

· 临床研究 ·

联合法观察前哨淋巴通道的临床研究

王水 刘晓安 赵佳 耿强 刘力嘉

【摘要】 目的 探讨前哨淋巴通道(SLC)的行走方向、途径、数量及其与前哨淋巴结(SLN)之间的关系,以寻找乳腺癌 SLNB 出现假阴性的原因,并提出提高其检出率、减少假阴性的方法。**方法** 93例 I ~ II 期乳腺癌患者行术前核素法 SLC 显像和术中染料法 SLC 显像,并据 SLC 行前哨淋巴结活检(SLNB)。**结果** 93例中核素法和染料法同时成功显示 SLC 和 SLN 者 81 例。大多数患者只有一条位于乳腺外上象限的 SLC,且主要集中在 θ_e 角为 $31^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内,均终止于腋窝 SLN。沿 SLCs 解剖出的 SLN,病理结果未发现假阴性和假阳性。**结论** 尚未发现乳腺癌腋窝“跳跃式”淋巴转移模式,推测 SLNB 假阴性的产生是技术问题,可能与手术者对 SLCs 和 SLN 行走路线和数量的复杂性认识不足有直接关系。核素法与染料法各有优劣,两者联合,优势互补,通过术前核素显像对 SLC 和 SLN 的分布获得大致了解后,在术中仔细解剖沿蓝染 SLC 寻找 SLN,可以有效的检出 SLC,并减少 SLNB 的假阴性率。

【关键词】 乳腺癌;前哨淋巴结活检;前哨淋巴通道; $^{99}\text{Tc}^m\text{-SC}$; 美蓝

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

The study on sentinel lymphatic channels by using methylene blue and technetium 99m sulfur colloid in breast cancer patients Wang Shui, Liu Xiaolan, Zhao Jia, Geng Qiang, Liu Lijia. Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective To explore the direction, route and number of sentinel lymphatic channels (SLCs) and their relationship with sentinel lymph node (SLN) to find why sentinel lymph node biopsies (SLNB) produce false negative results in breast cancer patients. **Methods** $^{99}\text{Tc}^m\text{-SC}$ was injected preoperatively, and methylene blue was injected by the same subareolar route just after anesthetic

基金项目:江苏省科技发展计划(社会发展)基金资助项目(BS2004040)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院普外科乳腺内分泌病区

induction, then SLNB was carried out according to SLCs in 93 breast cancer cases (stage I - II). **Results** SLCs and SLN were identified by using both methylene blue and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -SC in 81 cases successfully. In most cases, a single SLC exited the areola, traveled through the upper, outer quadrant and terminated at an axillary SLN. No false negative or false positive was demonstrated by pathological analysis of SLN which was identified according to SLCs. **Conclusions** No evidence showed that the mechanism of axillary lymph node metastasis is skip metastasis. We conclude that false negative results from SLNB seems to be associated with the technique used, which may be caused by the incomplete knowledge of the anatomical relationship between SLCs and SLN. By combining use of subareolar injection of methylene blue and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -SC, SLCs and SLNs can be identified preoperatively and dissected carefully during operation. The detection rate of SLCs can be improved and the false negative rate of SLNB can be reduced.

【Key words】 Breast neoplasm; Sentinel lymph node biopsy; Sentinel lymphatic channels; Methylene blue; Technetium 99m sulfur colloid

乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是近年来乳腺癌研究的热点课题之一,但尚未能真正成为替代常规腋窝淋巴结清扫(axillary lymph nodes dissection, ALND)的金标准。其原因是SLNB假阴性发生率在3%以上,高者甚至接近20%^[1-2]。过高的假阴性率会直接影响到乳腺癌的分期、治疗决策及长期预后,导致局部和全身的治疗不足,阻碍了SLNB的临床应用。由于前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)定义为引流某器官组织淋巴液的区域淋巴结中最先遭遇肿瘤细胞的第1站淋巴结,我们通过乳晕下联合注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -SC和美蓝,研究连接乳晕和腋窝SLN之间的集合淋巴管即前哨淋巴通道(sentinel lymphatic channel, SLC)的行走方向、途径、数量及其与前哨淋巴结(SLN)之间的关系,以探讨乳腺癌SLNB出现假阴性的机制,并提出提高其检出率、减少假阴性的方法。

1 资料和方法

1.1 临床资料

自2004年1月至2006年1月,我们采用乳晕下联合注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -SC和美蓝的方法,对93例乳腺癌患者行SLC显像和SLNB。均为女性, I ~ II期,年龄

31~72岁,平均46.7岁。肿瘤位于右侧乳腺51例,左侧42例。肿瘤所在象限:外上49例,外下6例,内上25例,内下4例,乳头乳晕区9例。术前均未触及腋窝肿大淋巴结,未行新辅助化疗,均接受改良根治术。

1.2 术前核素法 SLC 显像

①手术前1d下午(术前15~24h),患者至核医学科,取仰卧位,患侧上肢外展,1%利多卡因1ml行患乳乳晕区局部麻醉。不管肿瘤或活检的位置,用细针由乳晕内下边缘斜行进针,直到针尖位于乳头下方,注入1ml未过滤的 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的硫胶体($^{99}\text{Tc}^m$ -Sulfur colloid, $^{99}\text{Tc}^m$ -SC)1mCi(森科南京医药技术有限公司提供,浓度为1mCi/ml)。

②用SIEMENS型单光子放射断层显像仪(SPECT)采集正位及侧位图像。注射后立即行动态显像,共20min,每帧采集1min;动态显像完毕后行静态扫描,每10min采集1帧,每帧采集5min。若显像成功60min内结束扫描,若显像不成功,必要时行60、75、90、120min,甚至更长时间的延迟显像。注意检查腋窝、锁骨上下、内乳区的放射显影。

③以距离注射点最近、出现时间最早、核素浓聚程度的最高放射性热点确认为SLN。将成功显示SLC定义为正位图像上能见到注射部位和SLN之间明显的连接。以乳晕热点的中心为原点,取外上90°角为外侧角即 θ_e ,以水平方向为0度,依次将外侧角3等份分为:0°~30°、31°~60°和61°~90°。从左右水平方向开始向上,量角器测量并记录SLC的放射状角度 θ_e 、行走途径、数目以及与SLN之间的关系。

由于注射部位放射性的影响,难以看到引流到SLN的SLC。我们在显像时使用铅皮遮盖注射部位,可以看到较清晰的淋巴通道。

1.3 术中染料法 SLC 显像与 SLNB

全身麻醉后,取美蓝(methylene blue, MB)2ml(江苏泰兴市制药厂),注射及 θ_e 角测量方法同前。染料注射后局部按摩5min,以促进染料更快被淋巴管吸收并进入SLN。按摩完毕后行乳腺癌改良根治术。取根治标本自腋窝侧向乳头方向仔细分离皮肤、皮下和乳腺组织,显露染色的SLC,记录其行走方向即 θ_e 、行走途径、数目以及与SLN之间的关系。与SLC相连接的第1枚蓝染淋巴结为SLN,并应用 γ 探测器检测其放射性活性,以超过本底10倍作为热点淋巴结,单独行病理检查。余下的标本HE染色,常规病理检查。

1.4 SLNB 技术评价标准

按美国Louisville大学SLNB的评判标准进行评价^[3],计算方法如下:灵

敏度为($\text{SLN 阳性病例数} / \text{腋窝淋巴结转移例数}$) $\times 100\%$; 准确率为($\text{SLNB 真阳性和真阴性的例数之和} / \text{SLNB 的总例数}$) $\times 100\%$; 假阴性率为($\text{SLNB 假阴性例数} / \text{腋窝淋巴结转移例数}$) $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 SLC 的显像

93 例患者的淋巴显像结果如下:①核素法和染料法同时成功显示 SLC 和 SLN 者 81 例。核素法显示 SLC 于注射后 1.50 min(1~2.5 min)开始显影,平均持续时间约 11.80 min(7~15 min),SLC 显影逐渐减退而 SLN 浓聚核素显影增强,SLN 平均显像时间为 14.60 min(8~22 min);②有 5 例高龄患者(68~72 岁)行核素法仅显示 SLN、未见到明显的 SLC,而行染料法时可见蓝染的 SLC 和 SLN;③核素法和染料法均未显示 SLC 和 SLN 的有 7 例,都曾在术前行乳腺外上象限肿瘤的切除活检。

2.2 SLC 的数目和行走方向

成功显示 SLC 及其连接 SLN 的 86 例中,发现 1 条 SLC 只连接 1 枚 SLN 的患者 81 例(94.19%);从乳晕发出 2 条 SLCs 分别连接 1 枚 SLN 者有 5 例(5.81%)。所有 SLC 均终止于腋窝 SLN,未发现有内乳区 SLN。86 例的 SLC 均行走于乳腺外上象限的外侧角内,其中 49 例(56.98%)行走于 $61^\circ \sim 90^\circ$ 的 θ_e 角内;32 例(37.21%)行走于 $31^\circ \sim 60^\circ$ 的 θ_e 角内;5 例(5.81%)行走于 $0^\circ \sim 30^\circ$ 的 θ_e 角内。

核素法和染料法同时显示 SLC 的 81 例病例中,核素法与染料法所显示的 SLC 的走行方向、数量及所连接的 SLN 等特征均一致。5 例有 2 条 SLCs 病例,其中 4 例核素法见到 2 条 SLCs、染料法见其行走路径均较浅表,各连接到 1 枚 SLN;另外 1 例术前核素显示有 2 条 SLCs,而术中染料法找到 1 条较浅表的 SLC,进一步分离时才可见另 1 条 SLC 在乳腺组织的深部行走,连接到腋窝淋巴结。术中沿蓝染 SLC 检出的蓝染 SLN 同时也是热点淋巴结。

2.3 SLNB 技术评价

86 例成功显示 SLC 及其连接 SLN 的病例共检出 SLN 91 枚,平均每例患者检出 1.06 枚,其中 1 枚者 81 例(94.19%),2 枚者 5 例(5.81%),未发现 3 枚以上者。21 例(24.42%)腋窝淋巴结发生转移的患者 SLN 也为阳性,且其中 8 例转移仅限于 SLN。故按 SLC 行 SLNB 的灵敏度(21/21)和准确率(86/86)均为 100%,而假阴性率为 0。

3 讨论

乳腺癌 SLNB 一直是研究的热点,虽然目前已有相当数量的文献报道其检出率、灵敏度、准确率、假阴性率、并发症、对局部控制、无病生存和总体生存的影响等,其中也不乏一些大型随机的临床试验,但很少有学者从 SLC 的角度,动态整体的研究 SLC 和 SLN 的显像过程。我们通过乳晕下注射示踪剂,显示从 SLC 引流到 SLN 的全过程,并描述 SLC 的数量、走行特点、与 SLN 的关系等,探讨 SLNB 出现失败和假阴性的可能原因,并提出相应的改进措施。

SLN 是引流某器官组织淋巴液的区域淋巴结中最先遭遇肿瘤细胞的第一站淋巴结,由于肿瘤细胞的淋巴播散是渐进的,所以 SLN 是否有肿瘤转移可以代表整个区域淋巴结的状态。但 SLNB 假阴性结果的存在导致其临床使用受限,究其原因,有学者认为是由于 SLNB 的技术问题,即活检的方式技巧、SLN 病理学检测结果的准确性等因素引起;也有学者质疑肿瘤淋巴道转移单一的“机械模式”,提出乳腺癌腋窝淋巴结存在“跳跃式”转移^[4]。本试验通过乳晕下注射示踪剂,显示从 SLC 引流到 SLN 的全过程。结果发现,沿 SLC 解剖出的 SLN,90% 以上仅有 1 枚,少数为 2 枚,病理结果提示灵敏度和准确率均为 100%,未有假阴性结果。由此,我们初步推断出,乳腺癌腋窝淋巴结转移尚未发现存在“跳跃式”转移模式,假阴性的出现多由于技术问题引起。

在我们以往的研究中,曾用乳晕下注射美蓝的方法成功的研究了 52 例乳腺癌患者的 SLC^[5],但在寻找 SLC 时有一定的盲目性。蓝染的 SLC 很细小、直径约 0.5 mm,不慎易切断 SLC 而影响进一步的解剖分离。本试验联合使用核素与染料乳晕下注射的方法,对 SLC 进行深入研究。核素法采用未过滤的⁹⁹Tc^m-SC 做示踪剂,主要通过快速细胞外转运和巨嗜细胞吞噬迁移的慢速细胞内转运机制经淋巴系统到达 SLN。其颗粒直径约为 100 ~ 1000 nm,其中的小颗粒部分使 SLC 和 SLN 较快显影,大颗粒部分使 SLN 较长时间保持放射性^[6]。在我们的试验中发现,乳晕下注射未过滤的⁹⁹Tc^m-SC 后 SLC 很快显像,于 1.50 min(1 ~ 2.5 min)开始显影,平均持续时间约 11.80 min(7 ~ 15 min),逐渐减退而 SLN 摄取核素显影增强,故最初 20 min 内的动态显像很重要。染料法仍选用美蓝,因其在 SLC 和 SLN 中停留时间较长,且着色较深,易于术中辨认。结果显示,两种方法各有利弊:(1)核素法可以动态的观察示踪剂从注射部位经 SLC 进入所连接 SLN 的整个过程,且对 SLC 的数量、走行方向和 SLN 的定位得出初步的整体印象;但是对 SLC 和 SLN 的定位不够精确直观,部分病例的 SLC 会出现缩短变粗,而且本试验发现,在高龄患者,核素法 SLC 的检出率低于染料法,虽然其 SLN 的检出率与染料法一致,这一现象可

能与局部乳腺组织萎缩、淋巴引流减慢有关。(2)染料法可以在术中直观的显示 SLC 和 SLN 的自然形态和准确位置,而且在核素法 SLC 显像失败的病例中仍可清楚的显示 SLC 和 SLN;但是仅凭染料法,在术中寻找蓝染 SLC 有一定盲目性,本试验中有 1 例术前核素法提示有 2 条 SLC 各连接一枚 SLN,在术中解剖时初始只发现 1 条浅表的 SLC,进一步分离才发现另 1 条 SLC 在乳腺组织的深部行走,若无核素法,则该 SLC 有可能被遗漏,导致 SLN 检出结果的假阴性。(3) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -SC(核素法)和美蓝(染料法)可以作为良好的示踪剂稳定地显示 SLC 和 SLN。(4)同在乳晕下注射核素与染料,可以检出共同的 SLC 与 SLN,两者一致性较好。由此,我们提出,将核素法与染料法联合,优势互补,通过术前核素显像对 SLC 和 SLN 的分布获得大致了解后,在术中仔细解剖沿蓝染 SLC 寻找 SLN,可以有效的检出 SLC,并减少 SLNB 的假阴性率。

在对 SLC 数量和行走方向的研究中,以测量核素法和染料法所显示的 SLC 的放射角 θ_e ,作为定位和描述 SLC 的标志。结果显示大多数患者只有一条位于乳腺外上象限的 SLC,且主要集中在 θ_e 角为 $31^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内,均终止于腋窝 SLN,未发现有内乳区 SLN。由于近 95% SLC 在 $31^\circ \sim 90^\circ$ 的 θ_e 角内向腋窝方向行走,位于乳腺外上象限的肿瘤行肿瘤切除活检时容易切断 SLC。本研究中,未显示 SLC 和 SLN 的 7 例曾在显像前行乳腺外上象限肿瘤的切除活检,考虑因切断 SLC 导致 SLNB 的失败。因此,对于乳腺外上象限已行肿块切除活检的患者要交代前哨淋巴结显像失败的可能。同时对该部位的肿瘤需要活检时,我们提出以下建议:(1)如果针吸细胞学检查或粗针穿刺可以作出诊断,则避免再行肿块切除活检;(2)如果需行肿块切除活检,可以从侧方选择入口、尽量避开 $31^\circ \sim 90^\circ$ 的范围;或者在活检前乳晕下注射染料,切除肿块时尽量避免损伤蓝染的淋巴通道。这些方法均有助于提高后继 SLNB 的成功率。

参考文献

- [1] Nano M T, Kollias J, Farshid G, *et al*. Clinical impact of false-negative sentinel biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg*,2002,89:1430 - 1434.
- [2] Nieweg O E, Jansen L, Valdes Olmos R A, *et al*. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med*,1999,26:S11 - 16.
- [3] 张保宁,白月奎,陈国际,等. 乳腺癌前哨淋巴结活检的临床意义(附 30 例报告). *中华肿瘤杂志*,2000,22:395 - 396.
- [4] Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg*,2002,89:21 - 34.
- [5] 王水,刘晓安,赵佳,等. 染料法乳腺癌前哨淋巴通道的研究. *中华外科杂志*,2006,44:748 - 750.
- [6] Intenzo C M, Kim S M, Patel J I, *et al*. Lymphoscintigraphy in cutaneous melanoma: a total body atlas of sentinel node mapping. *Radiographic*,2002,22:491 - 502.

(收稿日期:2006-09-15)

(本文编辑:张毅)