

乳腺癌前哨淋巴结微转移的研究进展

刘丹丹 张建国

乳腺癌是在世界范围内严重威胁女性健康的全身性恶性肿瘤之一,早期即可通过淋巴系统转移。肿瘤细胞经淋巴系统转移所必经的第一批淋巴结称为前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)。因此,明确SLN的状态对确定乳腺癌分期、判断预后及指导治疗具有极其重要的意义。目前,由于筛查技术的改进以及人们对乳腺癌认识的增强,多数患者被确诊时都属早期较低级别的肿瘤原发灶或微小的腋窝淋巴结转移灶。腋窝淋巴结的状况对于乳腺癌患者而言是一项重要的预后因素,而前哨淋巴结微转移(sentinel lymph node micrometastases, SLNMM)患者腋窝的处理,以及下一步的辅助治疗方案,仍然是有争议的问题。

1 前哨淋巴结微转移的定义

在过去的几十年,随着对乳腺癌生物学特性认识的不断加深,乳腺癌的治疗发生了巨大变化,经历了从早期的乳腺癌根治术到保留乳房手术以及前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)开展的过程。美国临床肿瘤学协会专家小组在系统回顾性研究的基础之上,为临床医师和患者制定了关于合理应用SLNB的指南^[1]。根据这项指南,在临床腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌患者中,SLNB能替代常规的腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)。据统计,目前大约只有24.1%的患者腋窝淋巴结呈阳性,因此,其余患者并未从ALND中获益^[2]。患肢水肿,腋神经受损,肢体疼痛、僵硬及活动受限,这些ALND并发症严重影响了患者的生活质量。SLNB是一项被广泛接受并被确认为准确、可行的安全性操作。目前,SLN阴性患者不行ALND已得到广泛认可,而SLN阳性患者的治疗策略仍为

ALND,但前哨淋巴结微转移的处理还没达成一致意见。美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版《AJCC 癌症分期手册》更明确的区分了腋窝淋巴结的转移灶:pN₀(i+)代表孤立的肿瘤细胞群(isolated tumour cells, ITC),成团的肿瘤细胞病灶≤2 mm,或单张淋巴结切片中分散的肿瘤细胞不超过200个;pN_{1mi}代表微转移,转移灶>0.2 mm和(或)>200个细胞,但≤2 mm;pN₀(i-)代表无转移^[3]。微转移的存在使得临床医师必须重新制定和评价患者的治疗方案及预后。

2 微转移的检测方法

(1)多层切片或连续切片:一般情况下术中冰冻检查只沿淋巴结的长轴进行单层切片,很容易漏诊淋巴结的转移,而多层切片和连续切片能增加转移的检出率。间隔200 μm的连续切片HE染色足以发现隐匿的微转移,但需要投入较多的人力和精力,设备要求也较高。(2)免疫组化:正常淋巴结中没有上皮细胞,检测淋巴结中上皮标志物CK19时,采用免疫组化染色有助于提高SLNMM的检出率,但该方法耗时较多,延迟诊断,难免遇到需二次手术的尴尬。也有学者认为术中冰冻切片联合快速免疫组化染色法提高了SLNMM的检出率,降低了假阴性率^[4]。(3)分子技术诊断法:一步核酸扩增法,利用反转录环介导等温扩增技术检测SLN中的CK19 mRNA。其优点是简单、快速、术中使用,检测两枚淋巴结平均花费40 min,灵敏度为91.4%,特异度为93.3%^[5],只要经过训练的技术人员均能操作;缺点是组织不能永久保存,不能进行再次评估,一些肿瘤细胞可能不表达CK19导致假阴性等。(4)转录-反转录协同反应:联合检测癌胚抗原和CK19 mRNA,对于微转移的灵敏度达90.0%,准确性91.3%^[6],能够应用于术中快速诊断。(5)多参数流式细胞术:这种先进的检测技术很少用于常规的临床诊断,只用于科研学习。随着SLNB

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.03.012

作者单位:150086 黑龙江,哈尔滨医科大学附属第二临床医学院乳腺外科

通信作者:张建国,Email:zhangjianguo27@126.com

的广泛开展,组织病理学和分子生物学技术的提高增加了微转移的检出率。

3 SLNMM 患者非前哨淋巴结 (non-SLN) 转移情况

Van Deurzen 等^[7]认为 SLN 转移灶的大小能预测 non-SLN 的转移状态,前哨淋巴结孤立肿瘤细胞群(sentinel lymph node isolated tumour cells, SLNITC)和 SLNMM 仍有 13% 和 26% 的 non-SLN 转移风险,所以这些患者应该进行 ALND。而 Noguchi^[8]认为 SLNITC 和 SLNMM 患者的长期预后还不确定,临床意义仍在讨论中。Kumar 等^[9]对 251 例 pN₀(i+) 和 pN_{1mi} 患者的研究显示,分别有 12% 的 pN₀(i+) 患者及 20% 的 pN_{1mi} 患者发生 non-SLN 转移。Ozcinar 等^[10]的临床试验显示 24.4% 的微转移患者发生 non-SLN 转移,但并未发现与 non-SLN 转移相关的因素。SLNMM 患者的 non-SLN 转移率要高于 SLNITC 患者^[11]。Viale 等^[12]认为 SLNMM 灶越大,non-SLN 转移率越高,≤1 mm 的 SLNMM 患者,non-SLN 转移率为 16%; 而 >1 mm 的 SLNMM 患者 non-SLN 转移率为 36.4%。还有一些特殊的组织病理学类型影响了 SLNMM 患者的 non-SLN 转移,如微乳头状癌更易侵犯淋巴血管,导致 non-SLN 转移。另外,浸润性小叶癌 non-SLN 的转移率比浸润性导管癌高。值得注意的是,肿瘤原发灶的大小也预示着 non-SLN 的状况,T_{1a} ~ T_{1b} 没有 non-SLN 转移,也许这些患者可免去 ALND^[13]。Di Tommaso 等^[14]认为前哨淋巴结转移灶的解剖位置也能较好的预测 non-SLN 转移情况,淋巴结中央区的转移灶比被膜下的转移灶更能提示 non-SLN 是否转移。不同文献报道的 non-SLN 的转移率不尽相同,有些 non-SLN 转移与 SLNB 的假阴性有关,因此,对于 SLNB 这项技术含量较高的操作,应由具有丰富经验的外科医师来完成。一些学者建议早期的肿瘤可以考虑不进行 ALND。SLN 可能是唯一转移的淋巴结,SLNB 完全可以达到局部控制的目的^[2]。

4 SLN 微转移患者的区域处理

微转移被认为在患者的总体预后中扮演着至关重要的角色。现有文献对于 SLNMM 的意义存在分歧和争议,这些小的转移灶与临床的相关性还不得而知,因此,临床医师应该谨慎决定

SLNMM 患者的腋窝处理。美国临床肿瘤学会推荐对微转移灶进行 ALND,ITC 患者应结合原发灶情况综合决定是否进行 ALND。Joyce 等^[15]也认为 SLNMM 患者应考虑进行 ALND,但 ALND 不能常规应用于 ITC 患者。

Yi 等^[16]认为 SLNB 显示微转移的患者,可以不行 ALND,因为与 SLNB 相比,ALND 并没有改善患者的生存率,ALND 对其而言是过度治疗。Montagna 等^[17]认为 SLNMM 患者与腋窝淋巴结阴性患者的 DFS 和 OS 没有差别,SLNMM 并没有增加腋窝淋巴结复发的风险。据统计,1998 年至 2004 年,SLNMM 的乳腺癌患者只行 SLNB 而未行 ALND 的比例从 21.0% 上升至 37.8%。Yegiyants 等^[18]对微转移患者进行了平均 82 个月的随访,其中 97% 的患者没有腋窝淋巴结复发,因此,对于微转移的患者,为了局部控制而实施的 ALND 是不必要的。Viehl 等^[19]对微转移患者进行了长达 97 个月的跟踪随访,尚无一例腋窝淋巴结复发或远处转移。他们认为对于早期乳腺癌,前哨淋巴结活检不仅确定了乳腺癌的分期,也达到了局部控制的目的,微转移影响了辅助治疗的决策,但不需要进一步清除腋窝淋巴结。Galimberti 等^[20]的研究结果表明,原发灶 <2 cm 且恶性程度低的肿瘤,腋窝淋巴结复发的风险也低,所以这些微转移的患者不需要进一步的 ALND。

5 SLNMM 患者的全身治疗

尽管一些研究者认为 SLNMM 无实际的临床意义,但值得注意的是,这些实验样本量少或随访年限低,不足以观察到局部复发和远处转移,因此不能充分地说明问题,实验结论还有待商榷。而另一些研究者肯定了 SLNMM 的临床意义,并建议采取进一步的治疗以达到局部控制及减少复发和转移率的目的。

腋窝淋巴结转移与否对于患者的 OS 及复发率有重要意义。一些学者认为,对于那些小病灶应该积极寻求治疗。初期的研究显示,与 SLN 阴性的患者相比,腋窝淋巴结微转移患者的预后相对较差^[21]。在荷兰, Van Diest 等^[22]将所有进行了 SLNB 的患者分为 3 组,其中 856 例淋巴结阴性患者无辅助治疗,856 例 pN₀(i+) 或 pN_{1mi} 未接受辅助治疗,995 例 pN₀(i+) 或 pN_{1mi} 患者接受了辅助治疗,研究发现早期乳腺癌腋窝淋巴结

的 $pN_0(i+)$ 和 pN_{1mi} 降低了患者的 5 年 DFS, 而进行辅助治疗如内分泌治疗、化疗或两者结合的患者 DFS 有所提高。Gobardhan 等^[23] 认为, 虽然 pN_{1mi} 与 pN_0 相比增加了远处转移的风险, 但 DFS 及 OS 无明显差异, SLN 微转移不是辅助化疗的指征。

Reed 等^[24] 的研究发现 SLNMM 与 non-SLN 转移及远处转移相关, 应该考虑对 SLNMM 患者进行 ALND 和进一步的辅助治疗, $pN_0(i+)$ 患者则不需要 ALND。而 Tjan-Heijnen 等^[25] 认为 $pN_0(i+)$ 和 pN_{1mi} 增加了疾病风险, 应对这些患者进行系统的辅助化疗。ALND 在降低复发率及提高生存率上没有明显的优势, 而辅助化疗能改善患者的长期预后。近年来的一些文献都阐述了 SLNMM 患者的不利预后, 大部分专家更偏向于系统的辅助治疗, 而非 ALND。

6 结语

乳腺癌 SLNMM 的临床意义仍然是一个颇具争议的问题。问题的关键是微转移对于预后的影响, 以及是否所有微转移患者都应进行辅助治疗或 ALND。SLNB 的侵袭性较小, 又能达到局部控制和明确分期的目的, SLN 内转移灶的大小对其余淋巴结的转移也有重要的预测意义。关于微转移患者的处置还没达成一致意见, 因此, 外科医师应该慎重考虑对于微转移患者是否应该实施 ALND 及辅助治疗。目前, 研究者仍在不懈地进行大规模临床试验, 试图为微转移患者寻求更佳的治疗方案。相信多学科多团队的合作能为 SLNMM 患者的治疗带来新的突破。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结; 微转移

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30):7703-7720.
- [2] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary node dissection for node-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18):2946-2953.
- [3] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [4] 席晨辉, 庄大勇, 郑鲁明, 等. 术中冰冻切片联合快速免疫组

织化学染色检测乳腺癌前哨淋巴结微转移的临床研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(4):408-418.

- [5] Le Frère-Belda MA, Bats AS, Gillaizeau F, et al. Diagnostic performance of one-step nucleic acid amplification for intraoperative sentinel node metastasis detection in breast cancer patients [J]. Int J Cancer, 2012, 130(10):2377-2386.
- [6] Iinuma H, Tamura J, Omoto D, et al. Accurate and rapid novel genetic diagnosis for detection of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. Br J Cancer, 2012, 107(4):724-731.
- [7] Van Deurzen CH, van Hillegerberg R, Hobbelenk MG, et al. Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases [J]. Cell Oncol, 2007, 29(6):497-505.
- [8] Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(2):129-134.
- [9] Kumar S, Bramlage M, Jacks LM, et al. Minimal disease in the sentinel lymph node: how to best measure sentinel node micrometastases to predict risk of additional non-sentinel lymph node disease[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(11):2909-2919.
- [10] Ozcinar B, Muslumanoglu M, Igeci A, et al. Clinical importance of micrometastasis in sentinel lymph nodes [J]. Breast, 2011, 20(1):31-33.
- [11] Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(2):261-268.
- [12] Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(6):1378-1384.
- [13] Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases [J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(2):143-147.
- [14] Di Tommaso L, Arizzi C, Rahal D, et al. Anatomic location of breast cancer micrometastasis in sentinel lymph node predicts axillary status [J]. Ann Surg, 2006, 243(5):706-707.
- [15] Joyce DP, Solon JG, Prichard RS, et al. Is there a requirement for axillary lymph node dissection following identification of micro-metastasis or isolated tumour cells at sentinel node biopsy for breast cancer? [J]. Surgeon, 2012, 10(6):326-329.
- [16] Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(suppl 3):343-351.
- [17] Montagna E, Viale G, Rotmensz N, et al. Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 118(2):385-394.

- [18] Yegiyants S, Romero LM, Haigh PI, et al. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastases in a sentinel node[J]. Arch Surg, 2010, 145(6):564-569.
- [19] Viehl CT, Langer I, Guller U, et al. Prognostic impact and therapeutic implications of sentinel lymph node micrometastases in early-stage breast cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2011, 103(6):531-533.
- [20] Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 131(3):819-825.
- [21] De Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(7):653-663.
- [22] Van Diest PJ, de Boer M, van Deurzen CH, et al. Micrometastases and isolated tumor cells in breast cancer are indeed associated with poorer outcome[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):e140.
- [23] Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study[J]. Ann Oncol, 2009, 20(1):41-48.
- [24] Reed J, Rosman M, Verbanac KM, et al. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(3):333-340.
- [25] Tjan-Heijnen VC, Pepels MJ, de Boer M. Prognostic impact of isolated tumor cells and micrometastases in axillary lymph nodes of breast cancer patients[J]. Breast Dis, 2010, 31(2):107-113.

(收稿日期:2012-09-29)

(本文编辑:罗承丽)

刘丹丹, 张建国. 乳腺癌前哨淋巴结微转移的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2013, 7(3):206-209.

中华医学会