

· 专家论坛 ·

早期乳腺癌前哨淋巴结活检术的进展

王水 赵佳

近十余年来,随着前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)技术研究的不断深入以及临床应用的不断普及,已经改变了近一百多年来腋窝淋巴结清扫(axillary lymph nodes dissection, ALND)作为外科治疗乳腺癌不可缺少的组成部分这一历史。欧美一些学者认为,SLNB 达到甚至超过了 ALND 在乳腺癌外科治疗中的重要地位。本文就目前乳腺癌 SLNB 的研究状况综述如下。

1 国内外研究概况

至 2008 年初,有关乳腺癌 SLNB 的论文超过 2500 篇,其中 1995 年之前仅 8 篇,1996 ~ 1999 年不到 300 篇,2000 ~ 2003 年增至 1000 篇,2004 ~ 2007 年达到 1300 篇。这些论文涉及解剖学、肿瘤外科学、病理学、核医学、遗传学、肿瘤内科学以及肿瘤放射治疗学等多个学科。这说明 SLNB 的研究更加深入、系统,但也表明 SLNB 仍然是乳腺癌研究的重点之一,还有许多问题值得进一步探讨。

目前国际上多项涉及乳腺癌 SLNB 的大样本前瞻性多中心随机临床试验仍在进行之中。初步的研究结果显示 SLNB 可提供准确的腋窝淋巴结分期,能获得与 ALND 同等的临床信息,同时还能显著减少并发症。其中最具代表性的研究包括:

(1) NSABP B-32 试验(美国) 为随机临床试验,共有 5611 例患者参与,比较单独行 SLNB 与 SLNB + ALND 的临床结果。观察的主要指标包括 SLNB 的假阴性率,前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)被证实为阴性的患者采用单纯随访,对比行常规 ALND 后的局部控制率、无瘤生存率及总生存率,SLN 常规病理检查阴性而连续切片或免疫组织化学(IHC)检出微转移的临床意义

等。目前已有的结果显示:SLNB的成功率为97.2%,若术前成功显示热点淋巴结,则成功率可高达98.9%;SLNB的准确性为97.1%,假阴性率为9.8%;假阴性结果与肿瘤部位、活检方法、获得的SLN数量显著相关;位于腋窝I、II水平外的SLN仅占1.4%;染料相关的过敏反应发生率为0.7%;SLNB成功率与训练曲线有关等^[1]。

(2)ALMANAC试验(英国) 入组患者1031例,肿瘤大小不限,但临床腋窝淋巴结不肿大,随机进入SLNB组和ALND组。初步结果显示:SLNB成功率为96.1%,准确性为97.6%,假阴性率为6.7%;同时使用染料和核素可以取得较好的SLNB成功率和准确性;SLNB的准确性受到体重指数、肿瘤部位、术前淋巴显像失败、肿瘤分级等影响^[2]。另外,通过对两组并发症研究的结果显示:SLNB组患者的一年上肢淋巴水肿、感觉丧失、肩关节活动障碍和腋窝感染的发生率低于ALND组;生活质量高于ALND组;患者并未因担心SLNB有假阴性、或因SLNB阳性需接受ALND或腋窝放射治疗而增加焦虑;一年的腋窝淋巴结复发率无明显差别^[3]。

(3)EORTC 10981试验(英国) 将SLNB阳性者分成ALND和放射治疗两组进行临床验证。目前暂未获得确切的结果。

(4)ACOSOG Z0010和ACOSOG Z0011试验(美国) ACOSOG Z0010试验入组T₁或T₂、N₀M₀乳腺癌患者,对SLNB阴性者不做ALND,并进一步研究淋巴结和骨髓微转移情况;对SLNB阳性者做ALND或进入ACOSOG Z0011试验。后者将SLNB阳性患者随机分成做ALND和不做ALND两组,但该试验由于患者获益率低,原先的研究目标已经被终止^[4]。

此外,还有欧洲的Milan试验、IBCSG 23-01试验(主要研究SLN微转移的预后意义)、KISS试验^[5]、澳大利亚和新西兰进行的RACSSNAC试验^[6]等等,都在对SLNB的有效性、安全性、规范化等多方面进行验证。国内也有类似临床试验,但与国外相比,研究起步较晚,规模较小,水平仍较低。

美国临床肿瘤学会(ASCO)曾分析了包括10 454例患者的69项SLNB研究,其中完成观察8059例,结果显示SLNB敏感性为71%~100%,平均假阴性率8.4%(0%~29%)^[7]。尚有一些研究内容诸如SLNB技术规范、适应证的选择及患者长期局部控制率和生存率、SLN微转移的临床意义等问题的最终结果还需等待更长时间。只有在前瞻性随机临床试验获得最终结论后,SLNB才有可能真正取代ALND。

2 前哨淋巴结活检技术

2.1 SLNB 的适用范围

SLNB 在美国被纳入早期乳腺癌患者的标准外科治疗方法之一。ASCO 和美国国家癌症综合治疗联盟(NCCN)乳腺癌临床实践指南都推荐将 SLNB 作为无明显临床淋巴结肿大的 I、II 期乳腺癌的初始腋窝处理手段,根据 SLNB 的病理学结果决定是否行 ALND^[7-8]。随着 SLNB 技术水平的不断提高,其适用范围也在扩大,但对出现以下情况准备行 SLNB 时应特别慎重:

(1) 不建议对肿瘤较大(T_3 和 T_4)或局部晚期乳腺癌患者行 SLNB,特别是炎性乳腺癌的皮下淋巴管易被瘤栓阻塞导致淋巴回流异常,导致很高的 SLNB 假阴性率。

(2) 腋窝触及可疑肿大的淋巴结。此种情况,ASCO 不推荐行 SLNB,因为出现此类情况时 SLNB 的假阴性率高^[7]。NCCN 认为,对临床可疑肿大的腋窝淋巴结,经空芯针或细针穿刺(FNA)活检证实阴性,也可以行 SLNB^[8]。值得注意的是,如果对这类患者行 SLNB,无论这些肿大淋巴结是否被示踪,都建议手术切除并行病理检查。

(3) 多中心性癌。其为不同象限的癌灶,彼此间隔 2 ~ 5 cm,发生率约 10%。一些研究显示,采用乳腺皮下、皮内、乳晕下注射后,SLNB 的成功率高^[9-10],准确性和假阴性率与单发肿瘤无差别^[11],因此认为对多中心性癌可以行 SLNB。但多数学者对此仍持异议。

(4) 导管内癌。理论上认为导管内癌不会发生腋窝淋巴结转移,故没必要行 ALND。但最近一些研究发现,导管内癌伴微浸润(即高危的导管内癌)约占导管内癌总数的 10% ~ 29%,部分患者腋淋巴结可出现转移。Intra 等^[12]对 854 例导管内癌患者进行 SLNB 前瞻性研究,发现有 12 例(1.4%)出现 SLN 转移。目前认为,SLNB 并不是导管内癌的标准治疗,仅在导管内癌原发灶较大、病理分级较高、患者年纪较轻,怀疑有局部浸润时建议行 SLNB^[12-13]。另外,术式选择对是否需行 SLNB 亦有影响,故对拟行全乳切除或即刻再造的导管内癌,可行 SLNB 进一步了解腋窝淋巴结情况^[14];而拟行保乳手术的导管内癌则不推荐常规使用 SLNB。

(5) 妊娠和哺乳期。染料和放射性核素标记胶体对妊娠和哺乳期妇女在理论上是安全的,但缺乏充分的临床证据,故暂不推荐使用^[7]。

(6) 高龄和肥胖。一项 1356 例的研究显示,每增加 1 单位体重指数或年龄增长 1 岁,SLNB 成功率降低 0.05^[15],特别是选择颗粒较大的核素成功率更

低。也有学者建议采用染料可获得较高的成功率。由于类似研究结果不多,目前认为,高龄和肥胖不是 SLNB 的禁忌证。

(7) 男性乳腺癌。文献报道有限,例数较少,尚无确切结果。ASCO 认为其结果与女性乳腺癌类同,推荐应用^[7]。

(8) 既往乳腺或腋窝手术史。临床研究表明乳腺肿瘤切除活检不影响 SLNB 的成功率和准确性^[16]。结合作者的经验,建议应根据肿瘤部位、大小等特点,在活检时注意手术入径和技巧、避免过多损伤周围组织和淋巴管,并且选择恰当的 SLNB 方法^[17]。对于非肿瘤因素(如缩乳术、隆乳术、乳房再造)手术后行 SLNB,可能会产生较高的假阴性率,不推荐在这种情况下选择 SLNB。

(9) 内乳淋巴结。非腋窝 SLN 中,内乳淋巴结转移仅为 1.3%,早期乳腺癌传统手术后也极少出现内乳淋巴结的复发,一般不推荐常规应用。

(10) 术前系统治疗。接受新辅助化疗后是否行 SLNB 存在广泛争议,不同研究者报告的结果很不一致,成功率为 71% ~ 93%,假阴性率为 6% ~ 12%^[18-20]。此前多数学者推荐,在新辅助化疗前行 SLNB,其中 SLN 阳性者的 ALND 通常在新辅助化疗完成后进行,而对 SLN 阴性者则不行 ALND。但近年来,部分学者认为,可于新辅助化疗后行 SLNB。由于目前尚无令人信服的前瞻性研究结果,暂不推荐于新辅助化疗后行 SLNB。

2.2 SLNB 的技术要点

关于 SLNB 的技术要点报道较多,包括示踪剂、注射部位、手术时机的选择等。不同的研究者采用的方法不尽相同,在此不再一一赘述。虽然目前 SLNB 还没有规范化的操作流程,但已初步达成了一些共识:多数研究者同意采用核素和染料联合作为示踪剂可取得互补效果,不仅可提高 SLN 的检出率,还可降低假阴性率;示踪剂注射部位尚存在争议,不同注射部位影响不同 SLN 的识别能力,只有乳腺实质内的注射才能检出内乳和胸肌间 SLN,肿瘤表面皮内、皮下和乳晕下注射只能识别腋窝的 SLN;注射示踪剂后进行乳房按摩可促使示踪剂快速进入乳房间质及淋巴管,有助于检出 SLN,但并不增加肿瘤播散的机会;核素示踪剂注射时间可在术前 2 ~ 6 h,染料的注射时间一般在做皮肤切口前 5 min;乳腺癌 SLN 的平均数量是 2 ~ 3 枚,15% 的患者可有 4 枚或更多。

2.3 如何提高 SLNB 的成功率

所谓乳腺癌 SLNB 成功指 SLN 能用于正确判断腋窝淋巴结的转移状态,

指导选择性 ALND。结合作者的经验,要提高 SLNB 成功率、降低假阴性率,除以上注意事项以外,还应做到:

(1)熟悉淋巴系统的解剖特点,特别是乳腺至腋窝的淋巴引流,弄清 SLN 的常见部位。Cox 研究发现,94% 的 SLN 位于 I 水平淋巴结。体表投影是以腋窝顶点为中心约 5 cm 圆圈内,即胸锁筋膜下方由胸大肌外缘、第 3 肋间神经外侧分支和侧胸静脉所组成的区域内,Cox 将之命名为“Cox pearl”。其余 6% SLN 基本位于 II 水平淋巴结。

(2)经验积累。由于 SLNB 技术存在“训练曲线”,每位手术者都需要专业的训练过程,一般要求达到检出率 90% 以上,假阴性率 5% 以下^[21-22]。

(3)充分暴露、无血操作,仔细解剖,沿着色的前哨淋巴通道寻找 SLN^[17]。

(4)重视淋巴核素显像(lymphoscintigraphy, LS)。其在术前能提供显像淋巴结的数量以及位置,包括内乳区、锁骨上和锁骨下淋巴结。

(5)有经验的 SLNB 团队。团队成员应包括外科医师、核医学科医师、病理科医师、放射科医师等。

2.4 SLN 病理学检查

快速冷冻切片和印片细胞学是目前较常用的 SLN 术中病理评估方法。许多研究者比较了这两种病理方法的诊断价值,认为两者均能有效发现 SLN 中的大体转移,但无法精确识别微转移。若两者结合,或联合其他术中分子生物学方法可能会进一步降低假阴性率。当通过这些方法发现 SLN 有转移或高度怀疑转移时,建议行 ALND。

SLNB 的另一重要临床价值是可以有的放矢地对 SLN 行微转移检测。所谓淋巴结微转移,2002 年第 6 版美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)肿瘤分期推荐,将任何有临床意义的直径 0.2 ~ 2.0 mm 的肿瘤病灶称为微转移,N 分期暂归为 pN_{1mi};将特殊检查发现的肿瘤单个细胞或直径 ≤ 0.2 mm 的小细胞簇称为孤立肿瘤细胞群(isolated tumor cells, ITC),N 分期暂归为 pN₀^[23]。

微转移和 ITC 的检测方法大致分为有形态学和无形态学两种。有形态学方法包括组织连续切片法、IHC 和免疫荧光技术。无形态学方法有 RT-PCR、流式细胞学技术和免疫磁珠分选等。不同的方法微转移检出率各不相同。以上方法中最常用的是 IHC。IHC 可以在常规病理 SLN 阴性病例中检测出 10% ~ 20% 阳性结果,但是否能影响临床分期尚无定论。这些方法由于操作费时,往往不能用于术中快速诊断。近年来,有一些关于术中快速检测微转移

和 ITC 的技术成为研究的新热点,如快速免疫组织化学技术^[24]、实时 RT-PCR 或核酸扩增技术^[25]等,但这些新方法的灵敏度和特异度还有待于进一步观察。

对于 SLN 微转移和 ITC 的临床意义,是否需要发现 SLN 微转移或 ITC 的患者进行 ALND,目前还存在很大的争议。Cox 等^[26]分析了 SLN 微转移和预后的关系,生存分析显示 N₀ 患者的总生存期与无病生存期明显优于 N_{1mi} 患者,认为 SLN 微转移是乳腺癌生存率的预后指标。但近年来 Kelten 等回顾分析了 267 例乳腺癌患者中位随访 159 个月的资料,发现 10 年无病生存率与隐匿性转移无关($P=0.34$);Kahn 等^[27]的研究也显示,患者均未接受辅助治疗,淋巴结阴性、ITC 及微转移组的生存率差异同样无统计学意义。因此,SLN 微转移和 ITC 对乳腺癌患者的预后价值还需要等待大型前瞻性临床验证结果提供进一步的证据。目前,ASCO 暂时推荐对 SLN 微转移者行 ALND,而对 ITC 则按腋窝淋巴结阴性者处理^[7]。此外,值得注意的是,术前对肿瘤组织穿刺过多,SLNB 时局部按摩时间过长,有可能出现 SLN 微转移假阳性。

【关键词】 早期乳腺癌; 前哨淋巴结活检

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Krag D N, Anderson S J, Julian T B, *et al.* Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*,2007, 8:881 – 888.
- [2] Goyal A, Newcombe R G, Chhabra A, *et al.* Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*,2006,99:203 – 208.
- [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] Leitch A M, McCall L, Beitsch P, *et al.* Factors influencing accrual to ACOSOG Z0011, a randomized phase III trial of axillary dissection vs. observation for sentinel node positive breast cancer. *J Clin Oncol*,2006,24:601.
- [5] Mansel R E, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol*,2004,31:304 – 310.
- [6] Ung OA. Australasian experience and trials in sentinel lymph node biopsy: the RACSSNAC trial. *Asian J Surg*,2004,27: 284 – 290.
- [7] Lyman G H, Giuliano A E, Somerfield M R, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*,2005,23:7703 – 7720.
- [8] NCCN. Breast cancer practice guidelines. Practice Guidelines in Oncology (V. 2. 2008). The National Comprehensive Cancer Network,2008.
- [9] Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*,2001,357:122.
- [10] Tousimis E, Van Zee K J, Fey J V, *et al.* The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal

- invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*, 2003, 197:529 – 535.
- [11] Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, *et al.* Multicentric breast cancer; a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol*, 2006, 24:3374 – 3380.
- [12] Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, *et al.* Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg*, 2008, 247: 315 – 319.
- [13] Yen T W, Hunt K K, Ross M I, *et al.* Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ; a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg*, 2005, 200:516 – 526.
- [14] Dominguez F J, Golshan M, Black D M, *et al.* Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15:268 – 273.
- [15] Cox C E, Dupont E, Whitehead G F, *et al.* Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J*, 2002, 8:88 – 91.
- [16] 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. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 89:159 – 163.
- [17] 王水, 刘晓安, 赵佳, 等. 染料法乳腺癌前哨淋巴通道的研究. *中华外科杂志*, 2006, 44:748 – 750.
- [18] Xing Y, Foy M, Cox D D, *et al.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 2006, 93:539 – 546.
- [19] Lee S, Kim E Y, Kang S H, *et al.* Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after preoperative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 102:283 – 288.
- [20] Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 2007, 14:10 – 15.
- [21] Sanidas E E, Daskalakis M, Sbyrakis N, *et al.* Modifications of the learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31:357 – 363.
- [22] Clarke D, Newcombe R G, Mansel R E. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11:S211 – S215.
- [23] American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Atlas*. New York:Springer, 2006.
- [24] Choi Y J, Yun H R, Yoo K E, *et al.* Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by ultrarapid immunohistochemistry in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36:489 – 493.
- [25] Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, *et al.* One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:4807 – 4816.
- [26] Cox C E, Kiluk J V, Riker A I, *et al.* Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg*, 2008, 206:261 – 268.
- [27] Kahn H J, Hanna W M, Chapman J A, *et al.* Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Breast J*, 2006, 12:291 – 293.

(收稿日期:2008-05-19)

(本文编辑:范林军)

王水, 赵佳. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检术的进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(3):255 – 261.