

对适合降阶梯治疗的病例而未采用该疗法,造成病死率、耐药性或药物费用增加。还有部分临床医师对降阶梯治疗这一经验性治疗方案的概念比较模糊,在实际工作中可能已经应用了这种治疗方案,但不能用理论解释。所以,应加强市、区、县医疗机构的临床学术交流,提高对急危重症感染患者使用降阶梯治疗这一抗感染的经验性治疗方案的认识。

参考文献:

- [1] 何礼贤. 优化抗生素治疗: 耐药时代抗菌治疗的必然选择[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(5): 1-6.
- [2] Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU[J]. Chest, 2002, 122(6): 2183-2196.
- [3] 张丽娟, 阎锡新, 田云霞, 等. 呼吸重症监护病房重症下呼吸道感染的抗生素降阶梯治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(11): 817-824.
- [4] Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation[J]. Pediatr Infect Dis, 2003, 22: 982-992.
- [5] Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients[J]. Chest, 1999, 115(2): 462-474.
- [6] 蔡少华. 重症肺炎的抗生素降阶梯治疗策略和国内的临床实践[J]. 中国药物应用与监测, 2007, 21(2): 1-3.
- [7] 高炜, 高景, 邢丽华, 等. 重症肺炎的抗菌药物降阶梯治疗策略与替考拉宁的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(7): 998-1000.

- [8] 王昆, 王瑾, 王珊珊. 亚胺培南/西司他丁对重症肺炎的降阶梯治疗疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(7): 805-807.
- [9] 张宝民, 孙艳, 徐继来, 等. 降阶梯治疗重症获得性下呼吸道感染的应用[J]. 安徽医学, 2009, 30(2): 162-164.
- [10] 段培锋, 贾秀红, 朱淑霞. 重症支原体细菌性肺炎病原菌分析及降阶梯治疗策略[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(2): 210-212.
- [11] 王佳. 降阶梯疗法治疗医院获得性肺炎[J]. 中国医疗前沿, 2006, 11(6): 85-86.
- [12] 钟佰强, 黄宝贤, 胡群英. 老年慢性阻塞性肺疾病重度下呼吸道感染的抗生素降阶梯治疗[J]. 实用老年医学, 2006, 20(3): 213-214.
- [13] 杜伟华, 李曙平, 丁文茂, 等. 老年患者医院获得性肺炎的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(17): 2644-2646.
- [14] 谢翠松. 抗生素降阶梯治疗在糖尿病重症肺炎患者中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(12): 1869-1871.
- [15] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 90-91.
- [16] 沈洪. 急诊危重病合并感染的降阶梯治疗策略[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 451-452.
- [17] 肖琴, 庄俊媛. 我院外科抗菌药物临床应用状况分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(21): 140-141.

(收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-11)

· 综 述 ·

乳腺癌前哨淋巴结活检研究及进展

肖名力¹综述, 吴 勇²审校

(1. 重庆三峡医药高等专科学校附属第一医院普外科, 重庆万州 404000;

2. 重庆三峡医药高等专科学校, 重庆万州 404000)

关键词: 乳腺癌; 前哨淋巴结; 微转移; 活检

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)21-2164-03

10 余年前出现的乳腺癌前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是一种微创且能高度准确检测腋窝淋巴结转移的方法。该技术发展迅速,对传统腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)的理念提出了质疑和挑战。长期以来,因 ALND 术后出现上肢水肿、疼痛及其他功能障碍等并发症,严重影响了患者的生活质量^[1]。通过对前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)状态的检测和判定,能够准确确定腋窝分期,指导对患者有选择性地行 ALND^[2]。当前,SLNB 是乳腺癌的研究热点之一,腋窝淋巴结的转移判断成为乳腺癌分期、预后和辅助治疗最重要的指标^[3],代表了目前乳腺癌外科发展的水平。

1 乳腺癌前哨淋巴结活检

1.1 概念 SLN 从解剖学角度看,是指接纳某器官某区域组织淋巴液的第一站。而从临床角度看,是某器官的某一部位原

发肿瘤转移的第一站区域淋巴结,乳腺癌的 SLN 通常位于腋窝,少数位于腋窝以外^[4]。

1.2 示踪剂 乳腺癌 SLNB 采用的示踪方法有染料法、核素法及联合法。(1)染料法:常用的示踪剂包括亚甲蓝、专利蓝等,亚甲蓝安全、价廉,在国内普遍使用。国外多采用专利蓝,目前其在国内市场供量较少,且价格昂贵^[5]。(2)核素法:常用示踪剂为^{99m}Tc^m,可标记于硫胶体、血清蛋白等,理想的示踪剂应有稳定的特性即局部示踪剂由注射部位的外周淋巴管网进入淋巴系统,快速到达并大量积聚在第 1 站而不继续穿行进入第 2、3 站淋巴结^[6]。因此,其颗粒大小十分重要,使用 40~100 nm 的混合硫胶体颗粒有助于达到理想的示踪效果。核素法显影时间较长,需在术前 2~24 h 注射。其优点是术前即在腋窝探测到“热点”,可以更为准确发现 SLN,在术中探测切除 SLN 以后的同位素计数可以进一步确定 SLN 切除的完整状

况,降低 SLNB 的假阴性率^[7]。(3)联合使用法:效果更好,因当背景的放射性与 SLN 的放射性相似时,蓝染料提供视觉分辨,更有利于区分 SLN 和周围组织^[8]。

1.3 注射部位 示踪剂的注射部位,在位置上可选择乳晕周围组织和肿瘤周围,在深度上可选择皮内注射、皮下注射和乳腺实质内注射。因注射到肿瘤实质内有促进肿瘤转移的危险,不宜推荐采用,注射于患侧乳晕下的方法特别适用于肿块位置较深,临床不能扪及的患者^[9]。目前认为,乳晕周围皮下或皮内注射是显示腋窝 SLN 的最佳注射点位^[10-11]。

1.4 热点的探测 由于 SLN 多位于腋窝 5 cm 的范围以内,使用 γ 计数器即可寻及 SLN。术前注药后采用 γ 探测仪由注射点向腋窝、内乳区、锁骨上区及锁骨下区探测放射性药物(术前 2~24 h 将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -sc 注射在肿瘤周围的 3、6、9、12 点乳腺组织)“热点”的分布情况,找出的“热点”在皮肤相应部位作出标记^[12-13]。

1.5 SLN 活检的常用方法 全麻或连续硬膜外麻醉后,患者取平卧位,患侧手臂外展 90°,常规消毒铺巾,切取乳腺肿块送快速冷冻切片病理诊断后,在标记的“热点”附近选取前哨淋巴结活检切口,方向与准备做腋窝淋巴清扫的切口一致,长约 5~6 cm,并做活检,术中在 γ 探测仪引导下找到的前哨淋巴结予以摘除,摘除的淋巴结的部位及数目应准确记录^[14-15]。

1.6 术中冷冻快速病理诊断 与常规病理多层切片免疫组织化学(IHC)检测相比,术中冷冻切片 IHC 的假阴性率约为 5.5%,术中常规冷冻切片 HE 染色的假阴性率为 54%,冷冻切片诊断的假阳性率极低。国内有学者报道 125 例患者 461 个 SLN 术中的冰冻快速病理诊断的假阴性率 9.4%,假阳性率 0%。总体看,术中冰冻快速病理诊断可以快速判断 SLN 的病理状态,用于指导术中手术方式^[16-17]。目前,在欧美大多数国家的临床医疗中心的临床治疗中,对于 SLN 阴性的患者,SLNB 已取代 ALND^[18]。

2 SLNB 替代 ALND

2.1 理论依据 (1)Fisher 等学者提出乳腺癌为全身性疾病的理念,乳腺的血管系统和淋巴管系统都是肿瘤扩散的潜在路径^[19];(2)SLN 可能在免疫反应中具有独特的价值,在新发现病例中,淋巴结转移比例及受累数目呈下降趋势^[20];(3)辅助性化疗和内分泌治疗的应用主要依据肿瘤的生物特性指标,ALND 对指导治疗的价值减弱;(4)对淋巴结阴性的早期乳腺癌患者行 ALND 后,其预后不明^[21];(5)保乳手术后常规放射,术后照射野覆盖低位腋窝^[22]。

2.2 实践证据——关于 SLNB 发现率的研究 临床资料:作者在四川大学附属一院乳腺外科学习期间,收集该科 2010 年 9 月至 2011 年 1 月临床分期为 $\text{T}_{1-3}\text{N}_0\text{M}_0$ 乳腺癌患者 195 例的病例资料。年龄 25~77 岁,平均 51.2 岁。肿瘤位于外上象限、外下象限、内上象限、内下象限及乳晕区的患者分别为 98 例(50.2%)、43 例(22%)、23 例(11.7%)、22 例(11.2%)、9 例(4.9%)。肿瘤最大径小于或等于 2.0 cm 的患者 78 例(40%);肿瘤最大径 2.1~3.0 cm 的患者 95 例(48.7%);肿瘤最大径大于 3.0 cm 的患者 22 例(11.3%)。病理诊断为浸润性导管癌的患者 152 例(78%);浸润性小叶癌 36 例(18.4%),髓样癌 4 例(2%),黏液腺癌 3 例(1.6%)。雌激素受体阳性患者 130 例,占 61.5%;阴性患者 45 例,占 24.1%;不详者 20 例,占 14.4%。手术方式:全部为乳腺癌改良根治手术。将患

者随机分为 3 组,使用亚甲蓝、专利蓝 V、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -纳米胶体、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 清蛋白胶体作为示踪剂对患者做前哨淋巴结活检,其临床结果见表 1。结果分析:用 SPSS15.0 作 z^2 检验分析。根据 z^2 分割法,第一组与第二组比较差异无统计学意义;第一组、第二组与第三组之间比较差异有统计学意义;第三组发现率高于第一、二组($P=0.037$)。结论:对 SLNB 的发现率,单独使用蓝染料或核素示踪剂,二者比较差异无统计学意义($P>0.05$),而联合使用 2 种试剂比单独使用任何一种有更好的示踪效果。

表 1 前哨淋巴结活检的临床结果

组别	n	示踪剂	发现率(%)
SLNB 一组	55	亚甲蓝	89.1(49/55)
SLNB 二组	63	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -纳米胶体	88.9(56/63)
SLNB 三组	77	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -清蛋白胶体和专利蓝 V	98.7(76/77)

3 乳腺癌前哨淋巴结研究热点及展望

3.1 SLN 微小转移的概念 乳腺癌淋巴结微转移(0.2~2 mm,由连续切片 HE 染色发现)与孤立肿瘤细胞群(ITC, ≤ 0.2 mm,通常仅由免疫组化技术发现)的区分标准:淋巴结微转移为 PN_imi 、ITC 为 $\text{PN}_0(i+)$,无大体、微转移及 ITC 为 $\text{PN}_0(i-)$ ^[23]。

3.2 SLN 微小转移的活性 有学者报道 25 例 SLN 内抗角蛋白阴性细胞的组织学及免疫组化特性与其相对应的乳腺原发癌细胞不同,在所有病例中,SLN 内上皮细胞的细胞学特征都显示为良性,其中 22 例为乳腺导管内癌伴发导管内乳头状瘤,6 例患者导管内癌 HER_2 强阳性,而 SLN 内的上皮细胞为阴性。可能说明免疫组化技术发现的抗角蛋白阴性细胞并非都是 ITC,一部分可以是乳腺活检造成的移位正常上皮细胞^[24]。Mammotome 微创活检,由于有 B 超引导,避免多次操作,从而降低了上皮移位的可能性,已发展为乳腺肿块等异常情况的首选活检技术。

3.3 微小转移的临床处理 2005 年 ASCO 指南推荐 SLNB 用于临床早期乳腺癌的腋窝分期,推荐对 SLN 微转移患者施行腋窝淋巴结清扫术,对于 SLN TTC,目前认为其没有临床意义,按腋窝阴性对待^[25]。

4 小 结

乳腺癌 SLNB 技术改变了传统的腋窝分期方法,而根据 SLNB 的状态对手术方式进行选择,使部分患者免于 ALND 带来的诸多并发症。目前,对微小转移的研究正不断走向深入,期待相关的回顾性和前瞻性研究数据必将对乳腺癌的治疗提供更有力的支持。

参考文献:

- [1] 王永胜,刘雁冰.乳腺癌前哨淋巴结活检中的若干问题[J].外科理论与实践,2006,11(1):95-97.
- [2] Chilosi M, Agresti R, Pedron S, et al. A rapid immunostaining method for frozen sections[J]. Biotechnic Histochem, 1994, 69: 235-239.
- [3] 李建彬,王永胜,于金明.乳腺癌保乳微创治疗学[M].长春:吉林人民出版社,2006:235-239.
- [4] 陈翔,王水,刘晓安,等.前哨淋巴结活检指导保留乳房手术患者行选择性腋窝淋巴结清扫的研究[J/CD].中华乳

腺病杂志:电子版,2010,4(3):10-13.

- [5] Specht M, Fey JV, Borgen PI, et al. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? [J]. *J Am Coll Surg*, 2005, 200: 10-14.
- [6] Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer; a new indication for sentinel node biopsy—a multi-institutional validation study [J]. *J Chin Oncol*, 2006, 24: 3374-3380.
- [7] Sundaram SS, Chicken, Keshtgar MR. Detection of the sentinel lymph node in breast cancer [J]. *Br Med Bull*, 2007, 84(1): 117-131.
- [8] 贺青卿, 姜军, 杨新华, 等. 经肋间隙内乳区前哨淋巴结活检术的临床意义 [J]. *中国实用外科杂志*, 2005, 28(6): 350-352.
- [9] 王永胜. 乳腺癌前哨淋巴结微小转移的检测与处理 [J]. *中华乳腺病杂志*, 2007, 1(2): 8-10.
- [10] 贺青卿, 杨新华, 郭美琴, 等. 胸腔镜内乳淋巴链清扫的临床研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(22): 2290-2292.
- [11] 吴在德, 吴肇汉. 外科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 325-326.
- [12] Giuliano AE, Jones RC, Brennan MB, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 2345-2350.
- [13] Simmons R. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? [J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193: 206-209.
- [14] 杨国仁, 王永胜, 张鹏, 等. ⁹⁹Tc^m-SC 显像联合蓝染料法探测乳腺癌前哨淋巴结 [J]. *中华核医学杂志*, 2003, 23(2): 136-138.
- [15] Yamamoto S, Maeda N, Tamesa M, et al. Sentinel lymph node detection in breast cancer patients by real-time virtual sonog-

raphy constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography [J]. *Breast J*, 2010, 16(1): 4-8.

- [16] 孙晓, 刘延松, 王永胜, 等. 乳腺肿块麦默通切除术后上皮移位导致前哨淋巴结假阳性 1 例 [J]. *中华乳腺病杂志*, 2010, 4(6): 751-753.
- [17] 崔乐, 方金明. 乳腺癌内乳淋巴结的研究进展 [J]. *中华乳腺病杂志*, 2010, 4(6): 644-648.
- [18] Chen L, Gu Y, leaw S, et al. Internal mammary lymph node recurrence; rare but characteristic Metastasis site in breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 479-485.
- [19] 马宏岩. 乳腺癌微创治疗的研究进展 [J]. *中华普外基础与临床杂志*, 2010, 17(3): 214-218.
- [20] 吴硕东, 范莹, 希渥, 等. 单切口乳腺癌保留乳房手术并腔镜下腋窝淋巴结切除术 2 例 [J]. *中华乳腺病杂志*, 2010, 4(5): 609-613.
- [21] Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast; a systematic review of incidence, treatment, and outcomes [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(3): 170-178.
- [22] Tada K, Ogly A, Kimura K, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2010, 76(8): 6-16.
- [23] 王永胜. 乳腺癌前哨淋巴结活检: 共识与展望 [J]. *中华普外基础与临床杂志*, 2009, 16(7): 505-509.
- [24] 蔡伟, 刘丹丹, 康骅, 等. ET 方案新辅助化疗对乳腺癌组织中的 CXCR4 表达的影响和临床意义 [J]. *中华普外基础与临床杂志*, 2010, 17(8): 812-823.
- [25] Cancemi P, Albanese NN, Dicara G, et al. Multiple changes induced by fibroblasts on breast cancer cells [J]. *Connect Tissue Res*, 2010, 51(2): 88-104.

(收稿日期: 2010-11-23 修回日期: 2011-04-11)

(上接第 2143 页)

是学生最迫切需要的性心理和生理知识, 以及安全的性行为 and 避孕的有效措施等, 解答学生们的性困惑和因性引起的烦恼。传统的生殖健康与生理卫生的教育并不能满足大学生的需要, 由于处于身体成熟的性活跃期, 大学生了解生殖器构造、生殖及性行为以及解脱性烦恼的方法和避孕节育知识的愿望非常强烈, 普遍认为生殖与避孕教育应该在大一开始, 越早越好^[6]。有报道认为开展生殖健康教育可能会导致更多的性行为, 而且有 35.8% 的男生赞成这一观点^[6]。但是, 国外学者证实, 避孕节育教育不会导致性唤起^[7-8]。总之, 无论是否会导致性唤起, 在大学里开展生殖健康与避孕知识教育的同时, 都应该重视正确的性道德观、婚恋观、生育观的教育, 帮助学生树立正确的人生观和价值观。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国教育部. 普通高等学校学生管理规定 [Z]. 2005-03-25.
- [2] 中华人民共和国国家人口和计划生育委员会、教育部、公安部. 关于高等学校在校学生计划生育问题的意见 [Z]. 2007-07-09.

- [3] 吴杨, 尹铁芳. 大学生性知识与行为现状及性教育对策 [J]. *中国学校卫生*, 2006, 27(8): 714-715.
- [4] 雷仙梅, 林佳. 某高校大学生性知识性行为调查 [J]. *现代预防医学*, 2008, 35(4): 731-734.
- [5] 朱云霞. 重庆师范大学大学生生殖健康 KAP 调查 [J]. *中国学校卫生*, 2006, 27(5): 432-433.
- [6] 周远忠, 张孜孜, 尹平, 等. 北京市大学生对生殖健康、避孕教育及服务需求的调查 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2009, 10(2): 74-77.
- [7] Smoak ND, Scott-Sheldon LJ, Johnson BT, et al. Sexual risk reduction interventions do not inadvertently increase the overall frequency of sexual behavior: A Meta-Analysis of 174 studies with 116,735 participants [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41(3): 374-384.
- [8] Kohler PK, Manhart LE, Lafferty ME. Abstinence-only and comprehensive sex education and the initiation of sexual activity and unintended pregnancy [J]. *J Adolescent Health*, 2008, 42(4): 344-351.

(收稿日期: 2011-01-22 修回日期: 2011-03-21)