

乳腺癌前哨淋巴结术中分子诊断的临床研究

朱卫东

苏州大学附属第一医院 江苏 苏州 215008

【摘要】目的：分析研究乳腺癌前哨淋巴结（sentinel lymph node,SLN）术中分子诊断（Molecular Diagnostics; MDX）的应用效果。**方法：**纳入到本次研究的对象为本单位乳腺癌患者，均在2022年1月-2022年12月期间收治，共计65例。上述患者均采取乳腺癌SLN术中MDX诊断、快速冷冻病理检测（Rapid frozen pathological examination; RFPE）及印片细胞学检测（imprint cytology; TIC）。将术后病理诊断作为金标准，观察分析乳腺癌前哨淋巴结术中分子诊断的效果。**结果：**65例患者共SLN 154枚,每例患者平均(2.24±0.54)枚。术后病理检查可见转移灶占比为32.31%。大体转移占比为76.19%,微转移占比为23.81%。患者通过乳腺癌SLN术中MDX诊断敏感性为85.43% ,RFPE检测为73.43%,TIC检测为69.43% ,可见乳腺癌SLN术中MDX敏感性相比较RFPE、TIC较高(P<0.05)。采取乳腺癌SLN术中MDX检测60次,在前10次操作中平均时间(52.35±3.43) min;11-25次平均时间(41.35±3.54)min;26—60次平均时间(32.35±2.54) min。由此可见随着操作次数增加,则时间明显逐步缩短(P<0.01)。**结论：**乳腺癌SLN术中MDX具有较高的敏感性,且此种方法操作简便,易于掌握,可起到较好的临床诊断价值。

【关键词】：乳腺癌；前哨淋巴结；分子诊断；快速冷冻病理检测；印片细胞学检测；敏感性

Clinical Study of Molecular Diagnosis in Sentinel Lymph Node Surgery for Breast Cancer

Weidong Zhu

The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Jiangsu Suzhou 215008

Abstract:Objective: To analyze the application effect of molecular diagnostics (MDX) in sentinel lymph node (SLN) surgery for breast cancer. Methods: The subjects included in this study were breast cancer patients in our unit, all of whom were treated from January 2022 to December 2022, a total of 65 cases. All the patients were diagnosed with MDX, rapid frozen pathological examination (RFPE) and imprint cytology (TIC) during SLN operation for breast cancer. To observe and analyze the effect of molecular diagnosis in sentinel lymph node surgery for breast cancer, the postoperative pathological diagnosis was taken as the gold standard. Results: There were 154 SLNs in 65 patients, with an average of (2.24 ± 0.54) SLNs per patient. Postoperative pathological examination showed that the proportion of metastatic lesions was 32.31%. The gross transfer accounted for 76.19%, and the micro transfer accounted for 23.81%.The sensitivity of MDX diagnosis during SLN for breast cancer was 85.43%, that of RFPE was 73.43%, and that of TIC was 69.43%. It can be seen that the sensitivity of MDX during SLN for breast cancer was higher than that of RFPE and TIC (P<0.05). MDX was detected 60 times during SLN for breast cancer, and the average time of the first 10 operations was (52.35 ± 3.43) min; Average time of 11-25 times (41.35 ± 3.54) min; The average time of 26-60 times was (32.35 ± 2.54) min. It can be seen that with the increase of operation times, the time is significantly shortened (P<0.01). Conclusion: MDX in SLN of breast cancer has high sensitivity, and this multi method is simple and easy to master, which can play a better role in clinical diagnosis.

Keywords: Breast cancer; Sentinel lymph nodes; Molecular diagnosis; Rapid frozen pathological examination; Imprint cytology; Susceptibility

乳腺癌是当今女性恶性肿瘤中高发的一种，而手术则是乳腺癌治疗的一个重要手段，由原来的根治术到改良根治术及保乳治疗，对患者造成的伤害越来越低，患者生活质量也不断提高^[1-3]。既往预测乳腺癌患者预后的方法多为术前腋窝淋巴结扫描过程中观察腋窝状态，从而制定进一步治疗计划，然而在临床实践中发现腋窝淋巴结清扫会引起患者术后上肢水肿、疼痛及手臂运动功能损伤等，故逐渐采取前哨淋巴结活检（SLN）所代替^[4-5]。为此，纳入本次研究的对象为乳腺癌前哨淋巴结术患者，均在2022年1月-2022年12月期间收治，共计65例。分析研究乳腺癌SLN术中MDX诊断的应用效果。结果见下文。

1 资料与方法

1.1 基础资料

纳入本次研究的对象为乳腺癌患者，均在2022年1月-2022年12月期间收治，共计65例。上述患者均采取乳腺

癌SLN术中MDX诊断、RFPE及TIC诊断。上述患者年龄32-76岁，均值范围（54.32±2.32）岁。其中有43例浸润性导管癌，8例浸润性小叶癌，5例导管内癌，9例其他。以上患者在术前病理学诊断均明确为乳腺癌，均能满足SLN活检术指征。患者资料完整，经向其及家属表明本次研究意义后，可主动加入本次研究中。将存在同侧腋窝外科手术治疗的患者、患有炎性乳腺癌者、存在癌转移者、精神疾病、认知障碍者，以及其他因素无法配合本次研究者予以排除。

1.2 方法

1.2.1 SLN处理方法

全部SLN均从垂直在长轴方向施行切割,确保组织块厚度在1.5到3毫米,数量为双,将组织块进行相应的编号。全部组织块在术中采取TIC诊断,编号为奇数组织块术中采取乳腺癌SLN术中MDX诊断,编号为偶数组织块术中采取

RFPE检测,同时于术后施行逐层切片病理检测。

1.2.2 SLN检测

匀浆处理送检组织,且于匀浆液内提取出RNA,采取乳腺癌淋巴结试剂盒对RNA标本施行逆转录聚合酶链反应。乳腺球蛋白、细胞角蛋白19和胆色素原脱氨酶都进行上述检测。每次检测严格根据质量控制标准执行相关步骤,并设置阳性、阴性对照物。乳腺球蛋白循环阈值 ≤ 31 、细胞角蛋白19 ≤ 30 ,均提示为SLN阳性。

1.2.3 病理检测

将组织块进行逐层切片处理,厚度控制在4到6 μm ,每个SLN使用6张切片。SLN中存在大于0.2毫米转移灶提示为阳性。只有孤立肿瘤细胞团表示为SLN阴性。按照美国癌症联合会诊断标准,转移灶大于等于2毫米提示大体转移;转移灶在0.2至2毫米提示微转移。将术后病理诊断结果作为金标准。

1.3 统计学方法

表1 乳腺癌SLN术中MDX诊断结果分析[n,(%)]

检测方法	准确度	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
SLN术中MDX诊断	91.23%	85.43%	96.54%	91.34%	91.67%
RFPE检测	90.54%	73.43% ^a	100.00%	100.00%	86.54%
TIC检测	90.53%	69.43% ^a	100.00%	100.00%	88.43%

注:与SLN术中MDX诊断比较,^a $P < 0.05$,提示有统计学含义。

2.3 乳腺癌SLN术中MDX诊断操作时间分析

采取乳腺癌SLN术中MDX检测60次,在前10次操作中平均时间(52.35 \pm 3.43)min;11-25次平均时间(41.35 \pm 3.54)min;26-60次平均时间(32.35 \pm 2.54)min。检验值:前10次与11-25次比较($t=17.992, P=0.001$);11-25次与26-60次比较($t=16.654, P=0.001$)。由此可见随着操作次数增加,则时间明显逐步缩短($P < 0.05$)。

3 讨论

最近几年,由于女性工作、生活压力越来越大,健康体检逐渐增加,乳腺癌发病率及诊断率越来越高,已成为女性最常见恶性肿瘤之一^[6]。而随着对乳腺癌的深入了解,临床治疗模式逐步发生了变化,由过去以最大可耐受区域为手术区域过渡到以最小有效区域治疗为主,但腋窝淋巴结转移情况一直是评估乳腺癌分期、预后的一个重要标志。但常规腋窝淋巴结清扫术后患者易出现上肢麻木、功能障碍等并发症,这对患者生活质量带来严重不利影响^[7]。

因乳腺癌出现淋巴结转移过程中,机会不会产生跳跃转移,在发生淋巴转移时,癌细胞可先在同侧腋窝或者内乳区的少数淋巴结产生,也就是SLN,若在手术期间判断这些淋巴结有无转移,那么其他部位的淋巴结发生转移的可能性就很小,因此不需要扩大手术区域;但若SLN发生转移时,有可能会在下次淋巴结内转移,此时需增加手术治疗的范围^[8]。

此次研究对乳腺癌SLN术中MDX诊断进行研究分析,

研究所得到的数据均采用SPSS 23.0软件进行处理。

($\bar{x} \pm s$)用于表示计量资料,用t检验; (%)用于表示计数资料,用(χ^2)检验。当所计算出的 $P < 0.05$ 时则提示进行对比的对象之间存在显著差异。

2 结果

2.1 SLN检测及病理诊断结果分析

65例患者共SLN 154枚,每例患者平均(2.24 \pm 0.54)枚。21例患者术后病理检查可见转移灶,占比为32.31%。其中有16例患者为大体转移,占比为76.19%,5例为微转移,占比为23.81%。

2.2 各种诊断方法的诊断效能比较分析

患者通过乳腺癌SLN术中MDX诊断敏感性为85.43%,RFPE检测为73.43%,TIC检测为69.43%,可见乳腺癌SLN术中MDX敏感性相比较RFPE、TIC较高($P < 0.05$)。详见表1。

结果显示。患者通过乳腺癌SLN术中MDX诊断敏感性为85.43%,RFPE检测为73.43%,TIC检测为69.43%,可见乳腺癌SLN术中MDX敏感性相比较RFPE、TIC较高($P < 0.05$)。笔者分析原因认为,其原因是做RFPE检测组织量小、切片厚,转移灶小时很可能病变在切片正中,以至于出现漏诊;TIC检测的主观性强,但对转移病灶小不易确诊^[9]。而乳腺癌SLN术分子诊断则是利用逆转录聚合酶链反应来发现病变,对大于0.2毫米转移灶也能够较好地发现。其中乳腺球蛋白是乳腺细胞独有,而不在正常淋巴结组织内表达;细胞角蛋白19为上皮细胞的一种标志^[10]。当它出现于淋巴结、骨骼及外周血等组织时,常预示肿瘤转移^[11]。因此,本文所研究的RFPE检测和TIC检测比乳腺癌SLN术中MDX诊断敏感性更低,尤其对于微转移者,这一差异更明显。

不论RFPE检测、TIC检测或术后病理检测,均需要病理医生有较多经验及操作技巧,而乳腺癌SLN术中MDX诊断比较好把握。本次研究结果显示,采取乳腺癌SLN术中MDX检测60次,在前10次操作中平均时间(52.35 \pm 3.43)min;11-25次平均时间(41.35 \pm 3.54)min;26-60次平均时间(32.35 \pm 2.54)min。检验值:前10次与11-25次比较($t=17.992, P=0.001$);11-25次与26-60次比较($t=16.654, P=0.001$)。由此可见随着操作次数增加,则时间明显逐步缩短($P < 0.05$)。说明该方法通过多次操作,可便于操作人员掌握,缩短操作时间^[12]。

综上所述,乳腺癌SLN术中MDX具有较高的敏感性,

且此种方法操作简便，易于掌握，可起到较好的临床诊断价值。

参考文献

- [1] 余晓龙. 早期乳腺癌患者应用保乳联合前哨淋巴结活检术治疗的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2021, 016(028):34-37.
- [2] 刘春晖. 采用保乳术联合前哨淋巴结活检手术治疗老年乳腺癌患者的临床研究[J]. 当代医学, 2022, 28(4):168-171.
- [3] 方文成, 宗守凯, 张传平. 保乳术联合前哨淋巴结活检治疗早期三阴性乳腺癌的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2022(008):025.
- [4] 王杰强, 马德奎. 示踪剂亚甲蓝注射液, 纳米炭混悬液在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的应用研究进展[J]. 中国当代医药, 2022, 29(29):5.
- [5] Padmanabhan P, Gilani S, Irvine T, et al. P014. The use of sentinel node biopsy (SNB) and OSNA for the assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NACT)[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2021, 47(5):e299-.
- [6] 张迎舟, 张宁, 马祥敏, 等. 超声影像对豁免乳腺癌前哨淋巴结活检的影像学特点及诊断价值研究[J]. 中国医学装备, 2023, 20(1):4.
- [7] Vieites, B.Lopez-Garcia, M. a.Martin-Salvago, M. D.Ramirez-Tortosa, C. L.Rezola,R.Sancho, M.Lopez-Vilaro, L.Villardell, F.Burgues, O.Fernandez-Rodriguez, B.Alfaro, L.Peg, V. Predictive and prognostic value of total tumor load in sentinel lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant treatment using one-step nucleic acid amplification: the NEOVATTL study[J]. Clinical & translational oncology : 2021, 23(7):1355-1356.
- [8] 葛妍, 张海见, 张媛, 等. 常规超声, 超声弹性成像和经皮超声造影在乳腺癌前哨淋巴结诊断中的价值比较[J]. 分子影像学杂志, 2022, 21(004):045.
- [9] 刘欣金, 刘欣友, 龚立勤, 等. 腋窝淋巴结清扫术在乳腺癌前哨淋巴结微转移患者中应用的必要性研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(18):3.
- [10] Hou Q, Chen S, An Q, et al. Extracellular Hsp90 α Promotes Tumor Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Breast Cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(14):7747.
- [11] 黎小虎. 前哨淋巴结活检在乳腺癌手术中临床应用[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(8):4.
- [12] 王玉, 付刚. 印片细胞学联合快速免疫组织化学染色细胞学检测对乳腺癌前哨淋巴结转移的诊断价值[J]. 河南医学研究, 2021, 030(010):1821-1822.