

# 原发性乳腺癌前哨淋巴结转移影响因素及临床假阴性分析的探讨

张 杰,宋耀国,史丽民,刘汉成,胡晨阳,武广海,康淑娟,胡大为\*

(承德市承德医学院附属医院乳腺外科,河北 承德 067000)

**摘 要:** 探讨年龄、绝经、肿瘤直径及肿瘤所在象限对乳腺癌前哨淋巴结(SLN)转移的影响。选择 2016 年 10 月至 2017 年 10 月期间在本院住院,经术前粗针活检确诊为原发性乳腺癌患者 200 例。术中前哨淋巴结活检术(SLNB),应用吲哚菁绿及美蓝联合探查前哨淋巴结,所有患者均行腋窝淋巴结清扫术。结合术后病理结果,分别对不同年龄、不同绝经状态、不同肿瘤直径、不同肿瘤所在象限的前哨淋巴结转移情况及假阴性进行分析。更年期患者、肿瘤直径越大更容易出现早期淋巴结转移;肿瘤直径越大、更年期或者 40~60 岁患者的 SLNB 比较容易出现假阴性情况。

**关键词:** 乳腺癌; 前哨淋巴结; 肿瘤转移; 影响因素; 荧光法; 假阴性

**中图分类号:**R737.9

**文献标识码:**A

全世界每年约有 120 万妇女患乳腺癌<sup>[1]</sup>,50 万死于乳腺癌<sup>[2]</sup>。乳腺癌改良根治术是乳腺癌手术的常规方法。早期乳腺癌腋窝转移率极低,T1a 和 T1b 期转移率仅为 3% 和 7% 左右<sup>[3]</sup>。如果对所有此类患者都进行腋窝淋巴结清扫术(Axillary lymph node dissection, ALND),将只会使一小部分受益<sup>[4]</sup>,因此,近年来乳腺癌前哨淋巴结活检在临床得到广泛应用<sup>[5]</sup>。对于早期乳腺癌,应进行前哨淋巴结活检术(Sentinel lymph node biopsy, SLNB),以此对患者是否进行腋清及保留乳房进行评估<sup>[6]</sup>。前哨淋巴结(Sentinel lymph Node, SLN)是指局部淋巴结中最先接受淋巴引流引流淋巴结,也是最先接受肿瘤转移的淋巴结<sup>[7]</sup>。从临床方面来说,前哨淋巴结是某器官的某一具体部位出现肿瘤后发生淋巴结转移的第一站区域淋巴结<sup>[8]</sup>。从理论上来说,前哨淋巴结未发生转移,则该区域其他淋巴结发生转移的几率非常小<sup>[9]</sup>。前哨淋巴结活检能够降低腋窝淋巴结清扫后遗症的发生率<sup>[10]</sup>。本课题探讨年龄、肿瘤直径及肿瘤所在象限对乳腺癌前哨淋巴结转移的影响,并结合术后病理所示腋窝淋巴结转移情况,从而进一步明确前哨淋巴结活检术选择适应症,及前哨淋巴结转移情况对是否进行腋窝清扫的指导意义。为广大学者对 SLNB 的临床指导意义达

成共识提供部分临床研究依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2016 年 10 月至 2017 年 10 月期间在承德医学院附属医院乳腺外科(承德市乳腺疾病研究所)住院患者 200 例,其中平均年龄( $54.06 \pm 18.31$ )岁,已婚 174 人、未婚 36 人,肿瘤 0 期 74 人、I 期 61 人、II 期 65 人,高血压 32 人,糖尿病 12 人,冠心病 15 人,术前影像均未提示存在淋巴结肿大。纳入标准为术前粗针活检确诊为原发性乳腺癌,且无严重器质性病变,能够耐受全麻手术患者。排除标准:①III 期及 III 期以上乳腺癌患者;②合并严重器质性病变,如 COPD、心衰、心梗等不能耐受全麻手术患者;③肿瘤直径超过 5 cm 患者;④术中 SLNB 失败患者。所有患者或家属均签署知情同意书,本研究已通过承德医学院附属医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

荧光法(吲哚菁绿)及染色法(亚甲蓝)联合行 SLNB。患者取平卧位,全麻达成后,应用吲哚菁绿(丹东医创药业有限责任公司,规格为 5 mg/mL)1 mL,取患侧乳腺乳晕周围 3、6、9、12 点四个位点及肿瘤上方 1 个点行皮内注射;同时应用 1:1 稀释亚甲蓝(济川药业股份有限公司生产,规格 10 mL:0.1 g)1 mL,于吲哚菁绿 5 个注射点旁注射;轻柔注射区域 8~10 min 以促进吲哚菁绿及亚甲蓝溶液扩

收稿日期:2018-05-25;修回日期:2018-12-21

基金项目:承德市科技支撑计划项目(No:201706A047)。

\* 通信作者,E-mail:dawei.hu@163.com.

散;采用荧光成像仪(MDM,I型脉管系统成像仪,明德生物医药技术公司)红外线探头照射胸大肌外侧缘及乳腺外侧缘,大致定位显影淋巴管,切开皮肤,并游离皮下组织至腋窝部位,充分暴露腋窝脂肪组织,寻找蓝染及红外显影的淋巴管,沿显影淋巴管上下寻找淋巴结,即为SLN,并完整切除取出。如若注射示踪剂后30 min内两种方法都未探查到SLN,为SLNB失败,停止探查,进行腋窝清扫,该患者不纳入统计。术中获取SLN后即刻采用冰冻病理技术判定是否转移,且无论冰冻病理结果呈现阳性或阴性,均行腋窝淋巴结清扫术。术后SLN需再次行石蜡病理检测进一步确认,术后腋窝淋巴结应用石蜡病理技术处理。

### 1.3 统计方法

本研究采用SPSS 17.0进行统计,采用 $\chi^2$ 检验、单因素分析和多因素Logistic逐步回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 前哨淋巴结活检术结果

术中SLNB及术后SLNB结果如表1所示。术中冰冻病理结果显示SLNB(+)有122例(61.0%)、术中SLNB(-)有78例(39.0%),术后石蜡病理结果显示SLNB(+)有129例(64.5%)、术后SLNB(-)有71例(35.5%)。术中术后两种检测方法的结果差异无统计学意义( $\chi^2=0.524, P=0.469$ )。

表1 术中SLNB及术后SLNB结果 (例,%)

| 检测方法    | 术中        | 术后        | $\chi^2$ | P     |
|---------|-----------|-----------|----------|-------|
| SLNB(+) | 122(61.0) | 129(64.5) | 0.524    | 0.469 |
| SLNB(-) | 78(39.0)  | 71(35.5)  |          |       |

### 2.2 单因素分析乳腺癌前哨淋巴结转移的影响因素

不同年龄( $\chi^2=26.292, P<0.001$ )、绝经状态( $\chi^2=32.966, P<0.001$ )、肿瘤直径( $\chi^2=7.770, P=0.021$ )与患者SLNB阳性分布存在统计学关联。SLNB阳性率与肿瘤所在象限无相关性( $\chi^2=3.556, P=0.341$ )。见表2。

### 2.3 多因素分析乳腺癌前哨淋巴结转移的影响因素

采用Logistic逐步回归分析,以术后SLNB(+)与术后SLNB(-)为二分类应变量,将上述单因素分析后有意义的自变量(年龄、绝经状态、肿瘤直径)

进行赋值。经Logistic回归分析显示绝经状态和肿瘤直径是影响乳腺癌前哨淋巴结转移的独立因素( $P<0.05$ ),说明更年期患者、肿瘤直径越大更容易出现早期淋巴结转移(表3)。

表2 SLNB(+)危险因素单因素分析 (例,%)

| 影响因素     | n  | SLNB(+)  | SLNB(-)  | $\chi^2$ | P      |
|----------|----|----------|----------|----------|--------|
| 年龄       |    |          |          | 26.292   | <0.001 |
| <40      | 63 | 31(49.2) | 32(50.8) |          |        |
| 40~60    | 72 | 63(87.5) | 9(12.5)  |          |        |
| >60      | 65 | 35(53.8) | 30(46.2) |          |        |
| 绝经状态     |    |          |          | 32.966   | <0.001 |
| 未绝经      | 49 | 20(40.8) | 29(59.2) |          |        |
| 更年期      | 83 | 72(86.7) | 11(13.3) |          |        |
| 绝经       | 68 | 37(54.4) | 31(45.6) |          |        |
| 肿瘤直径(cm) |    |          |          | 7.770    | 0.021  |
| 导管内      | 74 | 50(66.2) | 24(49.2) |          |        |
| <2       | 61 | 31(68.9) | 30(31.1) |          |        |
| 2~5      | 65 | 48(58.5) | 17(41.5) |          |        |
| 肿瘤所在象限   |    |          |          | 3.556    | 0.341  |
| 内上       | 52 | 34(65.4) | 18(34.6) |          |        |
| 内下       | 53 | 36(67.9) | 17(32.1) |          |        |
| 外上       | 45 | 32(71.1) | 13(28.9) |          |        |
| 外下       | 50 | 27(54.0) | 23(46.0) |          |        |

表3 SLNB(+)危险因素 Logistic 逐步回归分析

|      | $\beta$ | S. E. | Wald  | P     | OR(95% CI)        |
|------|---------|-------|-------|-------|-------------------|
| 绝经状态 |         |       |       |       |                   |
| 未绝经  |         |       |       |       | 1.000             |
| 更年期  | 0.453   | 0.168 | 7.129 | 0.011 | 1.237 (1.02~3.93) |
| 绝经   | 0.253   | 0.187 | 5.901 | 0.058 | 0.597 (0.25~1.93) |
| 肿瘤直径 |         |       |       |       |                   |
| 导管内  |         |       |       |       | 1.00              |
| <2   | 0.112   | 0.214 | 3.563 | 0.064 | 0.321 (0.34~2.56) |
| 2~5  | 0.637   | 0.328 | 5.827 | 0.028 | 1.511 (1.34~3.87) |

### 2.4 年龄、绝经、肿瘤直径及肿瘤所在象限对乳腺癌前哨淋巴结检查假阴性结果的影响

术后SLNB(-)为71(35.5%)、术后ALNB(-)为64(32.0%)、ALNB(+)为136(68.0%),SLNB假阴性率为7(3.5%),术后SLNB与术后ALNB相比较差异有统计学意义( $\chi^2=157.669, P<0.001$ )。其中假阴性集中发生在年龄40~60岁4例、更年期4例、肿瘤大小2~5 cm内5例,肿瘤外上象限3例。

## 3 讨论

目前国外已将前哨淋巴结活检术作为乳腺癌

手术的常规术式,国外医学界共识 SLNB 具有简单、安全、可信、可重复性、高预测性及低假阴性率等优点,不为患者提供前哨淋巴结活检已经不符合伦理要求。目前国内蓝染法主要采用美蓝作为示踪剂。且该法实用简单,费用较低,没有放射污染性,又无需特殊设备进行标志。近年来应用荧光示踪剂(吲哚菁绿 ICG)及活性纳米碳(ACNP)进行检测逐渐成为 SLNB 的主要定位方法。本研究以荧光法(吲哚菁绿)及染色法(亚甲蓝)联合行 SLNB,以期最大化提高 SLNB 的成功率。

乳腺癌腋窝淋巴结转移是按照一定顺序发生的,依次为 Level I (腋下组)、Level II (腋中组)、Level III (腋上组)淋巴结,临床上 Level I 和 Level II 阴性而 Level III 阳性者属于跳跃式转移,其发生率仅为 3% ~ 4%<sup>[11]</sup>,从而论证了 SLN 预测腋窝淋巴结转移情况的准确性。目前,用 SLNB 预测腋窝淋巴结是否有癌转移的准确性已达 95% ~ 98%<sup>[12]</sup>。然而,因为年龄、绝经状态、肿瘤直径及肿瘤所在象限等因素对乳腺癌前哨淋巴结转移产生着不同的影响,而且当今未见有相关研究对其进行探讨,本文章即结合术后病理结果,分别对不同年龄、不同肿瘤直径、不同绝经状态及不同肿瘤所在象限的前哨淋巴结转移情况进行分析,探讨年龄、绝经状态、肿瘤直径及肿瘤所在象限对乳腺癌前哨淋巴结转移的影响。根据术后 SLNB 结果,结合患者基本资料,单因素分析结果表明不同年龄、绝经状态、肿瘤直径与患者 SLNB 阳性分布存在统计学关联。SLNB 阳性率与肿瘤所在象限无相关性;多因素分析结果表明绝经状态和肿瘤直径是影响乳腺癌前哨淋巴结转移的独立因素。上述数据提示临床医生,在给予更年期患者或肿瘤直径越大患者治疗时需要特别关注乳腺癌前哨淋巴结的转移。

即使 SLNB 的准确率目前可高达 95% ~ 98%,而且尽管国内外大多数研究者认为乳腺癌 SLNB 比 ALND 有更大优越性,但是国外报道假阴性为 0% ~ 12.5%,平均 4.8%,此外,谭秋芬,等<sup>[13]</sup>发现假阴性率为 0% ~ 29%。本研究发现 SLNB 假阴性为 3.5%,主要发生在年龄 40 ~ 60 岁、更年期、肿瘤大小 2 ~ 5 cm 内,肿瘤外上象限,这意味着相当一部分已有腋窝淋巴结转移患者因 SLN 病检结果出现假阴性而未给予施行 ALND,导致患者失去根治乳腺癌的机会,影响患者术后生存率,造成对患者治疗决策上的失误<sup>[14]</sup>。目前对于假阴性的发生原因国内外研究较少。许蓓妮,等<sup>[15]</sup>认为 SLNB 的准确性

与注射时间相关,对于外上象限非常靠近腋窝的肿瘤,术前 3 min 注射;对于外下、内下象限的肿瘤,术前 5 min 注射均能够提高 SLNB 的准确率,而注射后过早进行手术会造成假阴性的发生。本研究在四个象限的肿瘤均采用术前 8 ~ 10 min 注射,发现 SLNB 假阴性率为 3.5%,术后 SLNB 与术后 ALNB 相比较差异有统计学意义,说明了注射后至术前具备充足时间等待染料扩散可以降低 SLNB 假阴性的发生。秦优优,等<sup>[16]</sup>总结肿瘤直径越小出现假阴性率越低,原因可能是染料在直径较大肿瘤中的注射范围较大,其进入非肿瘤区域引流淋巴管的几率增加,从而引起染料的流失。本研究发现假阴性集中发生在肿瘤大小 < 2 cm (2 例, 28.6%) 及 2 ~ 5 cm 内 (5 例, 71.4%), 与他人结果相一致,提示对直径较大的肿瘤患者施行 ALND 具有相当大的必要性。关于假阴性发生原因的具体研究仍然需要更多的数据支持,后续相关的研究具有一定的必要性。

#### 参考文献:

- [1] ROSE M, RICE S, CRAIG D. Does methodological guidance produce consistency a review of methodological consistency in breast cancer utility value measurement in NICE single technology appraisals [J]. *Pharmacoecoon Open*, 2017, 7(5): 1-11.
- [2] 王翔. 中国乳腺癌发病率增速为何全球第一 [N]. *北京科技报*, 2018-03-05 (032).
- [3] 邹全庆, 吴日清, 潘音桦, 等. 前哨淋巴结活检术在早期乳腺癌中的临床应用 [J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(17): 3243-4.
- [4] 李柱, 农巧红, 童刚领, 等. 咯萘啶逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞耐药性及机制探讨 [J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(4): 346-9.
- [5] 路喻清, 冯阳阳, 蔡慧. 两种肋间神经阻滞方法对乳腺癌术后镇痛效果临床对照研究 [J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(1): 51-3.
- [6] 王宏, 曹旭晨, 杨绍时, 等. 保乳联合前哨淋巴结活检术治疗早期乳腺癌患者 80 例临床观察 [J]. *山东医药*, 2015, 55(45): 54-6.
- [7] 麦周清, 徐贵贤. 保乳联合前哨淋巴结活检术在老年乳腺癌治疗中的临床应用研究 [J]. *吉林医学*, 2017, 38(4): 703-5.
- [8] 李建梅, 孙静宜, 赵月, 等. 替吉奥联合多西他赛治疗转移性乳腺癌的疗效及对血清 HER2、VEGF 及 CA72-4 水平的影响 [J]. *空军医学杂志*, 2017, 33(1): 33-5.
- [9] 张晨光, 雪来提·派祖拉, 伊丽娜, 等. 蓝染法联合核素示踪法在早期乳腺癌前哨淋巴结活检术中的应用及临床分析 [J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(6): 29-35.
- [10] ERSOY YE, KADIOGLU H. Review of novel sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 1(31): 30830-3.

(下转第 302 页)

萜类、苦内酯等可有效控制患者的微炎症状态,减轻炎症程度,可延缓肾衰竭进程,有利于保存残存肾功能。

CRF 患者由于肾脏解毒功能下降,会导致胃肠激素紊乱,使得胃肠运动功能异常,引起患者营养不良和生活质量下降<sup>[13]</sup>。GAS、SS、Leptin 均是重要的胃肠激素,分别通过增加肠蠕动,促进胃排空以及抑制胃肠运动与消化道激素的分泌共同调控胃肠运动。本文研究结果表明,观察组血清 GAS、Leptin、SS 水平均显著优于对照组( $P<0.05$ )。说明两者联合治疗通过改善肾脏功能和血液微循环,促进胃肠激素的恢复,促进患者对营养元素的吸收,生活质量更好。

综上,血液透析联合杏丁注射液可有效改善 CRF 的肾功能,调节胃肠激素,降低炎症因子。

#### 参考文献:

- [1] 郑小艳,顾鹏,李玲,等. 慢性肾衰竭伴高血压患者与原发高血压患者颈动脉及眼动脉的高频超声对比研究[J]. 川北医学院学报,2018,33(1):84-6.
  - [2] 褚江洪,徐婷,符鸿钧. 四磨汤对老年 2 型糖尿病胃轻瘫患者胃肠激素、胃动力学指标的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(11):2962-5.
  - [3] 朱斐斐,姚金,刘波,等. 泄浊化痰饮联合氯沙坦治疗早中期慢性肾衰竭疗效及对 CTGF、BMP-7 的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):229-31.
  - [4] 邓聪,魏连波,汪东涛,等. 慢性肾衰竭营养不良大鼠骨骼肌细胞凋亡及中药的干预实验[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):53-6.
  - [5] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2006,40(8):8-9.
  - [6] 史春夏,贾姝婧,李忠心. 杏丁注射液联合还原型谷胱甘肽治疗慢性肾衰竭的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2017,32(10):1963-6.
  - [7] 戴新贵,郭伟,李琼,等. 连续静脉-静脉血液滤过对脓毒症急性肾损伤中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的影响[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(2):145-9.
  - [8] 成建钊,刘妍,郭自炎. 中心静脉半永久置管对维持性血液透析患者微炎症因子及肾性贫血的影响[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(6):626-30.
  - [9] 祝亮,鲁庆红,王志芳,等. 尿毒清颗粒对早中期慢性肾衰竭微炎症状态的作用[J]. 中华中医药学刊,2018,36(6):1474-7.
  - [10] 王茜,沈红. 慢性肾衰竭维持性血液透析患者血清甲状腺激素与机体营养的关系[J]. 中国慢性病预防与控制,2015,23(5):393-4.
  - [11] 姜竹成,潘继波,杨晓红. 加味益肾活血汤联合百令胶囊对慢性肾衰竭患者血清 VEGF、TGF- $\beta$ 1、PAI-1 水平及生存质量的影响[J]. 四川中医,2018,36(3):128-31.
  - [12] 袁仲飞,刘先燕,邹里彬. 化湿降浊中药辅助血液透析治疗慢性肾衰竭疗效及对营养状态、胃肠激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,21(3):245-8.
  - [13] 谢娟,沈金峰,黄伟,等. 浅析慢性肾衰竭营养不良的中医病因病机[J]. 四川中医,2018,36(5):24-6.
- (本文编辑:秦旭平)
- 
- (上接第 269 页)
- [11] 王柳飞,毕何军,洪凤娟,等. Sox2、EpCAM 在三阴乳腺癌及其癌症转移灶中的表达与临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(3):387-90.
  - [12] 田晓菲,李碧丽. 合并 2 型糖尿病乳腺癌患者的临床病理特征分析[J]. 现代医学,2017,45(2):239-43.
  - [13] 谭秋芬,胡惠军,范晓娟,等. p-STAT3 及 Twist 在乳腺浸润性导管癌(非特殊类型)中的表达及相关性分析[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(2):113-6.
  - [14] 刘旭,庞达. 乳腺癌新辅助治疗后前哨淋巴结活检术应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(8):1336-40.
  - [15] 许蓓妮,陈福祥,姚文璞. 血清 p185 因子对乳腺癌诊断特异性及敏感性作用分析[J]. 现代医学,2017,45(7):929-32.
  - [16] 秦优优,康德新,梁世博,等. 乳腺癌组织中 HIF-1 $\alpha$ 、Twist 及 E-钙粘蛋白表达及临床意义[J]. 临床军医杂志,2017,45(5):520-4.
- (本文编辑:秦旭平)