

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.18.010

文章编号: 1005-8982(2017)18-0051-05

可穿戴设备在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用*

裴静,岳健,徐晓军,许骏,张敬杰,王本忠

(安徽医科大学第一附属医院 乳腺外科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨可穿戴式手术导航系统在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用效果。**方法** 选取 40 例临床早期乳腺癌患者随机分为 Google 组和明德组两组,接受吲哚菁绿作为淋巴示踪剂后分别使用可穿戴式手术导航系统和明德系统进行检测。两组患者均进行常规前哨淋巴结活检手术。**结果** ①在 Google 组中,平均完成活检需要的时间相比于明德组所需时间更短,差异有统计学意义($P < 0.05$);②Google 组前哨淋巴结检出率、准确率和灵敏度均与明德组相当,差异无统计学意义($P > 0.05$);③在检出前哨淋巴结(SLN)数量上 Google 组低于明德组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 基于 Google 眼镜的可穿戴式手术导航系统具有便携、实时及准确的特点,其检验的检出率、准确性和敏感性等方面效果并不亚于目前正在应用的明德系统,而且在提高手术效率、缩短手术时间等方面有更好的效果。

关键词: 可穿戴设备;乳腺癌;前哨淋巴结活检;早期检测

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Application of wearable device to biopsy of sentinel lymph nodes of breast cancer*

Jing Pei, Jian Yue, Xiao-jun Xu, Jun Xu, Jing-jie Zhang, Ben-zhong Wang

(Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital, Anhui

Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To promote the development and application of the portable surgical navigation system and provide a more effective and feasible diagnostic and treatment method for breast cancer sentinel lymph nodes (SLNs) through comparing the wearable surgical navigation system with the Ming De system. **Methods** Forty patients with early clinical diagnose of breast cancer sentinel lymph nodes received ICG as a lymphatic tracer were randomly divided into Google group and Ming De group, which were tested by using the wearable surgical navigation system and the Ming De system, respectively. Two groups of patients underwent conventional SLNB. **Results** The average time to complete a biopsy was shorter in the Google group than in the Ming De group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The detection, accuracy and sensitivity rate of sentinel lymph node in Google group were similar to those in Ming De group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The number of SLNs detected in the Google group was significantly smaller than that in the Ming De group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Wearable surgical navigation system based on Google glasses is portable, real-time and accurate. Its detection, accuracy and sensitivity rate is not inferior to the Ming De system currently being used. In addition, it has a higher potential in improving the efficiency of surgery to reduce the operation time.

Keywords: wearable device; breast cancer; sentinel lymph node biopsy; early screening

收稿日期:2017-02-16

* 基金项目:安徽省科技攻关项目(No: 15011d04037)

[通信作者] 王本忠, E-mail: wangbenzhong2459@126.com

乳腺癌是一种在女性中发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其在女性肿瘤中发生率约占三分之一^[1]。所以,乳腺癌的早期筛查以及合适的临床检测治疗对于控制其引起的患者预后差乃至死亡都是及其重要。乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)作为一种针对早期乳腺癌的检测方法,使许多患者避免腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),这样不仅可以有效改善术后上肢淋巴水肿和肩关节活动障碍等多种并发症的发生,并且可以促进恢复,而且对于患者的预后及其生活质量都有较大的改善。SLNB就是检测接受原发肿瘤淋巴结引流的第一个淋巴结,对腋窝淋巴结状态进行准确的评估。早在1993年,GIULIANO等就首次报道使用活性染料作为示踪剂检测前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN),此外,也有研究者利用放射性核素或生物燃料等作为示踪剂进行SLN的检测,此后,自KITAIL等应用以吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)为示踪剂的荧光法用于乳腺癌的SLNB以来,许多国家与地区陆续开始采用该种有效且无辐射的方法,检测结果得到广泛的认可^[2]。基于SLNB的检测通常会使用一个图像获取检测系统,用以捕获示踪剂标示的肿瘤图像。

第一代外科手术成像系统(FLAERTM)于2002年由美国波士顿Beth Israel Deaconess医学中心首先提出,该系统不仅能够拍摄肿瘤组织的近红外荧光图像,也能看到正常组织的结构信息^[3]。2009年,钱永健先生在世界分子影像大会上报告用荧光显微成像技术来导航切除荧光标记的小鼠肿瘤组织实验,为光学分子影像技术在手术导航领域的发展奠定坚实的基础。国内中科院分子影像重点实验室团队结合分子影像领域的研究基础,研发出光学分子影像手术导航系统。但是临床上对于小型,轻便且实时的荧光成像系统的应用却鲜有报道^[4]。基于此,本院使用MDM-I型脉管显像仪(河北省廊坊明德公司),并已经使用明德系统开展乳腺癌的SLNB。目前,由中国科学技术大学多模态医疗影像实验室基于Google眼镜设计并研发的可穿戴式手术导航系统突破了传统显像系统的诸多限制,具有便携和可实时通过眼镜显示屏及外接显示屏同时进行荧光的定位的优点^[5-7]。本研究以ICG联合纳米碳为示踪剂,分别使用可穿戴式手术导航系统及明德系统进行对比研究,通过评价可穿戴式手术导航系统在乳腺癌SLNB中的可行性,促进便携式手术导航系统在临

床上的发展和应用,以期乳腺癌SLNB提供一个更加有效可行的检测诊疗方式,以此改善乳腺癌患者预后,提高乳腺癌患者的生存率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

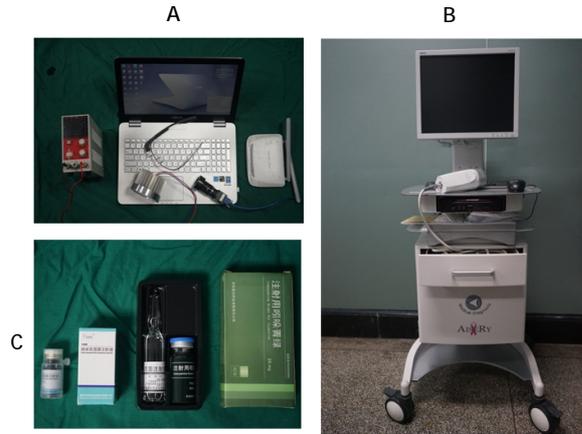
选取2014年1月-2016年6月安徽医科大学第一附属医院乳腺外科住院患者资料,入组条件:①女性患者;②术前经穿刺活检、微创旋切或切检诊断为乳腺癌;③临床腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者;④术前通过临床或影像学检查均未发现远处转移。排除标准:①曾接受SLNB或腋窝区手术史;②多中心或多病灶的乳腺癌;③曾接受乳腺区放疗;④发现远处转移;⑤妊娠,哺乳期乳癌患者;⑥对ICG或碘过敏者。经筛选,满足以上条件的原发早期乳腺癌患者40例。中位年龄48岁(34~68岁)。其中,38例为浸润性癌(95%),2例为原位癌(5%)。随机分为Google组(20例)和明德组(20例)。其中,Google组病例组织学分级:1级1例,2级17例,3级2例;明德组病例组织学分级:1级2例,2级15例,3级3例,分别对上述病例进行检测及统计分析。

1.2 仪器和试剂

选用基于Google眼镜的可穿戴式手术导航系统(中国科学技术大学多模态医疗影像实验室),明德脉管系统成像仪,型号MDM-I[河北省廊坊市明德生物医药技术有限公司,冀廊食药监械(准)字2012第1200001号],前哨淋巴结示踪剂为注射用ICG(辽宁省丹东医创药业有限责任公司,规格:25 mg,国药准字H20073073),纳米炭混悬注射液(carbon nanoparticles)(重庆莱美药业股份有限公司,规格:0.5 ml和25 mg,国药准字H20073246)。见附图。

1.3 检测方法

消毒铺巾后,使用1 ml注射器,在乳晕周围皮下分别注射吲哚菁绿(1 mg/ml)0.1 ml及纳米炭注射液(50 mg/ml)0.1 ml,随后用指腹轻轻按揉10 min使示踪剂充分弥散。关闭手术灯,Google组使用可穿戴式手术系统、明德组使用明德脉管系统成像仪寻找荧光,观察到皮肤淋巴管荧光行走消失处做标记,切开皮肤、皮下组织后继续寻找荧光所示及黑染前哨淋巴结。切下的前哨淋巴结术中冷冻及术后行石蜡切片常规HE染色。待前哨淋巴结收集完毕后,行I、II级腋窝淋巴结清扫,根据术后石蜡切片病理以明确最终腋窝状态。



A:可穿戴手术导航系统(左上);B:明德脉管系统成像仪(右);
C:注射用吲哚菁绿示踪剂(左下)

附图 试验用仪器和试剂

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 Fisher 确切概率法或 Monte Carlo 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料分组

对各组乳腺癌患者的年龄、月经状况、肿瘤大小和部位、组织学分级以及 ER、PR 和 Her-2 状态等数据资料进行统计归纳。见表 1。

2.2 两种方法的检出情况

Google 组 20 例均探及 SLN,SLN 检出率为 100% (20/20),平均获取 (3.3 ± 2.0) 枚 SLN,其中,SLN 阳性 8 例,阳性 SLN 共 14 枚,行 ALND 术后病理示 1 例假阴性,假阴性率为 12.5% (1/8),平均耗时 (17.5 ± 3.1) min。明德组检出 SLN 者 12 例,SLN 检出率也为 100% (20/20),平均获取 (6.2 ± 3.0) 枚 SLN,其中 SLN 阳性 10 例,阳性 SLN 共 17 枚,行 ALND 术后病理显示 1 例假阴性,假阴性率为 10.0% (1/10),平均耗时 (20.3 ± 3.6) min。两组 SLN 检出枚数及完成活检耗时差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而两组间准确率、敏感性、及假阴性率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较 (n=20)

组别	年龄 / 岁	月经状况 / 例		肿瘤大小 / 例			肿瘤部位 / 例			
		未绝经	已绝经	T ₁	T ₂	T _x	左侧	右侧	内上	内下
Google 组	48.8 ± 7.7	14	6	4	13	3	8	12	4	0
明德组	48.3 ± 8.9	12	8	7	11	2	8	12	3	1
<i>t</i> / χ^2 值	0.171	0.442		1.064			-			
<i>P</i> 值	0.866	0.741		0.303			1			

组别	肿瘤象限 / 例			组织学分级 / 例			ER 状态 / 例		PR 状态 / 例		Her-2 状态 / 例	
	外上	外下	中央	1	2	3	+	-	+	-	+	-
Google 组	13	1	2	2	15	3	14	6	10	10	15	5
明德组	13	2	1	1	17	2	14	6	11	9	10	10
<i>t</i> / χ^2 值	-			0.658			-		0.100		2.667	
<i>P</i> 值	1			0.718			1		0.752		0.191	

表 2 两组病例 SLN 检测情况的比较 (n=20)

组别	阳性 SLN / 枚	平均获得 SLN 数 / 枚	准确性 / %	敏感性 / %	假阴性率 / %	SLN 检出率 / %	耗时 / min
Google 组	14	3.3 ± 2.1	95.0 (19/20) [†]	88.9 (8/9) [†]	12.5 (1/8) [†]	95.0 (19/20)	17.5 ± 3.1
明德组	17	6.2 ± 3.2	90.0 (18/20) [†]	83.3 (10/12) [†]	10.0 (1/10) [†]	95.0 (19/20)	20.3 ± 3.6
<i>t</i> / χ^2 值	-	-3.542	0.015	0.005	0.006	0.003	-3.782
<i>P</i> 值	0.451	0.001	0.902	0.872	0.962	0.959	0.391

注:† 参照美国 Louisville 大学对 SLNB 技术的评价标准[8]计算 SLNB 准确率、敏感性、及假阴性率。准确率:SLN 真阳性与真阴性的例数之和 ÷ SLNB 总例数 × 100%;敏感性:SLN 阳性例数 ÷ 腋窝淋巴结转移例数 × 100%;假阴性率:SLN 假阴性例数 ÷ 腋窝淋巴结转移例数 × 100%

3 结论

乳腺癌的预防、诊断、早期筛查和治疗等众多方面得到了世界范围内越来越多的关注。其中,乳腺癌 SLNB 在众多国家的医院已用于临床,若 SLN(+),则行腋窝淋巴结清扫术,若 SLN(-),则腋窝不作处理。然而腋窝淋巴结清扫后的一系列并发症,特别是患侧上肢淋巴水肿,严重影响患者的生活质量,在某种意义上存在过度治疗。对于乳腺癌 SLNB,从上个世纪 90 年代就有研究者使用不同的示踪剂进行相关研究,到如今也日趋成熟。本研究中所用示踪剂主要为 ICG,是 1957 年合成的一种常温常压下稳定的三羧花青类染料。FOX 等首先将其应用于肝功能及循环功能检查,1970 年后广泛应用于眼科血管造影,因其复杂的分子结构由碳链及 2 个带硫酸基团的多环结构构成,所以吡啶菁绿具有亲水性和亲脂性的两性分子特性。研究表明,单体 ICG 最大吸收光谱为 750 nm,在水溶液中,ICG 发射光谱的峰值为 810 ~ 820 nm^[9]。其是目前惟一被美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)和欧洲药品管理局(european medicines agency,EMA)批准的临床使用的近红外光学成像对比增强剂^[10]。

然而,由于近红外荧光成像技术成像波段为肉眼不可见的 700 ~ 900 nm,故合适的近红外荧光成像仪器成为各个实验室与医药公司开发的热点方向。FIARE™ 成像系统是在 2002 年率先研制的荧光辅助切除与探测系统,TROYAN 等以人血清白蛋白与 ICG1 : 1 混合以提高 ICG 的滞留能力,通过 FIARE™ 成像系统在 6 例患者中与同时使用的核素法发现同样数目的前哨淋巴结^[9]。由于以往成像设备体积较大,操作不够简便,因此近年来,检测设备轻便化、可穿戴化成目前的趋势^[11-12]。Photodynamic Eye(PDE)荧光定位仪是一款高度敏感的红外显像系统,据此可以观测有 ICG 发射出来的近红外荧光。PDE 激发光源为 760 nm 的 LED 光源^[13-14],VASSILIS PITSINIS 等使用该设备以 ICG 为示踪剂进行 SLNB,成功获得淋巴结,平均花费时间为 15 min,完成时间较短而安全^[13-15]。明德 MDM- I 型脉管系统成像仪是目前国内唯一取得中国国家食品药品监督管理局(China food and drug administration,CFDA)认证的用于前哨淋巴结活检的医用辅助检测仪器,我国目前开展的荧光法乳腺癌 SLNB 许多是基于此设备进行^[16-18]。研究表明,应用该系统对 36 例乳腺癌患者行 SLNB,另有

32 例行美蓝染料法 SLNB,术中可以清晰观察到由 ICG 注射部位至腋窝的皮下淋巴管荧光走形以及切开腋窝皮肤、皮下组织后观察到 SLN 反射的强烈荧光,SLN 检出率分别为 97.2% (35/36) 和 81.3% (26/32),两者差异明显^[16]。在手术过程中使用 ICG 荧光造影剂后,在近红外激发光激光的作用下释放荧光特性,帮助医生观察组织血流灌注情况,定位组织边界。它可以用于乳腺及其他组织修复手术,腹腔与胸外科手术辅助等^[19]。

以上几种手术导航系统,体积均较大,移动欠方便,且手术影像通过远处显示屏呈现给手术者,需要隔着一定距离不停抬头及眼睛焦点来回在手术野和显示屏处切换,一定程度增加手术者的疲劳和打断了连续性。随着设备技术的不断发展,佩戴式手术导航系统也是目前的研究热点之一。中国科学技术大学徐晓嵘教授团队利用 Google 眼镜或是其他头戴式模块,将显示部分直接佩戴在医生头上,不影响医生正常操作,在过程中实现简单轻便导航,将超声与荧光双模态影像相结合,实现立体定位^[6],而使用可穿戴式手术导航系统时,则可直接在 Google 眼镜自带的显示屏及电脑显示屏中双显像,手术者视线可在两者中随意切换,外接显示屏且可供助手及观摩学习者观看。在 Google 组中,平均完成活检需要时间相比明德组差异明显。本研究结果显示,Google 组和明德组前哨淋巴结检出率均为 100%,说明其前哨淋巴结检出率相当,而且 Google 组的检测准确性为 95.0%,敏感性为 88.9%,与明德组的 90.0%和 83.3% 基本相当。此外,在检出 SLN 数量上 Google 组低于明德组两组比较有差异。

综上所述,基于 Google 眼镜的可穿戴式手术导航系统具有便携、实时及准确的特点,以上试验证明其检验效果并不亚于目前正在应用的明德系统,在提高手术效率缩短手术时间等方面有一定的效果,且还有一定提升的空间,更短的手术时间有望实现。随着对于精准医学的需求与分子治疗、靶向药物的研究不断深入,将使手术导航领域不断向前推进,可以预见未来更为靶向、定位更好、使用更加轻便及价格更加低廉的导航成像系统会不断问世。这也将更加为乳腺癌 SLNB 提供有效可行的检测诊疗方式,基于此,对于乳腺癌患者预后的改善,生存率的提高以及生活质量的改善将具有重要意义。

参 考 文 献:

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] KITAI T, INOMOTO T, MIWA M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2005, 12(3): 211-215.
- [3] TROYAN S L, KIANZAD V, GIBBSSTRAUSS S L, et al. The FLARE™ intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in breast cancer sentinel lymph node mapping[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2009, 16(10): 2943-2952.
- [4] AYDOGAN F, CELIK V, URAS C, et al. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer [J]. *American Journal of Surgery*, 2005, 189(2): 236-239.
- [5] XU J, SHAO P, YUE T, et al. A goggle navigation system for cancer resection surgery[J]. *Proceedings of SPIE*, 2014, 8935(2): 89350. doi:10.1117/12.2041102
- [6] SHAO P, DING H, WANG J, et al. Designing a wearable navigation system for image-guided cancer resection surgery[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2014, 42(11): 2228-2237.
- [7] ZHANG Z, PEI J, WANG D, et al. A wearable goggle navigation system for dual-mode optical and ultrasound localization of suspicious lesions: validation studies using tissue-simulating phantoms and an Ex vivo human breast tissue model[J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e0157854.
- [8] KRAG D, M D, WEAVER D, et al. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study[J]. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339(14): 941-946.
- [9] DESMETTRE T, DEVOISSELLE J M, MORDON S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography[J]. *Survey of Ophthalmology*, 2000, 45(1): 15-27.
- [10] SCHAAFSMA B E, MIEOG J S, MERLIJN H, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2011, 104(3): 323-332.
- [11] 吕铁军, 李文科, 李凯扬. 基于吲哚菁绿近红外荧光特性手术影像导航系统的设计[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(52): 9802-9806.
- [12] 杨晓峰, 武未, 王国安. 可见光和近红外荧光分光融合成像外科手术导航系统的研制[J]. *生物医学工程杂志*, 2015, 32(2): 455-459.
- [13] TAGAYA N, YAMAZAKI R, NAKAGAWA A, et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer[J]. *American Journal of Surgery*, 2008, 195(195): 850-853.
- [14] 于永扬, 王存, 郑阳春, 等. 比较研究纳米炭示踪剂在低位直肠癌淋巴结清扫及病理检查中的价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2008, 15(5): 358-361.
- [15] PITSINIS V, PROVENZANO E, KAKLAMANIS L, et al. Indocyanine green fluorescence mapping for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer[J]. *Surgical Oncology*, 2015, 24(4): S17.
- [16] 郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 吲哚菁绿荧光导航技术在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5): 658-662.
- [17] 佟萌, 郭文斌, 高伟, 等. 单独应用吲哚菁绿荧光导航技术行乳腺癌前哨淋巴结活检的临床研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(8): 613-616.
- [18] 任敏, 王本忠, 陈樱, 等. 吲哚菁绿 - 纳米碳联合示踪在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2015(2): 97-100.
- [19] PERRY D, BHARARA M, ARMSTRONG D G, et al. Intraoperative fluorescence vascular angiography: during tibial bypass[J]. *Journal of Diabetes Science & Technology*, 2012, 6(1): 204-208.