



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.008  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.008  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):658-662.

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

## 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

郭文斌<sup>1</sup>, 高伟<sup>1</sup>, 刘金涛<sup>1</sup>, 葛述科<sup>1</sup>, 孔辉<sup>1</sup>, 孙琳琳<sup>1</sup>, 郭嘉嘉<sup>2</sup>, 王殊<sup>2</sup>

(1. 辽宁省大连市中心医院 乳腺科, 辽宁 大连 116033; 2. 北京大学人民医院 乳腺中心, 北京 100044)

### 摘要

**目的:** 评价吲哚菁绿 (ICG) 荧光技术应用于乳腺癌前哨淋巴结活检 (SLNB) 的可行性。

**方法:** 选择 2010 年 11 月—2012 年 2 月期间 68 例乳腺癌患者, 其中 36 例以 ICG 荧光导航技术进行 SLNB (ICG 组), 32 例应用美蓝为示踪剂行 SLNB (染料组)。所有患者 SLNB 结束后行 I、II 水平腋窝淋巴结清扫。

**结果:** 两组基本临床资料差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 具有可比性。ICG 组前哨淋巴结 (SLN) 检出率为 97.2% (35/36), 染料组为 81.3% (26/32), 前者明显高于后者 ( $P<0.05$ )。假阴性率与每例患者平均检测 SLN 数量两组间差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。

**结论:** 用 ICG 荧光导航技术行乳腺癌 SLNB, 其检出率高于染料法, 且同时具备核素、染料示踪剂的替代选择。

### 关键词

乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 前哨淋巴结活检; 荧光染料  
中图分类号: R737.9

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

GUO Wenbin<sup>1</sup>, GAO Wei<sup>1</sup>, LIU Jintao<sup>1</sup>, GE Shuke<sup>1</sup>, KONG Hui<sup>1</sup>, SUN Linlin<sup>1</sup>, GUO Jiajia<sup>2</sup>, WANG Shu<sup>2</sup>

(1. Department of Breast Disease, Dalian Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China; 2. Center of Breast Disease, People's Hospital, Beijing University, Beijing 100044, China)

### Abstract

**Objective:** To evaluate the feasibility of using indocyanine green (ICG) fluorescence technique in sentinel lymph node biopsy (SLNB) for breast cancer.

**Methods:** Sixty-eight breast cancer patients admitted between November 2010 and February 2012 were selected. Of the patients, 36 cases underwent SLNB with ICG fluorescence navigation (ICG group), while 32 cases underwent SLNB using methylene blue as a tracer (dye group). All patients received level I and II axillary dissection after the SLNB.

**Results:** The baseline clinical data between the two groups had no statistical difference (all  $P>0.05$ ), and were comparable. The detection rate of sentinel lymph nodes (SLNs) was 97.2% (35/36) in ICG group and 81.3% (26/32) in dye group, and the former was significantly higher than the latter ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in false-negative rate and mean number of excised SLNs between the two groups (both  $P>0.05$ ).

收稿日期: 2014-05-13; 修订日期: 2014-11-10。

作者简介: 郭文斌, 辽宁省大连市中心医院主任医师, 主要从事乳腺甲状腺基础与临床方面的研究。

通信作者: 郭文斌, Email: drguowb@hotmail.com

**Conclusion:** The detection rate of using ICG fluorescence navigation SLNB for breast cancer is higher than that of dye tracer, and it can be used as an alternative option for radioactive or dye tracer.

**Key words** Breast Neoplasms; Sentinel Lymph Node Biopsy; Fluorescent Dyes

**CLC number:** R737.9

乳腺癌患者的腋窝淋巴结状态一直是最重要的预后因素之一,前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是评估腋窝淋巴结状态的可靠方法<sup>[1-4]</sup>。在乳腺癌SLNB领域中,应用最广泛的示踪剂包括染料、核素及染料与核素联合。部分外科医生习惯单纯应用染料做为示踪剂,尽管该方法有一定的优势,包括:方法简单、费用低廉、安全性好,但需要指出的是,相对于核素或染料与核素联合方法相比其SLNB成功率较低,但核素的应用涉及费用高及核污染、核辐射等一系列问题。

有证据表明,利用吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)荧光技术做为示踪剂可行乳腺癌SLNB,且具有集染料及核素优点于一身的优势<sup>[5]</sup>。本研究分别以ICG、蓝染料做为示踪剂,并将两者进行对比研究,其目的是评价应用ICG荧光导航技术对乳腺癌SLNB的可行性,为SLNB方法的改进提供可靠依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 一般资料

选择2010年11月—2012年9月期间大连市中心医院乳腺外科68例女性早期乳腺癌患者。术前诊断基于临床检查、钼靶、超声及空心针或切开活检确诊为乳腺癌患者。入组标准:病理学诊断乳腺癌;单发病灶且肿块最大直径<3 cm;无乳腺或腋窝手术史;临床腋窝淋巴结阴性者。术前淋巴结状态是通过10 MHz高频彩超(Voluson 730 Expert; GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK)判断。排除标准:腋窝可触及肿大淋巴结;肿瘤≥3 cm;多中心病灶;既往腋窝手术史;妊娠或对碘过敏者。

患者被随机分为2组:ICG组共36例以ICG做为示踪剂行SLNB,染料组32例应用美蓝行SLNB。所有SLNB由2名固定的高年资乳腺外科医生操作。为证实腋窝淋巴结状态,在SLNB后行腋窝I、II水平淋巴结清扫。

### 1.2 方 法

**1.2.1 ICG组SLN的确认** 在外科手术前于乳晕皮下注射1 mL 20倍稀释ICG(丹东医创药业有限公司),然后进行乳腺按摩10 s。几分钟后关闭手术灯,开启荧光探测器(廊坊明德医药生物技术有限公司生产,型号MDM1)(图1),该系统发出760 nm波长近红外光激发ICG使其反射出荧光,通过接受系统将处理过的信号传送至屏幕,从屏幕中可以清晰观察到由ICG注射部位(乳晕处)至腋窝的皮下淋巴管荧光走形,于淋巴管消失处切开皮肤(图2)。切开皮肤、皮下脂肪、再次探测,发出较强荧光处即为前哨淋巴结(SLN)所在(图3)。探测收集所有荧光淋巴结(图4),然后行腋窝I、II水平淋巴结清扫,以明确淋巴结状态。



图1 荧光探测系统

Figure 1 The fluorescence detection system



图2 ICG注射后荧光显像

Figure 2 guided fluorescence imaging after ICG injection



图3 切开腋窝皮肤、皮下组织后 SLN 反射的强烈荧光  
Figure 3 Strong fluorescence of SLNs after incision of the axillary skin and subcutaneous tissue

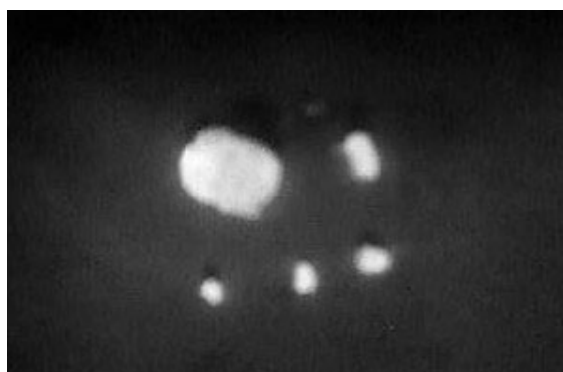


图4 验证切取的 SLN 荧光  
Figure 4 Verification of the fluorescence of resected SLNs

1.2.2 染料组 SLN 的确认 患者麻醉后, 将 1% 的美蓝 1 mL 注射在乳晕及肿瘤表面皮肤下方, 局部注射部位按摩 5 min 后在胸大肌外缘与第二肋间交会处行 3 cm 腋窝切口, 切开皮肤及皮下组织, 切除蓝染淋巴结。收集所有蓝染淋巴结, 然后行腋窝 I、II 水平淋巴结清扫。

### 1.3 诊断

通过术中冷冻切片明确是否存在 SLN 的肿瘤转移, 包括 SLN 在内所有腋窝淋巴结均行石蜡病理切片, 常规苏木精-伊红 (HE) 染色, 未行免疫组织化学检查, 最终的病理诊断以术后切片为依据。

### 1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理, 计量资料采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本资料

将 68 例患者随机分为 ICG 荧光组 36 例, 美蓝组

32 例, 两组间患者平均年龄、肿瘤部位、组织学分级、淋巴结状态、ER 状态及 HER-2 情况差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 临床资料见表 1。

表 1 两组患者的临床资料 [n (%)]

临床资料	ICG 组 (n=36)	染料组 (n=32)
年龄 (岁)	52.6	58.2
肿瘤大小		
Tis	3 (8.3)	1 (3.1)
T <sub>1</sub>	9 (25.0)	11 (34.4)
T <sub>2</sub>	24 (66.6)	20 (62.5)
肿瘤部位		
右侧	19 (52.8)	18 (56.3)
左侧	17 (47.2)	14 (43.7)
组织学分级		
1	4 (11.1)	6 (18.8)
2	25 (69.4)	18 (56.2)
3	7 (19.5)	8 (25.0)
腋窝淋巴结状态		
阴性	17 (47.2)	17 (53.1)
阳性	19 (52.8)	15 (46.9)
ER 状态		
阴性	15 (41.7)	12 (37.5)
阳性	21 (58.3)	20 (62.5)
HER-2 状态		
阴性	30 (83.3)	23 (71.9)
阳性	6 (16.7)	9 (28.1)

### 2.2 两组 SLNB 检出情况

本研究分别收集蓝染或荧光淋巴结并确定为 SLN, 在 ICG 组中, 所有患者在 ICG 荧光导航下行 SLNB, 全部患者均实时显示淋巴通道, 显示率 100% (36/36)。ICG 组 SLN 检出率为 97.2% (35/36), 明显高于染料组 81.3% (26/32), 两者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ICG 组假阴性率为 5.3% (1/19), 而染料组为 6.6% (1/15), 两组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在 ICG 组中, 有 1 例患者没有检测到 SLN, 在 ICG 荧光导航下没有观察到由注射部位通向腋窝淋巴通道, 仅有微弱的通向内乳淋巴图像, 且该患者肿块直径为 2.8 cm, 位于乳腺外上象限。在行腋窝 SLNB 时未检测出荧光淋巴结, 且腋窝淋巴结清扫 (ALND) 提示淋巴结存在转移。通过 ICG 荧光法, 每例患者平均切取 SLN 数目为 3.6 枚, 而染料法则为 2.1 枚 (表 2)。

### 2.3 SLNB 检测与术后病理比较

在成功行乳腺癌 SLNB 的 61 例患者中 (ICG 组 35 例、染料组 26 例), 通过术中冷冻切片病理检查共有 31 例 SLN 阴性, 其中有 2 例 (2/31, 6.5%)

患者术中未发现SLN转移,但在术后石蜡切片发现SLN有微转移,包括ICG组1例,染料组1例。该2例患者的转移灶非常微小,其最大直径<2 mm,通过术中切片很难发现,而通过术后多层石蜡标本切片,发现存在的微小转移灶。在2例微转移的患者中,ALND提示1例存在腋窝淋巴结宏转移,1例无腋窝淋巴结转移。

表2 两组SLN检测情况比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the SLN detection between the two groups of patients [n(%)]

指标	ICG组 (n=36)	染料组 (n=32)	P
SLN检测成功率	35 (97.2)	26 (81.3)	<0.05
阳性淋巴结	19 (52.8)	15 (46.8)	—
阳性SLN	18 (50.0)	14 (43.7)	—
假阴性率	1/19 (5.3)	1/15 (6.6)	>0.05
平均切取SLN数	3.6 (1~6)	2.1 (1~4)	>0.05

## 2.4 ICG 相关处理

ICG主要副作用为碘过敏反应,在行SLNB之前均需做碘过敏试验,阳性者排除本研究。共有74例患者拟入组,但有6例出现碘过敏试验阳性,故共有68例入组。如术中出现碘过敏,在一般情况下症状不会很严重仅需对症处理即可。所有入组患者均未发现与ICG相关的碘过敏反应。ICG残留在注射部位约1周,全部患者2周内自动消退。

## 3 讨论

SLNB对于早期乳腺癌进行腋窝淋巴结分期被广泛公认。然而,根据客观条件及个人喜好,不同单位检测方法各不相同。有人提倡单纯应用染料法、亦有采取核素法,但多数推荐联合方法。研究<sup>[6]</sup>表明,联合应用核素与染料可有效改善检出率、降低假阴性率。McMaster等<sup>[7]</sup>报道,应用核素与染料做为示踪剂SLN检出率达到98.0%,假阴性率降到6.5%。然而,放射性核素费用高,且需要防护措施,且其来源困难。故部分医生习惯于应用染料作为唯一示踪剂行SLNB,但其检出率始终在85%左右徘徊,提示较低的检出率可能与医生技术水平关系不大,是本检测方法固有的缺陷所致<sup>[8]</sup>。

ICG做为示踪剂在临床安全应用已经有40多年历史<sup>[9-10]</sup>。Kitail等<sup>[11]</sup>首先利用ICG的自发荧光特性进行乳腺癌SLNB,成功率达94% (17/18)。Aoyama等<sup>[12]</sup>报道,414例乳腺癌患者单独应用ICG做为示踪剂,SLN检出率为100%,平均检出SLN 3.41枚。与常规检测方法比较,具有实时显像、

ICG副反应率低、敏感性高、无放射性污染等优点。对于乳腺癌SLNB而言,ICG同时具备了核素与染料的优点。最近,关于以ICG做为示踪剂行乳腺癌SLNB有些零星报道,尽管其结果令人振奋,但因对SLN阴性者均未行ALND,故对于假阴性率未做相关研究<sup>[8-10]</sup>,且有关ICG与其它示踪剂的对比研究鲜有报道。

本研究分别以ICG、美蓝做为示踪剂对乳腺癌SLNB结果进行对比研究,其目的是评价应用ICG荧光导航技术对乳腺癌SLNB的可行性,为SLNB方法的改进提供一定依据。通过应用荧光探测仪,全部患者乳腺皮下淋巴通道可以得到清晰实时显示。在ICG组,将所有发出荧光淋巴结确定为SLN,SLN检出率为97.2%与报道一致<sup>[11-12]</sup>,且与类似或好于核素或联合方法结果<sup>[6,8]</sup>,明显高于单纯染料组的81.3% (P<0.05)。本结果提示:应用ICG作为示踪剂对乳腺癌SLN鉴定具有很高灵敏度。ICG组有1例没有检出SLN,该患者肿块位于左侧乳腺内上象限,虽然无明确通向腋窝的荧光通道,但可见通向内乳淋巴通道,故该患的SLN位于内乳,因本研究未行腋窝以外的SLNB,所以该患者为未检出SLN者。

ICG组的假阴性率为5.3% (1/19),每例患者平均切取SLN数目为3.6 (1~6)枚;而染料则分别为6.6% (1/15)及2.1 (1~4)枚。由于病例数较少,在进行统计学分析时两组之间尚难有显著性差异。研究表明,SLN假阴性率随着SLN检出数量的增加而降低,仅切除1~2枚SLN可能会增加遗漏阳性淋巴结机会,切除3~4枚淋巴结可将假阴性率控制在5%以下<sup>[13-14]</sup>,提示应适当的增加SLN的切除数量可能降低假阴性率。在本研究中,ICG组检出3.6枚SLN/例,假阴性率为5.3% (1/19),随着样本量扩大有望将假阴性率控制在5%以内。

在本研究68例患者中,有61例成功行乳腺癌SLNB。术中冷冻切片病理检查共有32例SLN阴性,其中有3例患者术后石蜡切片发现有SLN微转移,ALND后2例发现腋窝宏转移。本结果提示,术中SLN冷冻切片可能遗漏微小转移病灶,而术后石蜡多层面切片,并认真寻找对发现微小转移非常必要。对SLN微小转移者是否进行ALND现存在争议<sup>[15-16]</sup>,本结果证实,对SLN微小转移者应行ALND,以避免腋窝宏转移的遗漏。

关于SLNB存在学习曲线,随着外科医生经验的积累,SLNB变得更加快速精确,染料法有助于培训医生们手术经验与技巧<sup>[17-18]</sup>。ICG荧光法好

处之一是手术者能观察到由乳腺至腋窝的淋巴流向, 通过荧光导航, SLN切取变得更加快速、简单, 理论上可以缩短学习曲线, 特别是对于应用染料法SLN寻找困难者, 其优势更加明显, 应用荧光法行SLNB益处显而易见<sup>[19-20]</sup>。

荧光法的弱点之一是ICG外溢造成手术野污染, 当第一枚SLN切取完毕后, ICG沿切断淋巴管流向手术野, 进而造成视野内寻找其它SLN成为困难。通过减少ICG使用量有望解决此问题。最近, 研究者发现, 应用2.5 mg ICG (用量减少50%), 同样可发现荧光SLN, 通过减少ICG用量能避免切取第一枚SLN后的术野污染问题<sup>[5]</sup>。

在乳腺癌患者中应用ICG荧光技术对于SLN有很高的检出率, 其假阴性率接近5%, 且无放射性污染。对于无核素示踪剂的单位, 该法优势明显应予以积极推荐。然而需要说明的是, 本研究入选患者数量较少, 尚需进一步扩大样本量, 必要时进行多中心研究以证实其安全性与可靠性。

#### 参考文献

- [1] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(9):599-609.
- [2] Strver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(7):1854-1861.
- [3] Erb KM, Julian TB. Completion of axillary dissection for a positive sentinel node: necessary or not?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2009, 11(1):15-20.
- [4] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(6):569-575.
- [5] Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A, et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer[J]. *Am J Surg*, 2008, 195(6):850-853.
- [6] Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope location in 2000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193(5):473-478.
- [7] McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study[J]. *Ann Surg*, 2001, 233(5):676-687.
- [8] Hung WK, Chan CM, Ying M, et al. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(12):1494-1497.
- [9] Kang SW, Chung SE, Shin WJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and late geographic hyperfluorescence on indocyanine green angiography[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(6):759-764.
- [10] Schneider PD. Preoperative assessment of liver function[J]. *Surg Clin North Am*, 2004, 84(2):355-373.
- [11] Kitail T, Inomoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2010, 12(3):211-215.
- [12] Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9:157. doi: 10.1186/1477-7819-9-157.
- [13] Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer?[J]. *Cancer*, 2008, 113(1):30-37.
- [14] Ban EJ, Lee JS, Koo JS, et al. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in T1-2 breast cancer?[J]. *J Breast cancer*, 2011, 14(4):296-300.
- [15] Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(1):52-56.
- [16] Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(6):1720-1726.
- [17] Bass SS, Cox CE, Reintgen DS. Learning curves and certification for breast cancer lymphatic mapping[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 1999, 8(3):497-509.
- [18] Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index[J]. *J Surg Res*, 2001, 97(1):92-96.
- [19] Hirche C, Murawa D, Mohr Z, et al. ICG fluorescent-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(2):373-378.
- [20] Murawa D, Hirche C, Dresel S, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(11):1289-1294.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 吖啶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

Cite this article as: GUO WB, GAO W, LIU JT, et al. Application of indocyanine green fluorescence navigation in sentinel lymph node biopsy for breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(5):658-662. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.008