, 需要更加完善的技术以及更多的前瞻性临床研究进一步探讨。2017 年 NCCN 指南提出: 对于病变明显局限于子宫的患者, SLN 定位可以增加淋巴结转移的检出率, 降低假阴性率; 对影像学检查未发现转移或术中探查未见宫外病变的子宫恶性肿瘤患者, 可考虑行 SLN 定位来明确手术分期。由此可见, SLN 定位作为一种创新的手术方法, 已取得了一定的关注, 在早期子宫内膜癌中的临床应用也得到了一定的认可; 可以预见, 该技术今后在临床的应用将日益增多。随着 SLN 定位技术研究的不断深入以及临床实践的广泛开展, 更加精准化的子宫内膜癌治疗将得以实现。

参·考·文·献

- [1] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(23): 1707-1716.
- [2] ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study[J]. Lancet, 2009, 373(9658): 125-136.
- [3] May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): CD007585.
- [4] Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(2 Pt 1): 286-292.
- [5] Katsoulakis E, Mattes MD, Rineer JM, et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using the SEER registry[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 127(3): 293-296.
- [6] Leitao MM Jr, Khoury-Collado F, Gardner G, et al. Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage III endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(1): 38-41.
- [7] How J, Boldeanu I, Lau S, et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(1): 18-23.
- [8] 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.
- [9] Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2): 274-277.
- [10] Desai PH, Hughes P, Tobias DH, et al. Accuracy of robotic sentinel lymph node detection (RSLND) for patients with endometrial cancer (EC)[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(2): 196-200.
- [11] Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(3): 506-511.
- [12] How J, Gotlieb WH, Press JZ, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3): 436-442.
- [13] Sawicki S, Lass P, Wydra D. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-comparison of 2 detection methods[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(6): 1044-1050.
- [14] Buda A, Crivellaro C, Elisei F, et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer ^{99m}Tc and/or blue dye[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(7): 2183-2191.
- [15] Holloway RW, Gupta S, Stavitski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(2): 206-210.
- [16] Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ, et al. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(1): 117.
- [17] Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, et al. A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(7): 1972-1979.
- [18] Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, et al. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(3): 549-553.
- [19] Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following hysteroscopic injection of tracers: a single center evaluation over 200 cases[J]. Gynecol Oncol, 2017, 146(3): 525-530.
- [20] 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.
- [21] Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, et al. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(2): 256-261.
- [22] Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol Rep, 2016, 17: 69-71.
- [23] Hagen B, Valla M, Aune G, et al. Indocyanine green fluorescence imaging of lymph nodes during robotic-assisted laparoscopic operation for endometrial cancer. A prospective validation study using a sentinel lymph node surgical algorithm[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(3): 479-483.
- [24] Ballester M, Dubernard G, Bats AS, et al. Comparison of diagnostic accuracy of frozen section with imprint cytology for intraoperative examination of sentinel lymph node in early-stage endometrial cancer: results of senti-endo study[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(11): 3515-3521.
- [25] Ballester M, Dubernard G, Lécure F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO)[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 469-476.
- [26] Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 196-202.
- [27] Schiavone MB, Scelzo C, Straight C, et al. Survival of patients with serous uterine carcinoma undergoing sentinel lymph node mapping[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(7): 1965-1971.
- [28] 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.
- [29] How J, Gauthier C, Abitbol J, et al. Impact of sentinel lymph node mapping on recurrence patterns in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(3): 503-509.

[收稿日期] 2018-02-26

[本文编辑] 邢宇洋

