

乳腺癌前哨淋巴结活组织检查在基层医院应用的可行性分析

谢凤鸣^{1,2} 孙强¹ 彭旭光² 周易冬¹ 茅枫¹ 关竞红¹ 林燕¹ 沈松杰¹ 潘博¹

【摘要】 乳腺癌是全世界女性最常见恶性肿瘤,严重危害妇女的健康。腋窝淋巴结受累情况为乳腺癌重要的预后因素。前哨淋巴结活组织检查(SLNB)可减少腋窝淋巴结清扫(ALND)术后并发症,并可准确评估腋窝淋巴结临床阴性乳腺癌患者的淋巴结转移状态,已成为乳腺癌的规范化手术之一,并被广泛用于乳腺癌腋窝淋巴结的分期诊断。目前,SLNB在技术较为成熟的乳腺外科团队已取得较为满意的成功率和假阴性率,但其在基层医院的推广仍面临一定困难,尤其是前哨淋巴结相关定位技术,对操作技巧及术者经验都有较高的要求。笔者就SLNB在早期乳腺癌治疗中临床应用的最新进展作一综述,并探讨SLNB在基层医院应用的可行性。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴结; 前哨淋巴结活组织检查; 同位素标记

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

乳腺癌严重危害女性健康,其发病率逐年升高^[1]。乳腺癌区域淋巴结的状态是决定治疗方式及评估患者个体化预后的重要因素^[2]。腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)是评估腋窝淋巴结转移状态、明确腋窝分期、控制肿瘤区域扩散的有效手段;但ALND术后可导致患者上肢水肿、疼痛、麻木、异常感觉、运动障碍等多种并发症^[3],会给尚未发生淋巴结转移的早期患者造成不必要的痛苦。近年来,乳腺癌的外科治疗理念已从“最大的可耐受性治疗”转变为“最小的有效性治疗”。前哨淋巴结活组织检查(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是乳腺外科领域在20世纪90年代中一个里程碑式的进展,在早期乳腺癌治疗中得到越来越广泛的应用和发展。

一、SLNB在基层医院开展的临床意义

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是同侧乳腺淋巴引流最先经过的1枚或数枚淋巴结,通常也是原发肿瘤发生淋巴结转移所经的第1组淋巴结。SLNB可准确评估早期乳腺癌患者腋窝淋巴结转移情况,从而避免大多数腋窝淋巴结阴性患者行ALND而引起的多种并发症,改善了患者的生存质量^[4-5]。大型临床试验NSABP-B32、ACOSOG Z0010等研究表明,SLN阴性患者接受SLNB与ALND的DFS和OS差异均无统计学意义^[6-7]。美国NCCN指南^[8]、中国2013版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[9]均推荐SLNB作

为临床腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者腋窝分期的金标准,其可准确确定腋窝淋巴结状况。SLN阴性患者用SLNB替代ALND的腋窝复发率低^[10]。目前,基层医院乳腺癌治疗仍以手术为主,ALND带来的诸多上肢并发症严重影响了患者的生活质量,而SLNB的开展可以使很多SLN阴性的早期乳腺癌患者避免进行不必要的ALND,直接降低了术后并发症的发生率。近年来,越来越多的国内临床试验已经表明,开展乳腺癌SLNB替代ALND在基层医院是切实可行的^[11-12],安全、经济、简便、易行的特点使其更易在基层医院推广应用。

二、SLN定位的相关技术方法在基层医院开展的可行性分析

SLNB技术的关键在于SLN的定位。如何找到SLN,主要依靠术者的手术技术及选择适宜的示踪剂定位方法。依据示踪剂的不同,SLNB有染料示踪法、核素示踪法、荧光示踪法、超声造影检测法以及不同示踪技术的联合应用。笔者将从安全性、易行性、经济性等多角度对各种SLN定位技术在基层医院开展的可行性进行分析。

1. 染料示踪法

国外常使用专利蓝和异硫蓝,国内临床上常用亚甲蓝,也有的使用纳米炭混悬液。染料示踪法的优点在于:此法不受仪器、试剂的限制,术前准备简单,无放射性;显像时间短且直观;费用低廉,易被患者接受。其缺点在于:无法通过皮肤和脂肪看到组织内的淋巴管及淋巴结,无法在术中实时动态寻找SLN,选择活组织检查皮肤切口较盲目;染料示踪法的SLNB学习曲线稍长,对外科医师经验技术要求较高;患者术后皮肤蓝染消失需要数月;BMI对此方法的影响比较大;偶有染料引起过敏反应。文献报道,专利蓝与亚甲蓝对SLNB的示踪效果、成功率、假阴性率均相似^[13]。另有研究

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.06.007

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划项目(2014BAI08B00)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院乳腺外科¹;661100 云南省红河哈尼族彝族自治州第一人民医院普外科²

通信作者:孙强,Email:sunqiangpumc@sina.com

对比分析亚甲蓝与纳米炭混悬液作为 SLN 示踪剂的效果,结果提示纳米炭可以获得与亚甲蓝相似的检出率、假阴性率和准确性^[14];而且纳米炭示踪法显影迅速、使用简便、安全无害,染色停留时间长,故有一定的潜在应用价值^[15]。亚甲蓝具有无不良反应、廉价且无放射性污染等特点,适合基层医院使用^[11]。葛荣忠等^[12]报道了2012年至2014年在当地基层医院行乳腺癌 SLNB 的40例患者,其 SLN 检出率为87.5%,准确率为100%;而在李文祥等^[13]报道的32例 SLNB 中,SLN 检出率可高达96.9%。来自基层医院的 SLNB 研究报道基本与国内外文献的报道一致^[16-17],达到了临床应用所要求的标准。因此,在基层医院采用亚甲蓝示踪 SLN 进行 SLNB,只要掌握好适应证,应该是安全可行的。

2. 核素示踪法

核素示踪法 SLNB 常用的示踪剂是⁹⁹Tc^m 标记的硫胶体。此方法优点在于:操作相对简单,可在术中实时监测同位素放射强度寻找 SLN,检出准确率和灵敏度均高;组织穿透性好,显影时间长,可以显像记录,在切口设计、组织分离过程中可减少盲目解剖;SLNB 学习曲线相对蓝色染料法简单,对外科医师经验要求较低;也可以用 γ 射线探测仪检查离体组织,以确定标记的淋巴结被切除。而且,虽然此方法术中存在一定放射性同位素的暴露,但核素示踪剂对患者及医务人员均是安全的,并不需要特殊的防护。此方法缺点在于:需要特殊试剂和设备,术前准备较复杂;仪器及示踪剂价格昂贵;偶尔可能需要核医学科医师配合,不提供直接的视觉影像。综合上述优缺点评价,考虑国内基层医院硬件设施配备不齐,相关专业人才缺乏,因而该方法在国内基层医院应用还存在较多限制,目前尚不适合推广应用^[18]。

3. 荧光示踪法

荧光示踪法是近红外线荧光成像 SLN 探测法,目前广泛应用的荧光剂为吲哚菁绿(indocyanine green, ICG),其 SLN 检出率可达98%^[19]。Guo 等^[20]认为,相较于蓝色染料 SLNB 法,ICG 探测法具有更高的准确率、检出率及相似的敏感度和假阴性率。Hirche 等^[21]报道 ICG 用于 SLNB 的检出率、敏感度、假阴性率等同于核素示踪剂和蓝色染料联合的方法。Xiong 等^[22]最新开展的 ICG 示踪 SLN 的荟萃分析表明,相对低浓度、大剂量的 ICG 注射方法有助于提高 SLN 的检出率。近红外线荧光成像 SLN 探测法对医疗设备要求不高,需要医疗成本较低,而且能使淋巴管网产生可视性图像,在术前透过皮肤准确定位乳腺癌 SLN 位置,在术中也能够帮助寻找 SLN,提高 SLNB 成功率,便于临床使用,并且,无辐射,无明显不良反应,不需要多学科医师配合,适合中国国情,是仅次于亚甲蓝示踪法的一种可供基层医院选择的 SLN 定位方案^[23]。但 ICG 产生的荧光信号不能被肉眼识别,需要探头协助捕捉信号;产生的荧光信号在超过1cm的深部乳腺组织中就难以捕捉,如有淋巴管受损(例如局麻药物注射等)易造成荧光泄漏和皮肤染色,易受 BMI 影响^[24]。以上

这些因素限制了该方法在基层医院的广泛使用。

4. 超声造影示踪法

超声造影技术是将超声造影剂微泡注射于组织间隙内,通过淋巴内皮细胞间隙或出胞入胞作用,使造影剂进入毛细淋巴管,回流至淋巴结,从而使毛细淋巴管、集合管及淋巴结均清晰显示,并且合适的造影剂如纳米炭等,可被吸收并限制在 SLN 内而不进入下一站淋巴结。超声造影检查技术可克服其他 SLNB 方法的许多缺点,其安全、无放射性、操作方便、可较好地定位 SLN,在基层医院具有一定的临床应用价值^[25]。但该方法未能考虑跳跃性淋巴结转移的存在,而且需要有经验的超声科医师在术前进行 SLN 造影定位,以提高检出率、降低假阴性率,对超声医师的经验与技术要求较高。由于其过多依赖所在医院的超声技术,而超声专业人才的培养及经验积累周期漫长,该方法用于示踪 SLN 对部分基层医院来说难以迅速开展。

5. 联合定位法

多种方法联合探测可以发挥不同探测机制的优势,从而提高 SLN 的检出率并降低假阴性率,是采用最多且较为可靠的方法^[26],也是 SLNB 相关示踪方法临床研究的关注焦点。目前临床上较常用的包括:蓝染料+ICG 法、放射性核素示踪+活性染料示踪法、放射性同位素+ICG 法等^[27]。多项研究显示,ICG 联合亚甲蓝与单独应用亚甲蓝的示踪效果比较,其具有更高的检出率(从93.4%~95.7%提高至98.1%~100%)^[28-29]和敏感度(达到95.0%)^[30]。Inoue 等^[31]报道,ICG+亚甲蓝染料法联合示踪可将 SLN 检出率提高到99.6%,对患者进行中位时间38个月的随访,仅有0.4%的患者出现了腋窝淋巴结复发。Guo 等^[32]报道,ICG 联合专利蓝可以把 SLN 的检出成功率从单用 ICG 的93%提高至98.8%,并将假阴性率从12%降至4%。由于 ICG 联合亚甲蓝方法 SLN 检出率高,需要的硬件设施不多,安全性好,在不具备核医学设施的基层医院仍能够开展,是一种较为方便实用的联合定位方法。

三、基层医院开展 SLNB 的注意事项

1. 开展多学科协作

SLNB 需要外科、影像科、核医学科、病理科、超声科的多学科团队协作,开展 SLNB 的医疗单位应该尽量具备相关的技术和设备条件,上述科室应密切协作,在实践中不断总结改进,提高整体水平与综合实力。

2. 术者的学习曲线

完整的学习曲线对于提高 SLNB 成功率、降低 SLNB 假阴性率非常重要,开展 SLNB 替代 ALND 的医疗单位必须通过资料收集和结果分析以确保整个团队熟练掌握 SLNB 技术。中国医师乳腺癌 SLNB 学习曲线的研究(CBCSGO01b)正在进行中^[9]。目前,建议临床医师在采用 SLNB 替代 ALND 前,应完成40例以上 SLNB+ALND 的手术,以便使 SLNB 的成功率达到90%,假阴性率低于10%^[9]。

3. 患者的知情同意

患者应在充分了解 SLNB 可能存在活组织检查失败以及假阴性等本身的技术不足,在活组织检查失败后需要行 ALND 术,以及就诊手术团队的 SLNB 检出成功率、假阴性率、准确性等数据资料后,签署知情同意书,自愿接受 SLNB 术式。

4. 优先使用 SLN 联合示踪法

如前所述,在蓝染料、ICG、放射核素等示踪剂中尽量选择 2 种或 2 种以上进行联用,以提高 SLN 的检出率,降低假阴性率。鉴于目前基层医院病理科水平不均衡、核医学相关科室不完备等可能,建议采用蓝染料+ICG 方法,更具有实践意义。

四、结语

随着对乳腺癌临床研究逐渐加深,手术方式向着最小有效切除范围的方向发展,SLNB 是乳腺外科治疗的一个里程碑,已经引起乳腺外科治疗的一次革命。SLNB 可以准确评估腋窝淋巴结状态,进而确定分期,评估预后,以及指导制定综合治疗方案。SLNB 方法的选择是活组织检查成功的关键,只有提高 SLNB 的检出成功率,并降低假阴性率,才能使无癌转移的患者免除不必要的 ALND,避免 ALND 带来的不良反应,使治疗更加有的放矢。乳腺癌 SLNB 已在中国部分医院开展,但其在基层医院的推广和普及尚有很长的路要走,包括乳腺专科医师理念的改变、医院的有效投入、核素示踪剂载体的准入、新的活组织检查技术的引进和术者学习曲线的完善等。笔者希望 SLNB 技术能尽早在基层医院得到推广,并安全、有效地服务于更多的乳腺癌患者。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015,136(5):E359-386.
- [2] Banerjee M, George J, Song EY, et al. Tree-based model for breast cancer prognostication [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(13):2567-2575.
- [3] Mastrangelo S, McMasters K, Ajkay N. Surgical management of the axilla in breast cancer[J]. *Am Surg*, 2016, 82(6):475-486.
- [4] Lyman GH, 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.
- [5] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes[J]. *Lancet*, 1997, 349(9069):1864-1867.
- [6] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10):927-933.
- [7] Lyman GH, 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.
- [8] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer version 2. 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(4):448-475.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013,23(8):637-693.
- [10] 刘奇,左文述,王永胜,等. 乳腺癌哨位淋巴结临床意义的研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2000,7(3):247-253.
- [11] 任俊玲,陈斌,王亚兵. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检在简化腋清扫中的应用研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(8):677-680.
- [12] 葛荣忠,任船,葛鹏宇. 基层医院开展乳腺癌前哨淋巴结活检的体会[J]. *中国实用医药*, 2015,10(24):80-81.
- [13] Fattahi AS, Tavassoli A, Rohbakhshfar O, et al. Can methylene blue dye be used as an alternative to patent blue dye to find the sentinel lymph node in breast cancer surgery? [J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(10):918-922.
- [14] 葛洁,颜博,曹旭晨. 纳米炭混悬注射液与亚甲蓝注射液在早中期乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011,33(3):226-228.
- [15] 关毅,郭文斌,高伟,等. 纳米碳对乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检的应用价值[J]. *中国现代药物应用*, 2013,7(5):1-2.
- [16] Garbay JR, Skalli-Christostome D, Leymarie N, et al. The role of blue dye in sentinel node detection for breast cancer: A retrospective study of 203 patients[J]. *Breast Care (Basel)*, 2016,11(2):128-132.
- [17] Bakhtiar N, Jaleel F, Moosa FA, et al. Sentinel lymph node identification by blue dye in patients with breast carcinoma [J]. *Pak J Med Sci*, 2016,32(2):448-451.
- [18] 韩猛虎,姜合作,张建华,等. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检的研究现状与实践[J]. *中国综合临床*, 2013,29(7):701-705.
- [19] Zhang X, Li Y, Zhou Y, et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016,11(6):e0155597.
- [20] Guo W, Zhang L, Ji J, et al. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near-infrared guided indocyanine green in comparison with blue dye [J]. *Tumour Biol*, 2014,35(4):3073-3078.
- [21] Hirche C, Murawa D, Mohr Z, et al. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010,121(2):373-378.
- [22] Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(7):843-849.
- [23] Chi C, Ye J, Ding H, et al. Use of indocyanine green for detecting the sentinel lymph node in breast cancer patients: from preclinical evaluation to clinical validation [J]. *PLoS One*, 2013,8(12):e83927.
- [24] Gawlick U, Mone MC, Nelson ET, et al. Success in sentinel lymph node procedures in obese patients with breast cancer [J]. *Am J Surg*, 2010,200(6):707-710.
- [25] 钟丽瑶,周平,李瑞珍. 经皮下注射超声造影剂在乳腺癌前哨淋巴

- 结诊断中的价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 16(9): 770-772.
- [26] Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(1): 64-70.
- [27] Jung SY, Kim SK, Kim SW, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): 1254-1259.
- [28] 曹迎明, 王殊, 郭嘉嘉, 等. 吲哚菁绿联合美蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(2): 119-122.
- [29] Wishart GC, Loh SW, Jones L, et al. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(8): 651-656.
- [30] Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1365-1383.
- [31] Inoue T, Nishi T, Nakano Y, et al. Axillary lymph node recurrence after sentinel lymph node biopsy performed using a combination of indocyanine green fluorescence and the blue dye method in early breast cancer[J]. Breast Cancer, 2016, 23(2): 295-300.
- [32] Guo W, Zhang L, Ji J, et al. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 290.
- (收稿日期: 2015-12-15)
(本文编辑: 罗承丽)

谢凤鸣, 孙强, 彭旭光, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活组织检查在基层医院应用的可行性分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2016, 10(6): 358-361.

