

· 讲座 ·

前哨淋巴结活组织检查指导乳腺癌腋窝淋巴结清扫问题的思考

罗舟 徐涛 秦建伟 徐晓明 唐金海

乳腺癌是危及女性生命健康最常见的恶性肿瘤之一。近年来,发展中国家乳腺癌的发病率居高不下,中国乳腺癌发病率每年增长约 3%,其中京、津、沪等经济发达地区,乳腺癌已跃居女性恶性肿瘤之首^[1]。准确的临床分期尤其是腋窝转移淋巴结分级对评估患者预后和制定治疗方案具有重要参考价值,研究发现有腋窝淋巴结侵犯的乳腺癌患者 5 年无瘤生存率相对于无腋窝淋巴结转移患者下降 40%^[2]。以前临床上评价腋窝淋巴结转移情况主要依靠腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),致使绝大多数乳腺癌患者均接受了腋窝淋巴结清扫。自从 20 世纪 90 年代前哨淋巴结活组织检查(sentinel lymph node biopsy, SLNB)首次应用于乳腺癌手术以来,SLNB 逐渐改变了上述状况,使得 SLNB 阴性的乳腺癌患者避免接受 ALND,SLNB 现已成为决定患者是否需要行 ALND 的主要依据^[3]。近年来,临床研究结果提示部分 SLNB 阳性的乳腺癌患者即使不接受 ALND,其预后也不会因此受到影响^[4],这引起了学者对 SLNB 阳性乳腺癌患者是否一定要行 ALND 问题的思考。笔者就近年来有关 SLNB 指导腋窝淋巴结切除的研究成果进行总结,并展望 SLNB 在未来临床实践过程中的指导作用。

1 SLNB 的发展及检查手段

1951 年,在腮腺手术中学者首次提出了前哨淋巴结的概念^[5],即肿瘤淋巴回流过程中第一个受到肿瘤细胞侵犯的淋巴结。随后有关乳腺淋巴回流的研究发现,多数患者的不同淋巴管在腋窝汇入同一淋巴结(少数汇入深浅不同的淋巴结),然后再通过不同的淋巴管回流到不同的淋巴结群,这一个(或一组)淋巴结对乳腺癌的淋巴转移

具有监视作用^[6-7],因此总结出乳腺癌前哨淋巴结系指乳腺癌细胞淋巴引流过程中到达的第一个或第一组淋巴结。从 20 世纪 90 年代 SLNB 首次应用于乳腺癌的治疗以来^[3],SLNB 逐渐改变了以前绝大多数乳腺癌患者接受 ALND 的状况,但是在早期应用过程中,对于哪些临床腋窝淋巴结体检阴性的患者是否需要行 SLNB 存在着争议,随后的研究显示,所有临床体检腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者都应该接受 SLNB^[8-9]。

目前,临床上常用的前哨淋巴结示踪方法有放射免疫测定法(radioimmunoassay method, RI)和蓝染法(blue dye)^[10]。虽然以上前哨淋巴结检测方法的成功率都达到 70% 以上,但 RI 法检测并不依赖于淋巴系统的解剖结构,主要依靠仪器对放射热点探测,使得前哨淋巴结寻找存在困难,并且 RI 法检出的前哨淋巴结数目随年龄增加而下降,可能影响检查结果的准确性;而蓝染法检测的成功率又受医师技术和经验的影响。最近研究显示吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)荧光法前哨淋巴结的检出率要高于前两种方法,且具有操作简便、费用低廉等优点,日益受到临床医师的关注^[11-12]。

近年来,影像学技术在乳腺癌患者前哨及腋窝淋巴结转移检查中的应用,使得医师在术前就能够对患者(尤其是临床体检腋窝淋巴结阴性者)前哨及腋窝淋巴结的转移情况进行评估,使其能够更好地制定治疗方案,并且单光子发射计算机断层显像/CT(SPECT/CT)、PET/CT 检查能够准确显示前哨淋巴结的解剖位置和评价腋窝淋巴结的转移情况,以便于手术操作^[13-14]。有研究还发现腋窝淋巴结超声检查能够明显提高体检发现乳腺癌腋窝淋巴结转移的准确性($P < 0.01$)^[15-16];分子生物学的发展也为乳腺癌前哨淋巴结的检查开辟了新的途径,术中一步法扩增核酸(one-step nucleic acid amplification, OSNA)检查能够准确显示腋窝淋巴结的转移,其灵敏度、特异度可达到 93% 和 95%,并且 OSNA 结果的高低与患者前哨

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.01.013

作者单位:210000 南京医科大学附属江苏省肿瘤医院乳腺外科

通信作者:唐金海,Email:346416989@qq.com

淋巴结受侵犯的程度成正比^[17-18]。Jung 等^[19]研究发现 CDH1 基因甲基化在乳腺癌患者腋窝淋巴结转移中起关键作用,因此,联合分子生物学的检查手段,可以降低 SLNB 假阴性率。随着前哨、腋窝淋巴结检查手段的丰富,临床医师应合理选择检查技术,提高检查的成功率和结果的准确性,为评估患者是否需要接受 ALND 提供准确依据。

2 前哨淋巴结预测腋窝淋巴结转移的效能

美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟制定的《乳腺癌 TNM 分期》第 7 版指出:孤立的肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC)为单个肿瘤细胞或直径小于 0.2 mm 肿瘤细胞簇转移;微转移(micro-metastases)是指直径在 0.2~2.0 mm 之间的肿瘤细胞簇转移;宏转移(macro-metastases)是指直径>2 mm 的肿瘤细胞簇转移^[20]。研究显示 SLNB 预测乳腺癌患者是否存在腋窝淋巴结侵犯的准确性可以达到 90% 以上^[21-23]。如果 SLNB 阴性,基本上可以说明患者腋窝淋巴结没有肿瘤侵犯,没有必要行 ALND;但若是 SLNB 阳性,那么说明腋窝淋巴结受到侵犯,需要进行 ALND。这对于控制患者的局部复发、远处转移和延长患者生存期具有重要意义。

对于接受了新辅助化疗的乳腺癌患者,SLNB 依然能够准确评价腋窝淋巴结转移的情况^[24]。然而,仅 40%~60% SLNB 阳性的乳腺癌患者同时存在腋窝淋巴结转移,且 60%~70% SLNB 显示为微转移或 ITC 的乳腺癌患者腋窝淋巴结转移只限于前哨淋巴结范围内^[21,25]。相关研究也证实,SLNB 为微转移的乳腺癌患者不接受 ALND,其预后不会受到影响^[26-27],但此类人群中,存在乳腺癌症状的患者发生进一步腋窝淋巴结侵犯的风险比无症状患者高 5 倍^[27]。这提示对于存在乳腺癌相关症状且 SLNB 为微转移的患者,医师还是需要谨慎决定是否可以去 ALND。一般情况下,大多数 ITC 患者不会伴有腋窝淋巴结转移^[28]。AJCC 第 7 版 TNM 分期也明确指出 ITC 不作为 pN 阳性淋巴结分期,表明 ITC 乳腺癌患者可以不接受 ALND。

总体而言,SLNB 能够准确反映腋窝淋巴结是否受到侵犯,但是对于转移程度低于宏转移的 SLNB 阳性结果,其指示患者腋窝淋巴结转移情况的准确性降低,并且即使 SLNB 阴性,依然有可能存在腋窝淋巴结的转移,SLNB 结果存在 0~15% 的假阴性率(平均约 8.8%)^[21-25]。这可能与腋窝淋巴结“跳跃性转移”、病灶对放射性核素吸收率低等

因素有关,所以在根据 SLNB 结果决定是否行 ALND 时需要具体分析和综合评估。

3 “SLNB 指导 ALND”的新认识

2011 版中国抗癌协会《乳腺癌诊治指南与规范》指出,术中快速病理冰冻切片和印片细胞学两者或任一诊断阳性,均可视为 SLNB 阳性而需要进行 ALND^[29]。但是,目前的临床试验发现,因 SLNB 阳性而行 ALND 可能导致某些患者治疗过度,并且使其术后并发症发生率升高^[30]。

德国、澳大利亚和瑞士一项共识明确指出低危 pN₁ 乳腺癌患者可以不行 ALND^[31],这得到很多临床试验结果的支持。IBCSG 23-01 III 期临床试验发现,对于肿瘤直径小于 50 mm、前哨淋巴结转移灶直径小于 2 mm 的乳腺癌患者,未行 ALND 者与 ALND 者相比,5 年无瘤生存率($HR=0.78$)和 5 年总生存率($HR=0.89$)差异均无统计学意义^[32]。美国肿瘤外科学院的 Z0011 试验(ACOSOG Z0011 trial)发现,临床分期为 T₁₋₂ N₀M₀ 且存在一枚或两枚前哨淋巴结转移的保留乳房患者并不因 ALND 而使总生存率和无瘤生存率上升,其复发转移率也未因 ALND 而降低^[33]。但是,Z0011 试验因样本量较小、研究对象为低转移风险人群、随访时间短等原因而受到很多学者的质疑。Delpech 等^[34]对 Z0011 试验进行的验证性研究显示,对于符合 Z0011 试验入选条件的患者 5 年总生存率为 96%,5 年无瘤生存率 91%,与 Z0011 试验结果相当;但是对于不符合 Z0011 试验入选要求的患者,其 5 年总生存率为 81%,5 年无瘤生存率为 69%,两组人群间差异具有统计学意义($P<0.05$)。这提示 Z0011 试验结果应用于临床时需要谨慎选择适合的人群。

一项对于 1/n(n 代表 SLNB 时切取的淋巴结数)SLNB 的研究显示,若 $n\geq 4$ 时,仅有一枚前哨淋巴结转移的患者腋窝淋巴结转移情况与 SLNB 阴性患者间差异无统计学意义($P=0.118$),但是 $n<4$ 时,两组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$)^[35]。这提示对于活组织检查 ≥ 4 枚前哨淋巴结且仅有 1 枚有肿瘤转移的患者可以同 SLNB 阴性患者一样无需进行 ALND。但是, Eldweny 等^[36]研究后指出,对于 SLNB 有两枚淋巴结阳性的患者,高度提示腋窝淋巴结也受到肿瘤细胞的侵犯,有必要对患者行 ALND。

目前,一些患者因一侧乳腺癌或高危家族史等原因选择预防性切除对侧或双侧乳腺。Laronga 等^[37]发现约 4.3% 预防切除的乳腺有隐匿癌存

在,2%对侧前哨淋巴结阳性,但预防性乳腺切除患者是否需要行 SLNB 尚存在争议。SLNB 能够及时发现并切除隐匿性乳腺癌的腋窝淋巴结转移,对改善患者预后具有重要意义。但一项大样本研究显示,并没有发现预防侧腋窝淋巴结存在肿瘤转移,而且预防性切除联合 SLNB 并未提高预防乳房切除患者的生存率^[38],提示预防性乳腺切除患者无需行 SLNB。

随着研究不断深入,不仅 SLNB 阴性乳腺癌患者不必行 ALND,而且将会使部分 SLNB 阳性的患者避免接受 ALND,这将使得越来越多的患者避免 ALND 的过度治疗,降低术后并发症的发生率,提高患者的生存质量,而不影响患者的生存期。

4 是否 ALND 越彻底越好

自 1894 年 Halsted 创立乳腺癌根治术至今,乳腺癌外科治疗的模式逐渐从“可以耐受的最大治疗”向“最小有效治疗”转变。ALND 使患者术中血管神经损伤、上肢淋巴水肿、感觉障碍等手术并发症明显升高^[39],这将影响患者术后的生活质量。Yang 等^[35]研究发现,只有 1 枚前哨淋巴结转移的患者,其腋窝第三水平淋巴结转移率与 SLNB 阴性患者差异无统计学意义($P=0.570$)。这提示对于 SLNB 结果只有 1 枚淋巴结转移的乳腺癌患者,其腋窝淋巴结只需清扫到腋窝第二水平淋巴结。Nakamura 等^[40]研究认为术后辅助放疗、内分泌治疗等能够很好控制乳腺癌患者的复发和转移。这使得笔者猜想是否可以在放化疗等术后辅助治疗的基础上,对某些乳腺癌患者缩小 ALND 范围,以减少手术并发症发生、提高患者的生活质量。而 ALND 范围的缩小会引起被检出的转移淋巴结数目减少,导致腋窝淋巴结分级降低,影响后续治疗方案的制定。Morcos 和 Kim 等^[39,41]发现腋窝淋巴结转移率(lymph node ratio, LNR)可以替代 pN 分级更准确地预测患者的复发转移以及生存期。但是,缩小 ALND 范围的想法是否可行还有待进一步研究。

5 结语

Fisher 提出“乳腺癌一开始就是一种全身性疾病,原发灶和区域淋巴结的处理方式不会影响患者的生存率”。20 世纪 90 年代以来,SLNB 已经使 SLNB 阴性的乳腺癌患者避免行 ALND,而近年来的研究成果将引发 SLNB 指导乳腺癌 ALND 的又一次革命,使得某些 SLNB 阳性的患者同样可以避免 ALND,以减少并发症的发生、提高患者

的生活质量。同时,笔者也发现对于 SLNB 结果为多发宏转移、原发灶超过 5 cm 等高复发转移风险乳腺癌人群的研究报道尚少,并且接受新辅助化疗者腋窝淋巴结将如何处理也不明确,以及乳腺癌患者内乳淋巴结如何处理等这些问题都还需以后进一步地研究。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 腋窝淋巴结清扫术

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] 邵志敏,余科达. 乳腺外科的发展趋势[J]. 中国普外基础与临床杂志,2007,14(3):252-254.
- [2] Nagai SE. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes examined in breast cancer[J]. Nihon Rinsho, 2012,70(Suppl 7):154-157.
- [3] Moncayo VM, Aarsvold JN, Grant SF, et al. Status of sentinel lymph node for breast cancer[J]. Semin Nucl Med, 2013, 43(4):281-293.
- [4] Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study[J]. Ann Surg, 2010,251(4):595-600.
- [5] Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid[J]. Cancer, 1960, 13:77-78.
- [6] Kett K, Varga G, Lukács L. Direct lymphography of the breast[J]. Lymphology, 1970, 3(1):2-12.
- [7] 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.
- [8] Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial[J]. Ann Surg, 2008,247(2):207-213.
- [9] Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(2):266-275.
- [10] Sugie T, Sawada T, Tagaya N, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013,20(7):2213-2218.
- [11] Sugie T, Kassim KA, Takeuchi M, et al. A novel method for sentinel lymph node biopsy by indocyanine green fluorescence technique in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2010,2(2):713-720.
- [12] Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, et al. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer[J]. Breast, 2010,19(3):210-213.
- [13] Kraft O, Havel M. Sentinel lymph nodes and planar scintigraphy and SPECT/CT in various types of tumours. Estimation of some factors influencing detection success[J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2013,16(1):17-25.
- [14] Koolen BB, van der Leij F, Vogel WV, et al. Accuracy of

- 18F-FDG PET/CT for primary tumor visualization and staging in T1 breast cancer[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(1): 50-57.
- [15] Elmore LC, Appleton CM, Zhou G, et al. Axillary ultrasound in patients with clinically node-negative breast cancer: which features are predictive of disease? [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(1): 234-240.
- [16] Ertan K, Linsler C, di Liberto A, et al. Axillary ultrasound for breast cancer staging: an attempt to identify clinical/histopathological factors impacting diagnostic performance[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2013, 7: 35-40.
- [17] Buglioni S, Di Filippo F, Terrenato I, et al. Quantitative molecular analysis of sentinel lymph node may be predictive of axillary node status in breast cancer classified by molecular subtypes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58823.
- [18] Osako T, Iwase T, Kimura K, et al. Incidence and possible pathogenesis of sentinel node micrometastases in ductal carcinoma in situ of the breast detected using molecular whole lymph node assay[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1675-1681.
- [19] Jung SP, Kim S, Nam SJ, et al. The role of the *cdh1* promoter hypermethylation in the axillary lymph node metastasis and prognosis[J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(1): 16-22.
- [20] Sinn HP, Helmchen B, Wittekind CH. TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition[20]. *Pathologe*, 2010, 31(5): 361-366.
- [21] Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(7): 1854-1861.
- [22] Rashid OM, Takabe K. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: our technique and future directions in lymph node staging[J]. *J Nucl Med Radiat Ther*, 2012, 2012(S2): 005.
- [23] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(10): 881-888.
- [24] Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy-recommendations for clinical guidance[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(5): 417-424.
- [25] Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2004, 91(10): 1245-1252.
- [26] 郎荣刚, 范宇, 付丽. 乳腺癌前哨淋巴结微小转移的检测及其意义[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2010, 4(3): 267-273.
- [27] Grabau D, Dihge L, Fernö M, et al. Completion axillary dissection can safely be omitted in screen detected breast cancer patients with micrometastases. A decade's experience from a single institution [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(6): 601-607.
- [28] Francissen CM, Dings PJ, van Dalen T, et al. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(13): 4140-4149.
- [29] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2011 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(5): 367-417.
- [30] Miller CL, Specht MC, Skolny MN, et al. Risk of lymphedema after mastectomy: potential benefit of applying ACOSOG Z0011 protocol to mastectomy patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1): 71-77.
- [31] AGO, DGS, SGS, et al. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(10): 2277-2283.
- [32] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297-305.
- [33] Caudle AS, Hunt KK, Mittendorf EA. Response to the letter to the editor: multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American college of surgeons oncology group (ACOSOG) Z0011 Study: a practice-changing trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 Suppl 3: S283.
- [34] Delpach Y, Bricou A, Lousquy R, et al. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(8): 2556-2561.
- [35] Yang B, Yang L, Zuo WS, et al. Predictors to assess non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with only one sentinel lymph node metastasis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(3): 476-481.
- [36] Eldweny H, Alkhalid K, Alsaleh N, et al. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph node (pilot study) [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2012, 24(1): 23-30.
- [37] Laronga C, Lee MC, McGuire KP, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in the setting of prophylactic mastectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 209(6): 746-752.
- [38] Murthy V, Chamberlain RS. Prophylactic mastectomy in patients at high risk: is there a role for sentinel lymph node biopsy? [J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(3): 180-187.
- [39] Morcos B, Ahmad FA, Anabtawi I, et al. Development of breast cancer-related lymphedema: is it dependent on the patient, the tumor or the treating physicians? [J]. *Surg Today*, 2014, 44(1): 100-106.
- [40] Nakamura S. Axillary lymph node dissection in sentinel node positive breast cancer: is it necessary? [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013. DOI:10.1097/GCO.0b013e32834f3608.
- [41] Kim JY, Ryu MR, Choi BO, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(3): 204-212.

(收稿日期: 2013-04-27)

(本文编辑: 罗承丽)

罗舟, 徐涛, 秦建伟, 等. 前哨淋巴结活组织检查指导乳腺癌腋窝淋巴结清扫问题的思考[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, 8(1): 61-64.