

本文引用: 郭祥翠, 王倩青, 李力, 等. 纳米炭与吲哚菁绿在腹腔镜早期宫颈癌根治术中前哨淋巴结示踪效果比
较[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(10): 955-958. DOI: 10.7683/xxxyxb. 2020. 10. 012.

【临床研究】

纳米炭与吲哚菁绿在腹腔镜早期宫颈癌根治术中前哨淋巴结示踪效果比较

郭祥翠, 王倩青, 李 力, 李 君, 邹智慧, 陈贝贝, 苏晓科

(新乡市中心医院, 新乡医学院第四临床学院妇科妇瘤科, 河南 新乡 453000)

摘要: 目的 比较纳米炭与吲哚菁绿在腹腔镜早期宫颈癌根治术中示踪前哨淋巴结(SLN)的应用效果, 为临床使用淋巴结示踪剂提供参考。方法 选择2016年9月至2018年12月新乡市中心医院收治的75例早期宫颈癌患者为研究对象, 所有患者行腹腔镜下广泛全子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术, 根据使用的SLN示踪剂将患者分为纳米炭组($n=50$)和吲哚菁绿组($n=25$), 宫颈注射示踪剂后腹腔镜下识别黑染淋巴结或绿色荧光淋巴结即为SLN, 切除SLN后进行活检, 然后行盆腔淋巴结清扫术及广泛全子宫切除术, 切除的所有淋巴结行常规病理学检查和(或)免疫组织化学染色。结果 纳米炭组50例患者共切除淋巴结1 476个, 共检测SLN 445个, 占淋巴结总数的30.15%(445/1 476); SLN检出率、准确率、特异度、灵敏度、阴性预测值分别为78.0% (39/50)、100.0% (39/39)、76.0% (38/50)、100.0% (1/1)、100.0% (38/38)。吲哚菁绿组25例患者共切除淋巴结1 006个, 共检测SLN 466个, 占淋巴结总数的44.33%(446/1 006); SLN检出率、准确率、特异度、阴性预测值均为100.0% (25/25)。吲哚菁绿组患者SLN检出率和特异度显著高于纳米炭组($P<0.05$), 2组患者SLN准确率及阴性预测值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳米炭组患者手术时间为(218.6±26.9)min, 术中出血量为(116.58±84.6)mL; 吲哚菁绿组患者手术时间为(202.2±32.6)min, 术中出血量为(89.60±45.3)mL; 吲哚菁绿组患者手术时间显著短于纳米炭组, 术中出血量显著少于纳米炭组($P<0.05$)。结论 纳米炭和吲哚菁绿在早期宫颈癌手术中示踪SLN均有良好的应用价值, 而吲哚菁绿荧光检测法在视觉效果上更为突出, 可显著缩短手术时间, 降低术中出血量。

关键词: 早期宫颈癌; 前哨淋巴结; 腹腔镜手术; 纳米炭; 吲哚菁绿

中图分类号: R737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)10-0955-04

Comparison of sentinel lymph node tracking effect between carbon nanonarticles and indocyanine green in laparoscopic radical hysterectomy for early cervical cancer

GUO Xiangcui, WANG Qianqing, LI Li, LI Jun, GAO Zhihui, CHEN Beibei, SU Xiaoke

(Department of Gynecological Oncology, Xinxiang Central Hospital, the Fourth Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To compare the effect of carbon nanonarticles and indocyanine green in tracing the sentinel lymph node (SLN) in laparoscopic radical surgery for early cervical cancer, so as to provide references for the clinical selection of lymph node tracers. **Methods** Seventy-five patients with early cervical cancer admitted to Xinxiang Central Hospital from September 2016 to December 2018 were selected as the research subjects. All patients were performed with laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection, and the patients were divided into carbon nanonarticles group ($n=50$) and indocyanine green group ($n=25$) according to the SLN tracer. After the tracer was injected into the cervix, the black stained lymph nodes or green fluorescent lymph nodes under laparoscope were SLN. The SLNs were resected and biopsied. Then the pelvic lymphadenectomy and extensive hysterectomy were performed. All the lymph nodes were examined by routine pathology and (or) immunohistochemical staining. **Results** In the 50 patients of the carbon nanonarticles group, 1 476 lymph nodes were resected and 445 SLNs were detected, accounting for 30.15% (445/1 476) of the total lymph nodes. The detection rate, accuracy, specificity, sensitivity and negative predictive value of SLN were 78.0% (39/50), 100.0% (39/39), 76.0% (38/50), 100.0% (1/1) and 100.0% (38/38), respectively. In the 25 patients of the indocyanine green group, 1 006 lymph nodes were resected and 466 SLNs were detected, accounting for 44.33% (446/1 006) of the total lymph nodes. The detection rate, accuracy,

DOI: 10.7683/xxxyxb. 2020. 10. 012

收稿日期: 2020-01-30

基金项目: 新乡市科技攻关计划项目(编号: GXGG17037); 河南省医学科学计划省部共建项目(编号: 2018010049)。

作者简介: 郭祥翠(1984-), 女, 河南新乡人, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科疾病临床研究。

通信作者: 王倩青(1971-), 女, 河南新乡人, 硕士, 主任医师, 主要从事妇科疾病临床研究; E-mail: wangq111@126.com。

specificity and negative predictive value of SLN were 100.0% (25/25). The detection rate and specificity of SLN in the indocyanine green group were significantly higher than those in the carbon nanonarticles group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in accuracy and negative predictive value between the two groups ($P > 0.05$). In the carbon nanonarticles group, the operation time was (218.6 ± 26.9) min, and the intraoperative bleeding was (116.58 ± 84.6) mL. In the indocyanine green group, the operation time was (202.2 ± 32.6) min, and the intraoperative bleeding was (89.60 ± 45.3) mL. The operation time was significantly shorter and the intraoperative bleeding was significantly less in the indocyanine green group than those in the carbon nanonarticles group ($P < 0.05$). **Conclusion** Both carbon nanonarticles and indocyanine green have good application value in tracking SLN in early cervical cancer surgery, and indocyanine green fluorescence detection method is more prominent in visual effect, which can significantly shorten the operation time and reduce intraoperative bleeding.

Key words: early cervical cancer; sentinel lymph node; laparoscopic operation; carbon nanonarticles; indocyanine green

宫颈癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病年轻化趋势愈发明显,严重威胁患者生理和心理健康。早期宫颈癌的治疗以手术治疗为主,传统的双侧盆腔淋巴结清扫术不仅手术时间长、术中失血多,且短期及长期相关并发症较多,如神经损伤、淋巴水肿、淋巴囊肿等,严重影响患者的术后生活质量^[1-3]。随着医疗技术的进步和生活水平的提高,宫颈癌患者在通过手术治疗延长生命的同时,对术后生活质量也有更高的要求。因此,能否找到检测肿瘤盆腔淋巴结转移状态的方法,使不存在盆腔淋巴结转移的患者避免进行盆腔淋巴结清扫术,是近年来学者们研究的热点。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指位于原发肿瘤引流区域的特殊淋巴结,是原发肿瘤发生淋巴结转移必经的第1批淋巴结^[4],理论上若SLN的病理结果为阴性,其下一站淋巴结及其以后的淋巴结,即非前哨淋巴结(non-sentinel lymph nodes, NSLN)也应该为阴性。因此,为探讨宫颈癌SLN活检术在临床应用中的可行性、寻找高效的SLN示踪剂,本研究对纳米炭混悬注射液和吲哚菁绿2种示踪剂在腹腔镜早期宫颈癌根治术中SLN的检出效果进行比较,以期为临床选择更适宜SLN示踪剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年9月至2018年12月新乡市中心医院收治的75例早期宫颈癌患者为研究对象,病例纳入标准:(1)术前均经病理学检查确诊为早期宫颈癌;(2)国际妇产科协会(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期为IA2~IIA期;(3)拟行腹腔镜广泛子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术。病例排除标准:(1)临床及影像学检查发现淋巴结转移及远处转移;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)有腹腔、盆腔放射治疗史;(4)有腹

膜后手术史;(5)合并严重的内科疾病;(6)有严重的腹腔、盆腔粘连;(7)子宫增大超过妊娠3个月者。本研究共纳入早期宫颈癌患者75例,所有患者行腹腔镜早期宫颈癌根治术,根据术中使用的SLN示踪剂将患者分为纳米炭组($n = 25$)和吲哚菁绿组($n = 25$)。纳米炭组:年龄29~70岁,中位年龄50.5岁;FIGO分期:I A1期1例,I A2期5例,I B1期43例,I B2期1例;病理类型:鳞状细胞癌32例,腺癌18例;组织分化程度:高分化18例,中分化22例,低分化10例。吲哚菁绿组:年龄30~63岁,中位年龄50.7岁;FIGO分期:I A1期1例,I A2期2例,I B1期21例,I B2期1例;病理类型:鳞状细胞癌24例,腺癌11例;组织分化程度:高分化11例,中分化10例,低分化4例。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 手术方法 2组患者均行腹腔镜下广泛全子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术。患者全身麻醉后取膀胱截石位,头低臀高30°~40°;于脐上缘作一长约1 cm弧形切口,气腹针穿刺,建立CO₂气腹,压力为13 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。常规探查盆、腹腔,检查肝、胆、膈肌、胃、肠表面,随后检查子宫及双侧附件形态、大小、活动度及子宫直肠陷窝有无转移病灶、积液等,确定有无淋巴结肿大或其他脏器转移。在光学阴道镜(德国Leisegang公司)下,于宫颈肿瘤边缘0.5 cm处正常黏膜下分2处注射示踪剂(3点和9点处,肿瘤较大者可适当改变注射部位),纳米炭组患者注射纳米炭混悬注射液1 mL(重庆莱美药业股份有限公司广州分公司,国药准字H20055881),吲哚菁绿组患者注射1 g·L⁻¹吲哚菁绿1 mL(卫材药业有限公司,国药准字H20073246),缓慢注射,防止药物外漏。随后在腹腔镜或荧光腹腔镜(广东欧谱曼迪科技有限公司)

下观察,黑染淋巴结或绿色荧光淋巴结确定为 SLN,切除 SLN 后进行活检,并行广泛全子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术(包括腹主动脉旁淋巴结取样术)。另外,所有患者术中行子宫悬吊术代替举宫杯,避免肿瘤播散或对病理结果造成影响。

1.3 病理检查 术中获得的 SLN 行快速冰冻切片,切除的所有淋巴结行常规病理学检查和(或)免疫组织化学染色;以病理学结果作为判断有无淋巴结转移的全标准,同时参照美国 Louisville 大学对 SLN 活检术的评价标准^[5]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件进行数据统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,采用 Fisher 精确检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用独立样本 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者淋巴结示踪分布情况 纳米炭组 50 例患者共切除淋巴结 1 476 个,共检测 SLN 445 个,占淋巴结总数的 30.15% (445/1 476),见表 1。吲哚菁绿组 25 例患者共切除淋巴结 1 006 个,共检测 SLN 466 个,占淋巴结总数的 44.33% (466/1 006),见表 2。

表 3 2 组患者 SLN 检测结果比较

Tab. 3 Comparison of SLN detection results between the two groups

组别	n	检出率/%	准确率/%	特异度/%	灵敏度/%	阴性预测值/%
纳米炭组	50	78.0(39/50)	100.0(39/39)	76.0(38/50)	100.0(1/1)	100.0(38/38)
吲哚菁绿组	25	100.0(25/25) ^a	100.0(25/25)	100.0(25/25) ^a	-	100.0(25/25)

注:与纳米炭组比较^a $P < 0.05$;“-”指未检测到 SLN 转移,无法计算灵敏度。

2.3 2 组患者手术时间和术中出血量比较 结果见表 4。吲哚菁绿组患者手术时间显著短于纳米炭组,术中出血量显著少于纳米炭组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 2 组患者手术时间和术中出血量比较

Tab. 4 Comparison of the operation time and the intraoperative bleeding between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间/min	术中出血量/mL
纳米炭组	50	218.6 ± 26.9	116.58 ± 84.6
吲哚菁绿组	25	202.2 ± 32.6	89.60 ± 45.3
t		12.986	1.797
P		<0.05	<0.05

3 讨论

宫颈癌在女性生殖系统恶性肿瘤中的发病率居于首位,早期宫颈癌的治疗主要以手术切除为主,标准的手术方式为广泛子宫切除联合盆腔淋巴结清扫

表 1 纳米炭组清扫淋巴结分布情况

Tab. 1 Distribution of lymph node dissection in the carbon nanonarticles group

部位	n	NSLN		SLN	
		转移淋巴结/个	未转移淋巴结/个	转移淋巴结/个	未转移淋巴结/个
髂总	196	0	106	0	90
髂外	532	0	348	0	184
髂内	157	0	104	0	53
闭孔	591	0	472	1	118
合计	1 476	0	1 030	1	445

表 2 吲哚菁绿组扫淋巴结分布情况

Tab. 2 Distribution of lymph node dissection in the indocyanine green group

部位	n	NSLN		SLN	
		转移淋巴结/个	未转移淋巴结/个	转移淋巴结/个	未转移淋巴结/个
髂总	239	0	54	0	185
髂外	315	0	171	0	144
髂内	75	0	61	0	14
闭孔	377	0	254	0	123
合计	1 006	0	540	0	466

2.2 2 种 SLN 示踪剂应用效果比较 结果见表 3。吲哚菁绿组患者 SLN 检出率和特异度显著高于纳米炭组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者检测准确率及阴性预测值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。吲哚菁绿组未检测到淋巴结转移阳性病例。

术,但传统的系统性双侧盆腔淋巴结清扫术存在诸多弊端,比如:手术时间长、术后淋巴回流障碍及排尿、排便障碍等^[1-3]。有研究显示,早期宫颈癌患者盆腔淋巴结转移率为 25% ~ 30%^[6-7]。淋巴结转移状态是判断宫颈癌预后的一项独立危险因子,其关系到是否需要术后辅助治疗。因此,如何准确判断淋巴结转移状态,既能有效切除肿瘤转移的淋巴结,又能保护未发生肿瘤转移的淋巴结,维持患者正常免疫功能,降低术后并发症,对早期宫颈癌患者的预后至关重要^[8]。根据区域淋巴结的有序引流和转移规律,有学者认为 SLN 的状态可反映整个区域淋巴结状态,检测 SLN 可指导临床医师选择合理的手术范围,避免对未发生肿瘤淋巴结转移的患者实施系统性盆腔淋巴结清扫,保留一定数量的盆腔淋巴结,继续发挥其抗肿瘤免疫屏障作用,从而减少过度治疗及相关并发症,既能提高患者术后生活质量,又

能准确判断预后,从而达到个体化治疗。

示踪技术作为一种具有潜力的技术方法,是将示踪剂注射至肿瘤周围组织,通过淋巴管系统到达淋巴结,将最先显影的淋巴结定义为 SLN 并进行切取。目前,SLN 检测已成为乳腺癌分期的标准及常规治疗模式^[9]。SALVO 等^[10]对 188 例宫颈癌患者进行 SLN 示踪显影,SLN 活检的灵敏度为 96.4% (95% 置信区间为 79.8% ~ 99.8%),阴性预测值为 99.3% (95% 置信区间为 95.6% ~ 100.0%),认为 SLN 活检代替盆腔淋巴结清扫术是合理的。DIAB^[11]研究表明,宫颈癌 SLN 检出率高、淋巴结微转移检测与 SLN 活检关系密切,可以合理地预测盆腔淋巴结的转移状态,极有可能代替早期宫颈癌常规盆腔淋巴结清扫术。对于术前及术中均无可疑淋巴结转移的早期宫颈癌患者,超分期检查后双侧 SLN 检测阴性,其隐匿转移的概率为 0.08%,因此,建议上述患者无需进行系统的盆腔淋巴结清扫术^[12]。

SLN 活检的关键是如何准确地显示出 SLN。目前较为常用的 SLN 示踪技术主要有蓝染、核素探测及荧光探测。蓝染方法因其实施条件简便,临床应用相对较广,但其检出率稳定性较差。核素探测因为实施条件苛刻,施术者存在吸入放射性核素的危险,仅在少数医院可以实施^[13]。荧光探测常用吲哚菁绿进行示踪,临床常用于乳腺癌 SLN 的活检^[14]。近年来,吲哚菁绿荧光检测法也逐渐应用于腹部手术中^[15]。本研究通过使用纳米炭和吲哚菁绿在腹腔镜下示踪宫颈癌 SLN,结果显示,纳米炭组 SLN 检出率为 78.0%,吲哚菁绿组 SLN 检出率为 100.0%,吲哚菁绿组 SLN 检出率显著高于纳米炭组;另外,吲哚菁绿组患者手术时间短于纳米炭组,推测是由于荧光腹腔镜下吲哚菁绿示踪 SLN 辨识度高,较纳米炭示踪 SLN 更易于切除,从而有利于手术进行。因此,作者认为,在早期宫颈癌 SLN 活检中,吲哚菁绿示踪较纳米炭更具有临床优势。

综上所述,在早期宫颈癌根治术中,既不能盲目过度治疗,也不能忽略盆腔淋巴结转移的隐患,SLN 活检术有望解决这一难题。纳米炭和吲哚菁绿均是高效、理想的 SLN 示踪剂,相比较而言,吲哚菁绿作为示踪剂,在荧光腹腔镜下更容易识别 SLN,SLN 检出率高,有利于手术进行,缩短手术时间。临床工作

中,对具体示踪剂的选择需要结合具体情况,相关试验结果仍需后续多中心、大样本数据进一步论证。

参考文献:

- [1] MARIN F, PLESCA M, BORDEA C I, et al. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy [J]. *J Med Life*, 2014, 7(1):60-66.
- [2] TANAKA T, TERAI Y, ONO Y J, et al. Genitofemoral neuropathy after pelvic lymphadenectomy in patients with uterine corpus cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(3):533-536.
- [3] KIM S I, LIM M C, LEE J S, et al. Impact of lower limb lymphedema on quality of life in gynecologic cancer survivors after pelvic lymph node dissection [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 192:31-36.
- [4] 于春霞,陶玲,周琦,等.纳米炭混悬注射液在宫颈癌手术治疗过程中示踪前哨淋巴结的临床应用[J].中国妇幼保健,2014, 29(33):5507-5509.
- [5] LEONG S P. Role of selective sentinel lymph node dissection in head and neck melanoma [J]. *Surg Oncol*, 2011, 104(4):361-368.
- [6] HAUSPY J, BEINER M, HARLEY I, et al. Sentinel lymph node in vulvar cancer [J]. *Cancer*, 2007, 110(6):1015-1023.
- [7] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [8] 陈丽珍,林莉萍.宫颈癌前哨淋巴结的临床研究[J].中国医学创新,2015,12(34):137-139.
- [9] 郑刚,杨娟,左文廷,等.中国乳腺癌前哨淋巴结活检验证阶段研究结果的系统评价[J].中华医学杂志,2011,91(6):361-364.
- [10] SALVO G, RAMIREZ P T, LEVENBACK C F, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1):96-101.
- [11] DIAB Y. Sentinel lymph nodes mapping in cervical cancer a comprehensive review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(1):154-158.
- [12] ZIGRAS T, LENNOX G, WILLOWS K, et al. Early cervical cancer: current dilemmas of staging and surgery [J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(8):51.
- [13] KATAOKA F, SUSUMU N, YAMAGAMI W, et al. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotopetracer injection combined with subserosal dye injection: prospective study [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3):400-404.
- [14] 吕莹,程刚.吲哚菁绿荧光示踪法在进行前哨淋巴结活检术中的应用价值[J].当代医药论丛,2019,17(13):164-166.
- [15] 贾龙龙,侯明星,程海东,等.吲哚菁绿和亚甲基蓝在荧光导向腹部手术中的应用[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(52):43-44.

(本文编辑:徐自超)