

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.021

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.021

荧光成像技术联合美蓝在乳腺癌术中探寻前哨淋巴结的应用价值

宾莲洁¹, 张爱玲¹, 冯春武², 王永霞¹, 钟慕仪¹, 何广宁¹, 叶建森¹, 林伟强¹

(1. 东莞市人民医院乳腺科, 广东 东莞 523000; 2. 东莞市谢岗医院外一科, 广东 东莞 523590)

[摘要] 目的: 探讨采用荧光成像技术联合美蓝示踪剂在女性乳腺癌手术中探寻前哨淋巴结的临床应用价值。方法: 选取我院收治的150例常规检测为原发性乳腺癌患者, 随机分为3组, 每组各50例, 分别接受联合注射吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)及美蓝(联合组)、单独注射ICG(ICG组)和单独注射美蓝(美蓝组)行前哨淋巴结活检手术(sentinel lymph node biopsy, SLNB), 后将探寻的前哨淋巴结取出进行冰冻病理检查或常规石蜡病理检查。结果: 联合组患者体外淋巴管显影率为94%(47/50), 剩余3例有2例为切开后淋巴结显影, 淋巴结荧光显影率为92%(46/50)。联合组前哨淋巴结(sentinel lymph nodes, SLNs)的总检出率98%(49/50), 检出SLNs数量为180枚, 其中阳性患者10例(20.41%); ICG组的总检出率为90%(45/50), 检出数量为158枚, 阳性患者8例(17.78%); 美蓝组的总检出率为88%(44/50), 检出数量为150枚, 阳性患者7例(15.91%); 联合组相关观察指标均要优于ICG组和美蓝组。结论: ICG联合美蓝示踪法, 相比单独注射ICG或美蓝, 能明显提高乳腺癌患者前哨淋巴结的检出率和检出数量, 为乳腺癌患者手术方案的选择提供更准确的指导。

[关键词] 乳腺癌; 前哨淋巴结; 吲哚菁绿; 美蓝

Application value of fluorescence imaging technology combined with methylene blue tracer in sentinel lymph node biopsy for breast cancer

BIN Lianjie¹, ZHANG Ailing¹, FENG Chunwu², WANG Yongxia¹, ZHONG MUYI¹, HE Guangning¹,
YE Jiansen¹, LIN Weiqiang¹

(1. Department of Galactophore, Dongguan People's Hospital, Dongguan Guangdong 523000;

2. Department of Surgery, Dongguan Xiegang Hospital, Dongguan Guangdong 523590, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical application of fluorescence imaging technology combined with methylene blue tracer in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. **Methods:** A total of 150 patients with breast cancer were selected in this study. Of the patients, 50 cases underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) with indocyanine green (ICG) combined with methylene blue (the combination group), 50 cases underwent SLNB with ICG alone (the ICG group), while 50 cases underwent SLNB with methylene blue alone (the methylene blue

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-14

通信作者 (Corresponding author): 张爱玲, Email: 652171169@qq.com

基金项目 (Foundation item): 东莞市科技计划项目 (2015105101208)。This work was supported by the Science and Technology Project of Dongguan City, China (2015105101208).

group); intraoperative frozen section was performed, followed by conventional histopathology. **Results:** In the combination group, patients developing lymphatic vessels was 94% (47/50), and of the remaining three cases, two patients developed lymph node incision, lymph fluoroscopic visualization was 92% (46/50). The total detection rate of sentinel lymph nodes (SLNs) in the combination group was 98% (49/50) and the number of detected SLNs was 180, including 10 positive patients (20.41%); the total detection rate in the ICG group was 90% (45/50) and the detection number was 158, of which 8 patients was positive (17.78%); the total detection rate in the methylene blue group was 88% (44/50) and its detected number was 150, including 7 positive patients (15.91%); the related indicators in the combination group were higher than that in the ICG group or the methylene blue group. **Conclusion:** Compared to a single injection of ICG or methylene blue, ICG combined with methylene blue tracer method can significantly improve the detection rate and the number of the sentinel lymph node in breast cancer patients, which could provide an accurate guide on the selection of programs for breast cancer surgery.

Keywords breast cancer; sentinel lymph node; indocyanine green; methylene blue

当前我国乳腺癌的发病率呈逐年增高趋势, 已经成为女性恶性肿瘤的首位“杀手”, 严重威胁广大女性的生命健康。随着医疗技术水平的进步, 在乳腺癌手术治疗中前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 正在替代传统的腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND), SLNB对早期乳腺癌患者预后的效果更佳, 且能有效减轻或者避免患者术后出现上肢水肿、活动障碍和感觉异常等并发症, 给广大女性乳腺癌患者带来真正的福音^[1-3]。但对SLNB手术而言其最关键的前提条件是如何通过示踪方法准确探寻出前哨淋巴结。目前国内标准的前哨淋巴结示踪方法主要有核素法、染色法等, 但这些方法都需要一定条件才能完成, 有的存在辐射伤害等局限, 临床效果不理想^[4]。染色法是目前常用的SLNB方法之一, 通常使用美蓝作为示踪剂。已有研究^[5-6]显示: 采用吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 等新型的示踪剂可以使患者身上的前哨淋巴结被激发出近红外光, 再利用荧光成像技术, 通过显示仪器直接观察到患者身上的前哨淋巴管或淋巴结, 从而实现更有效的SLNB手术。长期以来, 本着“以最小的有效治疗替代最大的可耐受治疗”这一乳腺癌治疗理念, 我们积极探究新的SLNB示踪方法, 以不断提高前哨淋巴结的检出率和准确性。早在2007年东莞市人民医院已顺利开展过利用美蓝示踪进行SLNB手术, 积累很多SLNB示踪的具体操作经验。本次研究经东莞市人民医院伦理委员会批

准, 意在联合使用国内的美蓝示踪法和国外流行的ICG影像导航法, 在前哨淋巴结的检出率、检出数量和准确性方面与单用美蓝示踪和单用ICG荧光成像进行比较分析, 以探讨荧光成像技术联合美蓝示踪的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

随机选取2015年10月至2017年4月在东莞市人民医院接受治疗的150例早期乳腺癌患者, 年龄40~72(50.1±11.9)岁。所有患者术前通过临床检查、或钼靶、乳腺超声以及乳腺磁共振等方式确诊为原发性乳腺癌。纳入标准^[7-8]: 病理学诊断均为乳腺癌, 通过检查确定患者腋窝未触及肿大淋巴结; 同意行SLNB手术, 如术中冰冻病理未发现转移, 不再行ALNB; 过往无腋窝手术或放疗史, 且手术前未行新辅助化疗。排除标准^[7-8]: 属于多病灶的乳腺癌; 临床已确认有腋窝淋巴结转移; 曾接受乳腺区放疗或相关化疗以及因接受腋窝区手术而破坏此区域的淋巴回流。根据不同的示踪方式, 将150例患者随机分为荧光成像技术联合美蓝示踪组(联合组)、单独荧光成像技术ICG示踪组(ICG组)和单独美蓝示踪组(美蓝组)3个组别, 其中联合组为此次研究的实验组, ICG组和美蓝组均为实验的对照组。3组患者在年龄、BMI以及癌瘤情况等一般临床指标差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表1)。

表1 3组一般临床病理指标对比(n=50)

Table 1 Comparison of clinical characteristics among the three groups (n=50)

临床指标	联合组/ [例(%)]	美蓝组/ [例(%)]	ICG组/ [例(%)]
年龄/岁			
<40	13 (26)	11 (22)	9 (18)
40~60	16 (32)	19 (38)	18 (36)
>60	21 (42)	20 (20)	23 (46)
BMI/(kg·m ⁻²)			
18~24	29 (58)	30 (60)	27 (54)
24~27	13 (26)	13 (26)	17 (34)
≥28	8 (16)	7 (14)	6 (12)
肿瘤部位			
左	26 (52)	20 (40)	22 (44)
右	24 (48)	30 (60)	28 (56)
肿瘤分布			
外上	20 (40)	22 (44)	19 (38)
外下	11 (22)	12 (24)	10 (20)
内上	10 (20)	9 (18)	9 (18)
内下	5 (10)	4 (8)	7 (14)
乳头乳晕区	4 (8)	3 (6)	5 (10)
肿瘤直径/cm			
≤2.0	36 (72)	32 (64)	35 (70)
>2.0且≤5.0	14 (28)	18 (36)	15 (30)
病理类型			
浸润性导管癌	41 (82)	39 (78)	42 (84)
浸润性小叶癌	7 (14)	10 (20)	6 (12)
其他	2 (4)	1 (2)	2 (4)
雌激素受体			
阳性	32 (64)	30 (60)	29 (58)
阴性	18 (36)	20 (40)	21 (42)
孕激素受体			
阳性	27 (54)	28 (56)	31 (62)
阴性	23 (46)	22 (44)	19 (38)
HER2			
阳性	3 (6)	4 (8)	2 (4)
阴性	47 (94)	45 (90)	46 (92)
未知	0 (0)	1 (2)	2 (4)

1.2 方法

患者注射的试剂为1.25% ICG溶液和1.0%美蓝溶液。3组手术均由一位医师主刀完成,即在患者乳腺肿块表面或乳晕区皮下注射相关示踪剂,注射后对相关区域进行局部按摩,时长控制在5 min以内,根据示踪结果将取出的前哨淋巴结进行冰冻病理检查或常规石蜡病理检查,确定阴阳性。阳性以及假阴性患者在征得同意下行ALND手术,阴性患者不再进行其他手术,各小组具体方法如下^[7-8]:联合组患者注射ICG和美蓝各1 mL,立刻通过荧光脉管成像仪观察淋巴结管或淋巴结显影情况,根据荧光显影切除并取出可触及的肿大淋巴结和蓝染的淋巴结。ICG组患者注射ICG 1 mL,采用荧光脉管成像仪观察,只需切除并取出可触及的肿大淋巴结。美蓝组患者注射美蓝1 mL,在染料示踪的指引下,切除蓝染的淋巴结及周围可触及肿大淋巴结。

1.3 统计学处理

运用SPSS 17.0进行数据统计,χ²检验对计数资料(%)进行分析,t检验对计量资料均数±标准差($\bar{x} \pm s$)分析,计量资料多样本组间比较采用方差分析,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 荧光成像技术联合美蓝的示踪结果

联合组的50例患者,有47例患者是通过荧光脉管成像仪直接观测到发光的淋巴管,属于体外淋巴管显影,显影率为94%(47/50),根据显影指示,切开淋巴管后有44例能观测到局部发光的淋巴结,但有3例没能观测到发光淋巴结;在剩下的3例非明显体外淋巴管显影中,有2例切开皮肤有明显淋巴结显影,因此联合组的淋巴结荧光显影率为92%(44+2/50),仍有1例患者出现没有体外淋巴管显影及发光淋巴结显影情况。

2.2 三组前哨淋巴结的检出结果对比

在检出率方面,联合组检出49例(98%),ICG组检出45例(90%),美蓝组检出44例(88%),联合组的检出率均高于单独的ICG组和美蓝组,差异具有统计学意义(P<0.05);在检出数量方面,联合组共检出180枚,平均3.6枚,ICG组共检出158枚,平均3.16枚,美蓝组共检出150枚,

平均为3.0枚, 联合组的检出数量均高于单独的ICG组和美蓝组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 在检出准确性方面, 联合组阳性率20.41%(10/49), 假阴性率9.1%(1/11), ICG组阳

性率17.78%, 假阴性率11.1%(1/9), 美蓝组阳性率15.91%, 假阴性率22.2%(2/9), 联合组检出准确性高于ICG组和美蓝组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

表2 3组前哨淋巴结的检出结果对比($n=50$)

Table 2 Comparison of SLN excised among the three groups ($n=50$)

组别	前哨淋巴结 检出率/[例(%)]	前哨淋巴结检出数 量/[例(%)]	前哨淋巴结阳性率/ [例(%)]	前哨淋巴结假阴性 率/[例(%)]
联合组	49 (98.0)	180 (3.6)	10 (20.4)	1 (9.1)
美蓝组	45 (90.0)	158 (3.2)	8 (17.8)	1 (11.1)
ICG组	44 (88.0)	150 (3.0)	7 (15.9)	2 (22.2)

3 讨论

对乳腺癌患者进行手术过程中, 如何高效且准确判断腋窝淋巴结处于何种状态是重点之一。由于ALNB常常因为过度的淋巴清扫, 给患者带来很大程度的伤害, 严重降低患者的生活质量。国内外通过大量的临床试验和研究^[9-11]已经证实SLNB是一种高效、准确的可靠方法, 可以确定腋窝淋巴结状况, 降低患者可能出现的并发症, 显著提高患者生活质量, 是临床上该研究领域关注的热点。

但对于SLNB究竟采用何种示踪方式, 国内外研究方向有所不同。国内美蓝因其良好的替代性而被广泛应用, 因此主要采用美蓝示踪剂的方式探寻前哨淋巴结。但在国外最常用的则是利用先进的荧光成像技术, 通过近红外荧光示踪剂ICG进行淋巴管及淋巴结的可视显像, 可以更精确、直观地探寻前哨淋巴结。目前研究多是比较ICG和美蓝对SLNB的示踪方式的效果, 而对其联合使用的试验较少, 对联合ICG和美蓝、单独使用ICG和单独使用美蓝的比较研究还未有相关报道。本研究通过比较这3种示踪方式的检出情况, 发现联合采用ICG和美蓝在SLN检出率、检出数量以及SLN阳性率方面具有一定优越性, 且SLN假阴性检出的比例稍低于美蓝组, 但显著优于ICG组, 表明联合使用能一定程度上提升SLN的阳性检出率。由于总体样本量较少, 联合组和美蓝组差异无统计学意义, 但联合组与ICG组的SLN检出率差异则有统计

学意义。综合已有报道和本次研究结果, 各组优缺点总结如下: 美蓝组国内应用技术较为成熟, 但手术难度大, 其操作由于无法透过皮肤看到蓝染的淋巴管以及淋巴结而具有盲目性, 有导致局部组织坏死的风险, 医生的学习曲线长, 临床上医生需要通过大量的训练方可顺利找出前哨淋巴结, 且SLNs检出率较低, 检出数量较少, 阳性率较低, 假阴性率较高; ICG组国外理论和实践研究较为成熟, ICG可以被激发出红外光谱, 近红外光可以穿透人体组织, 利用红外光探测仪可清晰直观地观察到淋巴管的引流途径和淋巴结显影, 从而在荧光的全程示踪下完成SLNB, 该技术理论上可以大大缩短SLNB学习曲线, 但患者有碘过敏反应, 且SLNs检出率低, 检出数量少, 阳性率偏低, 假阴性率偏高; 联合组可综合美蓝和ICG的示踪优势, 显著提高SLNs检出率、检出数量、阳性率, 提高准确性, 但实践研究还需不断进行并趋向成熟^[12-13]。

通过本次研究, 把理论上ICG联合美蓝作为探寻前哨淋巴结的方式, 以实践的方式得到确定。一方面, 联合方式患者的体外淋巴管和淋巴结显影率较高, 能有效发现前哨淋巴结; 另一方面, 通过发光和染蓝两种方式的结合, 结合两种方式的示踪优点, 进一步提高前哨淋巴结的检出率、检出数量和阳性率, 降低假阴性率, 显著提高检出的准确性; 因此, 荧光成像技术联合美蓝在乳腺癌术中探寻前哨淋巴结是一种具有研究价值、前景广泛的方式。

参考文献

1. 龚晓军, 毛红岩, 刘慧民, 等. 吲哚菁绿荧光法在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(2): 221-224.
GONG Xiaojun, MAO Hongyan, LIU Huimin, et al. Clinical application of indocyanine green fluorescence in sentinel lymph nodes biopsy for breast cancer[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2016, 23(2): 221-224.
2. 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(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
China Anti-Cancer Association Breast Cancer Professional Committee. China anti-cancer association breast cancer diagnosis guide and specification (2015 Edition)[J]. China Oncology, 2015, 25(9): 692-754.
3. Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. Breast Cancer, Version 3. 2013[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(7): 753-761.
4. 林文旭, 黄两喜, 谢春发, 等. 荧光探测技术在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(3): 421-422.
LIN Wenxu, HUANG Liangxi, XIE Chunfa, et al. Fluorescence detection technology in breast cancer sentinel lymph node biopsy[J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2014, 17(3): 421-422.
5. 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.
CAO Yingming, WANG Shu, GUO Jiajia, et al. Combination of ICG and methylene blue for mapping sentinel lymph nodes in early breast cancer patients[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 29(2): 119-122.
6. Moody LC, Wen X, McKnight T, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer[J]. Surgery, 2012, 152(3): 389-396.
7. 张贾震男, 欧江华, 张晨光, 等. 联合吲哚菁绿荧光法与蓝染法行乳腺癌前哨淋巴结活检的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5): 705-710.
ZHANG Jiazhenan, OU Jianghua, ZHANG Chengguang, et al. Combined tracing method of indocyanine green fluorescence and methylene blue dyeing in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5): 705-710.
8. 郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 吲哚菁绿荧光导航技术在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5): 658-662.
GUO Wenbin, GAO Wei, LIU Jintao, et al. Application of indocyanine green fluorescence navigation in sentinel lymph node biopsy for breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5): 658-662.
9. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1854-1861.
10. Donker M, Straver ME, Meijnen P, et al. Sentinel node identification rate and further nodal involvement in patients with multifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(11): S190.
11. Wong JS, Ho GH, Tse G, et al. Assessment of Axillary Nodes[M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2013: 151-158.
12. 佟萌. 吲哚菁绿联合美蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检与美蓝对比研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
TONG Meng. Use of indocyanine green in combination with methylene blue dye versus methylene blue dye alone in sentinel lymph node biopsy in breast cancer[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2015.
13. 谢派泽. 吲哚菁绿联合美蓝法在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[D]. 汕头: 汕头大学, 2015.
XIE Paizhe. Evaluation of sentinel lymph node biopsy by combined indocyanine green and blue dye methods[D]. Shantou: Shantou University, 2015.

本文引用: 宾莲洁, 张爱玲, 冯春武, 王永霞, 钟慕仪, 何广宁, 叶建森, 林伟强. 荧光成像技术联合美蓝在乳腺癌术中探寻前哨淋巴结的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1894-1898. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.021

Cite this article as: BIN Lianjie, ZHANG Ailing, FENG Chunwu, WANG Yongxia, ZHONG Muyi, HE Guangning, YE Jiansen, LIN Weiqiang. Application value of fluorescence imaging technology combined with methylene blue tracer in sentinel lymph node biopsy for breast cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1894-1898. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.021