

乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结活检的研究

丁小文,莫文菊,陈杰,杨红健,谢尚闹
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:[目的] 研究乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结活检(SLNB)的准确性、可行性。[方法] 比较接受新辅助化疗的乳腺癌和未接受新辅助化疗乳腺癌 SLNB 的成功率、灵敏度、假阴性率、准确性,以及 SLNB、腋窝淋巴结清扫(ALND)淋巴结检出枚数,同时对影响 SLNB 的因素进行讨论。[结果] 26 例新辅助化疗后乳腺癌 SLNB 的成功率、灵敏度、假阴性率、准确性分别为 92.3%、90.9%、9.1%和 95.8%,SLNB 和 ALND 平均检出淋巴结分别为 1.5、13.5 枚,对比非新辅助化疗病例,均无明显统计学差异。肿瘤的位置、多灶性、前哨淋巴结的数量等可能是影响乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 的因素。[结论] 乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 基本上是安全可行的。

主题词:乳腺肿瘤;前哨淋巴结活检;新辅助化疗;腋窝淋巴结清扫

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)12-0935-04

Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients

DING Xiao-wen, MO Wen-ju, CHEN Jie, et al.
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLNB) after neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer. [Methods] The differences of identified rate, sensitivity, false-negative rate, accuracy of SLNB, and the number of lymph nodes of SLNB and axillary lymph nodes dissection(ALND) between neoadjuvant group and non-neoadjuvant group were compared, and influencing factors for SLNB were discussed. [Results] A total of 26 patients with neoadjuvant chemotherapy followed by SLNB were enrolled. The SLN identified rate, sensitivity, false-negative rate and accuracy were 92.3%, 90.9%, 9.1% and 95.8%, respectively. The number of lymph nodes of SLNB and ALND was 1.5 and 13.5, respectively. There was no significant difference in these indicators between neoadjuvant group and non-neoadjuvant group. Location of the tumor, multicentric disease and number of SLN might be important factors affecting SLNB after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. [Conclusions] SLNB is feasible and applicable for patients with operable breast disease who have received neoadjuvant chemotherapy.

Subject words: breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy (SLNB); neoadjuvant chemotherapy; axillary lymph nodes dissection(ALND)

前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 是近年来乳腺外科治疗领域的研究热点之一,大量的证据显示,SLNB 可以有效地评估腋窝淋巴结的状态,获得足够的乳腺癌分期信息,对前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 阴性的早期乳腺癌,可免于腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph nodes dissection, ALND) 手术^[1-4]。在西方发达国家,SLNB 已成为早期乳腺癌的标准治疗,这是乳腺外科一个重

要的里程碑式的技术革命。而对临床上肿瘤体积较大、腋窝淋巴结有转移的乳腺癌,资料表明这部分乳腺癌在发展中国家的比例,要比西方发达国家高 3 倍左右^[5],通常认为不是 SLNB 的适应证,而以新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 作为首选治疗,一方面通过化疗降期后可以增加保乳机会,另一方面可以提供体内的药敏试验,了解化疗的效果^[6-8]。那么对降期后的这部分乳腺癌,SLNB 是否也同样有效可行呢? 对此,国内尚缺乏相关的研究资料,而国外虽然这方面做过不少的研究,结果报道却很不一

基金项目:浙江省卫生厅医药卫生科技项目(2009B031)
收稿日期:2012-09-10;修回日期:2012-11-12

致,首先是 SLNB 的成功率从 84%~93%不等,其次假阴性率从 0~33%,差异很大,因而争议很多。

为了进一步明确乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 能否达到 SLNB 在早期乳腺癌中一样的效果,我们开展了中国妇女乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 可行性的前瞻性临床研究。

1 资料与方法

1.1 病例入组

从 2009 年 8 月至 2011 年 6 月为止,共有 65 例乳腺癌在浙江省肿瘤医院接受了 SLNB 手术,其中 26 例患者接受了术前新辅助化疗。患者入组条件包括:①符合美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌分期第 6 版临床 I、II 期或 III 期,女性乳腺癌患者;②乳腺单原发灶;③患侧腋窝未接受过手术或放疗;④非妊娠哺乳期;⑤无化疗禁忌证。

65 例女性乳腺癌患者,年龄 33~59 岁(中位 48 岁);临床分期 I 期 15 例,II 期 37 例,III 期 13 例,肿瘤位于外上象限 38 例,内上象限 4 例,外下象限 4 例,内下象限 2 例,中央区 17 例。

1.2 研究方法

对所有入组病例于手术开始时乳晕周围分 4~6 点方向注射染料示踪剂,注射部位为乳晕周围皮下,然后分离乳房皮瓣至腋窝,寻找腋窝蓝染的淋巴管,沿着淋巴管再寻找蓝染的淋巴结,此即为 SLN,切除蓝染淋巴结单独送病理检查,接着按常规方法完成 ALND,最后根据手术病理结果,按照美国 Louisville 大学 SLNB 的标准进行评价,计算灵敏度、准确率、假阴性率,其计算方法为:灵敏度=前哨淋巴结阳性例数/腋窝淋巴结转移例数×100%。准确率=前哨淋巴结真阳性和真阴性例数之和/前哨淋巴结总例数×100%。假阴性率=前哨淋巴结假阴性例数/腋窝淋巴结转移例数×100%。

新辅助化疗病例治疗前以空芯针穿刺明确诊断,对腋窝淋巴结肿大者以细针针吸细胞学检查明确病情,随后接受以蒽环类(EPI 75~100mg/m²,CTX 600mg/m²,3 周 1 次或者 5-Fu 500mg/m²,EPI 75~100mg/m²,CTX 500mg/m²,3 周 1 次)或紫杉类(EPI 60~75mg/m²,CTX 500mg/m²,taxotere 75mg/m²,3 周 1 次)为基础的化疗 4~6 个疗程,其中 2 例完成了 6 次

新辅助化疗,化疗期间按常规结合临床体检和影像学检查评价化疗疗效。

1.3 统计学处理

试验的主要研究终点为乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 的成功率,次要目的为 SLNB 的假阴性率。以 SPSS 11.5 统计软件包,运用诊断试验评价的方法(卡方检验、精确概率法等检验方法)进行评价和比较。

2 结果

2.1 病例入组结果

所有 65 例入组患者均为女性,其中 39 例非新辅助化疗患者的中位年龄为 49 岁(36~59 岁),临床 I 期 15 例,II 期 24 例。肿瘤部位:外上象限 28 例,外下象限 2 例,内上象限 3 例,内下象限 2 例,中央区 4 例。其中行改良根治术 32 例,保乳根治术 7 例,为 I 期和 II a 期患者。26 例新辅助化疗患者的中位年龄为 47 岁(33~56 岁),临床 II 期 13 例,III 期 13 例。肿瘤部位:外上象限 10 例,外下象限 2 例,内上象限 1 例,中央区 13 例。26 例患者均行乳腺改良根治术。

所有入组的 65 例患者均接受了 SLNB 和 ALND 手术,其中所有 III 期和部分 II 期患者(主要是 II b 期)共 26 例术前接受了新辅助化疗,化疗后效果评价 3 例为完全缓解(CR),后经病理证实其中 2 例为病理完全缓解(pCR),pCR 率为 7.7%(2/26),21 例达到了部分缓解(PR),仅有 2 例完成了 6 次化疗评价仍为稳定(SD)。

2.2 SLNB 的成功率

接受新辅助化疗的 26 例乳腺癌病例中有 2 例未找到 SLN,SLNB 成功率为 92.3%(24/26),其中 10 例患者为真阳性,13 例患者为真阴性,1 例患者为假阴性,灵敏度为 90.9%(10/11),假阴性率为 9.1%(1/11),总的准确性为 95.8%(23/24)。新辅助化疗后 SLNB 与腋窝淋巴结状态的关系见表 1。

表 1 24 例新辅助化疗后乳腺癌 SLNB 和 ALND 状态关系

ALND	SLNB	
	+	-
+	10	1
-	0	13

在未接受新辅助化疗的 39 例乳腺癌中,SLNB 的成功率为 94.9%(37/39),其中 11 例患者为真阳性,25 例为真阴性,1 例为假阴性,灵敏度为 91.7%(11/12),假阴性率为 8.3%(1/12),准确性为 97.3%(36/37)。

SLNB 在新辅助化疗病例和未接受新辅助化疗病例中,准确性、假阴性率、灵敏度无明显差异,见表 2。

表 2 比较新辅助化疗和未行新辅助化疗病例 SLNB 的假阴性率、准确性、灵敏度比较(%)

指标	新辅助化疗病例	非新辅助化疗病例	P
假阴性率	9.1 (1/11)	8.3 (1/12)	0.35
准确性	95.8 (23/26)	97.3 (36/39)	0.75
灵敏度	90.9 (10/11)	91.7 (11/12)	0.40
成功率	92.3 (24/26)	94.9 (37/39)	0.25

2.3 SLN 和腋窝淋巴结检出数

成功进行 SLNB 的 24 例新辅助化疗后乳腺癌患者,检出 SLN 1~5 枚不等,总共检出 SLN 36 枚,平均为 1.5 枚;ALND 术后共检出淋巴结 324 枚,平均为 13.5 枚。

37 例成功进行 SLNB 的未接受新辅助化疗的乳腺癌患者,检出 SLN 1~6 枚不等,共检出 SLN 60 枚,平均为 1.6 枚;ALND 术后共检出淋巴结 526 枚,平均为 14.2 枚。两组相比无明显统计学差异(表 3)。

表 3 比较新辅助化疗病例和未行新辅助化疗病例 SLNB 的淋巴结数

指标	新辅助化疗病例	非新辅助化疗病例	P
平均 SLN 枚数	1.5	1.6	0.50
平均 ALND 枚数	13.5	14.2	0.95

2.4 新辅助化疗病例 SLN 真阳性、假阴性与临床病理特征的关系

10 例 SLN 真阳性的新辅助化疗病例皆为单灶性,其中肿瘤位于外上象限 5 例,中央区 3 例,外下象限、内上象限各 1 例,2 例患者术中找到 1 枚 SLN,找到 2 枚和 3 枚以上 SLN 的各 4 例。

病理证实为假阴性的那 1 例患者,临床检查为单灶性,肿瘤位于内上象限,但术后病理证实为多灶性,术中找到的 SLN 为 1 枚。

3 讨 论

在西方发达国家,SLNB 已成为早期乳腺癌的

标准治疗。SLNB 的实施要求成功率高于 85%,假阴性率低于 5%,为了达到这个要求,通常认为对肿瘤较大、局部晚期、多灶性、多中心病灶的乳腺癌不适于行 SLNB,对腋窝曾行手术或放疗者也不建议 SLNB。

临床上对肿瘤体积较大、腋窝淋巴结有转移的乳腺癌,通常被认为是 SLNB 的相对禁忌证,但是通过新辅助化疗降期后,SLNB 是否同样有效可行呢?近几年国外开展了很多研究。NSABP B-27 试验^[9]是截至目前为止开展的最大的一项研究,包括了 428 例乳腺癌,新辅助化疗后行 SLNB,其成功率为 85%,假阴性率为 11%。日本的 Kinoshita 等^[10]对 104 例新辅助化疗后的乳腺癌行 SLNB,其成功率为 93%,假阴性率为 10%。Breslin 等^[11]报道了对 51 例新辅助化疗后乳腺癌行 SLNB,其成功率为 85%,假阴性率为 12%。以上 3 项研究都提示乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 是可行的。另一方面,Nason 等^[12]对 15 例新辅助化疗后乳腺癌行 SLNB,发现其成功率为 87%,而假阴性率达到了 33%,Fernandez 等^[13]对 40 例新辅助化疗后乳腺癌行 SLNB,其成功率为 85%,假阴性率为 25%。从以上可以看出新辅助化疗后 SLNB 的结果报道不一,存在一定的争议,基本上大样本的资料显示为阳性结果,而小样本研究则显示为否定的结果^[14-17]。我们的小样本研究表明乳腺癌新辅助化疗后行 SLNB,其成功率、灵敏度、假阴性率、准确性分别为 92.3%、90.9%、9.1%和 95.8%,与国外大样本的研究结果基本一致,同时,新辅助化疗后 SLNB 和 ALND 平均淋巴结检出数为 1.5 和 13.5 枚,以上结果对比未行新辅助化疗乳腺癌的 SLNB,均没有显著性差异,说明乳腺癌新辅助化疗后 SLNB 基本是安全可行的。

同早期乳腺癌的 SLNB 相似,影响新辅助化疗后 SLNB 的可能因素也很多,包括肿瘤大小、SLN 数量、组织学分级等^[18]。NSABP B-27^[9]的研究显示,活检 SLN 的数量大于 3 枚者,假阴性率要明显低于 SLN 少于 3 枚者,从而提示对乳腺癌新辅助化疗后 SLNB,应尽量多活检 SLN。肿瘤多中心、多病灶,肿瘤位置位于内上或内下象限也会影响 SLNB 的成功率和假阴性率,这主要是基于解剖上淋巴回流通路不同的原因。新辅助化疗本身通常也被认为会影响 SLNB 的准确性,一是化疗可引起乳腺组织退缩,纤

维化, 导致淋巴管萎缩、闭合, 其次化疗可能导致 SLN 的肿瘤细胞坏死、消失而非 SLN 的肿瘤细胞尚没有杀死, 从而导致假阴性的出现。我们研究中出现的惟一 1 例假阴性病例, 术后病理报告提示为多中心病灶, 术中找到的 SLN 仅有 1 枚, 且肿瘤位于中央区偏内上, 虽然因为我们的研究样本量小, 但也从一定程度上反映了上述观点。最后, 同样的, 新辅助化疗后的 SLNB 也存在一个学习的过程, 手术中会出现 SLNB 失败的情况。

乳腺癌新辅助化疗后如果 SLNB 阴性是否也能免于 ALND? 或者说符合什么条件的乳腺癌新辅助化疗后可以免于 ALND? 目前的研究尚不能明确这一点。虽然有相关分析结果显示腋窝淋巴结转移状态与肿瘤大小、脉管浸润、组织学分级及 Her-2 状态相关^[19], 但是考虑到 SLNB 替代 ALND 的潜在风险, 我们认为有必要慎重地对待这一问题, 有待于大样本的研究进一步证实、支持。

参考文献:

- [1] Mamounas EP. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions[J]. Clin Med Res, 2003, 1(4): 309-326.
- [2] Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(3 Suppl): 208S-210S.
- [3] Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye[J]. Ann Surg, 2001, 233(1): 51-59.
- [4] Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer[J]. Surgery, 2005, 138(1): 56-63.
- [5] Kwong A, Cheung PS, Wong AY, et al. The acceptance and feasibility of breast cancer screening in the East[J]. Breast, 2008, 17(1): 42-50.
- [6] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16): 3686-3696.
- [7] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(8): 2672-2685.
- [8] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7): 2483-2493.
- [9] Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12): 2694-2702.
- [10] Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer, 2007, 14(1): 10-15.
- [11] Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(20): 3480-3486.
- [12] Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma [J]. Cancer, 2000, 89(11): 2187-2194.
- [13] Fernandez A, Cortes M, Benito E, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme[J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(4): 361-366.
- [14] Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, et al. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(12): 3378-3383.
- [15] Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. Am J Surg, 2002, 184(4): 315-317.
- [16] Canavese G, Dozin B, Vecchio C, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes[J]. EJSO, 2011, 37(8): 688-694.
- [17] Chintamani, Megha T, Ashwani M, et al. Sentinel lymph node biopsy using dye alone method is reliable and accurate even after neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer-a prospective study [J]. World Surg Oncol, 2011, 9(1): 19-23.
- [18] Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(5): 1316-1321.
- [19] 宗祥云, 杨红健, 邹德宏, 等. 早期乳腺癌中前哨淋巴结导航的淋巴结群切除的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(6): 545-548.