

亚甲蓝联合彩超在早期乳腺癌腋前哨淋巴结活检替代腋淋巴结清扫手术中的应用研究

何向明,陈丽羽,陈波,连燕虹,俞星飞,倪建芬,邹德宏
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨亚甲蓝联合彩超在早期乳腺癌腋前哨淋巴结活检替代腋淋巴结清扫手术中应用的可行性。 [方法] 收集浙江省肿瘤医院经病理证实的、临床淋巴结触诊阴性的早期乳腺癌 148 例,比较亚甲蓝介导的前哨淋巴结与彩超标记引流淋巴结位置的一致性,比较术中快速病理与术前彩超评估联合术中快速病理对于淋巴结性质判断的准确性。 [结果] 亚甲蓝介导的前哨淋巴结位置与彩超标记引流淋巴结区域位置的一致性达 100% (134/134)。术中快速病理的准确率为 90.30% (121/134),彩超联合术中快速病理的准确率为 93.2% (138/148),但两者比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.814, P=0.367$)。 [结论] 亚甲蓝介导 SLNB 具有较好的准确率,彩超应用对于准确定位前哨淋巴结、判断淋巴结的性质提供了帮助。

关键词: 乳腺癌;前哨淋巴结活检;腋窝淋巴结清扫;亚甲蓝;彩超

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)07-0603-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.07.A014

Methylene Blue Combined with Sonography for SLNB Replacing ALND in the Operation for Early-stage Breast Cancer

HE Xiang-ming, CHEN Li-yu, CHEN Bo, et al.
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To explore the feasibility of methylene blue combined with sonography for axillary sentinel lymph node biopsy (SLNB) replacing axillary lymph node dissection (ALND) in the operation for early stage breast cancer. [Methods] A total of 148 patients with breast cancer pathology proven with clinical palpation negative lymph node were enrolled. The consistency was compared between lymph node location with sonography markers and that with methylene blue mediated. The evaluation accuracy was compared between intraoperative frozen section and preoperative sonography combined with intraoperative frozen section. [Results] The consistency of lymph node location marked by sonography and by methylene blue was 100% (134/134). The accuracy rate of intraoperative frozen section was 90.30% (121/134), and that of sonography combined with intraoperative frozen section was 93.2% (138/148), with no statistical significance ($\chi^2=0.814, P=0.367$). [Conclusions] The accuracy is high in induced methylene blue SLNB. The application of sonography is helpful for accurate positioning and evaluation for SLNB.

Key words: early-stage breast cancer; sentinel lymph node biopsy; axillary lymph node dissection; methylene blue; sonography

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,随着我国恶性肿瘤早诊早治项目的开展,腋窝淋巴结未见转移的早期乳腺癌比例逐年提高,而前哨淋巴结活检(sen-

tinel lymph node biopsy, SLNB) 替代腋淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)是早期乳腺癌标准的治疗手段之一,它能明显减轻因不必要的ALND所带来的一系列不良反应。如何准确判断前哨淋巴结位置及转移状况是SLNB成功关键,也是

收稿日期:2015-02-09;修回日期:2015-05-16

基金项目:浙江省医药卫生平台骨干人才计划(2011RCA014)

通讯作者:邹德宏, E-mail: dehongz9@163.com

SLNB 替代 ALND 治疗关键, 操作上主要通过术前评估、SLNB、术中快速病理等来实现。本研究收集 148 例临床腋窝触诊阴性的早期乳腺癌病例, 采取彩超术前评估、体表定位, 术中亚甲蓝定位 SLNB、术中快速病理检查等方法, 探讨亚甲蓝联合彩超行 SLNB 替代 ALND 在早期乳腺癌手术中应用的可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象及入组、排除标准

研究对象来自于我院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月之间收治的乳腺癌病例, 均为女性。病例入组标准: (1) 病理确诊乳腺癌; (2) 临床肿块分期 T_{is-2}、腋窝淋巴结分期 N₀; (3) 患侧腋窝未进行过放疗或手术; (4) 患者对前哨淋巴结活检术具体操作知情并自愿选择。排除标准: (1) 临床肿块分期 T₃ 以上者、腋窝分期 N₁ 以上者或 M₁; (2) 患侧腋窝曾有放疗或手术史; (3) 孕妇或对显影药物过敏者。入组病例 148 例, 患者的临床病理学资料见 Table 1, 平均年龄 47 岁。

1.2 研究方法

术前完善各项检查, 对患侧腋窝淋巴结性质进行彩超下评估, 参照相关文献^[1]评估标准如下: (1) 形状不规则, 皮质与生发中心比例大于 2; (2) 皮质较厚, 大于 3mm, 厚薄不一; (3) 生发中心不见或矮小; (4) 钙化点可疑存在, 血流信号非源自生发中心、不规则。根据以上, 采取阴性、+、++、+++、++++ 标记转移可能性, 根据乳腺引流的解剖结构, 对引流的第一站淋巴结区域进行体表标记。同理, 钼靶^[1]、MR^[2]参照相关文献对淋巴结进行位置及性质评估, 结合术后常规病理, 对其准确性进行判断。术中采取国产亚甲蓝标记, 皮下注射于乳晕周围, 沿蓝染淋巴管探查蓝染淋巴结, 将蓝染淋巴结及其周围可及淋巴结标记为前哨淋巴结, 行术中快速病理检查, 结合术后常规病理, 对其准确性进行评估。比较彩超体表标记引流淋巴结位置与亚甲蓝标记淋巴结位置; 比较术中快速病理与彩超、钼靶、MR 联合术中快速病理对于淋巴结性质评估的准确性。

1.3 统计学处理

采取 SPSS 13.0 对数据进行分析, 不同组别间准确率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

Table 1 Clinical and pathological characteristics in 148 cases with breast cancer

Clinical and pathological characteristics	N	Percent(%)
T stage		
T _{is}	22	14.86
T ₁	74	50.00
T ₂	52	35.14
N stage		
N ₀	104	70.27
N ₁	36	24.33
N ₂	6	4.05
N ₃	2	1.35
Embolus		
No	120	81.08
Yes	28	18.92
Her-2		
Negative	96	65.31
Positive	25	17.00
Uncertain	26	17.69
ER		
Negative	39	26.53
Positive	108	73.47
PR		
Negative	36	24.49
Positive	111	75.51
Ki-67		
≤ 14%	69	48.25
> 14%	74	51.75
Menstruation		
Premenopausal	50	33.78
Postmenopausal	98	66.22
BMI(kg/m ²)		
Underweight(≤ 18.5)	14	9.46
Normal weight(18.5~23.9)	85	57.43
Overweight(24~27.9)	41	27.70
Obesity(≥ 28)	8	5.41

2 结 果

2.1 彩超、钼靶、MR 对于淋巴结性质的评估的准确率比较

彩超与 MR 对于淋巴结性质的评估作用相似, 均优于钼靶 (Table 2)。术中快速病理的准确率为 90.30%(121/134), 彩超联合术中快速病理的准确率为 93.20%(138/148)($P=0.367$)(Table 3)。

彩超对于淋巴结性质的评估敏感度为 44.44%, 特异性为 88.35%, 阳性预测值为 62.5%, 阴性预测

Table 2 Accurate assessment for the nature of lymph node from sonography, mammography and MR

Group	Compared with pathology		χ^2	P
	Yes	No		
Sonography	111	37	5.511	0.019*
Mammography	74	46	0.005	0.941**
MR	98	32	5.470	0.019***

*:Compared sonography with mammography in accurate assessment for the nature of lymph node; **:Compared sonography with MR in accurate assessment for the nature of lymph node; ***:Compared mammography with MR in accurate assessment for the nature of lymph node.

Table 3 Accurate assessment for the nature of lymph node from rapid intraoperative pathological alone and combined with sonography

Group	Compared with pathology		χ^2	P
	Yes	No		
Rapid intraoperative pathological	121	13	0.814	0.367
Sonography + Rapid intraoperative pathological	138	10		

值为 78.45%, 准确率为 75%。

2.2 亚甲蓝标记淋巴结

彩超体表标记引流淋巴结位置与亚甲蓝标记淋巴结位置一致性为 100% (134/134)。亚甲蓝介导 SLNB 成功率为 90.54% (134/148), 14 例术中未见明确蓝染淋巴结, 其中有 8 例为外院肿块切除术后, 肿块均位于外上象限, 均小于 2cm。

术中快速病理与常规病理不吻合率为 9.70% (13/134), 其中 7 例术后常规病理提示淋巴结 1 枚微转移, 6 例提示宏转移, 后者均进行了腋窝淋巴结清扫, 清扫标本中 5 例未见淋巴结转移, 1 例见 2 枚淋巴结转移。

随访 9 个月~4 年, 未见局部及远处复发, 未见有腋窝淋巴结复发。

3 讨论

对于早期乳腺癌, 尤其是临床考虑淋巴结未转移的病例, SLNB 替代 ALND 既能对淋巴结情况进行较为准确的评估, 又能明显减轻因腋窝淋巴结清扫所带来的不良反应。因此, 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》与 NCCN 指南均将 SLNB 替代 ALND 作为早期乳腺癌标准的治疗手段之一。

目前, 蓝色染料示踪法为我国前哨淋巴结活检的主要方式。在本研究中, 其活检成功率为 90.54% (134/148), 高于 Fattahi 等^[3]成功率 (77.5%)。但是, 蓝色染料示踪法需要示踪剂自乳腺注射部位沿淋巴

管引流至淋巴结, 如淋巴管完全被癌栓堵塞, 或淋巴结完全被癌浸润, 或乳房肿瘤局部手术影响示踪剂引流则可使示踪失败; 肿瘤位于乳房外上边缘时, 因染料弥散范围可能包含蓝染淋巴管、淋巴结, 无法显露辨认蓝染淋巴管或目标淋巴结, 从而使 SLNB 失败; 当引流肿瘤区域的第一站淋巴结因肿瘤转移浸润等不被示踪, 而第二站无肿瘤转移的淋巴结却被示踪, 活检取到的前哨淋巴结可能出现假阴性。以上

情况的活检失败或假阴性是示踪法无法避免的, 也是应用 SLNB 替代 ALND 的主要障碍。本研究中 14 例术中未见明确蓝染淋巴结, 其中有 8 例为外院肿块切除术后, 肿块均位于

外上象限, 均小于 2cm, 考虑手术破坏了淋巴管引流所致, 因此接受了 ALND, 清扫后腋窝淋巴结均未见转移; 另外有 2 例淋巴结肿大明显, 存在脉管癌栓, 导致染色失败。不仅如此, 术中快速病理的假阴性也导致了二次手术的发生。本研究中术中快速病理出现了 9.70% (13/134) 的假阴性率, 6 例为常规病理宏转移, 接受了再次手术进行 ALND。因此, 如何准确定位 SLNB 以及提高术中快速病理的准确性是降低不必要 ALND 及再次手术的风险的关键。

对于如何准确定位 SLNB, 染料核素联合法是一种可行的方法^[3], 但有研究表明, 染料法、放射性核素法、染料核素联合法对于 SLNB 的成功率差异不大^[4,5]。对于如何提高术中快速病理的准确性, 术中连续切片、术中免疫组化染色是可行的方法^[6], 但这需一个强大病理科的支持与工作。但不管如何, 准确的术前评估, 包括对淋巴结性质的判断及位置的提示是目前条件下解决上述问题的方法之一。

我们在术前采取彩超、钼靶、MR 等对患者腋窝淋巴结进行了评估, 评估内容包括肿块大小、形态、血流信号等, 来判断腋窝淋巴结性质。我们发现彩超在判定淋巴结是否存在转移上不亚于乳腺 MR ($P=0.941$), 与 Abe 等^[7]的研究结果类似, 明显优于乳腺钼靶 ($P=0.019$), 且彩超比较乳腺 MR 更加方便、经济, 而且彩超可以在体表进行包括 SLN、可疑淋巴结的体表区域定位, 帮助我们术中探查。彩超体表标记引流区淋巴结位置与亚甲蓝标记淋巴结位置一致性为 100% (134/134), 说明彩超可很好地标记引流的

第一站淋巴结,明显加快了探查 SLN 的进程,对于染色不成功者也具有很好的提示作用。研究中彩超对于淋巴结转移性的判断敏感度及特异性分别为 44.44% 和 88.35%,准确率为 75%,而术中亚甲蓝介导 SLNB 快速病理的准确率为 90.30%(121/134),术前彩超评估联合术中快速病理对于淋巴结性质判断准确率为 93.20%(138/148),后两者差异无统计学意义($P=0.367$)。尽管如此,在 Alliance A11202 试验中,彩超对于淋巴结性质的评估准确率为 69%,但对于彩超提示淋巴结阴性者,SLNB 仍然是推荐的^[8]。值得一提的是,虽然在未找到明确蓝染淋巴结的 8 例外院肿块切除术后病例中,彩超进行对于淋巴结的性质判断均准确。

Alvarez 等^[9]通过 meta 分析指出,当腋窝淋巴结不能明确触及时,若以淋巴结 $>5\text{mm}$ 或者能见性作为阳性标准时,其敏感度为 48.8%~87.1%,特异性为 55.6%~97.3%。若以其形态表现作为阳性标准,其敏感度为 26.4%~75.9%,特异性为 88.4%~98.1%。目前彩超的敏感度和特异性波动较大,不足以指导临床进行准确地评估淋巴结性质。尽管如此,彩超辅助下的 SLNB 仍是一项值得推荐的技术。多项研究表明,超声造影可能是改进的一个好办法^[10],但这需要更高的技术要求。

综上,本研究提示亚甲蓝介导 SLNB 具有较好的准确率,彩超应用对于准确定位前哨淋巴结、判断淋巴结的性质提供了帮助。

参考文献:

- [1] Bai LS, Chen C, Wang GN, et al. Comparison of sonography, mammography and combination of both in detecting of lymph node metastasis for patients with breast cancer [J]. J Chin Oncol, 2012, 18(9): 678-681. [白连松, 陈创, 王冠楠, 等. 超声与钼靶及二者联合检查对乳腺癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(9): 678-681.]
- [2] Zhang Y, Liang BL, Gao L, et al. Clinical significance of diffusion-weighted MRI with STIR-EPI in differential diagnosis of cervical lymph nodes[J]. Chin J Oncol, 2007, 29(1): 70-73. [张赞, 梁碧玲, 高立, 等. 磁共振弥散加权成像诊断颈部淋巴结的临床价值 [J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(1): 70-73.]
- [3] 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.
- [4] Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer, 2009, 115(8): 1613-1620.
- [5] Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT, et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(2): 147-152.
- [6] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC Study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 258-264.
- [7] Abe H, Schacht D, Kulkarni K, et al. Accuracy of axillary lymph node staging in breast cancer patients: an observer-performance study comparison of MRI and ultrasound[J]. Acad Radiol, 2013, 20(11): 1399-1404.
- [8] Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the american college of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2015, Feb. [Epub ahead of print]
- [9] Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(5): 1342-1348.
- [10] Poanta L, Pop S, Cosgarea M, et al. The role of contrast enhanced ultrasound in the assessment of superficial lymph nodes[J]. Rom J Intern Med, 2012, 50(3): 189-193.