

# 乳腺癌前哨淋巴结活检的研究现状和进展

覃俊仕

(广西贵港市人民医院, 贵港市 537100)

【关键词】 乳腺癌; 前哨淋巴结活检; 假阴性率

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-6575(2013)03-0343-04

腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph nodes dissection, ALND)一直是治疗乳腺癌的主要组成部分,对临床分期、判断预后、指导术后治疗和防止局部复发具有重要的临床价值。但ALND易引起上肢水肿、感觉和运动功能障碍等并发症,且对腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)阴性患者无治疗意义。随着早期乳腺癌诊断率的不断提高,ALN阴性率也愈来愈高,ALND的治疗意义逐渐下降。20世纪90年代乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)技术的应用可能是乳腺癌外科治疗中的又一次革命,许多较大规模的临床研究已显示,对早期乳腺癌患者行SLNB即可以获得与常规ALND相似的临床信息以进行临床分期、判断预后和指导治疗,又可以大大减少ALND引起的许多相关并发症。SLNB虽已广泛开展,但尚需进一步规范,将其研究进展综述如下。

## 1 SLNB的理论基础

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)定义为区域淋巴引流中最先遭遇肿瘤细胞并最先发生转移的第一枚或几枚淋巴结。若SLN无转移,则其他淋巴结转移的可能性较少。乳腺肿瘤首先转移的区域不外乎ALN和內乳淋巴结(internal mammary lymph nodes, IMLN)。Turner-Warwick<sup>[1]</sup>研究发现,75%淋巴管主要引流至ALN,25%则主要引流至IMLN,但ALN接受来自乳腺所有象限的淋巴液。Urban等<sup>[2]</sup>对752例乳腺癌扩大根治术的研究发现,仅有IMLN转移的可能性较低,即使肿瘤位于胸骨旁附近,ALN和IMLN都可以发生转移。肿瘤位于外侧象限者ALN阴性时IMLN几乎无转移。按照Berg分级方法,乳腺的腋窝淋巴引流顺序为I区→II区→III区,乳腺癌的癌细胞侵犯大致也遵循这一规律,较少出现I区淋巴结未侵犯而II区或III区受累的“跳跃式”转移现象。Jatoi报道<sup>[3]</sup>Level I、Level II阴性而Level III阳性的跳跃转移仅3%~4%。

## 2 前哨淋巴结的定位

2.1 示踪剂 SLNB主要有三种方法:染料法、核素法和联合法。核素法常用的示踪剂为<sup>99</sup>Tc,需要核素探测仪辅助,有核污染的可能,且价格昂贵。染料法常用的示踪剂包括异硫蓝(IB)、专利蓝(PB)、美蓝(MB)等,国外主要使用IB或PB,因IB和PB在国内市场不容易获得,而MB在国内市场容易获得,且价格便宜,国内主要使用MB。研究证实,单独使用染料法和核素法行SLNB的成功率相似<sup>[4]</sup>。MB在SLNB的检出率、敏感度、假阴性率等方面与IB、PB相比差异无显著性,与联合法相比,差异无显著性<sup>[5-6]</sup>。

2.2 注射部位与手术时机的选择 多数作者主张蓝染料注射于乳晕皮下;若肿瘤位于外上象限曾行活检者可能导致淋巴通道的破坏,则宜行瘤床周围注射;由于IMLN从解剖上主要来源于乳房后方的淋巴管道,若要显示內乳淋巴结,应采用乳腺实质注射。注射染料后何时行SLNB目前尚不一致,一般于做皮肤切口前5~15 min<sup>[7]</sup>。作者的体验是,由于MB淋巴管吸收相对慢,按摩可以促进淋巴管吸收回流,而维持淋巴结染色时间长,注射后按摩并适当延长活检间隔时间则较易成功。

## 3 前哨淋巴结活检

3.1 腋窝SLNB 94%的SLN位于Level I,其余的6%位于Level II。体表投影是以腋毛顶点为中心,周围约5 cm的范围内,即胸锁筋膜下方由胸大肌外缘、第三肋间神经外侧分支和侧胸静脉所组成的“Cox pearl”区域内<sup>[8]</sup>。

3.2 內乳SLNB IMLNs也是乳腺癌转移的第一站淋巴结。但IMLN活检需要术前淋巴显像和术中同位素探测仪,费用高,且成功率不高,存在一定风险及并发症,IMLN活检及用于分期的必要性仍备受争议。目前多数专家主张IMLN活检不作为常规方法应用,仅在考虑IMLN状况将影响到术后的辅助治疗且术前淋巴显像发现IMLN时则应行IMLN活检<sup>[9]</sup>。

## 4 前哨淋巴结的状态评估

4.1 术中评估 印片细胞学检查和冰冻切片检查是目前最常用的术中病理评估方法。印片细胞学检查可对多切面进行快速检查,与冰冻切片检查结合的敏感性高、诊断可靠。但由于没有清楚的组织结构,无法判定微转移灶,且对病理医生的技术和经验要求非常高,许多基层医院均难以开展。冰冻切片检查可识别淋巴结结构,但对微转移的检出仍有不足,多切面快速冰冻切片检查可提高敏感性。

4.2 术后评估 对 SLN 常规进行连续切片 HE 染色和免疫组化染色(IHC)检测可以提高淋巴结转移的敏感性。文献报道常规切片病理学检查阴性的 ALN 通过连续切片 HE 染色检查隐性转移率达 20%~33%,而通过 IHC 检查可以检测到 14%~29% 的微小转移<sup>[10]</sup>。这些微小转移的发现使得患者分期提高,但其临床意义尚未明确。目前 SLN 术后病理诊断的金标准是逐层切片 HE 染色病理检测,联合或不联合 IHC 检测。切片最佳层间距为 0.3 mm~0.4 mm。不具备连续切片病理检测条件的医疗单位仍可采用传统的 SLN 评估方法,至少将 SLN 沿长轴分为两个组织块,每个组织块切一个层面 HE 染色病理检测,不推荐常规应用 IHC 技术以提高微小转移灶的检出<sup>[9]</sup>。

4.3 SLN 微转移的预后价值 淋巴结微小转移的预后意义还没有统一的认识。国际乳腺癌研究组对 ALN 连续切片 HE 染色的回顾性研究<sup>[11]</sup>证实 HE 染色的微小转移对无病生存率有显著影响( $P=0.001$ ),但 IHC 检测的微小转移无显著影响( $P=0.09$ )。Umekita 等<sup>[12]</sup>通过 IHC 检测 148 例 SLN 阴性乳腺癌患者,21 例(14.2%)有微转移,IHC(+)和 IHC(-)患者 7 年无病生存率(DFS)有显著差异(93% vs 71%)。对 1 712 例预后良好的早期乳腺癌患者的回顾性研究发现<sup>[13]</sup>, $pN_0(i-)$ 、 $pN_0(i+)$ 、 $pN_1(mi)$ 及  $pN_1$  的无全身辅助治疗的 5 年 DFS 分别为 84%、77%、77%、74%。 $pN_0(i+)$ / $pN_1(mi)$  患者 DFS 明显低于  $pN_0(i-)$  患者, $pN_0(i+)$  与  $pN_1(mi)$  预后相似,均明显低于  $pN_0(i-)$  患者。基于不断增加的研究资料 2009 年 St. Gallen 共识会议上,当 SLN 存在微转移或孤立肿瘤细胞时,69% 的专家不同意对所有的患者避免行 ALND;但对有选择的患者(肿瘤较小、分化较好、组织类型较好),92% 的专家认为可避免 ALND<sup>[14]</sup>。

## 5 SLNB 适应证

最初进行 SLNB 的适应证主要为肿瘤 < 3 cm、临床诊断为  $N_0$  乳腺癌患者。随着乳腺癌 SLNB 研究的不断深入,越来越多的相对禁忌证已逐渐转化为适应证。2009 年 St. Gallen 的专家共识支持除炎性乳腺癌以外的

所有 ALN 阴性乳腺癌作为 SLNB 的适应证<sup>[14]</sup>。

5.1 常规 SLNB 适应证 SLNB 主要适用于临床早期浸润性乳腺癌(T1 和 T2 期)、临床 ALN 阴性、单发肿瘤。

5.2 SLNB 的绝对禁忌证 炎性乳腺癌;组织学或细胞学检测已证实 ALN 阳性;对示踪剂过敏者,包括妊娠和哺乳期乳腺癌(染料可能导致患者过敏)。

5.3 SLNB 的相对禁忌证

5.3.1 多中心性癌 乳腺淋巴系统的解剖学研究结果支持 SLN 不仅是肿瘤组织引流的第一站淋巴结,而且是整个乳房引流的第一站淋巴结。所以,SLNB 也适用于多中心性乳腺癌。临床试验证实多中心肿瘤的 SLNB 假阴性率和准确性与单个肿瘤无差别<sup>[15]</sup>。

5.3.2 乳腺导管内癌(DCIS) 理论上 DCIS 无进行 SLNB 的必要性,但诊断为 DCIS 的患者存在隐匿性浸润。核芯穿刺活检证实的 DCIS 患者中有 10%~38% 最终发现有早期浸润<sup>[16,17]</sup>。对 10 946 例行腋窝清扫的 DCIS 患者的回顾性研究显示腋窝转移率为 3.6%<sup>[18]</sup>。因而,术前诊断为 DCIS 者宜常规行 SLNB,以免术后病理发现浸润性癌而需二次手术行 ALND。反过来,若 SLN 阳性则可证实乳腺内存在浸润性癌,分期及治疗决策需要改变。

5.3.3 既往的乳腺或腋窝手术史 由于担心腋窝淋巴引流可能不再完整,多数临床研究不支持既往非肿瘤性的乳腺手术,如整形、重建或腋窝手术行 SLNB。此类患者需根据不同的情况作决定。一般乳腺肿瘤活检并不影响 SLNB 的成功率和准确率,而相隔时间较长的腋窝手术并不影响寻找 SLN<sup>[19]</sup>。

5.3.4 临床可疑的 ALN 临床可疑的 ALN 曾被认为是 SLNB 的相对禁忌证。但部分临床 ALN 阳性行 HE 染色病理阴性,而部分临床 ALN 阴性的病理检查却阳性。一项丹麦的研究<sup>[20]</sup>显示 ALN 肿大并不作为 SLNB 排除的标准。多数专家认为,对于可疑 ALN 阳性者可在术前行空芯针穿刺活检,阳性者可直接行 ALND,阴性者考虑行 SLNB,但术中需触诊腋窝,将触到的可疑淋巴结全部取出<sup>[21]</sup>。

5.3.5 高龄和肥胖 一项 1 356 例研究<sup>[22]</sup>显示,每增加 1 单位体重指数(BMI)或年龄增长 1 岁,SLNB 成功率降低 0.05。可能是因为肥胖的患者腋窝区域的脂肪比较厚,延缓了腋窝区域的淋巴引流;同时在 ALN 的周围形成脂肪包膜,阻碍了淋巴引流入淋巴结内。但仅是成功率的下降,而未影响假阴性率,高龄和肥胖不应成为 SLNB 的禁忌证。对于此类患者,多数作者建议采用染料示踪剂,并适当延长注射至活检时间,这可以提高 SLNB 成功率。

5.3.6 预防性乳房切除 约 5% 的预防性乳房切除术后标本存在隐匿性浸润性癌,进而被迫进行 ALND<sup>[23]</sup>。对高危患者预防性乳房切除行 SLNB 可使大多数无

ALN 转移的隐匿性乳腺癌患者避免二次手术行 ALND; 反过来, 若 SLN 阳性则提示乳腺存在隐匿性浸润性乳腺癌, 应及时得到后续治疗。

5.3.7 新辅助化疗 何时对接受新辅助化疗的患者行 SLNB 仍有争议。新辅助化疗可以清除转移淋巴结的镜下病变使 ALN 转为阴性。但 SLNB 能否对这些患者进行安全的分期或处理, 目前尚未定论。2008 年美国 NCI 召开的乳腺癌新辅助化疗后局部区域治疗会议的结论认为, 对于临床 No 乳腺癌患者, 新辅助化疗后 SLNB 是指导腋窝处理的准确技术, 新辅助化疗前后均可以接受 SLNB<sup>[14]</sup>。新辅助化疗后行 SLNB 最终的可行性需要前瞻性 SLNB 替代 ALND 试验的证实。

## 6 SLN 假阴性原因分析

6.1 ALN 跳跃性转移 跳跃式转移是乳腺癌不遵循传统的顺序转移模式, 跳过低水平淋巴结直径转移至高水平淋巴结, 是导致 SLN 假阴性发生的最主要因素。

6.2 肿瘤大小相关的假阴性 肿瘤越小, 假阴性率越小。Barone 等<sup>[24]</sup> 总结出不同肿瘤大小乳腺癌 SLNB 假阴性率为: T1a 0.7%、T1b 1.5%、T1c 3.0%、T2 7%、T3 18%。认为较大肿瘤之所以假阴性率较高是因为其肿瘤生长时间较长, 肿瘤细胞发生转移的机会增加, 转移的肿瘤细胞常常会阻塞淋巴通道, 同时转移淋巴结生理完整性受破坏, 吸收示踪剂能力下降, 淋巴引流改道, 使替代淋巴结首先被示踪剂染色, 导致假阴性。因而, 有人提出肿瘤直径 > 5 cm 者应列为 SLNB 的禁忌证。

6.3 示踪剂注射与手术间隔时间相关的假阴性 选择 SLNB 的最佳时机在临床上具有重要意义, 多数作者认为染料示踪剂于术前 10 ~ 15 min 注射。时间过短, 染料尚未很好聚积, 不易发现淋巴结; 时间过长, 染料从第一站淋巴结流向下一站, 有可能将第二站甚至是第三站淋巴结当做 SLN, 导致假阴性出现。

6.4 术前活检或放疗相关的假阴性 因为手术或放疗会造成部分淋巴引流通路中断, 改变淋巴循环的原有状态, 使找到的 SLN 并不是真正的 SLN, 出现假阴性。

6.5 检出 SLN 数目相关的假阴性 文献报道, SLN 的假阴性率与 SLN 数目之间呈负相关。Wong 等<sup>[25]</sup> 报道, 仅检出 1 个 SLN 假阴性率为 14.3%, 2 个以上为 4.3%; 在 98% 的患者中, 取 2 ~ 3 个 SLN 可以预示腋窝状况, 但对有转移危险的 SLN 切除数目没有上限。因而, 许多作者主张在固定位置所找到的淋巴结, 包括蓝染的和非蓝的, 均应作为 SLN 进行病理检查, 对减少假阴性率意义重大。

6.6 与病理学检查相关的假阴性 术中冰冻病理常不能发现 SLN 微转移病变, 传统的常规 HE 染色病理亦存在较多漏诊微转移灶, 连续切片 HE 染色及 IHC 检测可

提高微转移灶的发现率。

## 7 SLNB 的临床应用

大规模前瞻性 NSABP-B-32 试验将 5 611 例临床 No 浸润性乳腺癌患者随机分为 SLNB + ALND 组和 SLNB (若 SLN 阳性行 ALND) 组, 对其中 3 989 例 SLN 阴性者中位随访 95.3 个月的结果证实, 两组总生存率、无病生存率及局部控制率均无统计学差异<sup>[25]</sup>。目前, SLNB 已经成为欧美国家及我国多数大型医院早期乳腺癌的标准治疗模式, 对 SLN 阴性者不再行 ALND。

SLNB 的假阴性是该技术应用于临床的主要障碍。ASCO 总结 69 个临床研究中心包括 8 059 例 SLNB, 灵敏度为 71% ~ 100%, 平均假阴性率 8.4% (0% ~ 29%)<sup>[27]</sup>。荟萃分析国内 SLNB 的成功率为 69% ~ 100%, 平均为 90.82%, 其中蓝染料法 89.84%、核素法 92.67%、联合法 94.63%, 假阴性率为 0% ~ 25%, 平均 9.69%, 与国外报道的相近<sup>[28]</sup>。不能低于 5% 的假阴性率是很难让人接受的。目前临床研究的假阴性率多在 5% 以上, 但经一段学习曲线后多数均能降至 5% 以下。假阴性率的控制关键是医生的技术熟练程度及经验的积累。美国乳腺癌外科医师协会建议<sup>[29]</sup>, 外科医师需完成 20 例 SLNB (随后行 ALND), 使成功率达到 90%, 假阴性率低于 5%, 才可行 SLNB 替代 ALND。这是一个总的原则, 依据具体医生的熟练程度及假阴性率, 需要完成的 SLNB 例数可以适当调整。

## 8 SLN 阳性患者腋窝处理的进一步研究

ALND 是 SLN 阳性患者腋窝的标准处理方式。尽管目前尚不是标准治疗, 对于 SLN 阳性的患者, SLNB 亦可选择性的取代 ALND。其理由主要为: ①目前诊断的乳腺癌患者, 即使 SLN 阳性, 大多数也仅有 SLN 转移, SLNB 足以完成分期和治疗。较大的乳腺研究中心的研究显示, 40% ~ 70% 的腋窝阳性患者仅有 SLN 转移; ②新辅助化疗的效果显示, 较低负荷转移淋巴结可以通过全身辅助治疗得到有效控制。正在进行的大样本随机研究旨在确定非 SLN 无转移或转移危险性极低的亚组人群<sup>[30]</sup>。

作为一项腋窝准确分期的微创活检技术, SLNB 代表着乳腺癌外科治疗的发展水平, 已迅速替代 ALND 成为大多数早期乳腺癌的标准治疗。然而, SLNB 的广泛开展可能超越了已有的证据支持, 仍有一些问题尚未明确。如有争议的适应证、内乳 SLNB, 如何降低假阴性率, 经济、灵敏的病理检测方法, 微小转移灶的预后价值, 结果阴性的 SLNB 替代 ALND 的腋窝复发率及远期生存率, SLN 阳性非 SLN 转移的精确预测等问题, 还有待大型前瞻性临床研究的证实。

## 参 考 文 献

- [1] Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast [J]. Br J Surg, 1959, 46(200): 574-582.
- [2] Urban J, Marjani M. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer [J]. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1971, 111(1): 130-136.
- [3] Jatoi I. Management of the axilla in primary breast cancer [J]. Surg Clin North Am, 1999, 79(5): 1061-1073.
- [4] 赵佳, 王水, 刘晓安. 早期乳腺癌染料法前哨淋巴结活检的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(10): 785-787.
- [5] 李新, 段秀庆. 美蓝和异硫蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的对比研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(6): 703-704.
- [6] 郑刚, 王磊, 左文述, 等. 乳腺癌前哨淋巴结解剖学定位的临床研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2007, 10(6): 475-478.
- [7] 杨红健, 胡佳女. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检的假阴性率及对策 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(9): 810-814.
- [8] 刘纯, 李振平. 国产亚甲蓝标记乳腺癌前哨淋巴结活检 64 例分析 [J]. 中国肿瘤, 2008, 17(10): 893-895.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 乳腺癌前哨淋巴结临床指南 [J]. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2011版). 中国癌症杂志, 2011, 21(5): 367-414.
- [10] 李树玲主编. 乳腺肿瘤学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 6.
- [11] Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group [J]. Lancet, 1999, 354(9182): 896-900.
- [12] Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, et al. Clinical significance of occult micrometastases in axillary lymph nodes in "node-negative" breast cancer patients [J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93(6): 695-698.
- [13] Vestjens JH, Pepels MJ, de Boer M, et al. Relevant impact of central pathology review on nodal classification in individual [J]. Ann Oncol, 2012, 23(10): 2561-2566.
- [14] 王永胜. 乳腺癌前哨淋巴结活检: 共识与展望 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(7): 505-509.
- [15] Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy—a multi-institutional validation study [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21): 3374-3480.
- [16] Wilkie C, White L, Dupond E, et al. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma In situ [J]. Am J Surg, 2005, 190: 563-566.
- [17] Goyal AC, Douglas-Jones A, Monypenny I, et al. Is there a role of sentinel lymph node biopsy for ductal carcinoma In situ?: analysis of 587 cases [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 98(3): 311-314.
- [18] Winchester DP, Menck HR, Osteen RT, et al. Treatment trends for ductal carcinoma in situ of the breast [J]. Ann Surg Oncol, 1995, 2(3): 207-213.
- [19] 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 [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 89(2): 159-163.
- [20] Ilum L, Bak M, Olsen KE, et al. Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection [J]. Acta Oncol, 2000, 39(3): 423-428.
- [21] Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, et al. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer [J]. Am J Surg, 2002, 184(4): 307-309.
- [22] Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer [J]. Breast J, 2002, 8(2): 88-91.
- [23] Nasser SM, Smith SG, Chagpar AB. The role of sentinel node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy [J]. J Surg Res, 2010, 164(2): 188-92.
- [24] Barone JE, Tucker JB, Perez JM, et al. Evidence-based medicine applied to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer [J]. Am Surg, 2005, 71(1): 66-70.
- [25] Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate [J]. J Am Coll Surg, 2001, 192(6): 684-689.
- [26] Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(25): 3929-3936.
- [27] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node in early-stage breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30): 7703-7720.
- [28] 左文术, 于志勇, 郑刚. 乳腺癌前哨淋巴结活检研究的现状与展望 [J]. 外科理论与实践, 2011, 16(1): 14-18.
- [29] Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing how many cases are enough [J]. J Am Coll Surg, 2001, 193(2): 206-209.
- [30] [美] Harris JR, Lippman ME, Morrow M 等主编, 王永胜, 于金明, 叶林主译. 乳腺病学 [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2006: 4, 700-701.

( 收稿日期: 2013-03-02 修回日期: 2013-04-21)