

## 乳腺癌保留乳房手术和前哨淋巴结检测

## · 临床研究 ·

## 前哨淋巴结活检指导保留乳房手术患者行选择性腋窝淋巴结清除术的研究

陈翔 王水 刘晓安 凌立君 丁强 查小明

**【摘要】 目的** 研究通过前哨淋巴通道(SLC)行前哨淋巴结活检(SLNB)以指导保留乳房手术(breast-conserving therapy, BCT)患者行选择性腋窝淋巴结清除术(ALND)的可行性。**方法** 采用非随机对照研究,在 BCT 患者中采用联合示踪法通过 SLC 行 SLNB。对术中检出的前哨淋巴结(SLN)行细胞印片和冰冻切片检查,根据 SLN 的术中病理结果行选择性 ALND,其中 SLN 阳性、行 ALND 者为 A 组,SLN 阴性仅行 SLNB 者为 B 组。定性资料的比较选用  $\chi^2$  检验,两组均数的比较采用  $t$  检验。**结果** 2009 年 1 月至 2009 年 12 月采用联合示踪法行 SLNB 的 BCT 患者共 43 例,检出 42 例,A 组 28 例,B 组 14 例。两组患者的 SLC 均被显影。每例患者被检出 SLN 1~3 枚,平均 1.4 枚,共被检出 59 枚。SLNB 检出率为 97.7%(42/43)。术后病理检查共检出阳性 SLN 29 例,其中术中细胞印片、冰冻切片及二者联合病理检测分别检出阳性淋巴结 27、27、28 例。A 组 ALND 相关并发症发生率明显高于 B 组( $P=0.003$ )。**结论** 通过 SLC 行 SLNB 有助于准确定位 SLN,能够指导 BCT 患者行选择性 ALND,降低术后并发症。

**【关键词】** 前哨淋巴结活组织检查;前哨淋巴通道;保留乳房手术;腋窝淋巴结清除术

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**Study of sentinel lymph node biopsy in directing selective axillary lymph node dissection in patients receiving breast-conserving therapy** CHEN Xiang, WANG Shui, LIU Xiao-an, LING Li-jun, Ding Qiang, ZHA Xiao-ming. Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**【Abstract】 Objective** To study the possibility of selective axillary lymph node dissection (ALND) according to the sentinel lymph node biopsy (SLNB) technique through sentinel lymph channel (SLC) in patients receiving breast-conserving treatment(BCT). **Methods** In this non-randomized study, the SLNB technique with combinative tracer method through SLC was adopted in all patients receiving BCT. All sentinel lymph nodes (SLNs) were investigated by touch cytology and frozen section. According to the intraoperative pathologic results of SLNs, all patients received ALND or SLNB only. Patients in Group A received ALND when the SLNs were positive, patients in Group B received SLNB only in case of negative SLNs. The

基金项目:卫生部“十一五”支撑计划(AC08);江苏省自然科学基金项目(BK2008476; BK2009438);江苏省科教兴卫工程项目(RC2007054)

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院乳腺外科(陈翔、王水、刘晓安、凌立君、丁强、查小明);214200 江苏 宜兴,宜兴市人民医院普外科(陈翔)

通信作者:查小明, E-mail: zhaxiaoming@medmail.com

data were analyzed by SPSS 10.0. Chi-square test was used for comparison of the qualitative data and *t* test was used to compare the means between the two groups.

**Results** From Jan. 2009 to Dec. 2009, 43 patients received BCT and SLNB with combinative tracer method. A total of 42 patients were identified with SLNs (28 patients in Group A and 14 patients in Group B). Patients' SLCs of both groups were observed. The number of SLN harvested by SLNB was 1~3 (average, 1.4) per patient. A total of 59 were detected. The dissection rate of SLNB was 97.7% (42/43). We found positive SLN in 29 patients. The intraoperative positive SLNs detected by touch cytology, frozen section and joint pathological detection were 27, 27 and 28, respectively. The ALND-related complication rate of Group A was higher than that of Group B ( $P = 0.003$ ). **Conclusion** SLNB through SLC helps to locate SLN accurately, direct selective ALND and decrease complications.

**【Key words】** Sentinel lymph node biopsy; Sentinel lymph channel; Breast conserving therapy; Axillary lymph node dissection

乳腺癌前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 技术应用于临床只有 10 余年时间<sup>[1]</sup>, 但该技术发展迅速并趋于成熟。在欧美等国, 根据 SLNB 的结果行选择性腋窝淋巴结清除术 (axillary lymph node dissection, ALND) 已基本成为治疗早期乳腺癌的常规方式, 但国内医院仍然较少开展, 而保留乳房手术 (breast-conserving therapy, BCT) 患者根据前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 状态行 ALND 的报道则更少。近年来, 本院对 BCT 患者通过前哨淋巴通道 (sentinel lymph channel, SLC) 行 SLNB, 并根据 SLN 的术中病理结果行选择性 ALND, 现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

2009 年 1 月至 2009 年 12 月, 本院在 BCT 患者中采用联合示踪法行 SLNB 43 例, 检出 42 例。入组患者一般资料见表 1, 其中有 2 例患者体检时发现砂砾样钙化, 但未触及肿块。患者均未触及肿大的腋窝淋巴结, 未接受新辅助化疗, 无腋窝手术史, 无 SLNB 禁忌证。术前均经 MRI 检查排除多灶性病变。染料为 1% 亚甲蓝, 由江苏济川制药有限公司生产。放射性示踪剂为未过滤<sup>99</sup>锝<sup>m</sup>硫胶体 (<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Sulfur colloid, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-SC), 由南京森科医药技术有限公司生产。 $\gamma$  探测仪为强生公司生产的 Neoprobe 2000 $\gamma$  探测仪。单光子发射计算机断层成像 (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) 使用仪器为西门子公司生产的 ECAM+ 型 SPECT。

### 1.2 分组方法

充分告知患者 SLNB 及 BCT 的手术风险和预后情况, 选择同意接受 SLNB 及 BCT 并同意根据 SLN 的术中病理诊断结果行选择性 ALND 的患者

表 1 两组患者的一般临床资料比较

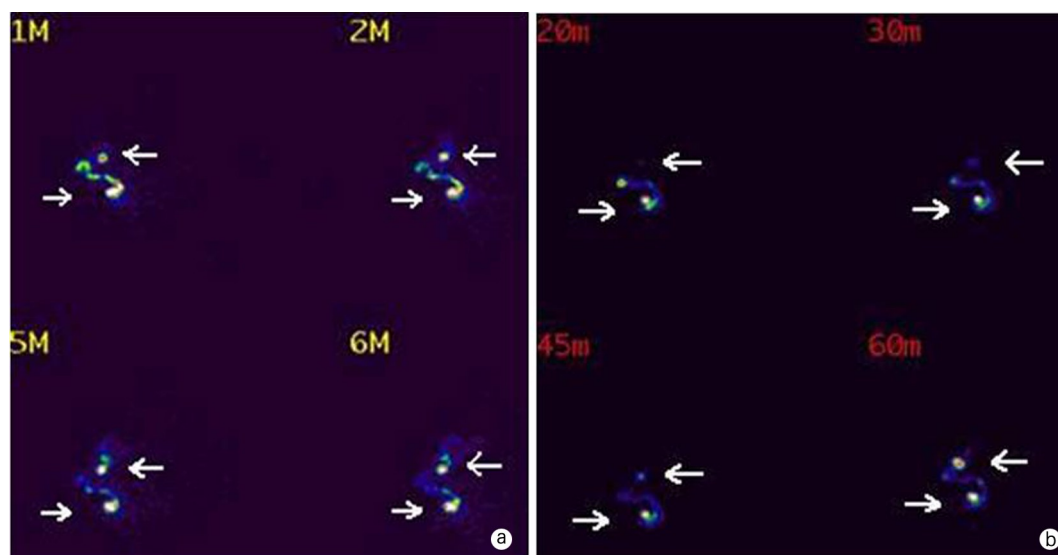
组别	年龄(岁)	肿瘤位置(例)					肿瘤大小(cm) <sup>a</sup>	肿瘤病理(例)			
		外上	外下	内上	内下	中央		浸润性导管癌	浸润性小叶癌	导管内癌	导管内癌伴微浸润
A 组(ALND)	46.1±7.2	16	6	2	1	3	2.2±0.6	17	2	3	6
B 组(SLNB)	45.0±7.5	9	2	0	2	1	2.0±0.6	6	2	3	3
统计量	0.480			2.955			0.934			1.793	
P 值	0.634			0.565			0.356			0.616	

a: 肿瘤大小以手术后病理报告为准; ALND: 腋窝淋巴结清除术; SLNB: 前哨淋巴结活组织检查

为研究对象, 签署知情同意书。其中术中 SLN 阳性、行 ALND 的患者为 A 组, SLN 阴性、仅行 SLNB 的患者为 B 组。

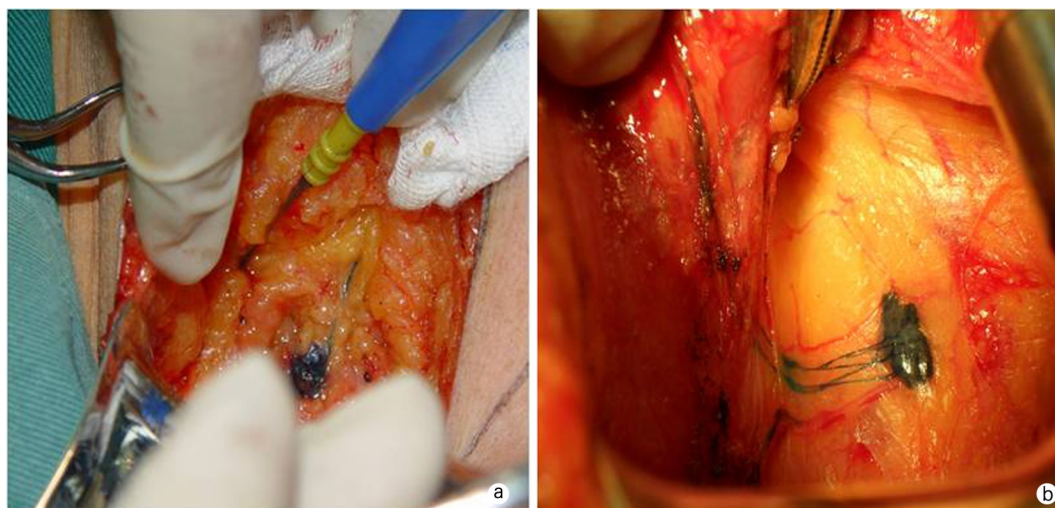
### 1.3 SLNB 方法

43 例患者均采用联合示踪法行 SLNB。核素注射采用乳晕下方皮下、皮内一点注射, 术前 1 d 和手术当日的注射剂量分别为  $1.85 \times 10^7$  Bq 和  $9.25 \times 10^6$  Bq。于核医学科注射核素后即行 SPECT 淋巴闪烁显影, 观察 SLC 及 SLN 的显影情况(图 1), SLN 显影后即按手术体位结合  $\gamma$  探测仪行体表定位、标记。注射核素至手术间隔时间 2.0~20.0 h, 平均 13.1 h, 核素法 SLN 显影时间 1~200 min。术前注射亚甲蓝, 同样采用乳晕下方皮下、皮内一点注射, 注射后常规按摩 3 min。行 BCT 患者, 根据肿块所在部位选用顺 Langer 线自然皮纹切口, 切除肿瘤及其周围 1~2 cm 范围内的乳腺组织, 在手术标本上、下、内、外与基底各切缘定向标记, 并作快速病理学检查, 确保各切缘阴性, 瘤床放置钛夹标记后关闭切口。在腋窝另取一长约 4 cm 皮纹切口检取 SLN。检取 SLN 时, 根据术前定位寻找热点 SLN, 同时在热点淋巴结周围进行解剖, 找出蓝染的淋巴管及淋巴结(图 2), 通过 SLC 判明各淋巴结之间的顺序后分别编号送检。



a: 1~6 min 时, 前哨淋巴通道(SLC)及前哨淋巴结(SLN)的显影情况; b: 20~60 min 时, SLC 及 SLN 的显影情况; →: 乳晕注射处; ←: 显影的前哨淋巴结; 连接两点之间的通道即为前哨淋巴通道。

图 1 SPECT 核素淋巴显影



术中寻及热点淋巴结后解剖周围蓝染管道,可见染料经蓝染的前哨淋巴通道进入前哨淋巴结(a,b)。

图 2 蓝染的前哨淋巴通道和前哨淋巴结

## 1.4 病理检查

检取的 SLN 均行术中快速病理检查。沿 SLN 的最长径剖开,行印片细胞学检查,同时行冰冻切片检查。术后所有切除淋巴结均行常规苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)病理检查。

## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件分析,定性资料的比较选用  $\chi^2$  检验,两组均数间的比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 SLN 检出情况

本组 43 例患者均行 SPECT 检查,1 例未显影,术中未发现 SLN,其余均见 SLC 显影,见显影 SLN 1~3 枚,平均 1.3 枚。42 例患者均在术中寻及蓝染 SLC。共检出 SLN 59 枚,平均 1.4 枚。本组患者 SLNB 检出率为 97.7% (42/43)。

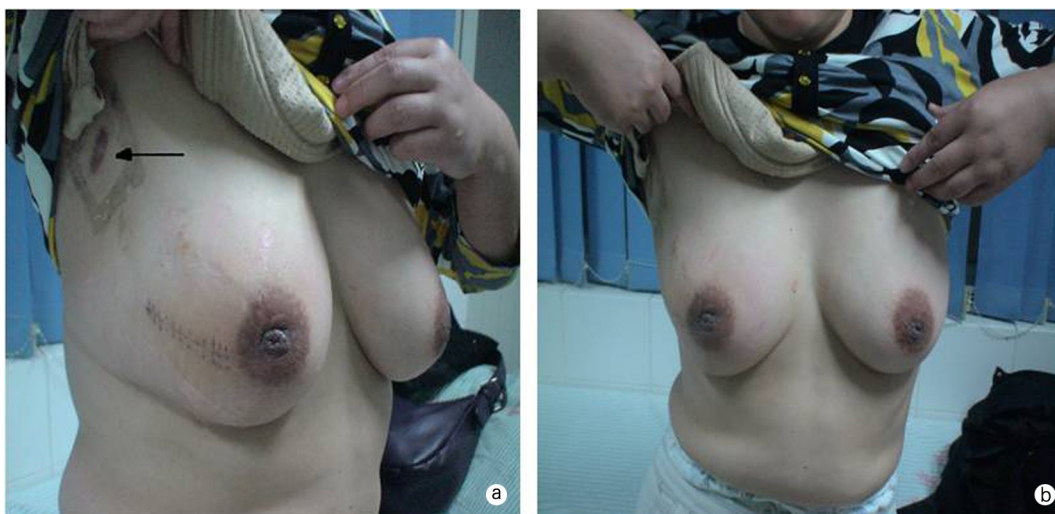
## 2.2 腋窝手术方式选择

所有患者均于 BCT 后行选择性 ALND,其中 SLN 检查阳性、行 ALND 者 28 例(A 组);SLN 阴性、仅行 SLNB 者 14 例(B 组)(图 3)。B 组患者中,1 例 SLN 术中快速病理检查为阴性,术后常规病理检查见微转移( $< 1$  mm),原发灶直径为 1 cm,病理诊断为导管内癌伴微浸润,经患者要求,术后加做腋窝区放射治疗,未行 ALND。

## 2.3 SLN 病理诊断

术后所有 SLN 均行常规 HE 病理检查,发现阳性 SLN 共 29 例。术中快速病理细胞印片、冰冻切片和二者联合检测分别检出阳性淋巴结 27、27、28 例。





a: 侧面(←所示前哨淋巴结活检切口); b: 正面

图 3 B 组(保留乳房手术+前哨淋巴结活检)乳腺癌患者术后外观

## 2.4 并发症

术后的相关并发症见表 2。A 组并发症发生率明显高于 B 组(15/28 比 1/14,  $\chi^2=8.531, P=0.003$ )。B 组发生并发症的 1 例患者表现为上肢麻木感,同时在腋窝处出现少量积液,经细针穿刺抽吸 1 周后消失,其余患者均未出现上肢淋巴水肿、活动受限等并发症。

表 2 A、B 两组的术后并发症比较 (例)

组别	例数	上肢疼痛	麻木	活动受限	皮下积液	上肢淋巴水肿
A 组(ALND)	28	9	11	6	4	2
B 组(SLNB)	14	0	1	0	1	0

ALND:腋窝淋巴结清除术;SLNB:前哨淋巴结活检组织检查

## 3 讨论

在西方发达国家,BCT 已成为早期乳腺癌的标准外科治疗方式,长期的研究表明 BCT 术后生存率与乳房切除术患者相同<sup>[2]</sup>。BCT 创伤小,能满足患者对美观的要求,能减轻患者生理和心理的创伤。随着国内诊治水平的不断提高,愿意接受 BCT 的乳腺癌患者也越来越多。SLNB 同样符合乳腺癌治疗微创化发展的趋势,并可进一步提高判断预后的准确性及指导治疗,其中避免对腋窝淋巴结的过度治疗是该技术的主要目的之一,国外已常规通过 SLNB 行选择性 ALND。但由于国内开展 SLNB 技术总体时间偏晚、水平偏低、假阴性率偏高,限制了该技术在临床上的广泛应用。

笔者以往的研究发现,借助连接乳晕和腋窝 SLN 之间的集合淋巴管即 SLC,有助于准确定位 SLN,排除非 SLN,降低假阴性<sup>[3]</sup>。患者于注射核素后即行 SPECT 淋巴显影,通过核素显像动态观察示踪剂从注射部位经 SLC 进

入所连接 SLN 的整个过程,对 SLC 的数量、走行方向和 SLN 的定位得出初步印象,使用  $\gamma$  探测仪体表定位进一步明确 SLN 的位置。术中结合亚甲蓝示踪及  $\gamma$  探测仪,沿蓝染 SLC“顺藤摸瓜”寻找 SLN,识别 SLN 和非 SLN,避免误认第二、三站淋巴结为 SLN。通过 SLC 行 SLNB 能降低假阴性率,减少乳腺癌腋窝“跳跃式”转移的影响,有助于识别真正的 SLN,减轻病理科的工作量。同时该技术直观方便,能够缩短训练曲线所需要的时间。McMasters 等<sup>[4-5]</sup>认为,单用染料或核素法都可以有较高的 SLN 检出率,但通过二者联合示踪法可以进一步提高 SLN 的检出率。笔者的经验与之一致,并且认为采用联合示踪法,通过乳腺癌 SLC 行 SLNB 的新技术可使 SLNB 更快速、直观、有效。

在行选择性 ALND 时,术中 SLN 的病理诊断决定着是否仅需行 SLNB。目前最常用的术中病理诊断方法为细胞印片和冰冻切片检查。笔者认为采用两者联合检测技术成熟可行,未明显增加费用,理论上可进一步减少患者可能需二次手术行 ALND 的概率。值得注意的是,无论冰冻切片还是细胞印片,对于微转移的检测都可能存在着不足<sup>[6-7]</sup>。国外有机构采用快速免疫组化技术和快速 RT-PCR 技术进行术中诊断,提高了检测的灵敏度,尤其是提高了微转移的检出率<sup>[8-10]</sup>,然而这两项技术的费用都比较高,目前并不适合在国内普遍开展。因此,对微转移敏感而经济的快速病理诊断方法还有待进一步研究。

ALND 是乳腺癌术后并发症最主要的原因,常见有血清肿、上肢麻木肿胀、刺痛、活动受限、淋巴漏等。国外多项临床试验,如前哨淋巴结活检和腋窝淋巴结清除术对比试验(axillary lymphatic mapping against nodal axillary clearance, ALMANAC)等的研究表明,SLN 阴性的患者仅行 SLNB 后并发症较 ALND 明显减少,能获得更好的生活质量,减少了生理和心理的创伤<sup>[11-12]</sup>,本研究也证实了该结果。由于国内推广选择性 ALND 的条件还不够成熟,因此与之相关的研究比较少,随访时间不长,但选择性的 ALND 无疑能够改善部分患者的生活质量,应用前景广泛。

在 SLNB 的相关研究中还存在着一些争议,但是通过规范 SLNB 以及准确的术中病理检查,能够有效指导选择性的 ALND。选择性 ALND 能够在满足部分 BCT 患者对美观要求的同时,进一步减少 ALND 的相关并发症,提高患者的生活质量,这也是 SLNB 应用于临床的最终目标之一。在实际的临床工作中还需要进一步规范 SLNB 的操作技术,降低假阴性率。敏感而经济的术中病理诊断方法仍需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, 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] 刘发生,刘瑜,吴成辉. 106 例 I、II 期乳腺癌的保留乳房治疗体会. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3:346-349.
- [3] 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.
- [4] McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol,2000,18:2560-2566.
- [5] Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. J Am Coll Surg,2001,193:473-478.
- [6] Choi YJ, Yun HR, Yoo KE, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by ultrarapid immunohistochemistry in breast cancer. Jpn J Clin Oncol,2006, 36: 489-493.
- [7] Upender S, Mohan H, Handa U, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma by imprint cytology, frozen section and rapid immunohistochemistry. Diagn Cytopathol, 2009,37:871-875.
- [8] Krishnamurthy S, Meric Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. Cancer,2009,115:1555-1562.
- [9] Julian TB, Blumencranz P, Deck K. Novel Intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. J Clin Oncol,2008, 26: 3338-3345.
- [10] Lee IK, Lee HD, Jeong J, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by immunohistochemical staining in patients with breast cancer. Eur J Surg Oncol, 2006,32:405-409.
- [11] Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol, 2005,23: 4312-4321.
- [12] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. J Natl Cancer Inst, 2006,98: 599-609.

(收稿日期:2010-03-22)

(本文编辑:罗承丽)

陈翔,王水,刘晓安,等. 前哨淋巴结活检指导保留乳房手术患者行选择性腋窝淋巴结清除术的研究 [J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(3):252-258.