

• 专家论坛 •

乳腺癌外科临床实践的点滴思考：区域淋巴结外科临床实践的方略

左文述 王磊

20 世纪 60 年代以前,乳腺癌区域淋巴结外科手术的目的就是治疗。其出发点是最大限度地清除已经转移或可能转移的淋巴结,以提高乳腺癌的局部区域控制率,从而提高乳腺癌的治愈率。100 多年前,基于 Halsted 理论的乳腺癌根治术的精髓是整块切除乳房及其区域淋巴脂肪组织。20 世纪 60 年代开始, Halsted 理论受到 Fisher 理论的冲击^[1](表 1),同时,乳腺癌综合治疗技术的飞跃发展,乳腺癌区域淋巴结外科手术“治疗”的地位发生了明显的变化,手术更为重要的意义是进行临床病理学分期,为进一步治疗提供有价值的生物学信息。尽管如此,对于已经有转移的淋巴结不予以清除而可以留待其他治疗方法予以消灭的理念是不可理喻的,如何使手术清除的范围“恰到好处,不偏不倚”是医患所期望的最高境界,也是目前关于区域淋巴结外科手术研究的焦点问题。

表 1 乳腺癌生物学理论的变迁

Halsted 理论	Fisher 理论
1. 肿瘤播散是基于机械的解剖学模式,遵循由近及远,由淋巴到血行的规律	肿瘤细胞播散无固定模式
2. 肿瘤细胞通过直接、逐段浸润淋巴管而经淋巴管进入淋巴结,支持整块切除理论	肿瘤细胞通过栓子进入淋巴管,对整块切除理论提出了挑战
3. 淋巴结转移是肿瘤进一步播散的起源地	淋巴结转移是宿主-肿瘤关系的反映,预示转移可进一步发展而非远处播散的根源
4. 区域淋巴结是肿瘤细胞通过的屏障,具有治疗上的解剖学价值。	区域淋巴结对肿瘤细胞播散无屏障作用,具有反映肿瘤生物学特性的价值
5. 血行播散不是乳腺癌播散的主要途径,仅在病程的晚期阶段出现	血行播散是乳腺癌播散的重要途径,且与淋巴结转移无相关性,是治疗效果的决定性因素
6. 肿瘤对宿主是自主性的	宿主-肿瘤关系复杂,表现为肿瘤的多面性
7. 可手术乳腺癌是局部区域性疾病	临床早期阶段乳腺癌即属全身性疾病
8. 手术范围和类型是影响预后的重要因素	不同的局部区域治疗方式对生存率无根本影响
9. 肿瘤复发完全由于局部治疗不彻底	治疗后局部复发的病例,部分属血源性播散在局部的表现

1 腋窝淋巴结的外科处理

腋窝淋巴结转移程度的准确分期是预测预后和确定进一步治疗方案所必需的。由于与腋窝淋巴结清除术的范围与上肢不适及水肿等相关的近、远期并发症发生率有关,腋窝淋巴结清除术的范围是有争议的。现行方法包括前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)指导下的腋窝淋巴结取样病理检查(sampling),部分腋区淋巴结清除术(partial axillary lymphadenectomy, PAL, 包括 Berg I 水平或 II 水平腋窝淋巴结清除),全腋窝淋巴结清除术(total axillary lymphadenectomy, TAL)。由于行保留乳房治疗的病例多为临床早期、触诊未发现有腋窝淋巴结肿大的病例,部分学者甚至不主张行腋窝淋巴结清除术,主张以腋区放疗代替腋窝淋巴结清除术。

1.1 TAL

20 世纪 80 年代以前关于乳腺癌腋窝淋巴结转移规律研究的文献导向是倾向进行 TAL。多数文献报道,组织学腋窝淋巴结转移阳性(pN+)的病例,尖群淋巴结转移的发生率为 16%~58%,Rotter 淋巴结转移的发生率为 0.2%~15%(由于研究者病例选择的差异)。没有 I、II 水平淋巴结转移而发生 III 水平和(或)Rotter 淋巴结转移(跳跃转移)的发生率为 0.4%~10%^[2-7]。可见,有低位腋窝淋巴结转移时行非 TAL 均可有转移性腋窝淋巴结残留的危险,行小于 TAL 的术式将导致这部分病例腋区复发的危险性增加。

1.2 PAL

20 世纪 80 年代以前,乳腺癌腋窝淋巴结外科处理的主要目的在于治疗。20 世纪 80 年代以后,因放射治疗技术的进步及经验的积累,乳腺癌腋窝淋巴结外科处理的目的更注重对腋窝淋巴结分期(N 分期)准确性的判断。研究的结论是,II 水平腋窝淋巴结清除术可提供可靠的分期依据。中位腋窝淋巴结清除术后,腋窝淋巴结组织学检查阴性者可能遗留的 III 水平淋巴结转移不足 2%,使分期降低的发生率仅为 0.2%~3.1%^[8-10]。因此,单纯从分期准确性的角度考虑,中位腋窝淋巴结清除术已足够。

1.3 SLNB

20 世纪 80 年代以前对乳腺癌腋区处理研究的结论是:为准确分期的需要,中位(I、II 水平)腋窝淋巴结清除术可获得对腋窝淋巴结转移状况作出充分评价的淋巴结数量(6~10 枚);从治疗的角度而言,以中位腋窝淋巴结清除术所获得的淋巴结组织学检查结果为依据合理的选择辅助放疗,治疗后的远期局部区域复发率、总生存率(OS)及无瘤生存率(DFS)与 TAL 是一致的;

从降低局部区域治疗的并发症,提高治疗后患者生活质量的角度而言,中位腋窝淋巴结清除术仍有一定的上肢水肿及功能障碍等并发症。为此,学者们试图寻找对腋窝创伤更小的术式治疗乳腺癌。20 世纪 90 年代,SLNB 技术应运而生。

前哨淋巴结(sentinel lymph nodes, SLN)是指某器官某区域组织的淋巴液首先引流到一枚或几枚少数的特定区域淋巴结。该部位恶性肿瘤的 SLN 即为该肿瘤转移到的第一站淋巴结。理论上,SLN 无转移,则该器官该区域发生的恶性肿瘤转移到其他淋巴结的可能性很小,不必进一步扩大手术范围。特别是对于那些临床腋窝淋巴结无转移的患者,全腋窝淋巴结清除术的意义就仅限于分期。从治疗学角度而言,临床可手术乳腺癌患者无意义的腋窝淋巴结清除术达 70%,即临床可手术乳腺癌组织学腋窝淋巴结的转移率仅为 30% 左右。SLNB 是临床医师寄予厚望的“保腋”指导措施。

根据示踪剂的不同,有两种方法可以确定 SLN。一种是使用放射性元素标记物作为示踪剂,另一种是使用蓝染料作为示踪剂。以手提 γ 探测器定位 SLN 的方法成功率为 91% ~ 98%;蓝染料法(专利蓝和 isosulfan blue)确定 SLN 的成功率为 65% ~ 93%;联合使用蓝染料和放射性示踪剂可以获得更好的效果^[11-12]。为了探讨适合国情的 SLN 示踪方法,山东省肿瘤防治研究院曾在总结了使用专利蓝经验的基础上,使用国产美蓝(注射量 2 ~ 4 mL)作为示踪剂,成功率达到 92.7%。美蓝是一种临床常用的腔内和组织注射制剂,不良反应小,价格便宜,适于推广使用。

综合 2003 年 5 月至 2005 年 4 月国内肿瘤学相关的科技期刊报道的 SLNB 研究结果^[13],似乎可以得出如下结论或启示:(1) SLNB 识别 SLN 的成功率在 90% 以上。单纯从技术方面考虑,SLNB 技术是可行的,因为即使个别病例示踪失败,并不影响患者的利益(失败者按非进行 SLNB 患者的治疗原则进行腋窝淋巴结处理即可)。(2) 对于 SLN 阴性的病例,SLNB 替代腋窝淋巴结清除术理论上已可接受。然而,SLNB 替代腋窝淋巴结清除术(axillary lymph node dissection, ALND)尚无大组前瞻性随机分组研究远期疗效结果支持,临床上广泛应用尚需深入研究解决以下问题:利用 SLNB 研究乳腺淋巴引流途径的结果与传统解剖学理论的冲突,与乳腺癌有淋巴结“跳跃转移(skip metastases)”理论的冲突,以及假阴性问题的避免或相应的对策。

传统的解剖学研究认为,乳房部位不同,淋巴引流途径有所不同。如乳腺外侧部及中央的集合淋巴管,向外上方走行,经过胸大肌外缘,沿胸外侧动静

脉向上,注入腋窝淋巴结的前群及中央群^[14]。但目前对 SLN 的研究结果是,将示踪剂注射于肿瘤周围与注射于乳头乳晕下,对 SLN 的识别效果是一致的。对同一例患者,假如将蓝染料注射于肿瘤周围,将核素注射于乳头乳晕下(或者乳房的任何部位),两种方法识别的 SLN 几乎都是同一个或同几个淋巴结^[15-17]。目前的研究结果显示,SLN 是乳房整个器官的 SLN,而非乳房具体部位的 SLN。可见通过尸体解剖与活体解剖对乳腺淋巴引流的解释存在一定冲突。同时,SLNB 研究的结果与 20 世纪 80 年代以前关于乳腺癌可以“跳跃转移”的研究结果也相冲突。如前所述文献报道 Level I 和 Level II 没有转移而出现 Level III 转移的跳跃性转移率约为 0.4% ~ 10%^[2-7]。而 SLNB 研究的结果显示,几乎没有单纯定位于 Level I 以外的 SLN^[18-20]。造成这一结果的原因是肿瘤或机体自身的局部淋巴解剖变异,或是 SLN 识别技术还不够成熟所致尚有待深入研究。

既往认为,内乳淋巴结也是乳腺癌淋巴结转移的第一站,25% 左右的乳房淋巴液汇流于内乳淋巴结,乳房不同部位的癌均可发生内乳淋巴结的转移。尽管内乳淋巴结转移者多伴有腋窝淋巴结转移,但仍有 4.7% ~ 14.0% 的病例单独出现内乳淋巴结转移。但目前对 SLN 研究的结果显示,几乎没有单独定位于内乳淋巴链的 SLN,SLN 同时定位于腋窝与内乳淋巴链者仅为 2% 左右。由于目前几种供临床应用的核素示踪设备均存在皮肤上探测比解剖摘除 SLN 后探测的峰值低。而单纯染料法如果不行内乳淋巴结解剖会较难发现定位于内乳淋巴链的 SLN。因此,如果对所有病例均行内乳淋巴结解剖,可能会发现比这一数字更高的定位于内乳淋巴链的 SLN。

关于 SLNB 假阴性问题,文献报道假阴性率为 0% ~ 13%^[13,21]。对乳腺癌 SLN 出现假阴性问题进行思考:其一,从目前的研究现状可以预测,SLN 可能不是 100% 的乳房淋巴引流的第一站淋巴结,所以存在着一定的假阴性率;其二是可能有方法学的问题,如示踪剂的选择及组织学检查的不尽完善等。文献报道的假阴性率的计算是应用标准统计学方法进行的(表 2),假阴性率 = $[c/(a+c)]100\%$ 。如果从对全组病例影响的临床意义角度出发,假设我们用一个“漏诊率”表示,漏诊率 = $[c/(a+b+c+d)]100\%$ 。漏诊率控制在 0 的文献并不多是不争的事实。如果假阴性率不能控制在 5% 以下是难以令人接受的(对于癌症治疗方法学的研究,能提高 5% 疗效的方法都是相当宝贵的)。当然,这种假阴性率对远期生存率的影响还受诸多因素的影响,综合治疗技术(包括放疗与化疗等)的进步可能是消除其负面影响的重要保证措施。

表 2 乳腺癌患者 SLN 与腋窝淋巴结转移状态的比较

SLN 病理 检查	非 SLN 腋窝淋巴结病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	a	b	a + b
阴性	c	d	c + d
合计	a + c	b + d	a + b + c + d

鉴于以上的思考,在尚无大组远期疗效研究结果支持的情况下,目前 SLNB 替代腋窝淋巴结清除术(SLNB 确认 SLN 阴性则不再对腋窝淋巴结行进一步处理)研究的结果尚未达到推荐临床广泛应用的水平。因此,在最大程度地降低治疗不足或治疗过头,最大程度地降低治疗相关的并发症原则的指导下,对于临床可手术乳腺癌中的 cN₀ 患者,在染料示踪及同位素示踪联合应用的前提下,术中 SLN 阴性者,可再以低位腋窝淋巴结清除(≥ 6 个淋巴结),术后行常规 HE 染色组织学检查(有条件时可加做免疫组化检查)指导术后的进一步治疗;术中 SLN 阳性者,根据术中肉眼对腋窝淋巴结转移的程度判断,适当选择中位或全腋窝淋巴结清除术。对 cN₁ 病例,至少应选择中位腋窝淋巴结清除术。尽管国外大组临床研究的结果提示,TAL 与低位腋窝淋巴结清除加放射治疗的远期治疗效果一致,但就国内的具体情况看,对 cN₁ 期中的大部分病例,选择 TAL 还应视为明智之举。

2 内乳淋巴结的外科处理

复习 20 世纪 80 年代的文献,乳腺癌单独发生内乳淋巴结(internal mammary nodes, IMN)转移的概率是 4.7% ~ 14.0%。IMN 转移率与肿瘤的大小、腋窝淋巴结转移的状况有关,与原发肿瘤的部位无关;IMN 转移状况是独立的预后因素,可手术乳腺癌行内乳淋巴结清除对于分期及制定综合治疗策略是必要的^[22-23]。20 世纪 80 年代以后,行 IMN 清除的研究极少,多数是依据腋窝淋巴结转移的结果用放射治疗予以辅助治疗。目前,在不作 IMN 活检的情况下,对 IMN 有无转移的判断缺乏有效的方法。虽然有文献报道超声检查对发现 IMN 转移是有价值的^[24],但临床实践的经验对这一研究结果并非认可。除非极晚期已形成明显内乳区肿块病例,无论 IMN 有无转移,通常其直径多 < 3 mm,如此小淋巴结,超声检查的检出率难令人满意。内乳淋巴管造影、CT、MRI 及 PET-CT 对判断 IMN 的转移状况是没有肯定的意义^[25]。而

SLNB 研究的文献资料, IMN 的转移率均低于既往文献报道的 IMN 清除术的资料^[26], 因此 SLNB 用于鉴别 IMN 转移的状况是不可靠的。鉴于此, 可以得出如下结论: (1) IMN 活检对乳腺癌的分期具有一定意义。对于可手术乳腺癌, IMN 活检至少可以避免 10% 的病例分期不足。(2) IMN 清除术和内乳区放射治疗效果相似, 仅对组织学证实有转移病例有益, 可提高此类病例的局部控制率, 可能绝对受益者为 20% 左右。如果用放射治疗替代胸骨旁淋巴结清除术, 受益的人群受益程度还将部分被心脏毒性所抵消。(3) 目前尚无可靠方法预测术前 IMN 的转移状况, 也没有成熟的避免不必要的淋巴结清除术的方法。

综合以上的研究结果, 提出对有 IMN 转移高危因素患者的处理建议: (1) 由于内乳区放射治疗与 IMN 清除术的治疗意义一致, 同时由于放射治疗技术的进步, 放射治疗负效应的减少, 无论是进行保留乳房治疗还是乳房切除术, 原则上只要依据腋窝淋巴结转移指标选择性的进行内乳区放射治疗即可, 不提倡常规进行 IMN 清除术或活检。(2) 在应用核素示踪显示 SLN 同时定位于腋区及内乳区的患者, 对于保留乳房治疗者, 无论腋区的 SLN 是否有转移, 不提倡同时进行内乳区 SLN 的活检, 术后依据常规病理检查腋窝淋巴结转移状况决定放射治疗范围的取舍即可; 对于进行乳房切除术的患者, 同时进行腋区 SLNB 及内乳区 SLNB 还是可取的方法, 尤其是对肿瘤位于乳房的中央区或乳房的内侧半, 肿瘤的体积较大(如肿瘤的直径为 4~5 cm), 患者年龄 ≤ 60 岁者, 内乳区 SLNB 或 IMN 清除术是避免不必要放射治疗的必要措施。在外科技术日趋成熟的今天, 胸骨旁淋巴结清除术是相当安全的, 也没有远期的副效应。

3 区域淋巴结外科处理的方法问题

对于乳腺癌区域淋巴结外科处理可通过常规的开放性手术与腔镜技术完成。腔镜技术的发展异常迅猛, 令人鼓舞。其在乳腺外科中的应用, 技术上是成熟的; 理论上与“无瘤技术”是有冲突的; 实践上, 肿瘤综合治疗是其具有可行性的技术支持(乳腺癌综合治疗的进展是乳腺癌保守治疗的技术支持)。

4 结语

鉴于乳腺癌临床病理及生物学行为表现明显的个体化, 临床实践面对着

患者个体,必须将“个体化治疗”的理念落实到医疗实践当中。为此,肿瘤临床各科医师必须有“大肿瘤学”观念,避免各科医师唯我独尊的狭隘理念。在医疗实践过程中,应充分思考的问题是:(1)人道主义与社会效益之间的矛盾;(2)生存期与生活质量之间的矛盾;(3)对患者的关怀与对亲属未来生活影响的矛盾。以循证医学结果为依据,以经验医学信息为参考,彰显“以人为本”的理念。在具体实践时,要拓宽自己的视野,在看到疾病的时候,应看到疾病依附的个体,个体依附的社会。在此基础上,通过哲学的理性化思考,所追求的目标应是最佳预后的循证医学理念,最大程度的人性化理念,最大程度的社会-经济学理念三者完美的统一。即个体化治疗的最高境界——“三个最”:最高的生存率;最佳的生活质量;最合理的投入。站在这样的境界上,通过医师-患者-家属进行充分的沟通,就可以成为维护和谐家庭、和谐医疗与和谐社会的好医师。

【关键词】 乳腺癌;腋窝淋巴结;内乳淋巴结;区域淋巴结

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Fisher B, Redmond C, Fisher E R, *et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*, 1985, 312: 674 - 681.
- [2] Boova R S, Bonanni R, Rosato F E. Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer. predictability of level one dissection. *Ann Surg*, 1982, 196: 642 - 644.
- [3] Canavese G, Catturich A, Vecchio C, *et al.* Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 24: 104 - 109.
- [4] Cody H S 3rd, Egeli R A, Urban J A. Rotter's node metastases. Therapeutic and prognostic considerations in early breast carcinoma. *Ann Surg*, 1984, 199: 266 - 270.
- [5] Rosen P P, Lesser M L, Kinne D W, *et al.* Discontinuous or “skip” metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg*, 1983, 197: 276 - 283.
- [6] Spillane A J, Sacks N P. Role of axillary surgery in early breast cancer: review of the current evidence. *Aust N Z J Surg*, 2000, 70: 515 - 524.
- [7] Veronesi U, Rilke F, Luini A, *et al.* Distribution of axillary node metastases by level of invasion: an analysis of 539 cases. *Cancer*, 1987, 59: 682 - 687.
- [8] Harris J R, Osteen R T. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat*, 1985, 5: 17 - 21.
- [9] Moffat F L Jr, Senofsky G M, Davis K, *et al.* Axillary node dissection for early breast cancer: some is good, but all is better. *J Surg Oncol*, 1992, 51: 8 - 13.
- [10] Schwartz G F, D'Ugo D M, Rosenberg A L. Extent of axillary dissection preceding irradiation for carcinoma of the breast. *Arch Surg*, 1986, 121: 1395 - 1398.
- [11] 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? *Ann Surg Oncol*, 2005, 12: 712 – 717.
- [12] Martin R C 2nd, Chagpar A, Scoggins C R, *et al.* Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*, 2005, 241: 1005 – 1012.
- [13] 毕晔, 边莉, 黄桢, 等. 乳腺癌热点问题研究的现状分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13: 1205 – 1211.
- [14] Fisher E R, Dignam J, Tan Chiu E, *et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer*, 1999, 86: 429 – 438.
- [15] Kargoaran H, Shah M, Li Y, *et al.* Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Res*, 2007, 143: 126 – 129.
- [16] Anan K, Mitsuyama S, Kuga H, *et al.* Double mapping with subareolar blue dye and peritumoral green dye injections decreases the false-negative rate of dye-only sentinel node biopsy for early breast cancer; 2-site injection is more accurate than 1-site injection. *Surgery*, 2006, 139: 624 – 629.
- [17] Rodier J F, Velten M, Wilt M, *et al.* Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures; FRANSENODE trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3664 – 3669.
- [18] 刘奇, 左文述, 王永胜, 等. 乳腺癌哨位淋巴结临床意义的研究. *肿瘤防治杂志*, 2000, 7: 247 – 253.
- [19] 左文述, 王永胜, 李敏, 等. 乳腺癌哨位淋巴结活检的临床意义. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23: 247 – 250.
- [20] 王永胜, 王磊, 刘娟娟, 等. 临床早期乳腺癌前哨淋巴结活检替代腋清扫术的研究. *实用临床医药杂志*, 2003, 7: 99 – 103.
- [21] Kim T, Giuliano A E, Lyman G H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 2006, 106: 4 – 16.
- [22] Horino T, Fujita M, Ueda N, *et al.* Efficacy of internal mammary node dissection in the treatment of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 1991, 21: 422 – 427.
- [23] Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, *et al.* Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer*, 1991, 68: 1918 – 1925.
- [24] Konishi Y, Hashimoto T, Okuno T, *et al.* Preoperative diagnosis of internal mammary node metastases in patients with breast cancer by using ultrasonography. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 1992, 93: 1330 – 1336.
- [25] Turoglu H T, Janjan N A, Thorsen M K, *et al.* Imaging of regional spread of breast cancer by internal mammary lymphoscintigraphy, CT, and MRI. *Clin Nucl Med*, 1992, 17: 482 – 484.
- [26] Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol*, 2000, 73: 75 – 80.

(收稿日期: 2008-01-16)

(本文编辑: 范林军)

左文述, 王磊. 乳腺癌外科临床实践的点滴思考: 区域淋巴结外科临床实践的方略[J/CD]. *中华乳腺癌杂志: 电子版*, 2008, 2(2): 132 – 139.