文章编号:1005 - 6947(2011)11 - 1244 - 03

·文献综述·

前哨淋巴结活检在用于早期乳腺癌治疗可行性的研究进展

马英路 综述 袁凯, 张坤, 孟志刚, 张桂, 付荣湛 审校

(山东大学附属千佛山医院 普通外科, 山东 济南 250014)

摘要:前哨淋巴结活检(SLNB)对于早期乳腺癌的治疗有其深远意义。笔者仅就 SLN 示踪定位的方法和注射部位、SLN 的诊断方法、SLNB 替代腋窝淋巴结清扫(ALND)假阴性率及其原因和对策等问题的研究进展作一综述。 [中国普通外科杂志,2011,20(11):1244 - 1246]

关键词:乳腺肿瘤/治疗; 前哨淋巴结; 假阴性; 综述文献

中图分类号:R 737.9 **文献标识码:**A

乳腺癌占女性所有肿瘤的 18%,早期发现及早期治疗是改善乳腺癌预后的重要因素。前哨淋巴结(SLN)是指最有可能最先发生肿瘤转移的淋巴结,是肿瘤淋巴引流的第一站淋巴结。1993 年 Krag 等[1] 首先采用放射性同位素定位 SLN,1994 年 Giuliano 等[2] 首先报道了用染料法定位 SLN 的临床意义。乳腺癌前哨淋巴结活检(SLNB)技术实用便捷,显示出广泛的应用前景,已对传统的 ALND 方式提出了挑战,并反映了乳腺癌治疗向微创方向发展的趋势[3]。通过术中对 SLN 性质的判定,使部分患者避免了 ALND 带来的皮下积液、上肢水肿及功能障碍等并发症。本文就 SLNB 方法及其存在的问题进行简要综述。

1 SLN 示踪定位的方法和注射部位

1.1 定位方法

1.1.1 染料法 示踪染料应具备的条件:(1)淋巴组织吸收快,清楚显示淋巴管和淋巴结;(2)能在 SLN 中聚集且停留一定时间;(3)与乳腺组织结合能力小。国内主要应用亚甲蓝(美蓝),而国外应用异硫蓝及专利蓝等。后者比亚甲蓝结合蛋白能力弱,注射到乳腺组织后更易进入淋巴管,其成功率为在65% ~93%[4]。而 Simmons 等[5] 报道,两者在 SLNB 的成功率、敏感度和假阴性率等方面差异无显著性,认为亚甲蓝可以完全替代异硫蓝及专利蓝。但亚甲蓝皮下注射偶尔引起皮肤坏死,应引起临床学者的注意。

1.1.2 核素法 核素法常用的示踪剂为^{99}锝^{m} 标记硫胶体($^{99}Tc^{m}$)、大分子右旋糖酐、美罗华及曲妥昔单克隆抗体等。该法系在腋窝皮肤表面定位 SLN,准确率高,但操作烦琐,且检测仪器价格高昂,不易普及。

1.1.3 染料法及核素法联合应用 蓝色染料 + 放射性示踪剂法检测 SLN 的阴性预测价值和总准确率高于单用染料法或核素法[6],γ 探针能有效定位和去除乳腺内的 SLN[3]。

1.1.4 其他 近来 Kitai 等[7] 采用荧光标记法直接通过淋巴管道定位 SLN,效果更加灵敏准确。Omoto 等[8] 采用 25% 清蛋白作为造影剂定位 SLN 亦取得了较好的结果。

1.2 注射部位

传统解剖学认为,不同象限乳腺组织淋巴引流途径不同[9],但有学者[10-11] 研究发现,示踪剂的注射部位不同并不影响 SLNB 的准确率,对 SLN 的定位影响无统计学差异。不同的注射方法对成功率和假阴性率无显著影响。示踪剂一般可注射于原发肿瘤或原发肿瘤切除后的残腔周围的乳腺组织、患侧的乳晕下组织或原发肿瘤表面的皮下组织。但注射到肿瘤实质内有促进肿瘤转移的危险,应引起手术者的重视。Mudun 等[12] 认为,肿瘤周围深部注射的同时于乳晕周围皮内注射能更准确地显示 SLN,而对于临床不能明确触及肿块

收稿日期:2011 - 08 - 09; **修订日期:**2011 - 10 - 09。

作者简介:马英路,山东大学附属千佛山医院硕士研究生,主要从事乳腺甲状腺方面的研究。

通讯作者:付荣湛 E-mail:furongzhan@tom.com

的乳腺癌患者,乳晕下注射显得尤其重要。

2　SLN 的诊断方法

术中诊断 SLN 的方法主要有:快速冷冻切片(FS),印片细胞学(TIC),快速免疫组织化学。3 种方法各有利弊,CBCSG-001 最新资料报告显示:快速冷冻病理检查和印片细胞学联合检查是 SLNB 术中可靠的诊断方法,其敏感性和特异性高,能有效避免腋窝的二次手术[13]。

3　SLNB 替代 ALND 假阴性问题的研究

3.1　假阴性率

参照美国 Louisvile 大学对 SLNB 技术的评价标准[14]将灵敏度、准确率、假阴性率拟定为:灵敏度 = SLN 阳性例数/腋窝淋巴结转移数 × 100%;准确率 = (前哨淋巴结真阳性 + 真阴性例数)/前哨淋巴结活检的总例数 × 100%;假阴性率 = 前哨淋巴结假阴性的例数/腋窝淋巴结转移例数 × 100%。美国 NSABPB-32 研究 5260 例行 SLNB 后再行 ALND 的患者,假阴性率为 9.7%[15];美国临床肿瘤协会(ASCO)分析包括 10454 例患者,其中完成观察 8059 例,结果显示 SLNB 假阴性率平均为 8.4%[16]。沈坤炜等[17] 2000—2001 年研究了 70 例,假阴性率为 7.5%。大样本 ALMANAC,NSABPB-32 等显示,SLNB 预测腋窝淋巴结状态的假阴性率均为 5% ~10%。假阴性率较高的问题是 SLNB 广泛应用于临床的主要障碍。

3.2　假阴性原因分析

出现假阴性的原因主要有:(1)淋巴结微转移,指肿瘤细胞以单个细胞或以微小细胞团的形式转移至淋巴结而常规病理及影像学检测不到的转移,常无临床表现[18]。(2)癌栓堵塞淋巴管,示踪剂无法到达并聚集于 SLN;(3)腋窝淋巴结存在着 1.3% 跳跃转移的可能性[19]。这意味着癌细胞可以不经 SLN 而直接进入下一站,即 SLN 对肿瘤细胞没有屏障作用;(4)临床、病理操作熟练程度及规范性问题;(5)另外,浸润性小叶癌肿瘤细胞形态学上类似于淋巴样细胞,且以单一的形式侵犯淋巴结细胞,其在 SLN 中很难被区分而导致假阴性[20]。

3.3　对策研究

基于假阴性问题,有必要寻找新的方法,降低假阴性率。杨红健等[21]设计了前瞻性的 SLNB 与 ALND 比较以预测腋淋巴结状况的研究,对170 名早期未行特殊治疗的乳腺癌患者先 SLNB,再行 ALND,并对腋窝淋巴结分组送病理检查。结果示:SLN 检出率为 99.48%(191/192);SLNB 预测腋淋巴结状态的假阴性率为 9.84%(6/61);SLN 所在淋巴结群切除活检预测腋淋巴结状态的假阴性率为 1.64%(1/61),两组有统计学差异。说明选择性腋窝 SLN 导航的淋巴结群切除预见腋窝淋巴结状态的假阴性率比单纯 SLNB 明显降低,替代 ALND 较单纯 SLNB 更具安全性及应用价值。部分学者采用术前 B 超、CT 及磁共振(MRI)等对腋窝淋巴结进行活检。Mainiero 等[22] 对 224 名早期乳腺癌患者术前在 B 超引导下行腋窝可疑淋巴结细针抽吸活检(BFNA),共取 226 个。结果显示:整体敏感性为 59%,特异性 100%。当肿瘤最大直径≤1 cm 时,BFNA 敏感性为 29%,肿瘤最大直径 >1 而≤2 cm 时,BFNA 敏感性为 50%,肿瘤最大直径 >2 而≤5 cm 时,BFNA 敏感性为 69%,>5 cm 时,BFNA 敏感性为 100%。同时还指出,B 超引导下行腋窝可疑淋巴结 FNA 假阴性率很高,不能完全替代 SLNB 用于临床;与 SLNB 联合检测患者获益更大。Hoar 等[23] 通过比较单纯 SLNB 与 SLNB + 腋窝淋巴结取样(AS)两种方法比较发现,单独 SLNB 假阴性率为 14.3%,SLNB + AS 假阴性率则降至 3.6%。当腋窝有可疑淋巴结存在时 SLNB 是不准确的,尤其对于肿瘤比较大的患者 AS 应当首选;而对于无远处转移而 SLNB 阳性的患者,AS 是不可取的。

4　可疑淋巴结

早期乳腺癌术前诊断腋窝淋巴结有无转移主要是借助于 B 超及 MRI 等影像学检查。对于淋巴结是否出现转移的标准国内外尚未有明确的定论。国外部分学者[23] 将皮质局部增厚且直径 >3 mm或脂肪颗粒缺失的淋巴结定义为可疑淋巴结(suspicious lymph node),对表面光滑且直径 <3 mm 的淋巴结划为良性,而对于皮质光滑但直径 >3 mm 或 <3 mm 的视为不确定淋巴结。吴海红等[24] 对 82 例早期乳腺癌研究发现,术前彩色多普勒超声定位及检测,结合术中亚甲蓝染色法行 SLNB,其操作简单、费用低、创伤小,几乎无并发症出现,且能较准确地预测腋窝淋巴结是否转移。这无疑有助于了解乳腺癌淋巴结转移的方式。掌握原发肿瘤区域淋巴结的转移规律,便于制定更加合理的乳腺癌个体化手术治疗方案。腋窝可疑淋巴结的研究降低了单纯 SLNB 的假阴性率,为 SLNB 全面替代 ALND 开辟了一条新的途径。

5 小 结

尽管乳腺癌近年来在早期诊断与综合性治疗方面有了很大的进步,手术切除仍是根治乳腺癌的首选。外科手术治疗的目的在于:(1)最大限度地切除原发灶或转移病灶,以期达到根治性切除的目的;(2)最大限度地减少术后非手术治疗的负荷,以期达到发挥非手术治疗的最好效果;(3)手术切除肿瘤病灶,可以使机体的免疫抑制得以释放,为发挥机体的自身免疫功能及最后战胜癌组织提供机会。乳腺癌手术治疗的目标是使原发癌及区域性淋巴结能够得到最大程度的局部控制,减少局部复发,提高生存率[25]。21世纪外科的发展方向是微创。前哨淋巴结虽然存在假阴性的问题,但仍是目前指导乳腺癌根治从腋窝淋巴结清扫向微创方向发展较可靠的选择。若要促其成为完善的腋窝淋巴结处理标准仍需进一步研究。

参考文献:

[1] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, *et al*. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe[J]. Surg Oncol, 1993, 2(6):335-339.

[2] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, *et al*. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer[J]. Ann Surg, 1994, 220(3):391-401.

[3] 马宏岩. 乳腺癌微创治疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(3):214-218.

[4] Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, *et al*. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6):2345-2350.

[5] 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.

[6] Hill AD, Tran KN, Akhurst T, *et al*. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer[J]. Ann Surg, 1999, 229(4):528-535.

[7] Kitai T, Inomoto T, Miwa M, *et al*. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. Breast Cancer, 2005, 12(3):211-215.

[8] Omoto K, Hozumi Y, Omoto Y, *et al*. Sentinel node detection in breast cancer using contrast-enhanced sonography with 25% albumin-Initial clinical experience[J]. J Clin Ultrasound, 2006, 34(7):317-326.

[9] 左文述, 王永胜, 李敏, 等. 乳腺癌哨位淋巴结活检的临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(3)247-250.

[10] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, *et al*. Sentine lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2004, 30(5):475-479.

[11] 叶春梅, 薛明兴, 黄自明, 等. 亚甲蓝示踪乳腺癌前哨淋巴结活检的临床可行性[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(11):1150-1152.

[12] Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, *et al*. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution expeience[J]. Clin Nucl Med, 2008, 33(4):262-267.

[13] 王永胜, 欧阳涛, 王启堂, 等. 中国前哨淋巴结活检多中心协作研究 CBCSG-001 最新资料报告[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2009, 3(3):265-272.

[14] Creager AJ, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies[J]. Adv Anat Pathol, 2002, 9(4):233-234.

[15] 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.

[16] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, *et al*. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30):7703-7720.

[17] 沈坤炜, 韩企夏, Nirmal Lamichhane, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活检[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(5):347-350.

[18] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471-1474.

[19] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, *et al*. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 1990, 16(2):127-133.

[20] Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, *et al*. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer[J]. Breast Cancer, 2007, 14(4):350-353.

[21] 杨红健, 邹德宏, 俞洋, 等. 腋窝前哨淋巴结所在群切除替代 ALND 治疗早期乳腺癌的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2008, 23(4):342-344.

[22] Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, *et al*. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(5):1261-1267.

[23] Hoar FJ, Stonelake PS. A prospective study of the value of axillary node sampling in addition to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(6):526-531.

[24] 吴海红, 张剑权, 黄桂林, 等. 彩色多普勒超声结合美兰染色在乳腺癌前哨淋巴结检测中的临床价值探讨[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(2):99-101.

[25] 黄祝群. 乳腺癌手术切口愈合困难的原因分析和干预手段[J]. 中国实用医药, 2010, 5(1):117.