

乳腺癌前哨淋巴结微小转移的检测与处理 ——2006年圣安东尼奥乳腺癌年会热点述评

王永胜

目前,前哨淋巴结活检(sentinel node biopsy, SNB)已经成为欧美国家乳腺癌腋窝分期的标准治疗模式(standard of care)。循证医学 I、II 级的证据表明 SNB 可以提供准确的腋窝淋巴结分期,前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)阴性患者 SNB 替代腋清扫术后腋窝复发率和并发症很低,SNB 应用中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。当前,乳腺癌 SNB 研究的热点已转移到 SLN 微小转移的检测与处理。这也是 2006 年圣安东尼奥乳腺癌年会(SABCS)的三大重点内容之一。

1 SLN 微小转移的定义

2002 年 AJCC/UICC 第 6 版肿瘤分期指南的一个重要修订为引入乳腺癌淋巴结微小转移(Micrometastases, 0.2 mm ~ 2 mm, 通常由连续切片 HE 染色发现)与孤立肿瘤细胞群(Isolated tumor cells, ITC, ≤ 0.2 mm, 通常仅由免疫组化技术发现)的大小区分标准。在没有更多的研究资料之前,该分期指南推荐淋巴结微转移为 pN1mi, ITC 为 pN0(i+), 无大体、微转移及 ITC 为 pN0(i-)。自肿瘤分期指南发表以来,上述研究资料不断增加,特别是 ITC 的预后价值受到更多关注。

2 SLN 微小转移的临床意义

本次会议的三次大会讲座之一:荷兰肿瘤所的 Emiel Rutgers 博士综述了 SLN 微小转移预后价值的最新资料。由于 SNB 只检出的一个或少数几个 SLN,其最大优点之一是可以连续切片和/或抗角蛋白免疫组化方法对该少数 SLN 进行更详细的分析;其结果之一是发现了很多常规切片、HE 染色难以发现的隐性转移灶。但其临床重要性如何? Emiel Rutgers 博士对参加讲座的与会代表的调查显示,尽管大多数医生常规开展 SNB 替代腋淋巴结清扫术和采用免疫组化检测技术,但大多数医生并不仅仅依靠 SLN 微小转移就对患者推荐辅助治疗。

有关微小转移(包括微转移和 ITC)需要解决的问题很多,包括该微小病灶的活性、预后价值、腋窝其他淋巴结转移的几率、分期与治疗决策改变等。

2.1 微小转移灶的活性

通过免疫组化技术发现的抗角蛋白阳性细胞并非均为 ITC。有研究报道其中一部分可以是乳腺活检造成的移位正常上皮细胞,但其所占的比例尚不清楚。Bleiweiss 等报道 25 例 SLN 内抗角蛋白阳性上皮细胞的组织学和免疫组化特性与其对应的乳腺原发癌细胞不同。在所有病例中,SLN 内上皮细胞的细胞学特征都显示为良性;其中 22 例为乳腺导管内癌伴发导管内乳头状瘤,SLN 内的上皮细胞与乳腺空芯针活检或切开活检的导管内乳头状瘤符合。6 例患者导管内癌 HER-2 强阳性,而 SLN 内的上皮细胞为阴性。13 例乳腺原发肿瘤 ER 呈一致性阳性表达,而 SLN 内角蛋白阳性上皮细胞 ER 阴性。综合分析,19 例患者为活检部位的良性上皮移位。Mammotome(麦默通)微创活检在降低乳腺病变诊断的低估率的同时,由于避免了多次穿刺,可以减少上皮移位的可能性,以成为影像发现的乳腺异常的首选和最佳活检技术,适合所有影像发现的乳腺病变。

2.2 微小转移的预后价值

Ludwig 等大多数回顾性研究结果显示,乳腺癌腋淋巴结微小转移对无病生存和总生存均无显著性影响。只有少数几项试验对 ITC 和微转移的预后价值进行了前瞻性研究。先前报道的资料随访期相对较短(24 ~ 44 个月),显示仅通过免疫组化发现的微小转移病灶对复发和转移无显著影响。在随后的大会报告中,来自意大利 Chieti 大学的 Saverio Alberti 博士则指出 ITC 具有预后价值。在他的报告中 ITC 被称为纳米转移(Nanometastases)。尽管起初看来其报告与 Emiel Rutgers 博士的观点直接对立,Alberti 博士强调 50% 的复发发生于术后 5 年。2002 年以后启动的针对 SLN 微小转移预后价值的研究随访时间尚不足以观察到阳性结果。Alberti 博士报道的单中心、702 例连续患者、中位 8.2 年随访研究是目前为止有关乳腺癌 ITC 预后价值最大的系统分析。其中,377 例 pN0 患者接受了全腋淋巴结清扫术,共获得 6 676 枚淋巴结。每个淋巴结 8 个组织层面,间隔 100 μm 连续切片,每个淋巴结 250 张切片进行 HE 染色和抗角蛋白免疫组化染色。所有不良事件 pN0i+ 对 pN0i- 患者的 RR 为 2.51 ($P = 0.00019$),而 pN0i+ 对 pN1mi 患者的 RR 未见差异;ITC 及微转移的远处转移风险为 50%。上述资料表明 ITC 为乳腺癌非常早期的转移阶段,对目前认为的乳腺癌分步转移模型提出了挑战。

Rutgers 博士总结指出,目前的资料表明微小转移对乳腺癌患者的预后价值

不明或非常有限(单因素分析乳腺癌10年相关生存至多降低5%);其预后作用依赖于微小转移灶的大小,但其阈值尚无明确界定;对该部分患者,原发肿瘤的大小、分级等特性对预后的影响更为重要。

2.3 分期与治疗决策改变

荷兰肿瘤所2150例SLNB的资料显示,SLN微转移患者腋窝其他淋巴结转移的几率为19%,且大多数为大体转移(80%),导致15%的患者分期提高、7%的患者辅助治疗改变。SLN发现ITC的患者腋窝其他淋巴结转移的几率小于8%,导致4%的患者分期提高,但辅助治疗计划未见改变。

2.4 腋窝其他淋巴结转移的几率

欧洲肿瘤所约3500例SLNB的资料也显示,SLN大体转移、微转移及ITC患者腋窝其他淋巴结转移的几率分别为50.3%、21.4%和14.7%。对25项临床试验的荟萃分析表明SLN微转移及ITC患者腋窝其他淋巴结转移的几率约为20%和9%。

Memorial Sloan Kettering医院依据SLN与乳腺原发肿瘤特点,包括原发肿瘤大小、组织学类型、核分级、淋巴管侵犯、多灶性/多中心性、ER、SLN阳性数目、SLN阴性数目及SLN病理检测方法,建立了一项腋窝非前哨淋巴结转移几率计算公式——MSKCC BCN(Breast Cancer Nonogram),正被越来越多的医院采用以评价哪些SLN阳性患者SLNB后需要接受腋淋巴结清扫术。

2.5 微小转移的临床处理

2005年ASCO指南推荐SLNB用于临床早期乳腺癌的腋窝分期,在没有进一步的资料明确SLN微转移和ITC的临床意义之前,推荐对不管何种方法检出的SLN微转移(0.2 mm~2 mm)患者施行腋清扫术。为此,Emiel Rutgers博士建议临床医生应只要求病理科医生检出临床意义明确的转移。荷兰肿瘤所SLN常规病理组织学检测方法为:不推荐术中冰冻病理检测;SLN厚度小于10 mm沿长轴劈开,厚度大于10 mm多层制备蜡块;每个蜡块间隔150 μm共3个层面切片行HE染色,其中间层面外加免疫组化抗角蛋白染色。SLN微转移临床处理:首选腋清扫术,如果非SLN阴性,则分期为pN0,辅助治疗依据原发肿瘤特点选择;如果非SLN阳性,则分期为pN1。对于不需要进一步预后资料的保乳治疗患者,亦可选择腋窝放疗替代腋清扫术。SLN ITC的临床处理:目前不认为有临床意义,按腋窝阴性患者处理。

3 SLN的术中诊断

2005年第二届国际乳腺癌共识会认为SLN术中诊断可以使大多数SLN阳性

患者一次完成 ALND, 推荐使用印片细胞学和冰冻快速病理检查。此次会议重点报告了 SLN 术中冰冻诊断敏感性、检出率临床病理相关因素以及快速 PCR 检测。

3.1 SLN 术中冰冻敏感性、检出率相关因素

MSKCC Chan 等对 5 298 例可评价病例 SLN 术中冰冻诊断资料进行回顾性分析, SLN 术中单层面切片诊断, 对术中冰冻诊断阴性 SLN 石蜡包埋、间隔 50 μm 两层切片分别行 HE 染色和免疫组化染色。敏感性 = 冰冻阳性例数/任何方法检测阳性例数; 检出率 = 冰冻阳性例数/冰冻诊断例数。分析结果显示, 浸润性导管癌冰冻诊断的敏感性高于浸润性小叶癌(62% vs 52%, $P = 0.006$), 二者冰冻诊断的检出率相近(22% vs 21%), 但预后好病理类型的检出率显著降低(3%, $P < 0.001$); 浸润性导管癌和浸润性小叶癌冰冻诊断的敏感性和检出率均随着患者年轻、原发肿瘤增大及淋巴管侵犯而显著增加, 原发肿瘤 $< 1\text{ cm}$ 及 > 60 岁患者冰冻诊断的检出率均低于 10%; 冰冻诊断不适合检测预后好病理类型乳腺癌(占病例数 3%), 可能也不适合 60 岁以上的 T1a、T1b 肿瘤(占 14%), 而其他的乳腺癌患者均适合进行 SLN 的术中冰冻病理诊断(占 82%)。

3.2 SLN 术中 PCR 检测

目前的 SLN 术中冰冻诊断存在敏感性较低、主观性、非标准化、检测的组织量少(远小于 5%) 等缺点, RT-PCR 技术极为敏感, 可以检测到单个细胞的基因表达。此前被广泛认为不适合淋巴结转移检测, 2002 年 AJCC/UICC 第 6 版肿瘤分期指南也未推荐使用。来自美国 Morton Plant Mease Healthcare 的 Peter Blumentzanz 博士在大会报告了基于 PCR 的乳腺癌前哨淋巴结术中快速检测技术——GeneSearch™ Breast Lymph Node (BLN) 检测, 包括两项验证研究(美国与欧洲)和一项阈值分析研究结果。研究目的是应用 BLN 检测替代其他术中淋巴结诊断技术如冰冻快速病理及印片细胞学。检测目标为 CK-19 和乳球蛋白(Mammaglobin), 检测阈值确定为可以检测 $> 0.2\text{ mm}$ 的转移灶(CK-19 为 30, 乳球蛋白为 31), 检测可于 30 min 内完成。以石蜡切片组织学作为金标准, BLN 检测总的敏感性为 95.6%、特异性为 94.3%, 检测微转移和大体转移的敏感性分别为 68.2% 和 97.4%, 假阴性率分别为 31.8% 和 2.6%, 均显著优于冰冻快速病理、特别是印片细胞学诊断。

作为一项相对快速的检测技术, BLN 经过简单培训即可掌握, 可以节省有经验病理医生的宝贵时间; BLN 检测客观、标准化、可重复, 可以对 SLN 转移提供“是”、“否”的结果; 更为重要的是, BLN 可以检测 50% 的淋巴结组织, 而且 BLN 可同时检测 6 个淋巴结。BLN 的高敏感性意味着降低患者二次腋清扫术的风险,

从而降低医疗费用、减少患者焦虑。该项技术已于2006年11月16日获得美国FDA批准应用于临床。

作为一项腋窝准确分期的微创活检技术,SNB代表着乳腺癌外科治疗的发展水平(state of the art)。当前,乳腺癌SNB研究的热点已转移到SLN微转移的检测与处理。随着研究的不断深入和循证医学资料的不断积累,乳腺癌SNB将不断完善,临床早期乳腺癌患者的腋窝处理有望获得个体化治疗。

【关键词】 乳腺癌;前哨淋巴结;检测

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2006-12-10)

(本文编辑:周艳)