

· 临床研究 ·

乳腺癌淋巴引流途径的临床研究

贺青卿 姜军 杨新华 范林军 张毅 郭美琴

【摘要】 目的 探讨乳腺癌时乳腺淋巴引流的特点。**方法** 以 2004 年 11 月至 2006 年 5 月期间住院的 206 例乳腺癌患者为研究对象,其中 191 例术前行淋巴闪烁显像。用前哨淋巴结活检和腋窝溶脂后腔镜观察联合验证淋巴闪烁显像所见的乳腺淋巴引流途径和前哨淋巴结。**结果** 肿瘤周围腺体实质和肿瘤被覆皮下联合注射示踪剂内乳前哨淋巴结显示率为 46.8%。淋巴显像、前哨淋巴结活检和腋窝溶脂后腔镜 3 种方法联合观察发现乳腺淋巴经不同输入淋巴管直接引流到腋窝或内乳区;腋窝前哨淋巴结位于第 2 肋骨与胸大肌外缘交界处周围,少数患者有浅、深两组腋窝前哨淋巴结。内乳淋巴结转移率为 26.2%,腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚时内乳转移率为 50.7%。第 2 肋间隙是内乳淋巴结最常见的转移部位。内乳淋巴结转移与肿瘤部位或大小无显著相关性。**结论** 乳腺实质及皮肤的淋巴沿各自的集合淋巴管不经乳晕淋巴丛而直接汇入腋窝或内乳淋巴结;多数患者不同的淋巴管在腋窝汇入同一前哨淋巴结,少数汇入深浅不同组前哨淋巴结。有选择地行内乳淋巴结活检有助于乳腺癌的精确分期、治疗和预后判断。

【关键词】 乳腺癌;淋巴引流;内乳淋巴结;前哨淋巴结活检

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Clinical study on lymphatic drainage patterns of breast cancer HE Qing-qing, JIANG Jun, YANG Xin-hua, FAN Lin-jun, ZHANG Yi, GUO Mei-qin. W5Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Objective To explore the features of lymphatic drainage patterns of breast cancer under physiologic conditions. **Methods** From Nov 2004 to May 2005, there were 206 consecutive patients enrolled in this study, 191 of them received preoperative lymphoscintigraphy. Sentinel lymph node biopsy and endoscopic approach after liposuction were used to prove the lymphatic drainage pathways and sentinel lymph nodes. **Results** Internal

基金项目:全军医药卫生科研基金资助(06MA191)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院乳腺疾病中心

通讯作者:姜军, E-mail: jcbd@medmail.com.cn

mammary sentinel nodes were revealed in 74 patients (46.84%) who had received peritumoral and subdermal injections of radiolabeled tracer by lymphoscintigraphic scanning. The surveys by lymphoscintigraphy, sentinel node biopsy and endoscopic approach after liposuction proved that the lymph from breast parenchymal tissue or the skin and subdermal tissue flowed directly to the axillary basin or internal mammary nodal basin, the axillary sentinel nodes were situated in the same intersection of the second costal bone and the margin of major pectoral muscle, and the axillary sentinel nodes in some patients were composed of the superficial group and the profound group. The overall frequency of internal mammary node metastases in breast cancer was 26.6%. The frequency in patients with ≥ 4 positive axillary nodes was 50.7%. The metastatic internal mammary nodes appeared in the second intercostal space with a high frequency. There was no statistic relation between internal mammary nodes metastases and tumor location or tumor size.

Conclusion Most lymph from the parenchymal tissue and the skin of the breast flows directly to the axillary and internal mammary nodal basins, and does not pass through the subareolar plexus. The deep and superficial collecting lymphatic vessels mostly run to the same axillary sentinel node in most patients, and may drain to the superficial and profound sentinel nodes. Internal mammary node biopsy is necessary for selected cases to provide information for accurate stage, treatment and prognosis of breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; Lymphatic drainage; Internal mammary node; Sentinel lymph node biopsy

乳腺淋巴引流途径是在非生理条件(尸体上注射核素)下获得的^[1],而前哨淋巴结活检是在活体上进行。改进示踪剂的注射方法仍不能避免腋窝前哨淋巴结活检假阴性的发生,而且内乳前哨淋巴结的显示率与示踪剂的注射方法密切相关^[2-4]。这提示现有乳腺淋巴引流理论可能存在缺陷或盲区^[5]。研究这些问题,需重新认识乳腺淋巴系统解剖和生理功能。本研究用前哨淋巴结活检术和腋窝溶脂后腔镜观察的方法验证淋巴显像显示的乳腺淋巴引流途径,探讨乳腺淋巴引流途径的特点。

1 资料和方法

1.1 病例选择

经第三军医大学附属西南医院道德伦理委员会批准,取 2004 年 11 月至 2006 年 5 月乳腺疾病中心 206 例住院的女性乳腺癌患者为研究对象。患者知情并签手术知情同意书。患者同时接受腋窝淋巴结清扫和内乳淋巴结活检(或清扫)。年龄 23~72 岁,中位年龄(46.51 ± 9.5)岁。肿瘤位于外上象限者 79 例,外下象限者 16 例,内上象限者 35 例,内下象限者 9 例,中央区者 24 例,乳房外侧(外上象限与外下象限交界处)者 12 例,内侧(内上象限与内下象限交界处)者 6 例,位于 12 点者 17 例,6 点者 4 例,肿瘤占据整个乳房者 3 例,肿瘤多发者 1 例。肿块直径 0.5~

12 cm, Tis 6 例, T₁ 43 例, T₂ 128 例, T₃ 25 例, T₄ 4 例。术前空芯针穿刺活检诊断乳腺癌 186 例, 肿块切除活检确诊乳腺癌 9 例, 11 例术中冷冻切片诊断乳腺癌。病理分类: 乳腺浸润性小叶癌 49 例, 浸润性导管癌 133 例, 导管内癌 5 例, 髓样癌 3 例, 导管内癌粉刺型、单纯癌、黏液癌、小管癌和鳞状细胞癌各 2 例, 分泌型癌、乳腺上皮-肌上皮癌、腺鳞癌、黏液腺癌、浸润性微乳头癌和浸润性筛状各 1 例。除术中冷冻切片诊断的 11 例和拒绝接受术前化疗的 1 例患者外, 其它患者均接受术前化疗 1~4 疗程。

1.2 术前 16 h 淋巴闪烁显像

158 例乳腺癌患者接受核素示踪剂联合注射法: 取^{99m}Tc-Dx 74 MBq (1.5 ml), 中国原子能科学研究院同位素研究所) 均匀注射于肿瘤周围 12、3、6、9 点的腺体实质内和肿瘤被覆的皮下, 共 5 点; 另取 74 MBq ^{99m}Tc-Dx 均匀注射于肿瘤相应部位的健侧乳腺腺体实质内和皮下。33 例患者接受皮下注射法: 取^{99m}Tc-Dx 74 MBq (1.5 ml) 注射到与肿瘤相同象限的乳晕区皮下, 再取^{99m}Tc-Dx 74 MBq (1.5 ml) 注射至健侧相同象限的乳晕皮下。SPECT (Millennium MPR, 美国 GE 公司) 动态观察乳腺淋巴引流途径及前哨淋巴结, 前后和斜位联合确定前哨淋巴结位置并体表标记。

1.3 手术方法

87 例为 cN₀ 且淋巴显像腋窝有“热点”的患者进行前哨淋巴结活检。全麻成功后, 立即取 1% 亚甲蓝注射液 4~6 ml 注射于肿块四周腺体实质内及肿瘤被覆皮下。常规消毒铺无菌巾单, 依据淋巴显像时体表标记处, 再次应用 γ 探测器 (新奥 2000, 强生医疗器械有限公司) 确定“热点”部位, 依据术前设计的根治手术切口和“热点”部位确定腋窝前哨淋巴结活检切口, 使之在根治手术切口范围内。前哨淋巴结切除后再次用 γ 探测器探测腋窝确定是否遗漏。

1.4 淋巴结的处理

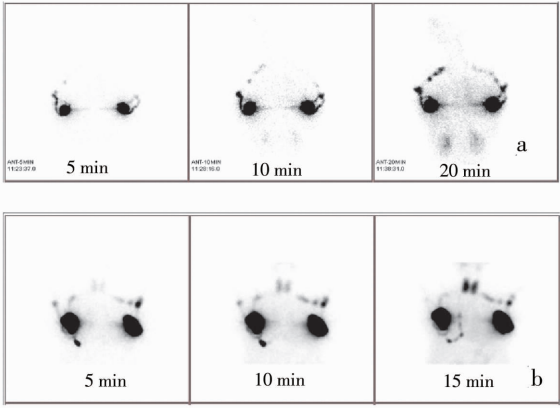
腋窝溶脂后腔镜下仔细观察术前淋巴显像所见的乳腺淋巴输入管和前哨淋巴结的部位。经肋间隙内乳(前哨)淋巴结活检和腔镜内乳淋巴链清扫方法见文献^[6-9]。206 例乳腺癌患者中 179 例接受不同术式根治术 + 经肋间隙内乳淋巴结活检, 27 例接受不同术式根治术 + 胸腔镜内乳淋巴链清扫术。

1.5 统计学处理

用 SPSS 13.0 软件统计分析, 计数资料分析用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。腋窝前哨淋巴结敏感性计算: 以病理结果为金标准, 计算腋窝前哨淋巴结的敏感性 [真阳性 / (真阳性 + 假阴性)]、特异性 [真阴性 / (真阴性 + 假阳性)]、准确性 [(真阳性 + 真阴性) / 病例总数]。

2 结果

$^{99m}\text{Tc-Dx}$ 由注射部位的一条或多条输入淋巴管直接引流到腋窝或内乳区 (图 1a, 1b)。位于外上象限、内上象限和其他象限肿瘤的内乳淋巴结显像率分别为 36.7%、48.5% 和 47.9%。191 例乳腺癌患者两侧乳腺淋巴闪烁显像结果见表 1。



a: 乳腺引向低位腋窝同一前哨淋巴结的双淋巴管;
b: 患侧乳腺引流到腋窝、锁骨下、内乳的淋巴管。

图 1 淋巴管的引流情况

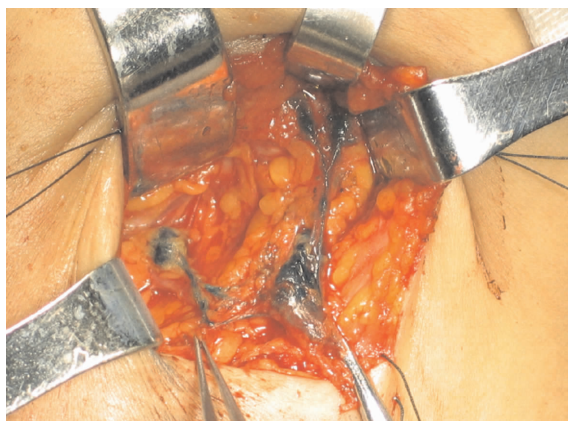
表 1 $^{99m}\text{Tc-Dx}$ 不同注射部位显示的乳腺淋巴引流途径和核素聚集部位 [例数(%)]

淋巴引流途径及核素聚集部位	患侧乳腺淋巴闪烁显像		健侧乳腺淋巴闪烁显像	
	联合注射法	乳晕皮下注射	联合注射法	乳晕皮下注射
仅内乳区淋巴引流显像	21(13.3)	4(12.1)	7(4.4)	1(3.0)
内乳 + 腋窝同时显像	50(31.7)	7(21.2)	30(18.9)	5(15.2)
内乳 + 锁骨下同时显像	1(0.6)	-	-	-
锁骨下显像	5(3.2)	-	1(0.6)	1(3.0)
仅腋窝显像	60(38.0)	18(54.5)	87(55.1)	20(60.6)
腋窝 + 锁骨下同时显像	7(4.4)	-	1(0.6)	1(3.0)
未显示	10(6.3)	4(12.1)	30(18.9)	5(15.2)
锁骨上显像	-	-	1(0.6)	-
乳腺外下方 + 腋窝同时显像	-	-	1(0.6)	-
内乳 + 腋窝 + 膈肌同时显像	1(0.6)	-	-	-
内乳 + 腋窝 + 锁骨下同时显像	1(0.6)	-	-	-
膈肌淋巴引流显像	1(0.6)	-	-	-
乳房外下方显像	1(0.6)	-	-	-
内乳区淋巴引流总显像	74(46.8) ^a	11(33.3) ^b	37(24.0)	6(18.2)
腋窝淋巴引流总显像	119(75.9)	25(75.6)	119(74.1)	26(78.1)

a: $P < 0.05$, 与健侧内乳区淋巴引流总显像率(联合注射法)比较; b: $P < 0.05$, 与健侧内乳区淋巴引流总显像率(乳晕皮下注射)比较; -: 未显像

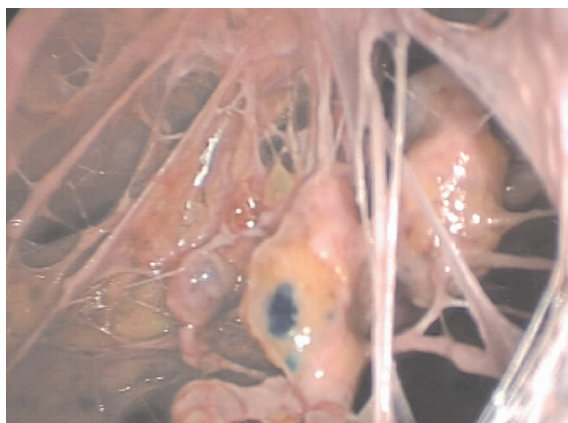
腋窝触诊淋巴结阴性的 87 例腋窝前哨淋巴结活检均成功, 术中确认淋巴

显像显示的乳腺实质和皮肤深浅两条输入淋巴管汇合后注入前哨淋巴结,其输出淋巴管注入下一站淋巴结(图2)。腋窝溶脂后腔镜观察见深浅两条输入淋巴管共同注入同一枚前哨淋巴结,蓝染的前哨淋巴结位于腋窝低位淋巴结群的最下方(图3)。4例患者腋窝前哨淋巴结分浅、深两组,浅组蓝染前哨淋巴结无转移癌,而深组蓝染前哨淋巴结癌转移。腋窝前哨淋巴结主要位于第2肋骨和胸大肌外侧缘的交界处周围(图3,4),直径范围约3~3.5 cm。前哨淋巴结数目1~6枚,平均2.4枚。前哨淋巴结阳性而腋窝清扫淋巴结阴性的有9例,假阴性者2例。3种方法联合腋窝前哨淋巴结活检的敏感性、特异性、准确性分别为93.6%、100%和97.7%。内乳前哨淋巴结活检64例,1例因肋间隙太窄未成功,有12例内乳前哨淋巴结阳性。



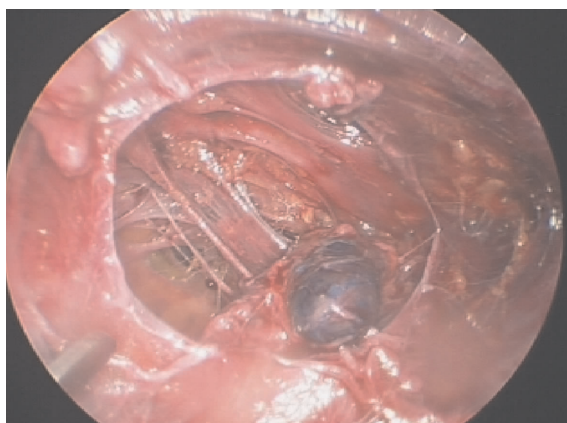
汇合后输入同一前哨淋巴结的两条输入淋巴管,
再注入下一站淋巴结的输出淋巴管。

图2 淋巴管的汇合情况



腋窝溶脂后腔镜观察见2条输入淋巴管注入同一蓝染前哨淋巴结,
前哨淋巴结位于低位腋窝淋巴结群最下方,
多条输出淋巴管再注入其上方的淋巴结。

图3 腋窝前哨淋巴结的位置-A



腋窝溶脂后腔镜观察位于第 2 肋骨与胸大肌外缘交界处的蓝染前哨淋巴结。

图 4 腋窝前哨淋巴结的位置-B

206 例乳腺癌患者内乳淋巴结转移率 26.2% (54/206), 只有内乳淋巴结转移 9 例, 其转移率为 4.4%。第 2 肋间隙是内乳淋巴结最常见的转移部位。腋窝淋巴结转移率为 56.31% (116/206), 腋窝淋巴结癌转移时内乳淋巴结转移率达 38.8% (45/116)。腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚时内乳转移率为 50.7% (36/71)。腋窝Ⅲ组淋巴结转移时内乳淋巴结转移率为 66.7% (26/39)。

乳腺浸润性小叶癌和浸润性导管癌内乳淋巴结转移率分别为 36.7% (18/49)、22.6% (30/133) ($\chi^2 = 4.857, P = 0.028$)。

肿瘤位于外上象限、外下象限、内上象限、内下象限、中央区、乳房外侧、内侧、12 点和肿瘤占据整个乳房时内乳淋巴结转移者分别为 19 例 (24.1%)、3 例 (18.8%)、11 例 (31.3%)、1 例 (11.1%)、10 例 (41.7%)、2 例 (16.7%)、4 例 (66.7%)、3 例 (17.7%) 和 1 例 (11.1%)。乳腺癌内乳淋巴结转移与肿瘤位于乳腺外侧、中部和内侧无显著相关性 ($\chi^2 = 1.663, P = 0.267$), 但肿瘤位于内侧和中央区时内乳淋巴结转移率明显增高。

内乳淋巴结转移率与肿瘤大小无显著相关性 ($\chi^2 = 4.787, P = 0.310$), 但腋窝淋巴结转移率随肿瘤直径增加而明显提高 ($\chi^2 = 5.867, P = 0.015$, 表 2)。

表 2 乳腺癌肿瘤直径与腋窝、内乳淋巴结转移的关系

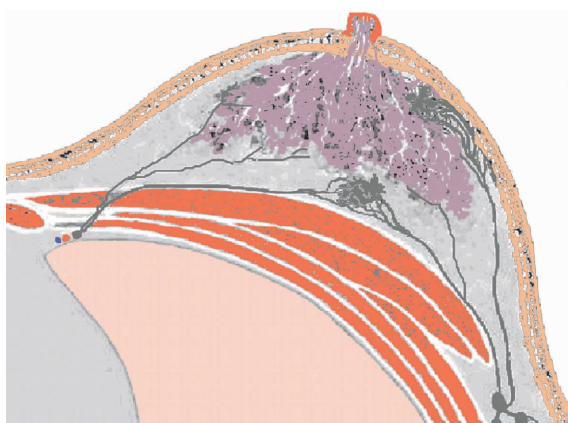
肿瘤大小	腋窝淋巴结转移率 (%)	内乳淋巴结转移率 (%)
Tis	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)
T ₀	0	0
T ₁	19/43 (44.2)	12/43 (27.9)
T ₂	75/128 (58.6)	32/128 (25.0)
T ₃	17/25 (68.0)	7/25 (28.0)
T ₄	3/4 (75.0)	2/4 (50.0)

内乳淋巴结转移组年龄显著低于无内乳淋巴结转移组的年龄 ($P = 0.020$)。

3 讨论

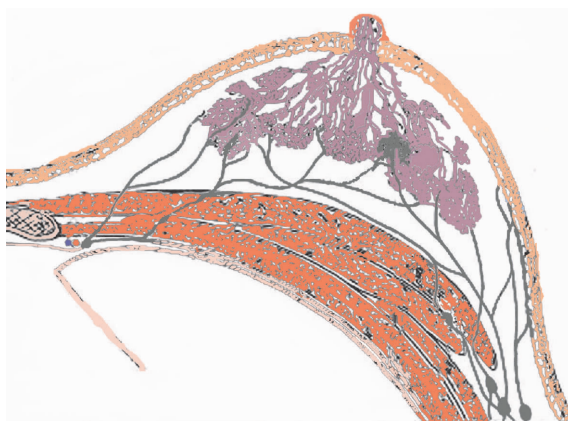
尽管改进示踪剂及其注射方法, 但前哨淋巴结的假阴性率仍为 6.7%^[2]。

本组用颗粒直径较小的 $^{99m}\text{Tc-Dx}$ 作示踪剂可同时显示内乳区、腋窝乳腺淋巴引流途径及其前哨淋巴结。淋巴闪烁显像、前哨淋巴结活检及腋窝溶脂后腔镜观察表明:乳腺的淋巴主要引流到腋窝,内乳区是腋窝外最重要的淋巴引流部位;乳腺任何部位的淋巴均可引流到腋窝或内乳淋巴结;腺体及皮下各自的输入淋巴管把淋巴直接引流到低位腋窝淋巴结群和内乳淋巴结,而不是首先流向乳晕淋巴丛汇集后再流向腋窝或内乳区^[5];腋窝蓝染前哨淋巴结主要位于第二肋骨和胸大肌外侧缘的交界处,而部分病例腋窝前哨淋巴结分深浅两组,腺体实质及皮下的输入淋巴管多数汇入低位腋窝同一淋巴结(图 5),少数分别注入深浅两组前哨淋巴结(图 6),活检时仅切除浅组前哨淋巴结可能是造成腋窝前哨淋巴结活检假阴性的主要原因之一。这可能是造成单用染料法或核素法进行前哨淋巴结活检时假阴性率较高的原因,是临床上联合应用染料法和核素法寻找前哨淋巴结可提高其成功率的理论依据。



腺体实质及皮下的淋巴直接引流到低位腋窝同一前哨淋巴结。

图 5 腺体实质及皮下淋巴引流模式图-A



腺体实质及皮下的淋巴分别引流到深浅两组腋窝前哨淋巴结。

图 6 腺体实质及皮下淋巴引流模式图-B

患侧内乳区淋巴引流途径显示率均显著高于健侧($P < 0.05$),而腋窝淋巴引流途径显示率无显著差异($P > 0.05$),和腋窝淋巴结转移时内乳淋巴结转移显著增加的结果相符合。可能是由于转移癌细胞阻塞通向腋窝的淋巴管(结),或因肿瘤代谢改变微环境使淋巴增多或使乳腺内正常的淋巴管内外压力平衡改变,导致内乳区淋巴分流明显增加,更多的淋巴和癌细胞引流到内乳区,内乳淋巴结癌转移的几率增加。有报告早期乳腺癌也应该进行内乳前哨淋巴结的探测,联合淋巴闪烁显像检查,能提高其检出率^[10]。当乳腺发生肿瘤时,淋巴直接引流到锁骨下、膈肌和乳腺外下方的途径增加,但发生率仅为 2.6% (5/191),为精确分期,也应对其活检^[11]。

本组乳腺癌内乳淋巴结转移最常见的部位是第 2 肋间隙,内乳淋巴结转移率 26.2%,仅内乳淋巴结转移率为 4.4%,而沈坤炜等^[12]报道腋窝淋巴结阴性而内乳淋巴结阳性者占 5.2% ($n = 912$)。腋窝淋巴结转移在 4 枚以上时,有 50.7% 的患者存在内乳淋巴结转移。两侧乳腺同时淋巴闪烁显像和内乳淋巴结活检结果均提示内乳区是乳腺重要的淋巴引流区域,在患乳腺癌时,内乳区淋巴引流更为重要,不论乳腺内侧、外侧肿瘤均可发生内乳淋巴结转移。表明乳腺的分区仅是记录肿块部位的方法,并不能预测乳腺癌时乳腺淋巴引流的途经。单因素分析腋窝淋巴结癌转移时内乳淋巴结转移率显著增加($P < 0.05$),内乳淋巴结转移组年龄显著低于未转移组($P = 0.020$)。浸润性小叶癌更容易发生内乳区淋巴结转移,这可能与浸润性小叶癌生物学特性有关^[13]。大宗病例研究表明对高危患者进行内乳区放疗可以提高生存率^[14],美国病理学家学会、美国临床肿瘤学会和 2008 年《NCCN 乳腺癌实践指南》均把内乳淋巴结病理状态作为乳腺癌分期、决定治疗方案的依据^[15-18]。本研究结果显示如仅依据肿瘤部位(中央区 and 乳房内侧内乳淋巴结转移者 26/70)、大小或腋窝淋巴结状态决定内乳区的治疗,约 50% 患者的内乳区治疗是不足或过度的,不能达到治疗方案的个体化。乳腺癌淋巴引流途径的临床研究表明有选择地进行内乳淋巴结活检是必要的,可避免乳腺癌内乳区治疗的盲目性。

参考文献

- [1] Turner Warwick R T. The lymphatics of the breast, Br J Surg, 1959, 46: 574 - 582.
- [2] Harlow S P, Krag D N, Julian T B, *et al.* Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. Ann Surg, 2005, 241: 48 - 54.

- [3] 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 Natl Cancer Inst*, 2006, 98: 599 – 609.
- [4] James T A, Edge S B. Sentinel lymph node in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006, 18: 53 – 58.
- [5] Tanis P J, Nieweg O E, Valdes Olmos R A, *et al.* Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg*, 2001, 192: 399 – 409.
- [6] 贺青卿, 姜军, 杨新华, 等. 经肋间隙内乳淋巴结活检的探讨. *中华普通外科杂志*, 2006, 21: 634 – 636.
- [7] 贺青卿, 杨新华, 郭美琴, 等. 胸腔镜内乳淋巴链清扫术的临床研究. *第三军医大学学报*, 2005, 27: 2290 – 2293.
- [8] 骆成玉. 乳腺腔镜腋窝淋巴结清扫术. *中华乳腺病杂志*, 2007, 1: 光盘.
- [9] 杨新华. 乳腺癌腔镜内乳淋巴结清扫的临床应用与评价. *中华乳腺病杂志*, 2007, 1: 光盘.
- [10] Hong J, Chog E, Soni N, *et al.* Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31: 942 – 948.
- [11] Bowers K, Liu Y, Ghesani N, *et al.* A level III sentinel lymph node in breast cancer. *World J Surg Oncol*, 2006, 4: 31.
- [12] 沈坤炜, 沈镇宙, 韩企夏, 等. 1484 例腋淋巴结阴性乳腺癌患者预后的多因素 Cox 模型分析. *中华肿瘤杂志*, 1997, 19: 221 – 224.
- [13] Ferlicot S, Vincent Salomon A, Medioni J, *et al.* Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*, 2004, 40: 336 – 341.
- [14] Grabenbauer G G. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180: 690 – 694.
- [15] Singletary S E, Connolly J L. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56: 37 – 47.
- [16] American Society of Clinical Oncology. Guide to breast cancer. 2007 revision. Available from: <http://www.plwc.org>.
- [17] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. V. 2. 2008. Available from: <http://www.nccn.org>.
- [18] Madsen E, Gobardhan P, Bongers V, *et al.* The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 1486 – 1492.

(收稿日期: 2008-02-26)

(本文编辑: 范林军)

贺青卿, 姜军, 杨新华, 等. 乳腺癌淋巴引流途径的临床研究[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(2): 140 – 148.