

· 专家论坛 ·

乳腺癌前哨淋巴结活检研究进展

王永胜

近年来,乳腺癌前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)研究发展迅速。一系列大样本、前瞻性临床试验证实了前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)的安全性。SLNB可以提供准确的腋窝淋巴结分期、SLN阴性患者SLNB替代腋清扫术腋窝复发率和并发症很低,为其提供了循证医学I、II级的证据。此外,目前的研究也证实SLNB中应用的放射性同位素对患者和医务人员是安全的。SLNB的适应症也在不断扩大。作为一项腋窝准确分期的微创活检技术,SLNB代表目前乳腺癌外科治疗的发展水平(state of the art)。

1 SLNB提供准确的腋窝分期

1.1 大样本、前瞻性随机试验结果

英国ALMANAC试验^[1]、意大利米兰SNB185试验^[2]、美国NSABPB-32试验^[3]均证实SLNB可以提供准确的腋窝淋巴结分期。SLNB组与腋清扫术组有相同的腋淋巴结阳性率(循证医学I级的证据)。ALMANAC多中心试验中1 031例临床腋窝阴性患者随机进入SLNB组和标准腋窝治疗组(手术72%或放疗28%),两组患者腋窝阳性率分别为24.8%和23.8%,SLNB成功率为98%、假阴性率为8.8%^[4]。米兰SNB185试验中516例临床T1N0患者随机进入SLNB组和腋清扫术组,两组患者腋窝阳性率分别为35.5%和35.4%,SLNB成功率96%、假阴性率为8.8%,阴性预测值为95.4%。NSABPB-32多中心试验入组临床腋窝阴性患者,5 260例可评估病例中,两组患者SLN阳性率均为26%,SLNB成功率97%、假阴性率为9.7%,阴性预测值为96.1%,61.4%的腋窝阳性患者仅有SLN转移。

1.2 SLNB假阴性率循证医学分析

大样本、前瞻性随机试验和众多单中心验证性研究结果均证实SLNB有较低的假阴性率,但未依据循证医学原则对SLNB进行分析,特别是SLNB准确性的似然比(likelihood ratios)分析。Barone等^[5]对SEER数据库213 292

例女性乳腺癌患者依肿瘤大小的腋淋巴结阳性率为基线,分别是 T1a 7.8%、T1b 13.3%、T1c 28.5%、T2 50.2%、T3 70.1%。13 项临床试验的 6 444 例 SLNB 资料总的假阴性率为 8.5%,阴性似然比为 0.086。依据贝氏列线图,不同分期乳腺癌 SLNB 假阴性的机率分别为 T1a 0.7%、T1b 1.5%、T1c 3.0%、T2 7%、T3 18%。通过似然比可以准确评估不同分期乳腺癌 SLNB 假阴性率的风险,较假阴性率更有助于外科医生制定治疗方案。

1.3 SLNB 假阴性率相关临床病理因素

由于 SLNB 假阴性率较低,单一的研究难以提供足够的样本量进行 SLNB 假阴性率的相关临床病理因素分析。Martin 等^[6]在 3 870 例 T1 ~ 2N0 乳腺癌 SLN 的验证性研究中,染料核素联合法检测 SLN,1 243 例真阳性、2 521 例真阴性、106 例假阴性,经单因素和多因素分析,年龄、组织学类型、非 SLN 淋巴结数目、肿瘤是否可触及、乳腺活检类型、示踪剂注射部位与 SLN 假阴性率无关,肿瘤 < 2.5 cm、位于外上象限、只检出 1 枚 SLN、外科医生经验少、腋窝只有 1 枚阳性淋巴结、采用免疫组化评估 SLN 为假阴性率升高的独立相关因素。

2 SLN 阴性患者 SLNB 可以安全替代腋清扫术

2.1 前瞻性随机试验结果

目前,只有一项前瞻性随机临床试验,即意大利米兰 SNB185 试验提供了 SLNB 与腋清扫术比较的结果,证实 SLN 阴性患者 SLNB 可以安全替代腋清扫术,同样具有较低的复发率(循证医学 II 级的证据),其它的多中心大样本随机临床试验结果尚未报道。1998 年 3 月至 1999 年 12 月,SNB185 试验 516 例临床 T1N0 患者随机进入 SLNB 组和腋清扫术组。SLNB 组 259 例患者中,SLN 阴性 167 例仅行 SLNB,SLN 阳性 92 例转腋清扫术。腋清扫术组 257 例患者中腋窝阳性 91 例、阴性 166 例。中位随访 46 个月,SLNB 替代腋清扫术组未见腋窝复发,其生存率与腋清扫术组腋窝阴性患者相同^[2]。最新的中位随访 64.6 个月结果显示,乳腺癌相关事件包括腋窝复发、锁骨上淋巴结复发、乳房复发、远处转移及死亡,SLNB 组与腋清扫术组分别为 0、0、2、10、4 例和 0、2、2、11、6 例,均无统计学差异($P > 0.05$)^[7]。

2.2 前瞻性非随机试验结果

最大的一组非随机试验结果仍然来自米兰欧洲肿瘤所,1996 - 2000 年 953 例患者 SLN 阴性仅行 SLNB,中位随访 38 个月,仅有 3 例发生明显的腋窝转移,接受全腋清扫术后均存活良好。5 年总生存率为 98%。SLN 阴性患者

不行腋清扫术腋窝明显复发率远远低于预期 12% ~ 13%^[8]。Palesty 等^[9]报道 335 例 SLN 阴性 SLNB 替代腋清扫术患者,中位随访 33 个月,15 例(4.5%)肿瘤复发,但仅有 2 例腋窝复发。王永胜等^[10]报道 642 例 SLNB 患者中,244 例 SLN 阴性患者免行腋清扫术,中位随访 26 个月,仅 1 例患者腋窝复发,1 例锁骨上淋巴结复发;目前中位随访 3 年,未再出现新的区域淋巴结复发病例。

荷兰肿瘤所对 SLN 阴性 SLNB 替代腋清扫术患者腋窝外淋巴复发情况进行了研究^[11],803 例患者中位随访 34 个月,4 例(0.5%)发生腋窝外复发,其中 1 例内乳区复发,3 例锁骨上复发;2 例同时伴有腋窝复发。作者认为腋窝外淋巴复发少见,是由于术中未探测到腋窝以外的 SLN 所致。确定所有淋巴引流区的 SLN 并对其进行治疗可降低腋窝外淋巴复发。

10 余年来,一系列大样本单中心试验的结果显示 SLNB 作为 SLN 阴性患者腋窝分期和治疗的唯一手段安全、可靠、有效。综合已报道的 25 项仅行 SLNB 的 8 687 病例,31 例腋窝复发(0.36%)。上述研究证实,SLN 阴性患者仅行 SLNB 腋窝复发的发生率极低。尽管腋窝复发多发生在初始治疗 2 年内,但大多数试验的随访期仍相对较短。SLNB 术后腋窝复发率仍在腋清扫术后腋窝复发率的范围之内(0.25% ~ 3.0%)^[12]。对有经验的医生来说,在 SLN 阴性患者中 SLNB 替代腋清扫术不应有不良后果;目前,欧美、澳大利亚大多数主要医疗中心,SLN 阴性患者 SLNB 已经替代腋清扫术^[13]。

3 SLNB 替代腋清扫术生活质量提高

ALMANAC 前瞻性随机临床试验的主要研究目的为 SLNB 的并发症及生活质量,随访 12 个月和 18 个月的结果均显示 SLNB 组淋巴水肿、感觉缺失、引流、住院时间、术后恢复正常功能、生活质量、上肢功能指数均显著优于腋清扫术组,而焦虑级别并未升高。作者认为与腋清扫术比较,SLNB 上肢并发症降低、生活质量提高,应作为临床淋巴结阴性早期乳腺癌患者的首选治疗^[1,14]。Cambridge 前瞻性随机试验入组 298 例患者,也证实淋巴结阴性患者 SLNB 替代腋清扫术可以显著降低生理和心理并发症,提高生活质量^[15]。

前瞻性非随机试验的长期随访结果也获得了类似的结果^[16-17]。

4 SLNB 的放射安全性

SLNB 示踪剂包括蓝染料和放射性硫胶体,尽管两者单用均具有很高的成功率和相似的假阴性率,联合法仍是确定 SLN 的最佳技术,可以使检测成

功率提高 1.3%, 假阴性率降低 2.5%^[18-19]。与蓝染料相比, 放射性硫胶体可以缩短学习曲线、检出腋窝以外的 SLN, γ 探测器还可以帮助体外经皮定位 SLN, 但也带来了人们对放射安全性的忧虑。

早在 1999 年 Cremonesi 等^[20]即对此进行了放射防护研究, SLNB 标记 5 ~ 10 mBq 的⁹⁹Tc^m。通过测定吸收剂量和比释动能率, 患者腹部的平均吸收剂量为 0.45 mGy, 低于钼靶摄片的吸收剂量 1.5 ~ 8.0 mGy; 外科医生 100 台 SLNB 手术手部的平均吸收剂量为 0.45 mGy、平均有效剂量为 0.09 mGy, 远低于国际辐射防护委员会推荐的年剂量限制。

近年来的研究将热发光剂量计放置于术者手部和腹壁, 测定其放射性吸收剂量。结果显示 SLNB 过程中术者最大吸收剂量低于目前设定的年剂量限制的 2 200 倍, 妊娠女性术者进行 SLNB 应少于 100 台次^[21-22]。因而, 在放射防护方面 SLNB 对患者和医生都是安全的。

5 SLNB 新的适应症

起初认为 SLNB 只适宜于临床淋巴结阴性的、较小的、单发肿瘤, 随着 SLNB 广泛用于乳腺癌分期, 其适应症在不断扩大。

5.1 临床腋淋巴结可疑阳性

临床腋淋巴结可疑阳性患者一直被作为 SLNB 的禁忌症, 但缺少证据支持。实际上腋清扫术的资料显示临床腋窝检查的假阳性率可高达 30%。在连续 2 027 例 SLNB 患者中, 106 例患者腋淋巴结状况临床可疑, 临床假阳性率为 41%^[23]。作者认为腋淋巴结临床检查并不准确, 不足以据其行腋清扫术。如果触诊或影像引导的针吸细胞学检查阴性或不能确定, 应考虑进行 SLNB。示踪剂检出 SLN 后应行腋窝触诊, 并将触诊可疑的淋巴结取出标记为 SLN。

5.2 多灶性和多中心性乳腺癌

多灶性乳腺癌指乳腺同一象限有多个病灶, 多中心性乳腺癌指多个病灶位于乳腺的不同象限。多灶性和多中心性乳腺癌曾被认为是 SLNB 的相对禁忌症。奥地利前哨淋巴结研究组 (ASNAG) 15 个中心入组 142 例多中心乳腺癌患者, 并与 3 216 例单中心乳腺癌 SLNB 进行比较。多中心乳腺癌 SLNB 假阴性率、敏感性、阴性预测值和总准确率分别为 4.0%、96.0%、93.3% 和 97.3%, 与单中心乳腺癌无显著性差异, 但 SLN 与非 SLN 阳性率较高。中位随访 28.8 个月, SLN 阴性患者未见腋窝复发^[24]。其它的研究亦证实多灶性和多中心性乳腺癌 SLNB 有较高的准确率和阴性预测值^[25-26]。目前认为多

灶性和多中心性乳腺癌 SLNB 可行、准确,是替代腋清扫术新的适应症。

5.3 乳腺活检

Haigh 等^[27]报告 284 例此前乳腺活检患者,蓝染料法检测 SLN 的成功率 81%、敏感性 97%、假阴性率 3.2%。Wong 等^[28]应用核素法检测 345 例乳腺活检患者的 SLN,成功率 98%、假阴性率 4%。欧洲肿瘤所^[29]报道 543 例此前乳腺活检患者 SLN 阴性 SLNB 替代腋清扫术,淋巴闪烁显像成功率 99%,腋窝阳性患者 61.5% 仅有 SLN 转移,中位随访 2 年,3 例腋窝复发,1 例锁骨上复发。目前认为,不同活检方式(细针穿刺、空芯针活检或切除活检)、切除组织量、活检至 SLNB 的时间、肿瘤大小和肿瘤部位都不影响 SLNB 的成功率和准确率,此前乳腺活检为乳腺癌 SLNB 新的适应症。

5.4 新辅助化疗

新辅助化疗患者行 SLNB 的时机仍存在争议。18 项新辅助化疗后 SLNB 的结果显示,SLNB 的平均成功率为 89%,平均假阴性率为 10%(0% ~ 33%)。因其假阴性率较高,部分学者不提倡其常规使用。新辅助化疗后行 SLNB 需要较多的经验积累。另一个可行的方法是在新辅助化疗前行 SLNB,SLN 阳性患者腋清扫术可在新辅助化疗前进行,但通常于新辅助化疗完成后进行;SLN 阴性患者不行腋清扫术。25 例 T2N0 患者新辅助化疗前 SLNB,14 例患者 SLN 阴性未行腋清扫术,中位随访 18 个月未见复发^[30]。

总之,循证医学 I、II 级证据支持 SLNB 的安全性,即 SLNB 可以提供准确的腋窝淋巴结分期、SLN 阴性患者 SLNB 替代腋清扫术腋窝复发率和并发症很低。此外,已有的研究也证实了 SLNB 的放射安全性、SLNB 的适应症也在不断扩大,可以使更多的乳腺癌患者免除腋清扫术的并发症。为进一步于国内开展乳腺癌 SLNB 替代腋清扫术的研究,由国内等十几家医院参加的“中国临床早期乳腺癌前哨淋巴结活检替代腋清扫术多中心研究”已经启动,目前已有 1 000 余例患者入组。

【关键词】 乳腺癌;前哨淋巴结活检术;安全性

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Fleissig A, Fallowfield L J, Langridge C I, *et al*. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMA-NAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 95: 279 - 293.
- [2] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al*. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 546 - 553.

- [3] Julian TB, Krag D, Brown A, *et al*. Preliminary technical results of NSAPBP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88: S11 – 12.
- [4] Goyal A, Newcombe R G, Mansel R E, *et al*. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2005, 41: 238 – 243.
- [5] Barone J E, Tucker J B, Perez J M. Evidence-based medicine applied to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer[J]. Am Surg, 2005, 71: 66 – 70.
- [6] Martin R C, Chagpar A, Scoggins C R, *et al*. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer[J]. Ann Surg, 2005, 241: 1005 – 1015.
- [7] Galimberti V. How safe is a sentinel node biopsy[J]? Eur J Cancer, 2006, 4: 114.
- [8] Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, *et al*. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection[J]. Eur J Cancer, 2005, 41: 231 – 237.
- [9] Palesty J A, Foster J M, Hurd T C, *et al*. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer[J]. J Surg Oncol, 2006, 93: 129 – 132.
- [10] 王永胜, 左文述, 刘娟娟, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活检替代腋窝清扫术前瞻性非随机对照临床研究[J]. 外科理论与实践, 2006, 11: 104 – 107.
- [11] van Rijk M C, Nieweg O E, Valds Olmos R A, *et al*. Non-axillary breast cancer recurrences after sentinel node biopsy [J]. J Surg Oncol, 2005, 92: 292 – 298.
- [12] Halverson K J, Taylor M E, Perez C A, *et al*. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 26: 593 – 599.
- [13] Edge S B, Niland J C, Bookman M A, *et al*. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 1514 – 1521.
- [14] Mansel R E, Fallowfield L, Kissin M, *et al*. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98: 599 – 609.
- [15] Purushotham A D, Upponi S, Klevesath M B, *et al*. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 4312 – 4321.
- [16] Schulze T, Mucke J, Markwardt J, *et al*. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection[J]. J Surg Oncol, 2006, 93: 109 – 119.
- [17] Rietman J S, Geertzen J H, Hoekstra H J, *et al*. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32: 148 – 152.
- [18] Martin R C, Chagpar A, Scoggins C R, *et al*. University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer[J]. Ann Surg, 2005, 241: 1005 – 1015.
- [19] Degnim A C, Oh K, Cimmino V M, *et al*. Is blue dye indicated for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with a positive lymphoscintigram[J]? Ann Surg Oncol, 2005, 12: 712 – 717.
- [20] Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, *et al*. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer[J]. Nucl Med Commun, 1999, 20: 919 – 924.
- [21] Klausen T L, Chakera A H, Friis E, *et al*. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2005, 25: 196 – 202.
- [22] Nejc D, Wrzesie M, Piekarski J, *et al*. Sentinel node biopsy in patients with breast cancer—evaluation of exposure to radiation of medical staff[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32: 133 – 138.
- [23] Specht M C, Fey J V, Borgen P I, *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.
- [24] 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 Clin Oncol, 2006, 24: 3374 – 3380.
- [25] Tousimis E, Van Zee K J, Fey J V, *et al*. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers[J]. J Am Coll Surg, 2003, 197: 529 – 535.

- [26] Kumar R, Jana S, Heiba S, *et al*. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable or nonpalpable breast cancer[J]. J Nucl Med, 2002, 44: 7 – 10.
- [27] Haigh P, Hansen N, Qi K, *et al*. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2000, 7: 21 – 27.
- [28] Wong S L, Edwards M J, Chao C, *et al*. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9: 272 – 277.
- [29] Luini A, Galimberti V, Gatti G, *et al*. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 89: 159 – 163.
- [30] van Rijk M C, Nieweg O E, Rutgers E J, *et al*. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13: 475 – 479.

(收稿日期: 2006-09-07)

(本文编辑: 范林军)