

# 纳米炭前哨淋巴结绘图在早期子宫内膜癌中的应用

王雅宁<sup>1</sup>, 夏玉芳<sup>2</sup>, 殷广洁<sup>2</sup>, 于凤胜<sup>2</sup>, 姜艳辉<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月22日

## 摘要

目的: 探讨在早期子宫内膜癌患者中, 应用纳米炭通过宫颈注射进行前哨淋巴结绘图的可行性及临床价值。方法: 选择2019年6月至2021年9月在青岛大学附属医院妇科因早期子宫内膜癌需要行手术治疗的患者68例, 术后病理证实共有高分化(G1)患者22例, 中分化(G2)患者31例, 低分化(G3)患者9例, 特殊类型患者6例。按照欧洲肿瘤医学会议(ESMO)及我国妇科肿瘤分会的标准对早期子宫内膜癌的危险度分层, 共计低危患者51例, 中高危患者17例。将所有纳入研究的患者在腹腔镜直视下采用纳米炭(25 mg/0.5ml)注射液稀释至1 ml, 分别于宫颈3点、9点处各注射0.5 ml。注射纳米炭30 min内在腹腔镜下识别出显影的前哨淋巴结, 切除并行冰冻病理检查, 无论前哨淋巴结冰冻结果是否为阳性均行系统的盆腔淋巴结清扫术, 若前哨淋巴结冰冻结果为阳性或肿瘤病灶侵及深肌层等高危因素存在, 加行高位腹主动脉旁淋巴结清扫, 否则行低位腹主动脉旁淋巴结清扫。将其余标本送检常规病理检查。对患者的前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)总检出率、双侧盆腔检出率、灵敏度、阴性预测值及分布部位等指标进行计算。结果: ① 本研究68例患者SLN总检出率为91.18% (62/68), 双侧盆腔检出率为72.06% (49/68)。② 腹主动脉旁SLN的总检出率为30.88% (21/68)。③ 9例患者术后病理证实淋巴结转移, 其中8例SLN阳性, 1例假阴性, 灵敏度为88.89% (8/9), 阴性预测值为98.33% (59/60)。④ 51例低危患者中, 仅1例淋巴结阳性, 转移率为1.96%, SLN灵敏度和阴性预测值均为100%; 17例中高危患者中, 8例淋巴结阳性, 其中1例SLN假阴性, 灵敏度为87.5% (7/8), 阴性预测值90% (9/10)。中高危组淋巴结转移率为47.06% (8/17), 其中孤立的腹主动脉旁淋巴结转移2例, 发生率11.76% (2/17)。⑤ 本研究共检出SLN 399枚, 其中显影最多的部位为髂外40.35% (161/399), 其次为闭孔29.07% (116/399)、腹主动脉旁14.04% (56/399)、骶前8.52% (34/399)和髂总8.02% (32/399)。结论: 宫颈注射纳米炭前哨淋巴结示踪对早期子宫内膜癌患者具有较高的灵敏度和阴性预测值, 可作为低危患者系统性淋巴结清扫的替代方案。对于高危子宫内膜癌患者谨慎使用。

## 关键词

子宫内膜癌, 前哨淋巴结绘图, 纳米炭

\*通讯作者 Email: lyh7497@163.com

# Application of Nano-Carbon SLN Mapping in Early Stage Endometrial Cancer

Yaning Wang<sup>1</sup>, Yufang Xia<sup>2</sup>, Guangjie Yin<sup>2</sup>, Fengsheng Yu<sup>2</sup>, Yanhui Lou<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 20<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To explore the feasibility and clinical value of nano-carbon for sentinel lymph node mapping through cervical injection in patients with early endometrial cancer. **Methods:** From June 2019 to September 2021 in the Department of Gynecology of Qingdao University Affiliated Hospital, 68 patients were included who required surgery for early endometrial cancer, the postoperative pathology confirmed that there were 22 patients with high differentiation (G1), 31 patients with medium differentiation (G2), 9 patients with low differentiation (G3), and 6 patients with special type. The risk of early endometrial cancer was stratified according to the standards of the European Medical Conference of Oncology (ESMO) and the Chinese Branch of Gynecological Oncology. A total of 51 patients were at low risk and 17 were at medium risk. All enrolled patients were dilute to 1 mL by carbon nanoparticles (25 mg/0.5ml) injection under laparoscopic vision, and injected 0.5 ml at 3 and 9 points of the cervix respectively. Injection of nano carbon laparoscopic identified within 30 min of sentinel lymph node and frozen pathological examination and excision, regardless of the sentinel lymph node frozen results if they are positive for pelvic lymph node cleaning line system, if the sentinel lymph node freezing result is positive or tumor lesion invasion and deep muscularis risk factors exist, such as line with high lymph node cleaning the abdominal aorta, otherwise, low para-aortic lymph node dissection was performed. Other specimens were sent for routine pathological examination. Overall sentinel lymph node (SLN) detection rate, bilateral pelvic detection rate, sensitivity, negative predictive value and distribution of SLN were calculated. **Results:** ① In this study, the total detection rate of SLN in 68 patients was 91.18% (62/68), and the bilateral pelvic detection rate was 72.06% (49/68). ② The total detection rate of PARa-aortic SLN was 30.88% (21/68). ③ Lymph node metastasis was confirmed by postoperative pathology in 9 patients, of which 8 were SLN positive and 1 was false negative, with a sensitivity of 88.89% (8/9) and a negative predictive value of 98.33% (59/60). ④ Among the 51 low-risk patients, only 1 had positive lymph node, the metastasis rate was 1.96%, SLN sensitivity and negative predictive value were 100%. Among the 17 medium-high risk patients, 8 were lymph node positive, including 1 false negative SLN, with a sensitivity of 87.5% (7/8) and a negative predictive value of 90% (9/10). The incidence of lymph node metastasis was 47.06% (8/17) in the middle and high risk groups, including 2 isolated para-aortic lymph node metastasis 11.76% (2/17). ⑤ A total of 399 SLNS were detected in this study, of which the most developed sites were external iliac 40.35% (161/399), followed by obturator foram 29.07% (116/399), para-aortic 14.04% (56/399), anterior sacral 8.52% (34/399) and total iliac 8.02% (32/399). **Conclusions:** Sentinel lymph node mapping has high sensitivity and negative predictive value in patients with early endometrial cancer and can be used as an alternative to systematic lymph node dissection in low-risk patients. It should be used with caution in patients at high risk for endometrial cancer.

## Keywords

Endometrial Cancer, Sentinel Lymph Node Mapping, Nano-Carbon

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是妇科常见的恶性肿瘤之一,为我国女性生殖系统恶性肿瘤的第二位,近年来其发病率逐年上升,严重影响广大女性的生命健康[1]。准确评估淋巴结状态是进行子宫内膜癌临床病理分期、术后辅助治疗和预后评估的重要依据。然而,早期子宫内膜癌发生淋巴结转移的风险不足 10%,尤其是低危子宫内膜癌患者并未从淋巴结清扫中获益,反而承受了淋巴水肿、淋巴囊肿、乳糜漏及血管损伤等并发症[2],影响了患者的生活质量。

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指首先接收器官或区域组织淋巴引流的一个或多个淋巴结,是肿瘤发生区域淋巴结转移的第一站淋巴结。早在 1977 年 Cabanas 就在关于阴茎癌淋巴结转移的报道中提出了关于前哨淋巴结的理论[3]。1996 年, BURKE 教授将前哨淋巴结示踪引入子宫内膜癌的研究[4],经过几十年的探索和实践,目前美国 NCCN 指南已推荐在早期低危子宫内膜癌患者中应用前哨淋巴结绘图替代系统的淋巴结清扫。既可以对淋巴结转移状态进行有效评估,又可以免于系统性切除淋巴结带来的术后并发症的问题。然而, Ye 等[5]研究报道, SLN 在高危组患者中的敏感性仅为 20%,阴性预测值为 83.3%,假阴性率高达 80%。因此,有关前哨淋巴结示踪在中高危内膜癌患者中的应用尚存在争议。

目前,国际上主要推荐使用吲哚菁绿经宫颈注射进行前哨淋巴结示踪。主要是因为吲哚菁绿结构稳定,且在淋巴管内流动时不产生荧光的减弱,有较高的检出率和灵敏度。但是,吲哚菁绿需要依赖昂贵的特殊荧光装置。因此,大范围的临床推广受到限制。而纳米炭是由具有活性的炭微粒制成,能够针对性进入淋巴管而不进入血管,对手术视野影响小,也具有较高的检出率及灵敏度。同时,纳米炭示踪剂无需使用特殊的显影装置。有研究表明,应用纳米炭示踪剂的子宫内膜癌的前哨淋巴结检出率 78%~96.5% [6]。本研究选用纳米炭对早期子宫内膜癌患者进行宫颈注射,旨在探索一种更加精准有效、经济适用且便于推广的 SLN 示踪方法。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

选择自 2019 年 7 月至 2021 年 9 月于青岛大学附属医院就诊需要手术治疗的早期子宫内膜癌患者 68 例,患者年龄 35~70 岁,平均年龄 56 岁。术前经诊断性刮宫病理证实为子宫内膜癌,且术前影像学资料未提示有子宫体外转移证据,按照美国 NCCN 指南行全面分期手术的早期子宫内膜癌患者。术前均未行放化疗等先期治疗,无可能影响淋巴结示踪的盆腹腔手术史,未合并其他恶性肿瘤。术前签署手术知情同意书并同意使用纳米炭进行前哨淋巴结示踪。其中有高分化(G1)患者 22 例,中分化(G2)患者 31 例,低分化(G3)患者 9 例,特殊类型患者 6 例。按照欧洲肿瘤医学会议(ESMO)及我国妇科肿瘤分会的标准对早期子宫内膜癌进行危险度分层。将组织学 G1 或 G2 且肌层浸润深度 $<1/2$  的子宫内膜癌定为低危型子宫内膜癌,将组织学 G3 且肌层浸润深度 $>1/2$  以及特殊类型的子宫内膜癌定义为高危型子宫内膜癌,将介于二者之间的定为中危型子宫内膜癌[7] [8]共计低危患者 51 例,中高危患者 17 例。

### 2.2. 研究方法

- 1) 术前通过盆腔核磁共振评估患者病灶大小及部位,排除可能存在转移淋巴结。
- 2) 示踪剂: 纳米炭

悬浮液产自重庆莱美公司(25 mg/0.5ml)。3) SLN 示踪方法: 全身麻醉后, 下腹部置入 Trocar 建立气腹, 放入腹腔镜暴露手术视野, 留取腹水或腹腔冲洗液。所有患者均由同一名妇科肿瘤医生完成示踪剂的注射。建立气腹后采用生理盐水将纳米炭注射液稀释至 1 ml, 分别于宫颈 3 点、9 点处各注射 0.5 ml, 先浅(1~3 mm)后深(1~2 cm)缓慢注射, 用时不少于 1 min。注射结束后阴道填塞纱布 1 块压迫注射部位, 防止示踪剂溢出。在示踪剂注射后 30 min 内完成腹腔镜探查, 切除显影的前哨淋巴结送快速冰冻病理检查, 见图 1, 图 2。无论前哨淋巴结是否转移, 所有患者均再进行系统的盆腔淋巴结清扫。若盆腔及腹主动脉旁前哨淋巴结冰冻病理为阴性, 则行低位腹主动脉旁淋巴结切除, 若盆腔及腹主动脉旁前哨淋巴结冰冻为阳性则行高位腹主动脉旁淋巴结清扫。将其余标本送检石蜡病理。并将术中前哨淋巴结病理转移结果与术后清扫的淋巴结转移结果进行比较, 评估前哨淋巴结的灵敏度和阴性预测值等指标。4) 记录指标并进行统计学分析: 计算 SLN 检出率、双侧盆腔 SLN 检出率、腹主动脉旁 SLN 检出率、SLN 阴性预测值以及灵敏度等指标。



**Figure 1.** Obturator lymph node seen here by injecting carbon nanoparticles into the cervix

**图 1.** 宫颈注射纳米炭显影的闭孔淋巴结



**Figure 2.** Para-aortic lymph nodes developed by cervix injection of carbon nanoparticles

**图 2.** 宫颈注射纳米炭显影的腹主动脉旁淋巴结

### 3. 研究结果

#### 3.1. 前哨淋巴结检出结果

本研究纳入 68 例患者，共有 62 例患者检出前哨淋巴结，SLN 总检出率为 91.18% (62/68)，其中双侧盆腔均显影的患者有 49 例，双侧盆腔检出率为 72.06% (49/68)。髂外 SLN 检出率为 80.88% (55/68)、闭孔 SLN 检出率 72.06% (49/68)、腹主动脉旁 SLN 检出率为 30.88% (21/68)、髂总 SLN 检出率为 27.94% (19/68)、骶前 SLN 检出率为 16.18% (11/68)，9 例患者术后病理证实淋巴结转移，其中 8 例 SLN 阳性，1 例假阴性，灵敏度为 88.89% (8/9)，阴性预测值为 98.33% (59/60)。详见表 1。

**Table 1.** Sentinel lymph node detection results (%)

**表 1.** 前哨淋巴结检出结果(%)

	SLN 显影例数	SLN 显影率(%)
SLN 显影	62	91.18
双侧盆腔 SLN 显影	49	72.06
SLN 阳性	8	11.76
淋巴结转移	9	13.24

#### 3.2. 低危及中高危患者前哨淋巴结显影及转移特征分析

本研究纳入的 68 例内膜癌患者中，按照欧洲肿瘤医学会议(ESMO)及我国妇科肿瘤分会的标准对早期子宫内膜癌的危险度分层，共计低危患者 51 例，中高危患者 17 例。低危患者 51 例，SLN 显影率 88.24% (45/51)，1 例 SLN 阳性，转移率为 1.96% (1/51)，SLN 灵敏度和阴性预测值均为 100%。中高危患者 17 例，SLN 显影率为 100%，7 例 SLN 阳性和 1 例 SLN 阴性术后病理证实转移，转移率为 47.06% (8/17)，灵敏度为 87.5% (7/8)，阴性预测值 90% (9/10)，见表 2。此外，在 9 例淋巴结转移患者中，8 例术后病理证实为低分化以及特殊类型的子宫内膜癌(高风险)，其中 1 例为腹主动脉旁 SLN 阳性而且术后病理证实为孤立腹主动脉旁淋巴结转移，占中高危患者的 5.88%。

**Table 2.** Lymph node analysis of low risk medium and high risk patients (%)

**表 2.** 低危及中高危患者显影淋巴结分析(%)

组别	病例数	淋巴结转移率	SLN 显影率	双侧盆腔显影率	腹主动脉旁显影率	阴性预测值	灵敏度
低危	51	1.96	88.24	66.07	44.64	100.00	100.00
中高危	17	47.06	100.00	70.59	64.71	90.00	87.50

#### 3.3. 前哨淋巴结显影部位比较

本研究的 68 例患者中，共检出 SLN 399 枚，其中显影最多的部位为髂外前哨淋巴结 40.35% (161/399)，其次为闭孔 29.07% (116/399)、腹主动脉旁 14.04% (56/399)、骶前 8.52% (34/399)和髂总 8.02% (32/399)，宫颈注射主要显影在髂外、闭孔等盆腔淋巴结，腹主动脉旁淋巴结相对显影较少，见图 3。

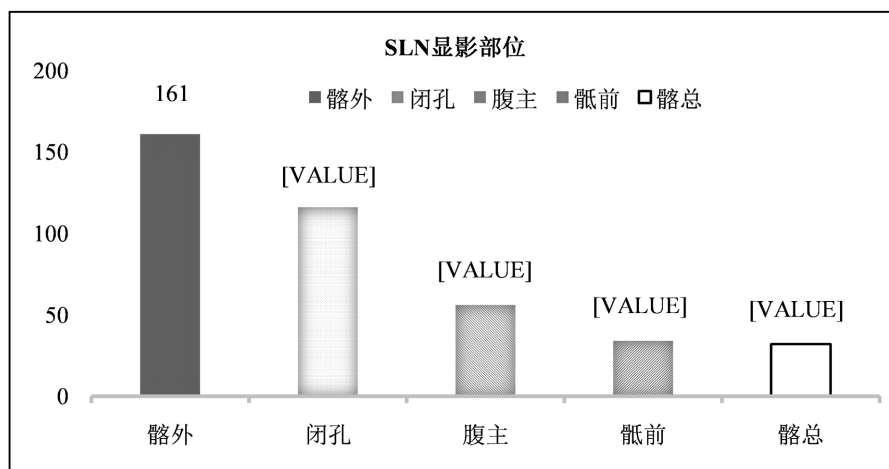


Figure 3. Distribution ratio of SLN developing site  
图 3. SLN 显影部位分布比例

#### 4. 讨论

准确评估淋巴结状态是进行子宫内膜癌临床病理分期、术后辅助治疗和预后评估的重要指标。然而，许多临床研究发现绝大多数患者并未从淋巴结清扫中获益，反而承受了手术带来的许多并发症，影响了患者的生活质量[9]。1996年，BURKE教授首先将前哨淋巴结示踪引入子宫内膜癌的研究[4]。经过几十年的探索和实践目前NCCN指南已经推荐在早期低危子宫内膜癌中，通过宫颈注射示踪剂进行SLN绘图和活检，以期降低手术并发症的风险。一项总结了5年的单中心前瞻性研究显示，共纳入278名子宫内膜癌患者进行吲哚菁绿前哨淋巴结示踪，结果SLN总显影率达93.5% (260/278)，灵敏度为：97.9%，阴性预测值为99.5% [10]。Geppert等[11]报道，采用吲哚菁绿宫颈注射进行SLN示踪，双侧盆腔SLN的检出率高达96%，术中进行前哨淋巴结活检的患者，下肢淋巴水肿的发生率较系统清扫组降低了14倍。

本研究采用经宫颈注射纳米炭的方法对68例早期内膜癌患者进行SLN绘图，共有62例患者检出前哨淋巴结，SLN总检出率高达91.18% (62/68)，其中双侧盆腔均显影的患者有49例，双侧盆腔检出率为72.06% (49/68)，总阴性预测值为98.33%。但在低危型子宫内膜癌患者，阴性预测值高达100%。该研究结果显示，纳米炭宫颈注射可以获得较高的哨淋巴结显影率和灵敏度，而且在低危患者中能够获得100%的阴性预测值，与应用吲哚菁绿进行SLN示踪的结果相仿。此外，本研究中发现9例患者淋巴结转移，总转移率为13.24%。其中低危组1例SLN阳性，转移率为1.96% (1/51)，SLN灵敏度和阴性预测值均为100%。另8例发生在高危组患者，转移率为47.06%，8例患者中1例SLN为假阴性，灵敏度为87.5%，阴性预测值90%。因此，对于早期低危的子宫内膜癌患者发生淋巴结转移的概率较低，应用纳米炭前哨淋巴结绘图具有较高的显影率和阴性预测值，可以替代系统的淋巴结清扫进行子宫内膜癌分期手术。但对于早期高危内膜癌患者，可有20%~60%的患者出现盆腔淋巴结转移，10%~30%出现主动脉旁淋巴结转移，而且发生孤立的主动脉旁淋巴结转移几率高达16% [12]。既往报道，在高危内膜癌患者中SLN的敏感性存在很大的差异，从20%~98%不等[5] [13]。因此，SLN示踪在高危内膜癌患者的应用还存在一定的争议，单纯应用宫颈注射示踪剂进行SLN示踪可能出现主动脉旁淋巴结漏检的风险，在临床工作中应谨慎使用。

示踪剂是进行SLN显影的重要物质，示踪剂的选择是影响前哨淋巴结显影率、灵敏度和阴性预测值的重要因素。目前国际及国内主要推荐使用荧光示踪剂-吲哚菁绿经宫颈注射的方法进行前哨淋巴结示踪。主要基于吲哚菁绿的结构稳定、灵敏度高等特点[14] [15]。但是，吲哚菁绿需要依赖昂贵的近红外光

装置激发出红外荧光,经体外装置接受荧光后才能显示出荧光图像。因此,大范围的临床推广受到限制。纳米炭是我们国内特有的生物活性染料,内含平均直径仅 150 nm 的炭微粒,能够针对性进入淋巴管而不进入血管,不仅能针对性地显影淋巴结而且在组织中的弥散较慢,对手术视野影响小。本研究结果证实,宫颈注射纳米炭示踪子宫内膜癌前哨淋巴结具有较高的显影率,敏感性和阴性预测值,具有精准有效、简单易学和经济适用的特点,而且纳米炭显影无需使用特殊的显影装置,适宜临床大范围推广使用。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.
- [2] Kitchener, H., Swart, A.M., Qian, Q., *et al.* (2009) Efficacy of Systematic Pelvic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer (MRC ASTEC Trial): A Randomised Study. *The Lancet*, **373**, 125-136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61766-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3)
- [3] Cabanas, R.M. (1977) An Approach for the Treatment of Penile Carcinoma. *Cancer*, **39**, 456-466. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I)
- [4] Burke, T.W., Levenback, C., Tornos, C., *et al.* (1996) Intraabdominal Lymphatic Mapping to Direct Selective Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Women with High-Risk Endometrial Cancer: Results of a Pilot Study. *Gynecologic Oncology*, **62**, 169-173. <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0211>
- [5] Ye, L., Li, S., Lu, W., *et al.* (2019) A Prospective Study of Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Is It Effective in High-Risk Subtypes? *Oncologist*, **24**, e1381-e1387. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0113>
- [6] Kim, C.H., Soslow, R.A., Park, K.J., *et al.* (2013) Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes during Endometrial Cancer Staging. *International Journal of Gynecological Cancer*, **23**, 964-970. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182954da8>
- [7] Sasada, S., Yunokawa, M., Takehara, Y., *et al.* (2018) Baseline Risk of Recurrence in Stage I-II Endometrial Carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e9. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e9>
- [8] 曹泽毅. 妇科常见肿瘤诊治指南[C]//2010 中国-FIGO 妇科肿瘤学术会议. 上海, 2010: 124-128.
- [9] Pierluigi, B.P., Stefano, B., Francesco, M., *et al.* (2008) Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs. No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, **100**, 1707-1716. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn397>
- [10] Ruiz, R., Gorostidi, M., Jaunarena, I., *et al.* (2021) Maximizing Sentinel Node Detection in Endometrial Cancer with Dual Cervical and Transcervical Fundal Indocyanine Green Injection: 5-Year Single-Center Prospective Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **261**, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.015>
- [11] Geppert, B., Lönnerfors, C., Bollino, M., *et al.* (2018) Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer-Feasibility, Safety and Lymphatic Complications. *Gynecologic Oncology*, **148**, 491-498. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.017>
- [12] Miller, D.S. (2017) Patients with Endometrial Cancer at Risk for Lymphatic Metastasis Should Undergo Pelvic and Periaortic Lymphadenectomy as Part of Their Initial Surgery. *Cancer*, **123**, 192-196. <https://doi.org/10.1002/cncr.30418>
- [13] Persson, J., Salehi, S., Bollino, M., *et al.* (2019) Pelvic Sentinel Lymph Node Detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-Trial)—The Final Step towards a Paradigm Shift in Surgical Staging. *European Journal of Cancer*, **116**, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.025>
- [14] 郭祥群, 许金钧, 陈国珍. 光化学荧光分析法研究进展[J]. 分析化学, 1991, 19(2): 244-252.
- [15] 孙薇, 朱滔. 早期子宫内膜癌前哨淋巴结活检技术的研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(2): 197-201.