

• 临床研究 •

术前淋巴显像在乳腺癌前哨淋巴结活检中的作用

王磊 胡旭东 李济宇 陈鸣陆 杨国仁 刘岩松 周正波
李永清 刘雁冰 赵桐 陈鹏 左文述 王永胜

【摘要】 目的 探讨术前淋巴显像在乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)中的作用。**方法** 回顾性分析了 716 例联合术前淋巴显像与术中 γ 探测仪和蓝染料检测乳腺癌 SLNB 的结果。**结果** 全组 SLNB 成功率 98.2% (703/716), 验证组 SLNB 的假阴性率 16.0% (15/94)。淋巴显像共成功地确定出 620 例患者(86.6%)的前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN), 并在 36 例患者(5.0%)中发现了腋窝以外的前哨淋巴结。淋巴显像确定 SLN 的失败率与原发肿瘤的部位、肿瘤的病理类型和注射同位素到显像的时间无显著相关性(均 $P > 0.05$)。注射示踪剂前已进行肿瘤切除活检的患者, 其淋巴显像成功率低于未行肿瘤切除活检者; 淋巴结转移患者淋巴显像的成功率低于淋巴结阴性患者。术中确定 SLN 的成功率在术前淋巴显像成功组和失败组之间存在显著的统计学差异(99.5% vs 91.0%, $P < 0.01$)。术前淋巴显像是否成功确定 SLN 与 SLNB 的假阴性率无显著相关性($P = 0.731$)。**结论** 乳腺癌 SLN 术前淋巴显像可以预测术中 SLNB 的成功率, 同时术前淋巴显像有助于确定腋窝以外的 SLN, 但术前淋巴显像并非乳腺癌 SLNB 所必需。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活检; 淋巴显像

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Role of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients

WANG Lei, HU Xu-dong, LI Ji-yu, CHEN Ming-lu, YANG Guo-ren, LIU Yan-song, ZHOU Zheng-bo, LI Yong-qing, LIU Yan-bing, ZHAO Tong, CHEN Peng, ZUO Wen-shu, WANG Yong-sheng. Breast Disease Center, Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China

【Abstract】 Objective To explore the role of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer patients. **Methods** We retrospectively analyzed 716 consecutive breast cancer patients who received preoperative lymphoscintigraphy before SLNB in our database. **Results** The success rate of sentinel lymph node biopsy (SLNB) was 98.2% (703/716). The false negative rate of SLNB was 16.0% (15/94). Among all the patients, sentinel lymph nodes (SLN) were well imaged by lymphoscintigraphy in 86.6% patients, and SLNs were found at extra-axilla in 36 patients. The visualization of SLN in lymphoscintigraphy was not associated with histopathologic type, the location and stage of primary tumor and time interval from injection of radiocolloid to surgery. However, the negative lymphoscintigraphy results were associated with excision biopsy before injection of radiocolloid and axillary node metastases. Failure of surgical identification of axillary SLN was associated with the imaging of hot spot by lymphoscintigraphy. There was no significant difference in the false negative rate between patients who had axillary hot spot in lymphoscintigram and those who did not have ($P=0.731$). **Conclusions** Visualization of SLN in preoperative lymphoscintigraphy predicts the successful SLN identification. Moreover, preoperative lymphoscintigraphy is helpful in identification of extra-axillary sentinel nodes. However, it is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasmas; Sentinel lymph node biopsy; lymphoscintigraphy

乳腺癌腋窝淋巴结转移状态是评价乳腺癌预后最重要的指标^[1]。大量临床试验证明乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)可以对腋窝淋巴结状态进行准确的预测^[2-5]。SLNB 常用的方法有蓝色染料法、同位素示踪剂法和两者联用的方法。在中国大部分医院,如果使用同位素示踪剂确定前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN),通常在术前进行淋巴显像辅助术中 SLNB。然而术前淋巴显像在乳腺癌 SLNB 中的作用还存在争论。本研究试图通过分析术前淋巴显像与乳腺癌前哨淋巴结活检的成功率和假阴性率探讨其在前哨淋巴结活检中的作用。

1 资料和方法

1.1 患者一般资料

本组 716 例患者来自 1999 年 9 月至 2007 年 8 月山东省肿瘤医院乳腺疾病中心收治的女性乳腺癌患者。均符合以下条件:经病理检查确诊为乳腺癌,临床体格检查腋窝淋巴结未见转移。禁忌证包括:既往有腋窝手术史,同一乳腺多原发肿瘤。所有患者均接受了^{99m}Tc 标记的前哨淋巴结活检术并于术前进行淋巴显像。其中同时行 SLNB 和腋窝淋巴结清扫术,以验证 SLNB 准确性

阶段的病例 246 例,前哨淋巴活检替代腋窝淋巴结清扫术的病例 470 例。患者年龄 20 ~ 80 岁,中位年龄 46 岁;肿瘤平均大小(2.50 ± 0.11) cm。

1.2 术前淋巴显像

硫胶体(sulfur colloid, SC)药盒(配备直径为 220 nm 的过滤器控制胶体颗粒的大小)由北京新科思达公司提供。于原发肿瘤周围皮下或活组织检查后的残腔壁周围皮下注射 ^{99m}Tc -SC(标记率 $>95\%$) 2 ~ 4 点,剂量为 7.2 ~ 37.0 MBq(0.6 ~ 2.0 ml)。采用 Toshiba GCA 901AHG 型 SPECT 仪,配低能高分辨准直器,矩阵 256×256 或 512×512 ,放大倍数为 1,采集计数($5 \sim 10$) $\times 10^5$ 。患者分别采取仰卧位和侧卧位,双上肢上举,充分暴露腋窝,分别行前位及患侧侧位显像。显像示注射点以外的部位出现放射性浓集处定为 SLN 显像阳性。

1.3 SLNB 方法

所有患者均联合使用术中 γ 探测器(Neoprobe 2000, 强生公司)和蓝染料法确定 SLN。0.25% 的专利蓝(patent blue)由英国威尔士大学医院提供,1% 的亚甲蓝(methylthionium)由北京永康制药厂生产。具体步骤如下:术前麻醉成功后,用稀释至 0.125% 的专利蓝或 1% 亚甲蓝 4 ml 在上述相同部位注射,10 ~ 15 min 后切开皮肤,发现蓝染的淋巴管后,循此淋巴管向腋窝解剖至蓝染的淋巴结,将该淋巴结切除,使用术中 γ 探测仪检测并记录切除淋巴结的放射性强度,将其标记为 SLN,送病理检查。继续使用术中 γ 探测仪检测腋窝放射性浓集的淋巴结(放射性大于本底 10 倍者定为 SLN),一并切除送检。之后常规完成乳腺癌根治术、改良根治术或扩大根治术。乳腺癌保留乳房手术患者沿腋窝皮肤皱襞单独切口行 SLNB。

1.4 手术

716 例患者分为验证组和替代组。验证组 246 例患者在进行了 SLNB 后常规进行全腋窝淋巴结清扫;替代组 470 例患者如果术中快速病理和印片细胞学检查均证实 SLN 无转移,则不进行腋窝淋巴结清扫术,如果术中确定 SLN 转移或者 SLNB 失败则进行常规的全腋窝淋巴结清扫术。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析。率之间的差异用 χ^2 检验,比较两组间均数的差异用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

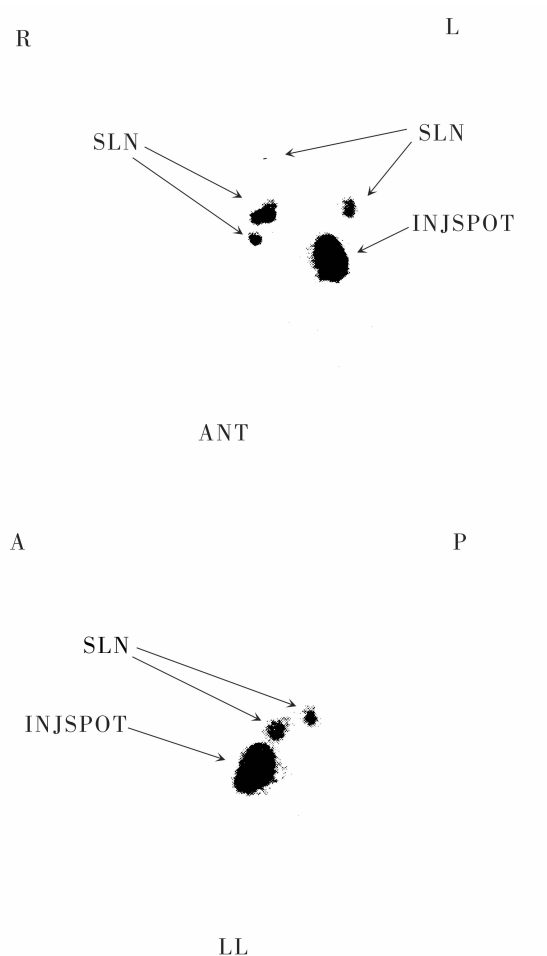
2 结果

716 例中,620 例(86.6%)患者的 SLN 术前淋巴显像阳性,其中 36 例

(5.0%) 患者腋窝以外存在 SLN 阳性淋巴显像。内乳区是主要的腋窝外 SLN 显像区域, 占有腋窝外 SLN 淋巴显像的 75% (表 1, 图 1)。术前淋巴显像是否成功确定 SLN 与肿瘤的组织学类型、部位、从注射同位素到手术的时间和患者的年龄等因素无显著相关性。但是术前曾行肿瘤切除、活检的患者和腋窝淋巴结转移的患者, SLN 淋巴显像的阳性率较低(均 $P < 0.05$, 表 2)。

表 1 淋巴显像所示前哨淋巴结的部位

术前前哨淋巴结显像结果	患者数	百分率(%)
无	96	13.4
仅腋窝	584	81.6
仅内乳区	12	1.7
腋窝 + 内乳区	15	2.1
仅锁骨上	1	0.1
腋窝 + 锁骨上	4	0.6
上腹部	2	0.3
腋窝 + 上腹部	2	0.3
合计	716	100



R: 右侧; L: 左侧; ANT: 前视图; A: 前; P: 后; LL: 左侧视图; SLN: 前哨淋巴结; INJSPOT: 注射部位

图 1 术前淋巴显像示例

使用术中联合同位素示踪剂和蓝染料进行腋窝 SLNB 的成功率为 98.2% (703/716)。腋窝 SLNB 的成功率在术前腋窝淋巴显像阳性组和阴性组之间的差异有统计学意义(99.5% vs 91.0%, 表 3)。

表 2 入组患者的临床病理特征和术前淋巴显像的结果

临床病理特征	前哨淋巴结显像 例数(%)	前哨淋巴结未显像 例数(%)	P 值
病理类型			0.299
非浸润性癌	43(95.6%)	2(4.4%)	
浸润性导管癌	379(86.3%)	60(13.7%)	
浸润性小叶癌	100(85.5%)	17(14.5%)	
符合癌	47(85.5%)	8(14.5%)	
其他	51(85.0%)	9(15.0%)	
原发肿瘤部位			0.299
外上象限	370(86.0%)	60(14.9%)	
内上象限	112(83.6%)	22(14.4%)	
外下象限	70(93.3%)	5(6.7%)	
内下象限	28(84.8%)	5(15.2%)	
中央区	40(90.9%)	4(9.1%)	
注射到显像时间			0.632
>9 h	268(85.9%)	44(14.1%)	
≤9 h	352(87.1%)	52(12.9%)	
注射示踪剂时间			0.002
活检前注射	379(90.0%)	42(10.0%)	
活检后注射	241(81.7%)	54(18.3%)	
腋窝淋巴结状态			0.004
阳性	200(81.3%)	46(18.7%)	
阴性	420(89.4%)	50(10.6%)	
患者平均年龄/岁	45.6	46.9	0.247
原发肿瘤平均大小/cm	2.5	2.5	0.987

表 3 术前淋巴显像确定前哨淋巴结与术中联合蓝染料
确定前哨淋巴结成功率的关系

术前腋窝前哨 淋巴结显像	前哨淋巴结活检		P
	成功	失败	
成功	602	3	<0.01
失败	101	10	
合计	703	13	

在验证组的 246 例患者中,SLNB 成功且淋巴结转移者 94 例,其中 SLNB 假阴性病例 15 例,假阴性率 16.0%。如表 4 所示,术前淋巴显像的阳性率与 SLNB 的假阴性率无显著相关性。

表 4 术前淋巴显像对前哨淋巴结活检假阴性率的影响

术前腋窝前哨 淋巴结显像	前哨淋巴结活检假阴性		<i>P</i>
	否	是	
成功	63	11	0.731
失败	16	4	
合计	79	15	

3 讨论

前哨淋巴结活检在恶性黑色素瘤的治疗中广泛应用。术前淋巴显像有助于术中确定恶性黑色素瘤的前哨淋巴结,因此该方法在恶性黑色素瘤 SLNB 中广泛应用^[6]。与恶性黑色素瘤的 SLN 不同,乳腺癌的 SLN 位置较为恒定,大多数位于腋窝;且乳腺癌 SLN 的位置与原发肿瘤相距较近,同位素示踪剂在原发肿瘤附近的注射部位会造成的“闪烁效应”而影响术前淋巴显像对 SLN 的确定,因此术前淋巴显像在乳腺癌 SLNB 中的作用还存在争议。

本研究显示,腋窝淋巴显像阳性的患者有更高的 SLNB 成功率,但 91.0% 的腋窝淋巴显像阴性患者仍能在术中成功确定出 SLN。本研究结果与其他研究者的结果相似。大多数文献报道,术中可以确定出 78% ~ 93% 术前淋巴显像阴性患者的 SLN^[7-10]。因此,笔者认为术前淋巴显像失败并不能预测术中 SLNB 失败,它不是 SLNB 的必要条件。

众所周知,同位素淋巴显像不容易显示清晰的解剖图像,因此它并不适合于病灶的定位。而术中 γ 探测器的探头面积小,灵敏度高,很好的弥补了 γ 相机的不足,可以精确定位 SLN。在本研究中,联合使用蓝染料和同位素的方法可能提高了淋巴显像阴性患者 SLN 的检出率。文献报道,联合蓝染料和同位素的方法可以提高 SLN 的检出率并降低 SLNB 的假阴性率^[11]。

虽然淋巴显像不能精确确定 SLN 的位置,但淋巴显像具有的大视野是术中 γ 探测器所不具备的。因此,术前淋巴显像有助于发现腋窝以外的 SLN。在本研究中,淋巴显像发现 5.0% 的患者存在腋窝以外的 SLN 热点,甚至发现了 4 例患者存在向上腹部方向引流的 SLN。文献报道的淋巴显像发现腋窝以外的 SLN 比例为 9.0% ~ 22.2%^[7,10-13]。内乳区淋巴结是最常见的乳腺癌腋窝以外淋巴结转移部位。然而,内乳区淋巴结的处理还存在一定的争议。Klauber Demore 等^[14]认为对于肿瘤大于 1 cm 或者腋窝淋巴结出现转移的患者而言,需要全身辅助治疗甚至放射治疗,以进一步降低内乳区淋巴结的复发率;而对于肿瘤小于 1 cm、腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者,单纯内乳区淋巴结转移可改变患者的全身治疗方案从而使患者从内乳区淋巴结切除术中受益,

但这部分患者的比例不足 1%。因此,他们不推荐将内乳区淋巴结清除作为常规治疗。第 6 版 AJCC 的 TNM 分期把内乳区淋巴结转移的意义等同于腋窝淋巴结转移的意义;而在第 5 版 AJCC 的 TNM 分期中,只要出现内乳区淋巴结转移就意味着预后很差。因此,内乳区淋巴结的转移状态应引起临床医师的重视。

除了成功率,假阴性率是前哨淋巴结活检另一个重要的指标。本研究显示术前淋巴显像是否成功显示腋窝前哨淋巴结与前哨淋巴结活检的假阴性率无关。这与 McMastes 和 Burak 等^[7,15]的研究结果一致。在本研究中,前哨淋巴结活检的假阴性率为 16%,高于文献报道的水平,分析可能与如下原因有关:假阴性率是以假阴性病例数除以所有腋窝淋巴结转移的真阳性病例数来计算的;在本研究验证阶段,以训练新手为主,包含了前哨淋巴结活检学习曲线开始部分的大量病例,而初学者由于经验不足可能导致前哨淋巴结切取不全或漏检,因此假阴性病例数相对较多。

综上所述,乳腺癌 SLN 术前淋巴显像可以预测术中 SLNB 的成功率,同时术前淋巴显像有助于确定腋窝以外的 SLN。但是术前淋巴显像需要 SPECT 仪等大型仪器的支持,在基层医院不易开展,而且术前进行检查会增加手术准备时间和住院费用。因此,笔者认为:乳腺癌术前淋巴显像,在 SLNB 中并非必须;在没有同位素显像条件的医疗机构,联合使用术中 γ 探测仪和蓝染料同样可以进行 SLNB;但有必要在临床实验中进行术前淋巴显像,探讨腋窝以外前哨淋巴结的意义。

参考文献

- [1] Hilsenbeck S G, Ravdin P M, de Moor C A, *et al.* Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 52: 227 - 237.
- [2] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, *et al.* The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med*, 1998, 339: 941 - 946.
- [3] McMasters K M, Giuliano A E, Ross M I, *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer: not yet the standard of care. *N Engl J Med*, 1998, 339: 990 - 995.
- [4] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 368 - 373.
- [5] Wang Y, Yu J, Wang L, *et al.* The study of sentinel node biopsy in clinical node negative breast cancer in China. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 88: S89 - S95.
- [6] Thompson J F, Uren R F, Shaw H M, *et al.* Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: new insights into lymphatic anatomy. *J Am Coll Surg*, 1999, 189: 195 - 204.
- [7] McMasters K M, Wong S L, Tuttle T M, *et al.* Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg*, 2000, 231: 724 - 731.

- [8] Goyal A, Newcombe R G, Mansel R E, *et al.* Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 238 – 243.
- [9] Rousseau C, Classe J M, Campion L, *et al.* The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12: 533 – 538.
- [10] Kawase K, Gayed I W, Hunt K K, *et al.* Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg*, 2006, 203: 64 – 72.
- [11] Martin R C 2nd, Chagpar A, Scoggins C R, *et al.* Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*, 2005, 241: 1005 – 1012.
- [12] Carcoforo P, Sortini D, Feggi L, *et al.* Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy of the internal mammary chain in patients with breast cancer; a single-center study with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13: 1338 – 1343.
- [13] Hong J, Chog E, Soni N, *et al.* Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31: 942 – 948.
- [14] Klauber Demore N, Bevilacqua J L, Van Zee K J, *et al.* Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg*, 2001, 193: 547 – 555.
- [15] Burak W E Jr, Walker M J, Yee L D, *et al.* Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*, 1999, 177: 445 – 449.

(收稿日期: 2007-09-07)

(本文编辑: 罗承丽)

王磊, 胡旭东, 李济宇, 等. 术前淋巴显像在乳腺癌前哨淋巴结活检中的作用[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(2): 157 – 164.