

·综述·

核医学在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的方法学研究现状

李蕾 杨国仁

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,腋窝淋巴结清扫术一直被认为是乳腺癌外科治疗中最基本的手术方法。近年来发展起来的前哨淋巴结活检术因既能避免腋窝淋巴结清扫术引起的并发症,又能对乳腺癌进行准确地分期,具有操作简单、安全、准确率高、创伤小等优点,从而逐渐被国内外认可,已代替腋窝淋巴结清扫术成为治疗腋下淋巴结阴性患者的主要方法。在前哨淋巴结活检术中,核医学检查起了至关重要的作用,其中,放射性显像剂、注射技术、探测技术以及探测标准对乳腺癌腋下淋巴结和内乳淋巴结检测的准确率和假阴性率有着重要的影响,该文对近年来国内外关于核医学在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的方法学研究现状进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤;前哨淋巴结活组织检查;核医学

Current status of methodology research on nuclear medicine on sentinel lymph node biopsy in breast cancer LI Lei, YANG Guo-ren. Department of Nuclear Medicine, Shandong Cancer Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan 250117, China

Corresponding author: YANG Guo-ren, Email: guorenyang@yahoo.com.cn

【Abstract】 Breast cancer is the most common malignancy of the female, and axillary lymph node dissection has been considered as the basic method in breast cancer surgery. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in recent years is accepted gradually both at home and abroad because it not only can avoid complications but also has the advantages of safe and simple operation, high accuracy, and slight trauma. It has taken the place of axillary lymph node dissection in the treatment of axillary node-negative patients. Nuclear medicine inspection has played a crucial role in SLNB, and radiotracers, injecting techniques, detecting methods and standards have great influence upon the accuracy and false-negative rate of axillary lymph nodes and internal mammary lymph nodes detection. In this review, the current methodology status of nuclear medicine is summarized on SLNB in breast cancer at home and abroad.

【Key words】 Breast neoplasms; Sentinel lymph node biopsy; Nuclear medicine

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是从原发肿瘤部位直接引流所到达的第一站淋巴结。乳腺癌的淋巴结转移有一定的规律,出现跳跃式转移的可能性较小。这种特性为进行前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)提供了解剖学依据。如果SLN无转移,理论上认为下一站淋巴结也无转移。

SLNB的成功取决于3个重要学科的发展,即核医学、外科肿瘤学和组织生理学。核医学在SLNB

中的重要性体现在能提供高质量的淋巴结显像及术中示踪,其主要依赖于以下几个方面:①放射性胶体能进入淋巴系统;②显像剂能在淋巴管中流向SLN;③放射性胶体在SLN中持续性浓聚;④能区别SLN和下一站淋巴结,建立合适的摄影方案并保证所有的SLN能被识别;⑤准确的SLN表面定位^[1]。

1 SLN的放射性显像剂

理想的放射性显像剂必须能进入淋巴系统,能在淋巴管中流向SLN并能在SLN中持续性浓聚,常用的是^{99m}Tc标记的胶体,包括^{99m}Tc-硫胶体、^{99m}Tc-葡聚糖胶体、^{99m}Tc-硫化锑胶体、^{99m}Tc-白蛋白胶体等,其各自的特性见表1。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.03.013

基金项目:山东省自然科学基金(2012ZRC03041)

作者单位:250117, 济南大学, 山东省医学科学院, 山东省肿瘤医院核医学科

通信作者:杨国仁(Email: guorenyang@yahoo.com.cn)

表1 常用的通过性 SLN 放射性显像剂^[2-3]

显像剂	平均粒径大小	标记过程	淋巴显像特征	主要应用范围
^{99m} Tc-硫胶体	过滤前: 100~600 nm 过滤后: 5~50 nm	复杂, 需加酸、加热、 加缓冲液、过滤	粒径会随时间缓慢增加, 能被 SLN 长时间浓聚	美国、中国
^{99m} Tc-葡聚糖胶体	国内: 5~50 nm 国外: 2~4 nm	简单, 不需加热, 可直接标记	淋巴摄取快, 显像时间短 (小于 2 h)	国内外广泛应用
^{99m} Tc-白蛋白胶体	纳微胶体: 5~80 nm 毫微胶体: 200~1000 nm	简单, 不需加热, 可直接标记	摄取率相对较低	欧洲
^{99m} Tc-硫化锑胶体	3~50 nm	复杂, 需加酸、加热、 加碱中和	颗粒均匀, 体内稳定性好, 摄取率高	澳大利亚、加拿大

注: 表中, SLN: 前哨淋巴结。

显像剂在 SLNB 的应用技术上尚未统一, 目前多种显像剂并存, 而且采用的剂量、间隔时间也略有差别, 根据胶体理论, 胶体是一个不稳定的体系, 其胶体粒径在不同时间、不同条件下容易发生变化。但是在临床研究报道中各显像剂对 SLN 的检出率及灵敏度都较高, Harlow 和 Krag^[4]报道的检出率为 95%~100%, 假阴性率为 0%~15%。

有研究发现, 直径为 100~200 nm 的白蛋白胶体的 SLN 计数最多^[5]。滤过后(100 nm 滤过器)的^{99m}Tc-硫胶体的运输率更高, 放射性剂量更低, 因此, 如果要在注射后 2 h 内进行手术应优先选择^{99m}Tc-硫胶体^[6]。

研究证明, 放射性核素定位法和活性染料定位法联合使用对 SLN 有更高的检出率和较低的假阴性率, 并能进行较准确的分期^[7]。表 1 所列显像剂都是通过性显像剂, 停留在 SLN 的时间不等, 存在相对分子质量不均一、次级淋巴结显像的问题, 而且对操作者有较高的要求; 另外, 放射性核素定位法和活性染料定位法结合虽然可以有较高的检出率, 但是需要进行两次注射, 操作不便。因此, 现有学者尝试使用多种新型显像剂进行显像, 包括^{99m}Tc 标记的单克隆抗体的淋巴显像、染料和放射性核素结合为一体的改良的脂质体的淋巴显像等, 以期达到更好的诊断效果。

^{99m}Tc-亚氨基噻吩-利妥昔单抗与常规的通过性显像剂的原理不同, 利妥昔单抗是一种针对 B 淋巴细胞膜上 CD20 分子的人源化单克隆抗体, 能与所有淋巴细胞内 CD20 特异性结合, 定位于 SLN 内^[8]。采用 2-亚氨基噻吩作为双功能连接剂标记利妥昔单抗, 使其保留免疫活性, 因^{99m}Tc-亚氨基噻吩-利妥昔单抗的特异性强、稳定性高、相对分子质量均一、注射点残留率低, 且能避免次级淋巴结

显影等优点, 在临床上显示出了较好的应用前景^[9]。

2001 年, Phillips 等^[10]在六甲基丙烯胺脒上标记^{99m}Tc, 并将蓝色染料一起包裹在脂质体内, 同时在脂质体表面结合生物素, 在肿瘤周围皮下注射, 随后注射抗生物素蛋白, 当脂质体进入淋巴管时与已经进入淋巴管的抗生物素蛋白结合, 然后陷入最初进入的淋巴结内, 这种方法使得 SLN 的滞留数量明显增加, 滞留时间延长, 且同时具有蓝染和放射性两种属性, 临床应用更加方便。

2 放射性显像剂注射技术

2.1 注射体积

直径为 5~25 nm 的粒子主要通过细胞连接间隙进入毛细淋巴管, 直径达 75 nm 的粒子可能通过胞饮作用进入毛细淋巴管, 直径大于 75 nm 的粒子使得连接组织网络的摄取难度增加, 引起大部分显像剂残留在注射部位。按摩和提高剂量可以增加胶体进入毛细淋巴管的量。这些干预措施使淋巴管内皮间因移动和软组织张力作用而打开更大的间隙, 克服了大粒子(如^{99m}Tc-硫胶体)易大量残留在注射部位的缺陷。然而, 剂量太大会导致新的淋巴途径强制性开启, 在生理条件下, 来自原发肿瘤灶的淋巴就不会引流到常规的淋巴结。为了避免这种情况, Cody 等^[11]推荐在乳腺的每个注射点的注射体积不超过 1.0 ml。周敏等^[12]研究发现, 每个注射点注射 0.5 ml 时的显像率高于注射 1.0 ml 时, 但与注射 1.3 ml 以上时相比, 显像率差异无统计学意义。由于注射时局部疼痛随注射显像剂体积增大、张力增大而增强, 故在不影响显像效果的前提下, 以小体积注射为宜。

2.2 注射部位和深度

改进显像剂的注射方法仍不能避免腋窝 SLN

活检假阴性的发生,而且内乳 SLN 的显示率与显像剂的注射方法密切相关^[12-14]。已报道的显像剂的注射方式按注射部位和深度分为以下几种:肿瘤周围、瘤内、瘤下、乳晕周围、乳晕下、皮下、皮内等。决定选择何种注射方式的因素是能否较好地定位内乳淋巴结和腋下淋巴结^[15]。

由于注射在肿瘤周围的显像剂会进入与肿瘤相同的引流淋巴管,因此,肿瘤周围注射一般被认为是最好的注射方法。但有研究者认为,由于乳腺皮内和皮下的淋巴管网丰富,而且皮内和皮下的淋巴管网和乳腺实质淋巴管网在乳晕区有丰富的吻合,因此将显像剂注射于此,更易找到蓝染的 SLN,行 SLNB 的成功率将更高^[16]。但目前的观点普遍认为,肿瘤周围注射的优势是它能显示腋窝外的引流淋巴结,特别是当同时使用硫胶体和蓝染料时,可见内乳淋巴引流占有很大比例,这是皮下注射所不能显示的^[17]。

表浅注射淋巴引流较快,且可在腋窝中探测到更多的 SLN。有研究在 192 例患者中用 5 种不同的注射方式,结果显示腋下 SLN 的最高检出率(98%)是通过皮内乳晕周围注射实现的,最高内乳淋巴结检出率(22%)是通过肿瘤周围实质内注射实现的^[17]。

另有研究显示,在进行肿瘤周围注射时,用 γ 探测器检测到 SLN 的识别率是 96%,通过乳晕周围注射时的识别率是 98.2%(两者差异无统计学意义),当用核素法和染料法结合探测时,SLN 的检出率达 99.1%,用两种显像剂在肿瘤周围和乳晕周围注射无明显差别^[18]。

与其判断一种特定的注射方法的优劣,倒不如在不同的注射部位通过将放射性显像剂和蓝染料结合得到互补信息来进一步提高检出率,降低假阴性率。例如在肿瘤周围实质内注射放射性显像剂,同时在乳晕周围皮内注射蓝染料^[19]。

2.3 注射点数

常规瘤周注射钟点位置为 3、6、9、12 点处,即 4 点注射法。周敏等^[11]经研究发现,瘤周 3 点注射法(相对于 4 点注射法而言,任一钟点处无注射)对内乳的显像效果优于 4 点注射法,他们认为原因可能是局部注射后组织内产生张力,4 点注射时各张力相互抗衡或形成“井形”循环,3 点注射时为局部张力提供了释放通道,从而利于显像剂

显像。

而杨余朋等^[20]则认为原发肿瘤部位不同,其相关的 SLN 解剖学定位是不变的,因此无论将显像剂注射在肿瘤周围或乳头、乳晕下,或乳腺腺体表面的任何部位,只要将显像剂注射于皮下组织,“单点”注射对标识的成功率没有影响。

3 SLN 的检测

注射显像剂后,一般可用 SPECT 在一段时间内显像,根据放射性的分布情况来显示注射点和 SLN 及两者之间的位置和距离等关系。为了进行清晰的术前显像,推荐使用低能高分辨率准直器。SPECT 探头应尽可能靠近患者,乳腺正位和侧位足以观察所有淋巴结,但有时需要加腋下的前斜位才能区分外上象限原发肿瘤的注射点和邻近 SLN。另外,也可对注射部位进行遮挡。对于外上象限的肿瘤,注射点的浓聚可能使腋下的 SLN 难以看清,此时可以让患者取站立位,让乳房下垂,再从正位摄影。如果原发肿瘤位于外下象限,还需进行后位显像,因为此象限淋巴可能流向后肋间淋巴结^[2]。

SPECT/CT 通过断层显像分别获得 SPECT、CT 和二者的融合图像,可探测平面图像所遗漏的淋巴结,从而提高术前引流淋巴结定位的准确率,不仅能识别无淋巴结的假阳性部位,还能精确定位腋下和腋外淋巴结,特别是对肥胖患者^[21],为手术定位提供了便利。

对于 ¹⁸F-FDG PET/CT 在乳腺癌 SLN 方面的应用,由于 ¹⁸F-FDG 为肿瘤非特异性显像剂,如果 SLN 有确定的转移,则 ¹⁸F-FDG 浓聚的淋巴结可与 SLN 探测相符合,如 SLN 无转移或仅有微转移,可能出现假阴性的情况^[22]。

术中对 SLN 的探测方法有手持 γ 探针和便携式 γ 相机,有研究显示术中便携式 γ 相机的探测效能优于手持 γ 探针^[23]。

术前是否需要对患者进行淋巴显像,目前并没有统一看法。一些乳腺癌研究机构认为,术中就能对 SLN 作出判断,术前显像浪费了时间和金钱,所以不必进行术前显像^[24]。其他人认为,将术前显像、术中 γ 探针探测以及染料法 3 种技术结合可能更合理^[25]。对于乳腺癌患者,尽管 94% 的患者的 SLN 位于腋下,但 46% 的患者在腋外也可见 SLN,

腋窝外引流最重要的部位是内乳淋巴链,有40%的患者证实该区域有SLN^[26],术前显像能识别腋窝外引流。

是否进行术前显像目前虽没有标准的准则存在,但可根据患者例数、工作者能力水平和本地的工作实践不同来进行选择,普遍认为,SLN的检出率高于96%、假阴性率低于5%才是令人满意的结果。

4 SLN的数目

由于淋巴引流途径常不止一条,故SLN常不止一个。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组B-32试验表明,活检淋巴结数目对假阴性率存在影响^[27]。在该试验中,切除1个SLN时的假阴性率为17.7%,切除2个时的假阴性率为10%,切除3个时的假阴性率为6.6%,切除4个时的假阴性率是5.5%,切除5个或更多时的假阴性率为1%^[27]。这是不是代表切除的SLN越多越好呢?到底切除多少SLN才合适呢?这引起了研究者们很大的争议。Dutta等^[28]认为,4个以内的SLN活检就能判断淋巴结的转移情况,更多的淋巴结活检不会明显增加SLNB的准确率,而且会增加手术时间,延长病理诊断过程,增加患者的经济负担以及不良反应。这与McCarter等^[29]认为需要对5个SLN进行活检才能判别所有SLN的转移情况以及Low和Littlejohn^[30]认为需要切除9个SLN才能排除SLN转移可能性的观点不一致。

5 小结

SLNB日趋成熟,在国外已成为对乳腺癌早期患者的标准治疗手段。2012年,美国国立综合癌症网络乳腺癌诊治指南^[31]上明确说明临床上对腋下淋巴结阴性的患者应实施SLNB。核医学技术作为SLNB的重要手段,也将发挥更大的作用。但是对于显像剂的选择、配制、注射技术、摄影技术等方面仍然缺乏统一的标准,有待进一步深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy. London: Martin Dunitz Ltd, 2002: 20-43.
- [2] Nathanson SD, Anaya P, Karvelis KC, et al. Sentinel lymph node uptake of two different technetium-labeled radiocolloids. *Ann Surg Oncol*, 1997, 4(2): 104-110.
- [3] 刘峰, 王华, 施常备. 前哨淋巴结显像剂的应用现状及发展. *现代肿瘤医学*, 2003, 11(4): 314-315.
- [4] Harlow SP, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast Dis*, 2001, 12: 43-45.
- [5] Edreira MM, Colombo LL, Perez JH, et al. In vivo evaluation of three different ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals for sentinel lymph node identification. *Nucl Med Commun*, 2001, 22(5): 499-504.
- [6] Jakub JW, Cox CE, Pippas AW, et al. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol*, 2004, 31(3): 324-332.
- [7] 杨国仁, 王永胜, 张鹏, 等. ^{99m}Tc-SC 显像联合蓝染法探测乳腺癌前哨淋巴结. *中华核医学杂志*, 2003, 23(3): 136-138.
- [8] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*, 1994, 83(2): 435-445.
- [9] 王雪鹃, 杨志, 林保和, 等. 前哨淋巴结显像剂 ^{99m}Tc-IT-Rituximab 的制备及其定位性能. *中华核医学杂志*, 2006, 26(4): 226-230.
- [10] Phillips WT, Klipper R, Goins B. Use of ^{99m}Tc-labeled liposomes encapsulating blue dye for identification of sentinel lymph node. *J Nucl Med*, 2001, 42(3): 446-451.
- [11] 周敏, 章英剑, 程竞仪, 等. 内乳前哨淋巴结 ^{99m}Tc-硫胶体显像影响因素分析. *中华核医学杂志*, 2009, 29(1): 8-11.
- [12] Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg*, 2005, 241(1): 48-54.
- [13] 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 Natl Cancer Inst*, 2006, 98(9): 599-609.
- [14] James TA, Edge SB. Sentinel lymph node in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006, 18(1): 53-58.
- [15] Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC, et al. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol*, 2004, 87(4): 153-156.
- [16] Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 2007, 14(1): 10-15.
- [17] Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, et al. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med*, 2008, 33(4): 262-267.

- [18] Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3664-3669.
- [19] Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*, 2009, 100(2): 100-105.
- [20] 杨余朋, 郑刚, 郑美珠, 等. 乳腺癌前哨淋巴结解剖学定位及其临床意义的研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(14): 1100-1103.
- [21] Lerman H, Metser U, Lievshitz G, et al. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(3): 329-337.
- [22] 杨国仁, 张秀丽, 孙晓蓉, 等. FDG PET/CT 联合 ^{99m}Tc -SC 前哨淋巴结显像诊断乳腺癌. *中华核医学杂志*, 2004, 24(5): 312.
- [23] Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al. Radioguided occult lesion localization in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(2): 230-235.
- [24] Jakub JW, Cox CE, Pippas AW, et al. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol*, 2004, 31(3): 324-332.
- [25] Torrenza H, Meijer S, Fabry H, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(3 Suppl): S231-235.
- [26] Uren RF, Howman-Giles R, Chung D, et al. Nuclear medicine aspects of melanoma and breast lymphatic mapping. *Semin Oncol*, 2004, 31(3): 338-348.
- [27] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*, 2007, 8(10): 881-888.
- [28] Dutta R, Kluftinger A, MacLeod M, et al. Revisiting the "10% rule" in breast cancer sentinel lymph node biopsy: an approach to minimize the number of sentinel lymph nodes removed. *Am J Surg*, 2012, 203(5): 623-627.
- [29] McCarter MD, Yeung H, Fey J, et al. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop?. *J Am Coll Surg*, 2001, 192(6): 692-697.
- [30] Low KS, Littlejohn DR. Optimal number of sentinel nodes after intradermal injection isotope and blue dye. *ANZ J Surg*, 2006, 76(6): 472-475.
- [31] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: breast cancer[EB/OL]. [2012-09-10]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ff_guidelines.asp.

(收稿日期: 2012-09-21)



(上接第 171 页)

- 杨根东, 陆普选, 肖勇, 等. 孤立性肺结核球的 ^{18}F -FDG PET/CT 影像学表现. *放射性实践*, 2011, 26(9): 934-937.
- [2] 刘桂超, 高硕, 蔡莉, 等. 肺外结核 39 例临床表现与 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像-CT 的特点分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(3): 184-188.
- [3] Soussana M, Brillet PY, Mekinian A, et al. Patterns of pulmonary tuberculosis on FDG PET/CT. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10): 2872-2876.
- [4] Basu S, Saboury B, Werner T, et al. Clinical utility of FDG-PET and PET/CT in non-malignant thoracic disorders. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(6): 1051-1060.
- [5] Huang CJ, You DL, Lee PI, et al. Characteristics of integrated ^{18}F -FDG PET/CT in pulmonary cryptococcosis. *Acta Radiol*, 2009, 50(4): 374-378.
- [6] Kao PF, Tsao TC, Kuo KT, et al. Lung parasite ova granuloma mimicking lung malignancy on FDG PET-CT. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(4): 243-244.
- [7] Yi E, Aubry MC. Pulmonary pseudoneoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(3): 417-426.
- [8] Lin KH, Chang CP, Liu RS, et al. F-18 FDG PET/CT in evaluation of pulmonary sclerosing hemangioma. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(5): 341-343.
- [9]

(收稿日期: 2012-10-16)