doi:10.11659/jjssx.01E016107

吲哚菁绿在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用

唐 巍,张显岚,曾繁余 (桂林医学院附属医院乳腺外科,广西 桂林 541000)

[摘 要] **目的** 探讨吲哚菁绿(ICG)在乳腺癌前哨淋巴结活检(SLNB)中的应用价值。**方法** 对我院2013年1月至2015年12月160例乳腺癌患者进行检测分析,随机分为亚甲蓝组、亚甲蓝联合吲哚菁绿组,分别为65例和95例。比较2组患者的检出成功率、准确率和假阴性率。**结果** 亚甲蓝联合吲哚菁绿组的检出成功率和准确性明显高于亚甲蓝组,差异具有统计学意义($P<0.05$);亚甲蓝联合吲哚菁绿组的假阴性率明显低于亚甲蓝组,差异具有统计学意义($P<0.05$);亚甲蓝联合吲哚菁绿组检出的前哨淋巴结(2.9±0.9)枚/例,明显多于亚甲蓝组(1.9±0.5)枚/例,差异具有统计学意义($P<0.05$);亚甲蓝联合吲哚菁绿组的手术用时明显短于亚甲蓝组。**结论** 吲哚菁绿应用于乳腺癌前哨淋巴结检测可降低其假阴性率,提高乳腺癌的诊断水平。

[关键词] 吲哚菁绿;乳腺癌;前哨淋巴结;活检
[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-01-24

Application of indocyanine green in sentinel lymph node biopsy for breast cancer

TANG Wei, ZHANG Xian-lan, ZENG Fan-yu (Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin Guangxi 541000, China)

Abstract: Objective To explore the application value of indocyanine green (ICG) in sentinel lymph node biopsy (SLNB) for breast cancer. **Methods** A total of 160 patients with breast cancer in our hospital from January 2013 to December 2015 were analyzed, who were randomly divided into methylene blue group ($n=65$) and methylene blue plus ICG group ($n=95$). The success rate of detection, accuracy and false negative rate between two groups were compared. **Results** The success rate of detection and accuracy in methylene blue plus ICG group was significantly higher than thoase in methylene blue group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The false negative rate of methylene blue plus ICG group was significantly lower than that of methylene blue group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The number of sentinel lymph node in methylene blue plus ICG group was (2.9±0.9)/case which was more than (1.9±0.5)/case in methylene blue group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The length of opertion of methylene blue plus ICG group was obviously shorter than that of methylene blue group. **Conclusion** Indocyanine green used in the sentinel lymph node detection for breast cancer can provide a reliable basis and reduce the false negative rate, who improves the level of diagnosis of breast cancer.

Keywords: indocyanine green; breast cancer; sentinel lymph node; biopsy

腋窝前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)作为乳腺癌转移的第一站,在肿瘤转移时常首先受累,而腋窝SLN有无肿瘤转移理论上可以预测腋窝淋巴结转移的状况[1]。近些年,吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)已逐渐被应用于乳腺癌前哨淋巴结活检中,由于其具有可以使SLNs透皮可见,避免放射防护设备的应用、降低成本及减少操作等优势,成为研究成为热点之一[2-4]。然而吲哚菁绿在诊断SLN中的准确率仍存争议,为了证实吲哚菁绿应用于乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床价值,我院于2013年1月至2015年12月对160例乳腺癌患者进行前哨淋巴结活检,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院于2013年1月至2015年12月对160例乳腺癌患者进行检测分析,所有患者经空芯针穿刺或切除活检诊断为乳腺癌,临床腋窝淋巴结阴性,无远处转移。排除曾有过敏休克病史及碘过敏史、临床腋窝淋巴结阳性、腋窝手术史的患者[2]。所有研究对象的选择均符合医学伦理学的要求,随机分为亚甲蓝联合吲哚菁绿组和亚甲蓝组,其中亚甲蓝联合吲哚菁绿组患者95例,年龄32~75岁,平均(45.6±12.9)岁。亚甲蓝组患者65例,年龄33~74岁,平均(46.2±15.9)岁。2组患者基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

使用2 mL注射器,取乳晕边缘皮内注射示踪剂,

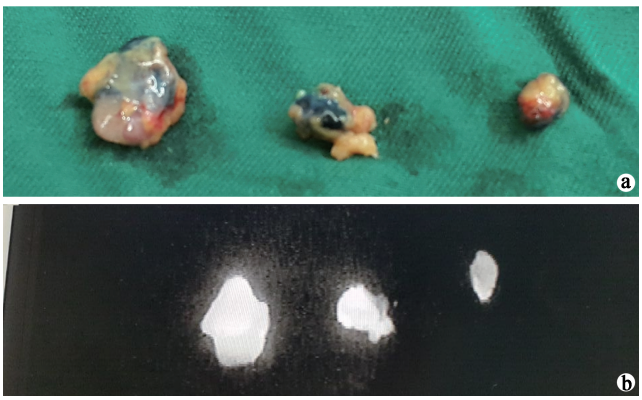
[基金项目] 广西壮族自治区卫生厅项目(Z2013469);桂林市科技局项目(20140120-1-10)

[通信作者] 曾繁余,E-mail:meigeren11@126.com

肿瘤位于外上象限且已行肿瘤切取活检患者,可在乳晕边缘及肿瘤表面皮肤分别注射[5]。

亚甲蓝组:乳晕边缘皮内注入1% 亚甲蓝1~2 mL,5~10 min后,取低位腋窝小切口,或沿乳腺切口,切开皮肤及皮下组织,游离皮瓣,在乳腺外上胸大肌外侧缘处,沿蓝染淋巴管仔细寻找蓝染淋巴结,确认为SLN[6]。

亚甲蓝联合吲哚菁绿组:乳晕边缘皮内注入1%亚甲蓝1~2 mL,5 min后,取吲哚菁绿0.1~0.15 mL,生理盐水稀释至1 mL,注射方法及位置同亚甲蓝法,脉管系统成像仪下即刻可以观测到淋巴管引流路径。3 min后,使用脉管系统成像仪引导下,荧光示踪见淋巴管现象消失处远端1 cm处选择皮肤切口,寻找荧光或/和蓝染显示淋巴结,对所取前哨淋巴结进行常规HE染色及免疫组化染色确定是否有癌细胞转移[7-8]。得到的乳腺癌前哨淋巴结如图1。



a:蓝染的前哨淋巴结;b:荧光显影的前哨淋巴结

图1 腋窝前哨淋巴结

1.3 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件处理数据,计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用t检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的检测成功率和准确性比较

亚甲蓝联合吲哚菁绿组的检出成功率和准确性高于亚甲蓝组,差异有统计学意义($P<0.05$);亚甲蓝联合吲哚菁绿组的假阴性率低于亚甲蓝组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 2组患者的检测成功率和准确性比较[例(%)]

组别	n	检测成功	准确性	假阴性
亚甲蓝组	65	58(89.2)	55(84.6)	7(10.8)
亚甲蓝联合吲哚菁绿组	95	91(95.8)	87(91.6)	6(6.3)
χ^2		9.248	9.268	8.246
P		0.035	0.036	0.031

2.2 2组患者假阴性和检出的前哨淋巴结数比较

亚甲蓝联合吲哚菁绿组检出的假阴性率为6.3%,低于亚甲蓝组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。亚甲蓝联合吲哚菁绿组前哨淋巴结多于亚甲蓝组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组患者检出的前哨淋巴结数比较

组别	n	假阴性[例(%)]	前哨淋巴结数(枚/例)
亚甲蓝组	65	7(10.8)	1.9±0.5
亚甲蓝联合吲哚菁绿组	95	6(6.3)	2.9±0.9
t/χ^2		4.923	5.149
P		0.031	0.027

2.3 2组研究对象手术完成用时比较

对2组患者手术用时进行统计比较后发现,亚甲蓝联合吲哚菁绿组的平均用时为(11.8±1.2)min,而亚甲蓝组的平均用时为(17.6±1.60)min,组间比较差异有统计学意义($t=5.236$,$P=0.025$),说明吲哚菁绿应用于乳腺癌前哨淋巴结活检可有助于缩短手术时间。

3 讨论

乳腺癌是多发于女性的恶性肿瘤,严重威胁着患者的生命与健康。腺癌腋窝的前哨淋巴结活检术预测腋窝淋巴结转移的准确率达95%~98%,从而使无腋窝淋巴结转移的早期乳腺癌患者避免了腋窝淋巴结清扫,降低淋巴水肿、皮下积液等并发症发生率、提高患者生活质量。临床研究已充分证实绝大多数乳腺癌首先转移到腋窝前哨淋巴结[9]。因此选择一种安全、可靠、假阴性率低的前哨淋巴结检测方法至关重要。目前临床常用的腋窝前哨淋巴结活检有染料法、核素法和染料核素联合法。但是这3种方法的检测结果不同,左文述等[3]荟萃分析结果为平均检出率90.82%(5 705/6 282),其中蓝染料法为89.84%,核素法92.67%,联合法为94.63%。染料核素联合法准确率高于核素法,而核素法高于染料法,准确率低者表现为假阴性率高。《NCCN中国乳腺癌临床实践指南》中,前哨淋巴结活检术已经成为临床腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌的标准治疗方法[10-11]。

日本Bell Land综合医院报道了一个新的前哨淋巴结识别技术,即为吲哚菁绿注射荧光成像技术[12]。研究人员通过多维螺旋CT获取了患者三维成像;显影剂通过皮内注射,通过CT激光定位体系将前哨淋巴结位置标记在皮肤表面;手术期间,通过荧光成像系统获得荧光图像。这一方法通常容易识别腋窝皮肤,甚至是肥胖患者前哨淋巴结位置。即使对于皮肤小切口,

荧光成像技术结合计算机断层扫描淋巴管造影(CTLG)仍可轻易识别前哨淋巴结位置[13]。计算机断层扫描淋巴管造影可观察淋巴液流向并识别前哨淋巴结,准确率达95%。荧光成像技术可成功观察淋巴液流向并识别所有患者前哨淋巴结。计算机断层扫描淋巴管造影所检测的淋巴液流向与荧光成像完全一致。将前哨淋巴结增强分为"整体"和"局部"两类,局部前哨淋巴结增强患者转移率显著高于整体淋巴结增强患者。与单独荧光成像技术相比,荧光成像与计算机断层扫描淋巴造影技术可更简单有效地识别前哨淋巴结[5]。另外,计算机断层扫描淋巴造影技术可能对前哨淋巴结转移诊断更有利。

自发荧光物质吲哚菁绿已广泛应用于临床,吲哚菁绿清除试验作为实时、无创的肝脏储备功能检测,能很好反映肝硬化患者的肝脏储备功能,已得到临床验证[14]。吲哚菁绿荧光血管造影已应用于神经外科手术中,其空间分辨率高,同时具有较强时效性。吲哚菁绿具有自发荧光特性,不需要特殊的设备,只需荧光显像系统,在相对偏暗的室内直接观察,具有直观性、简便性,容易操作,而且也会降低假阴性的发生[15]。

本研究显示,采用吲哚菁绿联合亚甲蓝法检测乳腺癌前哨淋巴结的假阴性率比较低为6.3%,明显低于亚甲蓝检测的10.8%。此研究的结果与郭文武等[16]的结果基本一致。亚甲蓝联合吲哚菁绿检测的成功率和准确率均高于亚甲蓝检测。同时亚甲蓝联合吲哚菁绿组检出率并不低于亚甲蓝联合核素法。吲哚菁绿对比核素,优点为无放射性,使用方便,不需多次淋巴结核素显像,而且注射及检测方法简单,外科医生容易掌握。假阴性率也与手术医生的经验有关,全部假阴性病例均出现在开展前哨淋巴结活检手术的最初3个月。通过对手术用时统计充分表明,吲哚菁绿应用于乳腺癌前哨淋巴结活检中的重要性。此次研究的结果和临床上相关研究结果一致,虽数据存在一些差异,分析原因可能与本次研究例数选择少、分组方法不同等原因有关,但这些差异组间相同,不影响结果,因此认为此次研究科学有效。

综上所述,早期乳腺癌患者选择前哨淋巴结活检术,可有效降低腋窝淋巴结清扫带来的并发症,从而提高生活质量。亚甲蓝联合吲哚菁绿应用于乳腺癌前哨淋巴结活检术能有效提高检出率并降低假阴性率,且方法简单易操作、无放射性、费用不高,可在临床广泛使用。

[参考文献]

[1] Hirano A, Kamimura M, Ogura K. A Comparison of Indocyanine Green Fluorescence Imaging Plus Blue Dye and Blue Dye Alone for Sentinel Node Navigation Surgery in Breast Cancer Patients[J]. Ann Surg Oncol, 2012,19(13):4112-4116. doi:10.1245/s10434-012-2478-0.

[2] Poellinger A, Burock S, Grosenick D, et al. Breast cancer: early and late fluorescence near-infrared imaging with indocyanine green-a preliminary study[J]. Radiology, 2011, 258(2):409-416. doi: 10.1148/radiol.10100258.

[3] 左文述,于志勇,郑 刚. 乳腺癌前哨淋巴结活检研究的现状与展望[J]. 外科理论与实践,2011,16(1):14-18.

[4] 寇德强,迟崇巍,徐 虎,等. 吲哚菁绿联合亚甲蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床应用[J]. 现代生物医学进展,2015,15(19):3686-3689. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.022.

[5] Harkrider WW, Diebold AE, Maloney T, et al. An Extended Phase Ⅱ trial of iodine-125 methylene blue for sentinel lymph node identification in women with breast cancer[J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(4):599-605. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.044.

[6] Furth PA. STAT signaling in different breast cancer sub-types[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1):612-615. doi:10.1016/j.mce.2013.03.023.

[7] Nunes-Xavier CE, Martín-Pérez J, Elson A, et al. Protein tyrosine phosphatases as novel targets in breast cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(2):211-226. doi:10.1016/j.bbcan.2013.06.001.

[8] Li J, Zhuang Z, Jiang B, et al. Advances and perspectives in nanoprobes for noninvasive lymph node mappin[J]. Nanomedicine, 2015, 10(6):1019-1036. doi:10.2217/nnm.14.201.

[9] Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(1):64-70. doi:10.1016/j.ejso.2014.10.047.

[10] Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(10):1808-1818. doi:10.1016/j.ejca.2014.03.016.

[11] Shams PN, Foster PJ. Clinical outcomes after lens extraction for visually significant cataract in eyes with primary angle closure[J]. J Glaucoma, 2012, 21(8):545-550. doi:10.1097/IJG.0b013e31821db1db.

[12] Su WW, Chen PY, Hsiao CH, et al. Primary phacoemulsification and intraocular lens implantation for acute primary angle-closure [J]. PLoS One, 2011, 6(5):e20056. doi: 10.1371/journal.pone.0020056.

[13] Boulanger G, Orignac I, Weber M. Demographic evolution of acute primary angle closure between 2001-2003 and 2008-2010: impact of modern cataract surgery[J]. J Fr Ophtalmol, 2013, 36(2):95-102. doi: 10.1016/j.jfo.2012.01.006.

[14] 雷 海,黄晓蓉,闫珊玲,等. 荧光联合染料染色在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用研究[J]. 中国综合临床,2015,31(12):1067-1070. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2015.12.004.

[15] 任 敏,王本忠,陈 樱,等. 吲哚菁绿-纳米碳联合示踪在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中华内分泌外科杂志,2015,9(2):97-100. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2015.02.003.

[16] 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. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.008.

(编辑:周小林)