

## · 诊断研究 ·

〔文章编号〕 1007-0893(2023)09-0069-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.09.020

# 不同示踪剂在乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结活检中的应用

颜宁<sup>1</sup> 陈迪<sup>2\*</sup>

(1. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515041; 2. 惠州市中心人民医院, 广东 惠州 516000)

〔摘要〕 目的: 比较不同示踪剂在乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结活检中的应用效果。方法: 选择 2018 年 8 月至 2022 年 9 月来惠州市中心人民医院接受治疗的 142 例乳腺癌患者作为研究对象。患者均接受新辅助化疗, 后分别采用亚甲蓝染色法和吲哚菁绿荧光示踪法检测, 再行前哨淋巴结活检。根据前哨淋巴结检出情况分为 A 组 (仅有蓝染的淋巴结)、B 组 (仅有荧光显影的淋巴结) 以及 C 组 (有蓝染或荧光显影的淋巴结), 以病理检查结果为标准, 比较各组间的前哨淋巴结检出情况, 并计算三组的灵敏度、特异度、阳性率、假阴性率以及准确度。结果: B、C 两组的平均淋巴结检出数均高于 A 组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); B、C 两组间的平均淋巴结检出数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); B、C 两组的前哨淋巴结灵敏度、特异度、阳性率以及特异度均高于 A 组, 假阴性率均低于 A 组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); B、C 两组间各项指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 吲哚菁绿荧光联合亚甲蓝染色法可提高乳腺癌患者新辅助化疗后的前哨淋巴结检出个数以及阳性率, 但其与单独使用吲哚菁绿荧光标记效果相当, 建议临床上对前哨淋巴结活检首选吲哚菁绿荧光示踪。

〔关键词〕 乳腺癌; 前哨淋巴结活检; 亚甲蓝染色法; 吲哚菁绿荧光示踪法; 新辅助化疗

〔中图分类号〕 R 655; R 737.9 〔文献标识码〕 B

乳腺癌是常见于女性的一种发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 近年来该病的发病率逐渐上升, 成为当前社会的重大公共卫生问题<sup>[1]</sup>。随着综合治疗观念的兴起, 针对乳腺癌患者临床上普遍采用局部治疗与全身治疗并行的治疗模式, 新辅助化疗联合前哨淋巴结活检便是临床治疗上的常见的模式<sup>[2]</sup>。新辅助化疗可通过术前化疗减轻乳腺癌的伴随症状, 从而提高肿瘤切除术的成功率<sup>[3]</sup>。前哨淋巴结作为阻止乳腺癌淋巴转移扩散的屏障, 通过病理活检可为乳腺切除手术提供指导<sup>[4]</sup>, 而前哨淋巴结活检的关键在于示踪技术, 相关研究发现<sup>[5]</sup>, 相比于单独使用示踪剂, 联合使用示踪剂的诊断效果更好, 但因核素示踪具有一定放射性且操作较难, 本研究探讨了亚甲蓝染色法与吲哚菁绿荧光示踪法在乳腺癌新辅助化疗患者中, 对前哨淋巴结的诊断效果, 旨在为前哨淋巴结活检的示踪剂选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 8 月至 2022 年 9 月来惠州市中心人民医院接受治疗的 142 例乳腺癌患者作为研究对象。患者

年龄 37~80 岁, 平均年龄 ( $51.23 \pm 5.33$ ) 岁, 平均体质指数 ( $22.79 \pm 2.16$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ , 肿瘤分期: II 期 118 例, III 期 24 例。本研究经惠州市中心人民医院伦理委员会审批 (kyll2021211)。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合乳腺癌的诊断标准<sup>[6]</sup>。

(2) 年龄  $\geq 18$  岁, 女性。(3) 化疗前分期 II~III 期, 且未发生远处转移。(4) 患者在手术前均接受新辅助化疗。(5) 患者及其家属均知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 既往接受腋窝区域手术治疗或放疗患者。(2) 既往接受新辅助化疗患者。(3) 对本研究中所选取的示踪剂过敏患者。(4) 哺乳期或妊娠期妇女。(5) 未完整接受新辅助化疗或治疗期间发生疾病进展患者。(6) 既往接受乳腺癌内分泌治疗患者。

(7) 合并其他肿瘤患者。(8) 合并重要器官功能障碍患者。

### 1.3 方法

所有患者均在完整接受新辅助化疗后, 分别采用亚甲蓝染色法和吲哚菁绿荧光示踪法检测, 再以前哨淋巴结活检术取样送病理检查。

〔收稿日期〕 2023-03-19

〔作者简介〕 颜宁, 男, 副主任医师, 主要研究方向是乳腺癌。

〔\*通信作者〕 陈迪 (Tel: 15820748821)

1.3.1 注射示踪剂 术前 15 min 在乳晕周围上、下、左、右四个位点缓慢注射亚甲蓝溶液（济川药业集团有限公司，国药准字 H32024827），注射部位为乳晕下及肿瘤四周的皮内和皮下组织内，约 8 min 后再在亚甲蓝注射位置旁的乳晕周围皮内和皮下组织缓慢注入吲哚菁绿溶液（丹东医创药业有限责任公司，国药准字 H20055881），注射完成后顺时针轻揉注射部位 5 min。

1.3.2 取出前哨淋巴结 循着蓝染或荧光标记显示的淋巴管，在淋巴管显色消失处做标记，沿标记位置外侧腋窝下 2 cm 处切开，循着蓝染或荧光标记的淋巴管找到显影的淋巴结，并顺着淋巴管向腋窝方向探测淋巴结，摘取蓝染或荧光显影的淋巴结，对可疑的淋巴结也同样进行摘取。

1.3.3 淋巴结送检 观察切除的前哨淋巴结状态，根据示踪剂标记情况将其分为三组：A 组（仅有蓝染的淋巴结），B 组（仅有荧光显影的淋巴结）以及 C 组（有蓝染或荧光显影的淋巴结）；并进行石蜡病理检查。

1.4 观察指标

比较不同组别的前哨淋巴结的检出情况；以病理检查结果为标准，比较三组的检出灵敏度、特异度、阳性率、假阴性率以及准确度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同方法的检出结果比较

本研究 142 例乳腺癌患者中，有 11 例患者未发现蓝

染的前哨淋巴结，1 例患者未发现荧光标记的淋巴结；共有 596 枚前哨淋巴结进行病理检查，其中，仅有蓝染的淋巴结 361 枚（A 组），仅有荧光显影的淋巴结 461 枚（B 组），有蓝染或荧光显影的淋巴结 506 枚（C 组），具体见表 1。

A 组 131 例发现蓝染的患者中，平均检出淋巴结数为 (2.76 ± 0.52) 枚，B 组 141 例荧光标记的患者中，平均检出淋巴结数为 (3.27 ± 0.84) 枚，C 组存在蓝染或荧光标记的 142 例患者中，平均检出淋巴结数为 (3.56 ± 0.95) 枚。B、C 两组的平均淋巴结检出数均高于 A 组，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)；B、C 两组间的平均淋巴结检出数比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 不同方法的检出结果比较 (枚)

组别	结果	病理检查		合计
		阳性	阴性	
A 组	阳性	324	37	361
	阴性	187	48	235
B 组	阳性	455	6	461
	阴性	56	79	135
C 组	阳性	503	3	506
	阴性	8	82	90
合计		511	85	596

注：A 组—仅有蓝染的淋巴结；B 组—仅有荧光显影的淋巴结；C 组—有蓝染或荧光显影的淋巴结。

2.2 不同示踪剂标记的诊断价值比较

B、C 两组的前哨淋巴结灵敏度、特异度、阳性率以及特异度均高于 A 组，假阴性率均低于 A 组，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)；B、C 两组间各项指标比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 2。

表 2 不同示踪剂标记的诊断价值比较 (%)

组别	灵敏度	特异度	检出率	假阴性率	准确度
A 组	63.41(324/511)	56.47(48/85)	60.57(361/596)	36.59(187/511)	89.75(324/361)
B 组	89.04(455/511) <sup>a</sup>	92.94(79/85) <sup>a</sup>	77.35(461/596) <sup>a</sup>	10.96( 6/511) <sup>a</sup>	98.70(455/461)
C 组	98.43(503/511) <sup>a</sup>	96.47(82/85) <sup>a</sup>	84.90(506/596) <sup>a</sup>	1.57( 8/511) <sup>a</sup>	99.41(503/506)

注：A 组—仅有蓝染的淋巴结；B 组—仅有荧光显影的淋巴结；C 组—有蓝染或荧光显影的淋巴结。与 A 组比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

3 讨论

相关研究显示，新辅助化疗联合前哨淋巴结清扫已经成为乳腺癌的主流诊疗方式，新辅助放疗可降低肿瘤活性，减小肿瘤大小，缩小手术范围，最大程度保留正常组织<sup>[2-3]</sup>。美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南提出：新辅助化疗后进行前哨淋巴结活检是可行的，不会因化疗干扰淋巴结结构，降低阳性率，而对于新辅助治疗后腋窝淋巴结状态认为阳性的患者，进行前哨淋巴结活检也是必要的<sup>[7]</sup>。前哨

淋巴结是原发性肿瘤经淋巴结转移所经的第一批淋巴结，通过前哨淋巴结活检技术可避免腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者的腋窝淋巴结清扫，缩小乳腺癌根治手术的切除范围，同时减少相关并发症的发生<sup>[8-9]</sup>。提高前哨淋巴结活检阳性率和成功率的关键在于示踪技术，而示踪剂的选择便成为了前哨淋巴结活检最关注的部分<sup>[10]</sup>，但新辅助化疗后的前哨淋巴结活检应采用何种示踪剂，临床上尚无明确结果。虽然各类指南中建议采用亚甲蓝染色法与核素法联用以提高阳性率，但核素法所需的设备昂贵、

操作复杂,且具有一定的放射性,难以在临床上推广,因此在实际的临床工作中常采用的示踪标记为亚甲蓝染色法和吲哚菁绿荧光示踪法<sup>[11]</sup>。基于此,本研究对不同示踪剂在新辅助化疗后的前哨淋巴结诊断中的效果进行了比较。

本研究的结果显示,B、C两组的淋巴结阳性率最高,且平均检出数以及阳性率均高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明亚甲蓝染色法联合吲哚菁绿荧光示踪法的双示踪法的检出效果均优于单独使用亚甲蓝染色法,可以提高前哨淋巴结的检出准确性。亚甲蓝染色是传统的示踪方法,其价格低廉且操作简单,在临床上被广泛应用,但其分子量小,在淋巴结停留时间较短,且易受多种因素的影响。亚甲蓝的注射时间、剂量,原发肿瘤的大小、位置以及淋巴管的通常程度均会导致前哨淋巴结的阳性率,导致其假阴性率的提高。吲哚菁绿是一种荧光材料,可在淋巴管和前哨淋巴结吸收后显影,其方法安全性较好、操作简单、成本低等优势受到国内外学者的广泛青睐。相关研究发现<sup>[12]</sup>,双示踪法寻找前哨淋巴结过程更为有效,可精准的描绘淋巴管的走向以及淋巴结的位置,本研究C组患者采用双示踪方法,同样发现患者的检出准确度均较单示踪方法提高。

但本研究结果也显示,C组双示踪方法相比于单独使用吲哚菁绿荧光示踪法的B组诊断效果提高不明显( $P > 0.05$ ),因此单独使用吲哚菁绿荧光示踪法进行前哨淋巴结活检,可在保证检出效果的同时,减少示踪剂的使用,更有利于患者的临床治疗。同时本研究中发现B组的前哨淋巴结平均检出数量以及阳性率等均高于A组( $P < 0.05$ ),且单独应用吲哚菁绿标记便能将灵敏度和准确度提高到90%以上,进一步说明了吲哚菁绿标记的有效作用。相关研究也证明,吲哚菁绿可与血清中的血浆蛋白结合,且不易被肝脏吸收,可在淋巴管中稳定发挥示踪作用,且不具有放射性,较亚甲蓝染色具有更好的标记效果<sup>[13]</sup>。

综上所述,吲哚菁绿荧光联合亚甲蓝染色法可提高乳腺癌患者新辅助化疗后的前哨淋巴结检出个数以及阳性率,但其与单独使用吲哚菁绿荧光标记效果相当,建议临床上对前哨淋巴结活检首选吲哚菁绿荧光示踪。本研究的不足之处在于样本量为单中心研究,研究普遍性

受限,后期需进行多中心的样本研究,进一步验证本研究结论。

#### 〔参考文献〕

- (1) 左立平,巴志昌,鄧子翔. 体内不相干运动 MRI 在预判局部晚期乳腺癌新辅助化疗疗效中的运用进展 (J). 实用放射学杂志, 2021, 37(5): 854-856.
- (2) 范育嘉,李锦成,朱德淼,等. 乳腺癌新辅助化疗后单示踪法前哨淋巴结活检的临床效能及影响因素分析 (J). 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(6): 421-426.
- (3) 苏泽珍,李蔓英,黄彩欣,等. 超声联合免疫组织化学指标预测新辅助化疗后乳腺癌转移性腋窝淋巴结病理完全缓解 (J). 中国医学影像技术, 2022, 38(3): 379-383.
- (4) 郭广香,胡国超,韦超. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检术的临床应用价值 (J). 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(15): 56-57.
- (5) 房磊,王新昭,刘兆芸,等. 在乳腺癌前哨淋巴结活检中应用亚甲蓝单示踪剂和亚甲蓝联合核素双示踪剂的效果比较 (J). 中华肿瘤杂志, 2021, 43(2): 213-217.
- (6) 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.
- (7) 李俊杰,邵志敏. 2018年美国《国家综合癌症网络乳腺癌临床实践指南》解读 (J). 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3): 129-134.
- (8) 李伟清,林永平,黄玉林. 血清 miR-21、sICAM-1、CA153 联合检测诊断乳腺癌的价值 (J). 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(9): 71-73.
- (9) 毕钊,刘静静,陈鹏,等. 乳腺癌新辅助化疗后内乳区前哨淋巴结活检研究 (J). 中国癌症杂志, 2019, 29(2): 131-135.
- (10) 吴爽,孙晓,丛斌斌,等. 乳腺癌前哨淋巴结活检示踪剂研究进展 (J). 中国癌症杂志, 2019, 29(7): 540-544.
- (11) 王娅,张艾佳,赵梓岐,等. 吲哚菁绿荧光导航联合亚甲蓝示踪在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用 (J). 大连医科大学学报, 2021, 43(1): 44-48.
- (12) 张爱玲,宾莲洁,何广宁,等. 单独或联合使用不同示踪剂在乳腺癌前哨淋巴结活检术中应用的对比研究 (J). 临床和实验医学杂志, 2018, 17(13): 1431-1435.
- (13) 郑燕,马腾,郑帅,等. 不同示踪方式在新辅助化疗后前哨淋巴结活检中效果 (J). 青岛大学学报(医学版), 2021, 57(3): 373-376.