

文章编号:1005-6947(2005)09-0699-03

· 综述 ·

乳腺癌前哨淋巴结活检存在的几个问题

贺青卿 综述 姜军 审校

(第三军医大学附属西南医院 乳腺疾病中心, 重庆 400038)

摘要:前哨淋巴结活检(SLNB)在乳腺外科已被广泛应用,但仍有一些问题存在争议,如示踪剂的选择、示踪剂注射的最佳部位、如何评价淋巴闪烁显像、腋窝外前哨淋巴结(SLN)特别是内乳SLN的意义、SLN微转移的检测及其意义、SLNB对导管原位癌患者的意义、新辅助化疗对SLNB的影响以及腋窝淋巴结清扫的价值等问题。笔者对乳腺癌SLNB的现状和当前存在的问题进行综述,希望有助于规范该技术并促进其病例选择的一致性。

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

前哨淋巴结(SLN)的概念引入乳腺癌治疗仅12年,由于其能准确地预测腋窝淋巴结转移状态^[1,2],故前哨淋巴结活检(SLNB)已经成为比较公认的判断腋窝淋巴结转移状况的术式,可能替代传统的腋窝淋巴结清扫术(ALND),是继保乳手术之后乳腺外科的又一大进展。但其具体技术方法和操作标准仍不统一,笔者对当前乳腺癌SLNB存在争议的几个方面作一综述。

1 SLNB的技术方法

1.1 示踪剂的选择

1993年Krag等最早把SLNB引入乳腺癌的治疗,当时使用的放射性示踪剂成功率为82%。1年后有人只用蓝色染料行乳腺癌SLNB,其成功率为66%。Derossis等^[3]分析2000例乳腺癌SLNB的前500例和最后500例,发现单用染料法行SLNB两者无明显

差别(89%:90%),而放射性示踪剂确认SLN的成功率从88%提高到98%。他们认为两种方法联合可提高SLNB的检出率。然而何种放射性示踪剂为最好并无一致的标准。示踪剂对SLNB的影响至关重要,因为不同示踪剂的分子颗粒大小不一,而且还存在剂量和体积大小的问题。放射性核素欧洲多用^{99m}Tc Nan colloid和^{99m}Tc rhenium colloid;美国多用^{99m}Tc sulfur colloid;日本多用^{99m}Tc tin colloid,^{99m}Tc albumin和^{99m}Tc phytate;国内多用^{99m}Tc sulfur colloid。剂量有用376MBq甚至564MBq。Gildy等^[4]推荐术前1d用94MBq^{99m}Tc 硫胶体能获得理想的淋巴显像,对SLN能准确定位。蓝色染料国外用专利兰、淋巴蓝或异硫蓝等,国内多用亚甲蓝^[5]。亚甲蓝染色定位SLN优于专利蓝或异硫蓝,过敏反应少见^[6,7]。理想的放射性核素应是半衰期短、易重复,放射性小、无损人体。载体颗粒直径应为10nm~50nm,小于4nm时,易吸收入血,大于50nm时不易被淋巴吸收,滞留于注射部位,产生放射性损伤。因此需要探讨新型淋巴染料用于SLNB。

1.2 示踪剂的注射部位

早期研究认为,将示踪剂注射于肿瘤周围组织的实质内能反映肿瘤淋巴引流的真实情况。但对外上象限的肿瘤,肿瘤周围注射使得本底增高,影响 γ 探测仪探测腋窝SLN的准确性。淋

巴引流有一定的局域性,距离肿瘤较远的部位注射示踪剂显示的SLN可能不是肿瘤首先引流的淋巴结。尽管乳腺和皮肤之间存在丰富的交通淋巴管,皮下淋巴管较乳腺实质淋巴管更丰富,但皮下、乳晕下给药和肿瘤周围乳腺实质给药,除个别报告外均未达到完全的一致性^[8]。有报告^[9]对36例早期乳腺癌患者先后分别采用肿瘤周围(术前1~8d)和皮下(手术当天)不同途径给药,仅有19例的淋巴引流途径一致。皮下或乳晕下注射示踪剂是确认腋窝SLN的有效方法^[10],但很少能显示乳腺实质深部的引流淋巴管和内乳SLN、锁骨下和乳腺内的SLN。

鉴别内乳SLN,当前推荐的方法是肿瘤周围注射放射性核素而在乳晕下或皮下注射蓝色染料两种方法联合。如只鉴别腋窝SLN,最佳的注射方法是肿瘤周围注射蓝色染料而把放射性示踪剂注射到瘤体表面皮下或同一象限乳晕下。如果肿瘤在外上象限或肿瘤不能被触及者,乳晕下注射法是较佳的选择,核素法和蓝色染料法相结合是最近被推荐的方法,能降低假阴性率,尤其对初学者更合适^[11]。

1.3 术前淋巴显像的价值

术前淋巴显像是为了更直观、更清楚地确定SLN位置。多中心联合对805例乳腺癌进行的研究显示,术前是否行淋巴显像对SLN的检出率和假阴性率无明显影响^[12]。但有人认为淋巴

基金项目:国家“十五”科技攻关计划资助项目(2001BA703B17)。

收稿日期:2005-05-17;

修订日期:2005-07-18。

作者简介:贺青卿(1966-),男,山东东明人,第三军医大学附属西南医院副主任医师,主要从事乳腺、甲状腺外科的基础与临床方面的研究。

通讯作者:姜军 E-mail:jcbd@medmail.com.cn。

显像能显示整个淋巴引流模式,是确定 SLN 最有效的方法,可以发现腋窝外 SLN,如内乳 SLN,为个体化治疗提供了依据。术前淋巴显像发现 11% ~ 35% 的 SLN 位于内乳淋巴链,而手持 γ 探测仪仅发现 4.3% ($n = 455$) 的内乳 SLN。淋巴显像联合其他技术能提高 SLN 的检出率,使假阴性率小于 5%。ALMANAC Trialists Group 2005 年的结果显示,823 例乳腺癌中 593 例术前淋巴显像,其内乳淋巴结显像率为 9%。淋巴显像组 SLNB 成功率(98%)显著高于未显像组(90%)。术前淋巴显像能缩短学习曲线,能提高肥胖和年龄较大的病例的活检成功率。然而淋巴显像花费时间较长且增加费用^[13]。有时存在 2 个原发病灶来源的淋巴通路,2 条均是直接路径,可达到 2 枚不同的淋巴结。术前淋巴显像能为 SLNB 提供直观的、更全面的临床资料^[14]。

1.4 内乳 SLNB

Cranenbroek 等^[15]对 6 000 例乳腺癌患者的随访表明,乳腺癌原发病灶被清除后,内乳淋巴结转移灶是远处转移的根源之一,内乳淋巴结转移状态对乳腺癌的预后判断和腋窝淋巴结转移同样重要。SLNB 再次引起对内乳淋巴结研究的兴趣。有研究^[16,17]发现内乳 SLN 的癌转移率并非人们预想的那么高(仅为 0% ~ 4%)。然而 Veronesi 等^[18]发现 T1 且腋窝淋巴结无转移的乳腺癌患者,其内乳淋巴结的转移率为 6% ~ 14%。Noguchi 等^[19]发现 50 例乳腺癌中 9 例存在内乳淋巴结转移。尽管新的乳腺癌分期特别强调内乳淋巴结的意义,目前内乳 SLNB 仍处于研究阶段。如何定位内乳 SLN 以及探讨简便、创伤小的手术方法是研究的重点^[20]。ALMANAC Trialists Group 报告,淋巴显像热点位于内乳淋巴链者为 9% ($n = 707$),内乳淋巴结转移率为 13%,只有内乳淋巴结转移而无腋窝淋巴结转移的病例较少(6%)。文献报告^[21]691 例乳腺癌内乳淋巴结显像 150 例,其内乳淋巴结阳性者 22 例。在这种情况下不宜把内乳 SLNB 作为常规,但任何对内乳 SLN 的临床研究都应该被鼓励^[22,23]。

2 病理检查存在的问题

2.1 SLN 微转移

新的乳腺癌淋巴结分期把大于 0.2 mm,小于或等于 2 mm 的转移灶定为淋巴结微转移(pN1mi)。其实假阴性的主要原因是 SLN 微转移的存在。有试验发现,常规方法诊断淋巴结阴性的乳腺癌病例($n = 736$)有 20% 存在微转移^[24]。多数研究认为淋巴结微转移是影响预后的重要因素,但 Igor 等^[25]对 150 例接受腋窝 SLNB 的早期乳腺癌患者平均随访 42 月,发现 SLN 微转移不增加腋窝复发率,不增加远处转移率。最近有假说认为 SLN 如存在一个较大克隆(10 个细胞以上)癌细胞将显著影响预后,单个癌细胞或较小克隆(小于 10 个癌细胞)不影响预后。美国病理医师学会和美国外科医师学会认为,免疫组化检测 SLN 微转移不能用于临床治疗的决策,可用于临床研究。当 HE 染色发现可疑的癌转移时,应行免疫组化检测。SLN 微转移的意义仍有待进一步研究。

2.2 SLNB 的假阴性率

术中冷冻切片或印片细胞学检查 SLN 阴性者,术后最终 HE 染色仍能发现有淋巴结转移。这不是 SLNB 技术的失败,而是冷冻切片和印片细胞学的缺陷所致。实践中发现 38% ~ 67% 的阳性淋巴结只存在于 SLN。有人检测 SLN 阳性患者的非 SLN 发现,T1 非 SLN 的转移率很低,认为 T1 且 SLN 只存在微转移的病例,仅行 SLNB 已足够。而 Viale 等报道有 SLN 微转移的 T1 患者非 SLN 转移率为 22%,T2 患者的非 SLN 转移率是 24%^[26,27],故认为 SLNB 能否代替 ALND 仍值得研究。

3 SLNB 的病例选择标准

3.1 导管原位癌与 SLNB

准确地说,乳腺导管原位癌不伴有腋窝淋巴结转移。但导管原位癌原发肿瘤局部存在的微小浸润常被忽略。SLNB 为全面仔细地分析这部分患者腋窝 SLN 提供了技术支持。Klauber 和 DeMore 报道 76 例高危导管原位癌进行了 SLNB,免疫组化检测发现 9 例 SLN 有转移,7 例 SLN 有微转移。Cox

等报道 195 例导管原位癌中 26 例 SLN 存在转移,其中 HE 染色发现 13 例,免疫组化发现 13 例。最近有报告认为对高危导管原位癌患者应进行 SLNB,以提高淋巴结分期的准确性^[28]。

3.2 新辅助化疗和 SLNB

新辅助化疗可使局部进展期乳腺癌降期,将不可手术的乳腺癌转为可手术乳腺癌,甚至使部分患者获得保乳手术的机会,但没有显著提高长期生存率。新辅助化疗后多数患者的腋窝淋巴结分期降低,腋窝淋巴结转移灶获得控制。如行 SLNB,部分患者可免除 ALND^[29,30]。

新辅助化疗使转移肿瘤坏死导致淋巴引流途径的改变或中断,可能使 SLNB 失败,即使成功也难以反映原发肿瘤真实的淋巴引流途径。不同病例腋窝淋巴结转移灶对化疗的反应存在差别,因此认为化疗后的 SLN 状态不能准确预测腋窝淋巴结状态。新辅助化疗后 SLNB 的准确率为 82% ~ 97%,假阴性率为 0% ~ 33%。有人认为 2% ~ 5% 的假阴性率是合理的、可接受的,但目前一致同意的可接受的假阴性率未被确认^[31]。不同报告存在相反结论,也缺乏长期随访结果,新辅助化疗后 SLN 阴性患者能否免除 ALND 尚需进一步研究。

总之,由于乳腺癌 SLNB 的准确性在同一患者可经过 ALND 获得证实,故该术式在很短时间内即被应用于临床;患者对功能和美容的要求提高也是促使 SLNB 广泛开展的重要原因。在大的随机试验结果报告之前,SLN 阳性的病例仍应行 ALND;SLN 阴性者可免除 ALND,但必须进行必要的医患沟通,由患者做出选择。

本文旨在有助于推荐临床上 SLNB 的一些“共识”,规范病例的选择标准和手术操作。乳腺功能性淋巴引流规律和乳腺癌淋巴引流规律的阐明将有助于解决有争议的问题。

参考文献:

- [1] Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, et al. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients[J]. J Surg On-

- col, 2004, 85 (3): 102 - 111.
- [2] 李涛, 田兴松. 乳腺癌前哨淋巴结活检[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11 (6): 364 - 366.
 - [3] Derossis AM, Fey J, Yeung H, *et al.* A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer [J]. J Am Coll Surg, 2001, 193 (5): 473 - 478.
 - [4] Gildy VB, Ebrahim SD, Tara MB, *et al.* Lymphatic drainage patterns on early versus delayed breast lymphoscintigraphy performed after injection of filtered 99m Tc sulfur colloid in breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy [J]. Clin Nucl Med, 2005, 30 (1): 11 - 15.
 - [5] 卢崇亮. 乳腺癌前哨淋巴结亚甲蓝示踪活检术的临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13 (11): 856 - 858.
 - [6] 何建军, 任予, 陈武科, 等. 美蓝和专利蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中作用的研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2001, 10 (5): 388 - 390.
 - [7] Thevarajah BAS, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer [J]. Am J Surg, 2005, 189 (2): 236 - 239.
 - [8] Mitsuru K, Etsuji N, Yasuhiko Y, *et al.* Radioguided sentinel node detection in breast cancer patients: comparison of 99mTc phytate and 99mTc rhenium colloid efficacy [J]. Nucl Med Commun, 2004, 25 (10): 1031 - 1037.
 - [9] Eroglu A, Mudun A, Berberoglu K, *et al.* Comparison of subdermal and peritumoral injection techniques of lymphoscintigraphy to determine the sentinel lymph node in breast cancer [J]. Clin Nucl Med, 2004, 29 (5): 306 - 311.
 - [10] 张毅, Zhang junwei, 戴朝六, 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] Sanidas EE, Daskalakis M, Sbyrakakis N, *et al.* Modifications of the learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy [J]. Eur J Surg Oncol, 2005, 31 (4): 357 - 363.
 - [12] McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, *et al.* Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes [J]. Ann Surg, 2000, 231 (5): 724 - 731.
 - [13] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2005, 41 (2): 238 - 243.
 - [14] Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, *et al.* Lymphatic drainage patterns from the breast [J]. Ann Surg, 2004, 239 (2): 232 - 237.
 - [15] Cranenbroek S, van der Sangen MJ, Kuijt G, *et al.* Diagnosis, treatment and prognosis of internal mammary lymph node recurrence in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 89 (3): 271 - 275.
 - [16] van der Ent FWC, Kengen RAM, van der Pol HAG, *et al.* Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J]. Ann Surg, 2001, 234 (1): 79 - 84.
 - [17] Johnson N, Soot L, Nelson J, *et al.* Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer [J]. Am J Surg, 2000, 179 (5): 386 - 388.
 - [18] Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, *et al.* Risk of internal mammary lymph-node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients [J]. Ann Surg, 1983, 198 (6): 681 - 684.
 - [19] Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer [J]. J Surg Oncol, 2000, 73 (3): 75 - 80.
 - [20] Fabry HFJ, Mutsaers PNJ, Meijer S, *et al.* Clinical relevance of parasternal uptake in sentinel node procedure for breast cancer [J]. J Surg Oncol, 2004, 87 (1): 13 - 18.
 - [21] Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, *et al.* Should the hunt for internal mammary chain sentinel lymph nodes begin? [J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10 (10): 935 - 941.
 - [22] Purushotham AD, Cariati M. Internal mammary nodes and breast cancer [J]. Br J Surg, 2005, 92 (2): 131 - 132.
 - [23] Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: the initial ALMANAC experience [J]. Clin Breast Cancer, 2004, 5 (4): 279 - 284.
 - [24] 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.
 - [25] Igor L, Richard MR, Ulrich G, *et al.* Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node or SLN micrometastases [J]. Ann Surg, 2005, 241 (1): 152 - 158.
 - [26] Allweis TM, Badriyyah M, Bar AV, *et al.* Current controversies in sentinel node biopsy for breast cancer [J]. The Breast, 2003, 12 (3): 163 - 171.
 - [27] Omgo EN, Susanne HE. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11 (3): 169 - 173.
 - [28] Fuhrman GM. Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma in situ and other controversial indications [J]. Am Surg, 2004, 70 (5): 403 - 406.
 - [29] Aihara T, Munakata S, Morino H, *et al.* Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study [J]. J Surg Oncol, 2004, 85 (2): 77 - 81.
 - [30] Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast [J]. The Breast, 2003, 9 (5): 374 - 379.
 - [31] Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, *et al.* Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma [J]. Cancer, 2004, 100 (12): 2555 - 2561.