

## 预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的研究进展

贺青卿 范西红

19 世纪,乳腺癌被认为是局部病变,沿淋巴管转移扩散,且遵循逐级转移即从第一站淋巴结转移到第二站淋巴结,然后再转移到全身的规律。Halsted 根治术就是依据这个理论设计的手术方式。直到 20 世纪 60 年代 Fisher 提出乳腺癌是全身性疾病,在病程的早期即可发生全身转移。乳腺癌局部病变的理论便为全身性疾病的理论所替代。并且,依据预后因素用“预后好”或“预后差”的乳腺癌替代“早期”或“晚期”乳腺癌。NSABP-B04 试验结果表明:腋窝淋巴结清扫对控制局部病变和获得预后信息是非常重要的,但预防性清扫腋窝淋巴结不能提高生存率。该结论支持 Fisher 的生物医学模式,不支持阶梯性淋巴结转移的机械性模式。Fisher 的生物医学模式是全身性的辅助化疗和内分泌治疗的理论依据。而乳腺癌的外科手术方式也随之改变,手术更有选择性和针对性,手术切除范围趋于缩小。20 年的随访结果显示保留乳房的乳腺癌根治术 + 术后放射治疗的治疗效果与乳腺癌根治性手术的治疗效果相同。疾病的生物医学模式也有不足之处,如癌扩散的不可预知性和乳腺癌乳房切除后胸壁放射治疗可提高生存率。这些矛盾之处可用非线性数学模型说明,因为它能更好地预测患者的预后。

### 1 腋窝淋巴结清扫在现代乳腺癌治疗中的价值

由于乳腺钼靶检查的广泛应用,乳腺癌的检出率明显提高,而诊断乳腺癌时腋窝淋巴结转移的几率显著降低。这些变化对腋窝淋巴结清扫的必要性提出了疑问。这些肿块较小的乳腺癌(有时为亚临床的病灶)多数接受保留乳房的手术。钼靶检查发现的乳腺癌约 20% 为导管原位癌,淋巴结清扫表明只有 1% 的导管原位癌有腋窝淋巴结转移。因此,乳腺癌常规行腋窝淋巴结清扫是不合理的。

乳腺癌腋窝淋巴结清扫的目的之一是为辅助治疗提供依据。系统的辅助治疗正在推荐给更多的腋窝淋巴结阴性的女性乳腺癌患者。这些建议可使患者获得相同的生存益处,而腋窝淋巴结状态是个独立的因素<sup>[1]</sup>。

### 2 前哨淋巴结活检与乳腺癌的治疗

近年来,腋窝前哨淋巴结活检引入乳腺癌的治疗,使腋窝淋巴结清扫更有

选择性和针对性。

乳腺癌的前哨淋巴结是指位于乳腺癌淋巴引流途径上距引流区域最近的淋巴结。前哨淋巴结活检属于微创技术,而且相关并发症(如术后疼痛、上肢功能受限及淋巴水肿、感觉异常)发生率明显低于传统的腋窝淋巴结清扫术<sup>[2]</sup>。前哨淋巴结活检仍有创伤和并发症,如前哨淋巴结活检 24 个月后仍有疼痛、感觉异常和上肢水肿。

前哨淋巴结活检有很高的敏感性(95%),特异性接近 100%。前哨淋巴结活检阴性的患者不提倡行腋窝淋巴结清扫,而对前哨淋巴结活检阳性(转移癌灶  $> 2\text{ mm}$ )的患者则采取腋窝淋巴结清扫或放射治疗。对于腋窝淋巴结微小癌转移灶( $0.2 \sim 2\text{ mm}$ )或孤立癌细胞的处理存在争议,多数医学中心仍建议采用腋窝淋巴结清扫术。如果接受疾病的生物学模式,即在诊断时已经存在远处微小转移灶,那么为什么只治疗腋窝淋巴结微小转移灶,而对身体其他部位的微小转移灶则不予处理呢?因此,如何更准确的选择患者接受前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫是亟待解决的问题。必须指出前哨淋巴结活检的一些缺点:前哨淋巴结活检与腋窝淋巴结清扫或放射治疗相比没有显示其治疗上的优势,同时缺乏长期随访和局部控制结果。前哨淋巴结活检假阴性率为 5% ~ 10%<sup>[3-4]</sup>。这将导致部分患者的腋窝淋巴结分期降低,影响手术方式和辅助治疗的选择。前哨淋巴结活检的结果显示 65% ~ 70% 的前哨淋巴结为阴性。实际上,这部分患者前哨淋巴结活检也是不需要的。即使前哨淋巴结活检阳性的患者,仍有一半以上患者的非前哨淋巴结为阴性。对这部分患者实施腋窝淋巴结清扫仍属过度治疗,并不能提高局部病变控制率和长期生存率。因此,临床迫切需要一个预测系统更准确地确定哪些患者需要腋窝淋巴结清扫,以使大多数腋窝淋巴结阴性的患者避免手术<sup>[5]</sup>。

### 3 腋窝淋巴结预测因素在腋窝淋巴结治疗中的作用

在乳腺癌的治疗中区别腋窝淋巴结预测和预后因素是重要的。预后因素是指乳腺癌患者的临床、病理学和生物学的特点。临床医师应依据这些特点预测患者的无病生存率和总生存率<sup>[6]</sup>。而腋窝淋巴结预测因素是指根据患者的临床、病理学和生物学的特点来评估腋窝淋巴结转移的可能性。方法学的进展,使这种想法成为现实,但目前没有一种预测系统被临床广泛应用。

用原发性肿瘤的生物学指标评估腋窝淋巴结转移危险度的原理可以进行腋窝前哨淋巴结活检。腋窝淋巴结预测可能对前哨淋巴结活检结果可疑或阴性的病例更有意义,可为这些病例提供决策,以降低前哨淋巴结活检的假阴性率,也有助于在侵袭性手术或行辅助治疗间进行抉择。准确地预测腋窝淋巴结状态对首次诊断时腋窝淋巴结触诊阴性的乳腺癌患者有重要意义,因为准确地预测可使这些患者避免受手术,减少痛苦和花费。新辅助化疗可影响腋窝淋巴结分期的准确性,准确地预测腋窝淋巴结状态对有新辅助化疗背景的

患者更有临床意义。

最近有文献报道利用阳性前哨淋巴结预测非前哨淋巴结状态,前哨淋巴结如有淋巴管浸润、前哨淋巴结转移灶  $>2\text{ mm}$  和淋巴结被膜外浸润预示腋窝非前哨淋巴结存在转移灶。另外,肿瘤的大小、被检测前哨淋巴结的数目和前哨淋巴结转移的比率也和非前哨淋巴结转移有关。前哨淋巴结微转移的生物学意义及对腋窝淋巴结处理和全身辅助治疗决策的作用目前仍有争议。腋窝淋巴结隐性微转移对局部复发率和预后没有明显影响。用原发肿瘤的特点预测预后、指导制定治疗计划和最优化辅助治疗的 MINDACT and EORTC 10994 试验正在进行中。结果可以预见:最终临床医师会用原发肿瘤的特点而不是腋窝淋巴结状态指导临床的局部辅助治疗和全身性辅助治疗。

Patani 等对 1996 年至 2006 年 7 月 PubMed 检索系统收录的有关预测乳腺癌腋窝淋巴结状态的 290 篇文献进行分析,结果发现患者年龄、可触摸到的肿块和腋窝淋巴结等临床特点与腋窝淋巴结病理状态密切相关。用临床触诊检查腋窝判断腋窝淋巴结是否转移是最不可靠的方法。临床特征往往带有主观性,缺乏准确性和一致性,难以指导外科手术决策,但可以为诊断性试验如影像学引导活检提供指导。

用影像学判断腋窝淋巴结状态的研究报道较少。Santamaria 等用超声多普勒探测 98 例乳腺肿块,发现肿瘤动脉血管的数目和肿瘤直径的大小是重要的预测腋窝淋巴结状态的独立因素。动态对比强化 MRI 的研究显示原发肿瘤最大强化比是预测腋窝淋巴结状态最重要的因素。当代的影像学包括超声、MRI 和 PET 均可用于判断腋窝淋巴结状态<sup>[7-8]</sup>。和原发肿瘤标记物不同,腋窝成像能直接测量腋窝淋巴结的大小,观察其形态。在没有腋窝淋巴结转移的证据时,这种方法能避免不必要的腋窝淋巴结清扫。腋窝前哨淋巴结存在微小转移灶( $>2\text{ mm}$ )时往往需清扫腋窝淋巴结,而在前哨淋巴结内发现  $0.2\sim2\text{ mm}$  转移灶或孤立的癌细胞时很多医学中心不清扫腋窝淋巴结。现代显像模式可以帮助临床医师发现腋窝淋巴结转移的亚临床病变。

统计学分析表明:采用两种影像学检查可获得较高的诊断准确率,如超声检查的敏感性和特异性范围分别为  $50\%\sim84\%$ 、 $80\%\sim92\%$ ;超声与细针针吸细胞学联合可获得更高的准确性和特异性<sup>[9]</sup>。两项大型前瞻性研究结果显示:FDG-PET 预测腋窝淋巴结状态的敏感性为  $61\%\sim85\%$ ,特异性为  $88\%\sim99\%$ ,阳性预测值为  $2\%\sim98\%$ 。因此,研究者认为 FDG-PET 不能用于常规预测腋窝淋巴结状态<sup>[10]</sup>。最近有文献报道用超声联合淋巴核素显像( $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ )预测腋窝淋巴结状态的敏感性和特异性均明显高于单用超声检查<sup>[11-12]</sup>,其敏感性、特异性和准确性分别为  $92\%$ 、 $93\%$  和  $92\%$ 。造影强化 MRI 用于腋窝淋巴结分期是可行的,尤其对于保乳手术和保留乳头乳晕复合体的患者。也有研究者用钆作为显像剂进行影像学检查。在 MRI 造影技术方面的应用,超顺磁性氧化铁纳米粒子扮演着新一代显像剂的重要角色。它能特异性地被淋巴

细胞吞噬,并且可作为显影剂联合 MRI 或 PET 检查,也可在 MRI 引导下活检,尤其适用于有腋窝淋巴结转移的患者。这些患者直接接受腋窝淋巴结清扫,因而可避免不必要的腋窝前哨淋巴结活检。

#### 4 肿瘤的组织学分级和形态学与腋窝淋巴结状态

乳腺癌的组织学分级和腋窝淋巴结状态密切相关。Bloom 和 Richardson 改良的分级方法包括细胞增生的程度、异型性和组织分化程度 3 个重要的参数。肿瘤细胞有丝分裂的程度和 Ki-67 指数是独立的预后指标,同时也和腋窝淋巴结转移密切相关。此外,肿瘤内成纤维细胞的增殖指数与腋窝淋巴结转移存在密切关系。肿瘤细胞的组织学类型如管状癌、黏液癌、髓样癌和筛状癌与腋窝淋巴结转移密切相关。

#### 5 原发肿瘤的范围与腋窝淋巴结状态

多灶性和多中心性的原发肿瘤容易发生腋窝淋巴结转移,而且是独立的预测腋窝淋巴结转移的指标<sup>[13]</sup>。乳腺肿瘤多灶性是指在同一区段的单个导管系统上的不同位点的肿瘤;而多中心性是指发生乳腺在不同区段的不同导管系统上的多个肿瘤。手术切缘阳性与腋窝淋巴结状态密切相关。

#### 6 肿瘤血管化作用

肿瘤新的血管形成是肿瘤生长和发生转移的必要条件。肿瘤内微血管密度是肿瘤血管形成的标志,而且与腋窝淋巴结状态密切相关。肿瘤内微血管密度被证实是特异的预测腋窝淋巴结状态的独立预测因素。最近,有学者试图利用一些非线性动态公式和变量(如上皮细胞、肿瘤血管生成因子)制作肿瘤内血管发生的数学模型。

#### 7 肿瘤新生淋巴管

原发肿瘤淋巴管受浸润患者的腋窝淋巴结转移率明显升高,内皮细胞间隙出现肿瘤细胞者即表明淋巴结受浸润。自从发现淋巴管生成的标记物如 D2-40 和 LYVE-1 以来,淋巴管生成与乳腺癌淋巴转移的关系成为研究的热点,结果提示淋巴管生成与乳腺癌淋巴转移关系密切。

#### 8 激素受体状态

有个别文献报道腋窝淋巴结状态与孕激素受体状态密切相关;多数文献则报道与雌激素受体、孕激素受体和 HER-2 受体状态无关。

#### 9 分子生物学特征与腋窝淋巴结状态

##### 9.1 蛋白标记物

有文献报道:小热休克蛋白  $\alpha B$  晶体蛋白可作为判断腋窝淋巴结转移的标志物;肿瘤细胞 CD44 阴性者容易发生腋窝淋巴结转移。RhoGTPase 是新

发现的有关细胞极性和细胞活性的生物标记物。其在乳腺癌组织中的过度表达,提示乳腺癌浸润性强,容易发生腋窝淋巴结转移。有学者发现:环氧加酶 2(enzyme cyclo-oxygenase-2)也与腋窝淋巴结转移有关;与细胞凋亡有关的 Bax 和 Bcl-2 低表达时腋窝淋巴结容易发生转移。植物凝集素的表达常常预示着腋窝淋巴结有癌转移。

## 9.2 基因标志物

乳腺癌发生时,有许多致癌基因和抑癌基因都发生改变,包括与腋窝淋巴结转移和预后相关的癌基因也发生改变。荧光原位杂交法研究发现染色体 7 的多体性改变与腋窝淋巴结癌转移数目、患者总生存率均相关。人乳腺癌基因 HR ad 17 转录产物的表达与肿瘤的增殖指数、原发性肿瘤细胞沿淋巴管扩散和淋巴结转移均有显著相关性。癌基因 S100A4 和抑癌基因 nm-23 与腋窝淋巴结状态有关。有关基因标志物在治疗时的潜在作用的 MINDACT 试验正在进行中。

## 10 腋窝淋巴结转移的多因素分析

多因素预测腋窝淋巴结转移已经取代单因素预测方法。传统预测腋窝淋巴结状态的方法有逻辑回归(Logistic regression)、Cox 回归模型(Cox regression models)和判别功能分析(discriminate function analysis)。这些方法可用于预测单个或多个标记物与腋窝淋巴结状态的关系。新的预测系统采用模拟逻辑和人工神经网络等计算机技术分析基因表达微阵列及蛋白质组学结果预测腋窝淋巴结状态。用多种因素分析可获得与肿瘤转移关系密切的等级资料,输入变量后该系统可计算出特定的结果。每个参数的生物学意义还不十分清楚。该系统能对不同的预测参数间的相互作用进行调整,获得较客观的结果。

众多的生物学标志物与腋窝淋巴结状态关系的研究表明,原发性肿瘤对预测腋窝淋巴结转移有特殊价值。由于多数参数来自术后标本,为使该方法更具临床实用性,该方法必须适用于术前活检获得的资料。很多研究是回顾性的,采用分层或多变量分析资料,病例数少而且缺乏和已知预测指标的对照。一项对 12 000 例患者的回顾性研究表明,当前的腋窝淋巴结状态预测模型仍不能取代腋窝淋巴结清扫判断腋窝淋巴结分期(淋巴结分期对治疗决策有重要作用)。对新确诊的乳腺癌患者,腋窝淋巴结状态是最重要的预后因素;原发性肿瘤的相关特点也可给出相同的预后结果。如果能使信息量化,预测腋窝淋巴结状态更具临床意义。值得注意的是这些预测腋窝淋巴结转移的因素不具备预测前哨淋巴结转移同样的敏感性和特异性。其预测价值和指导临床决策治疗必须和金标准——传统腋窝淋巴结清扫的结果相比较来验证。研究的目的是:找到一种能鉴别出腋窝淋巴结阴性患者的可靠方法,以使这部分患者避免接受腋窝淋巴结手术(包括避免前哨淋巴结活检)<sup>[14]</sup>。

## 11 结语

非单一或联合应用乳腺癌生物学标志物可获得准确的腋窝淋巴结分期,从而避免腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检。但是,生物学标志物不能常规用于预后好的乳腺癌患者以避免前哨淋巴结活检,也不能忽略预后差的乳腺癌患者的前哨淋巴结活检而直接行腋窝淋巴结清扫术。

【关键词】 乳腺癌; 腋窝淋巴结转移

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Querzoli P, Pedriali M, Rinaldi R, *et al*. Axillary lymph node nanometastases are prognostic factors for disease-free survival and metastatic relapse in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 6696 – 6701.
- [2] Ferrari A, Rovera F, Dionigi P, *et al*. Sentinel lymph node biopsy as the new standard of care in the surgical treatment for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6: 1503 – 1515.
- [3] Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, *et al*. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 621 – 626.
- [4] Engel J, Lebeau A, Sauer H, *et al*. Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast*, 2006, 15: 452 – 455.
- [5] Carmon M, Olsha O, Schechter W P, *et al*. The “Sentinel Chain”: a new concept for prediction of axillary node status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 97: 323 – 328.
- [6] Cetintas S K, Kurt M, Ozkan L, *et al*. Factors influencing axillary node metastasis in breast cancer. *Tumori*, 2006, 92: 416 – 422.
- [7] Stadnik T W, Everaert H, Makkat S, *et al*. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO – enhanced MR imaging and 18F – fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging—initial findings. *Eur Radiol*, 2006, 16: 2153 – 2160.
- [8] Chung A, Liou D, Karlan S, *et al*. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg*, 2006, 141: 783 – 789.
- [9] Ciatto S, Brancato B, Risso G, *et al*. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103: 85 – 91.
- [10] Veronesi U, De Cicco C, Galimberti V, *et al*. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol*, 2007, 18: 473 – 478.
- [11] Lumachi F, Tregnaghi A, Ferretti G, *et al*. Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32: 933 – 936.
- [12] Susinia T, Norib J, Vanzib E, *et al*. Axillary ultrasound scanning in the follow-up of breast cancer patients undergoing sentinel node biopsy. *Breast*, 2007, 16: 190 – 196.
- [13] Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, *et al*. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol*, 2006, 4: 79 – 85.
- [14] Singletary S E. Breast cancer surgery for the 21(st) century: the continuing evolution of minimally invasive treatments. *Minerva Chir*, 2006, 61: 333 – 352.

(收稿日期: 2007-05-08)

(本文编辑: 周艳)