

· 临床研究 ·

纳米炭在乳腺癌腋窝淋巴结清扫中的临床应用

周卫华¹, 李 勇¹, 周 毅¹, 王庆涛¹, 林启谋¹, 洪 俊², 黄子通²

(¹中山大学附属江门医院普通外科, 江门 529031; ²中山大学孙逸仙纪念医院急诊科, 广州 510120)

【摘要】目的 探讨纳米炭混悬注射液在乳腺癌淋巴结清扫术中的价值。**方法** 64 例乳腺癌患者随机分为两组, 一组注射纳米炭示踪, 一组为空白对照。两组行乳腺癌改良根治术, 统计术后淋巴结获检情况。**结果** 术中可见纳米炭组淋巴结有不同程度的染色, 32 例患者平均检出淋巴结 (27.4 ± 5.7) 枚, 对照组平均检出淋巴结 (21.1 ± 4.2) 枚, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。在纳米炭组中, 淋巴结黑染率 84.6% (741/876), 黑染组淋巴结转移率为 33.6% (249/741), 未黑染组淋巴结转移率为 39.3% (53/135)。两组差异无统计学意义 ($P = 0.257$)。**结论** 术前注射纳米炭混悬液对乳腺癌淋巴结清扫术有指导意义。

【关键词】 乳腺癌; 纳米炭混悬注射液; 腋窝淋巴结清扫术

【中图分类号】 737.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00238

Application of carbon nanoparticles suspension injection to axillary lymph node dissection in breast cancer

ZHOU Weihua¹, LI Yong¹, ZHOU Yi¹, WANG Qingtao¹, LIN Qimou¹, HONG Jun², HUANG Zitong²

(¹Department of General Surgery, Jiangmen Central Hospital, Affiliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-sen University, Jiangmen 529031, China; ²Department of Emergency, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the application of carbon nanoparticles suspension injection to the axillary lymph node dissection in breast cancer. **Methods** Sixty-four patients with breast cancer were divided into two groups, one group was given carbon nanoparticles suspension injection before operation, the other was blank control group. All patients received modified radical mastectomy. Lymph nodes were collected and recorded for pathologic examination. **Results** In the carbon nanoparticles group, lymph nodes and lymph tracts staining were found in the surgery, with an average lymph node detection number of 27.4 ± 5.7 per patient. In the control group, the average number was 21.1 ± 4.2 . The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.001$). In the carbon nanoparticles group, the black staining rate of lymph nodes under naked eye was 84.6% (741/876). The rate of metastasis in black lymph nodes was 33.6% (249/741), in unmapping lymph nodes was 39.3% (53/135). There was no statistically difference between the two groups ($P = 0.257$). **Conclusion** Carbon nanoparticles suspension injection is helpful for axillary lymph node dissection and evaluation of metastatic status of the axillary lymph nodes in breast cancer.

【Key words】 breast cancer; carbon nanoparticles suspension injection; axillary lymph node dissection

腋窝淋巴结的转移状态是判断乳腺癌患者预后, 指导术后肿瘤综合治疗的重要依据。乳腺癌腋窝淋巴结有无转移及转移数量是预测乳腺癌术后复发风险的重要因素, 也与术后综合治疗方案的选择密切相关。本研究旨在评价纳米炭在乳腺癌腋窝淋巴结清扫术中的应用。

1 对象与方法

1.1 对象

2010 年 12 月至 2011 年 12 月间, 中山大学附

属江门医院普通外科收治的原发性乳腺癌 T2、T3 患者 64 例, 均为女性, 年龄 28~76 岁, 中位年龄 46 岁。超声或淋巴触诊发现腋窝有肿大淋巴结。所有患者术前排除心血管疾病、肝肾功能不全、患侧上肢肿胀。患者在注射纳米炭前均签署知情同意书。

1.2 注射方法

64 例患者采用随机数字表法分为两组, 分别为纳米炭组和对照组, 每组 32 例患者。纳米炭组于手术前 4 h, 使用 1ml 注射器抽取 1ml 纳米炭 (重庆莱美药业股份有限公司生产, 国药准字 H20041829, 规

格 1ml, 50mg, 主要成分纳米碳, 辅料聚维酮)。注射纳米炭混悬液于肿瘤周围及乳晕周围约 4~6 点 (已行活检患者, 注射于残腔壁及乳晕周围), 每点约 0.1~0.2ml。每点注射完成后轻压注射点, 防止药物渗出, 稍加按摩约 3~5min。观察患者注射纳米炭后有无不适, 对照组术前未注射任何淋巴示踪剂。

1.3 观察项目

(1) 观察患者注射后有无不良反应; (2) 记录纳米炭组黑染淋巴结位置、数量及病理结果; (3) 术后 1 周复查血常规、肝肾功能; (4) 患肢水肿情况。

1.4 手术方法

所有患者均行保留胸大小肌的乳腺癌改良根治术, 清扫范围包括 Level I、II。术后从标本中按淋巴结分区剔除并记录各区黑染淋巴结, 未黑染淋巴结数目。Level III 和腋静脉上方淋巴结不做常规清扫, 术中若发现有明显黑染淋巴结加行淋巴结切除术。

1.5 统计学处理

使用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 定性资料比较时, 采用卡方检验, 定量资料比较时, 采用 *t* 检验, 均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 清除淋巴结总数

表 1 结果表明, 两组患者的临床一般情况无明显差异。纳米炭组 32 例共清除淋巴结 876 枚, 平均每例清除 (27.4 ± 5.7) 枚; 对照组 32 例共清除淋巴结 675 枚, 平均每例清除 (21.1 ± 4.2) 枚。两组差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。

表 1 两组患者的一般情况
Table 1 General data of all subjects (n=32)

项目	纳米炭组	对照组	χ^2 (或 <i>t</i>)	<i>P</i>
年龄(岁)				
< 50	18	20		
≥ 50	14	12	0.259	0.611
肿瘤位置				
外上	25	23		
其他部位	7	9	0.333	0.564
肿瘤直径				
T1	9	10		
T2、T3	23	22	0.075	0.784
Her-2				
阳性	5	3		
阴性	27	29		0.708*
平均淋巴结清除数	27.4 ± 5.7	21.1 ± 4.2	1.617	< 0.001

*Fisher 确切概率法

2.2 纳米炭示踪效果

纳米炭组中, 2 例患者腋窝淋巴结无明显染色, 其余 30 名患者术中发现腋窝淋巴结黑染明显, 可清晰黑染 Level I, II, III 组淋巴结, 染色淋巴结与周围脂肪组织对比明显, 同时可以观察到黑染淋巴管。黑染淋巴结长径 0.5~25mm, 淋巴结黑染率 84.6% (741/876)。

图 1 染色淋巴结及淋巴管

Figure 1 Dyed lymph nodes and lymph tract

2.3 纳米炭组染色淋巴结与未染色淋巴结转移率的比较

纳米炭组 2 例患者腋窝未见黑染淋巴结, 其病理显示淋巴结转移率 100%。其余 30 例患者中, 6 例患者腋静脉上方淋巴结阳性, 9 例患者 Level III 组淋巴结阳性。黑染组淋巴结转移率为 33.6% (249/741), 未黑染组淋巴结转移率为 39.3% (53/135)。两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 术后观察

部分患者纳米炭注射区周围皮肤可见轻微黑染, 术后皮瓣未见坏死, 生长良好, 全部患者未出现患侧上肢水肿, 腋窝引流管 5~7 d 拔除, 未见皮下积液。

3 讨论

在我国, 目前尚缺乏系统的乳腺癌普查, 早期乳腺癌患者比例低, 较大部分患者在发现乳腺癌时, 已存在腋窝淋巴结转移。另外, 我国大部分医院仍缺乏前哨淋巴结活检术经验, 腋窝淋巴结清除术仍是最常用的乳腺癌治疗方法。

纳米炭是由普通活性炭经过技术处理制成的直径约为 21nm 的光滑炭颗粒, 加助悬剂聚乙烯吡咯烷酮和生理盐水后, 使其团径稳定约为 150nm, 而根据肿瘤毛细淋巴管壁的间隙大小以及巨噬细胞特

性,将纳米炭制备成混悬注射液,并将纳米炭团粒的粒径控制在 150nm。这种团径大于毛细血管间隙(30~50nm),小于毛细淋巴管内皮间隙(100~500nm),加之组织间液与淋巴液之间的压力差和巨噬细胞的吞噬作用,纳米炭混悬液可特异地进入淋巴管^[1]。目前已较常应用于口腔、甲状腺、肺、胃肠道等肿瘤的淋巴结清扫术中。在乳腺癌中,它较国内常用的亚甲蓝染色时间长,淋巴特异性强。瞿欢等建立兔的乳腺癌模型,对比了纳米炭与亚甲蓝的示踪效果,两种染料使淋巴结被染色的时间相似,但淋巴结被亚甲蓝染色后会迅速褪色,完全褪色时间约 105min,同时可见淋巴系统被亚甲蓝染色后会向周围组织弥散^[2]。

通过注射纳米炭染色淋巴结,可以提高淋巴结检出率。首先,纳米炭使淋巴结持久黑染,有助于术中淋巴结清扫,减少手术中淋巴结漏检^[3]。在本试验中,通过对腋静脉上方和 Level III 组黑染淋巴结的剔除,减少部分患者的肿瘤残余,且并未出现患肢水肿、皮下积液等并发症。在腔镜下腋窝淋巴结清扫术中,纳米炭的优势更为明显,它更有利于术者通过视觉辨别淋巴结,提高淋巴结检出数,以及在溶脂液中收集脱落淋巴结。其次,纳米炭有助于剔除淋巴结标本,通过视觉,我们能够辨别长径 0.5mm 淋巴结,但通常病理医师是依靠触觉从脂肪组织中辨别淋巴结,难以发现 2mm 以下淋巴结^[4]。

本组试验纳米炭对于腋窝淋巴结的黑染率为 84.6% (741/876),目前报道的纳米炭黑染率分别为 63.5% (668/1053)、96.3% (435/452)^[5,6]。这种差异存在的原因可能有 3 个方面:(1) 纳米炭的注射时间,范林军等^[5]认为注射纳米炭与手术间隔时间越长纳米炭黑染淋巴结效果越明显。(2) 表 2 示纳米炭淋巴结染色组与未染色组肿瘤转移无明显差异,但在本组试验中发现 2 例患者腋窝未见黑染淋巴结,其病理显示淋巴结转移率 100%,提示广泛的淋巴结肿瘤转移可能会影响纳米炭在淋巴系统内转运^[7]。(3) 纳米炭注射部位,乳晕周围皮下较肿瘤周围存在更丰富的淋巴网,更有利于染料剂被毛细

淋巴管吸收转运^[8]。在本组研究同范林军等人的试验中,纳米炭注射范围均包括乳晕区,而陈波等报道的试验单纯采用肿瘤周围注射。

腋窝淋巴结清扫术一方面可以降低肿瘤负荷,降低局部腋窝局部复发风险,另一方面,通过对淋巴结的病理检测可以明确肿瘤分期,为肿瘤的辅助治疗提供病理依据。应用纳米炭可提高淋巴结清扫率,保证腋窝淋巴结清扫的彻底性。另外,通过剔除非常规手术区黑染淋巴结,可以更准确地判断腋窝淋巴结状态。

【参考文献】

- [1] Bianco A, Kostarelos K, Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2005, 9(6): 674-679.
- [2] 瞿欢, 张亚男, 陈卫东. 纳米炭在乳腺癌前哨淋巴结示踪的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(5): 489-492.
- [3] Yokota T, Saito T, Narushima Y, *et al.* Lymph-node staining with activated carbon CH40: a new method for axillary lymph-node dissection in breast cancer[J]. *Can J Surg*, 2000, 43(3): 191-196.
- [4] 李树本, 何建行, 陈汉章, 等. 纳米炭在微创肺癌淋巴结清扫术中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(3): 228-230.
- [5] 范林军, 钟玲, 郭德玉, 等. 纳米炭对乳腺癌腋窝淋巴结示踪效果及其安全性的初步研究[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2010, 4(3): 313-321.
- [6] 陈波, 毕唯静, 吕青. 纳米炭混悬注射液在乳腺癌淋巴结清扫及病理检查中的应用[J]. *华西医学*, 2009, 24(8): 2121-2122.
- [7] 关丽梅, 高琼, 赵德安, 等. 纳米炭混悬注射液在颈淋巴结清扫术中应用[J]. *延安大学学报*, 2008, 6(4): 106-107.
- [8] Zavagno G, Rubellod, Franchini A, *et al.* Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(5): 479-484.

(编辑: 任开环)