

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.011

早期宫颈癌恶性肿瘤腹腔镜手术中两种示踪剂前哨淋巴结活检结果的对比分析*

朱宏 赵绚璇 刘开江[△] 孙雨欣 刘青 刘益

(上海交通大学医学院附属仁济医院妇瘤科 上海 200001)

摘要 目的: 通过在早期宫颈癌恶性肿瘤患者中应用吲哚菁绿 (ICG) 及纳米炭混悬液为示踪剂行腹腔镜下前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)切除术,对比两种示踪剂的示踪效果,寻找临床更适宜普遍使用的示踪剂。**方法:** 选取仁济医院妇瘤科 2016.8~2019.10 期间诊断明确的 122 例早期宫颈癌恶性肿瘤患者为研究对象。随机采用 ICG 或纳米炭为前哨示踪剂。对两种示踪剂的显影情况和 SLN 的示踪效果进行分析。**结果:** 在 122 例宫颈癌恶性肿瘤病例中,宫颈注射 ICG64 例,检出 SLN385 枚,平均每个患者检出 6.02 枚 SLN,检出率 100%(64/64),特异度 96.77%,敏感度 75%。宫颈注射纳米炭混悬液 58 例,检出 SLN265 枚,平均每个患者检出 4.57 枚 SLN,检出率 96.9%(56/58),特异度 96.36%,敏感度 66.67%。两种示踪剂都有较好的示踪效果($P=0.9356$)。**结论:** 早期宫颈癌恶性肿瘤行宫颈注射 ICG 或纳米炭混悬液,腹腔镜下显影的 SLN 均具有较高的检出率与准确率,是一种较为可行的方法,可普遍开展,值得推广。

关键词: 宫颈癌;前哨淋巴结;吲哚菁绿;纳米炭混悬液

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)24-4651-04

Comparative Analysis of Sentinel Lymph Node Biopsy with Two Tracers in Laparoscopic Surgery for Early-stage Cervical Cancer*

ZHU Hong, ZHAO Xuan-xuan, LIU Kai-jiang[△], SUN Yu-xin, LIU Qing, LIU Yi

(Gynaecological Oncology, RenJi Hospital, School of Medicine, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, 200001, China)

ABSTRACT Objective: Laparoscopic sentinel lymph node (SLN) resection with indole green (ICG) and nano-carbon suspension as tracers was performed in patients with early-stage cervical cancer. The tracing effects of the two tracers were compared to find more suitable tracers for clinical use. **Methods:** 122 cases of early-stage cervical cancer diagnosed clearly in gynecological oncology department of Renji Hospital from 2016.8 to 2019.10 were selected as the research objects. Patients were randomly assigned to ICG or carbon nanoparticles as sentinel tracers. The development of two tracers and the tracing effect of sentinel lymph nodes were analyzed. **Results:** Of 122 cases of early-stage cervical cancer, 64 cases were injected with ICG and 385 SLNs were detected. On average, 6.02 SLNs were detected in each patient, the detection rate was 100%, and the false negative rate was 25%. In 58 cases of cervical injection of nano-carbon suspension, 265 SLNs were detected, with an average of 4.57 SLNs per patient, the detection rate being 96.9%, and the false negative rate being 33.33%. Both tracers have good tracing effect ($P=0.9356$). **Conclusions:** ICG or nano-carbon suspension injected into cervix of early-stage cervical cancer and SLN developed under laparoscopy have high detection rate and accuracy, which is a feasible method and can be widely carried out and worth popularizing.

Key words: Cervical cancer; Sentinel lymph nodes; Indocyanine green; Carbon nanoparticles

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

Article ID: 1673-6273(2019)24-4651-04

前言

宫颈癌恶性肿瘤是最常见的生殖器官肿瘤。随着医疗技术的发展,发现宫颈癌恶性肿瘤早期病例越来越多,临床上多以手术切除+后腹膜淋巴结清扫为主。腹膜后淋巴结转移是宫颈癌恶性肿瘤的主要转移途径,然而大量的临床实践证明早期病例的淋巴结转移率并不高,系统性清扫并发症较多^[1],应用 SLN

活检术可以明显减少系统性淋巴结清扫术所带来的严重并发症。在多种示踪剂中,ICG 作为 SLN 示踪剂已在 NCCN 指南里推荐使用,新型示踪剂纳米炭在胃肠外科、头颈外科及乳腺手术中应用较多,在妇科恶性肿瘤中报道较少。本研究意在对比纳米炭混悬液的示踪效果与 ICG 做比较,为临床工作中提供更多的示踪剂选择。

* 基金项目:上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12014115)

作者简介:朱宏(1979-),女,副主任医师,主要研究方向:妇科肿瘤,E-mail: 13703651122@163.com

△ 通讯作者:刘开江(1967-),男,主任医师,主要研究方向:妇科肿瘤,E-mail: liukaijiang@263.net

(收稿日期:2019-06-28 接受日期:2019-07-23)

1 资料和方法

1.1 研究对象

取 2016 年 8 月 -2019 年 10 月期间于我科接受腹腔镜手术的 122 例宫颈恶性肿瘤患者,其中有生育要求患者 19 例,103 例患者无生育要求。患者随机分为 3、9 点 /3、6、9、12 点宫颈注射 ICG 组(吲哚菁绿,25 mg/支,丹东医创药业有限责任公司生产)及纳米炭混悬注射液组(卡纳琳,1 mL/支,重庆莱美医药有限公司生产)。

1.2 纳入标准

入排标准:第一,术前均有明确病理;第二,患者自愿加入该研究,并签署知情同意书;第三,FIGO2018 临床分期为 IA1 伴淋巴管阳性、IA2 或 IB1 期,病理为腺癌、鳞癌或腺鳞癌;第四,术前均未行盆腔放疗;第五,术前影像评估区域淋巴结无转移;第六,无手术禁忌症。排除标准:患者不愿加入研究;术前盆腔放疗史;透明细胞癌、小细胞癌及未分化癌等特殊病理类型;妊娠合并宫颈癌以及有一项及以上与入选标准不符的情况,即可拒绝入组。

1.3 方法

1.3.1 SLN 检测方法

(1)卡纳琳组:将 1 mL 纳米炭混悬液原液溶于 2 mL 盐水中。暴露宫颈,避开血管,以 6、12 点为分界线,避开肿瘤组织于 3、9 点或 3、6、9、12 点分层(0.3-1.0 cm)注入 0.5-1.0 mL 纳米炭混悬液于正常宫颈组织中。垂直缓慢注射,每点最少持续 1 min,并在注射后局部压迫。如 15 min 内未显影,则补打一次。超声刀打开侧腹膜,腹腔镜下观察黑染淋巴结及淋巴管走行,最先黑染的淋巴结记作 SLN,切除后装入取物袋中取出,术中快速病理检查,并继续完成淋巴结清扫术及广泛宫颈/子宫切除术。所有标本经家属过目后送术后病理检查。



图 1 切除黑染的左侧髂内前哨淋巴结

Fig.1 Sentinel lymph nodes with black staining

(2)ICG 组:将 ICG 稀释成浓度为 1.25 mg/mL。注射方法、注意事项及评价标准如前。腹腔镜下观察荧光显色淋巴结及淋巴管走行,将最先显影的荧光淋巴结及淋巴管作为 SLN 并切除,装入取物袋中取出,术中快速病理检查。余手术方法同纳米炭组。

(3)注意事项:第一,无瘤原则:切除的 SLN 及盆腔淋巴结装入取物袋中取出;第二,SLN 需要单独送检;第三,手术操作由同一组手术医师完成;第四,每个病理切片都是在同一组病

理医师行 HE 染色并完成镜下阅片。

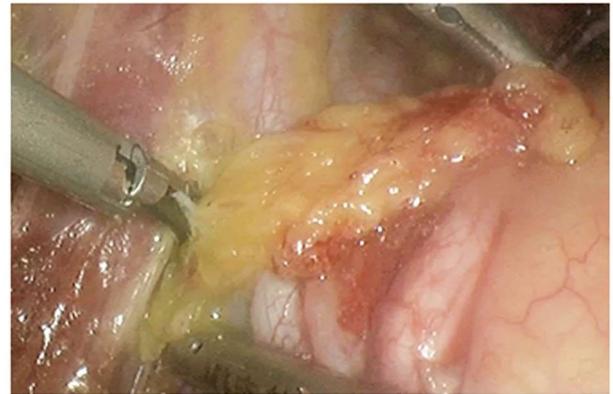


图 2 白光下左侧髂总前哨淋巴结

Fig.2 Sentinel lymph nodes under natural light



图 3 ICG 荧光显影左侧髂总前哨淋巴结

Fig.3 Sentinel lymph nodes by ICG fluorescence

1.3.2 观察指标 记录患者一般资料,记录最先黑染或荧光染色淋巴结的数量,观察两种示踪剂 SLN 的识别情况。SLN 评价的技术标准按美国 Louisville 大学标准^[2]:

SLN 检出率:(至少一个 SLN 检出的病例数 / 研究组总病例数)× 100%;

SLN 灵敏度:(SLN 真阳性病例数 / 盆腔淋巴结转移病例数)× 100%;

SLN 特异度:(SLN 真阴性病例数 / 盆腔淋巴结无转移病例数)× 100%。

1.3.3 统计分析 本研究使用 GraphPad Prism v6.0 统计软件包实施数据分析,所有数据都是根据分类变量比例以及基本构成比情况作出整理归纳,针对计量资料的单因素分析采用 t 检验或方差分析针对计数资料的分析采用卡方检验, $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 患者临床资料特征

所有符合纳入标准的患者共 122 例,中位年龄为 35 岁,中位体重指数(BMI)为 21.63 kg/m²。大多数患者为 FIGO 分期 IB1 (103 例,84.4%)。大多数患者(95 例,77.9%)为鳞状细胞癌。

其中 ICG 组 64 例患者,年龄为 44.74± 11.85;纳米炭组患者 58 例,年龄为 55.59± 10.27,两组患者的一般资料分布均无统计学意义(P 均≥ 0.05)(见表 1)。

表 1 两组示踪剂一般资料

Table 1 General information of patients

Characteristic	
Total Patients(n)	64
age	23-67
Stage,n(%)	
IAI(LVSI)	10(8.2%)
IA2	9 (7.4%)
IB1	103(84.4%)
Pathological Pattern,n(%)	
squamous cell carcinoma	95(77.9%)
Adenocarcinoma	25(20.5%)
Adenosquamous carcinoma	2(1.6%)
Surgical options,n(%)	
RT	19(15.6%)
RH	103(84.4%)

2.2 腹膜后淋巴结切除情况及两种示踪剂 SLN 识别情况

122 例子宫颈恶性肿瘤病人共检出 650 枚 SLN,其中 ICG 组共检出 385 枚 SLN;纳米炭组共检出 265 枚 SLN。

宫颈注射 ICG 组共 64 个病例,所有患者双侧盆腔均显影,共检出 385 枚 SLN,平均每个患者检出 6.02 枚 SLN。3 例宫颈癌术中 SLN 阳性,术后病理均阳性。检出率 100%(64/64),特异度 96.77%,敏感度 75%。

宫颈注射纳米炭组共 58 例,2 例患者双侧盆腔未显影,共检出 265 枚 SLN,平均每个患者检出 4.57 枚 SLN。检出率 96.55%(56/58),特异度 96.36%,敏感度 66.67%。

两种示踪剂 SLN 检出率、准确率,差异无统计学意义($P \geq 0.05$)(见表 2、图 1)。

3 讨论

宫颈癌是全球女性第二大常见癌症,早期患者 5 年生存率约为 92%^[3]。根治性子宫颈切除术(RH)和盆腔淋巴结切除术是早期宫颈癌患者的标准手术治疗。随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜手术显示出解剖清楚、出血少、损伤小、恢复快等优势,已经成为早期宫颈癌手术治疗的趋势。

表 2 两种示踪剂组切除 SLN 淋巴结情况

Table 2 Resection of SLN lymph nodes in two tracer groups

tracer	n	SLN(n)	Total SLN(n)	Average SLN (n)	Detection (%)	Specificity(%)	Sensitivity(%)
ICG	64	64	385	6.02	100	96.67	75
nano-carbon	58	56	265	4.57	96.9	96.36	66.67

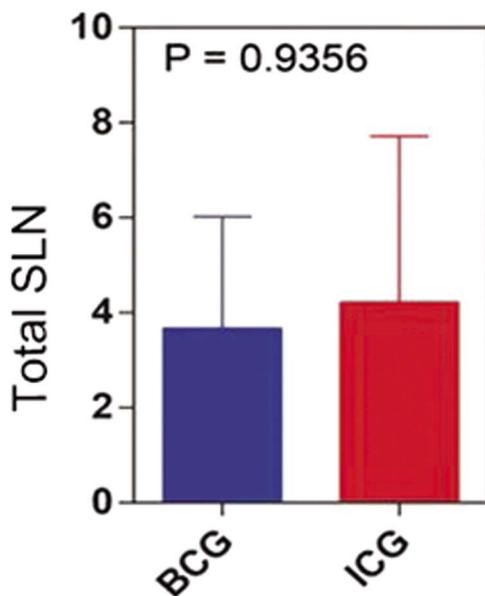


图 4 两种示踪剂组示踪 SLN 情况

Fig.4 SLN tracing by two tracer groups

对于宫颈癌,淋巴结清扫是治疗目的,因为盆腔淋巴结是宫颈癌的重要转移部位并直接影响预后。据统计 I 期宫颈癌盆腔淋巴结转移率为 0-16%,II 期盆腔淋巴结转移率 24-31%,也就是说 70%以上的淋巴结没有癌转移而被切除^[4,5]。针对子宫颈恶性肿瘤而言,在遂行全面分期术过程中都需要系统切除区域

淋巴结,而"一刀切"模式导致的各种并发症目前已受到临床医生的普遍关注。常规行后腹膜淋巴结清扫术手术范围大、创伤大、手术时间长,术中增加了大血管及神经损伤的风险,术后易合并感染、发热、深静脉血栓、淋巴滞留囊肿及乳糜漏等并发症,延长了住院时间,增加了医疗费用,严重影响患者的生活及生存质量,甚至危及生命^[6-9]。怎样有效规避过度"淋巴清扫",贯彻精准以及个体化治疗的临床理念,科学有效的遂行淋巴结切除术,是目前妇科恶性肿瘤临床治疗领域的一个重要研究课题。

最早进行肿瘤淋巴结引流以及发生肿瘤细胞转移的淋巴结即 SLN^[10,11],SLN 的病理状态被认为反映了其他非 SLN 的疾病状态。对其转移范围以及数量予以明确,能够为术中科学分析淋巴结清扫范围提供重要支持。而 SLN 识别离不开示踪剂的支持。常用的 SLN 示踪剂包括染料、放射性碘-99 以及吲哚菁绿等。ICG 独具特色的近红外线荧光光谱成像,可通过成像仪对淋巴管的引流路径及 SLN 所处位置进行精确观察,不但易于操作,而且可以进行实时导航,也是 NCCN 指南里推荐使用的示踪剂^[12-14]。但 ICG 需要特殊的镜头和显示器,价格昂贵,不利于在大多数医院开展。近几年,新型示踪剂纳米炭开始受到关注,其属于合成示踪剂,没有毒性,微粒直径大于内皮细胞间隙,小于淋巴管内皮细胞间隙,使得纳米炭微粒聚集在淋巴结并将其染成黑色,具有明显的淋巴系统趋向性,弥散速度比较快,不易造成局部晕染^[15,16]。纳米炭不需要特殊镜头和显示器,但黑染的淋巴与静脉颜色相近,需要有一定的腹腔镜操作

技巧避免血管损伤。目前被普遍应用到了甲状腺的肿瘤治疗领域当中,黑染成功率超过 90%,其敏感性高达 92.9%^[17-19]。纳米炭作为示踪剂,行乳腺癌 SLN 活检术的准确率、假阴性率分别为 96.4%、11.1%^[20]。

由于宫颈局部肿瘤小于 2 cm 的患者的淋巴转移率不高,因此大多数早期宫颈癌患者最终无法从系统性盆腔淋巴结清扫术中受益,并面临严重并发症的风险。本研究中纳入 FIGO2018 分期中 IB1 期以内早期宫颈癌患者,宫颈病灶小于 2 cm,更利于前哨示踪剂注射在正常宫颈内。Rob 等^[21]认为直径 <2 cm 的肿瘤,SLN 检出率更高,更适用于早期宫颈癌患者。对于有生育要求的患者行广泛宫颈切除术 + 前哨淋巴结活检术 + 系统性淋巴结切除,术中快速病理提示前哨淋巴结转移或宫颈上下切缘阳性,则改行广泛子宫切除术;而无生育要求的患者则行广泛子宫切除术 + 前哨淋巴结活检术 + 系统性淋巴结切除。本研究中使用纳米炭示踪的检出率 96.55%(56/58),特异度 96.36%,敏感度 66.67%,纳米炭识别 SLN 具有较高的准确性、敏感性与特异性,与既往在子宫颈早期恶性肿瘤的研究报道相似。纳米炭在淋巴结显影方面显示了独特的优势,在识别方式上与蓝染法大体一致,灵敏度高,同时从经济学角度分析,纳米炭价格便宜,易于购买,可以在基层医院普遍开展,但仅在国内获批应用于前哨示踪。当然如果医院有条件购买荧光镜头和显示器,两种示踪剂都可以使用。

本研究中共纳入 122 例宫颈癌患者,总体样本量比较少。因此,在临床实际工作中,需要不断的积攒病例、总结经验,不断寻找影响示踪效果的可能性因素,提高准确率,形成统一的示踪剂操作规范,在医疗规范允许范围内扩大适应症,使更多的病人受益。目前前哨淋巴结还在研究起步阶段,仍有太多的问题需要解决,此次研究没有纳入单独行前哨淋巴结活检术部分患者的并发症发生率、远期淋巴复发率以及患者的生存率,在后续研究中会继续随访患者术后效果。

参考文献(References)

- [1] Konno Y, Todo Y, Minobe S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2): 385-390
- [2] Creager AJ, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies [J]. *adv Anat Pathol*, 2002, 9(4): 233-234
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30
- [4] 王朝斌,王殊,杨后圆,等. 吲哚菁绿联合美蓝示踪乳腺癌前哨淋巴结活检术的远期安全性分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33 (8): 682-684
- [5] Luo G, Long J, Zhong B, et al. Quantum dots in cancer therapy [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(1): 47-58
- [6] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(3): 384-392
- [7] Hoimyr H, Rokkones KA, Von SML, et al. Persistent pain after lymph node excision in patients with malignant melanoma is neuropathic[J]. *Pain*, 2011, 152(12): 2721-2728
- [8] Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 616-621
- [9] Brar H, Hogen L, Covens A. Cost-effectiveness of sentinel node biopsy and pathological ultrastaging in patients with early-stage cervical cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(10): 1751-1759
- [10] Balaya V, Mathevet P, Maquaud L, et al. Predictive factors of unexpected lymphatic drainage pathways in early-stagecervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1): 102-109
- [11] Diaz-Feijoo B, Temprana-Salvador J, Franco-Camps S, et al. Clinical management of early-stage cervical cancer: The role of sentinel lymph node biopsy in tumors ≤ 2cm [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 241: 30-34
- [12] 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
- [13] Paredes P, Vidal-Sicart S, Campos F, et al. Role of ICG- (99m) Tc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer: a pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44 (11): 1853-1861
- [14] Persson J, Salehi S, Bollino M, et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116: 77-85
- [15] Xu XF, Gu J. The application of carbon nanoparticles in the lymph node biopsy of cN0 papillary thyroid carcinoma:A randomized controlled clinical trial[J]. *Asian J Surg*, 2017, 40 (5): 345-349
- [16] Wang L, Yang D, Lv JY, et al. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries:a systematic review and meta analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1247-1260
- [17] Yan J, Xue F, Chen H, et al. A multi-center study of using carbon nanoparticles to track lymph node metastasis in T1-2 colorectal cancer[J]. *Surgical Endoscopy*, 2014, 28(12): 3315-3321
- [18] Zhang C, Lei S, Zhang Z, et al. Evaluation of the clinical value of carbon nanoparticles as lymph node tracer in differentiated thyroid carcinoma requiring reoperation [J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2016, 21(1): 68-74
- [19] 杜峻峰,郝雪梅,季锡清,等. 纳米碳示踪剂在甲状腺微小乳头状癌手术中的应用[J/CD]. *中华普外科手术学杂志: 电子版*, 2016, 10 (5): 383-386
- [20] Wu X, Lin Q, Chen G, et al. Sentinel lymph node detection using carbon nanoparticles in patients with early breast cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): 5713-5714
- [21] Rob L, Charvaát M, Robová H, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer [J]. *Ceska Gynekol*, 2004, 69 (4): 273-277