

米托蒽醌联合亚甲蓝作为新一代乳腺癌前哨淋巴结示踪剂临床研究

艾宪程^{*#}, 杨帆, 宫明凯

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2021年12月17日; 录用日期: 2022年1月6日; 发布日期: 2022年1月20日

摘要

背景: 前哨淋巴结活检技术已经成为乳腺癌的常规治疗手段, 应用最广的蓝染料法及现有的核素法均存在一定弊端。本研究旨在比较米托蒽醌联合核素的检出能力是否优于现有的两种双示踪法。方法: 167例早期乳腺癌患者行双示踪法前哨淋巴结活检, 分别记录统计检出状况。结果: 80例亚甲蓝联合吲哚菁绿的患者平均检出数量 3.33 ± 1.26 , 39例米托蒽醌联合核素为 3.74 ± 1.37 , 46例亚甲蓝联合核素为 3.00 ± 1.27 , 且差异有统计学意义。其中米托蒽醌的整体检出率87.67%, 核素的检出率为72.18%, 吲哚菁绿的检出率为78.20%, 亚甲蓝的检出率为71.11%。并且过程中均无不良事件发生。结论: 证明了米托蒽醌单一示踪和米托蒽醌联合核素检出能力的优越性。

关键词

乳腺癌, 前哨淋巴结, 米托蒽醌

Clinical Study of Mitoxantrone Combined with Methylene Blue as a New Sentinel Lymph Node Tracer for Breast Cancer

Xiancheng Ai^{*#}, Fan Yang, Mingkai Gong

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 17th, 2021; accepted: Jan. 6th, 2022; published: Jan. 20th, 2022

^{*}第一作者。

[#]通讯作者 Email: 83571008@qq.com

Abstract

Background: Sentinel lymph node biopsy has become a routine treatment for breast cancer, but the most widely-used methylene blue and the existing nuclide method have some drawbacks. The purpose of this study was to compare the detection ability of mitoxantrone combined nuclide over the other two dual-tracer methods. **Methods:** 167 patients with early breast cancer underwent sentinel lymph node biopsy with double tracer. **Results:** The average detected quantity of 80 patients with methylene blue combined with indocyanine green was 3.33 ± 1.26 , 39 patients with mitoxantrone combined with nuclide was 3.74 ± 1.37 , 46 patients with methylene blue combined nuclide was 3.00 ± 1.27 , and the difference was statistically significant. The overall detection rate of mitoxantrone, nuclide, indocyanine green and methylene blue was 87.67%, 72.18%, 78.20% and 71.11%, respectively. No adverse events occurred during the process. **Conclusion:** The superiority of mitoxantrone single tracer or mitoxantrone combined with nuclide detection is proved.

Keywords

Breast Cancer, Sentinel Lymph Node, Mitoxantrone

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

在早期乳腺癌的治疗中，前哨淋巴结活检技术逐渐被认为是一种可以取代传统的腋窝淋巴结清扫的有效方法，进而可以显著减少术后相关并发症，包括肩关节活动度降低、上肢淋巴回流受阻等。因此其已经成为一种乳腺癌治疗的常规手段[1]。

在乳腺癌前哨淋巴结示踪剂的选择上，目前常用的方法包括蓝染料法、核素法、荧光示踪法等，其中蓝染料法联合核素示踪剂为《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》首选推荐方法，同时由于很多原因限制在很多地区仅采用蓝染法进行前哨活检。但是这一方法并不是十全十美的，其中核素具有一定的放射性，并且无法看到淋巴管结构，而蓝染法要求大量的手术经验才可以达到等效的检出率，同时向注射周围部位弥散可能导致血管及淋巴管源性坏死。因此，选择一种最佳的示踪方法具有一定的临床意义[2][3]。

米托蒽醌最早作为一种广谱抗肿瘤药物，应用于血液恶性肿瘤及乳腺癌等领域，而其作为一种易溶于水的蓝黑色物质，由于具有在血浆中消除迅速、不蓝染血管及淋巴组织染色准确、注射部位周围弥散少等优点，被视为一种适宜临床应用及推广的前哨淋巴结示踪剂。本研究的主要目的是探讨米托蒽醌联合核素的方法较传统示踪方法是否有更准确的示踪效果[4]。

2. 方法

2.1. 患者

2021年1月至6月，青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心有167例已经证实的浸润性乳腺癌(T1~T4)且腋窝淋巴结临床阴性的患者，在均接受乳腺的根治性手术的基础上，分别接受蓝染法联合核素(48例)、

米托蒽醌联合核素(39例)、蓝染法联合吲哚菁绿(80例)。所有患者均在术前已经空心针穿刺病理确诊乳腺癌,排除标准为:临床触诊、超声考虑淋巴结转移或穿刺确诊淋巴结阳性,妊娠或哺乳,年龄18岁以下,新辅助治疗后,对以上示踪剂过敏等。这项研究均在青大附院进行,在患者或家属签署知情同意后,所有手术均由同一个主诊组完成,以排除由于手术经验或操作水平带来的人为影响。

2.2. 前哨淋巴结活检

167例患者术前再次腋窝触诊及便携式超声均再示正常,麻醉诱导开始后于乳晕周围注射亚甲蓝(2 mg/ml)加吲哚菁绿(2.5 mg/ml)或米托蒽醌(0.02 mg/ml),轻轻按摩周围乳腺组织约5分钟,其中需要注射核素的患者术前6~12小时由核医学科注射 ^{99m}Tc 标记的硫胶体。亚甲蓝和米托蒽醌均通过肉眼下分离染色的淋巴结或追溯蓝染的淋巴管来寻找可疑淋巴结,吲哚菁绿与核素则分别通过荧光显影仪和核素探测仪追踪皮下淋巴途径。术中分离出前哨淋巴结后,随即送取快速冰冻病理检查,并及时记录相关数据。

2.3. 研究设计与统计分析

本观察研究旨在评估几种不同的前哨淋巴结示踪法的优劣性。检出个数是通过某一种示踪方法显示的淋巴结总个数,检出率是通过某一种方法显示的个数与所有方法显示淋巴结个数的比值。收集淋巴结示踪相关数据,及淋巴管显影情况,本实验数据采用SPSS26.0软件进行分析,定量资料服从正态分布采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析比较多组间差异,组间两两差异比较采用LSD法;定性资料采用n(%)表示,组间比较采用卡方检验,其两两比较采用Bonferroni方法校正, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

3. 结果

共167例前哨淋巴结活检的患者,其中48例应用亚甲蓝联合 ^{99m}Tc 核素示踪,39例米托蒽醌联合核素,80例亚甲蓝联合吲哚菁绿。167例患者,不管应用何种示踪剂,均无相关不良事件或并发症发生。最终分析,所有患者平均年龄为52岁(介于33~79岁),BMI平均为24.0(介于15.5~29.3)。

3.1. 淋巴结示踪

只要被任意一种示踪方法所标记即均被记录。167例手术共活检421枚淋巴结,我们规定某种方法标记的淋巴结的个数与该手术中所有被标记的淋巴结的个数的比值,为该种示踪方法的检出率。某例手术中两种方法标记的总淋巴结的个数,为该联合示踪方法的检出数。因此,39例米托蒽醌联合核素的检出数为146个,平均检出数为 3.74 ± 1.37 ,46例亚甲蓝联合核素的淋巴结检出数为94个,平均检出数为 3.00 ± 1.27 ,80例亚甲蓝联合吲哚菁绿的检出数为266个,平均检出数为 3.33 ± 1.26 (表1)。并且米托蒽醌均优于另外两种方法,且差异有统计学意义($P = 0.009$,表2)。

而针对4种单一示踪方法,米托蒽醌的整体检出率87.67%(128/146),核素的检出率为72.18%(205/284),吲哚菁绿的检出率为78.20%(208/266),亚甲蓝的检出率为71.11%(256/360)。同样两两比较卡方检验,并校正后差异有统计学意义并且与米托蒽醌组比较, $^{\ast}P < 0.008$,证明米托蒽醌的单一检出率最优(表3)。

Table 1. Average number of dual-tracer detected

表 1. 双示踪法平均检出数量

	亚甲蓝联合吲哚菁绿 (n = 80)	米托蒽醌联合核素 (n = 39)	亚甲蓝联合核素 (n = 46)	F 值	P 值
检出数量	3.33 ± 1.26	3.74 ± 1.37	3.00 ± 1.27	3.517	0.032

Table 2. Pairwise comparison of dual-tracer
表 2. 双示踪法两两比较

(I) 组别	(J) 组别	均值(I-J)	标准误	显著性	95%置信区间	
					下限	上限
亚甲蓝联合吡咯菁绿	米托蒽醌联合核素	-0.419	0.252	0.098	-0.92	0.08
	亚甲蓝联合核素	0.325	0.238	0.175	-0.15	0.8
米托蒽醌联合核素	亚甲蓝联合核素	0.744	0.280	0.009	0.19	1.3

Table 3. Comparison of single tracer methods
表 3. 单一示踪方法比较

	米托蒽醌 (n = 146)	核素 (n = 284)	吡咯菁绿 (n = 266)	亚甲蓝 (n = 360)	卡方值	P 值
检出与否						
是	128 (87.7%)	205 (72.2%) ^a	208 (78.2%) ^a	256 (71.1%) ^a	18.162	<0.001
否	18 (12.3%)	79 (27.8%)	58 (21.8%)	104 (28.9%)		

注：与米托蒽醌组比较，^aP < 0.008。

而当前哨淋巴结冰冻结果提示阳性时，亚甲蓝联合吡咯菁绿的阳性率为 38/40，米托蒽醌联合核素为 5/5，亚甲蓝联合核素为 6/6，差距并无统计学意义，但是可以看到检出率都在非常理想的范围内(表 4)。

Table 4. True positive rate
表 4. 真阳性率

	组 1 (n = 40)	组 2 (n = 5)	组 3 (n = 6)	卡方值	P 值
检出与否					
是	38 (95%)	5 (100%)	6 (100%)	Fisher	>0.999
否	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)		

3.2. 淋巴管

在统计数据的过程中，仅仅统计了术中明确标记的可疑淋巴结，而在实际操作的过程中，除去显而易见的淋巴结示踪，其中 39 例米托蒽醌联合核素法中有 10 个淋巴结虽然未标记，但是术中可见被米托蒽醌蓝染的淋巴管指向淋巴结，并且经冰冻病理印证，指向的方向均为淋巴结。在吡咯菁绿示踪法中，同样有 10 个指向淋巴结的淋巴管显影，给了实际的寻找前哨淋巴结很大的引导。

4. 讨论

目前，前哨淋巴结已取代腋窝淋巴结清扫成为早期乳腺癌的常规治疗手段，而在现有的示踪方法的基础上，寻找一种更适用于临床手术应用的方法非常有意义[5] [6]。本研究思路分为两部分，由于任何示踪方法都有可能存在阳性淋巴结检不出的几率，因此在得到平均检出数和检出率后，如再比较准确度并无意义。第一部分是三种双示踪法的检出灵敏程度的描述，即平均每例手术通过该双示踪法标记检出的淋巴结的个数，米托蒽醌联合核素优于亚甲蓝联合吡咯菁绿，后者又优于目前更多指南推荐的亚甲蓝联合核素法，且在实际检出中前哨淋巴结个数未超过《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》等指南指

出的最大范围,即单例手术均为 1~6 枚。因此三种方法均没有检出过多的淋巴结,而起到了以前哨活检保护腋窝的目的,又证明了两种新方法的优势。第二部分则是对单一示踪方法检出率的评价,可见米托蒽醌的检出率优于另外三种手段,且以指南的最低标准亚甲蓝单示踪最低,证明均具有临床可行性。需要指出的是,通过术中触诊、染色或荧光等示踪淋巴管进而找到可疑淋巴结,实际检出的前哨淋巴结比数据统计的数量要多。由于在统计时明确分别记录每一个淋巴结的情况,因此对于术中冰冻活检即为阳性的一部分淋巴结,三种双示踪法均能理想地发现它们。而且在术后的一定时间的体检及超声等手段的随访内,没有临床发现新的可疑腋窝淋巴结的情况[7] [8]。

在安全性方面,值得欣慰的是,不论应用哪种方式,均为出现任何局部不良反应或全身毒性。这与早期的诸多研究一致,吲哚菁绿、核素、亚甲蓝、米托蒽醌均为相对安全、并发症极少的示踪剂,甚至在其他实体瘤手术的前哨淋巴结的探寻中,也可以应用一种或两种来获得最理想的示踪效果,从而辅助外科手术的安全进行。Hope-Rose 等人的一项涵盖了 2820 名患者吲哚菁绿进行血管造影的一项前瞻性研究中,不良事件的发生率不足 2%,重度不良反应仅为 0.05%。而米托蒽醌同样在临床统计中被证实,作为抗癌药静脉给药毒副作用主要为心脏毒性,且仅仅发生率仅仅 0.14%。因此二者具有染色迅速、定位准确的优点,且褪色较慢,安全性高,适用于临床手术作为特性优良的淋巴结示踪剂。而亚甲蓝联合吲哚菁绿和米托蒽醌联合核素均是切实可行的,并且本研究证明了其检出效果[9] [10]。

此外作为一项科学严谨的方法研究,受限于“薛定谔的腋窝”的理论,前哨淋巴结活检的目的即是在保证腋窝安全的前提下保留腋窝功能,而无法完整切除所有腋窝淋巴结其实无法以最好的统计学方法评估每种示踪法的灵敏度及特异度。因此后续我们还会针对术前确定行改良根治术的患者,术中尝试送取前哨淋巴结,以更好地评估示踪方法。

参考文献

- [1] Purushotham, A.D., Upponi, S., Klevesath, M.B., *et al.* (2005) Morbidity after Sentinel Lymph Node Biopsy in Primary Breast Cancer: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*; **23**, 4312-4321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.228>
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 版) [J]. 中国癌症杂志, 2021; 31(10): 954-1040.
- [3] Kitai, T., Inomoto, T., Miwa, M. and Shikayama, T. (2005) Fluorescence Navigation with Indocyanine Green for Detecting Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Breast Cancer*, **12**, 211-215. <https://doi.org/10.2325/jbcs.12.211>
- [4] 王淑君, 王敏, 许文, 程菲. 米托蒽醌作为淋巴示踪剂的应用[P]. 中国专利, CN102397561A. 2012-04-04.
- [5] 谢万春. 米托蒽醌治疗慢性髓性白血病[J]. 华西药理学杂志, 2002, 17(1): 74-74. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0103.2002.01.033>
- [6] Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., *et al.* (2003) A Randomized Comparison of Sentinel Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **349**, 546-553. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>
- [7] 房磊, 王新昭, 刘兆芸, 等. 在乳腺癌前哨淋巴结活检中应用亚甲蓝单示踪剂和亚甲蓝联合核素双示踪剂的效果比较[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(2): 213-217.
- [8] 王永胜. 乳腺癌前哨淋巴结活检: 共识与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(7): 505-509.
- [9] 陈少博, 刘玮楠, 张圣洁, 孙健, 杨瑞, 王淑君, 陈革. 示踪用盐酸米托蒽醌注射液用于甲状腺癌前哨淋巴结示踪的临床疗效、安全性及药代动力学 I 期试验[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 729-735.
- [10] Hope-Ross, M., Yannuzzi, L.A., Gragoudas, E.S., *et al.* (1994) Adverse Reactions Due to Indocyanine Green. *Ophthalmology*, **101**, 29-533. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31303-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31303-0)