

· 国外医学报道 ·

腋窝淋巴结状况对乳腺癌术后上肢淋巴引流的影响

淋巴水肿是乳腺癌术后一个常见远期并发症,其发生和发展的机制不清,同时也缺乏有效的预防和治疗手段。我们通常认为手术和/或腋窝淋巴结放射治疗是导致乳腺癌术后淋巴水肿(BCRL)发生的主要原因。传统的病理生理学观点认为 BCRL 是手术或放疗损伤了同侧手臂的淋巴系统造成腋窝淋巴引流受阻。可是,这种假说不能解释 BCRL 的许多现象。例如:虽然接受相同的治疗,但只有少数患者发展为 BCRL,且水肿范围常常很局限,并不累及整个上肢;BCRL 在手术或放疗后数年才发展成为临床症状。因此,BCRL 的产生很可能是复杂的多因素作用结果。曾经有一些回顾性的研究,试图将临床病理和治疗因素与 BCRL 的发展联系起来,但是这些研究大部分的结果是矛盾的。因此,本文介绍英国伦敦 Anand D. Purushotham 进行的一项腋窝淋巴结转移与 BCRL 发展关系的前瞻性研究(该文发表在 Ann Surg, 2007, 246:42-45)。

作者汇集有关腋窝淋巴结清扫与 BCRL 之间关系的 2 项独立研究的数据以便进行分析。研究 1 是前瞻性随机对照研究,对原发乳腺癌患者行前哨淋巴结活检与腋窝淋巴结清扫后的发病率进行对比。研究 2 是对行腋窝淋巴结清扫的患者,用多普勒超声检查,前瞻性评估腋静脉,研究静脉改变和 BCRL 发展之间可能的关系。两项研究都被当地伦理道德委员会批准认可。所有患者入组前均签署知情同意书。共有 212 例(研究 1 中 142 例;研究 2 中 70 例)行腋窝淋巴结清扫的原发乳腺癌患者参与了研究。没有患者在腋窝淋巴结清扫后做腋窝放射治疗。上肢水肿的客观评估(objective assessment)采用从手腕开始每隔 4 厘米做臂围测量。这样就产生 10 个测量段(手臂上端 5 个,前臂 5 个),然后用截锥体积公式计算肢体体积。该技术与水置换法(water displacement method)相比,被认为是评估淋巴水肿更有效的方法。同侧上肢体积的改变按照对侧的变化加以校正。研究 1 中的患者在手术前和术后 1、3、6、12 个月做测量,研究 2 的患者在术前和术后 12 个月做测量。将患侧上肢体积的改变减去对侧相同的变化,得出同侧上肢体积的增大量。数据分析采用线性回归和变量分析法,调整自手术以来的时间并估算对相同个体的反复测量。相同个体反复测量用线性回归分析法考虑到了同一个体多种观察间的相关性,但是也假定对不同个体的观察是独立的。平均上肢体积的改变在阳性和阴性淋巴结受试者之间进行比较,对腋窝淋巴结转移阴性患者上肢体积变化也进行了评估。对每一个研究进行分别分析,因此研究 1 中的腋窝淋巴结转移阳性患者与研究 2 中的腋窝淋巴结转移阴性患者没做直接对比,反之亦然。由于超声研究中肿瘤的平均大小比前哨淋巴结研究中的大得多,因此对于

20 mm、<20 mm 和 >20 mm 的肿瘤进行分别分析,然后再集合起来分析,但按照回归模型中的大小做调整。最后,每项研究的结果组合起来取一个差异(或倾向)的反变量权重平均值[inverse-variance weighted average of the difference (or trend)]。此外,手术时的年龄、术前体重指数和感染对手臂体积增多的影响也进行评估。

结果表明,腋窝淋巴结转移阳性状况与更小的手臂下端体积增大相关。去除肿瘤大小、手术后时间和对受试者相关的观察等因素的影响后,发现这一相关性在研究 1($P=0.05$)和两项研究的合并分析中($P=0.03$)差异显著。去除肿瘤大小、手术后时间和反复测量等因素的影响,在研究 1 中腋窝淋巴结转移阳性受试者上肢体积平均增大比阴性者小 30.8 ml;在研究 2 中上肢体积平均增大比阴性者小 20.3 ml;在合并两项研究的分析中,上肢体积平均增大比阴性者小 26.8 ml。就腋窝淋巴结阳性和阴性患者之间上肢体积变化的差异而言,未观察到研究组之间明显的/差异(significant heterogeneity)。肿瘤大小的分组之间差异有所显示,但无统计学意义。

淋巴结转移数量和上肢增大的相关性趋势具有更显著的意义。调整了肿瘤大小、手术后时间和反复测量误差后发现,随着腋窝淋巴结转移阳性数目的增加上肢体积的增大值逐渐降低。这在研究 1 中($P=0.001$)和两项研究的合并分析中($P=0.001$)差异有统计学意义。当合并两项研究进行分析时,回归分析结果显示每增加一个腋窝淋巴结转移上肢体积增大值降低 9.2 ml,两项研究之间无明显差异。对于 20 mm 或 <20 mm 的肿瘤,此倾向在研究 1($P=0.002$),研究 2($P=0.02$)中和两个研究的合并分析中($P=0.001$)差异有统计学意义。对于 >20 mm 的肿瘤,这一结果仅在研究 1 中差异有统计学意义($P=0.04$)。

体重指数越高的患者上肢体积增大值越高,但无统计学意义($P=0.1$)。对于体重指数是 25 或更高的患者,上肢体积平均增大 9 ml,较体重指数小于 25 的患者高。在伤口感染的患者中上肢体积平均增大 12 ml,但无显著意义($P=0.2$)。在年龄较大的患者中上肢体积增大非常明显($P=0.001$)。去除年龄因素的影响之后,与腋窝淋巴结转移情况有关的影响仍然有意义。

一些回顾性研究提出淋巴结阳性与 BCRL 发展有关,但其他研究未显示这种相关性。在这些研究中,可能导致结果矛盾的一个主要因素是对淋巴结阳性患者给予了腋窝放疗,这个因素被认为与 BCRL 发展独立相关。为了探讨淋巴结状况与 BCRL 发展之间的关系,作者对腋窝淋巴结清扫患者行前瞻性研究的数据进行了分析。值得强调的是在该文的两项研究中没有一例患者接受过腋窝放疗,因此排除了这个可能影响结果的因素。结果显示腋窝淋巴结转移阳性患者手臂下端体积增大更少,这在研究 1 中和两项研究的合并分析(研究 1 和研究 2)中有统计学意义。作者还观察到上肢体积与腋窝淋巴结转移阳性数目负相关,这在研究 1

和两项研究的合并分析中有显著意义,这项观察更进一步支持了上述结果。这些结果即便在去除年龄这个影响因素后仍保持不变。

这一结果似乎与一般认为的 BCRL 病理生理解释相矛盾。当前对 BCRL 病因学的理解是外科手术或放疗导致的损伤引起 BCRL。作者的结果提示,虽然在经过这些临床治疗后 BCRL 的确发生了,但是导致 BCRL 的决定因素可能取决于在这些治疗前就存在的因素。因此,在手术之前预测患者是否有发生 BCRL 的风险是可能的,例如术前行超声引导的腋窝淋巴结针芯活检。

对该文结果可能的解释是发生腋窝淋巴结转移并且行腋窝淋巴结清扫的患者,其有较多的时间建立腋窝淋巴引流的侧枝。这些侧枝在手术后充分地发挥作用,从而降低发生 BCRL 的危险。本研究观察到阳性淋巴结数目与 BCRL 的发展呈负相关,进一步支持上述观点。其次,也可能是患者个体差异的因素,这些因素与淋巴引流的遗传缺陷或者水肿倾向较低等相关。学者们还需要更深入的研究,是否有其他基因的、分子的及生理学的特性会诱发 BCRL 产生。

(周艳 赵彬 编译 姜军 审校)

(收稿日期:2007-10-10)

(本文编辑:范林军)