

· 综述 ·

前哨淋巴结阳性乳腺癌患者腋窝处理的研究现状

何舟 罗懿忠 李文萍

【摘要】 自前哨淋巴结活组织检查术被提出至今,前哨淋巴结阳性乳腺癌患者的腋窝治疗已经以腋窝淋巴结清扫(ALND)作为标准治疗方式,然而 ALND 有可能出现术后并发症而影响患者的生活质量。近几年的研究提示,并非所有的前哨淋巴结阳性乳腺癌患者都需要接受 ALND。对于部分前哨淋巴结阳性的低危乳腺癌患者,免除 ALND 并不影响其预后。另外,腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者在接受新辅助治疗获得缓解后,能否接受前哨淋巴结活组织检查还存在较大的争议,笔者主要就此 2 个问题的相关研究进展作一综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 淋巴结切除术; 肿瘤辅助疗法

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

在乳腺癌的治疗中,准确的临床分期,尤其是腋窝淋巴结分期对评估患者预后和制定治疗方案具有重要参考价值。然而,腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)可能会带来上肢淋巴水肿、感觉麻木和肩关节活动障碍等影响患者生活质量的并发症^[1]。Gould 等^[2]提出了前哨淋巴结的定义,即:当癌细胞通过淋巴系统扩散时,首先到达的淋巴结或者淋巴结组称为前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)。SLN 阴性时,继续行 ALND 并不能提高患者的生存率^[3,4]。ALMANAC^[3]和 NSABP B-32^[4]前瞻性临床试验报道了在 SLN 阴性时,免除 ALND 的乳腺癌患者其 5 年 DFS 率和 OS 率与 ALND 组差异无统计学意义。因此,从 20 世纪 90 年代开始,SLN 有无转移已成为决定患者是否需要行 ALND 的主要依据^[5]。

近几年,国外文献报道了 1~2 枚 SLN 阳性的早期乳腺癌患者行保留乳房手术时,即使不进行 ALND,其预后也与接受 ALND 者相似^[6]。这可能是由于转移的淋巴结范围局限于 SLN 的患者,行 SLN 活组织检查术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)已达到手术范围,术后辅助治疗能够对腋窝局部及全身进行有效的控制,因此,患者的预后并未受到影响。如何筛选出这些 SLN 转移的低危乳腺癌患者,从而避免 ALND 的过度治疗是目前研究的热点,笔者回顾了乳腺癌患者 SLN 转移时不同腋窝处理方法的相关文献,将其研究现状及进展综述如下。

一、SLN 微转移或单个细胞转移的乳腺癌患者的腋窝处理

第 7 版美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)乳腺癌分期指南将单个肿瘤细胞或独立细胞簇的最大直径 ≤ 0.2 mm,或单枚淋巴结切片检查见 ≤ 200 个

细胞的未融合或接近融合的细胞簇均定义为孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITCs),而将微转移(micrometastases)定义为淋巴结转移灶最大直径为 $0.2 \sim 2$ mm^[7]。在 IBCSG 23-01 试验中,共 931 例 SLN 微转移(包括 ITCs)患者随机分配行 ALND 或者是随访,结果显示,在随访组和 ALND 组中患者 5 年 DFS 率及 OS 率差异均无统计学意义^[8]。Cserni 等^[9]的研究显示,存在 ITCs 或微转移时,接受 ALND 但术后未进行系统性辅助治疗的患者预后较差。而在 IBCSG 23-01 试验中,因为绝大部分患者术后均进行系统性辅助治疗,单纯行 SLNB 与行 ALND 的患者相比总体预后差异无统计学意义。但是,目前对 SLN 微转移的腋窝处理尚有争议。Cox 等^[10]研究认为,SLN 存在微转移是影响乳腺癌患者预后的重要指标,对于微转移的患者需按照 SLN 转移的标准制定进一步治疗方案。在 2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》中,目前只对单枚 SLN 微转移并接受保留乳房手术的患者推荐免除 ALND,而行单纯全乳切除术+SLNB 或保留乳房术合并多枚淋巴结微转移的患者则需要行 ALND^[11]。对于 SLN 仅存在 ITCs 的患者,不接受腋窝治疗其腋窝复发率并无显著升高^[8]。目前指南及专家共识均推荐 SLN 仅存在 ITCs 的患者可免除 ALND^[7,11]。

二、SLN 转移(包括宏转移)乳腺癌患者的腋窝处理

美国外科肿瘤协会的 Z0011 试验研究表明,部分 SLN 宏转移患者免除 ALND 其 OS 率并未受到影响^[6]。在这项试验中,早期乳腺癌(I、II 期),SLN 1~2 枚转移的保留乳房手术患者被随机分配到单纯行 SLNB 组和 ALND 组。入组的所有患者都接受全乳放射治疗,大部分妇女接受了系统辅助治疗。中位随访期 6.3 年的结果显示,ALND 组和 SLNB 组患者 5 年区域复发率、OS 率和 DFS 率差异均无统计学意义。Z0011 试验的研究者认为,对于绝经后、ER/PR 阳性、T₁/T₂ 乳腺癌行保留乳房手术并在术后接受全乳放射治疗的患者,即使存在 1~2 枚 SLN 转移也无需行 ALND。这可能是因为患者行保留乳房手术后接受全乳放射治疗的照射范围包括了部分腋窝,因此随后的复发会相对较低。但是 Z0011 试验

的放射治疗标准未完全统一,因此其结论受到许多学者的质疑^[12-13]。

Yang 等^[14]对仅有 1 枚 SLN 转移的乳腺癌患者进行了研究,结果显示:当活组织检查 SLN 数目 ≥ 4 枚时,仅有 1 枚 SLN 转移的患者其腋窝淋巴结转移情况与 SLN 阴性患者间差异无统计学意义,但是,活组织检查 SLN 数目 < 4 枚时,两组之间的差异具有统计学意义。这提示 SLN 数目 ≥ 4 枚且仅有 1 枚 SLNB 转移的患者,可以同 SLN 阴性患者一样无需进行 ALND。但是,Eldweny 等^[15]关于 SLN 转移与非 SLN 转移的研究结果显示,对于 SLNB 有 2 枚淋巴结转移的患者,高度提示非 SLN 也受到肿瘤细胞的侵犯,有必要对患者行 ALND。以上研究表明,转移的 SLN 占总 SLN 的比例可能提示肿瘤的侵袭能力。SLN 转移率越高,其非 SLN 转移的可能性越大^[16]。

在某些早期乳腺癌患者中可发现 SLN 存在包膜外侵犯(extracapsular invasion, ECI),且有研究报道 ECI 与非 SLN 转移有关。Gooch 等^[17]的研究证实,SLN 存在 ECI 及其程度与非 SLN 转移以及淋巴结转移数目显著相关,并提示患者的预后差^[18-19]。Shigematsu 等^[20]在回顾性研究中,根据 SLN 是否存在 ECI,将 131 例 SLN 转移的乳腺癌患者分为 ECI 阳性组和 ECI 阴性组,ECI 阳性组和 ECI 阴性组患者 5 年 DFS 率分别为 71.3% 和 89.9% ($P=0.001$),OS 率分别为 85% 和 94% ($P=0.049$)。并且,单变量和多变量分析提示,SLN 转移灶 > 2 mm、转移数目 > 2 枚、存在包膜外侵犯都与非 SLN 转移关系密切。该研究提示,2 枚 SLN 转移且 ECI 阴性的患者其非 SLN 转移风险低。或许 SLN 转移枚数及是否存在 SLN ECI 可为预测非 SLN 转移提供参考。

另外,SLN 转移的早期乳腺癌患者也可以采用腋窝放射治疗代替 ALND。在 AMAROS 试验中,SLN 转移的患者被随机分为 ALND 组和腋窝放射治疗组,结果显示,对于仅有 SLN 转移的早期乳腺癌患者而言,腋窝放射治疗与 ALND 相比,其 5 年 OS 率和 DFS 率差异无统计学意义^[21]。该试验还进行了淋巴水肿随访对比,ALND 组与放射治疗组患者淋巴水肿发生率分别是 23.2% 和 10.8%,差异有统计学意义。该试验表明,在早期乳腺癌患者中,SLN 转移者行 ALND 或腋窝放射治疗达到的区域控制效果相当,并且,腋窝放射治疗出现淋巴水肿的概率比 ALND 低,提示早期乳腺癌患者,SLN 转移时可以选择腋窝放射治疗代替 ALND,但还需要更多的临床试验验证。

三、新辅助化疗后 SLN 阴性患者的腋窝处理

关于新辅助化疗的患者降期后的治疗是否与未行新辅助治疗的患者一样,目前仍有争议。SENTINA^[22]和 ACOSOG Z1071^[23]试验都表明,新辅助化疗前临床评估淋巴结阳性而在化疗后 SLN 阴性的患者免除 ALND 需谨慎,因为 SLNB 的假阴性率较高且检出率较低。SENTINA 试验共纳入患者 1 737 例,其中 592 例新辅助化疗后临床评估淋巴结由阳性转为阴性的患者,其 SLNB 总检出率和假阴性率分别为 80% 和 14.2%,亚组分析显示,SLN 检出 1~2 枚时假阴性率为 21.8%,而 SLN 检出 3~5 枚时假阴性率降至 4.9%。核素和

染料双标记法与单用核素示踪 SLNB 的假阴性率分别为 8.6% 和 16%,差异具有统计学意义^[22]。ACOSOG Z1071 试验中,新辅助化疗后接受 SLNB+ALND 的乳腺癌患者经多变量分析显示:双染料法及 SLN 检出数 ≥ 3 枚时假阴性率明显下降,单标记法假阴性率为 20.3%,而双标记法假阴性率为 10.8%;SLN 数目为 1~2 枚时假阴性率为 21.2%,SLN ≥ 3 枚时假阴性率为 9.1%^[23]。另外,如果新辅助化疗前穿刺时在阳性淋巴结中放置标记夹或放射性粒子,并在后续的 SLNB 中将标记的淋巴结切除送检,可进一步降低假阴性率^[23-25]。

以上试验表明,使用双标记法及 SLN 检出数 ≥ 3 枚时假阴性率明显下降。故改变 SLNB 的方法来提高检出率及降低假阴性率,是挑选可免除 ALND 患者的一种途径。目前,有关新辅助化疗后腋窝治疗的相关临床试验正在进行的还有 NSABP B51^[26]和 Alliance 11-202 试验^[27]。这 2 项试验研究新辅助化疗前临床评估腋窝淋巴结阳性、化疗后行 SLNB 的患者,增加腋窝局部区域放射治疗是否能达到更佳的治疗效果。如果增加腋窝放射治疗能够降低新辅助化疗患者的区域复发率及改善预后,那么新辅助化疗患者或可根据 SLNB 的结果决定是否进一步行 ALND。

随着乳腺癌治疗手段的提高,以及 SLNB 研究的不断深入,不仅 SLN 阴性的乳腺癌患者不必行 ALND,而且将会使部分 SLN 转移的低危乳腺癌患者免除 ALND。越来越多的患者将避免过度治疗,从而降低术后并发症的发生率,提高患者的生活质量,且不影响其 OS。因此,在不改变患者生存和局部复发的前提下,筛选出部分 SLN 转移的低危患者避免腋窝手术是未来研究的方向。

参 考 文 献

- [1] 万舰,王永南,韩晓蓉,等. 前哨淋巴结阳性乳腺癌患者的临床病理特征与非前哨淋巴结转移的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015,9(2):101-105.
- [2] Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid [J]. Cancer, 1960,13:77-78.
- [3] Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 95(3): 279-293.
- [4] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010,11(10):927-933.
- [5] 罗舟,徐涛,秦建伟. 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.
- [6] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial [J]. Ann Surg,

- 2010, 252(3):426-432.
- [7] Sinn HP, Helmchen B, Wittekind CH. TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition [J]. *Pathologe*, 2010, 31(5): 361-366.
- [8] Galimberti V, Cole BF, Zurrida 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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(2015 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2015(9):692-754.
- [12] Güth U, Myrick ME, Viehl CT, et al. The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8): 645-650.
- [13] 刘森, 王殊, 彭媛, 等. ACOSOG Z0011 试验标准用于中国前哨淋巴结阳性乳腺癌患者以避免腋窝淋巴结清扫的可行性研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(2):135-140.
- [14] 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.
- [15] Eldweny H, Alkhalid K, Alsaleh N, et al. Predictors of nonsentinel 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.
- [16] Bundred NJ, Barnes NL, Rutgers E, et al. Is axillary lymph node clearance required in node-positive breast cancer? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(1): 55-61.
- [17] Gooch J, King TA, Eaton A, et al. The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(9): 2897-2903.
- [18] Yajima R, Fujii T, Yanagita Y, et al. Prognostic value of extracapsular invasion of axillary lymph nodes combined with peritumoral vascular invasion in patients with breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 52-58.
- [19] Hetelekidis S, Schnitt SJ, Silver B, et al. The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early-stage breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1):31-34.
- [20] Shigematsu H, Taguchi K, Kou H, et al. Clinical significance of extracapsular invasion at sentinel lymph nodes in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7):2365-2371.
- [21] Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial: identification rate and nodal outcome [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(9):2093-2100.
- [22] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 609-618.
- [23] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(14):1455-1461.
- [24] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1072-1078.
- [25] Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2):378-382.
- [26] National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. A randomized phase III clinical trial evaluating post-mastectomy chestwall and regional nodal XRT and post-lumpectomy regional nodal XRT in patients with positive axillary nodes before neoadjuvant chemotherapy who convert to pathologically negative axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy [EB/OL]. [2016-02-10]. <http://www.nsabp.pitt.edu/B-51.asp>.
- [27] Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Pre-operative, single-dose ipilimumab and/or cryoablation in early stage/resectable breast cancer [EB/OL]. [2016-02-10]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502592?term=NCT01502592&rank=1/NCT01502592>.
- (收稿日期:2016-03-12)
(本文编辑:罗承丽)

何舟, 罗懿忠, 李文萍. 前哨淋巴结阳性乳腺癌患者腋窝处理的研究现状 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(2):106-108.