



· 专家述评与论著 ·



吴灵，主任医师，教授，博士研究生导师。复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科主任医师，现任复旦大学附属肿瘤医院副院长。擅长乳腺癌的综合治疗，特别是新的外科诊疗技术在乳腺疾病中的应用，包括乳腺癌保乳手术、乳腺癌前哨淋巴结活检、乳腺癌乳房重建手术等。在国内外学术期刊发表论文250余篇。主编《乳腺癌术后乳房重建》、《乳腺癌的乳房重建手术》、Reconstructive Surgery in Breast Cancer专著。主译《乳腺病学》、《乳腺手术图谱》。目前担任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会候任主任委员、上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员、上海市医学会肿瘤靶分子专科分会主任委员。

乳腺癌前哨淋巴结的研究热点与评价

李培，陈嘉健，吴灵

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 前哨淋巴结活检已成为早期乳腺癌区域淋巴结评估的标准术式。随着乳腺癌精准诊疗和预后判断的需要，临床上仍有一些问题值得深入探讨，包括新型示踪剂的临床应用、内乳前哨淋巴结活检在乳腺癌预后判断中的价值、淋巴结阳性患者新辅助治疗后豁免腋窝淋巴结清扫的安全性等。从以上几方面的问题出发，引用近期国内外相关研究结果，就这些乳腺癌前哨淋巴结的研究热点进行分析并展开讨论，以推动早期乳腺癌外科诊疗的规范化。

[关键词] 乳腺癌；前哨淋巴结；示踪剂；内乳淋巴结

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.03.001

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)03-0161-5

Comments on research highlights of sentinel lymph node in breast cancer LI Pei, CHEN Jiajian, WU Jiong (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Jiong E-mail: wujiong1122@vip.sina.com

[Abstract] Sentinel lymph node biopsy has become the standard procedure for evaluating regional lymph node status in early breast cancer. In need of precision therapy and prognosis prediction for breast cancer patients, there still exist clinical issues worthy of further discussion, including clinical application of new tracers, prognostic value of internal mammary sentinel lymph node biopsy and safety profiling of exempting axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in node-positive patients. In this review, based on relevant articles, we fully discussed recent progress concerning the study of sentinel lymph node, which may propel a norm on surgical diagnosis and treatment of early breast cancer.

[Key words] Breast cancer; Sentinel lymph node; Tracer; Internal mammary sentinel lymph node

乳腺癌是威胁女性生命的常见恶性肿瘤之一^[1]。腋窝淋巴结状态是乳腺癌重要的预后及预测指标，作为乳腺癌腋窝淋巴结状态精准分期的重要手段，前哨淋巴结活检（sentinel lymph

node biopsy, SLNB）已取代常规腋窝淋巴结清扫（axillary lymph node dissection, ALND），成为乳腺癌外科治疗的标准术式。近年来，随着乳腺癌早期诊断和综合治疗水平的提高，乳腺癌的

外科治疗总体趋向于降阶梯, SLNB技术遂成为研究热点。本文将就近期SLNB相关研究热点进行分析并展开讨论, 对SLNB在国内的应用情况及临床热点问题进行综述。

1 SLNB示踪剂的临床应用

1.1 经典的示踪技术

亚甲蓝因其操作简便、价格低廉及成功率高而成为目前国内最常应用的前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 染料示踪剂。国内也有部分中心使用纳米碳等染料示踪剂, 而国外较多使用的是专利蓝或异硫蓝。染料示踪剂的不良反应包括示踪剂过敏、注射部位较浅时皮肤易染色, 以及注射区域脂肪坏死硬结等。^{99m}Tc标记的硫胶体也是常用的SLN同位素示踪剂, 因其检出率高、假阴性率低、可显著缩短学习曲线, 而被国内外多数研究者认可, 但由于核素制剂在存储和使用时均需辐射防护、需核医学科参与、配套设施要求高等原因, 多数单位难以常规开展。目前, 核素联合染料进行双示踪的方法是国内外指南推荐的首选示踪方法^[2-4]。

1.2 SLNB的新型示踪剂

近年来, 以吖啶菁绿 (indocyanine green, ICG) 为代表的荧光示踪剂, 因其无辐射、使用方便、可直视、学习曲线短等优势获得国内外学者关注, 与专利兰等染料示踪剂联合应用成为理想的双示踪备选方案^[5]。Zhang等^[6]系统分析回顾了19项已发表的研究, 纳入2 594例患者, 总的ICG检出率为98.0%, 灵敏度为92.0%, 特异度为100.0%, 提示ICG可用作乳腺癌SLNB的示踪剂。Niebling等^[7]研究不同示踪剂识别SLN的能力, 亚甲蓝组、放射性核素组、亚甲蓝联合放射性核素组、ICG组和ICG联合放射性核素组的检出率分别为87.0%、97.0%、97.0%、100.0%和96.0%, 假阴性率分别为2.9%、2.3%、1.7%、2.5%和3.3%, 提出经验丰富的外科医师应首选放射性核素进行SLNB, 同时ICG示踪剂同样具有较好的临床应用价值。与蓝染料类似, ICG也有一些缺点, 包括穿透力有限 (小于1 cm), 深部的淋巴管及淋巴结不易显影, 以及术中ICG外渗污染术

野等^[8]。

在多项研究报道中, 超声造影 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 主要作为辅助方法, 研究认为其可有效地引导定位SLNB^[9]。Zhou等^[10]通过回顾性分析认为, CEUS+蓝染料示踪与ICG+蓝染料的方法效果相当, 检出率分别为98.4%和98.1%。目前关于该技术的研究仍处于小样本探索阶段, 需要更多大样本随机临床试验的验证进一步完善这种系统以提高灵敏度, 可以为外科SLNB提供替代方法。

超顺磁性氧化铁 (superparamagnetic iron oxide, SPIO) 被用作磁共振成像的造影剂。有研究者认为, SPIO皮下注射后会在淋巴结中聚集, 因此很适合引导SLNB^[11]。Man等^[12]使用SPIO作为单示踪剂对328例乳腺癌行SLNB, 成功率高达98.8%。2019年, Mok等^[13]通过分析35项关于SLNB示踪新技术的研究后提出, 单用SPIO或ICG要优于蓝染料示踪剂, 其效果与蓝染联合核素的方法相当。尽管如此, SPIO也有明显的缺点阻碍其广泛应用, Barranger等^[14]认为, 手持磁力计直径较大, 需要扩大切口以插入探头识别SLN, 并且手术时手术器械不能含金属, 限制了术中器械的使用。

综上, 示踪剂是精准找到SLN的关键, 多数学者认为, 在有经验的医师手中, 各种示踪剂均可取得很高的成功率, 而联合使用不同类别示踪剂可以相互补充进一步提高成功率。

2 内乳前哨淋巴结活检 (internal mammary sentinel lymph node biopsy, IM-SLNB) 的临床应用价值

内乳淋巴结的病理状态能够改变分期, 影响患者术后治疗决策与预后判断。有研究者认为, IM-SLNB可以获得内乳淋巴结的组织学诊断, 并为指导内乳区域个体化治疗提供重要依据^[15-18]。内乳淋巴结示踪成功率一直是IM-SLNB的技术瓶颈。既往研究中, 应用传统示踪技术达到的内乳显像率很低 (11.0%~16.4%)^[15-16], 而Qiu等^[17]和Wang等^[18]尝试应用“新型示踪技术”——即超声引导下将同位素示踪剂注射于乳晕周边6点

和12点位腺体层内,同时通过增加注射体积提高局部张力,获得了较高的内乳显像率(68.2%~71.0%)。

IM-SLNB的适应证也是争论热点之一。在2015年的一项纳入3 685例患者的多中心队列研究^[19]中,IM-SLNB检出率为81.0%,转移率为3.5%,研究认为,尽管内乳淋巴结转移与腋窝转移相关($P<0.001$),但在多变量分析中,内乳淋巴结转移对总生存率并没有显著影响(HR=1.20, 95% CI: 0.73~1.98);反而在无腋窝转移的2 398例患者中检出内乳淋巴结转移的患者(43例)预后不佳(HR=2.68, 95% CI: 1.30~5.54)。相反,有研究者认为IM-SLNB应在腋窝淋巴结阳性的患者中常规进行,从而可以获得更高的显像率、转移率、成功率,提供更准确的淋巴结分期,近期Qiu等^[20]发表的前瞻性研究,纳入腋窝淋巴结经细针穿刺活检明确转移的患者352例,IM-SLNB在直接手术组和新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)后再进行手术组的显影率分别为71.9%和33.1%,内乳前哨淋巴结(internal mammary sentinel lymph node, IM-SLN)转移率为39.8%和13.3%,据此认为,腋窝淋巴结阳性患者IM-SLN转移率高,应行IM-SLNB为后续治疗提供循证医学证据。近期的一项Meta分析^[21]纳入了18项研究(2 427例),其结果也支持这一观点,结果显示,IM-SLN转移率的合并估计值为15%,腋窝淋巴结阳性是IM-SLN转移的强预测指标(OR=6.01, 95% CI: 3.49~10.34);由于腋窝淋巴结阳性患者发生IM-SLN转移的风险也较高,对这类患者应考虑行IM-SLNB。

综上,早期乳腺癌IM-SLN受累的风险较低,以往的示踪方法IM-SLNB显像率非常低,使得IM-SLNB在临床实践中一直未能广泛开展。随着技术的改进,IM-SLNB在显像率和检出率上均获得较满意的结果,后续需要更大样本量的多中心前瞻性研究验证这一示踪方法的有效性。

3 腋窝SLN阳性的处理策略

3.1 腋窝SLN微转移的处理策略

IBCSG 23-01研究对SLN微转移的乳腺癌患

者进行了长达10年的随访研究^[22],研究中SLN微转移灶(≤ 2 mm)的乳腺癌患者,随机进入ALND组(469例)和豁免ALND组(465例),中位随访10年时,豁免ALND组患者的无病生存率(disease-free survival, DFS)不劣于常规ALND组(76.8% vs 74.9%, $P=0.0024$)。研究结果提示,当SLNB仅含有微转移灶时,豁免ALND是安全的,并且可避免因ALND所带来的并发症。这一研究结果与AATRM 048研究^[23]的结果基本一致,在SLN微转移的早期乳腺癌患者中,免除ALND对生存率没有显著影响。

3.2 腋窝SLN宏转移的处理策略

ACOSOG Z0011研究^[24]为腋窝SLN 1~2枚宏转移患者的腋窝处理策略开拓了新的视角,中位随访9.25年的研究结果提示临床腋窝阴性,对于淋巴结转移1~2枚并且拟行放疗及全身辅助治疗的保乳患者,可以豁免ALND。为进一步证实Z0011的结论,Barrio等^[25]通过对811例患者进行的前瞻性验证研究也认为,对于大多数SLN阳性的符合Z0011入组标准的乳腺癌患者,可以豁免ALND。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[3]也将ACOSOG Z0011的研究结果纳入了指南,提出同时满足T₁或T₂期肿瘤,1~2枚SLN阳性,拟行保乳手术并计划进行全乳放疗,并且未行NAC的患者可以豁免ALND。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》^[2]在此基础上,进一步补充了全乳切除术后并且有1~2枚SLN宏转移的患者,如ALND获得的预后资料不改变治疗决策的话,腋窝放疗可以替代ALND,但对于有3枚或以上的SLN宏转移的患者,ALND依旧是标准治疗手段。

4 腋窝淋巴结阳性患者NAC后的处理策略

对于NAC前腋窝淋巴结阴性的患者,多数研究者认同SLNB的可行性。一篇近期发表的Meta分析^[26]纳入了23项研究共1 520例NAC前腋窝淋巴结阴性的患者,结果显示,SLN的检出率为94.0%,假阴性率为7.0%,提示对于NAC前腋窝阴性的患者,NAC后行SLNB是可行的。

接受NAC的患者一般为局部进展期乳腺癌

患者,其中部分伴有腋窝淋巴结转移。乳腺癌各分子亚型中人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性和三阴性乳腺癌患者NAC可获得较高的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR),而NAC后HER2阳性和三阴性乳腺癌患者腋窝降期比例最高可达65%^[27],甚至高于原发灶完全缓解的比例,这部分淋巴结转阴的患者是否可行SLNB尚存争议。2019年召开的St. Gallen会议^[28]对于临床淋巴结阳性但通过NAC降期的患者,多数专家支持在检出 ≥ 3 个阴性SLN时可豁免ALND。对于基线cN₂的患者而言,无论NAC后腋窝是否降期均建议进行ALND,并接受局部区域淋巴结放疗。然而,最新发表的多中心随机临床试验PEONY研究^[29]发现,在NAC后腋窝淋巴结由阳性转为阴性的HER2阳性患者中,尽管使用了双示踪剂引导行SLNB,假阴性率仍高达17.2%。目前研究认为可通过以下几种方法降低假阴性率,包括采用双示踪法进行SLNB,检出的SLN数量在3枚及以上,以及治疗前标记夹标记阳性淋巴等^[2, 29-32]。

综上,NAC后腋窝淋巴结的处理方式因人而异,尤其在腋窝淋巴结阳性、NAC后临床转阴的患者中,SLNB是否能够替代ALND取决于多个因素,包括肿瘤生物学特性、NAC疗效、前哨的示踪方法及阳性淋巴结的定位活检等。

5 小结

乳腺癌的SLNB可给患者带来精准的分期,同时降低手术并发症发生率。新型的示踪方法具有一定的临床应用价值,但仍推荐联合使用不同类别示踪剂以进一步提高成功率,避免假阴性。IM-SLN的预后价值应该受到重视,新型的IM-SLN示踪技术开启了新前景。在腋窝SLN转移负荷较低的患者中,免除ALND从而使手术降阶梯,极大地改变了乳腺癌局部治疗的理念。随着NAC在早期乳腺癌中的广泛实施,SLNB的选择和实施变得尤为重要,合理选择病例,结合最佳示踪和定位技术,最大程度地降低假阴性率,将使更多的患者从中获益。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: 2020. Breast Cancer (Version 3.2020) [EB/OL]. (2020-3-6). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [4] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2019, 30(10): 1674.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会乳腺癌学组. 乳腺癌荧光示踪前哨淋巴结活组织检查操作指南 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(4): 193-197.
- [6] ZHANG X, LI Y, ZHOU Y, et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0155597.
- [7] NIEBLING M G, PLEIJHUIS R G, BASTIAANNET E, et al. A systematic review and Meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer Mapping [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(4): 466-473.
- [8] GOONAWARDENA J, YONG C, LAW M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and Meta-analysis [J]. Am J Surg, 2020. [Epub ahead of print]
- [9] LIU J, LIU X, HE J, et al. Percutaneous contrast-enhanced ultrasound for localization and diagnosis of sentinel lymph node in early breast cancer [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13545.
- [10] ZHOU Y, LI Y, MAO F, et al. Preliminary study of contrast-enhanced ultrasound in combination with blue dye vs indocyanine green fluorescence, in combination with blue dye for sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 939.
- [11] JOHNSON L, PINDER S E, DOUEK M. Deposition of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection [J]. Histopathology, 2013, 62(3): 481-486.
- [12] MAN V, WONG T T, SUEN D, et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: magnetic tracer as the only localizing agent [J]. World J Surg, 2019, 43(8): 1991-1996.
- [13] MOK C W, TAN S M, ZHENG Q, et al. Network Meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer [J]. BJS Open, 2019, 3(4): 445-452.
- [14] BARRANGER E, IHRAI T. Comment on: sentinel node biopsy using magnetic tracer versus standard technique: the sentimag multicentre trial [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(Suppl 3): 593.
- [15] GNERLICH J L, BARRETO-ANDRADE J C, CZECHURA T, et al. Accurate staging with internal mammary chain sentinel node biopsy for breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2014,

- 21(2): 368–374.
- [16] TAN C, CARAGATA R, BENNETT I. Is sentinel node biopsy of the internal mammary lymph nodes relevant in the management of breast cancer? [J] . *Breast J*, 2017, 23(4): 410–414.
- [17] QIU P F, CONG B B, ZHAO R R, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy with modified injection technique: high visualization rate and accurate staging [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(41): e1790.
- [18] WANG Y, LU Q, ZHU S, et al. Abstract p1–20–14: prospective, multicenter, clinical validation study of internal mammary sentinel lymph node biopsy followed by internal mammary lymph node dissection with the modified injection technique (cbcs026/27) [C] . *AAO, 2020*.
- [19] MADSEN E V, AALDERS K C, VAN DER HEIDEN–VAN DER LOO M, et al. Prognostic significance of tumor–positive internal mammary sentinel lymph nodes in breast cancer: a multicenter cohort study [J] . *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4254–4262.
- [20] QIU P F, ZHAO R R, WANG W, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy in clinically axillary lymph node–positive breast cancer: diagnosis and implications for patient management [J] . *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(2): 375–383.
- [21] GONG J, YU Y, WU G, et al. Should internal mammary lymph node sentinel biopsy be performed in breast cancer: a systematic review and Meta–analysis [J] . *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 135.
- [22] GALIMBERTI V, COLE B F, VIALE G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel–node micrometastases (ibcs023–01): 10–year follow–up of a randomised, controlled phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1385–1393.
- [23] SOLA M, ALBERRO J A, FRAILE M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow–up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000 [J] . *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 120–127.
- [24] GIULIANO A E, BALLMAN K, MCCALL L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long–term follow–up from the American College of Surgeons Oncology Group (alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial [J] . *Ann Surg*, 2016, 264(3): 413–420.
- [25] BARRIO A V, DOWNS–CANNER S, EDELWEISS M, et al. Microscopic extracapsular extension in sentinel lymph nodes does not mandate axillary dissection in Z0011–eligible patients [J] . *Ann Surg Oncol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [26] SHIRZADI A, MAHMOODZADEH H, QORBANI M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: initially node negative and node positive converted to node negative–a systemic review and Meta–analysis [J] . *J Res Med Sci*, 2019, 24: 18.
- [27] CHOI H J, RYU J M, KIM I, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 176(3): 591–596.
- [28] BURSTEIN H J, CURIGLIANO G, LOIBL S, et al. Estimating the benefits of therapy for early–stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019 [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1541–1557.
- [29] SUN X, WANG X E, ZHANG Z P, et al. Neoadjuvant therapy and sentinel lymph node biopsy in HER2–positive breast cancer patients: results from the PEONY trial [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2020: 180(2): 423–428.
- [30] JUNG S Y, HAN J H, PARK S J, et al. The sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence plus radioisotope method compared with the radioisotope–only method for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: a prospective, randomized, open–label, single–center phase 2 trial [J] . *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(8): 2409–2416.
- [31] KUEHN T, BAUERFEIND I, FEHM T, et al. Sentinel–lymph–node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (sentina): a prospective, multicentre cohort study [J] . *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 609–618.
- [32] BOUGHEY J C, SUMAN V J, MITTENDORF E A, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node–positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial [J] . *JAMA*, 2013, 310(14): 1455–1461.

(收稿日期: 2020–03–11 修回日期: 2020–03–16)