

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.007

# 早期乳腺癌前哨淋巴结活检的临床研究

祝 琴,孙治君<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院三腺外科 400010)

**摘要:**目的 通过严格的筛查条件对早期乳腺癌行前哨淋巴结活检(SLNB),分析前哨淋巴结(SLN)对腋窝淋巴结状态预测的准确性。**方法** 联合核素和亚甲蓝对 266 例全程在该科治疗的早期乳腺癌行 SLNB,然后行常规腋窝淋巴结清扫,以病理检查为标准了解影响 SLNB 的相关因素。**结果** SLN 检出率 100%,准确率 98.50%,假阴性率 4.44%,灵敏度 95.56%;SLN 的准确率与肿块大小、病理类型及腋窝淋巴结情况有相关性( $P<0.01$ );SLN 的假阴性率和肿块的位置相关( $P<0.05$ )。**结论** 核素联合亚甲蓝在早期乳腺癌患者中行 SLNB 是可行的,SLNB 可准确预测腋窝淋巴结的转移状态。

**关键词:**乳腺肿瘤;前哨淋巴结活组织检查;假阴性反应;核素;亚甲蓝

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)26-3427-04

## Clinical research of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancers

Zhu Qin, Sun Zhijun<sup>△</sup>

(Department of Thyroid and Breast Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract: Objective** To perform the sentinel lymph node biopsy(SLNB) in the patients with early breast cancer by the strict screening conditions and to analyze the accuracy of the sentinel lymph node for predicting the axillary lymph node status. **Methods** SLNB combined with methylene blue dye and isotope was performed in 266 cases of early breast cancer treated in this department with full treatment courses. Then the axillary lymph node dissection(ALND) was routinely conducted. With the pathological examination as the standard, the related factors affecting SLNB were analyzed. **Results** The detection rate of SLN, accuracy rate, sensitivity and the false negative rate were 100%, 98.5%, 95.56% and 4.44% respectively; the accuracy of SLN was significantly correlated with the tumor size, pathological type and axillary lymph node status( $P<0.01$ ); the false negative rate of SLN was related with the tumor location( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of methylene blue dye and isotope used in SLNB is feasible in the patients with early breast cancer, SLN could accurately predict the axillary lymph node metastasis status.

**Key words:** breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; false negative reactions; isotope; methylene blue

随着肿瘤淋巴转移途径的研究,乳腺癌引进了前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)的概念,其应用对于预测腋窝淋巴结是否转移有着重要的临床意义,并提出根据 SLN 活检(SLNB)结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),如 SLN 有癌转移,则行 ALND;如 SLN 无癌转移,则不需行 ALND。早期乳腺癌 70% 无腋窝淋巴结转移,对这些患者进行 ALND 并不能提高患者的生存率,反而因其创伤大,术后并发症(如上肢水肿、感觉和运动功能障碍等)严重影响患者生活质量,而且清除无癌转移的腋窝淋巴结相当于削除了乳腺癌远处转移的第一道屏障,导致局部抗肿瘤免疫功能低下。SLNB 能否推广应用在临床,关键看其准确率和假阴性率。本研究对本科室 266 例早期乳腺癌进行 SLNB 应用,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本科室 2010 年 1 月至 2013 年 7 月共 266 例全程治疗的早期乳腺癌患者,其中,女 263 例,男 3 例。年龄 23~79 岁,平均年龄(50.0±1.7)岁;肿瘤 TNM 分期:T1a(0.1~0.5 cm)5 例, T1b(0.6~1.0 cm)20 例, T1c(1.1~2.0 cm)100 例, T2(2.1~5.0 cm)141 例;N0 235 例, N1 31 例。肿块位置:外上 152 例,内上 50 例,内下 16 例,外下 26 例,中央位置 22 例。院外已切除乳房包块的有 55 例。术前行

了新辅助化疗的有 186 例,术前未行化疗的有 80 例。所有患者在入院后均活检病理明确为乳腺癌。纳入标准:临床分期为早期乳腺癌(T1~2N0~1M0 包括 I 期, II a 期, II b 期中仅 T2N1M0)的患者。排除标准:多中心、多发病灶;患侧已行乳腺或腋窝手术或放疗(Intra 等<sup>[1]</sup>认为,活检不影响 SLN 结果,但对于如缩乳术、隆乳术后行 SLNB,可能会产生较高假阴性率,故不推荐);哺乳期乳腺癌;示踪剂过敏者;炎性乳腺癌。

### 1.2 方法

**1.2.1 核素显示 SLN** 术前 2~24 h 在入组的早期乳腺癌患者乳晕区(3、6、9、12 点钟)位置皮下注射总体积约 0.2 mL<sup>99</sup> 镉标记的放射性硫胶体<sup>[2]</sup>。注射示踪剂后 5 min、2 h 分别行患侧腋窝、锁骨上下、内乳区前位和 30° 斜位静态显像。

**1.2.2 术中探针定位** 全麻后摆好体位,用便携式  $\gamma$  探测器(新奥 2000,美国强生公司生产)先在体表探测,反复探,寻找距离注射点最近、放射性计数高于本底 10 倍以上的“点”定义为 SLN,在皮肤上用龙胆紫进行体表定位。术中当解剖淋巴结到皮肤标记区域时,用  $r$  探针再次仔细确认 SLN。

**1.2.3 术中亚甲蓝定位** 分别在乳晕区 3、6、9、12 点皮内及皮下注射 0.1% 的亚甲蓝共 2 mL。

**1.2.4 SLN 的确定并活检** 研究证明联合亚甲蓝和核素可以提高 SLNB 的检出率和准确性,降低假阴性率<sup>[3]</sup>。故将以下

3 种情况的淋巴结(“热点”淋巴结、沿蓝染淋巴管解剖至蓝染的淋巴结、术中扪及到的肿大质硬的淋巴结)均作为 SLN 一并切除送术中快速冰冻活检。此次研究中有 2 例核素显示前哨淋巴结位于内乳区,但未行内乳淋巴结清扫,仅将腋窝肿大蓝染的淋巴结作为 SLN 送病检。

**1.2.5 SLN 以外的腋窝淋巴结 (non-sentinel lymphnode, NSLN) 活检** 常规清扫除 NSLN, 并以胸小肌为界, 分别标示为低位组、中位组、高位组以及胸肌间淋巴结。所有病例均行乳腺癌改良根治术。所切除标本均送石蜡病检。

**1.2.6 评价标准** 通过参照美国 Louisville 大学对 SLN 技术的评价标准<sup>[4]</sup>。假阴性定义: SLN 未发现肿瘤转移, 但 NSLN 病检发现肿瘤转移; 真阳性定义: SLN 发现肿瘤转移, 伴或不伴腋窝其他淋巴结转移; 真阴性定义: SLN 及腋窝其他淋巴结病检均为阴性。检出率(%)=检出 SLN 的例数/接受活检的例数×100%; 假阴性率(%)=SLN 假阴性例数/(SLN 真阳性数+假阴性例数)×100%; 准确率(%)=(SLN 真阳性数+真阴性例数)/SLN 总例数×100%; 灵敏度(%)=SLN 真阳性例数/(SLN 真阳性数+假阴性例数)×100%。

**1.3 统计学处理** 采用 SAS9.0 软件进行统计分析, 计数资料用例表示, 均采用  $\chi^2$  检验及 Fisher's 精确概率法计算 P 值,

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 SLNB 的成功率及技术评价** 本研究联合使用亚甲蓝及核素为示踪剂, 对 266 例早期乳腺癌患者进行 SLNB, 结果如下: SLN 检出率为 100%。SLN 的数量为 1~6 枚/例, 共 520 枚, 平均 1.95 枚/例, 其中 1 枚的有 112 例, 2~3 枚的有 130 例,  $\geq 4$  枚的有 24 例。NSLN 5~26 枚/例, 共 3 085 枚, 平均 11.6 枚/例。SLNB 成功的 266 例中, SLN 阳性(真阳性)数 86 例, SLN 阴性 180 例, SLN 阴性的 180 例中 NSLN 为阳性(假阴性)有 4 例, SLN 及 NSLN 均为阴性(真阴性)的 176 例;

**2.2 影响 SLNB 的相关因素** 患者年龄、居住环境、是否绝经、术前是否化疗、术前活检方式, 均与 SLNB 无相关性( $P > 0.05$ ), SLN 的假阴性与肿块的位置有相关性( $P < 0.05$ )。核素检测出 SLN 位于内乳有 2 例。SLN 的准确率与患者腋窝淋巴结情况(N1 或 N0)、肿块的大小、病理类型有相关性( $P < 0.01$ ), 与肿块的组织学分级也有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 相关因素对乳腺癌 SLNB 准确率和假阴性率的影响

影响因素	SLN 成功例数(n)	假阴性例数(n)	Fisher's P 值	真阳性例数(n)	$\chi^2$	P
年龄(岁)						
≥50	149	2	1.000	47	0.096	0.757
<50	117	2		39		
肿块直径(cm)						
0.10~0.50	5	0	0.760	1		<0.01
0.51~1.00	20	0		2		
1.01~2.00	100	1		18		
2.01~5.00	141	3		65		
肿块位置						
内下	16	1	0.037	3	5.941	0.304
外上	152	0		49		
内上	50	2		18		
外下	26	1		12		
中央	22	0		4		
术前新辅助化疗						
否	80	1	1.000	28	0.373	0.542
是	186	3		58		
病理类型						
黏液腺癌	7	0	1.000	1		<0.05
浸润性导管癌	209	4		79		
浸润性小叶癌	12	0		4		
导管内癌伴或不伴局部浸润	27	0		2		
髓样癌	9	0		0		
粉刺癌	2	0		0		
腋窝淋巴结情况						

续表 1 相关因素对乳腺癌 SLNB 准确率和假阴性率的影响

影响因素	SLN 成功例数(n)	假阴性例数(n)	Fisher's P 值	真阳性例数(n)	$\chi^2$	P
N0	235	4	1.000	58	53.939	<0.01
N1	31	0		28		
术前活检方式						
切取	178	4	1.000	62	1.330	0.249
切除	33	0		24		
SLN 活检数目(个)						
≥4	24	0	0.744	8	2.838	0.242
2~3	130	3		48		
1	112	1		30		
绝经						
是	146	2	1.000	47	0.039	0.845
否	117	2		39		
组织学分级						
2 级 6 分	57	0	0.364	12	6.490	0.039
2 级 7 分	133	4		55		
3 级 8 分	37	0		19		
居住环境						
农村	150	2	1.000	49	0.018	0.894
城市	116	2		37		

### 3 讨 论

美国肿瘤外科医师协会(ACOSOG)控制性随机研究(Z0011)823 例早期乳腺癌患者,平均随访 6.3 年发现单纯 SLNB 的患者生存率与行 ALND 的相比无明显差别<sup>[5]</sup>,且这部分患者极大程度地降低了术后并发症带来的痛苦,说明 SLNB 的优势是非常值得期待。以下就影响 SLNB 的相关因素进行讨论。

肿瘤越小,SLNB 假阴性率越低<sup>[6]</sup>。Noguchi 等<sup>[7]</sup>报道 674 例 SLN 活检,其中直径小于 1.6 cm 的假阴性率低至 0。本研究结果也显示肿瘤越小,腋窝 SLN 假阴性发生的可能性越小,在 T1a 和 T1b 患者中均无假阴性发生。另外本科该研究中 T1(0.10~2.00 cm)的肿瘤腋窝前哨淋巴结转移率为 16.8%(21/125),T2(2.01~5.00 cm)转移率为 46.1%(65/141),差异有统计学意义( $P<0.01$ ),说明肿瘤越大,SLN 转移(真阳性)的可能性越大,转移的肿瘤细胞常常会阻塞淋巴通道,造成原有淋巴循环的改变,核素及染料在无转移的淋巴结中聚集,这样就出现了较高假阴性率。故有专家不推荐 T3 及以上的浸润性乳腺癌做 SLNB。

乳腺癌 SLN 假阴性率与肿瘤位置有关( $P<0.05$ )。本研究中 4 例假阴性患者有 3 例位于乳房内侧(此 3 例为内下 1 例和内上 2 例,核素均提示 SLN 位于腋窝处)。有相关统计 97.4% 的 SLN 位于腋窝 Level I 水平,乳腺内侧及深部的肿瘤可首先引流至内乳淋巴结,继而直接引流至中央淋巴结及腋窝淋巴结,此时只行腋窝 SLN 活检就会出现假阴性。另外本研究中有 2 例乳腺癌患者核素提示 SLN 位于内乳位置,其中 1 例病理结果未见腋窝淋巴结转移(0/12),为真阴性;另外 1 例发生假阴性,即腋窝前哨淋巴结无转移,但石蜡病检提示腋窝中位组淋巴结有 1 枚见癌转移,原因可能就是内乳位置的前哨

淋巴结发生了跳跃转移。跳跃转移的发生率较低,Veronesi 等<sup>[8]</sup>报道为 2.5%,Paredes 等<sup>[9]</sup>报道 383 例 SLN 活检中 55 例发现内乳 SLN 阳性,其中 2 例为假阴性,因此内乳 SLN 会在一定程度上造成假阴性。

研究中发现 SLN 假阴性率与病理类型无关( $P>0.05$ ),但准确率与病理类型有相关性( $P<0.01$ ),该研究中浸润性癌(导管或小叶)腋窝前哨淋巴结转移率为 37.6%(83/221),明显比其他病理类型的高;导管内癌伴局部浸润的很少发生腋窝淋巴结转移(7.4%,2/27),且仅为 SLN 转移;髓样癌、粉刺癌等其他病理类型的乳腺癌很少发生腋窝淋巴结转移。故在临床中,如术前活检提示为非浸润性癌,即使肿瘤较大(T2 甚至 T3),可根据相关检查综合评估,尽早手术。如为浸润性癌,主张术前短程化疗后再行根治术,目的是观察癌细胞是否对化疗敏感,评估方式为乳腺彩超看肿瘤是否缩小。

腋窝淋巴结的状态对 SLNB 的影响,意见并不统一。Gimbergues 等<sup>[10]</sup>认为 ALN 阴性患者的 SLN 假阴性率明显比 ALN 阳性者低,Pechal 等<sup>[2]</sup>认为腋窝淋巴结状态与 SLN 假阴性率之间无明显关系。但本研究发现 SLN 假阴性的发生几乎都发生在临床为 N0 的病例中;腋窝淋巴结为 N1 的患者,SLN 阳性转移率(90.3%,28/31)明显高于 N0(24.7%,58/235)的患者。本研究中,对腋窝淋巴结(N0、N1)的情况,每例患者均由经验丰富的彩超医生检查和临床医生扪诊,当彩超提示腋窝淋巴结有转移征象时,临床医生更要注意仔细触诊腋窝淋巴结情况。

本次研究中发现当活检的前哨淋巴结增至 4 枚时可明显降低假阴性率(0/24)。前哨淋巴结的假阴性率与前哨淋巴结数目之间存在负相关,Wong 等<sup>[11]</sup>的研究中,前哨淋巴结 1 枚组假阴性率为 14.3%,2 枚以上的假阴性率为 4.3%。一些多中心研究认为虽然多切除几个 SLN 有可能增加一些并发症,

但会明显改进一些患者的治疗,认为 SLN 最佳切除数目没有上限<sup>[12]</sup>。另外术中病理检测最主要的问题是对微转移的检出不足。术中 SLN 快速冰冻活检为阴性的淋巴结,术后行石蜡病检变为阳性,这可能与微小转移灶有关,本研究虽未出现这种情况,但对常规 HE 染色病理学检查未发现转移灶的标本,还是提倡行连续多层次切来排除微小转移病灶的存在。王永胜等<sup>[13]</sup>对 245 例患者初始诊断为阴性的 SLN 做多层次切片,发现 14.7% 的淋巴结转移。Rydén 等<sup>[14]</sup>报道 22 例 SLN 微小转移,其中 31.8% 由免疫组织化学染色发现。

一些研究认为,对于新辅助化疗(NAC)患者进行 SLNB 会增加假阴性率的发生,原因是 NAC 可使癌细胞坏死、纤维化,破坏、阻塞淋巴回流网,导致淋巴引流途径改变,所发现的 SLN 并非真正解剖意义上的 SLN,以及腋窝转移淋巴结对化疗药物的不均一性反应,即化疗后 SLN 变为阴性而 NSLN 内还残存肿瘤细胞,这也可能导致 NAC 后产生 SLN 假阴性<sup>[15]</sup>。但本研究中,新辅助化疗组与非化疗组的前哨淋巴结准确率分别为 98.48%、98.75%;假阴性率分别为 4.92%、3.45%,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),说明术前新辅助化疗对 SLNB 无明显影响。这个结论和多项研究显示的结果相似:新辅助化疗对早期乳腺癌 SLNB 无明显影响<sup>[16-17]</sup>。

美国乳腺外科医师协会曾报道建议,当 SLNB>95% 准确率,<5% 假阴性率才是可接受的<sup>[18]</sup>。本研究能够顺利成功,作者认为和以下因素还有密切的联系:(1) SLNB 有一个学习曲线,成功确定 SLN 与操作者的熟练程度有关,本科室从 2008 年以来长期开展 SLNB,在开展本研究前有至少 95 例的临床应用,已具有相当丰富的经验;(2)本研严格筛查入组 SLNB 的病例同时满足纳入标准和排除禁忌证,是该技术成功很重要的一个因素;(3)术中乳晕区皮内注射美蓝具有经验性,美蓝的注射时间一般在做皮肤切口前 5~15 min 前为佳,但如果患者较肥胖,手术间隔时间则可适当延长数分钟;如包块位置位于乳房外上,可稍微缩短手术间隔时间以免染料扩散到其他非前哨淋巴结;注射亚甲蓝时需速度快、时间短,注射完后适当按压,以保证染料充分扩散。

综上所述,在科学、严谨的方法下,有经验的医生只要严格按照指征入组 SLNB,准确的寻找 SLN,SLN 是可以准确反映早期乳腺癌患者腋窝淋巴结的情况。亚甲蓝染色结合<sup>99</sup>锝-硫胶体同位素应用是较好的选择方法。

## 参考文献:

- Intra M, Trifiro G, Viale G, et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy[J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12(11): 895-899.
- Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. Cancer, 2011, 117(20): 4606-4616.
- Johnson S, Arora S, Babu E. Injecting patent blue dye V for sentinel lymph node biopsy without skin staining[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2012, 94(4): 277-278.
- Creager AJ, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies[J]. Adv Anat Pathol, 2002, 9(4): 233-234.
- Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial [J]. Cancer Control, 2012, 19(4): 267-276.
- 祝清华,孙思敬,路忠志,等.乳腺癌前哨淋巴结活检中几个问题的探讨[J].国际外科学杂志,2011,38(3):189-192.
- Noguchi M, Motomura K, Imoto S, et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society [J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 63(1): 31-40.
- 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.
- Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(11): 1283-1287.
- Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(5): 1316-1321.
- Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate[J]. J Am Coll Surg, 2001, 192(6): 684-689.
- Chagper AB, Scoggins CR, Matin RC, et al. Are 3 sentinel nodes sufficient[J]. Arch Surg, 2007, 142(5): 456-459.
- 王永胜,欧阳涛,王启堂,等.中国前哨淋巴结活检多中心协作研究 CBCSG-001 最新资料报告[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(3):265-272.
- Rydén L, Chebil G, Sjöström L, et al. Determination of sentinel lymph node(SLN) status in primary breast cancer by prospective use of immunohistochemistry increases the rate of micrometastases and isolated tumour cells: analysis of 174 patients after SLN biopsy [J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(1): 33-38.
- Shimazu K, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy before versus after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. Surg Today, 2011, 41(3): 311-316.
- Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients[J]. Ann Surg, 2009, 250(4): 558-566.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis [J]. Acad Radiol, 2009, 16(5): 551-563.
- Buchholz TA, Strom EA, Mcneese MD, et al. Radiation therapy as an adjuvant treatment after sentinel lymph node surgery for breast cancer[J]. Surg Clin North Am, 2003, 83(4): 911-930.