

纳米碳混悬液联合亚甲蓝注射液在早期乳腺癌前哨淋巴结活检中示踪效果对比分析

高海燕, 代建波, 薛 娇

(南京医科大学附属常州第二人民医院, 江苏 常州 213000)

摘要: [目的] 探讨纳米碳混悬液联合亚甲蓝注射液在早期乳腺癌前哨淋巴结活检 (SLNB) 中示踪效果。[方法] 2017 年 5 月至 2018 年 5 月收治 T1~T2N0M0 期 180 例女性乳腺癌患者, 按随机数字表达法分为 3 组, A 组为纳米碳组, B 组为亚甲蓝组, C 组为纳米碳联合亚甲蓝组, 每组 60 例。A 组采用纳米碳混悬液为示踪剂, B 组采用亚甲蓝注射液为示踪剂, C 组采用常规一半剂量的纳米碳混悬液联合亚甲蓝注射液为示踪剂。术后比较三组患者的前哨淋巴结检出率、准确率、敏感度、假阴性率, 以及术中寻找前哨淋巴结所需的时间和淋巴结检出数。[结果] A 组前哨淋巴结检出率为 96.67%, 敏感度为 92.31%, 准确率为 93.33%, 假阴性率为 7.69%; B 组前哨淋巴结检出率为 93.33%, 敏感度为 91.30%, 准确率为 90.00%, 假阴性率为 8.69%; C 组前哨淋巴结检出率为 98.33%, 敏感度为 93.10%, 准确率为 95.00%, 假阴性率为 6.89%, 三组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。A 组术中寻找前哨淋巴结时间为 $(23.32\pm5.49)\text{min}$, 淋巴结检出数 (3.28 ± 1.11) 枚; B 组为 $(25.54\pm3.68)\text{min}$, 淋巴结检出数 (2.36 ± 0.79) 枚; C 组为 $(21.53\pm4.92)\text{min}$, 淋巴结检出数 (4.19 ± 1.10) 枚, 三组前哨淋巴结时间及淋巴结检出数比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。[结论] 纳米碳混悬液与亚甲蓝注射液两种示踪剂应用于早期乳腺癌 SLNB 中, 均具有较好的检出率, 但联合组寻找前哨淋巴结所花时间更短, 淋巴结检出数量更多, 且未见副作用, 值得临床推广与应用。

关键词: 乳腺癌; 纳米碳; 亚甲蓝; 前哨淋巴结活检术

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0892-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B010

Carbon Nanoparticle Suspension with Methylene Blue Injection in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer Patients

GAO Hai-yan, DAI Jian-bo, XUE Jiao

(Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the application of nanocarbon suspension combined with methylene blue injection in sentinel lymph node biopsy (SLNB) for patients with early breast cancer. [Methods] One hundred and eighty female breast cancer patients diagnosed as T1~T2N0M0 in our hospital from May 2017 to May 2018 were randomly divided into three groups with 60 cases in each group. In group A, nano-carbon suspension was used as a tracer, group B was traced with methylene blue injection, and group C was traced with nano-carbon suspension combined and methylene blue injection. The sentinel lymph node detection rate, diagnostic accuracy, sensitivity, false negative rate and the time spent for finding the sentinel lymph nodes during surgery, the number of lymph node detected were compared in three groups. [Results] The detection rate of sentinel lymph nodes in group A, B and C was 96.67%, 93.33% and 98.33%, the sensitivity of three groups was 92.31%, 91.30% and 93.10%, the accuracy rate was 93.33%, 90.00% and 95.00%, the false negative rate was 7.69%, 8.69% and 6.89%, respectively. There was no significant difference among the three groups ($P>0.05$). The tracing time for sentinel lymph node in group A, B and C was $(23.32\pm5.49)\text{min}$, $(25.54\pm3.68)\text{min}$ and $(21.53\pm4.92)\text{min}$, the number of detected lymph nodes in three groups was 3.28 ± 1.11 , 2.36 ± 0.79 and 4.19 ± 1.10 , respectively (all $P<0.05$). [Conclusion] Nanocarbon suspension and methylene blue injection both are effective in tracing SLNB for early breast cancer, however, the combination of two techniques may detect more sentinel lymph nodes and take less time.

Subject words: breast cancer; nanocarbon; methylene blue; sentinel lymph node biopsy

目前对于早期乳腺癌的治疗仍主要是手术切除为主^[1]。但手术切除极易损伤患肢的淋巴回流系

统,造成切口愈合不良、皮下积液、淋巴水肿、感染等并发症,造成患者焦虑、抑郁,严重影响患者的生活质量。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)为乳腺癌癌细胞转移的第 1 站淋巴结^[2],对其进行前哨淋巴结活检 (SLNB),能为早期乳腺癌患者提供了精确分期,有效地减少了术后并发症的发生,目前日

基金项目: 南京医科大学科技发展基金重点项目 (2016NJMUZD082)
通讯作者: 代建波, 主治医师, 硕士; 南京医科大学附属常州第二人民医院乳腺外科, 江苏省常州市武进区 (213000); E-mail: 363405892@qq.com
收稿日期: 2018-06-11; **修回日期:** 2018-07-10

益被广大临床及患者所接受,活检结果证实为阴性患者可避免进行 ALND,减少患者的痛苦,同时也为医务人员减少了额外的工作负担。因此,对于早期乳腺癌 SLN 示踪剂选择以及运用,成为其关键的一环。本研究对比纳米碳混悬液联合亚甲蓝注射液在早期乳腺癌 SLNB 中示踪临床效果,探讨其联合应用在乳腺癌 SLNB 中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2017 年 5 月至 2018 年 5 月收治我院乳腺外科确诊为 T1~T2N0M0 期 180 例女性乳腺癌患者,按随机数字表达法分为 3 组,A 组为纳米碳组,B 组为亚甲蓝组,C 组为纳米碳联合亚甲蓝组,每组 60 例。A 组平均年龄(47.2±15.1)岁(28~63 岁);左侧乳腺癌 24 例,右侧乳腺癌 36 例;肿瘤分期 T1 期 35 例,T2 期 25 例。B 组平均年龄(51.3±13.1)岁(38~65 岁);左侧乳腺癌 22 例,右侧乳腺癌 38 例;肿瘤分期为 T1 期 29 例,T2 期 31 例;C 组平均年龄(49.4±17.3)岁(32~67 岁);左侧乳腺癌 29 例,右侧乳腺癌 31 例;肿瘤分期 T1 期 26 例,T2 期 34 例。三组患者年龄、肿瘤部位、肿瘤分期等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

①术前无腋窝手术史,未接受任何手术、辅助治疗及靶向治疗的患者;②未发现有明显腋窝淋巴结转移及全身其他转移征象者;③乳腺癌 TNM 分期 T1~T2N0M0 期;④经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意。

1.3 排除标准

①炎性乳癌类型患者;②亚甲蓝、纳米炭示踪剂过敏患者;③妊娠期或哺乳期患者;④已对乳腺癌进行过放化疗治疗者;⑤家属或患者不能依从或不同意治疗者。

1.4 实验试剂

纳米炭混悬液(重庆莱美药业股份有限公司,国药准字 H20041829,规格 1ml:50mg/瓶);1%亚甲蓝注射液(江苏济川药业集团有限公司,国药准字 H32025285,规格 2ml:20mg/支)。

1.5 示踪剂注射方法

A 组:于术前抽取纳米碳混悬液 2ml,暴露术野

后,用皮试针头在环乳晕周缘及瘤体周围组织分 4~6 点浆膜下缓慢推注,于 3min 完成;B 组:抽取亚甲蓝注射液 2ml 分别于同样部位注入;C 组:术前抽取 1ml 亚甲蓝注射液+纳米碳混悬液 1ml 分别于同样部位注入。三组患者注射完毕后均按摩乳房约 10min。

1.6 手术方法

常规行乳腺癌改良根治术或乳腺癌保乳根治术^[3],沿着色淋巴管从上到下,从内侧到外侧寻找前哨淋巴结,然后进行腋窝前哨淋巴结活检术后分别病理送检。术后根据病理检查情况,前哨淋巴结呈阳性的患者行乳腺癌根治术治疗,加腋窝淋巴结清扫术,前哨淋巴结活检呈阴性的患者给予常规治疗。

1.7 评价标准

参照美国 Louisville 大学的前哨淋巴结活检检测标准^[4],进行检出率、敏感度、准确率、假阴性率的计算。

检出率(%)=(SLN 检出例数/实施 SLN 检测所有例数)×100%;敏感度(%)=(SLN 阳性例数/腋窝淋巴结转移例数)×100%;准确率(%)=(SLNB 真阳性与真阴性的例数总和/SLNB 总例数)×100%;假阴性率(%)=(SLNB 假阴性例数/腋窝淋巴结转移例数)×100%。

1.8 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较方差齐性采用单因素方差分析,方差不齐组采用非参数检验,两两比较采用 LSD 或 SNK 检验,所有分析均采用双侧检验法。计数资料的比较采用 χ^2 检验或确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前哨淋巴结活检比较

A 组 60 例患者中,共检出 SLN 58 例,其中 26 例 ALN 阳性,24 例 SLN 阳性,2 例 SLN 阴性,检出率为 96.67%(58/60),敏感度为 92.31%(24/26),准确率为 93.33%(56/60),假阴性率为 7.69%(2/26)。

B 组 60 例患者中,共检出 SLN 56 例,其中 23 例 ALN 阳性,21 例 SLN 阳性,2 例 SLN 阴性,检出率为 93.33%(56/60),敏感度为 91.30%(21/23),准确率为 90.00%(54/60),假阴性率为 8.69%(2/23)。

C组60例患者中,共检出SLN 59例,其中29例ALN阳性,27例SLN阳性,2例SLN阴性,检出率为98.33%(59/60),敏感度为93.10%(27/29),准确率为95.00%(57/60),假阴性率为6.89%(2/29)。三组患者在检出率、敏感度、准确率、假阴性率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Comparison of sentinel lymph node biopsy results in three groups

Group	N	Detection rate (%)	Sensitivity (%)	Accuracy rate (%)	False negative rate (%)
Group A	60	96.67%(58/60)	92.31%(24/26)	93.33%(56/60)	7.69%(2/26)
Group B	60	93.33%(56/60)	91.30%(21/23)	90.00%(54/60)	8.69%(2/23)
Group C	60	98.33%*(59/60)	93.10%*(27/29)	95.00%*(57/60)	6.89%*(2/29)
χ^2		2.081	0.058	1.161	0.058
P		0.353	0.971	0.560	0.971

2.2 前哨淋巴结时间及淋巴结检出数比较

A组术中寻找前哨淋巴结时间为(23.32±5.49) min,淋巴结检出数(3.28±1.11)枚;B组术中寻找前哨淋巴结时间为(25.54±3.68)min,淋巴结检出数(2.36±0.79)枚;C组术中寻找前哨淋巴结时间为(21.53±4.92)min,淋巴结检出数(4.19±1.10)枚;三组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of time on finding sentinel lymph nodes and the number of lymph nodes in three groups

Group	N	Time(min)	Number of lymph nodes detected
Group A	60	23.32±5.49	3.28±1.11
Group B	60	25.54±3.68	2.36±0.79
Group C	60	21.53±4.92*	4.19±1.10*
F		10.66	49.27
P		0.00	0.00

Note: *: Compared with group A and group B, $P<0.05$.

3 讨论

随着目前医疗技术不断进步,大多数处于早中期乳腺肿瘤患者能够被及早发现^[5]。外科手术在乳腺癌的诊断、分期和综合治疗中仍然发挥着主要作用。SLN是原发性恶性肿瘤发生淋巴结转移经过的第一站,也是阻止恶性肿瘤细胞从淋巴系统转移的重要屏障^[6]。根据SLNB的情况来判断腋窝淋巴结状态,能够为早中期乳腺癌患者提供了精确分期,若病理结果显示为阴性,则可以使乳腺癌病人避免ALND,有效地减少了术后并发症的发生^[7,8]。ALND通常作为手术中的常规操作,但是由于ALND并

症较多,会导致患者发生上肢水肿、患肢麻木以及损伤臂丛神经等一系列并发症^[9,10]。因此,对于早中期乳腺癌患者,如果腋窝淋巴结未转移而行ALND,不仅不会提高患者生存率及降低复发率,患者不能从扩大的手术中获益,反而增加了并发症,在NCCN指南及我国乳腺癌治疗指南中均明确指出,临床评

估为阴性的T1~T2N0M0期乳腺癌患者,必须先行SLNB治疗,而不能直接行ALND。

目前,临床上使用的寻找SLN的手段,主要有三种:核素法、染料法和核素联合染料法。核素法虽检出率水平较高,但其检测仪器及试剂均非常昂贵,在

临床上应用受到一定限制。而染料法不但应用简单,而且价格便宜,更适用于临床,且为大多数患者普遍接受。亚甲蓝作为临床上最常见的示踪剂,检出率较高,容易被毛细血管所吸收,且代谢速度快,但对淋巴系统特异性较差,染色持续时间较短^[11]。由于亚甲蓝亦会使乳腺周围组织染色,使SLN切除难度明显增加。这对术者的手术操作要求很高,对于经验不足的医生学习和掌握难度增大。纳米碳,是将碳制成纳米级碳颗粒混悬注射液,作为一种三代特异性淋巴示踪剂^[12],经皮内或者皮下注射后可迅速进入毛细淋巴管而难以进入毛细血管,使聚集滞留于淋巴结,将淋巴结染成黑色,同时又不进入毛细血管,减少黑染背景,示踪效果清晰,手术目标视野较清楚,但单用纳米碳在淋巴管游走较快,在淋巴结染色滞留时间较长,容易游走到第二级淋巴结,则SLN检测准确率减少,假阴性率增加。

本文在既往研究基础上,将两种染料纳米碳、亚甲蓝进行组合,在用量上各取一半剂量,应用于乳腺癌SLNB临床检测中,经临床试验证实显著效果,未见副作用发生。从本次研究结果可以看出,纳米碳混悬液、亚甲蓝以及联合组应用作为示踪剂的180例患者中,其SLN的检出率为均可达到93%以上,联合组检查率明显优于另外两组,达到98.33%。其次,在敏感度和准确率方面比较,联合组亦较纳米碳、亚甲蓝组略微升高,且假阴性率较低,但无统计学差异,与既往研究结果相一致^[13]。在术中寻找前哨淋巴结所花时间、淋巴结检出数结果显示,联合组[(4.19±1.10)枚]明显多于纳米碳组[(3.28±1.11)

枚]和亚甲蓝组[(2.36±0.79)枚],且三组比较差异有统计学意义,提示联合组在SLN数量检测上有明显优势,这或许是联合组假阴性率较各组较低的一个可能因素;同时结合三组寻找淋巴结时间同步比较,联合组[(21.53±4.92)min]明显多于纳米碳组[(23.32±5.49)min]和亚甲蓝组[(25.54±3.68)min],提示联合组较其他两组亦明显缩短,可明显减少因手术延时引起的创伤,且未见副作用,操作性及安全性更高。

总之,染料法可作为SLNB的主要方法,具有价格低廉,准确率高,操作方便等特点,在早期乳腺癌SLN活检中,单独应用纳米碳、亚甲蓝及两者联合在前哨淋巴结检出率、准确率、敏感度、假阴性率效果相当。但相比于单纯应用纳米碳、亚甲蓝来说,同时应用纳米碳联合亚甲蓝较所花费的手术时长明显缩短,且淋巴结检出数量明显增多,对于指导临床上SLN的检测有重要指导意义。

参考文献:

- [1] Jiang XY, Lin QS, Li BB. Clinical application of methylene blue in the determination of sentinel lymph node metastasis in breast cancer [J]. Guide of China Medicine 2014, 12(20): 65-66. [蒋新宇, 林其声, 黎彝彝. 用亚甲蓝判定乳腺癌前哨淋巴结转移的临床应用[J]. 中国医药指南, 2014, 12(20): 65-66.]
- [2] Zhou T. Progress in clinical research of sentinel lymph node in breast cancer[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2014, 6(1): 44-47. [周韬. 乳腺癌前哨淋巴结的临床研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2014, 6(1): 44-47.]
- [3] Mai F. Clinical comparison of nanocarbon and methylene blue staining in sentinel lymph node biopsy of breast cancer [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2015. [买飞. 纳米碳和亚甲蓝染色法在乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床对比[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.]
- [4] Guo WB, Gao W, Liu JT, et al. Application value of nanocarbon on sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21 (11): 1346-1349. [郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 纳米碳对乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检的应用价值 [J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(11): 1346-1349.]
- [5] Yan XM, Zhang L, Xu C. Clinical analysis of methylene blue as a sentinel lymph node tracer for breast cancer[J]. Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery (Electronic Edition), 2017, 5(11): 449-450. [颜晓敏, 章联, 许诚. 应用亚甲蓝作为乳腺癌前哨淋巴结示踪剂的临床分析 [J]. 中华普通外科手术学杂志 (电子版), 2017, 5(11): 449-450.]
- [6] Song HM, Fang L. Application of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer [J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2015, 36(4): 119-123. [宋洪明, 房林. 前哨淋巴结活检在甲状腺癌中的应用[J]. 同济大学学报 (医学版), 2015, 36(4): 119-123.]
- [7] Chen JJ, Yang BL, Chen JY, et al. A prospective comparison of molecular assay and touch imprint cytology for intraoperative evaluation of sentinellymph nodes [J]. Chin MJ 2011, 124(4): 491-497.
- [8] Boler DE, Ulras C, Ince U, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases[J]. The Breast, 2012, 21(4): 518-523.
- [9] Soltesz EG, Kim S, Laurence RG, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using nearinfrared fluorescent quantum dots[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 9(1): 269-277.
- [10] Chen Z, Qin QH, Lian B, et al. Application of nano-carbon suspension and methylene blue in sentinel lymph node biopsy of breast cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2015, 30(9): 1320-1323. [陈智, 覃庆洪, 练斌, 等. 纳米炭混悬液与美蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用研究[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9): 1320-1323.]
- [11] Wang M, Yao F. Clinical study of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using nano-carbon suspension[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018, 32(4): 358-361. [王敏, 姚峰. 应用纳米炭混悬液行乳腺癌前哨淋巴结活检的临床研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(4): 358-361.]
- [12] Zou WW, Bai Y, Wang XL, et al. Comparison of phthalocyanine green fluorescence imaging combined with methylene blue and nano-carbon in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(11): 1857-1860. [邹伟伟, 白玉, 王希龙, 等. 吡咯菁绿荧光成像联合亚甲蓝与纳米炭在乳腺癌前哨淋巴结活检中的对比 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(11): 1857-1860.]
- [13] Li DH, Kong Y. The application value of nanocarbon and methylene blue in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2018, 36(5): 689-690. [李狄航, 孔勇. 纳米碳与亚甲蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用价值[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(5): 689-690.]