

参考文献:

- [1] Dadachova E, Mirzadeh S. The role of tin in the direct labelling of proteins with rhenium-188 [J]. Nucl Med Biol, 1997, 24: 605-608.
- [2] Melendez-Alafort L, Ferro-Flores G, Arteaga-Murphy C, et al. Labelling peptides with rhenium-188 [J]. Inter J Pharm, 1999, 182: 165-172.
- [3] Thakur ML, Esbach J, Wilder S, et al. Technetium-99m-labelled somatostatin: preparation and preliminary evaluation [J]. J Labelled Comp Radiopharm, 1993, 32: 365-367.
- [4] Hosono M, Hosono MN, Haberberger T, et al. Localization of small-cell lung cancer xenografts with Iodine-125-, Iodine-111-, and Rhenium-188-somatostatin analogs [J]. Jpn J Cancer Res, 1996, 87: 995-1000.
- [5] Winnard P Jr, Virzi F, Fogarasi M, et al. Investigations of directly labelling antibodies with rhenium-188 [J]. Q J Nucl Med, 1996, 40: 151-160.
- [6] Vallabhajosula S, Moyer BR, Lister-James J, et al. Preclinical evaluation of technetium-99m-labelled somatostatin receptor-binding peptides [J]. J Nucl Med, 1996, 37: 1016-1022.
- [7] Iznaga-Escobar N. Direct radiolabeling of monoclonal antibodies with rhenium-188 for radioimmunotherapy of solid tumors-a review of radiolabelling characteristics, quality control and in vitro stability studies [J]. Appl Radiat and Isotope, 2001, 54: 399-406.

文章编号: 1001-098X(2002)05-0222-03

乳腺癌前哨淋巴结探查的研究进展

陈 琛, 吴 华

摘要: 乳腺癌前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 是乳腺癌淋巴转移通道中最先经历的第一级淋巴结。通过乳腺癌SLN预测乳腺癌区域淋巴结转移状况, 为乳腺癌的准确分期和外科手术提供了重要的依据。根据示踪剂的不同, 有两种方法可以探查乳腺癌SLN, 其中使用放射性核素标记物作为示踪剂探查乳腺癌SLN是目前较具优势的方法, 且不同于传统的淋巴显像; 乳腺癌SLN探查的成功率受到诸多因素的影响, 其探查技术亦需进一步的研究来提高。

关键词: 乳腺癌; 前哨淋巴结; 放射性核素显像

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A

Sentinel lymph node detection in breast cancer

CHEN Jing, WU Hua

(Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China)

Abstract: The concept of sentinel lymph node (SLN) holds that the lymphatic effluent of a tumor drains initially to one or two lymph nodes before other nodes receive the tumoral drainage. It is a great advance in breast cancer surgery to predict regional nodal metastases by sentinel lymph node detection in breast cancer, which can give the more refined

收稿日期: 2001-09-28

作者简介: ①陈琛 (1973-), 女, 湖北沙市人, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (武汉, 430030) 核医学科主治医师, 博士研究生, 主要从事临床核医学研究。

②吴华 (1958-), 男, 湖北通山人, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (武汉, 430030) 核医学科主任医师, 教授, 博士生导师。

staging of breast cancer. According to the different tracers, there are two ways to detect SLN. Using a radiopharmaceutical to identify SLN in breast cancer is superior, and differs from traditional lymphoscintigraphy. Some factors could affect SLN detection in breast cancer, and many efforts should be taken to improve SLN detection techniques.

Key words: breast cancer; sentinel lymph node; lymphoscintigraphy

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指引流某特定区域淋巴结的第一站淋巴结。这个概念由 Cabanas RM于1977年在阴茎癌的研究中首先提出,但真正深入的研究始于皮肤黑色素瘤的研究。近来,SLN又被引入乳腺癌的研究领域,并已显示出良好的应用前景。

1 乳腺癌 SLN 探查的理论依据

乳腺癌区域淋巴结有无转移对肿瘤的分期、治疗和预后极为重要。目前,腋窝淋巴结清除术后活检被认为是判断乳腺癌区域淋巴结转移状况最准确的方法,但是存在以下局限性:①易造成上肢水肿、疼痛、感觉及功能障碍等乳腺癌术后并发症,如果对所有乳腺癌患者都行腋窝淋巴结清除术,将只有小部分患者受益,而70%~80%的患者则治疗过度;②由于时间和经费限制,对所有切除的淋巴结都进行免疫组化及多层面切片检查几乎是不可能的,故检查结果必然存在一定的假阴性率,而且据报道,常规苏木精-伊红染色为阴性的淋巴结中,9%~31%存在微小转移灶,而存在微小转移灶者的无瘤生存率显著降低^[1];③不能发现内乳区淋巴结的转移,而该处转移往往预示着患者预后不良,约有9%无腋窝淋巴结转移的患者存在内乳区淋巴结转移;④乳腺癌腋窝淋巴结清除术与乳房切除加局部放疗相比,患者无瘤生存率、无远处转移生存率和总生存率是否存在显著差异,还有待于进一步研究。

此外,尽管乳腺癌腋窝淋巴结转移的一般规律是沿着从level I经level II到level III的顺序进行,但对于具体不同部位的乳腺癌患者,肿瘤转移的第一站淋巴结的分布有所不同。例如部分患者存在“跳跃性转移”,即level I淋巴结阴性而level II或level III淋巴结阳性,此时,level II或level III淋巴结成为癌细胞经过的第一站淋巴结。依据肿瘤的个体化治疗原则,通过乳腺癌SLN预测乳腺癌区域淋巴结转移状况较腋窝淋巴结清除术更为合理。

目前,乳腺癌SLN探查技术至少有以下三个方面的临床应用:①识别出内乳淋巴结转移的患者,

以便安排治疗和随访;②进行SLN特异性的组织学评价(例如,细胞角蛋白免疫组化分析),以区别于其他淋巴结;③对于无SLN转移的早期患者,在经患者本人同意后,可避免行腋窝淋巴结清除术。

2 乳腺癌 SLN 探查技术

根据示踪剂的不同,有两种方法可以探查SLN。一种是使用蓝染料作为示踪剂,另一种是使用放射性核素标记物作为示踪剂。

使用蓝染料作为示踪剂时,术前将染料注射于肿瘤周围或肿瘤切除活检术后残腔周围的皮下或乳腺组织,手术时剥离皮瓣即可见染蓝的淋巴管,循淋巴管剥离组织至染料浓集的区域或染蓝区域的末端,此处即为SLN所在的区域。该方法探查乳腺癌SLN的成功率为65%~93%,其缺点是组织损伤大,定位技术难以掌握,探查的成功率低,不易发现腋窝以外的SLN,且在保留乳房手术中应用有一定困难。

使用放射性核素标记物作为示踪剂时,术前用与注射染料相同的方法注射放射性示踪剂,用 γ 探测器探测,发现放射性浓集的区域即为SLN所在的位置。该方法探测乳腺癌SLN的成功率为91%~98%^[2,3],并能克服使用蓝染料作为示踪剂时的缺点,是目前探查乳腺癌SLN较具优势的方法。其不足在于,当乳腺癌SLN与注射部位较近时,背景的放射性会影响SLN的探查。这种情况多发生于肿瘤位于外上象限而且SLN位于level I时。联合使用蓝染料和放射性核素作为示踪剂,有助于解决上述不足,并可进一步提高乳腺癌SLN探查的成功率。

3 使用放射性核素标记物作为示踪剂探查SLN

使用放射性核素标记物作为示踪剂探查乳腺癌SLN,尚无一种完全令人满意的成熟方案。放射性核素的类型、注射容积、注射方式以及探查方法的选取等还意见不一。已成功应用于乳腺癌SLN探查的放射性核素有^{99m}Tc标记的硫胶体、^{99m}Tc标记的白蛋白颗粒、^{99m}Tc标记的右旋糖酐铁、^{99m}Tc标记的

植酸亚锡以及¹⁹⁸Au胶体等,其中^{99m}Tc标记的硫胶体最常用。注射容积变异较大,从少于1mL至10 mL均有文献报道。采用的注射方式有3种,即肿瘤内注射、肿瘤周围注射和肿瘤部位的皮下注射。有报道认为^[6],从肿瘤之上的皮下注射容积为3~7 mL的示踪剂可获得最佳探查效果。探查方法有两种,即手提式γ探测器直接探测和γ照相机显像,前者更为研究者们所接受。

放射性核素标记物作为示踪剂探查乳腺癌SLN不同于传统的淋巴显像,主要表现在以下三个方面:①传统的淋巴显像旨在通过判定淋巴结链中断来诊断疾病,而乳腺癌SLN探查则是定位肿瘤引流的淋巴结链的端点或始点,以便随后的外科手术切除和组织学诊断;②传统的淋巴显像根据所需显示的淋巴结链的不同,注射部位有所不同,例如腋窝淋巴显像采用双侧I-II指腓皮下0.5~1.0 cm处注射,乳腺癌SLN探查采用的注射方式已如上述;③传统的淋巴显像一般采用颗粒<20 nm的放射性示踪剂可获得最佳显像效果,而乳腺癌SLN探查则需采用颗粒为50~200 nm的放射性示踪剂。

4 影响乳腺癌SLN探查成功的因素

目前的研究表明,乳腺癌SLN探查的成功率与患者的种族、肿瘤的病理学类型、示踪剂的注射方法、注射与手术的时间间隔等无关^[3,6],而与患者的选取与操作者的熟练程度有关。

并非所有的乳腺癌患者均适宜行SLN探查,需结合以下因素综合考虑:①乳腺癌患者肿瘤过大时,不宜行SLN探查。不同研究者报道的乳腺癌SLN探查的假阴性率差别很大,在0~11.4%^[3,4,7,8]之间,平均为6.2%^[6],与腋窝淋巴结清除术的假阴性率(2%~3%)相比明显增高。哪些患者可以承受这样高的假阴性率呢?研究表明,当肿瘤直径<0.5 cm时,腋窝淋巴结转移率仅为12%,即使假阴性率为10%,也只有1%患者的淋巴结分期偏低;但当肿瘤直径>5.0 cm时,5%的假阴性率就已经太高了。然而遗憾的是,目前还没有资料确定肿瘤多大时适于进行乳腺癌SLN探查。②高龄的老年患者不宜行SLN探查。老年人的淋巴结被脂肪组织所替代,保留示踪剂的能力下降。③以前做过活检或乳腺/腋窝手术的患者不宜行SLN探查。示踪剂在以前活检的空腔周围被隔离,不能很好地进入淋巴管,而乳腺/腋窝手

术会影响乳腺淋巴回流,故SLN的检出率均会减低。④多中心乳腺癌患者不宜行SLN探查。多中心乳腺癌可能有多个转移的淋巴通路,SLN的位置不易确定。⑤临床查体时,触诊腋窝淋巴结转移的患者禁行SLN探查。⑥妊娠或哺乳期妇女禁行SLN探查。

不同操作者探查SLN的成功率差别亦很大,这与操作者的熟练程度、各科室的配合情况及探测器的类型等诸多因素有关。这说明乳腺癌SLN探查技术尚不完善,还需要进一步的研究来提高。

综上所述,乳腺癌SLN探查有令人鼓舞的应用前景。研究表明,乳腺癌SLN探查具有良好的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确率,使腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者免于全腋窝淋巴结清除术,从而减少了这些患者术后并发症的发生率,缩短了患者的住院时间。然而乳腺癌SLN探查的广泛实施还存在许多问题,这需要外科医生、核医学医生和病理学家之间的充分交流和合作。

参考文献:

- [1] McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance [J]. *Br J Cancer*, 1996, 73(1): 88-95.
- [2] Offodile R, Hoh C, Brasky SH, et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran [J]. *Cancer*, 1998, 82(9): 1704-1708.
- [3] Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection [J]. *J Am Coll Surg*, 1998, 186(3): 275-283.
- [4] Haffty BG, Ward B, Pathare P, et al. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2): 691-700.
- [5] Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer [J]. *Semin Nucl Med*, 1999, 29(1): 57-68.
- [6] Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6): 2345-2350.
- [7] Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting [J]. *Cancer J Sci Am*, 1997, 3(6): 336-340.
- [8] D'Eredita G, Serio G, Mele M, et al. Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy, or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer [J]. *World J Surg*, 2002, 26(5): 592-597.