

· 临床研究 ·

乳晕下注射示踪剂行前哨淋巴结活检的可行性

尹军 唐军 王曦 谢泽明 连臻强 谢小明 杨名添

【摘要】 目的 探讨乳晕下联合注射核素和美蓝行前哨淋巴结活检的可行性。方法 选择 2004 年 10 月至 2007 年 2 月早期乳腺癌患者 195 例,将患者抽签随机分为两组:一组将示踪剂注射在肿瘤周围(肿瘤周围组);另一组将示踪剂注射在乳晕下(乳晕下组)。对所有患者均先行前哨淋巴结活检,再行腋窝淋巴结清扫。将所有的前哨淋巴结和非前哨淋巴结均进行常规切片和 HE 染色检查,对常规病理检查阴性的前哨淋巴结行多层切片和免疫组化检查。结果 全组 195 例,肿瘤周围组 98 例,乳晕下组 97 例。肿瘤周围组与乳晕下组前哨淋巴结活检成功率分别为 92.9% 和 97.9% ($P=0.17$)。经常规病理检查或多层切片加免疫组化检查后,肿瘤周围组有 25 例 SLN 阳性,乳晕下组 29 例 SLN 阳性。经腋窝淋巴结清扫后,肿瘤周围组有 2 例 SLN 为假阴性,假阴性率为 7.4% (2/27),乳晕下组有 3 例假阴性,假阴性率为 9.4% (3/32),两组间差异无统计学意义。肿瘤周围组和乳晕下组对腋窝淋巴结预测的准确度分别为 97.8% 和 96.8%,灵敏度分别为 92.6% 和 90.6%,差异均无统计学意义。结论 乳晕下注射两种示踪剂行前哨淋巴结活检与肿瘤周围注射相比具有同样预测腋窝淋巴结状况的准确性,同时能避免肿瘤周围注射存在的缺点,是较佳的注射途径。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结; 乳晕; 前哨淋巴结活检

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Feasibility of subareolar injection technique for breast cancer sentinel lymph node biopsy YIN Jun, TANG Jun, WANG Xi, XIE Ze-ming, LIAN Zhen-qiang, XIE Xiao-ming, YANG Ming-tian. Department of Breast Surgery, Cancer Center, Sun Yat-sen University & State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China

【Abstract】 **Objective** To compare the results of SLNB by peritumoral and subareolar injection routes and to explore the feasibility of subareolar injection route for breast cancer SLNB. **Methods** From Oct. 2004 to Feb. 2007, 195 patients with early stage breast cancer were divided randomly into two groups. In one group (the PT group), peritumoral injection of ^{99m}Tc sulfur colloid and methylene blue was performed; in the other group (the SA group), subareolar injection of the same tracers was performed. In all patients, complete axillary lymph node dissection was performed. All SLNs and non-SLNs were subjected separately to routine pathological examination. The SLNs of tumor-negative were paraffin embedded, sectioned and stained with immunohistochemical stain. **Results** In the 195 patients, peritumoral injection was performed in 98 patients and subareolar injection in 97 patients. Routine pathological and immunohistochemical examinations showed positive SLN in 25 cases in the PT group and in 29 cases in the SA group. The success rate of identifying SLN was 92.9% in the PT group and 97.9% in the SA group ($P=0.17$). The false negative rate was 7.4% (2/27) in the PT group and 9.4% (3/32) in the SA group ($P=1.00$). The overall accuracy of detecting SLN was 97.8% and 96.8% ($P=1.00$), and the sensitivity was 92.6% and 90.6% in the PT group and the SA

作者单位:1. 510060 广州,中山大学肿瘤防治中心乳腺科 华南肿瘤学国家重点实验室(尹军、唐军、王曦、谢泽明、连臻强、谢小明、杨名添);2. 421001 湖南 衡阳,衡阳市中心医院肿瘤外科(尹军)

通信作者:唐军, E-mail: drtangjun@126.com

group separately ($P = 1.00$). **Conclusions** Subareolar injection of tracers has the same accuracy of detecting axillary lymph node status as peritumoral injection route, and avoids demerits from peritumoral injection. Subareolar injection route is an optimal way of administrating tracers for SLN mapping and biopsy in breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Sentinel lymph node; Subareolar; Sentinel lymph node biopsy

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是肿瘤发生区域淋巴结转移的第一站。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是近年来乳腺外科的一项新进展。许多的临床试验证实对早期乳腺癌患者行 SLNB 能准确地预测腋窝淋巴结的状况。然而,在 SLNB 的各项技术中,尚存在一些争议,其中示踪剂注射部位(诸如肿瘤内部、肿瘤周围、肿瘤部位的皮下或皮内、乳晕下等)的选择是争论的焦点之一。本研究比较肿瘤周围和乳晕下联合注射示踪剂行前哨淋巴结活检的结果,探讨乳晕下注射示踪剂行前哨淋巴结活检的可行性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

病例选择中山大学肿瘤医院乳腺科 2004 年 10 月至 2007 年 2 月手术治疗的早期乳腺癌女性患者。所有患者术前经空芯针穿刺或切除活检确诊为乳腺癌,均为单发肿瘤;根据 UICC 乳腺癌临床病理分期 2002 年版,临床分期为 I 期和部分 II 期($cT_{1-2}N_0M_0$)。排除孕期、哺乳期、既往患乳侧腋窝接受过手术或放疗及新辅助化疗后的患者。

1.2 示踪材料及设备

1% 美蓝由北京永康药业有限公司提供。锝 ^{99m}Tc 硫胶体(^{99m}Tc -sulfur colloid, ^{99m}Tc -SC)由北京原子高科核技术股份有限公司广州同位素服务中心提供。水晶 2000 外科探头系统由德国 CRYSTAL 公司提供。广谱细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)由北京中山生物技术有限公司提供。

1.3 方法

将患者抽签随机分为两组:一组将示踪剂注射在肿瘤周围,即注射在紧靠肿瘤上、下、内和外四个方向,对已行过切除活检的患者,注射在活检腔的四周;另一组将示踪剂注射在乳晕下,在乳晕旁的外上方进针,注射在乳头乳晕复合物的后方。两组患者均使用 ^{99m}Tc -SC(剂量为 37 MBq,容量为 0.2 ml)和 1% 美蓝(1.5 ~ 2 ml)联合示踪。核素在术前 2 ~ 4 h 注射,美蓝在术前 10 ~

15 min 注射。术前先用手持式 γ -探测仪行 SLN 体表“热点”定位。对行改良根治术的患者,先设计改良根治术的手术切口,在距腋窝最近的切口线上作前哨淋巴结活检的切口;对保乳患者,以腋窝清扫切口作为前哨淋巴结活检的切口。术中用 γ -探测仪引导,或沿蓝染的淋巴管分离。被染蓝或放射活性高的淋巴结均视为 SLN。所有患者在行 SLNB 后均接受腋窝淋巴结清扫。

1.4 病理检查

将所有的 SLN 和非前哨淋巴结先行常规切片和 HE 染色。对常规检查阴性的 SLN 行多层切片加免疫组化检查,在原切面及其深面约 100 μm 和 200 μm 处分别切片 2 张(共 6 张),每处的 2 张分别行 HE 染色和免疫组化检查,以发现微小转移灶。

1.5 统计学处理

用 SPSS10.0 软件进行数据统计和分析。采用 χ^2 检验和 t 检验法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

全组 195 例,肿瘤周围组 98 例,乳晕下组 97 例。两组患者年龄、术前有无活检、肿瘤大小、病理类型及手术方式的差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者临床资料比较

临床因素	肿瘤周围注射组	乳晕周围注射组	P 值
年龄			
≤ 45	50(51.0%)	50(51.6%)	0.941
> 45	48(49.0%)	47(48.4%)	
有无切除活检			
有	32(32.7%)	33(34.0%)	0.839
无	66(67.3%)	64(66.0%)	
无活检患者肿瘤大小			
≤ 2 cm	28(42.4%)	29(45.3%)	0.740
2 ~ 5 cm	38(57.6%)	35(54.7%)	
病理类型			
浸润性导管癌	85(86.7%)	82(84.5%)	0.972
浸润性小叶癌	5(5.1%)	6(6.2%)	
导管内癌局灶浸润	5(5.1%)	6(6.2%)	
其他	3(3.1%)	3(3.1%)	
手术方式			
改良根治术	68(69.4%)	69(71.1%)	0.790
保乳手术	30(30.6%)	28(28.9%)	

分别计算两组 SLNB 的成功率、灵敏度、特异度、准确度和假阴性率,并进行比较(表 2)。肿瘤周围组有 7 例患者未活检到 SLN,而乳晕下组仅 2 例,成功率分别为 92.9% 和 97.9% ($P=0.17$)。肿瘤周围组每例患者平均 SLN 数目为 1.9(1~4)枚,乳晕下组为 2.1(1~5)枚,差异无统计学意义。经常规病理检查,肿瘤周围组有 20 例 SLN 阳性,乳晕下组 24 例 SLN 阳性。阴性的 SLN 经多层切片加免疫组化检查后,两组均有 5 例存在微小转移灶,最后两组存在阳性 SLN 病例分别为 25 例和 29 例。经腋窝淋巴结清扫后,肿瘤周围组有 27 例腋窝淋巴结阳性,其中 2 例 SLN 为假阴性,假阴性率为 7.4% (2/27),乳晕下组有 32 例腋窝淋巴结阳性,3 例假阴性,假阴性率为 9.4% (3/32),两组间差异无统计学意义。对腋窝淋巴结预测的准确度分别为 97.8% 和 96.8%,灵敏度分别为 92.6% 和 90.6%,差异均无统计学意义。

表 2 两组前哨淋巴结活检结果比较

评价指标	肿瘤周围组	乳晕下组	P 值
成功率	92.9% (91/98)	97.9% (95/97)	0.170
灵敏度	92.6% (25/27)	90.6% (29/32)	1.000
特异度	100% (64/64)	100% (66/66)	
准确度	97.8% (89/91)	96.8% (92/95)	1.000
假阴性率	7.4% (2/27)	9.4% (3/32)	1.000
平均 SLN 数	1.9 (1~4)	2.1 (1~5)	0.870

SLN:前哨淋巴结

3 讨论

前哨淋巴结活检用作早期乳腺癌腋窝淋巴结分期已被广泛认可,但示踪剂注射的最佳部位仍存在争论。在乳腺癌前哨淋巴结活检研究的初期,研究者大多将示踪剂注射到肿瘤内或肿瘤周围,认为这样才能提高前哨淋巴结活检的准确性。然而,有研究者认为乳腺实质内淋巴管较少,示踪剂被引流的数量也较少,要提高 SLNB 的成功率须增加示踪剂的剂量和容量^[1-2]。当肿瘤位于乳腺外上象限时,核素易辐射到腋窝,降低了活检的成功率^[3]。另外,对触不到肿块的乳腺癌,这种注射方式须在钼靶立体定位下执行,操作繁琐^[4]。为解决这些矛盾,临床研究者们开始探讨在乳晕部位注射示踪剂行前哨淋巴结活检。有试验将核素和蓝色染料分别注射在肿瘤部位或乳晕下,发现 90% 以上的 SLN 被染蓝且放射活性高,因而认为肿瘤部位或乳晕下注射示踪剂活检到的 SLN 具有一致性^[5-7]。Zavagno 等^[8]对 137 例患者进行研究,所有患者在肿瘤部位皮下均注射核素,接着一部分患者在乳晕下注射专利蓝,另一部分患

者在肿瘤相对象限的皮下注射专利蓝。结果核素示踪到的 SLN 绝大多数被染蓝。因此,他们认为乳腺的淋巴引流是一个整体,乳腺任何部位肿瘤的淋巴引流均经共同淋巴通道引流到共同的 SLN。凌立君等^[9]在乳晕下注射核素进行前哨淋巴通道的研究,发现 93.67% 的患者存在一条主要的淋巴通道,6.33% 的患者有两条淋巴通道,它们大多起源于乳晕的外上边缘,穿越乳腺的外上象限,终止于腋窝 SLN。这些研究为乳晕区注射行 SLNB 提供了解剖模型。

目前,两种示踪剂联合示踪被认为能提高 SLNB 的成功率并降低假阴性率,因而被广泛使用。文献报道在肿瘤周围联合注射示踪剂,SLNB 的成功率在 91% ~ 99%,假阴性率在 0% ~ 15%^[10-11]。为证实乳晕下联合示踪行 SLNB 的可行性,本研究将早期乳腺癌患者分为乳晕下和肿瘤周围两组,均用美蓝和核素联合示踪,两组患者的临床特点均无差异。结果显示两组患者的成功率虽无统计学意义,但乳晕下组(97.9%)高于肿瘤周围组(92.9%)。肿瘤周围注射示踪剂行前哨淋巴结活检的成功率较低,可能与肿瘤内淋巴管较少、示踪剂的容量和注射后到行前哨淋巴结活检手术的时间间隔等因素有关^[1-2,10]。Chagpar 等^[12]在一个多中心的临床试验中发现肿瘤周围注射示踪剂的成功率为 91.6%,而乳晕下组的成功率为 99.3%,且存在明显的差异。为验证乳晕下注射两种示踪剂行前哨淋巴结活检的准确性,Kern 等^[13]在 187 例患者的乳晕下注射两种示踪剂行前哨淋巴结活检,并行腋窝淋巴结清扫,发现前哨淋巴结活检的成功率为 98.4%,假阴性率为 0%,对腋窝淋巴结状况预测的准确度为 100%。D'Eredita 等^[14]研究也发现乳晕下注射两种示踪剂行前哨淋巴结活检的成功率为 97.5%,假阴性率为 0%,对腋窝淋巴结状况预测的准确度为 100%。在本研究中乳晕下组的假阴性率为 9.4%,准确度为 96.8%,同肿瘤周围组(7.4% 和 97.8%)比较,差异均无统计学意义。可见在乳晕下与肿瘤周围注射两种示踪剂行前哨淋巴结活检注射均能预测腋窝淋巴结状况。

乳晕区淋巴管相对丰富,乳晕下注射两种示踪剂行 SLNB 与肿瘤周围注射相比,具有同样预测腋窝淋巴结状况的准确性,且能避免肿瘤部位注射存在的缺点,是较佳的注射途径。

参考文献

- [1] Krag D N, Weaver D L, Alex J C, *et al.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*, 1993, 2: 335 - 339.
- [2] Giuliano A E, Kirgan D M, Guenther J M, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.

- Ann Surg, 1994, 220: 391 – 398.
- [3] Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y, *et al.* Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. J Surg Oncol, 2003, 82: 91 – 96.
- [4] Van Rijk M C, Tanis P J, Nieweg O E, *et al.* Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of nonpalpable breast cancer. Ann Surg Oncol, 2007, 14: 627 – 632.
- [5] Bauer T W, Spitz F R, Callans L S. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. Ann Surg Oncol, 2002, 9: 169 – 176.
- [6] Gray R J, Pockaj B A. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. Am J Surg, 2004, 188: 423 – 425.
- [7] D'Eredita G, Giardina C, Ingravalle G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. Breast, 2007, 16: 316 – 322.
- [8] Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, *et al.* Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. Eur J Surg Oncol, 2005, 31: 479 – 484.
- [9] 凌立君, 赵佳, 王水, 等. 核素法前哨淋巴通道的研究. 中华乳腺病杂志(电子版), 2007, 1: 16 – 18.
- [10] McMasters K M, Wong S L, Martin R C 2nd, *et al.* Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg, 2001, 233: 676 – 687.
- [11] Motomura K, Egawa C, Komoike Y, *et al.* Sentinel node biopsy for breast cancer: technical aspects and controversies. Breast Cancer, 2007, 14: 25 – 30.
- [12] Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, *et al.* Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. Arch Surg, 2004, 139: 614 – 618.
- [13] Kern K A. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. J Am Coll Surg, 2002, 195: 467 – 475.
- [14] D'Eredita G, Giardina C, Guerrieri A M, A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol, 2006, 13: 701 – 707.

(收稿日期: 2008-06-25)

(本文编辑: 罗承丽)

尹军, 唐军, 王曦, 等. 乳晕下注射示踪剂行前哨淋巴结活检的可行性[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(5): 514 – 519.