

早期乳腺癌前哨淋巴结活检在简化腋清扫中的应用研究

任俊玲¹, 陈斌², 王亚兵²

(1. 芜湖市第一人民医院, 安徽 芜湖 241000;

2. 皖南医学院弋矶山医院, 安徽 芜湖 241000)

摘要: [目的] 探讨早期乳腺癌患者行前哨淋巴结活检(SLNB)为阴性, 行简化腋窝淋巴结清扫替代腋窝淋巴结清扫术(ALND)的临床效果。[方法] 采用 1%亚甲蓝染色法对 65 例早期乳腺癌患者行 SLNB, 60 例成功行 SLNB, 其中 40 例 SLN 无转移者行简化腋窝淋巴结清扫术(简化组); 20 例 SLN 有转移者行 ALND(标准组), 比较两组患者术后上肢并发症的发生情况、腋窝复发及全身转移情况。[结果] 简化组手术时间和腋窝引流时间比标准组明显缩短, 有统计学差异($P<0.01$); 简化组术后患侧上肢的疼痛、肿胀、麻木症状明显较标准组少($P<0.01$)。两组生存曲线没有差异。[结论] 亚甲蓝染色法能够比较准确地定位乳腺癌的前哨淋巴结。简化 ALND 替代 ALND 手术时间和术后引流时间缩短, 方便可行, 并发症明显减少, 腋窝复发率低, 是早期乳腺癌患者的安全分期手术。

关键词: 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活检术; 腋窝淋巴结清扫术

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)08-0677-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B014

Application of Sentinel Lymph Node Biopsy of Early Breast Cancer on Simplified Axillary Lymph Node Dissection

REN Jun-ling¹, CHEN Bin², WANG Ya-bing²

(1. Wuhu NO.1 People's Hospital, Wuhu 241000, China; 2. Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of simplified axillary lymph node dissection instead of axillary lymph node dissection in SLN negative patients with early breast cancer. [Methods] A total of 65 patients diagnosed breast cancer by pathology accepted SLNB with methylene blue during operation. Sixty patients accepted SLNB successfully. Forty negative cases received simplified ALND as simplification group and 20 positive cases of axillary lymph node dissection as standard group. Limbs complications, axillary recurrences and metastasis were compared between simplification group and standard group. [Results] Operating time and axillary drainage time in simplification group were obviously less than those in the standard group ($P<0.01$). The incidence rates of postoperative pain, turgidity and numb were less in simplification group than those in standard group ($P<0.01$). However, the survival curve had no significant difference between the two groups. [Conclusion] Dye-guided SLNB in breast cancer is a rather precise method for locating SLN. Simplified ALND instead of ALND can reduce operation time and axillary drainage time. It is a safe staging surgery for early breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; axillary lymph node dissection

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤, 近年来其发病率明显上升并呈年轻化趋势, 严重危害了女性的

身心健康, 其区域淋巴结的状态是决定治疗方式及了解预后的重要因素^[1]。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指引流某特定区域淋巴液的第一站淋巴结。能准确预测腋窝淋巴结有无转移, 使腋窝淋巴结阴性的患者避免不必要的 ALND, 缩小手术范围, 减轻患者术后并发症。本研究对 SLN 阴性患者行简

基金项目: 安徽省卫生厅青年课题(09B123)

通讯作者: 陈斌, 主任医师, 学士; 皖南医学院弋矶山医院甲乳外科; 安徽省芜湖市赭山西路 92 号(241000); E-mail: chenbin194607@sina.com

收稿日期: 2014-04-11; **修回日期:** 2014-06-30

化的 ALND, 即只行胸小肌外侧组腋淋巴结清扫, 了解其术后并发症的发生情况(上肢淋巴水肿、肩部活动障碍、患肢疼痛的发生率等), 以及局部复发和远处转移情况, 以期 SLN 阴性者缩小腋窝清扫的范围并逐渐过渡到 SLNB 完全替代 ALND 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集弋矶山医院甲乳外科 2005 年 1 月至 2007 年 12 月期间的 65 例临床 $T \leq 3\text{cm} N_0 M_0$ 原发性乳腺癌患者为研究对象。

病例入选标准: ①确诊为临床早期乳腺癌 $T \leq 3\text{cm} N_0 M_0$; ②临床体检腋窝淋巴结无肿大。病例排除标准: ①乳腺多原发肿瘤; ②患侧乳腺或腋窝已接受过放疗; ③患侧腋窝淋巴结已行活检; ④术前接受新辅助化疗。按入院顺序, 选取符合纳入标准的 65 例女性早期乳腺癌患者。

行简化 ALND 的 40 例患者, 平均年龄 50.6 岁(33~72 岁), 肿瘤平均大小为 $2.0\text{cm}(0.8 \sim 3.0\text{cm})$, 其中 T_1 期 24 例, T_2 期 16 例; 组织类型: 浸润性导管癌 34 例, 浸润性小叶癌 2 例, 大汗腺癌 2 例, 基底细胞样乳腺癌 1 例, Paget 病伴浸润性导管癌 1 例。

同期行 ALND 术的 20 例原发性乳腺癌患者, 平均年龄 49 岁(32~68 岁); 肿瘤平均大小为 $2.3\text{cm}(1.2 \sim 3.0\text{cm})$, 其中 T_1 期 13 例, T_2 期 7 例; 组织类型: 浸润性导管癌 16 例, 浸润性小叶癌 1 例, 导管原位癌 3 例。

1.2 试剂

蓝染料为 1% 亚甲蓝 (美蓝, methylene blue, MB), 由江苏济川制药公司生产。

1.3 方法

1.3.1 亚甲蓝染色法行 SLNB

前哨淋巴结的定位采用亚甲蓝染色法, 麻醉成功后, 于原发肿瘤表面或乳晕区上、下、左、右选取 4 个注射点将 1% 亚甲蓝溶液 2ml 注射到皮下组织内(每点 0.5ml), 已行术前或术中活检的患者则注射于切除术后的残腔四周表面的皮下组织内并按摩数分钟, 注射亚甲蓝后的 10min, 在腋窝下 4cm 处取一弧形切口长约 3cm, 寻胸大肌外缘下方沿蓝染的淋巴

管找到距乳腺最近的蓝染淋巴结, 即为标记 SLN, 立即送冰冻病理检查。术中病理示 SLN 阴性的行简化 ALND, 即只清扫胸小肌外侧组淋巴结, 阳性行 ALND, 将未染色的淋巴结标记为非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node, nSLN)

1.3.2 SLN 的处理

将找到的 SLN 按长轴切成两半, 一半行术后石蜡包埋常规连续切片及免疫组化检查(IHC), 并以此结果作为标准(连续切片检查将 SLN 按 0.5mm 切 1 片的原则, 每枚 SLN 约切 20~25 片), 另一半行冰冻切片检查。

1.3.3 治疗

所有患者均采用乳腺癌改良根治术及辅助治疗。

1.3.4 随访及并发症的评估

患者在完成化疗及放疗后进入术后复查阶段, 对所有患者进行随访, 随访方法采用询问病史、临床体检、胸片、腹部彩超、乳腺 X 线钼靶摄片及血液肿瘤标志物监测等, 依病情对部分患者选择性应用 CT、MRI 或同位素骨扫描, 在患者的最近一次复诊时对患者进行并发症的评估, 结合填写调查表及电话询问完成随访。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 计量资料两组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLNB 结果

本组 65 例中 60 例成功行 SLNB, 成功率达 92.3%(60/65), 5 例未检出 SLN 者有 2 例位于内象限。共检出 SLN 90 枚, 每例 1~3 枚, 平均 1.5 枚, 所有 SLN 均位于外侧组(Level I)。40 例 SLN 无转移患者行简化腋窝淋巴结清扫术, 共检出淋巴结 402 枚, 平均 10 枚, 20 例 SLN 阳性患者行 ALND, 共检出淋巴结 260 枚, 平均 13 枚。

2.2 术中及术后情况比较

整理两组患者的术中及术后情况, 简化 ALND 组手术时间、术后腋窝引流时间均少于 ALND 组, 具有统计学差异($P < 0.05$), 简化组的住院时间与标准组比较无统计学差异, 可能与样本量过少有关(Table 1)。

2.3 上肢并发症

让返院复查的患者通过写调查表的形式结合电话随访来自我评估上肢并发症的情况,如疼痛、肿胀、上肢麻木、活动受限等,1例简化组患者于术后4个月死于肺转移,另外,由于居住地变更、通讯号码变更等因素,有4例患者失访,其中简化组1例,标准组3例。

结果发现,简化组术后上肢疼痛占15.9%(6/38)、肿胀占5.3%(2/38)、麻木占21.1%(8/38)、活动受限占18.4%(7/38);标准组术后上肢疼痛占52.9%(9/17)、肿胀占35.3%(6/17)、麻木占76.5%(13/17)、活动受限占23.5%(4/17);简化组术后疼痛、肿胀、麻木明显较标准组少,比较有统计学差异($P<0.05$),而活动受限情况两者比较无统计学差异(Table 2)。

2.4 腋窝复发及全身转移

至2010年12月30日,随访36~60个月,中位随访46.5个月,未出现腋窝复发情况,4例失访,1例简化组患者于术后第4个月死于肺转移,免疫组化提示ER(-)、PR(-)、c-erBb-2(-)。根据回访结果绘制生存曲线,以随访月份为横坐标,以生存率为纵坐标,两曲线走势相同,无明显偏差,两组生存分析比较无统计学差异(Figure 1)。

3 讨论

长期以来,腋淋巴结清扫术(ALND)一直是乳腺癌分期手术的重要方法,它能够对乳腺癌进行准确的分期,提供预后信息,指导系统治疗。但由于ALND后难免会发生不同程度的上肢淋巴水肿、肩部活动受限、胸壁和上肢疼痛、麻木等并发症,严重影响患者的生存质量。近数十年来,乳腺癌的治疗概念及治疗模式有了根本的改变,从以往“让患者接受最大可能耐受的治疗”到目前“最小、最有效的治疗”的概念^[2]。

前哨淋巴结活检(SLNB)指通过蓝染和(或)同位素示踪定位腋窝的前哨淋巴结——第一站淋巴

Table 1 Comparison of postoperative index between simplification group and standard group

Groups	N	Operating time (min)	Hospital stays (d)	Axillary drainage time (d)
Simplification group	40	87.42±7.13	14.32±0.92	5.75±0.84
Standard group	20	126.60±12.03	21.8±1.39	11.40±1.79
χ^2		7.128	3.934	23.136
P		0.010	0.520	0.000

Table 2 Comparison of the upper limb complications between simplification group and standard group

Groups	N	Pain	Turgidity	Numb	Movement restriction
Simplification group	38	6(15.9%)	2(5.3%)	8(21.1%)	7(18.4%)
Standard group	17	9(52.9%)	6(35.3%)	13(76.5%)	4(23.5%)
χ^2		8.170	6.280	13.020	0.005
P		0.004	0.012	0.000	0.942

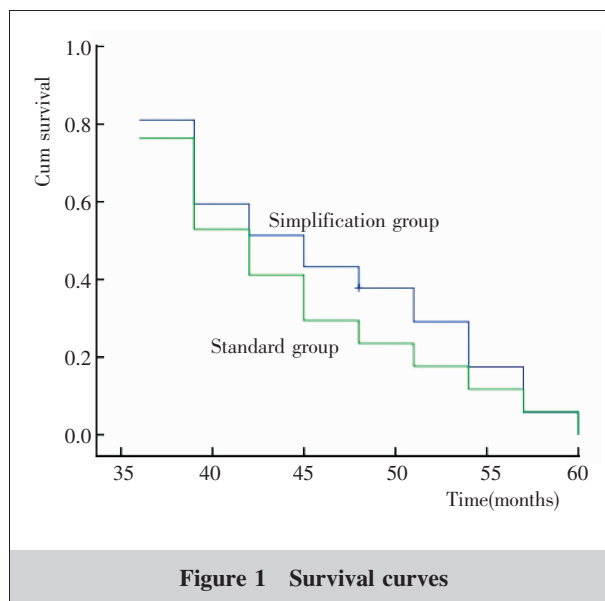


Figure 1 Survival curves

结,切除及通过病理切片,得到病理诊断,以指导下一步治疗。前哨淋巴结活检术于20世纪90年代中期被引入早期乳腺癌的治疗中,经过国内外多项临床研究,包括NSABP B-32、ASCO-OG Z0010、ASCO-OG Z0011等大型前瞻性、随机临床试验均证实,对于腋窝淋巴结转移阴性的乳腺癌患者,SLNB可以取代ALND。国际上SLNB逐渐被接受为乳腺癌患者明确腋窝淋巴结状态的标准方法^[3]。虽然SLNB已经确立了重要的学术和临床地位,由于SLN的假阴性及微转移的存在,国内中小型城市综合性医院对SLN阴性患者,采取SLNB替代ALND还持谨慎态度。SLNB有两方面的益处:一是提供了一个最佳方法,精确发现可能转移的淋巴结;二是避免腋淋巴

结清扫术所引起的并发症,提高患者的生存质量,但其假阴性率较高一直是不容忽视的问题。国外研究曾指出,示踪剂的选择对结果有重要意义^[4]。常规定位 SLN 的方法有 3 种:①蓝染法:常用染料有异硫蓝、专利蓝及亚甲蓝;②放射性同位素标记法;③两种方法联用。英子伟等^[5]报道采用亚甲蓝 SLN 的检出率为 92.1%。Weaver 等^[6]认为 SLN 的放射示踪法或活性蓝示踪法单用均可造成遗漏,理论上两法合用可增高 SLN 的检出率。许多研究均显示,单独使用染料法和核素法行 SLNB 的检出率相似^[7]。本组采用亚甲蓝染色法,SLN 检出率达 95%,与文献报道相仿^[8],稍低于专利蓝或异硫蓝染色。但亚甲蓝具有便宜、无副作用及无放射性同位素标记法污染等特点,适合国内基层医院使用。但相对于专利蓝或异硫蓝,亚甲蓝的淋巴管亲和力弱,因此手术在解剖并寻找蓝染的淋巴管时,一定要防止出血以保持手术野的清晰。

简化 ALND 仅清扫胸小肌外侧组淋巴结,从而大大减少了乳腺癌根治术后的患肢肿胀、疼痛、麻木等并发症。本组资料显示简化组术后上肢疼痛占 15.9%(6/32)、肿胀占 5.3%(2/36)、麻木占 21.1%(8/30)、活动受限占 18.4%(7/31);标准组术后上肢疼痛占 52.9%(9/8)、肿胀占 35.3%(6/11)、麻木占 76.5%(13/4)、活动受限占 23.5%(4/13);简化组术后疼痛、肿胀、麻木明显较标准组少,这与金亮等^[9]研究结果相似,而活动受限情况两者比较无统计学差异,可能与样本含量过少有关。简化 ALND 组较 ALND 组的术后生存质量明显改善,随访 36~60 个月,中位随访 46.5 个月,未出现腋窝复发情况,1 例简化组患者于术后第 4 个月出现肺转移死亡。

综上所述,对早期乳腺癌 SLN 阴性的患者行简化的 ALND 替代 ALND 是安全有效的,术后并发症少,腋窝控制好,复发率低,且作为乳腺癌的分期手术,对患者预后没有影响,同时也为 SLNB 替代 ALND 提供理论依据。

参考文献:

- [1] Banerjee M, George J, Song EY, et al. Tree-based model for breast cancer prognostication[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(13):2567-2575.
- [2] Shao ZM, Shen ZZ, Xu BH. Tumor of the breast[M]. 2nd Edition. Shanghai: Fudan University Press, 2013.1. [邵志敏, 沈镇宙, 徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海: 复旦大学出版社, 2013.1.]
- [3] Veronesi U, Paganilli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(12):983-990.
- [4] Straver ME, Meijnen P, Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(4):1854-1861.
- [5] Ying ZW, Zhang B. Feasibility study of sentinel lymph nodes in breast cancer diagnosis[J]. Journal of Practical Oncology, 2006, 21(5):477-479. [英子伟, 张斌. 术中诊断乳腺癌前哨淋巴结可行性研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(5):477-479.]
- [6] Weaver DL, Ashikaga T, Harlovo SP, et al. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma[J]. Cancer, 2000, 88(5):1099-1107.
- [7] Zhao J, Wang S, Liu XA. Progress on dye sentinel lymph node biopsy in early breast cancer[J]. China Cancer, 2007, 16(10):785-787. [赵佳, 王水, 刘晓安. 早期乳腺癌染料法前哨淋巴结活检的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(10):785-787.]
- [8] Zuo WS, Yu ZY, Zheng G. Present situation and prospect of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2011, 16(1):14-18. [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.]
- [9] Jin L, Li SR, Zhou J, et al. Application of sentinel lymph node biopsy replacing axillary lymph node dissection in breast cancer[J]. Lingnan Modern Clinics in Surgery, 2008, 8(6):428-430. [金亮, 李顺荣, 周婕, 等. 前哨淋巴结活检术替代腋窝淋巴结清扫术在乳腺癌中的临床应用[J]. 岭南现代临床外科, 2008, 8(6):428-430.]