

前哨淋巴结在 88 例早期子宫内膜癌术中的应用

海 静, 杨 静, 王文翔, 段树锋, 张 英, 高玉霞, 张艳艳, 张梦婕,
董学彩, 陈彩霞
(新乡市中心医院, 河南 新乡 453000)

摘 要: [目的] 分析前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)在早期子宫内膜癌术中的应用价值。[方法] 将 88 例行手术治疗的早期子宫内膜癌患者纳入研究, 行亚甲蓝注射液前哨淋巴结显影探查; 记录 SLN 检出情况和盆腔淋巴结转移情况。[结果] ①前哨淋巴结检出率(SLN 阳性率)为 94.32%。②肿瘤直径 ≤ 2 cm 的患者 SNL 检出率为 100.00%, 肿瘤直径 > 2 cm 的患者 SLN 检出率为 87.00%。SNL 检出率在不同注射位置及不同年龄段中无明显差异。③SLN 与盆腹腔淋巴结分布: 45.76% SLN 分布在髂外, 其次为闭孔(23.99%); 37.99% 的盆腹腔淋巴结分布在髂外, 29.06% 分布在闭孔。④亚甲蓝注射液示踪 SLN 诊断盆腔淋巴结转移特异性、敏感度分别为 95.58% 和 100.00%。[结论] 示踪前哨淋巴结用于早期子宫内膜癌术中能清晰显影淋巴管, 能辅助判断盆腹腔淋巴结是否转移, 对淋巴结精准清扫、治疗及预后有指导意义。

关键词: 前哨淋巴结; 亚甲蓝注射液; 子宫内膜癌

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2018)11-1084-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B010

Detection of Sentinel Lymph Node in Early Endometrial Carcinoma and Its Clinical Application

HAI Jing, YANG Jing, WANG Wen-xiang, DUAN Shu-feng, ZHANG Ying, GAO Yu-xia,
ZHANG Yan-yan, ZHANG Meng-jie, DONG Xue-cai, CHEN Cai-xia
(Xinxiang City Central Hospital, Xinxiang 453000, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical application of detecting sentinel lymph node(SLN) in early endometrial carcinoma. [Methods] Eighty-eight patients with early endometrial carcinoma underwent surgical treatment, the methylthioninium chloride was injected to trace SLN during the operation. The detection rate of SLN and pelvic lymph node metastasis were recorded, and the diagnostic value of SLN for pelvic lymph node metastasis was evaluated. [Results] The overall positive rate of SLN was 94.32%. The detection rate of SLN for patients with tumor diameter ≤ 2 cm was 100.00%, while that for patients with tumor diameter > 2 cm was 87.00% ($P < 0.05$). There was no significant difference in detection rate of SNL among patients with different ages or different injecting positions. The 45.76% of abdominopelvic SLNs were distributed in the external iliac artery, followed by obturator foramen (23.99%) ($P < 0.05$); while 37.99% of abdominopelvic lymph nodes were distributed in the external iliac artery, followed by obturator foramen (29.06%) ($P < 0.05$). The specificity and sensitivity of SLN detection in diagnosis of pelvic lymph node metastasis was 95.58% and 100.00%, respectively. [Conclusion] Detection of SLNs with methylthioninium chloride injection during operation has high sensitivity and specificity in diagnosis of abdominopelvic lymph node metastasis in patients with early endometrial carcinoma.

Subject words: sentinel lymph nodes; nano-carbon; early endometrial cancer; surgical guidance

目前手术是治疗子宫内膜癌的主要手段。临床治疗早期子宫内膜癌常给予全子宫、双附件、盆腔淋

通讯作者: 海静, 主治医师, 硕士; 新乡市中心医院妇科, 河南省新乡市金穗大道 56 号 (453000); E-mail: haijing198409@tom.com
收稿日期: 2017-08-22; 修回日期: 2017-10-20

巴结扫除和腹主动脉旁淋巴结扫除, 但目前研究者们对腹主动脉旁及盆腔淋巴结扫除是否能改善预后还有争议^[1]。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)被称为淋巴结转移的“哨兵”, SLN 绘图能保留淋巴

结与预后信息,并减少手术并发症^[2]。因此有效选择性切除盆腹腔淋巴结是解决子宫内膜癌治疗问题的关键。目前亚甲蓝注射液前哨淋巴结示踪能有效反映淋巴结及引流区情况,提高淋巴结切除选择性和目的性,在乳腺癌等实体瘤治疗中得到应用。本研究分析亚甲蓝注射液前哨淋巴结示踪用于早期子宫内膜癌术中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准^[3]:患者签署知情同意书;年龄 18~80 岁;术前活检确诊为子宫内膜癌;既往无盆腹腔淋巴结手术史;分期为 Ia 期;拟行筋膜外全子宫切除+双附件切除+盆腔和主动脉旁淋巴结清扫术;符合行淋巴结手术切除的指征。排除标准^[4]:不符合以上所有纳入标准;既往盆腔手术史;孕期妇女;近 5 年有盆腹腔恶性肿瘤;对亚甲蓝注射液混悬液过敏;临床资料缺失。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 一般资料

2015 年 1 月至 2017 年 2 月纳入行手术治疗的早期子宫内膜癌患者共 88 例,均行亚甲蓝注射液前哨淋巴结显影探查。年龄 37~68 岁,平均年龄(55.51±8.74)岁。术前活检病理组织检查分型均为子宫内膜癌。组织病理学浆液性腺癌 2 例,透明细胞癌 2 例,腺角化癌 2 例,内膜样腺癌 82 例;低分化、中分化、高分化分别为 8 例、32 例、48 例;未绝经 25 例,绝经 63 例。主要症状:未绝经者经量增多,经间期出血,经期延长;绝经者有不规则阴道出血。

1.3 方法

麻醉成功后取截石右位,建立二氧化碳气腹。亚甲蓝注射液购至江苏济川制药集团公司,浓度为 1%,每支 2ml。子宫体注射:腹腔镜辅助完成子宫体浆膜下亚甲蓝注射液注射,注射点在子宫前后壁和子宫底三点,分别注入 6~10ml,确保进针垂直,注射深度控制在 0.2cm~1.0cm,注射点与原发肿瘤边缘距离应超过 0.5cm(术前通过宫腔镜定位活检、核磁共振成像等确定病灶范围和大小)。为避免示踪剂溢出应行注射点压迫,注射完毕后等待 15~20min 打开腹膜,采用腹腔镜手术。宫颈注射:注射位置为宫颈 3 点、6 点、9 点、12 点浆膜下。用腹腔镜观察,根

据亚甲蓝注射液所示,将蓝色淋巴结切除作 SLN,记录蓝色淋巴结数量和部位。手术方式:行筋膜外全子宫切除+双附件切除+盆腔和主动脉旁淋巴结清扫术。术后将 SLN 送至病理检查室检查。

1.4 观察指标

SLN 示踪成功判断^[5]:腹腔镜直视下发现蓝染淋巴结则为阳性,SLN 示踪成功;未发现蓝染淋巴结则为阴性,SLN 示踪失败。

根据淋巴结转移情况及病理检查评估 SLN 检测敏感度、特异性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前哨淋巴结总体检出情况

88 例患者行亚甲蓝注射液示踪前哨淋巴结,其中 5 例未发现蓝染淋巴结,呈阴性,示踪失败;发现 83 例患者检出前哨淋巴结,呈阳性,示踪成功。SLN 阳性率为 94.32%。

2.2 不同肿瘤直径、注射部位、年龄患者 SLN 检出情况对比

肿瘤直径 ≤ 2 cm 的患者 SLN 检出率较肿瘤直径 > 2 cm 者高(100% vs 87.50%, $P < 0.05$)。宫颈注射者 SLN 检出率与宫体注射者 SLN 检出率无显著性差异($P > 0.05$)。不同年龄段患者 SLN 检出率无显著性差异($P > 0.05$)(Table 1)。

2.3 SLN 与盆腹腔淋巴结分布

本次共检出 271 枚 SLN,45.76%分布在髂外,23.99%分布在闭孔,较其他部位分布率高($P < 0.05$)。2374 枚盆腹腔淋巴结中 37.99%分布在髂外,29.06%分布在闭孔,较其他各部位分布率高(Table 2)。

2.4 盆腔淋巴结转移与 SLN

88 例患者中病理检查 19 例为淋巴结转移,其中 16 例患者同时出现 SLN 阳性和盆腔淋巴结转移,其中 SLN 阳性但无盆腔淋巴结转移共 3 例,SLN 阴性且无盆腔淋巴结转移共 65 例。亚甲蓝注射液示踪前哨淋巴结诊断盆腔淋巴结转移特异性、敏感度分别为 95.58%和 100.00%。

Table 1 SLN detection rate in patients with different clinical factors

Factors		N	Detection rate(%)	χ^2	P
Tumor diameter	≤2cm	48	100.00(48/48)	12.70	0.0004
	>2cm	40	87.50(35/40)		
Injection location	Cervical injection	40	95.00(38/40)	1.00	0.7570
	Uterine injection	48	93.75(45/48)		
Age(years old)	<40	17	94.12(16/17)	0.13	0.9388
	40~50	65	93.85(61/65)		
	>50	6	100.00(6/6)		

Note: 5 (12.50%) of the 13 abdominal aortic SLN (12.50%) for cervical injection, 8 (16.67%) for uterine injection, $\chi^2=0.62$ ($P=0.4294$).

Table 2 lymph node distribution of SLN and pelvic cavity

Location	SLN	Pelvic cavity lymph node
External iliac	45.76(124/271)	37.99(902/2374)
Obturator	23.99(65/271)	29.06(690/2374)
Internal iliac	13.65(37/271)	12.97(308/2374)
Common iliac	7.01(19/271)	11.37(270/2374)
Anterior iliac	3.69(10/271)	3.71(88/2374)
Beside the abdominal aorta	4.06(11/271)	3.07(73/2374)
Parametrium	1.85(5/271)	1.81(43/2374)
χ^2	81.01	69.24
P	0.000	0.000

3 讨 论

目前研究发现在早期子宫内膜癌患者中,不行淋巴结清扫和行淋巴结清扫的患者无肿瘤生存率和总生存率并无统计学差异,且清扫组并发症明显提高,因此认为早期低危子宫内膜癌患者不适宜进行系统淋巴结清扫^[6]。但也有研究认为淋巴结清扫虽然增加了早期子宫内膜癌患者近期及远期并发症,但通过提高术者操作技能并不会增加并发症风险^[11]。鉴于以上争论,一些学者认为应先对患者进行前哨淋巴结活检,若测得为阴性则无需进行系统性淋巴结清扫,若为阳性则需要行盆腹腔淋巴结清扫。因此前哨淋巴结可能提供了一个针对转移淋巴结切除来替代系统淋巴结清扫的术式。

子宫内膜癌淋巴结的不确定性和复杂性导致患者淋巴结引流无规律可循,前哨淋巴结研究成为具有研究意义的项目。本研究采用亚甲蓝注射液混悬液进行SLN示踪,共发现83例患者至少有1处SLN,共检出271枚,检出率为94.32%。亚甲蓝注射液颗粒小,弥散快,颜色清晰持久,能延长淋巴管蓝染时间,适合前哨淋巴结示踪^[7]。腹腔镜下能快速确

定肿瘤引流淋巴结并准确清扫,减少早期子宫内膜癌术中不必要的损伤。但亚甲蓝注射液也存在一定局限性,例如相比纳米碳持久时间更短,且不具有肿瘤细胞特异性,导致其应用受限。目前有研究者采用伊立替康联合亚甲蓝注射液示踪癌症淋巴结,发现伊立替康有亲细胞特性,与亚甲蓝注射液联合应

用能提高进展期肿瘤淋巴结清扫率^[8]。此外,腹腔镜的应用提高了直视视野清晰度,便于观察淋巴管走形,准确识别蓝染淋巴结;腹腔镜下亚甲蓝注射液SLN示踪费用少,操作方便,无需特殊设备,无毒,无放射危害;缺点是时间、剂量掌握有难度,肉眼观察有一定主观性,亚甲蓝注射液容易流入次级淋巴结影响判断。

本研究中SLN分布与盆腹腔淋巴结分布特点极为相似,均以髂外、闭孔最高,其次为髂内、髂总等部位。宫旁SLN检出率不高的原因可能是该部位淋巴结与宫旁组织距离较近,CNP蓝染宫旁组织,局部组织示踪剂浓度高,术中随子宫标本一起切下,在没有给予精细解剖的情况下难以发现SLN^[9]。本研究发现SLN阳性与盆腔淋巴结转移具有高度一致性,亚甲蓝注射液示踪前哨淋巴结诊断盆腹腔淋巴结转移的特异性、敏感度分别为95.58%和100.00%,提示亚甲蓝注射液示踪前哨淋巴结为手术及预后评估提供了有价值的信息。

本研究发现使用亚甲蓝注射液前哨淋巴结中,肿瘤直径≤2cm的早期子宫内膜癌患者SLN检出率较肿瘤直径>2cm的患者高($P<0.05$)。而张亚等^[10]在早期宫颈癌前哨淋巴结示踪后淋巴结清扫研究中指出,肿瘤分期和肿瘤大小与SLN检出率有关,肿瘤直径<2cm的患者SLN检出率为95%,敏感性100%,在肿瘤直径≥2cm的患者中敏感性降至89%,提出由于肿瘤过大可导致注射部位不准确,且局部淋巴癌栓塞、局部肿瘤坏死等均可导致SLN标记失败。一些研究指出^[11]:肿瘤淋巴转移可导致示踪剂转向流至阴道等处,出现SLN假阳性,本研究中共5例假阳性。本研究中子宫体注射和宫颈注射的患者在SLN检出率上无统计学差异($P>0.05$)。一部分研究者指出子宫体淋巴引流较复杂,在宫颈注射

示踪剂只能反映宫颈淋巴结引流途径,而宫底淋巴结引流则能通过卵巢血管直达腹主动脉旁,故在注射点选在宫颈可能漏检腹主动脉旁 SLN,在宫体注射则能提高检测率^[12]。本研究中两种注射方式下腹主动脉旁 SLN 检出率并无显著性差异($P>0.05$),但 13 例腹主动脉旁 SLN 中多数由宫体注射检出,考虑样本中腹主动脉 SLN 较少无法准确评估两种注入方式对其检出率的影响。

综上,亚甲蓝注射液前哨淋巴结示踪用于早期子宫内膜癌手术中,具有显影清晰,检出率高,无毒性,淋巴管选择性高等特点。因此能帮助术者快速准确找到更多肿瘤引流区淋巴结,指导手术;SLN 与盆腔淋巴结转移的高度一致性为治疗方案及预后提供有利信息。

参考文献:

- [1] Zhou MY, Wang XB, Wang CY, et al. Research progress in the application of sentinel lymph node in endometrial carcinoma[J]. Modern Obstetrics and Gynecology, 2014, 25(9): 703-705. [周明祎, 王晓彬, 王纯雁, 等. 前哨淋巴结在子宫内膜癌中应用的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(9): 703-705.]
- [2] Cong BB, Sun X, Song X. The preparation of new sentinel lymph node tracer and animal experimental study [J]. China Cancer Journal, 2016, 26(3): 245-250. [丛斌斌, 孙晓, 宋现让, 等. 新型前哨淋巴结示踪剂的制备及动物实验研究[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(3): 245-250.]
- [3] Chen H. The value of anterior sentinel lymph node biopsy combined with cervical resection for young patients with cervical cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2014, 32(4): 681-684. [陈慧. 腹腔镜下前哨淋巴结活检联合宫颈切除术对早期宫颈癌年轻患者的价值[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(4): 681-684.]
- [4] Wang BC, Liu NF, Wang YM, et al. Advances in the application of sentinel lymph node biopsy techniques in early endometrial carcinoma[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 52(4): 282-285. [王宝晨, 刘乃富, 王颖梅, 等. 前哨淋巴结活检技术在早期子宫内膜癌中的应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(4): 282-285.]
- [5] Shi H, Xiao Z. Surgical treatment of endometrial carcinoma [J]. Journal of Dalian Medical University, 2013, 39(2): 105-109. [石红, 肖祯. 子宫内膜癌手术治疗相关问题[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(2): 105-109.]
- [6] Wu XR, Huang D. Clinical significance of abdominal aortic lymph node dissection in the treatment of endometrial carcinoma[J]. Chinese Women and Children's Health Study, 2015, 28(8): 1014-1016. [吴小容, 黄东. 腹主动脉旁淋巴结切除在子宫内膜癌治疗中的临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(8): 1014-1016.]
- [7] Lei SG, Yu XF, Xie CW, et al. Application of nuclear imaging combined with methylene blue in sentinel lymph node biopsy in senile breast cancer [J]. Journal of Chinese Gerontology, 2016, 36(6): 1380-1382. [雷双根, 余小芬, 谢春伟, 等. 核素显像联合亚甲蓝在老年乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1380-1382.]
- [8] Zhou B, He LP, Yang YJ, et al. The clinical application of different tracers in sentinel lymph node localization in early cervical cancer[J]. Journal of Practical Cancer, 2017, 32(7): 1174-1176, 1179. [周波, 何丽萍, 杨英捷, 等. 不同示踪剂在早期宫颈癌前哨淋巴结定位中的临床应用[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(7): 1174-1176, 1179.]
- [9] Zhang JH, Zhang X, Zeng SY, et al. Application of low concentration submethylene blue solution in the biopsy of breast cancer sentinel [J]. China Comprehensive Clinical, 2017, 33(6): 527-530. [张剑辉, 张欣, 曾石岩, 等. 低浓度亚甲蓝溶液在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国综合临床, 2017, 33(6): 527-530.]
- [10] Zhang Y, He LP. Effects of the sentinel lymph node on the lymph node dissection of cervical cancer and pathological results of the sentinel lymph node[J]. Journal of Practical Cancer, 2017, 32(8): 1380-1382. [张亚, 何丽萍. 纳米炭混悬注射液示踪前哨淋巴结对宫颈淋巴结清扫及病理结果的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(8): 1380-1382.]
- [11] Lu Y, Yao DS, Wei JY, et al. Clinical study on the tracer of the sentinel lymph node in the early stage of laparoscopy [J]. Modern obstetrics and gynecology, 2017, 26(2): 109-112, 115. [卢艳, 姚德生, 韦金颖, 等. 纳米炭在腹腔镜下早期宫颈癌前哨淋巴结示踪的临床研究[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(2): 109-112, 115.]
- [12] Zhou L, Wang SH, Yuan Y, et al. Application of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer surgery [J]. Journal of Chinese Endoscopic Surgery (electronic version), 2016, 9(5): 273-276. [周莉, 王首寒, 袁勇, 等. 前哨淋巴结绘图在子宫内膜癌手术中的应用[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2016, 9(5): 273-276.]