

· 临床研究 ·

术中冰冻切片联合快速免疫组织化学染色检测 乳腺癌前哨淋巴结微转移的临床研究

席晨辉 庄大勇 郑鲁明 周 鹏 段松建 柳晓建 贺青卿

【摘要】 目的 探讨术中冰冻切片联合快速免疫组织化学检测对乳腺癌前哨淋巴结(SLN)微转移的诊断价值,分析 SLN 微转移与临床各因素的关系。**方法** 对 43 例乳腺癌患者行前哨淋巴结活检(SLNB),切除 SLN 送快速病理学检查。以 100 μm 为间隔,进行连续切片(SS),并做冰冻切片 HE 染色及快速免疫组织化学染色检测 SLN 微转移[检测广谱细胞角蛋白(pan-CK)及上皮膜抗原(EMA)的表达];采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验对定性资料进行统计学分析。**结果** 43 例乳腺癌患者成功行 SLNB,共检出 SLN 100 枚。4 例冰冻切片 HE 染色查见癌转移,39 例 HE 染色阴性者继续行快速免疫组织化学染色检出微转移者 6 例。冰冻切片检测 SLN 癌转移率为 9.3% (4/43),冰冻切片联合术中快速免疫组织化学染色检测 SLN 癌转移率为 23.3% (10/43)。两者的灵敏度、特异度、总符合率和假阴性率分别为 36.4%/90.9%、100%/100%、83.7%/97.7%、63.6%/9.1%。SLN 微转移与月经状态、肿瘤分期、组织学类型、肿瘤位置、激素受体状态及人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 状态无明显关系 ($P > 0.05$)。**结论** 术中冰冻切片联合快速免疫组织化学染色法提高了 SLN 微转移的检出率,减少了假阴性率,且安全、快速、花费少,值得在临床推广使用。

【关键词】 乳腺肿瘤;前哨淋巴结活检;免疫组织化学;微转移

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Clinical research of intraoperative frozen sections plus rapid immunohistochemistry staining in detection of sentinel lymph node micrometastasis of breast cancer XI Chen-

hui, ZHUANG Da-yong, ZHENG Lu-ming, ZHOU Peng, DUAN Song-jian, LIU Xiao-jian, HE Qing-qing. Thyroid Breast Surgery, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, China

Corresponding author: He Qing-qing, Email: heqingqing@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of intraoperative frozen sections plus rapid immunohistochemistry staining in detecting sentinel lymph nodes (SLNs) micrometastases of breast cancer, and analyse the relation between SLNs micrometastases and clinical factors. **Methods** Forty-three breast cancer patients underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB). The intraoperatively resected SLNs were sent for rapid pathological examination. Serial sections at a 100 μm interval, HE staining of frozen sections and rapid

基金项目:中国博士后科学基金资助(20080431408)

作者单位:250031 济南,济南军区总医院甲状腺乳腺外科

通信作者:贺青卿, E-mail: heqingqing@yeah.net

immunohistochemistry staining were done to detect SLNs micrometastases and test the expressions of pan-cytokeratin (pan-CK) and epithelial membrane antigen (EMA). Chi-square test or correction chi-square test was used for statistical analysis. **Results** SLNB was successful for the 43 breast cancer patients. A total of 100 SLNs were detected. Four cases were detected with cancer metastases by HE staining of frozen sections. Thirty-nine cases with negative HE staining were continuously detected with rapid immunohistochemistry staining examination, of them 6 were detected with micrometastases. The detection rate of SLNs metastases was 9.3% (4/43) by HE staining of frozen sections, but was 23.3% (10/43) by frozen sections plus intraoperative rapid immunohistochemistry staining. The sensitivity, specificity, coincidence rate and false negative rate for HE staining of frozen sections and frozen sections plus intraoperative rapid immunohistochemistry staining were 36.4% and 90.9%, 100% and 100%, 83.7% and 97.7%, and 63.6% and 9.1%, respectively. There was no significant correlation between the SLNs micrometastases and menstrual status, tumor stage, histological type, tumor location, hormone receptor status and HER-2 status ($P > 0.05$). **Conclusion** Intraoperative frozen sections plus rapid immunohistochemistry staining can increase the detection rate of SLNs micrometastases and reduce the false negative rate. It is safe, rapid, and low-costly. We recommend this method in clinical application.

【Key words】 breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; immunohistochemistry; micrometastases

研究表明,乳腺癌前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)能准确预测腋窝淋巴结状态^[1]。SLN 微转移(micrometastases, MMs)是乳腺癌患者重要的预后指标,影响着后续治疗^[2-3]。本研究根据术中冰冻切片联合快速免疫组织化学染色(immunohistochemistry, IHC)检测 SLN 微转移的情况,分析其与临床因素的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 12 月至 2010 年 10 月在济南军区总医院甲状腺乳腺外科诊治的女性乳腺癌患者,共 43 例。所有患者术前通过空芯针穿刺活检病理确诊为乳腺癌,且临床体检及影像学检查腋窝淋巴结阴性。患者年龄为 29 ~ 80 岁,平均为 49 ± 11 岁。绝经前 28 例,绝经后 15 例。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版《癌症分期手册》^[4]: 0 期 4 例, I 期 15 例, II 期 16 例, III 期 8 例。肿块位于左侧 27 例,右侧 16 例;外上象限 23 例,外下象限 6 例,内下象限 1 例,内上象限 12 例,中央区 1 例。

所有患者均行手术切除治疗,其中行前哨淋巴结活检+乳腺癌改良根治术者 20 例,前哨淋巴结活检+乳腺癌改良根治术+内乳淋巴结切除术者 13 例,前哨淋巴结活检+乳腺癌病灶局部扩大切除术者 6 例,前哨淋巴结活检+单纯乳房切除术者 4 例。前哨淋巴结定位采用亚甲蓝+核素联合法。术后病理诊断:浸润性导管癌 37 例,浸润性小叶癌 1 例,导管内癌 3 例, Paget's 病 1 例,髓样癌 1 例。

1.2 试剂

蓝染料为 1% 的亚甲蓝,规格为 2 ml/支,江苏济川制药;放射性核素为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Dx,购于原子高科公司;免疫组织化学染色所用广谱细胞角蛋白(pan-cytokeratin, pan-CK)及上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)试剂购于福州迈新生物技术公司。

1.3 实验方法

术前 2~4 h 将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Dx 74 MBq(1.5 ml)平均注射于乳腺肿块周围 3、6、9 和 12 点以及肿块被覆皮下共 5 点,注射后立即采用 SPECT(Millennium MPR,美国 GE 公司)进行淋巴闪烁显像,定位 SLN 并在体表标记。患者麻醉成功后将 4 ml 亚甲蓝注射于核素示踪剂相同注射部位,并用 γ 探测仪(Neoprobe 2000 型,强生公司)检测腋窝和腋窝外放射性浓集的淋巴结,再次确定 SLN 位置。术中先行 SLNB,再处理原发灶;观察沿淋巴管解剖最先蓝染的淋巴结和 γ 计数最高的淋巴结是否一致。两者一致者、最先蓝染或 γ 计数最高的淋巴结均计为 SLN,将 SLN(图 1、2)切除后立即送病理学检查。

将 SLN 按长轴分成两半,一半行冰冻切片(frozen section, FS)检查,以 100 μm 为间隔,连续切取 3 个层面,每个层面切片 3 张,切片厚度为 5 μm ;每个层面各取 1 张切片先行 HE 染色,对 HE 染色阴性者进一步行术中快速免疫组织化学染色(中杉公司 PV-9000 操作步骤)。免疫组织化学检测指标为 pan-CK 与 EMA。另一半行术后石蜡包埋常规切片检查并以此结果作为金标准,切片间隔、张数及检测方法均与冰冻切片相同。免疫组织化学染色具体步骤为:(1)将冰冻切片裱于免疫组织化学专用载玻片上,空气干燥 30 s;(2)用 95% 酒精固定 2 min,进行内源性过氧化物酶的阻断处理;(3)PBS(0.01 mol/L, pH 7.4)液冲洗 3 次,20 s;(4)滴加第一抗体,37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱孵育 5 min, PBS 液冲洗 3 次;(5)滴加第二抗体,37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱孵育 4 min, PBS 液冲洗 3 次;(6)滴加第三抗体,37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱孵育 4 min, PBS 液冲洗 3 次;(7)用高敏 DAB 显色,37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱孵育 4 min, PBS 液冲洗;(8)用苏木精复染 15 s,流水冲洗,封片;(9)镜下观察,

报告结果。免疫组织化学染色时间约为 30 min(最初几次时间较长,约为 50 min;步骤及操作熟悉后逐渐控制在 30 min 左右)。以已知乳腺癌淋巴转移组织切片作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。转移灶大小判定标准^[4]:转移灶的最大直径 > 2 mm 定义为宏转移,转移灶的最大直径 ≤ 2 mm 定义为微转移,单个肿瘤细胞或 < 0.2 mm 小细胞簇定义为孤立性肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITCs)。肿瘤细胞判定标准^[5-6]:(1)细胞核大,染色深,核质比例失调等表现;(2)pan-CK 免疫组织化学染色,细胞膜或细胞质出现棕黄色为阳性,EMA 则为细胞膜出现棕黄色为阳性表达。切片结果均由 2 名病理科医师在未知 HE/IHC 是否存在 SLN 微转移的情况下独立作出判断。

1.4 统计学方法

冰冻切片及冰冻切片联合快速免疫组织化学染色的灵敏度、特异度、总符合率、假阴性率的计算公式如下^[7]:

灵敏度 = SLN 真阳性例数 / SLN 总阳性例数 × 100% ;

特异度 = SLN 真阴性例数 / SLN 总阴性例数 × 100% ;

总符合率 = (SLN 真阳性例数 + SLN 真阴性例数) / SLN 总例数 × 100% ;

假阴性率 = SLN 假阴性例数 / SLN 总阳性例数 × 100% 。

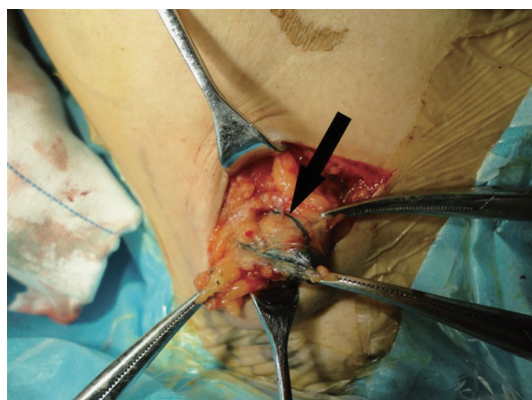
定性资料采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,统计方法为 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组 43 例患者均成功行 SLNB,共检出 SLN 100 枚。2 例 SLN 最先蓝染但 γ 记数不是最高,其他 SLN 均为沿淋巴管解剖最先蓝染和 γ 记数最高者,联合法定位 SLN 的符合率为 95.3% (41/43),检出成功率为 100% (43/43)。每例患者 SLN 为 1 ~ 4 枚,平均为 2 枚,所有 SLN 均位于腋窝外侧组(Level 1),内乳淋巴结未查见 SLN。共检出腋窝淋巴结 577 枚,每例患者为 10 ~ 22 枚,平均为 13 枚;共检出内乳淋巴结 64 枚,每例患者为 1 ~ 11 枚,平均为 5 枚。43 例患者术中行 SLN 冰冻切片检查,4 例 HE 染色查见癌转移,均为宏转移(转移灶最大直径 > 2 mm),并同时行乳腺癌改良根治术。39 例 HE 染色阴性者继续行快速免疫组织化学染色,又检出微转移者 6 例(转移灶最大直径 ≤ 2 mm),6 例患者术中即行乳腺癌改良根治术。术后对 43 例患者 SLN 行常规染色检查,除上述 10 例 SLN 阳性外,又检出微转移灶 1 例。另外,有 4 例患者出现跳跃性转移,即 SLN 阴性而腋窝淋巴结出现转移灶,其中 2 例术前行新

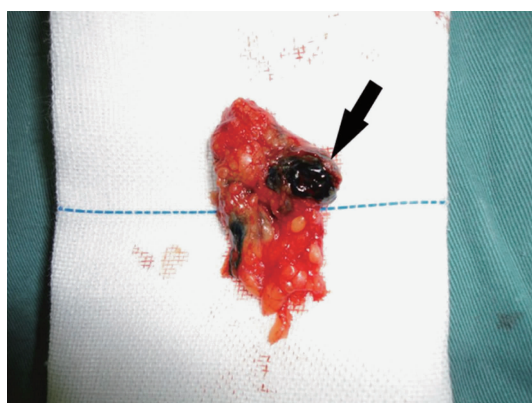
辅助化疗。

术中 SLN 冰冻切片检测 SLN 癌转移率为 9.3% (4/43), 而冰冻切片联合术中快速免疫组织化学染色检测 SLN 癌转移率为 23.3% (10/43), 两种检测方法的评价指标见表 1。SLN 微转移与月经状态、肿瘤分期、组织学类型、肿瘤位置、激素受体状态及人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 状态之间无明显关系 ($P > 0.05$, 表 2)。冰冻切片 HE 染色及快速免疫组化染色结果见图 3 ~ 6。



术中可清晰辨认蓝染的前哨淋巴结及淋巴管(箭头所示)。

图 1 术中解剖前哨淋巴结



明确为前哨淋巴结(箭头所示)后,将其连同周围的脂肪组织一并切除。

图 2 切除后的前哨淋巴结

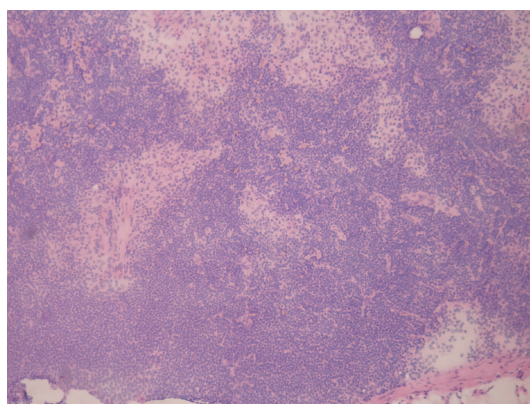
表 1 前哨淋巴结术中冰冻切片 HE 染色与联合快速免疫组织化学染色的评价指标比较

检测方法	灵敏度	特异度	总符合率	假阴性率
冰冻切片	36.4% (4/11)	100% (32/32)	83.7% (36/43)	63.6% (7/11)
冰冻切片联合快速免疫组织化学	90.9% (10/11)	100% (32/32)	97.7% (42/43)	9.1% (1/11)

表 2 临床因素与前哨淋巴结微转移的关系

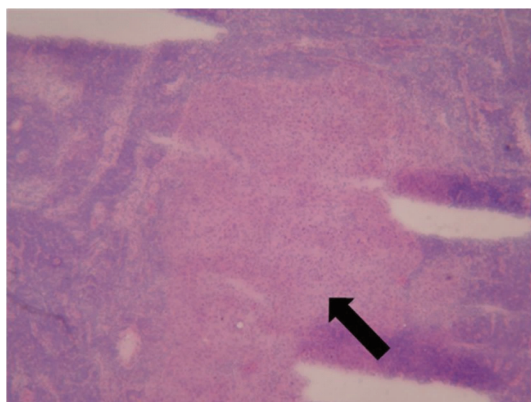
因素	微转移(例)		χ^2 值	P 值
	阳性	阴性		
月经状态			2.16	0.14
绝经前	6	22		
绝经后	0	15		
肿瘤分期			0.19	0.66
0 期	0	4		
I 期	1	14		
II 期	3	13		
III 期	2	6		
组织学类型			0.07	0.79
浸润性导管癌	6	31		
浸润性小叶癌	0	1		
髓样癌	0	2		
导管内癌	0	2		
Paget's 病	0	1		
肿瘤位置			0.00	1.00
外上象限	3	20		
外下象限	1	5		
内下象限	0	1		
内上象限	2	10		
中央区	0	1		
雌激素受体			0.87	0.35
阳性	6	27		
阴性	0	10		
孕激素受体			0.00	0.97
阳性	5	27		
阴性	1	10		
HER-2 状态			0.00	1.00
阳性	3	18		
阴性	3	19		

HER-2:人表皮生长因子受体 2



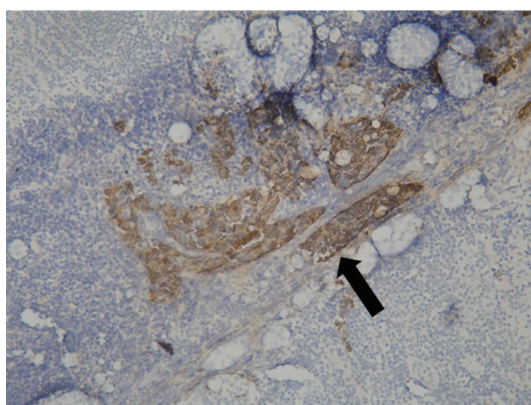
淋巴细胞形态结构均一,未见病理性核分裂相。

图 3 前哨淋巴结冰冻切片 HE 染色阴性($\times 200$)



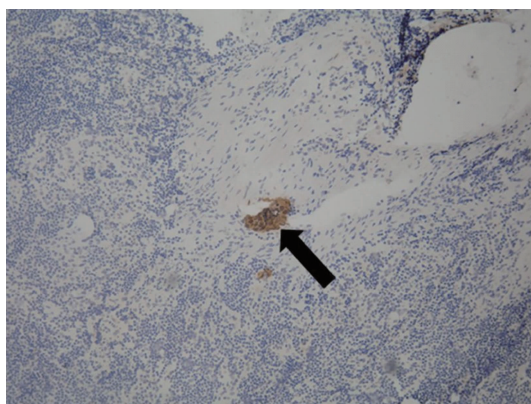
箭头所示,视野中央部分淋巴细胞形态大小不一,细胞异型性明显,病理性核分裂相多,符合转移癌的表现。

图 4 前哨淋巴结冰冻切片 HE 染色阳性(×200)



箭头所示,淋巴结内转移的癌细胞经细胞角蛋白(CK)-pan 染色后呈阳性表达。

图 5 免疫组织化学染色检测前哨淋巴结微转移(×200)



箭头所示,淋巴结内转移的癌细胞经上皮膜抗原(EMA)染色后呈阳性表达。

图 6 免疫组织化学染色检测孤立性肿瘤细胞(×200)

3 讨论

3.1 前哨淋巴结微转移

SLN 微转移(MMs)是指在乳腺癌发展过程中,肿瘤细胞以单个细胞或微

小细胞团形式,经淋巴系统转移至淋巴结而形成的常规病理学方法及影像学方法不能检测到的转移。2010 年第 7 版 AJCC《癌症分期手册》^[4]把乳腺癌淋巴结中单个肿瘤细胞或小细胞簇的最大直径不超过 0.2 mm,或者在单张淋巴结切片上查见不超过 200 个细胞的无融合或接近融合的细胞簇均定义为 ITCs,而将淋巴结转移灶最大直径 >0.2 mm,但 ≤ 2 mm 定义为微转移。对存在 ITCs 者标记为 $pN_0(i+)$ 或 $pN_0(mol+)$,按照腋窝淋巴结阴性进行临床分期;对出现微转移者标记为 pN_1mi ,并归为腋窝淋巴结阳性组^[8]。一般所说的微转移包括上述 2 种形式,即淋巴结转移灶的最大直径 ≤ 2 mm。新版《癌症分期手册》同时指出:根据淋巴结转移情况 I 期被分为 I_A 期和 I_B 期,当淋巴结被检测到存在微转移时,原发肿瘤如为 T_0 或 T_1 ,则被分为 I_B 期。一项对美国国家癌症数据库 SLNB 患者的临床资料进行大样本研究的结果显示^[9]:淋巴结微转移是很重要的预后因子;与 N_0 及 N_1 期相比,其发病风险比分别为 1.35 和 0.82($P < 0.01$)。所以,在辅助治疗中淋巴结微转移必须作为分层因素被考虑。

3.2 前哨淋巴结微转移的术中检测方法

术中检测 SLN 微转移的方法主要依靠病理学检查,包括冰冻切片、连续切片(serial section, SS)、印片细胞学(imprint cytology, IC)和 IHC。联合使用 2 种以上检测方法能提高检出的阳性率。van de Vrande 等^[10]对 615 例乳腺癌患者进行 SLN 术中冰冻切片检测,结果显示冰冻切片对微转移检测的敏感性为 61.1%,特异性为 100%。Krishnamurthy 等^[11]对 100 例乳腺癌患者 SLN 分别进行冰冻切片、印片细胞学、快速免疫组织化学、冰冻切片联合印片细胞学及冰冻切片联合快速免疫组织化学检测,结果显示冰冻切片联合快速免疫组织化学检测的敏感性最高(83.3%),而印片细胞学检测的敏感性最低(50%)。本组 43 例乳腺癌患者的 SLN 均采用连续切片技术,这样能够观察到更多层次,能更有效发现淋巴结中存在的“微转移”或“巢状分布的孤立细胞群”,大大提高了诊断的准确性。

目前,对于 SS 间隔仍存在争议。范蕾等^[12]间隔 100 μm 对 50 例乳腺癌患者共 109 枚 SLN 进行 SS 联合 IHC 检测,检出新转移灶 17 例,其中 10 例发现微转移,6 例检出 ITCs,阳性检出率提高 34%;同时,研究还表明在 100、200、300、400、500 μm 不同间距进行 SS 对微转移的检出率差异无统计学意义。Falconieri 等^[13]间隔 50 μm 对 67 例 SLN 进行 SS,并比较 100、150、200、250 及 500 μm 间距对微转移的检出情况,结果显示不同间距对微转移检出率的差异

无统计学意义。Zhang 等^[14]研究显示检测 SLN 微小转移的最佳方法为间隔 100 μm , 在 2 个层面上行间隔连续切片, 同时进行 HE 染色和免疫组织化学染色, 可以检出绝大多数的微小转移。本组采用间隔 100 μm 进行连续切片, 连续切取 3 个层面, 每个层面各切片 3 张, 分别进行冰冻切片及快速免疫组织化学染色, 提高了对 SLN 微转移的检测。检测发现, 单纯冰冻切片检测 SLN 癌转移率为 9.3% (4/43), 而冰冻切片联合术中快速免疫组织化学染色检测 SLN 癌转移率为 23.3% (10/43)。后者的灵敏度、总符合率和假阴性率分别为 90.9%、97.7% 和 9.1%, 均较前者 (36.4%、83.7% 和 63.6%) 高。因此, 联合上述 2 种方法明显提高了对 SLN 微转移的检测率。

3.3 前哨淋巴结微转移与临床各因素的关系

本研究还探讨了 SLN 微转移与临床各因素的关系, 包括月经状态、肿瘤分期、组织学类型、肿瘤位置、雌激素受体、孕激素受体及 HER-2。结果显示, 绝经前女性、肿瘤分期较晚、组织学类型为浸润性导管癌、乳腺外下象限肿瘤、雌激素受体阳性、孕激素受体阳性或 HER-2 阴性的患者 SLN 微转移率较高, 但均无统计学意义 ($P > 0.05$)。产生这种情况的原因可能与样本量太少有关。为了进一步探讨两者的关系, 尚需积累更多的病例进行分析, 笔者日后将更加关注此项研究。

3.4 前哨淋巴结微转移的临床重要性

腋窝淋巴结状态是乳腺癌最重要的独立预后因子之一^[15], 而 SLNB 预测腋窝淋巴结有否癌转移的准确性已达到 95% ~ 98%, 但其中有一小部分已有腋窝淋巴结转移的患者因 SLNB 假阴性而未予进一步治疗。所以, 很有必要提高 SLN 微转移灶的检测率, 以避免假阴性错误。一般而言, SLN 出现微转移, 即为预后不良因素^[16]。一项前瞻性随机对照试验表明^[15], 乳腺癌患者淋巴结出现微转移 5 年的病因特异性生存率 (cause specific survival, CSS) 及无瘤生存率 (disease free survival, DFS) 要小于淋巴结阴性者 (94.1% 比 96.9%, $P = 0.02$; 79.6% 比 87.1%, $P = 0.03$)。因此, SLN 微转移对乳腺癌诊断、分期、复发与预后判断及综合治疗的选择具有重要的临床意义。目前, 对于 SLN 存在微转移行进一步手术方案仍然存在争议。许多学者认为 SLN 存在微转移无需行腋窝淋巴结切除术 (axillary lymph node dissection, ALND)。Hansen 等^[17]进行的一项前瞻性研究显示, SLN 存在微转移和孤立性肿瘤细胞的患者 8 年总生存率 (overall survival, OS) 和 DFS 与 SLN 阴性的患者相比相差不大; 而 SLN 有明显转移患者的 8 年 OS 和 DFS 则明显降低。Cordero 等^[18]的研究

表明乳腺癌 SLN 微转移时腋窝淋巴结发生转移的概率较低,约 11.8%。因此,作者认为对于 SLN 微转移患者可以避免行 ALND,但这需要更多的多中心研究来验证。相反,美国临床肿瘤学会(ASCO)在有关前哨淋巴结活检的相关指南中建议,对微转移病例行 ALND 治疗^[19]。Truong 等^[20]研究显示,SLN 出现微转移者要比 SLN 阴性者预后差,其 10 年的 CSS 及 OS 均低于 SLN 阴性组,分别为 77% 比 90%、71% 比 79% ($P < 0.01$)。Krauth 等^[21]通过研究,提出对 SLN 出现微转移的患者需行 ALND,这样能够更好的进行临床分期及控制病灶复发。本组 SLN 出现转移的患者,无论为宏转移还是微转移,均行 ALND,术后均行辅助治疗(化疗、放射治疗或内分泌治疗),使病灶局部复发及远处转移降低到最低限度。目前,许多研究结果仅仅出自单中心试验,为评价 SLN 微转移对手术方案的选择尚需通过更多的多中心前瞻性随机对照试验来证实。

4 结论

SLNB 是乳腺癌治疗史上又一重要技术进步。通过对 SLN 微转移的检测,更准确地预测腋窝淋巴结状态^[17,22],根据结果进行选择 ALND,从而使部分患者避免常规行 ALND。这样,一方面可减少术后并发症,提高患者的生活质量;另一方面也可提高对肿瘤分期的准确性,从而更好地制定术后个体化治疗的方案。术中冰冻切片联合快速免疫组织化学染色的方法,提高了对 SLN 微转移的检出率,减少了假阴性率,并且安全、快速、花费少,是一种值得在临床推广使用的方法。

参考文献

- [1] Kumar S, Bramlage M, Jacks LM, et al. Minimal disease in the sentinel lymph node: how to best measure sentinel node micrometastases to predict risk of additional non-sentinel lymph node disease[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(11):2909-2919.
- [2] Masci G, Di Tommaso L, Del Prato I, et al. Sinusoidal localization of nodal micrometastases is a prognostic factor in breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(6):1228-1232.
- [3] de Boer M, van Dijck JA, Bult P, et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(6):410-425.
- [4] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471-1474.
- [5] Klevesath MB, Bobrow LG, Pinder SE, et al. The value of immunohistochemistry in sentinel lymph node histopathology in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2005, 92(12):2201-2205.
- [6] 王燕霞, 郭文斌, 白艳, 等. I 期乳腺癌淋巴结微小转移检测及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(2):

123.

- [7] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(4):368-373.
- [8] Carlson RW, Craig Allred D, Benjamin O, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. NCCN, 2010 [S/OL]. [2010-11-01] <http://www.nccn.org>.
- [9] Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population based analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(12):3378-3384.
- [10] van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, et al. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(3):276-280.
- [11] 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 [J]. Cancer, 2009, 115(7):1555-1562.
- [12] 范蕾, 穆殿斌, 高彦, 等. 乳腺癌前哨淋巴结微转移检测研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2007, 1(5):13-20.
- [13] Falconieri G, Pizzolitto S, Gentile G. Comprehensive examination of sentinel lymph node in breast cancer: a solution without a problem [J]? Int J Surg Pathol, 2006, 14(1):1-8.
- [14] Zhang T, Zhang BN, Chen BP, et al. Detection of micrometastases in sentinel lymph node of breast cancer[J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2007, 6(6):562-565.
- [15] Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(17):2868-2873.
- [16] Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(2):261-268.
- [17] Hansen NM, Grube B, Ye X, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28):4679-4684.
- [18] Cordero García JM, Delgado Portela M, García Vicente AM, et al. Micrometastasis in the sentinel node and axillary lymph node macrometastasis in breast cancer[J]. Rev Esp Med Nucl, 2010, 29(3):122-126.
- [19] Lyman G, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30):7703-7720.
- [20] Truong PT, Lesperance M, Li KH, et al. Micrometastatic node-positive breast cancer: long-term outcomes and identification of high-risk subsets in a large population-based series[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(8):2138-2146.
- [21] Krauth JS, Charitansky H, Isaac S, et al. Clinical implications of axillary sentinel lymph node 'micrometastases' in breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(4):400-404.
- [22] Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study[J]. Ann Surg, 2010, 251(4):595-600.

(收稿日期:2010-11-18)

(本文编辑:罗承丽)

席晨辉, 庄大勇, 郑鲁明, 等. 术中冰冻切片联合快速免疫组织化学染色检测乳腺癌前哨淋巴结微转移的临床研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(4):408-418.