



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.023
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.023
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1658-1661.

· 简要论著 ·

吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂在乳腺癌 SLNB 检测中的价值

刘金涛, 郭文斌, 孙嘉忆

(辽宁省大连市中心医院 乳腺外科, 辽宁 大连 116033)

摘要

目的: 探讨吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂在乳腺癌前哨淋巴结活检术(SLNB)检测中的价值。
方法: 选取2014年2月—2016年4月治疗的乳腺癌患者124例,将患者随机分为观察组和对照组,每组62例,观察组使用吲哚菁绿联合美蓝检测前哨淋巴结(SLN),对照组单独使用美蓝检测SLN。手术切除的SLN进行病理检查,所有患者行SLNB后行腋窝I、II水平淋巴结清扫。
结果: 观察组SLN检出率为96.77%,病理诊断腋窝淋巴结(ALN)30例,观察组检测灵敏度为96.67%,假阴性率为3.33%;对照组SLN检测率为93.54%,病理诊断ALN32例,对照组检测灵敏度为65.63%,假阴性率为34.38%;观察组和对照组灵敏度和假阴性率比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组检测与病理诊断一致率为95.16%, κ 值为0.903($P<0.05$);对照组检测与病理诊断一致率为70.97%, κ 值为0.421($P<0.05$);观察组SLN平均检出数为 (3.54 ± 1.22) 枚,明显多于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。
结论: 吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂在乳腺癌SLNB检测中有较高的应用价值,可获得较高的准确率。

关键词

乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 吲哚菁绿; 美蓝
中图分类号: R737.9

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率较高,且近些年持续上升,发病人群也有年轻化的趋势,严重影响妇女的身心健康^[1]。目前临床上治疗早期乳腺癌的主要方式为外科手术,但I、II期乳腺癌患者的转移率较低,腋窝淋巴结清扫术并无任何治疗帮助,反而会造成各种不良并发症的发生,不利于患者的预后效果^[2]。前哨淋巴结活检术(SLNB)是一种新型的微创活检技术,可准确提供腋窝的分期,且术后的并发症发生率较低,目前常用的方式为染料法、放射性胶体法和两者联合法^[3]。单独使用染料的SLNB操作较为简便,成本也低,但检出率不高;而放射性胶体法的检出率较高,但辐射污染却限制了其广泛应

用^[4]。有研究^[5]表明,吲哚菁绿与美蓝染料联合作为指示剂应用于SLNB的检出率较高,副作用也较少,安全可靠,效果较好。为了进一步探讨吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂在乳腺癌SLNB中的价值,本研究对我院乳腺癌患者分别使用吲哚菁绿联合美蓝和单独使用美蓝检测前哨淋巴结的效果进行了分析比较,为临床上提供了理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年2月—2016年4月在我院治疗的乳腺癌患者124例,纳入标准:(1)均为女性患者,原发性乳腺癌;(2)均经空心针穿刺活检确诊;(3)肿瘤直径不超过5 cm,且体格检查未发现腋窝淋巴结转移,且无远处转移;(4)患者知情同意并签署同意书。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期患者;(2)合并有腋窝淋巴结转移;(3)有放疗、

收稿日期:2016-08-10; 修订日期:2016-10-18。

作者简介:刘金涛,辽宁省大连市中心医院副主任医师,主要从事乳腺外科诊治方面的研究。

通信作者:刘金涛, Email: liujt@163.com

隆胸等手术史; (4) 多中心或多灶性的乳腺癌。将患者分为观察组和对照组, 每组 62 例。两组患者在年龄、肿瘤部位等一般资料比较无统计学差异 ($P>0.05$) (表 1)。

表 1 两组一般资料比较 ($n=62$)

资料	观察组	对照组	t/χ^2	P
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	50.21 \pm 8.73	49.73 \pm 9.60	0.291	>0.05
肿瘤直径 (cm, $\bar{x}\pm s$)	2.01 \pm 0.81	1.93 \pm 0.92	0.514	>0.05
肿瘤部位 [n (%)]				
外上	27(43.55)	24 (38.71)		
外下	7 (11.29)	10 (16.13)		
内上	15 (24.19)	12 (19.35)	1.431	>0.05
内下	5 (8.06)	7 (11.29)		
中央区	8 (12.90)	9 (14.52)		
肿瘤病理类型 [n (%)]				
浸润性导管癌	34 (54.84)	35 (56.45)		
浸润性小叶癌	6 (9.68)	4 (6.45)		
原位癌	17 (27.42)	20 (32.26)	1.158	>0.05
其他	5 (8.06)	3 (4.84)		
肿瘤分期 [n (%)]				
T ₁	42 (67.74)	44 (70.97)		
T ₂	20 (32.26)	18 (29.03)	0.152	>0.05

1.2 检测方法

观察组患者使用吡啶菁绿联合美蓝检测前哨淋巴结 (SLN), 具体方法如下: 患者全麻后取平卧位, 常规消毒铺巾, 安装荧光探测系统于手术台旁, 固定后调节并设置参数。术前 5 min 利用注射器于乳晕相应位置注射 2 mL 美蓝 (江苏济川制药集团公司生产, 国药准字 H48372202), 术前 1 min 于乳晕相应位置注射 1 mL 吡啶菁绿 (丹东医创药业有限责任公司, 国药准字 H20045514), 轻轻按摩注射区域 5 min 后通过荧光探头观察乳腺淋巴引流情况, 待吡啶菁绿充分进入淋巴管后关闭手术灯。打开荧光探测器, 观察到吡啶菁绿由注射部位 (乳晕处) 向腋窝的皮下淋巴管荧光走行, 在荧光消失处做标记并切开皮肤和皮下脂肪组织, 使用荧光探头探查, 发出较强荧光处即为 SLN, 分离并取出高亮的荧光淋巴结。打开手术灯, 切除术区中蓝染的淋巴结, 收集所有的具有荧光或蓝染或两者结合特征的前哨淋巴结送病理科进行快速病理检查。若 SLN 有癌转移, 则行腋窝淋巴结廓清术。

对照组患者采用美蓝检测 SLN, 具体方法如下: 患者麻醉后常规消毒铺巾, 于乳晕区皮肤下方注入 1% 美蓝溶液约 1 mL, 用无菌纱布轻轻按摩注射区域约 5 min, 并于胸大肌外侧缘作 3 cm

左右切口, 切开皮肤和皮下组织, 染有蓝色的淋巴结即为 SLN, 手术切除后送病理科进行快速病理检查。若 SLN 有癌转移, 则行腋窝淋巴结廓清术。

1.3 统计学处理

数据整理分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料采用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较使用 t 检验。计数资料比较使用 χ^2 检验。一致性检验采用 κ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组检测结果比较

观察组 SLN 检出率为 96.77% (60/62), 病理诊断 ALN 30 例, 观察组检测灵敏度为 96.67% (29/30), 假阴性率为 3.33% (1/30); 对照组 SLN 检出率为 93.54% (58/62), 病理诊断 ALN 32 例, 对照组检测灵敏度为 65.63% (21/32), 假阴性率为 34.38% (11/32)。观察组检出率高于对照组, 但组间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.701$, $P>0.05$); 观察组灵敏度和假阴性率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=9.599$ 和 9.599 , $P<0.05$)

2.2 SLN 检出结果与病理诊断一致性比较

观察组检测与病理诊断一致率为 95.16% (59/62), κ 值为 0.903, $P<0.05$; 对照组检测与病理诊断一致率为 70.97% (44/62), κ 值为 0.421, $P<0.05$ (表 2)。两组一致率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=12.889$, $P<0.05$)。

表 2 两组检测与病理诊断比较 (n)

病理诊断	观察组		对照组	
	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	29	1	21	11
阴性	2	30	7	23

2.3 两组 SLN 平均检出数

观察组 SLN 平均检出数 (3.54 \pm 1.22) 枚明显多于对照组的 (2.03 \pm 1.14) 枚, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 3)。

表 3 两组 SLN 平均检出数 ($n=62$, $\bar{x}\pm s$, 枚)

组别	SLN 平均检出数	t	P
观察组	3.54 \pm 1.22		
对照组	2.03 \pm 1.14	7.121	<0.05

3 讨论

乳腺癌是一种常见的女性恶性肿瘤，主要是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤，其发病率较高，位于我国女性恶性肿瘤的首位^[6-7]。目前临床上治疗乳腺癌的方式主要有手术、放疗、化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗及中医药辅助治疗等多种手段，而外科手术是最为常见也最为有效的方式，但治疗方案的制定和预后的判断与乳腺癌腋窝淋巴结转移状态的准确评估密切相关^[8-9]。前哨淋巴结活检术是一种新型的微创技术，也是目前对乳腺癌患者腋窝淋巴结进行分期的主要方式，其常用的方法有染料法、放射胶体法、荧光材料法和联合法等^[10-11]，其中染料法是最为常用的方式。

美蓝是目前较为常用的染料指示剂，其使用安全、价格便宜且操作简单，但临床上使用却存在学习曲线，受操作者的熟练程度影响较大，且术中损伤大、耗时多，准确性也不高^[12]。随着显影示踪技术的不断发展，利用血管造影剂吲哚菁绿开展荧光检测示踪法行乳腺癌前哨淋巴结活检术也逐渐被应用于临床治疗，且检出率较高，效果较好^[13]。国内外也已有多项研究^[14-15]表明，吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂可提高乳腺癌前哨淋巴结活检术的检出率，并降低假阴性率，但对于联合诊断与单独美蓝诊断的效果比较研究却较少。为此，本研究将我院治疗的乳腺癌患者随机分为观察组和对照组，其中观察组使用吲哚菁绿联合美蓝检测SLN，对照组单独使用美蓝检测SLN，比较了两种方式的检测效果。

本研究发现，观察组SLN检出率高于对照组但无统计学差异，尚需扩大样本进一步研究。观察组灵敏度明显高于对照组，而假阴性率明显低于对照组（均 $P < 0.05$ ），提示吲哚菁绿联合美蓝使用可降低假阴性率，且检测灵敏度高。吲哚菁绿是一种近红外线荧光三碳菁染料，荧光波长为835 nm，可在近红外或荧光照射下发出明亮的荧光斑，进而为手术过程中提供实时的淋巴走形的荧光图像和彩色图像，且药物无放射性，准确性也高。本研究发现，注射吲哚菁绿后可从屏幕上清晰的看到从乳腺到腋窝的淋巴流动，定位更为准确，尤其是对使用蓝染法操作困难导致定位失败的患者中有很大优势，进一步降低了假阳性率和假阴性率

将两组患者手术切除的SLN做病理检查并与

检测结果比较发现，观察组检测与病理诊断一致率为95.16%，明显高于对照组的80.65%，提示吲哚菁绿联合美蓝检测前哨淋巴结的准确率更高，其原因可能是吲哚菁绿荧光光眼系统装置的灵敏性较高，而双指示剂对于SLN检测的准确率明显更高。

进一步观察发现，观察组SLN平均检出数也明显多于对照组，提示吲哚菁绿联合美蓝检测前哨淋巴结的效果更好，其能更好的显示腋窝淋巴结的转移状况，进一步提高检出率。但本研究限于研究样本的不足，对于吲哚菁绿联合美蓝检测前哨淋巴结的不良反应以及注意事项仍需做进一步的深入研究。

综上所述，吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂在乳腺癌SLNB检测中有较高的应用价值，可获得较高的准确率，建议临床上进一步的推广应用。

参考文献

- [1] Moelans CB, van der Groep P, Hoefnagel LD, et al. Genomic evolution from primary breast carcinoma to distant metastasis: Few copy number changes of breast cancer related genes[J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(1):138-146.
- [2] Schmadeka R, Harmon BE, Singh M. Triple-negative breast carcinoma: current and emerging concepts[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(141):462-477.
- [3] 周美琪, 陈海龙, 胡跃, 等. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检临床实践指南更新及展望[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2014, 43(4):381-387. Zhou MQ, Chen HL, Hu Y, et al. Prospect and guideline update of sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast carcinoma[J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences*, 2014, 43(4):381-387.
- [4] 任俊玲, 陈斌, 王亚兵. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检在简化腋清扫中的应用研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(8):677-680. Ren JL, Chen B, Wang YB. Application of Sentinel Lymph Node Biopsy of Early Breast Cancer on Simplified Axillary Lymph Node Dissection[J]. *Journal of Oncology*, 2014, 20(8):677-680.
- [5] 曹迎明, 王殊, 郭嘉嘉, 等. 吲哚菁绿联合美蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的应用[J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(2):119-122. Cao YM, Wang S, Guo JJ, et al. Combination of ICG and methylene blue for mapping sentinel lymph nodes in early breast cancer patients[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2014, 29(2):119-122.
- [6] Beca F, Andre R, Martins DS, et al. p-mTOR expression is associated with better prognosis in luminal breast carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(11):961-967.

- [7] Weigelt B, Eberle C, Cowell C F, et al. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3):147-148.
- [8] 王盈盈, 常晓丹, 付娇慧. 乳腺浸润性导管癌 3.0 T MRI 表现与预后因子相关性研究[J]. *磁共振成像*, 2014, 5(2):132-137.
Wang YY, Chang XD, Fu JH. Relationships between 3.0 T MRI features and prognostic factors of patients in breast invasive ductal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2014, 5(2):132-137.
- [9] 苏乌云, 木其尔, 齐慧. 乳腺癌分子靶向治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(21):3884-3887.
Sun WY, Mu QE, Qi H. Research Progress on Molecular Targeted Therapy for Breast Cancer[J]. *Medical Recapitulate*, 2014, 20(21):3884-3887.
- [10] 毕世玥, 冉海涛, 张群霞, 等. CEUS 联合染料法在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的应用[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(3):142-145.
Bi SY, Ran HT, Zhang QX, et al. Application of CEUS combined with dye method in sentinel lymph node biopsy[J]. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy*, 2016, 13(3):142-145.
- [11] 赵晓志, 胡继春, 庆琳琳, 等. 美蓝染色联合放大胃镜技术对不同类型胃黏膜肠化生的诊断作用[J]. *山东医药*, 2015, 55(14):109.
Zhao XZ, Hu JC, Qin LL, et al. Methylene blue staining combined with magnifying endoscopy technology in diagnosis of different types of intestinal metaplasia of gastric mucosa [J]. *Shandong Medical Journal*, 2015, 55(14):109.
- [12] 王泽爱, 樊云清, 王兴田. 经皮注射淋巴结超声造影在乳腺癌患者前哨淋巴结中的诊断价值[J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(3):176-178.
Wang ZA, Fan YQ, Wang XT. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound with percutaneous injection of contrast agents for the sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. *Acta Academiae Medicinae Xuzhou*, 2016, 36(3):176-178.
- [13] 姬逸男, 蒋奕, 韦薇, 等. 吲哚菁绿荧光导航技术联合亚甲蓝示踪在乳腺癌前哨淋巴结活检术的应用研究[J]. *广西医学*, 2015, 37(9):1275-1277.
Ji YN, Jiang Y, Wei W. et al. Study of fluorescence navigation technology with indocyanine-green combined with mapping with methylene blue applied to sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer patients[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2015, 37(9):1275-1277.
- [14] 张贾震男, 欧江华, 张晨光, 等. 联合吲哚菁绿荧光法与蓝染法行乳腺癌前哨淋巴结活检的临床研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(5):705-710.
Zhang JZN, Ou JH, Zhang CG, et al. Combined tracing method of indocyanine green fluorescence and methylene blue dyeing in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(5):705-710.
- [15] 崔仁忠, 杨接辉, 潘承欣. 吲哚菁绿联合亚甲蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的应用研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(14):114-116.
Cui RZ, Yang JH, Pan CX. Study on Application of biopsy in the junction of indocyanine green and methylene blue in breast cancer sentinel lymph node [J]. *Journal of Hainan Medical College*, 2016, 22(14):114-116.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘金涛, 郭文斌, 孙嘉忆. 吲哚菁绿联合美蓝作为淋巴示踪剂在乳腺癌 SLNB 检测中的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1658-1661. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.023
Cite this article as: Liu JT, Guo WB, Sun JY. Value of indocyanine green combined with methylene blue as lymph node tracer for SLNB detection in breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(11):1658-1661. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.023