

· 临床研究 ·

纳米活性炭示踪子宫内膜癌前哨淋巴结的应用*

李雨聪, 王冬[△]

(重庆市肿瘤研究所妇瘤科 400030)

摘要:目的 探讨纳米活性炭示踪子宫内膜癌前哨淋巴结(SLN)的可行性及有效性。方法 选择接受手术治疗的子宫内膜癌患者 42 例,术中选择子宫前壁、底部及后壁中点作为注射点,将示踪剂纳米活性炭注射于子宫浆膜下,追踪识别最先黑染的淋巴结。术后常规病理检测所有切除的淋巴结。结果 42 例患者均首先在子宫浆膜面出现黑染,随后双侧骨盆漏斗韧带内的淋巴管着色,其中,31 例(73.8%)患者盆腔内淋巴管同时着色,有 30 例患者识别出 SLN,共计 114 枚。4 例(9.5%)患者发生淋巴结转移,其中 3 例 SLN 转移,1 例腹主动脉旁淋巴结转移患者的 SLN 无转移。结论 采用纳米活性炭示踪子宫内膜癌 SLN 具有可行性及有效性,对子宫内膜癌淋巴结转移的判断有一定参考价值。

关键词:前哨淋巴结活组织检查;子宫内膜肿瘤;淋巴转移;纳米活性炭

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0845-02

Application of nano-activated carbon on tracing sentinel lymph node in endometrial neoplasm*

Li Yuchong, Wang Dong[△]

(Department of Gynecologic Oncology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To explore the feasibility and effectiveness of tracing sentinel lymph node(SLN) in endometrial neoplasms using nano-activated carbon. Methods 42 patients with endometrial neoplasm who had accepted surgical treatment were enrolled. Midpoint of anterior wall, bottom and posterior wall of uterine were served as injection points, and the tracer nano-activated carbon were injected into subserosa of uterine to trace and identify the first black-stained lymph nodes during the operation. All lymph nodes removed were submitted to routine pathological testing after operation. Results Uterine serosa were found to be black-stained first in all 42 patients, followed by lymph vessels stained in bilateral pelvic funnel ligament. Among them, lymph vessels in pelvic cavity stained simultaneously in 31 cases(73.8%). SLNs were identified in 30 patients with a total number of 114. Lymphatic metastasis was occurred in 4 cases(9.5%), 3 of them were SLN metastasis, and one of them with abdominal para-aortic lymph node metastasis demonstrated no SLN metastasis. Conclusion Nano-activated carbon tracing for SLN in endometrial neoplasm is feasibility and effectiveness, and has reference value for estimating lymphatic metastasis of endometrial neoplasm.

Key words: sentinel lymph node biopsy; endometrial neoplasms; lymphatic metastasis; nano-activated carbon

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)为区域组织中最先引流原发癌的淋巴结^[1],其识别方法有多种,人们将纳米活性炭示踪淋巴结技术应用于乳腺癌及胃癌 SLN 识别,但在子宫内膜癌 SLN 的识别的研究还处于空白阶段。目前淋巴结清扫术为子宫内膜癌分期手术的重要组成部分之一,然而,该手术会明显增加术后并发症的发生,且其对患者的预后无明显改善,如术中能及时发现淋巴转移,进而确定淋巴结的清扫范围,可有效减少并发症的发生。本研究以纳米活性炭作为示踪剂,探讨其对子宫内膜癌 SLN 的识别及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 6 月至 2011 年 4 月于本院接受手术治疗的子宫内膜癌患者 42 例,年龄 36~73 岁,中位 58 岁;组织学类型:子宫内膜样腺癌 38 例(90.5%),浆液性乳头状癌 2 例(4.8%),透明细胞癌 1 例(2.4%),未分化癌 1 例(2.4%),见插 I 图 1~4;分化程度:G1 级 18 例(42.9%),G2 级 17 例(40.5%),G3 级 7 例(16.7%)。术前所有患者均采用分段诊断性刮宫明确诊断。对所有病例术前均进行盆、腹腔磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,均未发现明显肿大淋巴结。

1.2 手术方式 42 例患者接受全子宫及双附件切除术 8 例

(19.0%),次广泛性子宫切除术 25 例(59.5%),广泛性子宫切除术 9 例(21.4%)。行盆腔淋巴结清扫术 35 例(83.3%),盆腔淋巴结取样术 7 例(16.7%),腹主动脉旁淋巴结取样术 6 例(14.3%)。

1.3 纳米活性炭示踪检测 手术开腹后,暴露子宫体,将纳米活性炭混悬液(重庆莱美药业有限公司生产,国药准字 H20041829)注射于子宫体浆膜下。选择子宫前壁、底部及后壁中点作为注射点,3 点共注射纳米活性炭混悬液 2 mL (5 mg/mL),注射后,压迫注射点 2~3 min 以防止染料渗漏。打开后腹膜,暴露淋巴引流区域,沿黑染的淋巴管走行进行解剖,找到最先黑染的淋巴结,该淋巴结即为 SLN。详细记录 SLN 的数目和位置,全部切除后单独送检。然后完成子宫、双附件及淋巴结切除手术。

1.4 病理检查 SLN 和其他淋巴结标本分别进行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色及连续切片检查。

2 结果

42 例(100%)患者均首先在子宫浆膜面出现黑染,随后双侧骨盆漏斗韧带内的淋巴管着色,其中 31 例(73.8%)盆腔内淋巴管同时着色。有 30 例患者识别出 SLN,共计 114 枚,1~8 枚/人,平均 3.8 枚/人。SLN 的分布情况如下:闭孔淋巴结

42 枚(36.8%)、髂内淋巴结 27 枚(23.7%)、髂外淋巴结 26 枚(22.8%)、髂总淋巴结 18 枚(15.8%)、腹主动脉旁淋巴结 1 枚(0.9%)。4 例(9.5%)患者发生淋巴结转移,其中 3 例患者各有 1 枚转移淋巴结为闭孔 SLN,见插 I 图 5、6。另 1 例患者为腹主动脉旁淋巴结转移,但该患者检出的 SLN 无转移。术中由于染料注射、组织解剖及 SLN 识别等步骤使手术时间较常规手术时间延长了 15~20 min。注射染料 30 min 后至术后 48 h,患者尿液呈浅灰色。

3 讨 论

SLN 是指最先接受肿瘤引流的第一站区域淋巴结,SLN 状态可准确地反映整个淋巴系统状态,如果 SLN 没有转移,其他区域淋巴结极少转移;如果 SLN 阳性,则其他区域淋巴结就有转移的可能^[2]。该技术的可行性已在子宫颈癌切除术中得到证实^[3]。由于子宫体的淋巴引流具有不稳定性,子宫内膜癌的淋巴结转移缺乏规律可循,使子宫内膜癌 SLN 的识别具有实际的临床意义。此类研究目前还处于探索阶段,已报道的几项技术路线各不相同^[4-6]。

SLN 活检方法主要有同位素法、联合法及染色法。Niikura 等^[7]在 28 例子宫内膜癌患者的子宫内皮下注射⁹⁹Tc^m,术中在 R-探测仪辅助下进行盆腔和主动脉旁 SLN 及淋巴结清除术,结果表明采用该技术,SLN 的检出率为 82.0%,敏感度为 100.0%;由于同位素法和联合法需要特殊仪器,并具有放射性污染,故其使用受到一定限制。另外常见的还有蓝染法,Altgassen 等^[4]对 25 例子宫内膜癌患者利用蓝色染料(亚甲蓝)在子宫浆膜多个部位进行注射以检测 SLN,结果表明蓝染法的准确率为 92.0%,敏感度为 62.5%,阴性预测值为 92.5%;但该方法容易使周边组织蓝染,影响 SLN 的检出^[8]。

本研究采用纳米活性炭混悬液对 SLN 进行检测,纳米活性炭具有较强的淋巴吸附特异性,淋巴管、淋巴结显色明晰,无需特殊设备,使用方便,对操作者及周围环境无污染,它是目前最具优势的淋巴示踪剂。1978 年日本学者首先对活性炭进行研究,并于 1983 年正式将其应用于临床淋巴示踪。纳米活性炭被注射到肿瘤局部组织后,可被巨噬细胞吞噬,由于毛细血管内皮细胞间隙为 20~50 nm,而毛细淋巴管内皮细胞间隙为 120~500 nm,且基膜发育不完全,故纳米活性炭粒不能进入血管,却能迅速进入淋巴管,滞留于淋巴结,使淋巴结染成黑色,该法手术操作简便,实现了肿瘤区域引流淋巴结的活体染色,达到示踪淋巴的目的。Yokota 等^[9]报道,将纳米活性炭混悬液用于乳腺癌根治术,可见腋窝引流淋巴结分布十分清楚,位于脂肪组织中很小的淋巴结也能显示,平均每例患者摘除的淋巴结从过去传统清扫方法的 8.4 枚增加到 14.0 枚。张波等^[10]使用纳米活性炭混悬液对 38 例胃癌患者术中 SLN 检测,随后对患者行胃癌根治术,结果发现,其中有 34 例(89.5%)成功检测出 SLN,在 31 例淋巴结转移患者中,有 25 例存在 SLN 转移,准确率为 80.6%。这些研究提示纳米活性炭是一种新型特异的淋巴示踪剂,显著优于生物示踪剂和放射示踪剂。

本研究识别的 114 枚 SLN 中,除 1 枚位于腹主动脉旁外,其余均位于盆腔各组淋巴结中,其中又以闭孔淋巴结、髂内淋巴结所占比例较高,这些情况符合子宫体的淋巴引流^[11]。其他关于 SLN 的报道也表明其多数分布于盆腔内^[4-6]。本研究仅有 6 例患者接受腹主动脉旁淋巴结取样术,Fruminovitz 等^[12]

曾提出腹主动脉旁 SLN 具有隐蔽性,容易漏检。

淋巴结转移为子宫内膜癌的主要转移途径,患者是否存在盆、腹腔淋巴结转移是子宫内膜癌治疗及评估预后的关键因素^[13]。在子宫内膜癌治疗中,系统淋巴结清扫的作用一直没有定论。有文献报道子宫内膜癌患者至少有 3 条淋巴引流途径,其中一条是直接经过与卵巢血管伴行的淋巴管直接转移至腹主动脉旁淋巴结,Robova 等^[14]更是主张腹主动脉旁淋巴结清扫是子宫内膜癌手术分期的重要组成部分。国内、外临床对照试验证实,系统淋巴结清扫只能提示预后,并不能改善预后^[15]。目前系统淋巴结清扫及腹主动脉旁淋巴结清扫因其手术范围广、创伤大、并发症发生率高,使越来越多的妇科肿瘤专家对其提出了质疑。采用淋巴结随机取样可一定程度减少手术创伤,但研究发现子宫内膜癌的转移淋巴结中仅 10.0%在术中可触及肿大,因此,随机取样具有盲目性^[11]。术中识别 SLN,并对其活检是目前理想选择。

本研究证实术中识别 SLN 具有可行性,42 例患者共检出 SLN 114 枚,平均 3.8 枚/人,这与同类研究一致^[4-6]。Duncan 等^[16]提出 SLN 识别的数目与预测准确性呈正相关。本组共有 4 例患者发生淋巴结转移,其中 3 例转移淋巴结为 SLN,初步表明 SLN 对淋巴结转移具有预测性;1 例腹主动脉旁淋巴结转移的患者 SLN 无转移,这可能与癌栓阻塞淋巴管改变了淋巴引流有关^[5]。也有研究者认为 HE 染色病理检查可能遗漏 SLN 内的微小转移灶,出现假阴性,但本研究对 SLN 进行连续切片检查,避免了此类假阴性的发生。

本研究初步说明应用纳米活性炭在子宫内膜癌术中进行 SLN 识别是有效可行的,虽然还存在诸多问题有待进一步探讨,但其技术本身简便、安全、无污染,具有较好的临床应用前景,它对子宫内膜癌淋巴结转移的判断有一定参考价值。

参考文献:

- [1] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma[J]. *Cancer*, 1977, 39(2): 456-466.
- [2] Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies[J]. *Oncologist*, 2003, 8(1): 59-68.
- [3] 李斌, 吴令英, 李晓光, 等. 早期子宫颈癌旁淋巴结的识别及其临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(9): 608-611.
- [4] Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(2): 457-461.
- [5] Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(5): 1113-1117.
- [6] 李斌, 吴令英, 李晓光, 等. 前哨淋巴结识别技术在子宫内膜癌的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(11): 640-643.
- [7] Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(2): 669-674.
- [8] 江国斌, 方红燕, 蔡建明. 纳米碳混悬液示踪前哨淋巴结在甲状腺乳头状癌中的应用[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(12): 938-940.

- [3] Khattab AA, Brodersen B, Schuermann-Kuchenbrandt D, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 121(1): 84-85.
- [4] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association[J]. *J Nucl Cardiol*, 2002, 9(2): 240-245.
- [5] 方理刚, 李隽, 陈黎波, 等. 小剂量腺苷负荷超声心动图试验与双核素心肌显像检测急性心肌梗死后患者存活心肌比较[J]. *临床心血管病杂志*, 2009, 25(8): 623-626.
- [6] 王钰, 郭涛, 蔡红雁, 等. 体外心脏震波治疗冠心病的应用研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8): 711-715.
- [7] Fisher AB, Chien S, Barakat AI, et al. Endothelial cellular response to altered shear stress[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(3): L529-533.
- [8] Ichioka S, Shibata M, Kosaki K, et al. Effects of shear stress on wound-healing angiogenesis in the rabbit ear chamber[J]. *J Surg Res*, 1997, 72(1): 29-35.
- [9] Wang Y, Guo T, Cai HY, et al. Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(11): 693-699.
- [10] Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production[J]. *Nitric Oxide*, 2005, 12(2): 89-96.
- [11] Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(30): 6839-6845.
- [12] Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 214(2): 151-158.
- [13] Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs[J]. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(5): 397-404.
- [14] 蔡红雁, 王钰, 李琳, 等. 体外心脏震波治疗前后外周血内皮祖细胞数量的变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(49): 9249-9252.
- [15] 陶四明, 郭涛, 王钰, 等. 体外心脏震波重建猪急性心肌梗死后早期心肌微循环的实验研究[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2011, 42(2): 222-226.
- [16] 杨萍, 郭涛, 彭云珠, 等. 体外心脏震波治疗冠心病的有效性研究[J]. *重庆医学*, 2011, 40(10): 2918-2924.
- [17] Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris[J]. *Circ J*, 2010, 74(3): 589-591.
- [18] Matsunari I, Kanayama S, Yoneyama T, et al. Electrocardiographic-gated dual-isotope simultaneous acquisition SPECT using ^{18}F -FDG and $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -sestamibi to assess myocardial viability and function in a single study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(2): 195-202.
- [19] Slart RH, Bax JJ, de Boer J, et al. Comparison of $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -sestamibi/ ^{18}F -FDG DISA SPECT with PET for the detection of viability in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(8): 972-979.
- [20] Nearing BD, Verrier RL. Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation[J]. *Circ Res*, 2002, 91(8): 727-732.
- [21] Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 79-82.

(收稿日期: 2011-10-20 修回日期: 2012-02-05)

(上接第 846 页)

- [9] Yokota T, Saito T, Narushima Y, et al. Lymph-node staining with activated carbon CH40: a new method for axillary lymph-node dissection in breast cancer[J]. *Can J Surg*, 2000, 43(3): 191-196.
- [10] 张波, 陈佳平, 胡建昆. 纳米炭混悬注射液检测胃癌前哨淋巴结的临床研究[J]. *华西医学*, 2006, 21(3): 514-515.
- [11] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Cancer*, 1987, 60(8 Suppl): S2035-2041.
- [12] Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(1): 100-103.
- [13] 汤淼云, 欧阳新宇. 子宫内膜癌淋巴结转移规律及相关因素分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(8): 622-623.
- [14] Robova H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(3): 391-394.
- [15] 单波儿, 孙织, 王英华, 等. 系统的淋巴结清扫术在子宫内膜癌治疗决策中的价值及可行性分析[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(12): 915-919.
- [16] Duncan M, Cech A, Wechter D, et al. Criteria for establishing the adequacy of a sentinel lymphadenectomy[J]. *Am J Surg*, 2004, 187(5): 639-642.

(收稿日期: 2011-10-11 修回日期: 2012-01-28)