

早期乳腺癌前哨淋巴结活检手术中示踪方法的临床应用研究

王敏, 魏建南, 曾圣光, 杨勇, 王媛, 石剑, 郑爱秋*

[摘要] **目的** 对比分析核素联合亚甲蓝与亚甲蓝单示踪法在早期乳腺癌前哨淋巴结活检术中应用效果。**方法** 收集我院 385 例行前哨淋巴结活检术的乳腺癌患者的临床资料, 其中 109 例由高年资医生应用亚甲蓝单示踪法, 276 例由高年资和低年资两组医生应用核素联合亚甲蓝示踪法, 对比分析行联合示踪法与单示踪法前哨淋巴结活检结果的差异。并分析不同年资手术医生在联合示踪法前哨淋巴结活检结果的差异。**结果** 联合示踪法与亚甲蓝单示踪法在前哨淋巴结活检的检出率、假阴性率、准确率、灵敏度无统计学意义 ($P>0.05$), 在联合示踪法下, 高年资手术医生与低年资手术医生的前哨淋巴结活检的检出率、假阴性率、准确率无显著差异 ($P>0.05$)。**结论** 高年资外科医生使用亚甲蓝单示踪法行前哨淋巴结活检, 是安全可靠又经济的方法。联合示踪法有助于帮助年轻的乳腺外科医生快速掌握熟悉前哨淋巴结活检技术。

[关键词] 亚甲蓝; 核素; 前哨淋巴结活检; 乳腺癌

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2022.01.011

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Clinical study of tracer method on sentinel lymph node biopsy for early breast cancer

WANG Min, WEI Jian-nan, ZENG Sheng-guang, YANG Yong, WANG Yuan, SHI Jian, ZHENG Ai-qiu
Department of Breast Surgery, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518100, China

Corresponding author: ZHENG Ai-qiu, zhengaq@hku-szh.org

[Abstract] **Objective** To compare and analyze the effect of radiosotope combined with methylene blue and methylene blue single tracer in sentinel lymph node biopsy of early breast cancer. **Methods** The clinical data of 385 breast cancer patients who underwent sentinel lymph node biopsy in our hospital were collected. Among them, 109 cases were performed with methylene blue single tracer by senior doctors. And 276 cases were performed with radiosotope combined with methylene blue by senior and junior doctors. The differences of sentinel lymph node biopsy results were analyzed and compared between double tracer and single tracer, so did sentinel lymph node biopsy with double tracer between senior and junior surgeons. **Results** There was no significant difference in detection rate, false negative rate, accuracy rate and sensitivity between double tracer and methylene blue single tracer in sentinel lymph node biopsy ($P>0.05$). There was no significant difference in detection rate, false negative rate and accuracy rate between senior surgeons and junior surgeons under double tracer method ($P>0.05$). **Conclusion** It is safe, reliable and economical for senior doctors to perform sentinel lymph node biopsy with methylene blue single tracer method. The double tracer method can help junior breast doctors master sentinel lymph node biopsy quickly.

[Key words] methylene blue; radioisotope; sentinel lymph node biopsy; breast cancer

了解腋窝淋巴结状态是评估乳腺癌预后及指导后续辅助治疗的重要方法, 初期均通过腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph node dissection, ALND) 来

评估腋窝淋巴结的状态, 但并不是所有的乳腺癌都需要接受这个手术。文献报道早期乳腺癌患者的淋巴结转移率较低, 若实施腋窝淋巴结清扫可能引起的患侧上肢淋巴结水肿、疼痛麻木、功能障碍等并发症。而前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 技术出现逐渐取代 ALND 作为早期乳腺癌在临床淋巴结阴性的情况下进行腋窝

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (A2018194)

作者单位: 香港大学深圳医院乳腺外科, 广东深圳 518100

*通讯作者: 王敏, Email: zhengaq@hku-szh.org

分期的标准方法和治疗方案^[1,2]。SLNB 的成功与示踪剂的选择密切相关,核素联合亚甲蓝是目前临床上 SLNB 最常用的示踪剂^[3]。我院在 2014 年建院初期由于缺乏核素示踪剂的供应,由具有前哨淋巴结活检丰富经验的高年资医生使用亚甲蓝单示踪进行前哨淋巴结活检,后在 2016 年引进核素示踪技术,医生团队(高年资及低年资)均使用核素联合亚甲蓝示踪法行前哨淋巴结活检。现将我中心的应用经验报告如下。

1 临床资料和方法

1.1 研究对象

将 2014 年 4 月至 2020 年 3 月在我院接受乳腺癌前哨淋巴结活检手术的 382 例早期乳腺癌患者纳入研究(其中 3 例是双侧乳腺癌,共 385 例前哨淋巴结活检手术)。所有病例的临床分期为 T_{is-2}N0M0(临床体检和影像学检查腋窝淋巴结阴性,肿瘤的直径≤5 cm),年龄为 23~82 岁,平均 48.98 岁。组织病理学诊断类型:浸润性导管癌 312 例,浸润性小叶癌 4 例,浸润性乳头状癌 2 例,粘液癌 13 例,浸润性癌伴大汗腺分化 4 例,不典型髓样癌 4 例,腺鳞癌 1 例,多灶导管原位癌 45 例。排除标准:对蓝色染料、蛋白、放射性核素^{99m}Tc-phy 过敏,炎性乳腺癌,已行腋窝淋巴结活检的乳腺癌,妊娠期乳腺癌,接受过放射治疗的乳腺癌。本研究经香港大学深圳医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 前哨淋巴结活检方法

1.2.1 单示踪(亚甲蓝)组 麻醉成功后,于患者手术侧乳晕外上缘皮下组织内注入 1%亚甲蓝注射液 1~2 mL(江苏济川制药集团公司),按摩染料注射部位 5 min。行保乳手术的选择腋毛线最低位皮纹小切口,行全乳切除手术的则从乳房切口探至腋窝方向,沿胸大肌外缘处,分离皮下脂肪组织,肉眼探查蓝染淋巴管,寻找蓝染淋巴结,切除该淋巴结后,并在蓝染淋巴结周围探及非蓝染肿大淋巴结(非前哨淋巴结,non-SLN)一并切除,送冰冻病理。如冰冻病理阴性,SLNB 成功,免除 ALND 手术。如冰冻病理阳性,则继续行 ALND 手术。术后切除的前哨、非前哨淋巴结及腋窝淋巴结送常规石蜡病理检查。所有手术均由一组经验丰富的主任或副主任医师主刀完成。

1.2.2 双示踪(核素+亚甲蓝)组 术前淋巴显像:术前 3~4 个小时在我院核医学科于手术侧乳晕旁 3 点、6 点、9 点、12 点分别皮下注射^{99m}Tc-phy

0.1 mCi(广州原子高科同位素医药有限公司,共约 0.4 mL),后即刻行动态采集(10 s/帧),连续采集 6 分钟,静态相行前位及右(左)侧位采集。右(左)侧腋窝放射性浓聚灶,考虑为前哨淋巴结,其与注射点之间条状放射性摄取影考虑淋巴管显影。

前哨淋巴结活检:麻醉成功后,亚甲蓝的注入同单示踪组。同时采用手持式 γ 探测仪(美国强生公司 Neoprobe 2000 型)在乳晕周围探测放射值计数,为探测仪的本底计数,探查腋窝放射性计数高“热点”淋巴结的位置,并体表标记。手术切口的选择同单示踪组,术中探及腋窝处并测放射性数值,若高于本底计数 10%以上者的淋巴结为 SLN,同时寻找蓝染淋巴管及蓝染淋巴结。前哨淋巴结的总数包括放射值高于本底计数 10%同时蓝染的淋巴结,仅放射值高于本底计数 10%的淋巴结和仅蓝染淋巴结。将 SLN 及周围探及的 non-SLN 一并切除,术中冰冻病理。后续同单示踪组。

所有手术随机有两组诊疗医生完成,一组是经验丰富的高年资(主任或副主任医师)组团队(共手术 157 例);一组是初具前哨淋巴结经验的低年资(主治医师)组团队(共手术 119 例)。

1.3 前哨淋巴结阳性状态的判定

根据第 7 版美国肿瘤联合会(American joint Committee on Cancer, AJCC),淋巴结内大于 2 mm 的肿瘤细胞团为宏转移;肿瘤细胞团大于 0.2 mm,小于等于 2.0 mm 为微转移。宏转移和微转移判定为前哨淋巴结阳性状态。

1.4 评价指标

根据美国 Louisville 大学 SLNB 的标准:SLN 检出率=成功检出 SLN 的病例数/总病例数 $\times 100\%$;假阴性率=SLN 假阴性例数/(SLN 转移例数+SLN 假阴性的例数) $\times 100\%$;灵敏度=SLN 真阳性例数/(SLN 真阳性例数+SLN 假阴性例数) $\times 100\%$ 。准确率=(SLN 真阳性例数+真阴性例数)/SLN 成功检出的总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,定量资料采用均值 \pm 标准差表示,两组间的定量资料采用 t 检验。率的比较采用卡方检验,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

分析两组间的患者的年龄、手术方式、肿瘤大

小、肿瘤位置、病理类型、Her-2 及 ER 等临床特征无明显差异 ($P>0.05$), 两组的资料具有可比性。(见表 1)

表 1 两组研究患者的一般资料对比 [$n(\%)$]

因素	单蓝示踪 ($n=109$)	双示踪 ($n=276$)	P 值
年龄			0.0965
<50 岁	69 (63.30)	149 (53.99)	
≥ 50 岁	40 (36.70)	127 (46.01)	
手术方式			0.5783
保乳手术	42 (38.53)	98 (35.51)	
全乳切除	67 (61.47)	178 (64.49)	
肿瘤直径			0.9422
≤ 2 cm	77 (70.64)	196 (71.01)	
< 2 cm, ≤ 5 cm	32 (29.36)	80 (28.98)	
肿瘤位置			0.646
外象限	57 (52.29)	144 (52.17)	
内象限	36 (33.03)	99 (35.87)	
中央区	16 (14.68)	33 (11.96)	
病理类型			0.0933
浸润导管癌	87 (79.82)	215 (77.90)	
浸润小叶癌	2 (1.83)	3 (1.09)	
混合型	11 (10.09)	11 (3.98)	
导管原位癌	9 (8.26)	47 (17.03)	
HER-2			0.6657
阳性	21 (19.27)	48 (17.39)	
阴性	88 (80.73)	228 (82.61)	
ER			0.9882
阳性	71 (65.14)	180 (65.22)	
阴性	38 (34.86)	96 (34.78)	

2.2 两组前哨淋巴结检出的对比

亚甲蓝组共检出 106 例, 3 例失败, SLN 检出率为 97.25% (106/109), 每例检出前哨淋巴结的数目为 1~9 枚, 平均检出 2.67 ± 1.81 枚。SLN 转移 27 例 (其中 7 例为微转移), SLN 假阴性 2 例, 假阴性率为 6.90% (2/29), 灵敏度为 93.10% (27/29), SLN 的准确率为 98.11% (104/106)。

双示踪组共检出 275 例, 1 例失败, SLN 检出率 99.64% (275/276), 每例检出前哨淋巴结的数目

为 1~10 枚, 平均检出 2.60 ± 1.58 枚。SLN 转移 42 例 (其中 7 例为微转移), SLN 假阴性 2 例, 假阴性率为 4.55% (2/44), 灵敏度为 95.45% (42/44), SLN 的准确率 99.27% (273/275)。两组前哨淋巴结活检的结果比较无统计学意义 ($P>0.05$)。详见 (表 2)。

表 2 两组前哨淋巴结检出结果的对比

	单蓝示踪($n=109$)	双示踪($n=276$)	P 值
SLN 检出率/%	97.25% (106/109)	99.64% (275/276)	0.127
SLN 平均检出的数目	2.67 ± 1.81	2.60 ± 1.58	0.708
SLN 的假阴性率/%	6.90% (2/29)	4.55% (2/44)	0.666
SLN 的准确率/%	98.11% (104/106)	99.27% (273/275)	0.320
SLN 的灵敏度/%	93.10% (27/29)	95.45% (42/44)	0.666

2.3 双示踪组的两组医疗组前哨淋巴结检出结果的对比

一组为具有前哨淋巴结活检丰富经验的高年资医生组, 共手术 157 例, 其中 SLN 检出 157 例, 检出率为 100% (157/157), SLN 假阴性 1 例, 假阴性率为 4.34% (1/23), 准确率为 99.36% (156/157)。

一组为 (经过参加 40 例前哨淋巴结活检培训后) 初具经验的低年资医生组, 共手术 119 例, 其中 SLN 检出 118 例, 检出率为 99.15% (118/119), SLN 假阴性 1 例, 假阴性率 4.76% (1/21), 准确率为 98.31% (116/118)。两组医疗组在前哨淋巴结检出率, 假阴性率, 准确率上的差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 3)

3 讨论

自 SLNB 首次应用到乳腺癌手术以来, 多个大规模的国际临床随机研究对照实验已证明对于临床腋窝淋巴结阴性的患者, 前哨淋巴结活检术可以安全有效地代替腋窝淋巴结清扫术, 两者在无病生存、总生存率无显著差异^[4,5], 并且减少腋窝淋巴结清扫手术带来的上肢水肿、麻木、功能障碍等手术并发症, 提高患者的长期生活质量^[6,7]。SLNB 技术的成功与它的示踪剂定位准确密切相关, 已有多种新型的示踪剂陆续应用于临床, 比如吲哚菁绿、纳米碳、超顺磁氧化铁颗粒等, 研究显

表 3 两组医疗组的前哨淋巴结活检检查结果对比

	手术例数	SLN 检出率/% (n)	LN 假阴性率/% (n)	SLN 准确率/% (n)
高年资医生	157	100% (157/157)	4.34% (1/23)	98.11% (104/106)
低年资医生	119	99.15% (118/119)	4.76% (1/21)	99.15% (117/118)
P 值		0.889	0.510	0.926

示有较满意的前哨淋巴结检出率和假阴性率,但是各个示踪剂均有各自的优点和局限性^[8]。目前国际上公认的最有效且成熟的前哨淋巴结活检示踪剂是核素联合蓝染料,已成为金标准^[9]。国内也在《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南和规范(2019年版)》中推荐使用^[10]。最近的中国乳腺癌前哨淋巴结活检现状调查研究显示目前国内医疗机构最常用的示踪方法大部分是亚甲蓝单示踪法(62.73%),核素联合亚甲蓝仅占 14.55%^[11],其原因可能是缺乏放射性核素的供应和核医学科的合作以及核素相对昂贵的费用和可能的放射污染^[12]。因此,我们研究的目的在于进一步评价核素联合亚甲蓝对比亚甲蓝单示踪前哨淋巴结活检的差异性。

国外研究^[13,14]显示乳头乳晕区是乳房深层淋巴通路的汇集点,淋巴管丰富且粗大,从乳晕发出一条,偶尔两条淋巴集合管道,通向腋窝,乳晕下淋巴管的淋巴液几乎全部引流至腋窝淋巴结,因而本研究全部采用乳晕外缘皮下注射亚甲蓝染料,获得了较好的 SLN 的检出率。我们的研究显示亚甲蓝组的检出率为 97.24%,核素联合亚甲蓝组检出率为 99.64%,联合组的检出率稍优于单示踪组,但两者无明显统计学差异($P=0.127$)。Varghese 等^[15]研究报告单蓝组与联合组的检出率分别为 96.5%,98.7%($P=0.354$),两组也无统计学差异,Morrow 等^[16]也报告相似的结果。Kim 等^[17]的 meta 分析研究显示前哨淋巴结活检的假阴性率的平均值在 7%,并提示假阴性率<10%是可以接受的范围。使用核素联合亚甲蓝示踪的研究中假阴性率可低至 5%^[18]。本研究中亚甲蓝组的假阴性率为 6.9%,核素联合亚甲蓝组的假阴性率为 4.55%,联合组的假阴性率较低于亚甲蓝组,但两者无统计学意义($P=0.666$),该结果与 Varghese^[15]的研究报道相近。分析本研究中亚甲蓝组有与联合组相接近的高检出率和低假阴性率的原因,考虑是与近年来前哨淋巴结活检技术的广泛开展,外科医生的经验积累,手术操作技术提高,以及我们在行前哨淋巴结活检的同时,关注非前哨淋巴结的检出有关。

亚甲蓝单示踪法成本较低,染剂容易获得,但其学习曲线长,需要外科医师的经验判断,检出率和假阴性率在不同研究的结果差异较大^[19,20]。而核素联合亚甲蓝示踪法,术者可在术前使用 γ 探测器反复探测寻找放射性计数高的热点淋巴结,

获取前哨淋巴结的皮肤表面定位,术中可在腋窝处根据热点位置精准定位 SLN,减少了因需要解剖寻找蓝染淋巴管再追踪前哨淋巴结的手术时间和降低了手术医生掌握前哨区域淋巴管及淋巴结解剖结构的经验要求。

本研究在应用亚甲蓝单示踪法时,均是高年资医生行前哨淋巴结活检术。而在应用核素联合亚甲蓝示踪方法时,有高年资医生和低年资医生两组。回顾性分析两组医生的前哨淋巴结活检检出率,准确率,假阴性率的结果显示,两组在前哨淋巴结的检出率(100%与 99.15%),假阴性率(4.17%与 4.35%),准确率(99.36%,99.15%)上无统计学差异。这表明联合示踪法降低了寻找 SLN 的难度,能减少 SLNB 的学习时间,特别适合缺乏丰富前哨淋巴结活检经验的外科团队,这有利于 SLNB 的广泛顺利推广执行。同时核素的安全性问题,在放射防护方面 SLNB 对患者和医生都是安全的,Waddington^[21]等研究发现医护人员经受的辐射量是很小的,认为在正常工作量情况下,无须对医护人员行常规的放射监测。

总之,本研究显示不论前哨淋巴结活检手术使用核素联合亚甲蓝还是单亚甲蓝示踪法,两组有相近的检出率、准确率及假阴性率,两者无统计学差异。但是联合组有助于更快地定位前哨淋巴结位置,从而帮助年轻的乳腺外科医生快速掌握熟悉前哨淋巴结活检技术,有利于缺乏丰富前哨淋巴结活检经验的外科团队对该手术的成功开展。对于有丰富经验的外科医生,亚甲蓝单示踪是安全可靠,经济的方法。

参 考 文 献

- [1] Iancu G, Mustata LM, Cigaran R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. Principle, Difficulties and Pitfalls [J]. Chirurgia (Bucur), 2021, 116(5): 533-541.
- [2] Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer [J]. BJS Open, 2019, 3(4):445-452.
- [3] Yang J, Xu L, Liu P, et al. Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Pitfalls in the Application of Single Tracers [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:3045-3051.
- [4] Henke G, Knauer M, Ribi K, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-

- III trial [J]. *Trials*, 2018, 19(1):667.
- [5] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B32 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10):927-933.
- [6] Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25):3929-3936.
- [7] Belmonte R, Garin O, Segura M, et al. Quality-of-life impact of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients[J]. *Value Health*, 2012, 15(6):907-915.
- [8] Ersoy YE, Kadioglu H. Review of novel sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(4):555-559.
- [9] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(30):7703-7720.
- [10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8):609-680.
- [11] 郭榕, 李伦, 张琪, 等. 中国乳腺癌前哨淋巴结活检现状调查研究[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(3):166-172.
- [12] 郑爱秋, 魏建南, 杨勇, 等. 缺乏核素示踪的早期乳腺癌前哨淋巴结活检方法临床研究[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2018, 19(4):474-477.
- [13] Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy [J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 192(3):399-409.
- [14] Caruso G, Cipolla C, Costa R, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. *Acta Radiologica*, 2014, 55(1):39-44.
- [15] Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT, et al. Methylene blue dye Versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(2):147-152.
- [16] Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques[J]. *Surgery*, 1999, 126(4):714-720.
- [17] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis[J]. *Cancer*, 2006, 106(1):4-16.
- [18] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes[J]. *Lancet*, 1997, 349(9069):1864-1867.
- [19] Peek MC, Charalampoudis P, Anninga B, et al. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Future Oncol*, 2017, 13(5):455-467.
- [20] Alhussini MA, Awad AT, Ashour MH, et al. Breast Cancer Sentinel Node Detection: An Alternative Solution for Centers Lacking Nuclear Technology[J]. *Breast Care (Basel)*, 2016, 11(4):265-268.
- [21] Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, et al. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer [J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(4):377-391.

(收稿日期:2021-08-06)