

文章编号:1005-6947(2005)09-0696-03

· 综述 ·

乳腺癌前哨淋巴结活检的研究进展

黄元媛 综述 黄宗海 审校

(南方医科大学附属珠江医院 普通外科, 广东 广州 510282)

摘要:乳腺癌前哨淋巴结(SLN)活检被认为是决定是否行腋窝淋巴结清扫术的潜在手段。多年研究表明,SLN活检能较准确地评估早期乳腺癌患者的腋窝淋巴结情况,其近期疗效与腋窝淋巴结清扫术相当。笔者主要对近年乳腺癌SLN活检的研究进展作一综述。

关键词:乳腺肿瘤/病理学;淋巴结/病理学;活组织检查

中图分类号:R737.9;R446.8

文献标识码:A

乳腺癌前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检是近代乳腺癌外科治疗的两大进展之一。自1993年Krag^[1]首次报道乳腺癌SLN活检的临床意义以来,经过10多年的探索和实践,乳腺癌SLN活检技术日趋成熟,并有可能成为乳腺癌外科诊疗的常规方法。本文主要就乳腺癌SLN活检的新动态作一综述。

1 前哨淋巴结的概念及其临床意义

前哨淋巴结的概念由Cabanais^[2]在1977年首次提出,是指原发肿瘤区域淋巴结引流的第一个淋巴结,是预测该肿瘤区域淋巴结转移状况的重要指标。

从临床角度看,腋窝淋巴结清扫主要有两方面意义:一是评估腋窝淋巴结转移情况,以便对乳腺癌进行分期,制定诊疗计划;二是控制腋窝肿瘤复发。随着诊断技术的不断提高和防癌意识的增强,越来越多的乳腺癌患者获得早期诊断,其中至少有2/3的早期患者并无腋窝淋巴结转移。对于

这部分患者,腋窝淋巴结清扫术不但不能使其获益,而且术后发生的患侧上肢麻木、疼痛、淋巴水肿、功能障碍等并发症会不同程度地影响患者的生活质量,并可能为此花费更多医疗费用。那么有没有一种确实可靠的预测方法可用于判断是否需行腋窝淋巴结清扫术?乳腺癌SLN活检成为最具希望的方法。Veronesi等^[3]的随机对照研究显示,SLN活检的敏感性为91.2%,特异性为100%,阴性预测值为95.4%。经过平均42个月的随访,167个SLN阴性而没有行腋窝淋巴结清扫术的患者无1例出现腋窝转移,腋窝淋巴结清扫组和单纯SLN活检组的总生存率及乳腺癌相关事件的累积频率无统计学差异。Reitsamer^[4]的研究也得出类似的结果。他们认为对于早期乳腺癌患者,SLN活检是预测腋窝淋巴结转移状况的可靠手段,其中SLN阴性而未行腋窝淋巴结清扫者的近期疗效与行腋窝淋巴结清扫术相当。

2 乳腺癌前哨淋巴结活检的研究热点

乳腺癌SLN活检是一项包括外科、核医学科、病理科在内的多学科合作的技术。目前研究的热点主要集中在示踪技术、病理检验和适应证等方面。

2.1 示踪技术

应用于乳腺癌SLN活检的示踪技术主要有核素示踪和染料示踪。前者所用的示踪剂多为^{99m}Tc标记的硫胶体。经过术前淋巴闪烁扫描和术中 γ 探头探测2次定位,SLN活检的成功率一般在94%~97%^[5~9]。这一技术不仅能探测腋窝淋巴结,而且可探测锁骨上淋巴结和内乳淋巴结,有利于检出跳跃转移以及向内乳淋巴结转移的癌肿的前哨淋巴结。但该技术所需仪器设备及费用较为昂贵,且有潜在的放射危害。染料示踪主要以淋巴蓝或亚甲蓝为示踪剂,在直视下寻找着色淋巴结,无需特殊的探测设备,医疗费用较低,不存在放射性危害^[10~12]。然而,由于一般情况下临床医师仅探查患侧腋窝区,而不探查内乳淋巴结及锁骨上淋巴结,探查范围比较局限,且缺少量化指标,容易产生主观判断误差,故在一定程度上影响SLN活检的成功率^[13]。也有学者^[14]采用活性炭等其他示踪剂作研究,成功率也可达86.8%,但相关技术尚不成熟。目前,越来越多的研究者联合应用核素示踪和染料示踪技术,以求进一步提高乳腺癌SLN活检的成功率^[15~18]。

2.2 病理检验

病理检验是SLN活检过程中最重

收稿日期:2004-12-17;

修订日期:2005-04-07。

作者简介:黄元媛(1978-),女,江西南康人,南方医科大学附属珠江医院医师,主要从事乳腺疾病方面的研究。

通讯作者:黄元媛 E-mail: cathyhy78@hotmail.com。

要的步骤之一,其结果直接影响病情的分级、分期、治疗计划的制定以及对预后的判断。多年来,淋巴结微转移(即转移灶最大径 $\leq 2\text{mm}$)的检测及其临床意义的研究一直是学者们讨论的热点,对乳腺癌 SLN 微转移的检测也成为 SLN 活检的研究重点。

多项研究显示,采用常规术中冷冻病理检验技术,SLN 活检的假阴性率高达 10%~30%^[19]。其中对微转移的漏检率高是导致假阴性率居高不下的主要原因。Menes 等^[20]的研究表明,常规术中冷冻技术对直径 $> 2\text{mm}$ 转移灶的敏感性为 83%,而对包括微转移灶在内的所有转移灶的敏感性仅为 64%。Wada 等^[19]回顾了 569 例 SLN 活检病例,其中 T1b、T1c 和 T2 肿瘤 SLN 活检的假阴性率分别为 33%、19% 和 14%。因此认为肿瘤越小,常规的冷冻技术越难以检出微转移灶。常规的苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色法和印片细胞学 HE 染色法对微转移灶的检验结果也不甚理想^[19,21]。为提高对微转移的敏感性,研究者们尝试了多种方法,包括连续切片、多层切片、免疫组织化学染色法(immunohistochemical, IHC)、反转录多聚酶链反应等,其中连续切片 HE 染色法和 IHC 是应用比较广泛的方法^[22]。连续切片 HE 染色法的优点是对整个淋巴结或淋巴结多个层面作连续分析,能获得比较完整的病理资料,对微转移有较高的检出率,可将淋巴结转移的检出率提高 7%~33%^[22,23]。尽管与传统的冷冻技术和常规 HE 染色法相比,这一技术需要消耗较多的人力、物力和财力,但对于数量不多的 SLN 来说,并不增加太多工作量和医疗费用。IHC 是针对乳腺癌细胞中常见的突变蛋白,以其单克隆抗体与突变蛋白结合达到检测目的。用于乳腺癌 SLN 活检单克隆抗体主要有细胞角蛋白抗体和上皮膜抗原抗体等。IHC 敏感性高,但缺乏肿瘤

特异性,有一定假阳性率。

淋巴结微转移的临床意义一直存在较大争议。曾有较大规模的临床研究显示腋窝淋巴结微转移者的 5 年无瘤生存率和总生存率低于无淋巴结转移者^[24],而乳腺癌前哨淋巴结微转移对预后的影响尚在研究之中。

2.3 适应证和禁忌证

目前乳腺癌 SLN 活检主要应用于肿瘤最大径 $\leq 3\text{cm}$ 、临床检查无腋窝淋巴结转移的早期乳腺癌患者,而妊娠、有患侧腋窝和/或乳房手术史、放疗史的均为乳腺癌 SLN 活检的禁忌证^[25,26]。

一般来说,肿瘤越大,侵犯淋巴系统的机率越大,易造成局部淋巴回流不畅甚至阻塞,淋巴回流途径改变。这样,手术所得淋巴结常常不是真正意义上的 SLN,增加 SLN 活检的假阴性率,故 SLN 活检较少用于肿瘤大于 3cm 的乳腺癌患者。不过有学者对此持不同看法。Reitsamer 等^[27]试将 SLN 活检应用于经过新辅助化疗的 II 期或 III 期乳腺癌患者,结果 SLN 活检成功率为 86.7%,假阴性率仅为 6.7%。传统观念认为,多中心或多小叶原发癌由于其淋巴回流途径复杂多样,可能影响 SLN 活检的成功率和准确率,不适合 SLN 活检。近年也有研究^[28,29]提示乳腺癌 SLN 活检同样适用于这部分乳腺癌患者。但由于这些研究样本量较小,其结果还需要更大规模的临床随机对照研究予以验证。

乳腺癌 SLN 活检,理想的效果应是:(1)活检成功率在 95% 以上;(2)假阴性率在 5% 以下;(3)SLN 阴性而未行腋窝淋巴结清扫患者的近期及远期疗效优于或与腋窝淋巴结清扫术相当。目前这一技术尚存在一些问题,主要有:(1)对适应证和禁忌证仍有争议;(2)尚无一个权威性的病理操作指南;(3)SLN 阴性而未行腋窝淋巴结清扫患者的远期疗效尚未明确。但当前的研究结果发现早期乳腺癌仅

行 SLN 活检术后患者并发症少,该技术可以比较准确地评估腋窝淋巴结状况,SLN 阴性而未行腋窝淋巴结清扫患者的近期疗效与腋窝淋巴结清扫术相当,表明 SLN 活检是一项安全有效的诊疗方法。

参考文献:

- [1] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, *et al.* Surgical resection and radio-localization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe [J]. *Surg Oncol*, 1993, 2(6): 335 - 339.
- [2] Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1997, 39(2): 450 - 466.
- [3] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6): 546 - 553.
- [4] Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, *et al.* Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection - follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(3): 221 - 223.
- [5] Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, *et al.* Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma detecting probe [J]. *Radiol Clin North Am*, 2001, 39(5): 947 - 956.
- [6] Mariani G, Moresco L, Viale G, *et al.* Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(8): 1198 - 1215.
- [7] Noguchi M. Relevance and practicability of internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer [J]. *Breast*

- Cancer, 2002, 9 (4): 329 - 336.
- [8] 邓惠兴, 胡国瑛, 邹保民, 等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ASC 淋巴显像在乳癌前哨淋巴结定位中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19 (4): 420 - 422.
- [9] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, *et al.* The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study[J]. N Engl J Med, 1998, 339 (14): 941 - 946.
- [10] 张毅, 戴朝六, 戴新, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活检的临床应用[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12 (5): 380 - 381.
- [11] 聂强, 吴诚义. 手术中蓝染法鉴别前哨淋巴结及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11 (6): 324 - 327.
- [12] 邬一军, 周新惠, 黄钟英, 等. 乳腺癌前哨淋巴结中 mammaglobin 检测的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11 (6): 328 - 330.
- [13] 刘锦平, 周毅, 周蕾蕾, 等. 乳腺癌前哨淋巴结的定位与活检[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2002, 9 (5): 319 - 321.
- [14] Liu CL, Yang TL, Chen BF. Sentinel lymph node mapping with emulsion of activated carbon particles in patients with pre-mastectomy diagnosis of intraductal carcinoma of the breast[J]. J Chin Med Assoc, 2003, 66 (7): 406 - 410.
- [15] Kumar R, Bozkurt MF, Zhuang H, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in the management of breast cancer[J]. Indian J Cancer, 2003, 40 (2): 60 - 66.
- [16] Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, *et al.* Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10 (3): 242 - 247.
- [17] Mariani G, Erba P, Villa G, *et al.* Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective[J]. J Surg Oncol, 2004, 85 (3): 112 - 122.
- [18] 李涛. 乳癌前哨淋巴结活检[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11 (6): 364 - 366.
- [19] Wada N, Imoto S, Hasebe T, *et al.* Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. Jan J Clin Oncol, 2004, 34 (3): 113 - 117.
- [20] Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, *et al.* Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10 (10): 1166 - 1170.
- [21] Barranger E, Antoine M, Grahek D, *et al.* Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer[J]. J Surg Oncol, 2004, 86 (3): 128 - 133.
- [22] Ollila DB, Stitzenberg KB. Breast cancer sentinel node metastases: histopathologic detection and clinical significance[J]. Cancer Control, 2001, 8 (5): 407 - 414.
- [23] Pargaonkar AS, Beissner RS, Snyder S, *et al.* Evaluation of immunohistochemistry and multiple-level sectioning in sentinel lymph nodes from patients with breast cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127 (6): 701 - 705.
- [24] Rampaul RS, Miremadi A, Pinder SE, *et al.* Pathological validation and significance of micrometastasis in sentinel nodes in primary breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2001, 3 (2): 113 - 116.
- [25] Zavagno G, Salvo GL, Casara D, *et al.* Sentinel node biopsy for breast cancer: is it already a standard of care? A survey of current practice in an Italian region[J]. BMC Cancer, 2004, 4 (1): 2.
- [26] Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy[J]. Breast Cancer Res, 2001, 3 (2): 104 - 108.
- [27] Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy[J]. J Surg Oncol, 2003, 84 (2): 63 - 67.
- [28] Kumar R, Jana S, Heiba SI, *et al.* Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer[J]. J Nucl Med, 2003, 44 (1): 7 - 10.
- [29] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2004, 30 (5): 475 - 479.