

# 吲哚菁绿荧光显影技术在乳腺癌手术中的应用

王琪萱<sup>1</sup> 李圣恩<sup>2</sup> 石春萌<sup>3</sup>

1.清华大学附属中学国际部 北京 100080

2.成都康礼学校 四川 成都 610000

3.天津英华实验学校 天津 300000

**【摘要】**：乳腺癌已经成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤。随着综合治疗技术的不断发展，乳腺癌的保乳及保腋窝手术是目前研究的热点，如何安全有效地进行保乳及保腋窝手术需要借助先进的辅助技术。随着荧光显影技术的发展，吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)显影技术在肿瘤外科手术得到广泛的应用。选取2015年1月到2022年1月在我院甲乳外科治疗的76例临床资料进行回顾性分析。所有纳入患者均采用术中ICG荧光示踪成像系统定位肿瘤位置。术后病理提示：76例患者中59例为浸润性导管癌，有1例为小叶原位癌，8例导管内原位癌，其他种类有3例。患者术后均未出现明显的疼痛，切口感染、血肿等并发症。随访至2022年1月，目前无局部转移及复发。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)显影技术在乳腺癌保乳根治肿瘤定位方面发挥了一定的优势，取得了较好的疗效。

**【关键词】**：吲哚菁绿；荧光显影技术；乳腺癌保乳治疗

DOI:10.12417/2705-098X.23.09.029

## Application of indocyanine green fluorescence imaging in breast cancer surgery

Qixuan Wang<sup>1</sup>, Sheng'en Li<sup>2</sup>, Chunmeng Shi<sup>3</sup>

1. Tsinghua International School Beijing 100080

2. Chengdu Cogdel Cranleigh School. Sichuan Chengdu 610000

3. Tianjin Yinghua Experimental School. Tianjin 300000

**Abstract:** breast cancer has become the malignant tumor with the highest incidence rate among women in the world. With the continuous development of comprehensive treatment technology, breast conserving and armpit conserving surgery for breast cancer is the focus of current research. How to safely and effectively perform breast conserving and armpit conserving surgery requires advanced auxiliary technology. With the development of fluorescence imaging technology, indocyanine green (ICG) imaging technology has been widely used in tumor surgery. A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 76 cases treated in the nail and breast surgery department of our hospital from January 2015 to January 2022. All included patients used intraoperative ICG fluorescence tracing imaging system to locate the tumor location. Postoperative pathological findings: Among the 76 patients, 59 were invasive ductal carcinoma, 1 was lobular carcinoma in situ, 8 were intraductal carcinoma in situ, and 3 were of other types. The patients did not experience any significant postoperative pain, incision infection, hematoma or other complications. Following up until January 2022, there is currently no local metastasis or recurrence. Indocyanine green (ICG) imaging technology has played a certain advantage in the localization of breast conserving radical treatment of breast cancer, and has achieved good results.

**Keywords:** indocyanine green; Fluorescence development; breast conserving treatment

## 1 引言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，威胁着全球女性的健康，其发病率和病死率近年来逐渐升高。根据弗若斯特沙利文统计，中国乳腺癌新发病例数呈现逐年上升趋势。中国乳腺癌新发病例数从2017年的31.5万人增长到2021年的33.6万人。2023年1月，世界上发行量最大的肿瘤学期刊《临床医师癌症杂志》发表了来自美国癌症协会的Rebecca L. Siegel团队的最新论文，对女性而言，乳腺癌占比31%。手术是治疗原发性乳腺癌的主要方法。对于大部分早期乳腺癌患者而言，如果能够

早发现、早诊断、早治疗，是可以彻底治愈的。如何在确保肿瘤切除安全性的同时改善患者术后生活质量，成为了乳腺外科医师追求的目标。在此背景下，乳腺癌保乳及保腋窝手术应运而生。对于乳腺癌保乳手术来说，手术的关键是如何保障切缘无肿瘤残留(R0切除)，因为切缘阳性会增加术后局部复发率，导致保乳手术失败。目前临床中常用的影像学检查方法，如B超、CT、MRI等，可为乳腺癌的诊断与手术治疗提供解剖学及病理生理学信息，但无法实现术中直视下的肿瘤定位，尤其是那些“看不见、摸不着”的乳腺肿瘤，这些局限性大大影响了肿瘤的R0切除率。

## 2 吲哚菁绿荧光显影技术在乳腺癌手术中应用

### 2.1 吲哚菁绿荧光显影机制

吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 是目前最常用的荧光示踪剂, 别名: 靛氰绿; 2, 7-双 [1, 3-二氢-1, 1-二甲基-3-(4-磺丁基)-1, 3, 5-庚三烯单钠盐, 分子式为 C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 分子质量为 774.96。ICG 的最大吸收峰大概在 780nm 处, 可通过近红外光激发为 830nm 的荧光从而被特定的设备所识别出来, 具有良好的软组织穿透力, 安全无辐射且受可见光干扰较小, 具有良好的可视性和实时性。

ICG 是目前外科应用比较广泛的一种水溶性荧光造影剂, 也是目前唯一被批准体内应用的染料。在浓度低于 2.0mg/kg 时无明显毒副作用和过敏反应。ICG 静脉注射后能迅速地与血浆蛋白结合, 随血液循环到达全身。它主要由肝脏分解代谢并经胆道系统排出体外, 大多数人可在 20min 内将 ICG 从血液中排出。当其流经肿瘤时, 由于肿瘤无法正常将其排泄而被滞留肿瘤内, 成为实现“点亮肿瘤”的基础。另外, 将 ICG 注射到肿瘤周围淋巴网络丰富的组织中时, ICG 可以沿着淋巴管引流并与淋巴管中的蛋白质结合后聚集, 形成纳米粒子, 并在肿瘤高通透性与滞留效应的影响下于乳腺癌组织中积聚。在近红外光装置的激发下发射近红外荧光, 并由体外装置接收后通过计算机处理进行成像。其示踪效果类似于纳米碳和亚甲蓝。ICG 在淋巴结中的显影呈浓度依赖性, 特异性不强, 且若 ICG 浓度过高易从肿瘤中漏出并渗入周围组织, 形成伪影, 影响效果。

### 2.2 吲哚菁绿荧光显影技术在乳腺癌保乳术中肿瘤定位中的应用

由于乳腺癌肿瘤呈浸润性生长, 且大多不规则, 其肿瘤边缘很难用肉眼进行术中精确定位。有研究显示: 当保乳术中肿瘤切除后病检出现阳性切缘时, 术后局部复发率明显增加。并且有超过 85% 的患者需要再次手术, 严重影响患者的生存及生活质量。而当切除标本边缘距肿瘤边缘宽度为 2.0~2.9mm 时, 只有 6% 左右的患者需再次手术。保乳术中若标本边缘评估为阳性, 传统的方法是将整个残腔再环切一圈, 即“环切法”。然而, 这样的切除方法会导致切除更多正常的乳腺组织, 从而影响美容效果。因此, 术中对于切缘位置的判断是保证美容效果, 提高 R0 切除率, 降低复发风险的关键。

既往乳腺癌保乳根治术的成功与否很大程度上依靠术中病理检查, 但术中病理等待时间较长且易受病理医师经验和切片质量等因素的影响。因此, 乳腺癌保乳根治术仍存在着手术切缘阳性的风险。而利用 ICG 荧光显影技术可以精确识别肿瘤边缘。相关试验表明: ICG 注入血管后能快速地与血浆蛋白结合, 随血液循环到达全身, 利用正常细胞能够很好排泄 ICG 而肿瘤细胞无法排泄的原理, 在荧光示踪导航系统的识别下肿瘤病灶与健康的乳腺组织形成境界清楚的两部分, 根据“被点亮

的”荧光染色区域, 可在术中比较精确判断肿瘤边缘位置及切缘处是否存在肿瘤残留, 在标本送检前辅助术者判断是否需要扩大切除。在完整切除荧光染色区域后经术后病理证实可获得阴性切缘, 即“定向切除法”。

## 3 材料与方法

### 3.1 一般资料

#### 3.1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月到 2022 年 1 月在我院甲乳外科治疗的 76 名接受 ICG 荧光示踪系统术中引导下切除的不可触及乳腺癌患者纳入本次回顾性分析。

纳入标准: 1、女性患者; 2、第一次就诊治疗; 3、所有纳入患者均在术中采用超声引导下 ICG 注射肿瘤所在中心部位, 通过荧光成像仪, 查看肿瘤位置及判断切缘; 4、在未知任何辅助检查结果的情况下, 2 名有经验的副主任医师及以上医生对全部患者进行触诊且 2 人均未触及明确肿物为阴性; 5、两位具有经验的病理学医师独立阅片, 对所有患者通过光学显微镜进行组织病理学诊断, 证实为原发性乳腺癌。

排除标准: 1、未经病理学确诊的患者; 2、合并其他恶性肿瘤的乳腺癌患者; 3、在怀孕及哺乳期的乳腺癌患者; 4、乳房既往有手术史的患者。

#### 3.1.2 设备与材料

彩色多普勒超声诊断仪是由美国通用公司生产的, 型号为 Volson730Exoert, 并配置高频探头, 其中心频率为 4-10MHz。另外采用荧光示踪成像设备, 采用日本 Hamamatsu 公司的荧光示踪成像设备 PDE (photodynamic eye)。

### 3.2 方法

#### 3.2.1 超声 BI-RADS 分级法

乳腺影像学报告及数据系统 (breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 是由美国放射学会 (ACR) 在 1992 年制定的针对乳腺钼靶摄影影像进行诊疗的评价规范。在 2003 年第 4 版修订中进一步完善了乳腺超声的诊断标准 (BI-RADSUS)。0 级: 检查不完全, 需要进一步检查明确诊断。1 级: 阴性, 未见异常改变。2 级: 良性 (基本排除恶性)。3 级: 可能良性 (恶性风险较小)。4 级: 可疑恶性 (可能是癌肿)。4a: 恶性可能性低, 病理结果一般非恶性; 4b: 中等可能恶性; 4c: 较大可能恶性, 边界不清、不规则。5 级: 高度恶性可能性, 危险度大于 95%。6 级: 恶性已经活检病理证实。

#### 3.2.2 触诊方法

患者取坐位或者站立位, 乳房肥大下垂明显者可取平卧位, 首先两臂自然放于身体两侧, 然后让患者双手叉腰再行检查。仰卧位检查时, 可用小枕头垫于肩部, 使乳房抬高, 以便进行详细的探查。一般遵循先检查健侧乳房, 后检查患侧乳房

的原则。检查者应用掌面指腹，不要用掌心，施以较轻压力，以来回滑动的方式进行触诊，切忌重按或挤捏揉搓。检查一般由外上象限开始，然后依次检查外下、内下、内上方向直至4个象限检查完毕为止，最后触诊乳头乳晕区，由浅入深的触诊。以同样的方式检查对侧乳房。触诊阴性的判定依据：①临床上视诊，局部无皮肤凹陷、无乳头凹陷、无皮肤破溃等病变；②触诊未触及片状增厚、结节、及肿块等。③未触及肿大的淋巴结。

### 3.2.3 术前准备

使用彩色多普勒超声系统进行肿瘤的定位，最长直径及距皮深度和与胸肌的距离。局麻下，使用22号脊髓针穿过病变的长轴插入其中心，并向内注射2ml(10mg)的ICG溶液，基于ICG注射后病变波动的动态变化，超声确定定位准确。关闭手术灯后，术者在荧光引导装置(PDE)指导下将肿瘤定位，并确定切口位置，术者通过观察ICG荧光区域，用合适的笔标记皮肤切口部位。

### 3.2.4 手术方法

关闭手术灯后，术者在PDE引导下定位肿瘤，确定肿瘤在切口线上。通过观察ICG荧光区域，外科医生用合适的笔识别并标记皮肤切口的位置。手术期间，一助手持无菌套膜包裹的PDE探头在距离乳房20-30厘米处，术者切开皮肤后，对ICG荧光覆盖部分的乳腺进行解剖，并通过荧光成像系统实时观测下确定切除的边缘。切除病变后，使用PDE检查残腔，以观测是否有残留的荧光区域。如果观察到发出强荧光的部位，则与周围组织一起切除。如果肿物距皮肤超过1cm，则再次在肿物的皮下组织投影处再注射0.2ml的ICG，以便更好地观察术中荧光。如果有任何部位发出一种强烈的荧光，该部位和周围组织一起被移除。

### 3.2.5 术后处理

所有患者均行乳房x线摄影或超声检查，以证实手术已完全切除病变组织。用蓝色和黑色墨水作标记来确定所切标本前

后面。标本送病理科进行进一步的组织学检查，包括对切缘情况的评估，最大肿瘤直径的评估，标本的三维测量得出数据分别记录为a、b、c，从而得出切除乳腺组织的体积 $V_{\text{切除组织}}=4/(3\pi)\times a\times b\times c$ ，以及采用苏木精和伊红染色进行最终组织学诊断的确定。

## 4 结果

76例患者均经超声进行诊断，BIRADS分类均在4类以上，其中左侧26个，右50个。病变最小直径为5mm，最大直径为25mm大小，平均数±标准差， $15.1\pm 6.8\text{mm}$ 。术前在超声引导下穿刺注射ICG均一次性成功，注射7-8分钟后在荧光探头下肿物部位荧光清晰可见，所有目的病灶均显现成功，无缺失，无假阳性定位，定位准确，可见荧光覆盖的所有组织在术中荧光探头的实时指引下完整切除。术中冰冻病理提示获得满意切缘的有71/76(93.4%)，切缘阳性需再次手术切除的有3例(3.9%)，其中有2例为切缘可见导管内原位癌，再次扩大切除，获得良好切缘，1例因呈多灶性浸润，难以获得较好切缘，行乳房全切术。切除乳腺组织体积平均为 $49.61\pm 20.13\text{cm}^3$ 。平均手术时间为 $(23.07\pm 5.52)\text{min}$ 。术后行乳房B超声检查，以证实病变完全切除。术后病理提示：76例患者中61例为浸润性导管癌，有1例为小叶原位癌，9例导管内原位癌，其他种类有3例。患者术后均未出现明显的疼痛，切口感染、血肿等并发症。随访至2022年1月，目前无局部转移及复发。

## 5 结语

ICG荧光定位系统引导改善了术中定位触诊阴性乳腺病灶的手术过程：有利于整个过程中触诊阴性病灶的可视化；可以准确确定皮肤切口的位置；近红外荧光显像系统便于识别乳腺病灶的切除边缘；使其具有定位精准、创伤小、缩短手术时间等特点，简化了临床工作，避免了术前导丝定位的不适和超声引导下切除中滚转的弊端。虽然还需要进一步的研究来评估这项技术的可行性和有效性，但术中ICG指导应该是必要的在术中切除不可触及乳腺癌中有着重要的应用价值。

## 参考文献：

- [1] 孙嘉忆,郭文斌,张天一.吡啶菁绿荧光引导技术在不可触及乳腺癌切除术中的应用[J].大连医科大学学报,2021,43(1):38-43.
- [2] 赵慧慧,周春兰,吴艳妮,等.乳腺癌相关淋巴水肿患者运动指导方案的证据总结[J].中华护理杂志,2020,55(5):779-785.
- [3] 龚晓军,毛红岩,刘慧民,等.吡啶菁绿荧光法在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J].中国普外基础与临床杂志,2016,23(2):221-224.
- [4] 王骥,吴瑞,刘晓,等.吡啶菁绿联合亚甲蓝双示踪法在国内乳腺癌前哨淋巴结活检中应用价值的Meta分析[J].中国普通外科杂志,2020,29(5):532-542.