



· 论 著 ·

## 乳腺癌新辅助化疗后内乳区前哨淋巴结活检研究

毕 钊<sup>1,2</sup>, 刘静静<sup>3</sup>, 陈 鹏<sup>2</sup>, 刘雁冰<sup>2</sup>, 赵 桐<sup>2</sup>, 孙 晓<sup>2</sup>, 邱鹏飞<sup>2</sup>, 王永胜<sup>2</sup>

1. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250200 ;
2. 山东大学附属山东省肿瘤医院乳腺病中心, 山东 济南 250117 ;
3. 青岛市立医院检验科, 山东 青岛 260000

**[摘要]** 目的: 新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 目前已成为局部晚期乳腺癌患者的标准治疗模式。本研究旨在评估乳腺癌患者在NAC后接受内乳区前哨淋巴结活检 (internal mammary sentinel lymph node biopsy, IMSLNB) 的临床获益。方法: 回顾性分析2014年4月—2018年4月山东大学附属山东省肿瘤医院乳腺病中心收治的202例接受NAC的原发性乳腺癌患者的临床资料并进行统计分析, 入组患者术前均采用“新型注射技术”注射核素示踪剂。术前哨位淋巴结显像和 (或) 术中 $\gamma$ 探测仪发现内乳区前哨淋巴结 (internal mammary sentinel lymph node, IMSLNB) 显像者行经肋间IMSLNB。根据目前的指南评估NAC后接受IMSLNB的临床获益。结果: 入组202例患者, NAC后IMSLNB显像率为34.2% (69/202), 且与临床肿瘤分期相关 ( $P=0.017$ ), IMSLNB显像患者中, 临床淋巴结阴性和临床淋巴结阳性 (clinical lymph node-positive, cN<sup>+</sup>) 患者分别占11.6% (8/69)和88.4% (61/69)。NAC后IMSLNB的成功率为98.6% (68/69), IMSLNB的检出率为33.7% (68/202), 转移率为11.8% (8/68), 8例IMSLNB转移患者, 术后淋巴结分期发生了改变, 其中1例患者不伴腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 转移 (pN<sub>0</sub>至pN<sub>1b</sub>), 2例伴1~3枚ALN转移 (pN<sub>1a</sub>至pN<sub>1c</sub>), 4例伴4~9枚ALN转移 (pN<sub>2a</sub>至pN<sub>3b</sub>), 1例伴 $\geq 10$ 枚ALN转移 (pN<sub>3a</sub>至pN<sub>3b</sub>), 术后病理学分期也发生了改变 (0期至 I B期, II A/III A期至 III C期), 这8例IMSLNB转移患者术后均接受了内乳区放疗 (internal mammary node irradiation, IMNI)。结论: NAC后IMSLNB有显像的患者, 尤其是cN<sup>+</sup>患者, NAC后应接受IMSLNB, 以期获得完整的淋巴结分期。IMSLNB能够进一步完善淋巴结病理完全缓解的定义并指导IMNI。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 内乳区前哨淋巴结活检; 新型注射技术

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.02.006

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)02-0131-05

**Internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy** BI Zhao<sup>1,2</sup>, LIU Jingjing<sup>3</sup>, CHEN Peng<sup>2</sup>, LIU Yanbing<sup>2</sup>, ZHAO Tong<sup>2</sup>, SUN Xiao<sup>2</sup>, QIU Pengfei<sup>2</sup>, WANG Yongsheng<sup>2</sup> (1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200, Shandong Province, China; 2. Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, Shandong Province, China; 3. Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 260000, Shandong Province, China)

Correspondence to: WANG Yongsheng E-mail: wangysh2008@aliyun.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has become the standard treatment mode for locally advanced breast cancer patients. This study aimed to evaluate the clinical benefits of internal mammary sentinel lymph node biopsy (IMSLNB) in patients with breast cancer who underwent NAC. **Methods:** From Apr. 2014 to Apr. 2018, 202 patients with primary breast cancer who underwent operation after NAC were included in this study. All patients received radiotracer injection with modified injection technology. IMSLNB was performed on patients with internal mammary sentinel lymph node (IMSLN) visualization. **Results:** Among the 202 patients, the visualization rate of IMSLNB was 34.2% (69/202), and it was 11.6% (8/69) and 88.4% (61/69) among patients with clinical node-negative and clinical lymph node-positive (cN<sup>+</sup>) disease, respectively. Furthermore,

基金项目: 国家自然科学基金 (81502314)。

通信作者: 王永胜 E-mail: wangysh2008@aliyun.com

the success rate of IMSLNB was 98.6% (68/69). The detection rate of IMSLN was 33.7% (68/202), and the metastasis rate was 11.8% (8/68). One of the 8 patients with IMSLN metastasis was not associated with axillary lymph node (ALN) metastasis ( $N_0$  to  $N_{1b}$ ), 2 patients with 1-3 ALN metastases ( $N_{1a}$  to  $N_{1c}$ ), 4 patients with 4-9 ALN metastases ( $N_{2a}$  to  $N_{3b}$ ), 1 case with  $\geq 10$  ALN metastases ( $N_{3a}$  to  $N_{3b}$ ), and the postoperative pathological stage also changed (0 stage to I B stage, II A/III A stage to III C stage). These 8 cases of IMSLN metastases received internal mammary node irradiation (IMNI) after operation. **Conclusion:** Patients with visualization of IMSLN should receive IMSLNB after NAC, especially for patients with  $cN^+$  disease, in order to complete lymph nodal staging. IMSLNB could further improve the definition of nodal pathologic complete response and guide the IMNI.

[Key words] Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Internal mammary sentinel lymph node biopsy; Modified injection technology

新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 目前已成为局部晚期乳腺癌患者的标准治疗模式, 以及大多数 II ~ III 期人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 患者的优选治疗模式<sup>[1]</sup>。淋巴结病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 的定义为腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 中没有浸润性肿瘤残余, 并已证实与生存获益相关<sup>[2]</sup>, 该定义只评估ALN的病理学状态, 而忽视了内乳区淋巴结 (internal mammary lymph node, IMLN) 也是乳腺癌重要的转移途径之一<sup>[3]</sup>。IMLN体积较小且通常位置较深, 常规影像学检查难以评估其转移状态, 而细针抽吸细胞学检查可能难以穿到IMLN而产生假阴性的结果。随着腋窝前哨淋巴结活检 (axillary sentinel lymph node biopsy, ASLNB) 技术的不断进步, 内乳区前哨淋巴结活检 (internal mammary sentinel lymph node biopsy, IMSLNB) 有望同ASLNB一样成为评估内乳区前哨淋巴结 (internal mammary sentinel lymph node, IMSLN) 转移状况的微创诊断技术<sup>[4-5]</sup>。本研究回顾性分析NAC后IMSLN显像率、转移率及其对治疗决策的影响, 评估乳腺癌患者NAC后接受IMSLNB的临床获益。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2014年4月—2018年4月山东省肿瘤医院乳腺病中心收治接受NAC的202例原发浸

润性乳腺癌患者资料。行NAC之前, 所有患者均接受完整术前评估, 肿瘤大小由影像学 and 触诊测量评估, 可疑阳性的ALN行细针抽吸细胞学检查证实有无转移。入组患者术前均接受完整疗程蒽环类药物联合紫杉类药物化疗, 淋巴结pCR定义为ALN中没有任何残余肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。排除标准为炎性乳腺癌、术前行腋窝手术和放疗的患者。

### 1.2 方法

入组患者均接受联合示踪技术寻找前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN), 术前行哨位淋巴结显像, 术中同时应用核素示踪剂和蓝色染料示踪剂 (亚甲蓝) 寻找SLN, 核素示踪剂采用“新型注射技术”来注射, 在超声引导下, 术前3~18 h将18~37 MBq <sup>99m</sup>Tc标记的硫胶体 (1~2 mL) 注射到乳晕周围6点和12点位的腺体内<sup>[7]</sup>。

完成乳房和腋窝手术之后, 对术前内乳区有哨位淋巴结显像和 (或) 术中 $\gamma$ 探测仪检测有放射性计数的患者行经肋间IMSLNB, 定位IMSLN显像和 (或) 术中 $\gamma$ 探测仪有放射性核素聚集的肋间, 平行胸大肌肌束的方向, 切开胸骨旁胸大肌肌束并将其撑开, 暴露肋间肌, 平行肋骨方向切开肋间肌, 结合 $\gamma$ 探测仪将有放射性活性的IMSLN摘出, 术中测量其放射性核素计数, 并记录IMSLN所在肋间及IMSLNB所用时间, 术中避免损伤内乳血管及胸膜, 活检取出的IMSLN行H-E染色, 病理学检查发现宏转移、微转移及孤立肿瘤细胞者均定义为SLN阳性, H-E染色检查为阴性的IMSLN进一步行CK-9免疫组织化学检查。接受保乳手术的患者, 若肿瘤原发灶切口处

不适合行IMSLNB, 则在有放射性核素聚集的肋间选取合适切口行IMSLNB。术后辅助治疗方案均按照最新的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南或St. Gallen共识, 由主管医师决定。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, 计数资料的组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确测定法检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般结果

入组的202例患者中位年龄为49岁(25~70岁), 在手术方式的选择上, 166例(82.2%)患者接受了乳房切除手术, 36例(17.8%)患者进行了保乳手术。

### 2.2 NAC后淋巴结pCR情况

因临床淋巴结阴性(clinical lymph node-negative,  $cN_0$ )患者ALN中没有可测量比较的病灶, 因此评估淋巴结pCR时只选取NAC前细针抽吸细胞学检查证实为阳性的患者。179例临床淋巴结阳性(clinical lymph node-positive,  $cN^+$ )患者中, 有61例(34.1%)患者淋巴结达到了pCR。

### 2.3 NAC后IMSLN的显像率与IMSLNB的成功率

入组患者均采用“新型注射技术”来注射核素示踪剂, NAC后IMSLN显像率为34.2%(69/202), 且与临床肿瘤分期相关( $P=0.017$ ), 而与临床淋巴结分期及ALN转移个数无关( $P > 0.05$ , 表1)。IMSLNB成功率为98.6%(68/69), 其中1例患者因IMSLN位于第1肋间, 肋间隙太窄而未行IMSLNB。术中有2例患者发生内乳动脉损伤, 术中成功结扎止血, 1例患者术中损伤胸膜, 术中缝合胸膜, 术后行胸部X线片检查无气胸发生, IMSLNB中位时间10 min(5~20 min)。IMSLN检出率为33.7%(68/202), 共检出109枚IMSLN, 中位个数为2枚(1~4枚), 其中检出1枚、2枚、3枚和4枚IMSLN例数分别为41、16、8和3例。

### 2.3 NAC后IMSLN转移率

NAC后IMSLN转移率为11.8%(8/68), 且与ALN转移个数显著相关( $P=0.014$ ), 其中7例患者有1枚IMSLN转移, 1例患者有2枚IMSLN转移。8例IMSLN转移患者, 术后淋巴结分期发生了改变, 其中1例患者不伴ALN转移( $pN_0$ 至 $pN_{1b}$ ), 2例伴1~3枚ALN转移( $pN_{1a}$ 至 $pN_{1c}$ ), 4例伴4~9枚ALN转移( $pN_{2a}$ 至 $pN_{3b}$ ), 1例伴 $\geq 10$ 枚ALN转移( $pN_{3a}$ 至 $pN_{3b}$ ), 术后病理学分期也发生了改变(0期至IB期, IIA/IIIA期至IIIC期)。8例IMSLN转移患者术后均接受了内乳区放疗(internal mammary node irradiation, IMNI)。

表1 IMSLN显像与未显像者临床及病理特征

Tab. 1 The clinical and pathological characteristics of patients with or without IMSLN visualization

Characteristic	Patients with IMSLN visualization	Patients without IMSLN visualization	<i>P</i> value
Clinical T stage			0.017
cT <sub>1</sub>	11	13	
cT <sub>2</sub>	38	58	
cT <sub>3</sub>	12	26	
cT <sub>4</sub>	8	38	
Clinical N stage			0.213
cN <sub>0</sub>	8	15	
cN <sub>1</sub>	35	50	
cN <sub>2</sub>	13	40	
cN <sub>3</sub>	12	29	
Positive ALNs			0.136
0	33	47	
1-3	22	40	
4-9	12	32	
$\geq 10$	2	14	

## 3 讨论

乳腺癌的淋巴引流途径主要分为腋窝和内乳两条途径, 同侧ALN引流整个乳腺75%的淋巴液, 而IMLN引流乳腺25%的淋巴液<sup>[8]</sup>。Suami等<sup>[9]</sup>研究发现乳腺的淋巴引流系统分为浅表和深部淋巴系统, 浅表淋巴系统起自乳房皮肤和乳腺小叶间的毛细淋巴管网/丛而引流至腋窝, 而

深部淋巴系统除了向腋窝引流外, 还可从乳腺深部腺体引流至IMLN及胸肌间淋巴结, 两个系统的淋巴管之间未发现交通支。Kuerer等<sup>[10]</sup>的研究证实, 化疗药物能通过收缩或纤维化淋巴管来改变肿瘤周围淋巴引流模式, 并且淋巴引流的改变程度与NAC疗效相关; Sharkey等<sup>[11]</sup>认为化疗药物能够通过产生癌栓来阻塞淋巴管, 使得非肿瘤基质中的淋巴管发生透明化。Shigeru等<sup>[12]</sup>在NAC前后对乳腺癌患者注射吲哚菁绿来观察淋巴管的走行, 发现有42%(16/38)的患者NAC后流入ALN的淋巴管因化疗而被破坏, 淋巴汇流途径发生改变, 但淋巴结的位置并未发生变化。目前关于NAC后淋巴引流途径的解剖学研究均专注于腋窝淋巴引流, 而关于内乳淋巴引流的研究较少, NAC是否影响流向IMLN的淋巴管还未得到具体证实, IMSLN检出率是否受NAC的影响需要进一步前瞻性研究。

淋巴结pCR的定义为ALN中没有残余肿瘤, 达到淋巴结pCR的患者生存率显著提高, 揭示了ALN状态在乳腺癌预后中的重要意义<sup>[13]</sup>, 但是目前关于淋巴结pCR的研究只评估ALN状态而忽视了IMLN的病理学状况, 事实上IMLN同ALN一样, 也是乳腺癌转移的重要途径, 其转移状况也是确定分期和制定治疗方案的重要依据。未接受NAC的患者中, IMLN的转移率为18%~33%, 大都伴有ALN转移, 但仍存在2%~11%的患者仅有IMLN转移而无ALN转移, 然而对于NAC后IMLN转移状况的研究相对较少, Cao等<sup>[14]</sup>入组了41例接受NAC的患者, 研究显示NAC后IMLN转移率为7.3%(3/41)。我们的研究中, NAC后IMLN转移率为11.8%, 8例IMSLN转移患者中1例不伴ALN转移( $pN_0$ 至 $pN_{1b}$ ), 2例伴1~3枚ALN转移( $pN_{1a}$ 至 $pN_{1c}$ ), 4例伴4~9枚ALN转移( $pN_{2a}$ 至 $pN_{3b}$ ), 1例伴 $\geq 10$ 枚ALN转移( $pN_{3a}$ 至 $pN_{3b}$ ), 接受IMSLNB后患者术后病理学分期也发生了改变(0期至I B期, II A/III A期至III C期), 术后辅助治疗方案也发生了相应改变, 因此在评估淋巴结分期时需要同时考虑IMLN的病理学检查结果, 通过综合评估ALN和IMLN状态, 才可以获得完整的淋巴结分期, 并完善淋巴结pCR的定义并指导

治疗。

内乳区有放射性核素聚集的患者中, 有68例成功进行了IMSLNB, IMSLN的成功率为98.7%, 有3例患者发生术中并发症, 但并发症均在术中解决, 都在可接受范围内。因此NAC后IMSLNB作为一项安全可行的微创技术, 应该被考虑并应用于临床。

目前NAC后针对IMLN的治疗主要为IMNI, 随着放疗技术的进步, 越来越多的研究开始重视IMNI对乳腺癌患者生存获益的改善。Budach等<sup>[15]</sup>对EORTC临床试验(4 004例)、MA.20(1 832例)和French临床试验(1 334例)三项临床试验的meta分析显示, 在全乳和胸壁放疗的基础上, 增加IMNI和锁骨淋巴上下区放疗可显著延长患者10年总生存期(HR=0.88, 95% CI: 0.78~0.99)和10年无病生存期(HR=0.86, 95% CI: 0.78~0.95)。由于NAC后辅助放疗决策尚无III期临床试验结果可以参考, 2018年V2版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌临床实践指南<sup>[16]</sup>推荐应综合考虑NAC前后的病理学分期, 按照病程中的最高分期进行放疗。对于未行NAC的患者, IMNI的指征主要根据IMLN转移高危因素, 阳性ALN数目 $\geq 4$ 枚时患者应行胸壁、内乳及锁骨淋巴引流区放疗, 阳性ALN数目为1~3枚时患者强烈考虑行IMNI, 而接受NAC的患者大多为局部晚期乳腺癌, 是IMLN转移的高危患者。

IMNI的绝对生存获益率为1.6%, 由于这种生存获益是有限的, 因此确定可能获益于IMNI的患者人群尤为重要, 但目前很难准确定义这一人群<sup>[17]</sup>。存在IMLN高危转移因素的患者并不能证实IMLN转移, 而无IMLN高危转移因素的患者也无法排除转移, 单纯以高危转移因素来选择接受IMNI的患者, 而无IMLN病理学评估, 将会导致部分患者治疗不足/过度, 依靠IMLN病理学诊断显然优于选择只有高危转移因素的患者, 加之IMLN解剖位置深在且体积较小, 术前很难准确地评估IMLN是否存在转移, 因此对接受NAC患者行IMSLNB, 可以明确IMLN的病理学状况, 为IMNI提供准确的放疗指征。

对于NAC后IMSLN有显像的患者,尤其是cN<sup>+</sup>患者,NAC后应接受IMSLNB。IMSLNB能够进一步完善淋巴结pCR的定义及淋巴结分期并指导内乳区放疗,避免NAC后乳腺癌分期不准、治疗不足或过度。

#### [参 考 文 献]

- [1] ELEFThERIOS P, MAMOUMAS, STEWART J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 3960-3966.
- [2] BILL L, KRISHNAMURTI U, SHRISTI B, et al. Biomarkers predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(6): 871-878.
- [3] CAUDLE A S, YI M, HOFFMAN K E, et al. Impact of identification of internal mammary sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1): 60-65.
- [4] KUMAR A, PURI R, GADGIL P V, et al. Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: window to management of the axilla [J]. *World J Surg*, 2012, 36(7): 1453-1459.
- [5] CONG B B, QIU P F, WANG Y S, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy: minimally invasive staging and tailored internal mammary radiotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7): 2119-2121.
- [6] LORI F, GEORGE P, EMILY C, et al. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 34(13): 3896-3902.
- [7] QIU P F, CONG B B, WANG Y S, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy with modified injection technique: high visualization rate and accurate staging [J]. *Medicine*, 2015, 94(41): 1790.
- [8] IRIGO M, COSCARELLI L, RANCATI A, et al. Anatomical basis of pedicles in breast reduction [J]. *Gland Surg*, 2017, 6(2): 154-162.
- [9] SUAMI H, PAN W R, MANN G B, et al. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(3): 863-871.
- [10] KUERER H M, HUNT K K, RAUCH G M. Optimal selection of breast cancer patients for elimination of surgery following neoadjuvant systemic therapy [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 1.
- [11] SHARKEY F E, ADDINGTON S L, FOWLER L J, et al. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 1997, 10(2): 893-900.
- [12] SHIERU T, AYANE Y, YUKIKO K, et al. Assessing the effects of neoadjuvant chemotherapy on lymphatic pathways to sentinel lymph nodes in cases of breast cancer: usefulness of the indocyanine green-fluorescence method [J]. *Breast*, 2015, 24(3): 298-301.
- [13] BERRUTI A, AMOROSO V, GALLO F, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3883-3891.
- [14] CAO X S, LI H J, WANG Y S, et al. Axillary and internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (45): 74074-74081.
- [15] BUDACH W, KAMMERS K, BOELKE E, et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 267-273.
- [16] GRASISHAR W J, ANDRSON B O, BALASSANIAN R, et al. Breast cancer, Version 2. 2018 featured updates to the NCCN guidelines [EB]. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <http://www.NCCN.org>.
- [17] HENNEQUIN C, FOURQUET A. Controversy about internal mammary chain irradiation in breast cancer [J]. *Cancer Radiother*, 2014, 18(5-6): 351-355.

(收稿日期: 2018-10-12 修回日期: 2018-12-28)