

早期子宫恶性肿瘤术中盆腔淋巴结双显影技术的应用探索^{*}

陈志龙 赵 虎 郭依琳 王 璐 方 莹 徐 臻 王武亮^{**}

(郑州大学第二附属医院妇产科, 郑州 450000)

【摘要】 目的 采用盆腔淋巴结双显影技术探讨下肢回流淋巴结与子宫回流前哨淋巴结的关系。 **方法** 选择 2022 年 3 ~ 12 月 22 例早期子宫颈癌或子宫内膜癌, 双足第一蹼间注射吲哚菁绿显影下肢回流的淋巴结, 宫颈注射纳米碳显影子宫回流的前哨淋巴结, 观察术中 2 个来源的盆腔淋巴结分布, 记录不良反应及术后并发症。 **结果** 吲哚菁绿盆腔淋巴结显影率 100% (22/22), 纳米碳前哨淋巴结显影率 90.9% (20/22)。前哨淋巴结分布于闭孔淋巴结 (8/22) 和髂外血管内侧淋巴结 (12/22), 其中 62.5% (5/8) 闭孔前哨淋巴结呈现吲哚菁绿与纳米碳双显影。吲哚菁绿显影下肢回流的盆腹腔淋巴结分布于髂外末端淋巴结、髂外淋巴结、闭孔淋巴结、髂总 - 腹主动脉旁淋巴结。均未出现不良反应, 短期随访中仅 1 例行系统性盆腔淋巴结切除者出现盆腔淋巴囊肿。 **结论** 盆腔淋巴结双显影技术观察到下肢和子宫来源淋巴结的分布规律, 在闭孔淋巴结二者均显影较多。

【关键词】 子宫颈癌; 子宫内膜癌; 盆腔淋巴结; 前哨淋巴结; 下肢水肿

文献标识: A 文章编号: 1009 - 6604 (2023) 10 - 0736 - 05

doi: 10.3969/j.issn.1009 - 6604.2023.10.004

Development of a Dual Visualization Technique for Pelvic Lymph Nodes Mapping During Surgery for Early Stage Uterine Malignancies Chen Zhilong, Zhao Hu, Guo Yilin, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Wang Wuliang, E-mail: wangwuliang888@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between lower extremity reflux lymph nodes and uterine reflux sentinel lymph nodes by using pelvic lymph node dual visualization technique. **Methods** A total of 22 patients with early-stage cervical or endometrial cancer from March to December 2022 were enrolled. The indocyanine green was injected between the first webbed feet to visualize the lymph nodes of lower extremity reflux, and nanocarbon was injected into the cervix to visualize the sentinel lymph nodes of uterine reflux. The distribution of pelvic lymph nodes from two sources was observed during operation, and adverse reactions and postoperative complications were recorded. **Results** The visualization rate of indocyanine green pelvic lymph nodes was 100% (22/22), and the visualization rate of the nanocarbon sentinel lymph nodes was 90.9% (20/22). The sentinel lymph nodes were distributed in the obturator lymph nodes (8/22) and the external iliac vascular medial lymph nodes (12/22), of which 62.5% (5/8) of the obturator sentinel lymph nodes presented dual visualization of indocyanine green and nanocarbon. The pelvic and abdominal lymph nodes of lower extremity reflux with indocyanine green imaging were distributed in the distal external iliac lymph nodes, external iliac lymph nodes, obturator lymph nodes, and common iliac-paraaortic lymph nodes. No adverse effects were observed in all the patients, and only 1 patient undergoing systemic pelvic lymphadenectomy developed pelvic lymph cyst during short-term follow-ups. **Conclusions** The distribution of lymph nodes derived from the lower limbs and uterus is obtained by pelvic lymph node dual visualization technique. Both mappings are more common in the obturator lymph nodes.

【Key Words】 Cervical cancer; Endometrial cancer; Pelvic lymph node; Sentinel lymph node; Lower limb edema

^{*} 基金项目: 河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) 项目 (232102310268)

^{**} 通讯作者, E-mail: wangwuliang888@sina.com

子宫颈癌和子宫内膜癌是妇科常见的恶性肿瘤。盆腔淋巴结切除是手术的主要步骤之一。淋巴结转移状态是国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)手术-病理分期的重要指标^[1],也是预后评价和辅助治疗的重要指导。然而系统性盆腔淋巴结切除术能否改善患者的预后存在较大争议,尤其是早期肿瘤^[2,3]。系统性盆腔淋巴结切除术后并发症较多,如下肢水肿(发生率约 35%^[4])、淋巴漏(发生率 0.17%~11%^[5])、淋巴囊肿(发生率 23%~65%^[6])等。下肢淋巴水肿在某些特殊群体中可高达 70%,而前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)切除可将下肢淋巴水肿发生率降低至 10% 以下^[7]。因此,探索如何精准地切除盆腔淋巴结,降低并发症的发生率,同时不影响患者的预后是目前研究的热点。

SLN 显影技术在早期肿瘤诊治方面已相对成熟,子宫颈注射显影剂后可以较好地显示来自子宫回流的 SLN^[8]。国内外指南均推荐 SLN 显影切除用于早期子宫内膜癌和子宫颈癌的治疗^[9,10]。下肢淋巴回流显影技术在诊断下肢水肿原因中也具有较高的应用价值^[11]。为减少术后下肢淋巴水肿的发生,我们先探讨下肢回流淋巴结与子宫回流 SLN 的关系。因此,本研究选择 2022 年 3~12 月 22 例早期子宫颈癌或子宫内膜癌,利用双显影技术在术中同时显影来自下肢回流的淋巴结和来自子宫回流的 SLN,观察 2 个来源回流淋巴结的分布,以期更精准地切除淋巴结,保护与发生下肢水肿有关的淋巴结,减少对下肢淋巴回流的影响,降低术后并发症的发生率。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过我院医学伦理委员会审查(JS2022005),患者术前签署对本研究的知情同意书。

入排标准:①临床诊断(参考 FIGO 2009 子宫内膜癌分期和 FIGO 2018 宫颈癌分期)为 I A 期子宫内膜样腺癌或 I A1~I B1 期宫颈鳞癌,可行 SLN 切除术;②年龄 18~70 岁;③术前影像学检查未发现可疑肿大转移淋巴结;④既往体健,不伴有生殖系统其他恶性肿瘤、生殖道畸形、严重内科合并症;

⑤无淋巴显影剂药物过敏或碘过敏史。

本组 22 例,年龄 41~67 岁,(53.7±7.8)岁。子宫内膜癌 13 例,术前宫腔镜子宫内膜活检或子宫内膜诊刮病理示子宫内膜样腺癌,盆腹腔 MR 检查显示无肌层浸润或浅肌层浸润,盆腹腔淋巴结未见肿大,临床分期 I A 期。子宫颈癌 9 例,其中 1 例宫颈锥切后病理诊断为宫颈鳞癌 I A2 期,8 例阴道镜宫颈活检病理示宫颈鳞癌,肉眼及盆腹腔 MR 检查显示宫颈病灶≤2 cm,盆腹腔淋巴结未见肿大,临床分期 I B1 期。

1.2 淋巴结显影及手术方法

均采用盆腔淋巴结双显影技术,使用荧光腹腔镜(OPTO-CAM2100,欧谱曼迪)观察盆腔淋巴结分布情况:①下肢回流淋巴结显影剂为吲哚菁绿(indocyanine green, ICG),术前至少 12 h(本组 16 例 12 h,6 例 16 h)于双足第一蹼间皮下注射 1 ml 吲哚菁绿(1 mg/ml,丹东医创药业,国药准字 H20055881)。②子宫 SLN 显影剂为纳米碳,采用 NCCN 指南推荐的宫颈两点注射法,术中阴道窥器暴露宫颈,于宫颈 3、9 点,避开肿瘤组织,先浅注射点(深度 1~3 mm)、后深注射点(深度 1~2 cm),每次缓慢推注 0.5 ml 纳米碳(25 mg/ml,重庆莱美药业,国药准字 H20073246)。

手术步骤:麻醉后取膀胱截石位,荧光模式下观察下肢体表吲哚菁绿显影情况。常规消毒铺巾,置入腹腔镜探查,正常模式下探查盆腹腔情况,调整为荧光模式观察吲哚菁绿显影情况,记录吲哚菁绿显影淋巴结的分布。子宫内膜癌患者留取腹腔冲洗液,电凝闭合双侧输卵管远端。腹腔镜监视,宫颈注射纳米碳,观察盆腔腹膜后纳米碳显影情况,10 min 后超声刀打开后腹膜,沿淋巴引流区域探查纳米碳显影情况。观察子宫 SLN(黑色)和下肢回流淋巴结(绿色)的显影及分布。按照 SLN 切除的诊治要求,若 SLN 显影满意,先切除 SLN 送快速冰冻病理检查,若提示癌转移,行系统性盆腔淋巴结切除及腹主动脉旁淋巴结活检或切除。若一侧盆腔 SLN 显影失败,行该侧系统性盆腔淋巴结切除术。如果发现明显肿大的淋巴结,可疑肿瘤转移,均行系统性盆腔淋巴结切除及腹主动脉旁淋巴结切除。若 SLN 同时为下肢回流淋巴结显影,注意观察 SLN 切除后吲哚菁绿外渗情况,对外渗的淋巴管充分闭合。

SLN 切除后,宫颈癌采取悬吊子宫方式,子宫内膜癌放置举宫杯,继续按宫颈癌或子宫内膜癌手术范围要求行子宫及附件等手术。

1.3 观察指标

记录纳米碳和吲哚菁绿盆腔淋巴显影效果及部位,不良反应(如发热、皮肤红肿、皮疹、过敏症状等),术后并发症(如淋巴囊肿、下肢水肿)。

2 结果

22 例中,盆腔淋巴结双显影率 90.9% (20/22),其中吲哚菁绿显影率 100% (22/22),纳米碳显影率 90.9% (20/22)。

20 例纳米碳显影的子宫 SLN 主要分布于闭孔淋巴结(8/22)和髂外血管内侧淋巴结(12/22),其中 62.5% (5/8)闭孔 SLN 呈现吲哚菁绿与纳米碳双显影(图 1)。20 例行盆腔 SLN 切除,2 例行系统性盆腔淋巴结切除,切除淋巴结病理均为阴性。

16 例吲哚菁绿于术前 12 h 注射,6 例吲哚菁绿于术前 16 h 注射,后者较前者吲哚菁绿显影程度减弱。吲哚菁绿显影下肢回流的盆腹腔淋巴结分布于髂外末端淋巴结、髂外淋巴结、闭孔淋巴结、髂总-腹主动脉旁淋巴结(图 2);淋巴结外分布于肠道、肝胆等(图 3)。体表肉眼可见注射部位呈绿色,荧光模式下可看到腹股沟区域显影(图 4)。

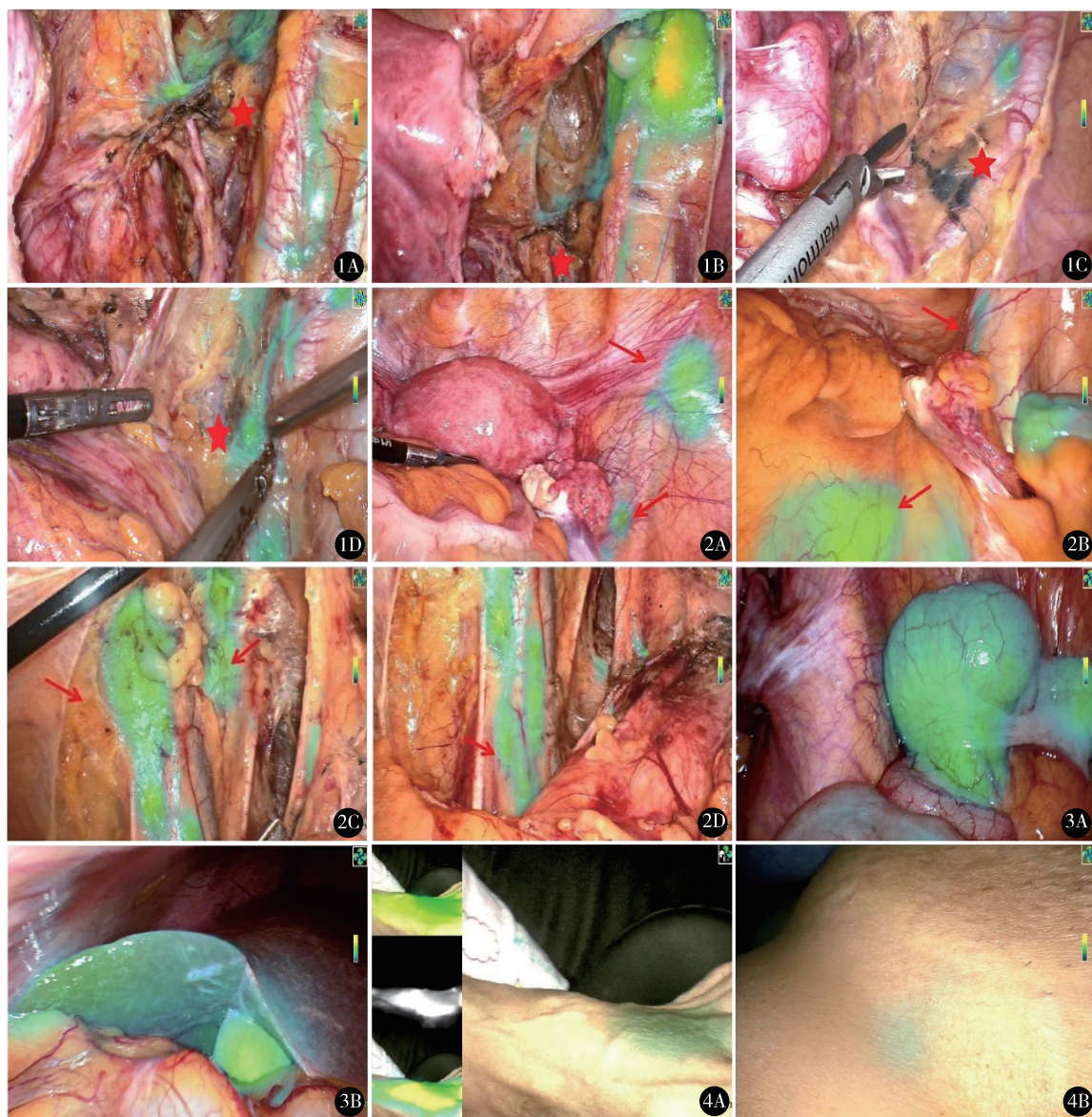


图 1 纳米碳显影前哨淋巴结(★所指)主要分布于闭孔(A、B)、髂外血管内侧(C、D) 图 2 吲哚菁绿显影下肢回流淋巴结分布(箭头所指):A、B. 进腹探查;C、D. 打开后腹膜 图 3 吲哚菁绿显影下肢回流的淋巴结外分布:A. 肠道;B. 肝胆 图 4 吲哚菁绿注射部位体表显影:A. 足背;B. 腹股沟区域

22 例足趾吡啶菁绿注射时有轻度痛感,注射部位肉眼可见绿染,1 周后肉眼不可见。均未出现过敏、感染等不良反应。术后 3 个月及 6 个月随访,1 例行系统性盆腔淋巴结切除者术后 3 个月复查彩超提示右侧盆腔淋巴囊肿(大小约 4 cm × 3 cm),无自觉不适,其余 21 例均未出现淋巴囊肿、下肢水肿等情况。

3 讨论

3.1 下肢淋巴回流显影技术

目前下肢淋巴回流显影技术主要用于下肢水肿和淋巴漏的诊治,常用示踪剂为含碘造影剂^[12]和荧光染料(如吡啶菁绿)^[13]。含碘造影剂用于淋巴管介入显影,需精准穿刺入相应部位的淋巴管,而且实时显影需在复合手术室操作。吡啶菁绿局部区域注射后,可经周围淋巴系统进入淋巴循环,在荧光模式下可观察到体表淋巴管走行,注射部位可选择在足趾、足背、跟腱附近。本研究选择在足趾第一蹼间部位注射,操作简便,可重复性高。

3.2 SLN 显影技术

SLN 常用的示踪剂有生物活性染料(如亚甲蓝、纳米碳),荧光染料(如吡啶菁绿)以及放射性核素(如^{99m}Tc 等)^[14]。各种示踪剂有不同的优点和不足。生物活性染料的优势是操作方便,肉眼可见,不需要借助特殊设备,其中亚甲蓝价格便宜,弥散快,但易弥散至周围组织,可能导致定位不准确,而纳米碳定位相对准确。吡啶菁绿定位相对准确,虽然需使用特殊的近红外荧光成像设备才能识别,但关闭荧光模式可以显示正常术野,不影响其他手术操作,也是其优势。放射性核素需要专业的设备和防护,临床应用受限。因此临床上常采用生物活性染料或荧光染料。本研究采用纳米碳进行 SLN 显影,显影率为 90.9% (20/22),与相关报道基本相符^[15]。梁斯晨等^[16]推荐联合使用纳米碳和吡啶菁绿示踪 SLN 来提高检出率。Lecuru 等^[17]报道 SLN 阴性预测值高达 98.2% (111/113)。

3.3 双显影技术

基于上述 2 种成熟的技术,考虑到生物活性染料在注射部位肉眼可见且持续时间较长,因此我们选择纳米碳进行 SLN 显影,而吡啶菁绿用于下肢回流显影。预试验中我们选择在麻醉诱导成功后足背

注射吡啶菁绿,注射时无痛感,期望能够在术中观察到同 SLN 一样即时显影过程,但不同注射剂量(吡啶菁绿 1 mg/ml,单侧注射 2 ml、4 ml;吡啶菁绿 2.5 mg/ml,单侧注射 2 ml;吡啶菁绿 5 mg/ml,单侧注射 1 ml)均未能在盆腔发现吡啶菁绿显影的下肢回流的淋巴结,而改为术前 12 h 注射术中能够达到 100% 盆腔淋巴结显影,术前 16 h 注射显影程度减弱,超过 20 h 注射显影效果差。本研究选择延长吡啶菁绿术前注射时间,是因为考虑到吡啶菁绿制剂含碘,有碘过敏的可能性,尽量避免夜间注射,提高安全性。另外,吡啶菁绿经肝脏摄取,经胆道入肠,随粪便排出,因此术中可以看到这些部位显影。根据本研究结果,我们推荐术前 12 ~ 16 h 在第一、二足趾间皮下注射吡啶菁绿 1 ml,用于观察下肢回流的盆腔淋巴结;在进入腹腔后,宫颈 3 点、9 点注射纳米碳,用于观察子宫回流的 SLN。

本研究通过吡啶菁绿显影,观察到下肢回流的盆腔淋巴结有内外 2 个回路。外侧经髂外末端 - 髂外 - 髂总 - 腹主动脉旁淋巴结回路,内侧经闭孔 - 髂总 - 腹主动脉旁淋巴结回路(图 2)。SLN 的显影可以观察到来自子宫回流的 SLN 有两个部位:闭孔淋巴结和髂外血管内侧淋巴结,其中闭孔 SLN 可同时双显影(图 1)。本组 2 例吡啶菁绿显影而 SLN 未显影,行系统性盆腔淋巴结切除后荧光模式下可以观察到下肢回流的 2 个回路均被切断,含吡啶菁绿的淋巴液外渗,术中及时发现,充分闭合淋巴管,但其中 1 例术后仍出现盆腔淋巴囊肿。

3.4 髂外末端淋巴结保留的问题

髂外末端淋巴结转移率较低^[18,19],在系统性盆腔淋巴结切除术中保留髂外末端淋巴结,降低术后下肢水肿发生率^[20,21]。本研究盆腔淋巴结双显影技术显示盆腔淋巴结的分布和引流,术中能够清楚地辨别来自子宫回流和来自下肢回流的淋巴结,观察到髂外末端淋巴结均不是 SLN,切除 SLN 对于外侧的下肢淋巴回流没有影响,为保留髂外末端淋巴结提供了依据(图 1B、2A、2C)。

目前盆腔淋巴结双显影技术仅用于早期子宫恶性肿瘤,例数较少,仍有很多问题需要探讨解决,比如下肢淋巴回流的吡啶菁绿显影淋巴结在盆腔转移淋巴结的显影情况,如何进一步调整吡啶菁绿注射时间或注射部位等能够即时动态显示下肢淋巴回流

的淋巴结显影过程等。

综上,本研究利用双显影技术观察到下肢和子宫来源淋巴结的分布规律和显影效果,可能为早期子宫颈癌和子宫内膜癌的精准确淋巴结切除提供指导,减少术后相关并发症。

参考文献

1 Kehoe S, Bhatla N. FIGO Cancer Report 2021. *Int J Gynaecol Obstet*,2021,155 Suppl 1:5-6.

2 杨涵琳,陆安伟,黄林.前哨淋巴结活检术在早期宫颈癌治疗中的应用. *中国微创外科杂志*,2018,18(2):173-176.

3 Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma; randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*,2008,100(23):1707-1716.

4 Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study; incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol*,2020,156(2):467-474.

5 刘会敏,王志启,王元芬,等.妇科恶性肿瘤术后盆腹腔淋巴漏临床特征分析. *中国妇产科临床杂志*,2023,24(2):128-131.

6 中国医师协会微无创医学专业委员会,中国妇幼保健协会放射介入专业委员会.妇科恶性肿瘤盆腔淋巴结切除术后淋巴囊肿诊治专家共识(2020年版). *中国实用妇科与产科杂志*,2020,36(10):959-964.

7 中国妇幼保健协会妇科肿瘤防治专业委员会.妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿专家共识. *中国临床医生杂志*,2021,49(2):149-155.

8 Lührs O, Bollino M, Ekdahl L, et al. Similar distribution of pelvic sentinel lymph nodes and nodal metastases in cervical and endometrial cancer. A prospective study based on lymphatic anatomy. *Gynecol Oncol*,2022,165(3):466-471.

9 周晖,刘昀昀,罗铭,等.《2022 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读. *中国实用妇科与产科杂志*,2021,37(12):1220-1226.

10 谢玲玲,林荣春,林仲秋.《2022 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读. *中国实用妇科与产科杂志*,2021,37(12):1227-1233.

11 Wong KY, Furniss D. Current advances in lymphoedema management. *Br J Hosp Med*,2020,81(8):1-10.

12 Shinaoka A, Koshimune S, Suami H, et al. Lower-limb lymphatic drainage pathways and lymph nodes;a CT lymphangiography cadaver study. *Radiology*,2020,294:223-229.

13 Yamamoto T, Yamamoto N, Yoshimatsu H, et al. Factors associated with lower extremity dysmorphia caused by lower extremity lymphoedema. *Eur J Vasc Endovase Surg*,2017,54(1):69-77.

14 中国研究型医院学会妇产科专业委员会.子宫内膜癌前哨淋巴结切除临床应用专家共识. *中国妇产科临床杂志*,2020,21(4):438-440.

15 Zuo J, Wu LY, Cheng M, et al. Comparison study of laparoscopic sentinel lymph node mapping in endometrial carcinoma using carbon nanoparticles and lymphatic pathway verification. *J Minim Invasive Gynecol*,2019,26(6):1125-1132.

16 梁斯晨,王志启,王建六.子宫恶性肿瘤前哨淋巴结检测 76 例临床分析. *中华妇产科杂志*,2017,52(9):605-611.

17 Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer:results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*,2011,29(13):1686-1691.

18 Zhao J, Cai J, Wang H, et al. Region-specific risk factors for pelvic lymph node metastasis in patients with stage IB1 cervical cancer. *J Cancer*,2021,12(9):2624-2632.

19 Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Incidence of metastasis in circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes in intermediate- and high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*,2011,122(1):55-58.

20 王健理,卢艳,李菲,等.妇科恶性肿瘤盆腔淋巴结清除术中保留与切除旋髂淋巴结对下肢淋巴水肿的影响. *中华肿瘤防治杂志*,2022,29(2):158-162.

21 Yamazaki H, Todo Y, Takeshita S, et al. Relationship between removal of circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*,2015,139(2):295-299.

(收稿日期:2023-06-08)

(修回日期:2023-07-31)

(责任编辑:王惠群)