

乳腺癌保留乳房手术和前哨淋巴结检测专题

· 临床研究 ·

核素淋巴显像识别前哨淋巴结在乳腺癌治疗中的应用

刘琳 张保宁 杨红鹰 王翔 高纪东 王靖 宣立学 王仲照 张慧明

【摘要】目的 评价核素淋巴显像和 γ 探针定位在乳腺癌中确定前哨淋巴结(SLN)的应用价值,验证前哨淋巴结活检替代腋窝淋巴结清除术用于乳腺癌治疗的安全性与价值。**方法** 选择1999年6月至2009年11月本院住院的女性乳腺癌患者206例(体检时腋窝均未扪及肿块),应用 $^{99}\text{Tc}^m\text{-DX}$ 37~74 MBq或 $^{99}\text{Tc}^m\text{-SC}$ 74 MBq经皮下注射,行核素淋巴显像后,术中注射专利兰1 ml和(或)术中用 γ 探针定位并行前哨淋巴结活检,与术中冰冻病理检查结果对照。若术中冰冻发现有前哨淋巴结转移,则行腋窝淋巴结清除术,若前哨淋巴结阴性,则不做腋窝淋巴结清除,术后定期随访。**结果** 206例乳腺癌术中成功活检SLN 204例,成功率为99.0%(204/206)。本组有64例仅行SLN切除,术后病理检查证实64例SLN均阴性,故未行腋窝淋巴结清除,其中仅1例于术后1年时出现腋窝淋巴结转移,其余63例患者在随访期间均未发现腋窝淋巴结转移,也未出现同侧上肢水肿、感觉及活动异常;另140例行腋窝淋巴结清除,其中6例经病理证实SLN阳性但腋窝淋巴结为阴性,134例经病理证实SLN阳性35例,阴性99例,腋窝淋巴结阳性37例,阴性97例。核素淋巴显像和 γ 探针定位法的灵敏度为94.6%(35/37例),准确率为98.5%(138/140),假阴性为5.4%(2/37)。**结论** 核素淋巴显像和 γ 探针定位应用于乳腺癌是切实可行和可能的,对预测腋窝淋巴结转移有很大的临床实用价值。如技术方法规范,早期乳腺癌前哨淋巴结活检则能取代常规的腋窝淋巴结清除术,乳腺癌手术上肢并发症的发生率可大大降低。

【关键词】 乳腺肿瘤;前哨淋巴结;核素淋巴显像; γ 探针;腋窝淋巴结清除术

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph node in the treatment of breast cancer LIU Lin, ZHANG Bao-ning, YANG Hong-ying, WANG Xiang, GAO Ji-dong, WANG Jing, XUAN Li-xue, WANG Zhong-zhao ZHANG Hui-ming. Department of Nuclear Medicine, Cancer Hospital (Institute), Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

【Abstract】 Objective To assess the value of lymphoscintigraphy and gamma detector porbe in identifying sentinel lymph node in breast cancer, and verify the safety and value of sentinel lymph node biopsy to replace axillary lymph node dissection in breast cancer treatment. **Methods** Between June 1999 and November 2009, 206 patients with operable invasive breast cancer and clinically proved negative axillary lymph nodes were included in the study. The $^{99}\text{Tc}^m\text{-dextran}$ of 37—74 MBq or/and patent blue dye were injected subdermally around the primary tumor. Lymphoscintigraphy and gamma detector porbe

基金项目:高等学校博士学科点专项基金资助项目(20050023050)

作者单位:100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院核医学科(刘琳),病理科(杨红鹰),乳腺外科(张保宁、王翔、高纪东、王靖、宣立学、王仲照、张慧明)

通信作者:张保宁,E-mail: cbd8891@126.com

were used to detect the sentinel lymph node (SLN), and then compared with intraoperative frozen pathology results. If intraoperative frozen sentinel lymph node metastasis was found, axillary lymph node dissection was performed. If the sentinel lymph node was negative, axillary lymph node dissection was not needed. Patients were followed up regularly after operation. **Result** SLN was identified in 204 of the 206 breast cancer patients, with the success rate of 99.0%. In this group 64 cases had SLN resection, and postoperative pathological examination confirmed that their SLN were negative, so they did not have axillary lymph node dissection. Axillary lymph node metastasis occurred in one of the 64 cases one year after operation, and the rest 63 cases were not found with axillary lymph node metastasis or ipsilateral upper extremity edema or abnormal sense during follow-up. The 140 cases had routine axillary lymph node dissection, 6 of them were confirmed pathologically with positive SLN but negative axillary lymph nodes, and in the rest 134 cases, pathologically positive SLN was in 35 patients and negative SLN in 99 cases; and pathologically positive axillary lymph node in 37 cases and negative in 97 cases. The sensitivity and the accuracy of lymphoscintigraphy and gamma detector porbe in identifying SLN and the metastasis of axillary lymph node was 94.6% (35/37 cases) and 98.5% (138/140 cases), respectively; the false-negative rate was 5.4% (2/37). **Conclusion** Lymphoscintigraphy and the gamma detector probe for detecting SLN is feasible in breast cancer patients and has clinical applicable value in predicting axillary lymph node metastasis. It is a well established technique. Early breast cancer sentinel lymph node biopsy can replace the conventional axillary lymph node dissection, and the incidence of surgical complications in upper limb can be greatly reduced for breast cancer patients.

【Key words】 Breast neoplasms; Sentinel lymph node; Lymphoscintigraphy; Gamma detector poebe; Axillary Lymph node dissection

乳腺癌位居中国女性恶性肿瘤的前五位,近年来其发病率明显上升,呈年轻化趋势。100多年来乳腺癌的外科治疗经历了由小到大,由大到小的演变过程,即19世纪末的Halsted根治术,20世纪50年代的扩大根治术,20世纪60年代的改良根治术和80年代的保留乳房手术。但外科手术后部分患者出现如上肢肿胀和功能障碍,感觉异常等,都严重影响术后患者的生活质量。随着人类科学技术的发展、进步及创新,许多新技术、新仪器、新药物广泛应用于各种疾病的诊治,现代肿瘤外科手术治疗肿瘤也趋于“缩小”或微创,应运而生的前哨淋巴结的研究风靡全球。在乳腺癌治疗中,前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)对减少患者上肢并发症具有重要意义,逐步成为乳腺癌综合治疗的组成部分。本科于1999年6月开始联合腹部外科,应用核素淋巴显像和 γ 探针(Gamma detector probe, GDP)探测乳腺癌前哨淋巴结。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择1999年6月至2009年11月住院的女性患者206例(包括局部切除术后

29例),经病理、针吸活检或超声、X线、CT等诊断为乳腺癌,年龄(31~82)岁,平均年龄(47.6±8.0)岁,肿瘤直径最大60 mm,最小5 mm。临床体检206例患者腋窝均未能扪及肿块。

1.2 放射性药物

采用北京森科医药公司提供的⁹⁹Tc^m-DX,标记率>95%,体积0.3~0.4 ml(37~74 MBq);⁹⁹Tc^m-SC,标记率>95%,体积0.3~0.4 ml(74 MBq)。

1.3 显像仪器和γ探针

1999~2005年应用Elscint A PEX-6HR SPECT,2006~2009年应用GE Millennium VG SPECT,均配备低能高分辨平行孔准直器,矩阵为256×256,放大倍数为1~1.5,每帧5×10⁵计数,在注射⁹⁹Tc^m-DX或⁹⁹Tc^m-SC后进行核素淋巴显像。术前使用的γ放射免疫肿瘤探测仪由中国原子能研究院提供,以碘化钠作为晶体,空间分辨2.5 mm。探测时高压预置750 V,时间设定为5 s。术中使用美国Tyco公司Navigator GPS手提探测仪,探头准直为10 mm,时间设定为10 s。

1.4 核素淋巴显像

受检者取仰卧位,1999年的9例是在乳腺肿瘤周围,距肿瘤10~20 mm处的皮肤上标出一个注射点,然后从该点经皮下注射⁹⁹Tc^m-DX 37 MBq;2000~2009年4月,91例是在乳腺肿瘤周围距肿瘤10~20 mm处的皮肤上标出4个注射点,其中有6例注射⁹⁹Tc^m-SC 74 MBq;2009年5月至11月,77例是在乳腺肿瘤周围距肿瘤10~20 mm处的皮肤上标出3个注射点,然后均经皮下注射⁹⁹Tc^m-DX 74 MBq;29例局部切除术后的受检者直接将药物注入残腔周围。在注射后15、30、60 min行淋巴显像。显像时将患侧乳腺的中心对准SPECT探头的中心进行正、侧位显像。显像结束后用γ探针进行体表定位,本底计数每5 s内200~1000次。若某点5 s接近或超过10万时,在皮肤相应的位置标记出前哨淋巴结(SLN),以供术中参考。2000年以后因术中应用γ探针就不用在核医学科做体表定位。

1.5 前哨淋巴结活检

1.5.1 核素法:161例为淋巴显像后的当日,在手术室内全麻下,术前应用Navigator GPS手提探测仪测定本底计数。避开腋窝热点(放射性计数很高的点)均匀地选取4点测定其放射性计数。以这4点的平均值作为本底计数,然后寻找腋窝热点,如果某点计数与本底之比大于10,重复进行3次以上的探测,即判定此点为SLN,作好标记。本底的计数为150~300,SLN计数为2000~7000。取腋窝下切口,当解剖到腋窝第I水平淋巴结时,再次用手提探测仪探测,并结合体表标记寻找SLN,若某淋巴结计数大于本底10倍以上,确定为SLN并切除。

1.5.2 联合法:45例为淋巴显像后的当日,于手术前应用手提探测仪确定SLN同核素法。在全麻下,于术前15 min在乳腺肿瘤周围4点注射专利兰1 ml,按摩5~10 min后即行手术。取腋窝下切口行前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)。首先找到蓝染的淋巴管并用手提探测仪探测,寻找被蓝染且放射性计数大于本底10倍以上淋巴结,确定SLN后,仔细解剖并将其完整切除;若淋巴结蓝染但其放射性计数/本底<10,也视为SLN并切除。

1.5.3 手术方式与前哨淋巴结(SLN)活检:1999~2005年9月111例乳腺癌中87例行乳腺改良根治术并常规行腋窝淋巴结解剖(axillary lymph node dissection, ALND),18例行保留乳房手术,6例行乳腺区段切除。2006年5月至2009年11月95例乳腺癌患者中71例行保留乳房手术和前哨淋巴结活检,17例行乳腺改良根治术,5例行乳腺全切术,1例行左乳腺切除扩张器置入,1例行左乳腺单纯切除术,均按常规行腋窝淋巴结解剖。术后立即将SLN标本、乳腺及腋窝标本送病理科行HE染色活检。

2 结果

2.1 肿瘤的分布和病理结果

本组患者中,右侧乳腺癌93例,左侧乳腺癌113例;肿瘤在乳腺外上象限99例,外下象限20例,内上象限31例,内下象限9例,乳晕18例,局部切除术后29例;肿瘤直径 $\geqslant 5\sim 20$ mm者114例, $>20\sim 40$ mm者60例, >40 mm者3例;病理诊断为浸润性导管癌185例(89.8%,185/206),导管内癌8例(3.9%,8/206),髓样癌5例(2.4%,5/206),乳腺黏液癌3例(1.5%,3/206),腺病早期癌变、乳腺化生性癌呈腺鳞癌、浸润性小叶癌、小叶原位癌、乳腺小管癌各1例(0.5%,1/206)。

2.2 SLN检测及术后病理检查结果

乳腺癌患者中SLN显像(图1)时间最快的10 min,最慢的1 h;显示出1~2枚SLN的有165例,显示出3~4枚SLN的39例,1例30 min核素淋巴显像见右腋窝有2枚SLN显像,术中未见蓝染或探测到“热点”,而术后病理证实腋窝淋巴结转移(2/10),另1例核素淋巴显像未成功而术中探测也未找到前哨淋巴结,病理证实腋窝淋巴结转移(9/12)。术中成功活检SLN 204例,成功率99.0%(204/206)。本组中有64例仅行SLN切除,术后病理证实64例SLN均阴性,故未行腋窝淋巴结清除;共有140例行腋窝淋巴结清除,其中6例经病理证实SLN阳性而腋窝淋巴结阴性;另外134例经病理证实SLN阳性35例,SLN阴性99例;而腋窝淋巴结阳性37例,腋窝淋巴结阴性97例。参照美国Louisville大学对SLNB技术的评价标准计算,本组的灵敏度94.6%(35/37例),准确率

98.5% (138/140例),假阴性5.4%(2/37例)。



注射^{99m}Tc-DX 60 min后前哨淋巴结显像。图中4个大圆形放射性浓聚区,即为乳腺注射部位。在大的圆形放射性浓聚区的上方,可见2个小圆点,即为前哨淋巴结。

图1 核素淋巴显像结果

2.3 术后随访结果

本组64例仅行前哨淋巴结活检的患者中,只有1例于术后1年时出现腋窝淋巴结转移。该病例采用核素示踪法检测出3枚前哨淋巴结均为阴性,实施单纯乳房切除术,术后1年时发现腋窝淋巴结转移又行腋窝淋巴结清除术,术后行化疗及内分泌治疗,至今未发现远处转移;其余63例患者随访1~66个月(中位随访时间为14个月),均未发现淋巴结转移,也未出现同侧上肢水肿,其同侧上肢感觉与活动正常。

3 讨论

恶性肿瘤的临床分期、治疗和预后都与肿瘤区域淋巴结是否转移有关。乳腺癌根治手术中腋窝淋巴结清除是其重要组成部分,而并发症尤其是患侧上肢淋巴水肿,既影响患者的生活质量又影响美观,单纯手术后的发生率为5%,合并腋窝放射治疗者的发生率高达30%,严重者还会导致上肢功能障碍。目前患侧上肢淋巴水肿已成为国内外乳腺癌治疗上的一个难题。欧美发达国家于20世纪90年代初便开始了前哨淋巴活检的研究,证实了前哨淋巴结活检在乳腺癌手术中的可行性,并且在近年NCCN乳腺癌治疗指南中,逐步成为乳腺癌治疗的重要组成部分。Giuliano等^[1]报道,体检确定腋窝淋巴结转移的灵敏度、特异度分别为27.4%和74.0%,超声分别为72.7%和97.3%^[2],PET/CT则为55.9%和96.1%^[3];Yuen等^[4]应用CT增强对比技术,在乳腺癌中以SLN大小作为标准,其灵敏度为76.0%;而在SLN检测方法中,染料法的灵敏度、特异度分别为88.0%和95.5%^[3]。Schirrmeyer等^[5]报道用3种方法(染料法、核素法、联合法)总的灵敏度为91.3%。本组

用核素法和联合法总的灵敏度为 94.6% (35/37 例)。对腋窝淋巴结有无转移的评估,SLN 检测方法明显优于超声、CT、正电子放射断层扫描(PET)等^[2,4]。文献报道,SLN 假阴性率为 5.0%~10.0%^[6],本组为 5.4% (2 / 37 例)。本组乳腺癌患者 SLN 活检的结果与文献[3,7,8]相似。本研究也证实 SLN 在检出和确定肿瘤区域淋巴结有无转移及转移的范围和数目上灵敏度高,特异性强,并且具有简便、安全、快速、无创伤、费用低等特点。中国医学科学院肿瘤医院在国内最早于 1999 年即开始乳腺癌前哨淋巴结活检技术可行性研究^[7],在 2004 年完成的国家“十五”科技攻关课题中^[8],本院联合全国 10 家“三甲”医院,共完成乳腺癌前哨淋巴结活检 1151 例,总准确率>93.0%,假阴性率<7.0%。其中采用放射性同位素做示踪剂完成 215 例,检出率>93.3%,准确率>96.3%,假阴性率<6.6%;采用蓝色染料做示踪剂完成 574 例,检出率>88.9%,准确率>93.0%,假阴性率<7.0%;联合应用同位素和染料做示踪剂共完成 362 例,检出率>95.2%,准确率>95.0%,假阴性率<5.0%。结果表明 SLNB 技术是可靠的,其中以同位素和染料联合应用为最佳,准确率≥95%,假阴性率≤5.0%。因此,在乳腺癌诊治中开展前哨淋巴结的研究在临床实践中是切实可行的,并有利于临床医师根据术后区域淋巴结的病理状态,对肿瘤进行正确分期并选择合理的治疗方案。

1977 年 Cabanas^[9]首次在阴茎癌中行 SLN 活检并提出前哨淋巴结的概念。20 世纪 90 年代初北美和欧洲等国家率先在乳腺癌、头和颈部恶性肿瘤、外阴癌、阴茎癌、恶性黑色素瘤等肿瘤中开展了检测和活检前哨淋巴结的研究,近年来又应用于宫颈癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌、前列腺癌和甲状腺癌等肿瘤的前哨淋巴结活检。近年国内也相继报道了在乳腺癌、宫颈癌、头、颈部恶性肿瘤、胃癌、结肠癌、直肠癌等肿瘤中开展前哨淋巴结的研究。国外报道最多的是乳腺癌和恶性黑色素瘤的前哨淋巴结研究,而国内报道最多的是乳腺癌前哨淋巴结的研究。目前,前哨淋巴结显像的进展是新的放射性药物的研制,如⁹⁹Tc^m-新薄荷脑白蛋白(neomannosyl human serum albumin,MSA)^[10]、⁹⁹Tc^m-硫化铼(colloidal rhenium sulphide)^[11]、⁹⁹Tc^m-埃文斯蓝(Evans blue)、⁹⁹Tc^m-锥虫蓝(Trypan blue)、⁹⁹Tc^m-芝加哥蓝(Chicago blue)^[12]等。其次是将 CT 影像诊断应用于乳腺癌 SLN 活检^[13]等。在恶性肿瘤外科治疗中,开展前哨淋巴结活检的研究无疑是对经典的淋巴结清除术的挑战,使微创外科在肿瘤手术中的应用得以实现,也可以说是外科手术治疗肿瘤的一次革命。在前哨淋巴结的研究中尽管存在争论,但正如 Arnaud 等^[14]指出:虽然乳腺癌外科术后 1 年,患者会出现疼痛、上肢功能障碍和感觉异常等症状,但 SLNB 术后的症状却明显低于 ALND 术后。这显示出前哨淋巴结活检的优势。本院自 2006 年逐步将乳腺癌 SLNB 应用于临床

治疗,若 SLN(+) ,则行 ALND; 若 SLN(-) ,腋窝则不做处理。本组病例中, 64 例患者前哨淋巴结活检未发现癌转移, 避免了腋窝淋巴结清除术, 从而最大限度地保留了上肢功能, 避免了上肢水肿的发生, 随访至今, 仅 1 例患者术后出现腋窝淋巴结转移, 经二次腋窝淋巴结清除术及术后化疗、内分泌治疗, 尚未发现远处转移; 7 例患者前哨淋巴结活检虽未发现癌转移, 但由于患者过分担心而实施了腋窝淋巴结清除术, 结果均未发现腋窝淋巴结转移。6 例前哨淋巴结活检阳性的患者行腋窝淋巴结清除术后, 病理检查显示腋窝淋巴结未见癌转移。以上结果均证实前哨淋巴结可安全用于乳腺癌的治疗, 对于无淋巴结转移的患者可避免腋窝手术及降低相关并发症, 而对于合并腋窝转移的患者, 绝大多数可经活检证实, 避免漏诊, 对于少数可能存在淋巴结跳跃式转移者, 只要术后密切随访, 可保证治疗的安全性。

通过 10 年的临床实践, 笔者也在不断的探索和改进, 也有一些体会、经验和教训:(1)核素淋巴显像能否成功关键在于放射性药物的质量和注射部位及方式的选择, 相同体积下与注射点的多少无关;(2)前哨淋巴结显像的快慢与肿瘤是否侵犯淋巴管或淋巴结有关;(3)乳腺癌局部切除术后前哨淋巴结显像快, 常出现多个或成串的淋巴结;(4)部分患者较敏感, 注射前宜做些宣讲, 让患者配合以便顺利完成检查;(5)有条件的核医学科可以利用单光子发射断层/CT 仪 SPECT/CT 做检查, 能提高核素淋巴显像定位的准确性并降低假阳性, 切忌使用带钩的针头或大号针头;(6)让肿瘤患者了解 SLN 的概念, 对其诊治肿瘤是重要及必要的;(7)乳腺癌前哨淋巴结活检技术看似易于掌握, 其学习曲线虽然较平坦, 但临床实践中术者除了掌握相关理论外, 施行乳腺癌前哨淋巴结活检还宜进行技术培训, 并按技术方法规范操作, 方能提高前哨淋巴结活检的真阳性率, 降低或减少假阴性率。

参考文献

- [1] Giuliano AE, Kirgn DM, Guentuer JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg, 1994, 220:391-401.
- [2] Bruneton JN, Caramella E, Hery M, et al. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. Radiology, 1986, 158:325-326.
- [3] 朱湘, 徐文贵, 马文超, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 诊断乳腺癌及其腋窝淋巴结转移的价值评价. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3:487-495.
- [4] Yuen S, Yamada K, Goto M, et al. CT-based evaluation of axillary sentinel lymph status in breast cancer: value of add contrast-enhanced study. Acta Radiol, 2004, 45:730-737.
- [5] Schirrmeyer H, Kotzerke J, Vogl F, et al. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. Cancer Biother Radiopharm, 2004, 19:784-790.
- [6] Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg, 2004, 240:462-471.
- [7] 张保宁, 宣立学, 张涛, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活检的实践与体会. 中华普通外科杂志, 2005, 11:704-706.
- [8] 张保宁, 邵志敏, 乔新民, 等. 中国乳腺癌保留乳房治疗的前瞻性多中心研究. 中华肿瘤杂志, 2005, 11:680-684.

- [9] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977, 39:456-466.
- [10] Jeong JM, Hong MK, Kim YJ, et al. Development of $^{99}\text{Tc}^m$ -neomannosyl human serum albumin ($^{99}\text{Tc}^m$ MSA) as a novel receptor binding agent for sentinel lymph node imaging. *Nucl Med Commun*, 2004, 25:1211-1217.
- [11] Weiss M, Schmid RA, Kunte C, et al: Erste Erfahrungen mit einem neuen Radiopharmakon fur die Wachterlyphknoten-Detektion beim malignen Melanom: (^{99}m Tc) Markiertes kolloidales Rheniumsulfid. *Nuklearmedizin*, 2004, 43:10-15.
- [12] Chris T, Richard S. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med*, 2002, 43:1377-1382.
- [13] Tangoku A, Yamamoto S, Suga K, et al. Sentinel lymph node biopsy using computed tomography-lymphography in patient with breast cancer. *Surgery*, 2004, 135:258-265.
- [14] Arnaud S, Houvenaeghel G, Moutardier V, et al. Patients' and surgeons' perspectives on axillary surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30: 735-743.

(收稿日期:2010-03-22)

(本文编辑:罗承丽)

刘琳,张保宁,杨红鹰,等.核素淋巴显像识别前哨淋巴结在乳腺癌治疗中的应用[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(3):259-266.