

乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检术示踪方法的应用进展

赵娜¹, 张瑞²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院 甲乳外科)

摘要: 乳腺癌的治疗以手术切除为主, 且手术切除范围逐渐缩小, 目前, 病灶或患侧乳房切除加前哨淋巴结活检术是临床腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌的标准术式。前哨淋巴结活检术的关键在于示踪方法的选择, 自前哨淋巴结的概念提出以来, 示踪方法一直都是国内外学者的研究热点, 到目前, 示踪方法主要包括: 染料法、核素法、蓝色染料与核素联合的双示踪法、超顺磁性氧化铁示踪法等。本文综述了上述各示踪方法的优缺点及临床应用价值。

关键词: 乳腺癌; 前哨淋巴结活检术; 示踪方法

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)01-0100-04

PROGRESS IN APPLICATION OF TRACING METHOD FOR SENTINEL NODE BIOPSY IN BREAST CANCER

ZHAO Na, ZHANG Rui

(Department of Thyroid Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: The treatment of breast cancer is mainly surgical resection, and the scope of surgical resection has been gradually reduced. At present, focus or affected side mastectomy plus Sentinel lymph node biopsy is the standard procedure for clinical axillary lymph node negative early breast cancer. The key of Sentinel lymph node biopsy is the choice of tracing method. Since the concept of Sentinel lymph node was put forward, tracing method has been a hot spot of domestic and foreign scholars, the tracer methods mainly include: Dye method, nuclide method, Blue Dye and nuclide combined double tracer method, superparamagnetic iron oxide tracer method and so on. This article reviews the advantages and disadvantages of the above-mentioned tracer methods and their clinical value.

Key words: breast cancer; sentinel lymph node biopsy; tracer method

近年来, 乳腺癌的患病率逐年递增, 且呈年轻化趋势, 根据2018年全球癌症的统计数据得知, 860万女性癌症新发病例中, 乳腺癌占24.2%, 420万女性癌症死亡病例中, 乳腺癌占15.0%, 均居于第一位^[1]。乳腺癌以手术治疗为主, 且手术切除范围逐渐缩小, 对经腋窝淋巴结触诊及超声、MRI等影像学检查诊断为腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌病人, 行病灶或患侧乳房切除及前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB), 对于前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)阴性的病人, 则免于行腋

窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)。SLNB降低了手术对患侧上肢功能的影响, 相较于ALND来说, 术后因淋巴管损伤带来的患侧上肢水肿、因神经损伤带来的患侧上肢麻木等并发症的发生率显著降低。SLN的定位是SLNB术中关键的一步。目前国际公认的最有效且最成熟的SLNB示踪法为核素标记的大分子和蓝色染料联合的双示踪, 是SLNB的金标准^[2]。

1 SLNB的应用

收稿日期: 2020-10-14; 修回日期: 2020-12-16

作者简介: 赵娜(1995-), 女, 内蒙古医科大学2019级在读硕士研究生。

通讯作者: 张瑞, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: zhangrui999999@163.com 内蒙古医科大学附属医院甲乳外科, 010050

腋窝淋巴结是早中期乳腺癌的主要转移途径,其状态是决定病人是否需要术后辅助放化疗的因素之一,也是判断乳腺癌分期及预后的重要因素。有研究表明,早期乳腺癌病人中,仅有不到一半的病人累及了同侧腋窝淋巴结,这部分病人并不需要接受没有治疗意义的ALND^[3]。1977年Cabanais在阴茎癌的研究中首次提出了SLN的概念,而后大量研究发现这一概念也适用于乳腺癌。SLN是指乳腺癌病灶引流的第一站,SLN的状态可以很好的预测腋窝淋巴结是否存在转移,从而判断该病人的分期及预后。NSABP B-32研究将5611名临床腋窝淋巴结阴性的侵袭性乳腺癌病人随机分到A组和B组,A组无论SLNB结果如何均行ALND,B组仅在SLNB结果为阳性时行ALND,研究结果显示A、B组病人的总生存率、无病生存率及局部控制率均无明显差异^[4]。相较于ALND,SLNB的最大优势是其创伤小,手术对患侧上肢影响小,有研究表明,ALND术后因淋巴管损伤带来的患侧上肢肿胀发生率为19.2%,SNLB术后因淋巴管损伤带来的患侧上肢肿胀的发生率为5.1%^[5]。除了患侧上肢的肿胀,SLNB替代ALND还降低了患侧上肢活动障碍、感觉异常、臂丛神经损伤等并发症的发生率,提高了病人术后的生活质量。SLNB在缩小手术范围、改善上肢功能、提高病人术后生存质量的同时,还可以准确的判断乳腺癌的分期及预后。2010年,NCCN指南建议对临床腋窝淋巴结阴性的I、II期乳腺癌病人行SLNB而不是ALND^[6]。

2 SLNB的示踪方法

SLN的定位是SLNB术中最关键的一步,SLN的检出主要依赖于示踪方法的选择,目前常用的淋巴结示踪方法包括染料法、核素法、联合法及超顺磁性氧化铁示踪法。

2.1 染料法

2.1.1 蓝色染料 我国最常用的染料是亚甲蓝,亚甲蓝分子量小,与组织蛋白结合力强,操作简单,于术前10~30min注射于乳晕周围即可,不需要特殊的仪器设备,且价格低廉,是目前我国应用最广泛的示踪剂。早在1992年,Morton等人就报道了蓝色染料在SLNB中的应用。单独使用蓝色染料行SLNB最大的问题在于其检出率仅有70%~86%。蓝色染料无法在手术切开皮肤前直观的看到淋巴系统,所以手术的成功极大的依赖主刀医生的手术技

能及相关经验,所以使用染料法定位SLN的学习曲线相对较长^[7]。蓝色染料若注射不当,轻者引起皮肤染色,重者会导致注射部位的皮肤坏死,还有大约2%的病人会对蓝色染料产生过敏反应,最严重的情况是低血压^[8]。

2.1.2 荧光染料 近年来,一种新型的荧光染色法备受国内外学者青睐,该方法使用的示踪剂是一种水溶性绿色染料,名为吲哚菁绿(indocyanine green, ICG),这种染料在特定波长近红外光的激发下反射出荧光,经计算机处理成像。2005年,Kitai等首次报道了在乳腺癌SLNB中应用ICG作为示踪剂的新方法,研究结果显示,SLN检出率高达94%^[9]。术前将ICG注射到乳晕周围皮下,ICG与组织液中的蛋白结合进入淋巴管,术中使用荧光探测器发出近红外光激发ICG,使其反射出荧光,经过信号处理将影像传至荧幕,可在切开皮肤与组织之前实时看到淋巴液流向及SLN^[10]。实时的淋巴系统显像可以帮助主刀医生选择手术切口,从而降低了手术难度。ICG由于其操作简单、学习曲线短、安全无辐射、SLN检出率高等优点,受到了广大学者青睐。Sugie等人的Meta分析主要比较了ICG与核素示踪剂在SLNB中的应用,该Meta分析包括的12项研究显示,ICG的SLN检出率为88.6%~100%,核素示踪剂的SLN检出率为85%~100%,二者没有显著差别^[11]。ICG的研究时间尚短,目前无标准的操作规范,有研究表明ICG在肥胖病人中使用受限,这是因为ICG反射出的荧光在经过脂肪与皮肤时会逐渐衰减,所以肥胖病人使用ICG定位SLN较为困难。Joseph等人的研究结果显示,BMI<30的病人单独使用ICG时SLN检出率为97.5%,BMI>30的病人单独使用ICG时SLN的检出率为75%,可见当BMI>30后,SLN检出率大大降低。虽然在厚度约为1cm的软组织中仍可检测出荧光,但在软组织厚度超过1cm时,由于脂肪滴对荧光的衰减作用,使得检出荧光变的困难,BMI成为了ICG的一个限制条件。Derossis等人研究了核素与蓝色染料联合使用时前哨淋巴结检出率与BMI的关系,研究结果显示,在BMI>30的病人中,SLN的检出率为96.6%,BMI并没有影响传统示踪剂的SLN检出^[12]。章焱华等人的研究发现,ICG分子量小,扩散度高,可按照一定顺序对腋窝淋巴结定位,最近的淋巴结为1级前哨淋巴结,之后依次为2、3、4级,前两级前哨淋巴结可以准确预测腋窝淋巴结状态(91%~98%)^[13]。这使得ICG的准确性更高,但也意味着可能会导致过度的

淋巴结摘除,摘除过多的淋巴结会增加上肢并发症的患病率^[14]。ICG虽较核素示踪剂安全、简便,且SLN检出率与核素示踪剂无明显差异,但会导致过度淋巴结摘除,增加上肢并发症的发病率,且由于皮下组织对荧光的衰减作用,ICG在BMI>30的肥胖病人中应用受限。

2.2 核素法

核素示踪剂应用于SLNB是由Krag等人在1993年首次提出的。常用的核素示踪剂是锝99标记的胶体(99mTc),核素法操作复杂,需要核医学的配合,术前6h将配置好的99mTc注射于乳晕四周皮下,术中使用 γ 探测器识别到的热点信号区域即为前哨淋巴结。由于核素示踪剂需在术前注射,注射时病人有较明显的痛感。核素法的SLN检出率高,假阴性率(false negative rate, FNR)低。Wallace等人用核素法对148名乳腺癌病人行SLNB,得到了高达98.6%的检出率^[15]。但核素示踪剂价格高昂,在临床应用中需要相应的仪器设备,且需要核医学科配合,所以在基层医院难以展开。核素示踪剂存一定的放射性,但有研究表明,在进行SLNB期间的辐射量是非常有限的,即使对怀孕的外科医生和病人来说也是安全的^[16]。

2.3 双示踪法

Albertini是第一个使用蓝色染料联合核素定位前哨淋巴结的人。随后有更多的研究表明蓝色染料联合核素在SLN检出率上优于单独使用蓝色染料。Motomura等人的研究表明,与单独的染色方法相比,结合核素的示踪方法有更高的SLN检出率(94.9% VS 83.9%)和更低的FNR(0% VS 19%)^[17]。Kern KA等人也在他们的研究中得到了98.4%的SLN检出率和0%的FNR^[18]。还有研究表明蓝染法的平均SLN检出率为89.84%,核素法的SLN检出率高于蓝色染料,为92.67%,两种方法联合使用的平均检出率则高达94.63%^[19]。目前,循证医学证据最充分的SLNB示踪方法是核素与蓝色染料联合的双示踪法,该方法可以获得超过95%的SLN检出率和低于10%的FNR,是SLNB的金标准^[2]。

随着近年来国内外学者对ICG的逐步研究,发现,ICG联合蓝色染料,可以进一步提高SLN检出率。Jiajia Guo与Yinan Ji的研究对比了ICG联合蓝色染料与单独使用ICG的SLN检出率及SLN检出个数,结果显示二者联合优于单独使用ICG^[11,20]。使用ICG作为示踪剂切除第一个SLN后,ICG会从被切断的淋巴管中流出,影响主刀医生对剩余SLN与周

围组织的辨别,若联合蓝色染料,蓝染的SLN就可以解决这一问题。ICG联合蓝色染料的另一个优点是,ICG反射出的荧光经由皮下组织的衰减作用后,1cm以上深度的SLN无法清晰的被检测到,这时,深部SLN的定位便可以依靠蓝色染料。ICG与蓝色染料的联合使用可以互相弥补不足,在保证检出率的同时更加简单、安全,且没有辐射风险。

2.4 超顺磁性氧化铁示踪法

超顺磁性氧化铁(superparamagnetic particles of iron oxide, SPIO)示踪法相较于上述各示踪方法,最大的不同点在于SPIO是一种无创性示踪法。术前将SPIO注射于乳晕周围皮下,SPIO会沿淋巴管聚集于SLN,正常情况下,淋巴结中的巨噬细胞会吞噬并降解SPIO,这时SLN在MRI T2加权成像中无信号强度变化;但当SLN发生转移时,受累的SLN失去巨噬细胞对SPIO的吞噬降解作用,SPIO在SLN中聚集,使得SLN在MRI T2加权成像中呈现高信号改变,SPIO提高了MRI在检测淋巴结受累方面的敏感性(100% vs 27%)^[21]。Ghilli等人对比了SPIO和核素两种示踪方法的SLN检出率,结果显示SPIO在检出率上与核素法并无显著差异(97.9% vs 99%)^[22]。SPIO示踪技术并不完善,有荟萃分析指出,SPIO示踪法对于直径5~10mm的淋巴结,敏感性为96%;对于直径<5mm的淋巴结,敏感性降至41%^[23]。Michel等人研究表明SPIO无法检出直径<2mm的微转移灶^[24]。SPIO示踪法简单、安全、无创,SLN检出率也与核素相当,但其存在假阴性问题,仍需进一步研究。

3 小结

在目前常用的定位SLN的方法中,亚甲蓝因其价格低廉,容易获得而被基层医院广泛使用;核素联合亚甲蓝的双示踪检出率最高,假阴性率低,是目前最推荐的示踪方法;ICG检出率与核素法相当,但其研究时间尚短,目前无公认的技术规范。超顺磁性氧化铁的无创性是其最大优点,但还有待进一步研究。相信随着国内外各学者的研究以及医学事业的发展进步,会有更加成熟、安全、有效的SLNB技术受益于病人。

参考文献

[1]马丹丹,刘坤,齐晓伟.2018年全球癌症统计:乳腺癌发病

- 和死亡人数统计[J]. 中华乳腺病杂志, 2018; 12(06): 375
- [2]姜军, 王殊. 乳腺癌荧光示踪前哨淋巴结活组织检查操作指南[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017; 11(04): 193-197
- [3]Vipul V, Nandu, Milind S, et al. Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Detecting Axillary Metastasis in Breast Cancer Using Methylene Blue[J]. Indian Journal of Surgical Oncology, 2017; 8(2): 109-112
- [4]Kubikova E, Badidova J, Klein M, et al. Sentinel lymph node—historical background and current views on its significance in complex management of breast cancer patients[J]. Bratislav Med J., 2019; 120(6): 410-416
- [5]范明江, 日斯白克·阿不都卡德尔, 阿布都沙塔尔·吐尔地. 前哨淋巴结活检与腋窝淋巴结清扫对早期乳腺癌患者术后恢复及并发症的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020; 35(01): 145-148
- [6] He KS, Chi CW, Kou DQ, et al. Comparison between the indocyanine green fluorescence and blue dye methods for sentinel lymph node biopsy using novel fluorescence image—guided resection equipment in different types of hospitals[J]. Transl. Res., 2016; 178: 74-80
- [7] Shen SJ, Xu QQ, Zhou YD, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by blue dye with or without indocyanine green in early breast cancer[J]. J. Surg. Oncol., 2018; 117(8): 1841-1847
- [8]He PS, Li F, Li GH, et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review[J]. BMC Cancer, 2016; 16(1): 107-119
- [9]Kitai T, Inomoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. Breast cancer, 2005; 12(3): 211-215
- [10] Guo JJ, Yang HP, Wang S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2017; 15(1): 196-193
- [11] Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early—stage breast cancer: a meta—analysis[J]. Int. J. Clin. Oncol., 2017; 22(1): 11-17
- [12] Joseph L, Li—Sheng L, Dar—Ren C, et al. Indocyanine green fluorescence method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer[J]. Asian J. Surg., 2020; 11(01): 13-15
- [13] 章焱华, 李文祥, 桑剑锋. 吲哚菁绿荧光技术应用于乳腺癌前哨淋巴结活检的可行性研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2019; 34(10): 1738-1740
- [14] Papatthemelis T, Jablonski E, Scharl A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM® Fluorescence Camera[J]. BioMed Res. Int., 2018; 15(01): 10+18
- [15]曹欣华, 张亚男, 胡浩霖, 等. 乳腺癌前哨淋巴结的临床研究进展[J]. 中华乳腺病杂志, 2017; 11(02): 109-113
- [16]Jiyu L, Xiao C, Ming Q, et al. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients breast cancer: A systematic review and metaanalysis[J]. PLoS One, 2018; 13(9): 15
- [17]Kazuyoshi M, Hideo I, Yoshifumi K, et al. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients[J]. J. Sur. Oncol., 2001; 76(2): 95-99
- [18] Kenneth AK. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid[J]. J. Am. Coll. Surg., 2002; 195(4): 467-475
- [19] 周嵘, 曾繁余. 乳腺癌前哨淋巴结活检术的研究现状及展望[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019; 19(43): 68-70
- [20] Ji YN, Luo NB, Jiang Y, et al. Clinical utility of the additional use of blue dye for indocyanine green for sentinel node biopsy in breast cancer[J]. J. Sur. Res., 2017; 215: 88-92
- [21]Olivia W, Sanjay P, Christopher C, et al. Diagnostic precision of nanoparticle—enhanced MRI for lymph—node metastases: a meta—analysis[J]. Lancet Oncol., 2006; 7(1): 52-60
- [22]Ghilli M, Carretta E, Di Filippo MD, et al. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment[J]. Eur. J. Cancer Care, 2017; 26(4): 4-6
- [23]Motomura K, Ishitobi M, Komoike Yi, et al. SPIO—enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer[J]. Ann. Surg. Oncol., 2011; 18(12): 3422-3429
- [24]Michel SCA, Keller TM, Fröhlich JM, et al. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement[J]. Radiology, 2002; 225(2): 527-536