

乳腺癌腋窝前哨淋巴结探查术的研究进展

梁培德¹, 曾焕城¹, 贺丽芳¹, 黄文河²

(1. 汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515041;

2. 厦门大学附属翔安医院, 福建 厦门 361100)

摘要:前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 凭着高安全性、高准确性已成为腋窝淋巴结阴性早期患者腋窝处理标准术式。随着对 SLNB 深入研究, 其示踪技术及临床应用也发生变化。荧光成像、超顺磁性氧化铁等有着更高综合性能的新型技术也逐渐应用于临床。SLNB 在新辅助化疗患者中应用一直存在争议, 其可行性仍需更多研究验证。此外, 有学者尝试开发数学模型评估腋窝状态, 筛选部分前哨淋巴结阳性患者避免腋窝淋巴结廓清。近年甚至有研究表明 SLNB 存在过度治疗可能, 现有针对该问题的临床研究尚在进行中, 探索免去腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者腋窝处理的可行性。

关键词:乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活检术; 淋巴结切除术

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)11-0995-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.11.B014

Progress on Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer

LIANG Pei-de¹, ZENG Huan-cheng¹, HE Li-fang¹, HUANG Wen-he²

(1. Tumor Hospital Affiliated to Shantou University Medical College, Shantou 515041, China;

2. Xiang'an Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361100, China)

Abstract: Sentinel lymph node biopsy (sentinel lymph node biopsy, SLNB) has been the standard surgical operation for patients suffered in early breast cancer with negative axillary lymph nodes because of high security and accuracy. With the further studies, the tracer technology and clinical application of SLNB are also developing. Fluorescence imaging, superparamagnetic iron oxide and other new technologies with higher comprehensive performance have been gradually applied in clinic. The application of SLNB in patients treated with neoadjuvant chemotherapy has been controversial, and its feasibility still needs to be verified by more studies. In addition, some scholars are trying to develop mathematical models to evaluate axillary status, which is in order to select some patients with positive sentinel nodes to avoid axillary node clearance. Recent studies even found overtreatment may occur with SLNB. As for this particular problem, clinical trials on exploring the feasibility of selecting some breast cancer patients with negative axillary lymph node to avoid axillary treatment are still in process.

Subject words: breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; lymph node excision

腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 状态是乳腺癌一个重要的预后因素。腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND) 是乳腺癌手术的重要组成部分, 既往一直作为腋窝分期的金标准。ALND 能提供良好的疾病区域控制和预后信息, 且有助选择合适的辅助治疗方案^[1]。但 ALND 同时存在不可忽视的副作用, 如上肢淋巴水肿、患肢感觉及运动障碍等, 对乳腺癌患者术后生活造成严重影响^[2]。随着对乳腺癌的深入研究, 外科治疗理念也逐

渐发生改变, 从最大且可耐受的局部区域治疗, 向最小且最有效的方式演变。随着乳腺筛查手段的普及, 腋窝淋巴结受累的早期患者比例已从 40% 降至 20%~25%^[3], ALND 的必要性开始受到挑战。1977 年 Cabanas 等提出根据前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 病理学状态评估区域淋巴结清扫^[4]。Krag 等首次将前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 技术引入乳腺癌手术中, 并经历数十年发展, SLNB 已成为国内外乳腺癌的研究热点^[5]。SLNB 不但可以准确评估腋窝状态, 还在很大程度地避免 ALND 带来的并发症, 改善了患者患侧上肢功能及生活质量^[6]。此外, 近年来 SLNB 在乳腺

通信作者: 黄文河, 主任医师, 本科; 厦门大学附属翔安医院乳甲外科; 福建省厦门市翔安区翔安东路 2000 号 (361100); E-mail: huangwenhe2009@163.com

收稿日期: 2019-11-21; **修回日期:** 2020-03-17

癌新辅助化疗患者中的应用逐渐被重视,越来越多的相关研究结果陆续公布,但因其较低的检出率以及较高的假阴性率,SLNB在新辅助化疗患者中应用价值尚有争议。为优化SLNB的检出率及假阴性率,更多新型技术已被开发,例如吲哚菁绿荧光技术、超顺磁性氧化铁纳米粒子技术等。近年来学者探索对于SLNB后特定的低风险的早期乳腺癌患者不行ALND的可行性,甚至筛选部分腋窝低转移风险的患者不行SLNB^[7]。

1 前哨淋巴结活检术的意义

乳腺癌最主要转移方式是淋巴结转移,癌细胞从乳房到达区域淋巴结的淋巴引流是具有一定规律的,多数情况下癌细胞发生转移会首先引流到一个或多个特定区域的淋巴结,这类第一站受累淋巴结即为前哨淋巴结。随着影像学筛查技术的发展和运用,越来越多的早期乳腺癌患者被筛查发现,而其中仅少部分患者伴同侧ALN转移。因此,对不少早期乳腺癌患者来说,常规执行ALND无疑是一种过度治疗。SLN能反映腋窝淋巴结转移状态,理论上,如果SLN无肿瘤转移,其他非前哨淋巴结发生转移的概率非常小。为了避免ALND带来的一系列并发症,很多学者进行SLNB技术临床应用研究。NS-ABPB-32试验^[3]将3989例临床ALN阴性的浸润性乳腺癌患者随机分为ALND组和SLNB组,该研究结果显示SLN识别率为97.2%,假阴性率(false negative rate, FNR)为9.8%。此外,米兰试验、SNAC试验、GIVOM试验和ALMANAC试验报道的SLN识别率和FNR分别为99%、94%、95%、96.1%和8.8%、5.5%、16.7%、6.7%^[7]。同时亦有研究发现临床ALN阴性早期乳腺癌患者,SLNB与ALND在区域控制、无病生存率和总生存率无统计学差异,但SLNB能相对改善乳腺癌患者上肢功能及生活质量^[8,9]。因此SLNB凭着灵敏度高、假阴性率低、创伤小等优点已逐渐代替ALND成为ALN阴性早期乳腺癌患者腋窝处理的首选手术方式。

2 前哨淋巴结活检术的示踪技术

随着SLNB技术的深入研究,关于乳腺癌SLN的示踪方法也多种多样,其安全性、准确性、简便性

是SLNB的核心优势。目前常用的前哨淋巴结示踪方法是染料法、放射性核素示踪法或两者联用。除此之外,荧光成像技术、超顺磁性氧化铁纳米粒子技术等新型技术也渐渐受到更多的研究者重视并逐渐应用于临床。

2.1 染料法及放射性核素示踪法是目前SLN示踪主要手段

染料法常用染料包括专利蓝、亚甲蓝、异硫蓝、纳米活性炭等,其安全、方便、廉价的特点使其在SLNB中广泛应用。放射性核素示踪法主要是使用钼的同位素(^{99m}Tc),采用 γ 计数探测仪器来探测以定位SLN。核素法不仅需要特定的设备仪器,操作相对复杂,而且假如原发瘤体接近腋窝会探测过程干扰增大,从而影响SLN定位。Li等^[10]在365例实行SLNB的患者中使用亚甲蓝进行示踪,其检出率达98.3%,假阴性率则为10.4%。Surasi等^[11]研究表明,对早期乳腺癌患者在SLNB过程中行^{99m}Tc放射性核素示踪,能比传统蓝染法识别更多的SLN,其检出率亦高达99.04%。研究^[7]回顾了836例乳腺癌患者,使用专利蓝、核素法、联合法示踪SLN,检出率分别为85.6%、85.6%、96.0%,其中在276例淋巴结阳性的患者中,三者预测的准确率分别是90.9%、89.1%和93.5%。Unkart等^[12]研究52例患者对比两种^{99m}Tc材料的示踪效果,术中均联合蓝染法示踪,全部患者均检出蓝染SLN。SLNB中使用染料-放射性核素联合法是目前的金标准,既能提高SLN检出率,亦可提高阳性SLN的识别率,有助于更为精准识别和标识SLN。

2.2 纳米活性炭作为染料法第三代材料

纳米活性炭(active carbon nanoparticles, ACNP)以平均颗粒直径为150nm团粒模式存在,对淋巴特异性强,炭颗粒相对第二代活性炭更均匀,能避免二代材料堵塞淋巴管导致局部染黑严重的缺点。ACNP注射于瘤体周围或乳晕周围后,迅速被吞噬细胞吞噬并进入毛细淋巴管,这些超微炭颗粒聚积在引流的淋巴结中,致使淋巴结黑染以达到示踪目的。Zhang等^[13]对332例早期乳腺癌患者使用ACNP示踪,其识别率高达99.1%,平均检出SLN 2.6枚,敏感度、阳性预测率、假阴性率分别为95.9%、100%和4.1%。Qin等^[14]将180例早期乳腺癌患者随机分成3组,每组60例患者,分别进行吲哚菁绿联合美蓝色、单纯美蓝和ACNP示踪,其检出率分别为100%、

96.7%和 98.3%，平均检出 SLN 个数分别为 3.4 个、1.7 个、2.4 个，SLN 转移的患者检出比例分别为 23.3%、18.3%和 20.0%。该研究还指出 SLNB 检出预测效能、准确率和假阴性率均与 SLN 检出个数有关，表明 ACNP 在示踪性能上优于蓝染法，但与联合法仍有差距。而夏光发等^[15]将 180 例患者随机分为两组，分别行 ACNP 和亚甲蓝示踪，ACNP 组检出率、准确率、敏感度、假阴性率分别为 95.56%、98.84%、96.15%和 3.85%，均优于蓝染法。虽然有研究表明染料法联合核素法能进一步提高检出率和降低假阴性率，但 ACNP 能否通过联合核素法进一步提高乳腺癌 SLN 检出率尚待继续研究。

2.3 荧光成像法示踪

荧光成像是近年来新兴的 SLN 示踪技术，利用荧光示踪剂在近红外线显像设备下成像进行示踪。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是常用的荧光试剂，波长约 800nm，组织吸收少，穿透力较强，在近红外荧光设备下能实时监测淋巴引流情况，有实时在体、动态显像的优点。ICG 作为一种安全、有效的示踪技术，在乳腺癌中 SLNB 的应用倍受重视。Valente 等^[16]用 ICG 对 92 例患者进行术中示踪，检出 SLN 中位个数为 2 个(范围 1~7 个)，其检出率、敏感度分别为 97.8%、100%。Goonawardena 等^[17]的系统性综述指出，使用 ICG 技术平均检出 SLN 1.3~3.8 个，总体检出率为 85%~100%，敏感度为 62.5%~100%，假阴性率为 0~34.7%，其综合性能与放射性核素法相仿。而 ICG-核素联合法在示踪能力及稳定性方面均优于单用法。Ahmed 等^[18]研究指出术中 ICG 识别 SLN，其检出率为 93.1%~100%，敏感度在 90%以上，相对蓝染法有更优秀的检出率和假阴性率。而 Guo 等^[19]研究对比 ICG 法、蓝染法及 ICG+蓝染联合示踪法，三者检出率分别是 97%、89%和 99.5%，并指出 ICG+亚甲蓝双示踪模式有着可观的识别 SLN 能力，且操作过程不涉及放射性物质，术后过敏等不良反应较少，有望替代传统蓝染-核素联合示踪法作为新的标准示踪方式。尽管 ICG 技术具备良好的发展潜力，操作过程需要特殊仪器设备，开展难度相对传统染料示踪法较高，目前并没有得到广泛应用。

2.4 超顺磁性氧化铁颗粒及超小型超顺磁性氧化铁颗粒技术

超顺磁性氧化铁颗粒 (superparamagnetic iron

oxide, SPIO)及超小型超顺磁性氧化铁颗粒 (ultrafine superparamagnetic iron oxide, USPIO) 技术是将阴性对比剂 SIPO(或 USPIO)注射于静脉或乳晕皮下，利用磁共振间接淋巴成像或配合手提磁力计进行示踪。SPIO 与 USPIO 区别在于颗粒大小，一般 SPIO 直径>50nm，而 USPIO 直径<50nm。转移性的淋巴结在 MRI 的 T2WI 上往往呈现局部或总体增强的高信号，而正常或炎性肿大的淋巴结在 T2WI 上呈低信号。SPIO 示踪剂能对外部磁场作出反应，但在无磁场的情况下不具备磁性。注射 SPIO 后，氧化铁颗粒数分钟便能抵达 SLN，SPIO 在转移性病灶中主要堆积在淋巴结未受累的部位，使用手提磁力计检测，读数升高的腋窝区域可能存在 SLN。

SPIO 作为新型示踪剂亦有着自身优势：SPIO 无放射性且半衰期较长，易于保存和运输，这使其有望替代放射性胶体普及应用在 SLNB 中。此外 SPIO 有着较高的空间分辨率及低毒性，此技术不需要放射性同位素设备，也不会引起过敏反应。SPIO 技术操作简便，但医疗费用高昂以及操作磁力计读数时需撤离其他拉钩等金属设备，使其暂未被广泛应用。Thill 等^[20]对 150 例分别进行 SPIO 与核素法示踪，检出率分别为 98.0%和 97.3%，即便 SPIO 平均 SLN 检出个数与核素法相近，但恶性检出率较核素法更高。Alvarado 等^[21]研究了 146 例行 SLNB 的早期患者，使用 SPIO 示踪和传统蓝染-核素联合示踪的检出率分别为 99.3%和 98.6%，平均检取 SLN 个数均为 2.4 个，其中对阳性 SLN 的识别能力两者一致。由此可见，SPIO 能与传统标准技术媲美。而 Mok 等^[22]研究亦有类似结论，通过对 35 项研究进行荟萃分析，统计共计 4424 例乳腺癌患者，合并评估 SPIO 法、ICG 荧光法、蓝染法、核素法、蓝染-核素联合法的检出率和假阴性率分别为 97.4%、97.9%、86.8%、96.5%、96.7%和 4.0%、0.6%、18.4%、2.6%、5.5%；结果显示 SPIO 法的检出率及假阴性率均优于单纯蓝染法，该技术与蓝染-核素联合法效果相仿。目前国内 SPIO 应用并不普遍，但此技术凭着安全性、高检出率、易操作性在乳腺癌 SLNB 中有着不错的应用前景；但值得注意的是，SPIO 与标准技术(核素法联合或不联合蓝染法)所识别的淋巴结不一定完全相同，这可能对假阴性率产生一定影响。

3 SLNB 在新辅助化疗患者中的应用

近几十年来,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)在乳腺癌患者中的应用不断增加。NAC通过杀死肿瘤及转移细胞,促使肿瘤降期达到提高手术切除率及保乳率的目标,同时亦能监测肿瘤药物治疗反应并提供治疗和预后价值。目前SLNB在NAC乳腺癌患者中的应用还存在争议。近几年有不少学者对SLNB在NAC乳腺癌患者中的应用进行研究,越来越多研究结果表明,SLNB可能适用于部分接受NAC的局部晚期乳腺癌患者。一项研究为了评估SLNB时机对接受NAC患者腋窝手术的影响,入组980例患者在NAC前进行SLNB和203例患者在NAC后进行SLNB,两组检出率分别为98%和95%^[23]。尽管一部分阳性淋巴结经NAC后可能转阴,其结果产生可能是化疗后肿瘤转移灶消失,亦可能是化疗使淋巴网结构及引流路径发生变化,导致原本的阳性SLN未被染色检出,致使假阴性率升高。SENTINA试验分析了1737例接受NAC患者,其中1022例在SLNB前接受了NAC,检出率为99.1%;其余715例患者中有592例患者行NAC后临床ALN阳性转为阴性,其检出率和FNR分别为80.1%和14.2%。在NAC之后临床淋巴结转阴的患者中,摘除SLN个数会影响假阴性率,摘除1个和2个SLN的FNR分别为24.3%和18.5%,而摘除3个或以上的FNR下降至7.3%。该研究还分析了360例初次SLNB活检阳性而在NAC后再次行SLNB,检出率及FNR均不理想,分别为60.8%和51.6%^[7]。由此可见,SLNB在NAC前完成是可行的,相比NAC后行SLNB有更高的检出率和更低的假阴性率。Boughey等^[24]公布的ACOSOG-Z1071试验结果,临床ALN阳性患者在NAC后行SLNB,检出率为92.9%,尽管NAC后淋巴结的病理学完全缓解(pathologic complete remission, PCR)高达41%,但其FNR亦达12.6%,高于10%的预设可接受率。同时该研究的亚组分析表明,使用蓝染-放射性核素联合双示踪方法时,其FNR下降到10.8%;而检出SLN \geq 3个时,其FNR下降至9.1%。因此该作者认为NAC后行SLNB,对示踪方法的优化与病人群体的选择是十分必要的。Boileau等^[25]发表的SN FNAC试验,共收集153例临床T₀₋₃N₁₋₂M₀患者,在行NAC

后接受SLNB+ALND,并对标本行免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测,最终得到检出率为87.6%,FNR为8.4%,值得注意的是,该试验定义的SLN阳性包括微转移(micrometastases, MMs)和孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC),若定义发生ITC的SLN为阴性,则FNR增加到13.3%。GANEAS2试验^[26]招募了957例临床分期为T₁₋₃N₀₋₂M₀且已行细针穿刺明确淋巴结状态的患者,在接受NAC后行SLNB或SLNB+ALND,SLN检出率为91.4%。平均随访36个月后,419例穿刺证实ALN阴性且NAC后仅接受SLNB的患者中,仅1例患者有腋窝复发。此研究亦表明NAC后肿瘤 \geq 5cm及脉管浸润是腋窝淋巴结转移的危险因素,影响NAC后SLNB的假阴性率。对于NAC患者,有研究发现SLNB的最佳时间与乳腺癌的分子亚型有关。国内研究^[27]结果表明,NAC后PCR率与分子亚型相关。对于ALN阴性患者,三阴性/Her-2阳性亚型与激素受体(hormone receptor, HR)阳性Her-2阴性亚型相比,NAC后进行SLNB的获益较大。建议对于临床ALN阴性NAC乳腺癌患者,HR阳性Her-2阴性亚型者,NAC前先进行SLNB;三阴性/Her-2阳性亚型者则先NAC后再进行SLNB。而最近英国乳腺外科协会有关乳腺癌新辅助化疗后腋窝手术多学科指南^[28]推荐:(1)对于临床ALN阴性患者,NAC之前或之后可以进行SLNB。(2)对于临床ALN阳性患者,NAC之后可以选择考虑SLNB,过程中应该采用两种示踪剂进行定位并切除至少4个SLN。(3)如果腋窝转移在NAC后达到PCR,则可提供腋窝放疗。(4)如果SLN中发现残癌(孤立肿瘤细胞、微转移或宏转移),则需执行ALND。(5)出现广泛临床或影像学ALN转移的患者,在完成NAC后继续进行ALND治疗。综上所述,目前,SLNB在NAC前进行是被广泛接受的。NAC前ALN阴性患者,在NAC后接受SLNB也已成为越来越多医师的选择。但对于NAC前ALN阳性患者,经过筛选后部分乳腺癌患者进行SLNB也是可以的。SLNB的安全性及稳定性受示踪手段、检出SLN个数、病理检测手段、阳性SLN划分、NAC后淋巴结状态、NAC前后肿瘤负荷状态等因素影响检测效果^[29]。如果在NAC治疗后达到PCR效果,目前认为可以试行SLNB治疗,否则应行ALND或腋窝放疗;但目前SLNB技术也在不断进步,NAC

后拟 SLNB 治疗的可行性还需要更多临床随机对照试验结果来进一步验证。

4 SLN 阳性患者能否避免进一步 ALND?

SLNB 已成为早期乳腺癌患者腋窝处理的首选方式,很大程度上避免 ALND 的手术并发症。既往 SLN 阴性时可免行 ALND,SLB 阳性时大多需要补充 ALND。近年来有研究结果表明,SLN 阳性在特定条件下亦可免行 ALND。IBCSG10-93 试验^[30]已表明,大于 60 岁的临床 ALN 阴性老年女性患者行 ALND 并无明显的生存获益,可通过接受内分泌治疗达到较好疗效。ACOSOG-Z0011 试验^[31]收录 856 例临床 T₁~T₂ 伴 1~2 个阳性 SLN 早期乳腺癌患者,术后均接受保乳术后行规范放疗及辅助全身治疗,SLNB+ALND 组和仅行 SLNB 组两者的 10 年总生存率及局部控制率无统计学差异。在 IBCSG 23-01 试验中^[32],931 例 SLN 微转移阳性随机分为 ALND 组与无处理组,两组 10 年无病生存率相近,腋窝复发率均仅约 1%。AMAROS 试验^[33]收录了 1425 例临床 T₁~T₂ 且 SLN 阳性患者,分别行 ALND 与腋窝放疗,5 年腋窝复发率分别为 0.43% 与 1.12%。上述临床试验结果表明,部分早期患者即便存在阳性 SLN,仍可避免行 ALND 而不影响生存率及局部复发率。此外有研究表明^[34],SLN 阳性的患者进一步行 ALND,至少 50% 患者非 SLN 阴性。对此不少学者构建非前哨淋巴结状况预测模型,希望能准确评估非 SLN 转移概率。美国纪念斯隆·凯特琳癌症中心的 Van 等建立了第一个预测非 SLN 状态的模型,即 MSKCC 模型。该模型整合了 700 多例患者临床及病理数据,经多因素分析后确定独立危险因素,包括肿瘤大小、肿瘤类型、多灶性、细胞核分级、脉管浸润、阳性 SLN 的检出手段、SLN 检出的阳性及阴性个数、原发肿瘤的雌激素受体表达情况。此模型的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,ROC)下面积为 0.76,后经外部验证得 ROC 曲线下面积为 0.77。路易斯维尔大学的 Chagper 等根据肿瘤大小、SLN 阳性个数和阳性 SLN 个数与总 SLN 个数之比作为独立危险因子构建了 Louisville 模型,该模型 ROC 曲线下面积为 0.68。而 Zhu 等^[35]对国外常用的非 SLN 状态预测模型进行了 meta 分析、Mayo 模型、

Cambridge 模型、Stanford 模型、Tenon 模型、MDA 模型及 MSKCC 模型分别用至少 800 例患者进行验证,最后得出 ROC 曲线下面积分别为 0.728、0.721、0.688、0.720、0.706、0.715。以上模型虽具备一定的准确性与识别能力,但其基本以西方人群作为研究对象,对于亚洲人群是否适合仍未确定,未来需要更多的临床数据进行验证。Wang 等^[36]回顾 495 例 SLN 阳性中国乳腺癌患者,并分为训练组 291 例和验证组 204 例,利用临床病理资料,最后得到独立危险因素包括肿瘤大小、SLN 发生宏转移或微转移、阳性 SLN 数量、阴性 SLN 数量和肿瘤分子分型的预测非 SLN 转移风险模型,ROC 曲线下面积为 0.8188,而 MSKCC、Tenon、MDA、Ljubljana 和 Louisville 模型在训练组 ROC 曲线下面积分别为 0.7613、0.7142、0.7076、0.7483 和 0.671,通过横向对比证实该模型具有良好的诊断性能,但该模型仍需在前瞻性研究中进一步验证。尽管目前预测模型并未成为外科医生的决策首选,但随着精准医疗的进步,模型预测指导治疗有着巨大的临床应用潜力。

5 特定条件中 SLNB 能否被免除?

目前临床 ALN 阴性乳腺癌患者一般推荐行 SLNB 以了解腋窝状态,尽管 SLNB 可明确腋窝分期,指导治疗及提示预后,但 SLNB 结果阳性的患者比例却低于 40%^[37],也存在少量手术并发症,而且 SLNB 对于相对一部分早期乳腺癌患者也造成过度治疗。如今辅助治疗越来越依赖肿瘤生物学信息,因此对于一些低危早期乳腺癌患者,SLNB 的必要性也受到质疑。Chen 等则对 1000 多例中国患者进行回顾性分析并建立了 SCH 模型来预测患者 SLN 状态,该模型以年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、肿瘤类型及是否有淋巴管侵犯作为独立危险因素,其 ROC 曲线下面积为 0.758。研究回顾性分析 1395 例超声提示 ALN 阴性患者,其中有 426 例患者最终确认 SLN 转移,最终构建模型纳入的独立危险因素包括原发肿瘤可触及性、肿瘤大小、多灶性、淋巴管侵犯。经外部验证得到 ROC 曲线下面积为 0.79^[38]。现已有的 SLN 状态预测模型并未达到高精度预测水平,ROC 曲线下面积在大多为 0.75 左右,故仍需要优化建模方法及大量病例进行验证。目前,SOUND 试验^[39]

和 INSEMA 试验^[40]分别招募了 1560 例肿物 $\leq 2\text{cm}$ 和近 6000 例肿物大小 $\leq 5\text{cm}$ 的早期乳腺癌患者,腋窝超声检查阴性且均接受保乳术,统计其总生存率、无病生存率及腋窝复发率,而上述两个研究目前尚未公布相关统计数据及临床结论。在不久的将来,关于 SLNB 的研究将会越来越深入,有望在特定的部分早期乳腺癌患者中免除 SLNB,但这一理念的改革尚需更多的临床试验支持与验证。

6 总结与展望

乳腺癌手术治疗中的腋窝处理已从传统的腋窝淋巴结清扫术逐渐转变为创伤较小的前哨淋巴结探查术。在过去数十年发展中,SLNB 技术在早期乳腺癌中的应用价值也得到大量数据的支持,随着 SLNB 技术的成熟和应用普及,其示踪技术也日受重视,目前推荐蓝染-核素联合法作为 SLN 示踪的标准方法,但在未来研究中,诸如 ICG、SPIO 等新型示踪方法凭自身优势有望成为新的常规示踪手段。SLNB 在 NAC 施行亦逐渐被细化并广泛认可,目前临床 ALN 阴性患者在 NAC 行 SLNB 已被接受,而对于临床 ALN 阳性的患者,SLNB 开展尚需慎重。随着不少诸如 Z0011 试验等临床试验的开展,对于 SLN 阳性的早期乳腺癌患者,在特定情况下可以免除进一步 ALND。亦有不少学者建立各种非 SLN 转移风险预测模型,力求评估出部分非 SLN 转移概率较低的患者免除 ALND。此外,临床 ALN 阴性的早期乳腺癌将来有望免去腋窝常规行 SLNB,对此有学者希望通过 SLN 状态预测模型来评估 SLN 转移风险。SLN 与非 SLN 状态预测模型已逐渐受到人们的关注,但模型仅作为一种辅助手段,模型预测指导治疗的可行性仍需进一步验证,现今临床最终抉择仍是医生团队依据更多临床研究结果作出综合判断。最后,还有正在进行的临床试验提出全新理念,针对低风险乳腺癌患者,可不予腋窝处理(免除 SLNB 与 ALND)。相信在不久的将来,SLNB 在乳腺癌中的应用将更加高效和细致。

参考文献:

- [1] Kuru B. The adventure of axillary treatment in early stage breast cancer[J]. *Eur J Breast Health*, 2020, 16(1): 1-15.
- [2] Abdelhamid MI, Bari AA, Farid MI, et al. Evaluation of axillary reverse mapping (ARM) in clinically axillary node negative breast cancer patients-randomised controlled trial [J]. *Int J Surg*, 2020, 75: 174-178.
- [3] Mamounas EP, Kuehn T, Rutgers E, et al. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer[J]. *Lancet*, 2017, Aug 14. pii: S0140-6736(17)31451-4.
- [4] Zhang JJ, Zhang WC, An CX, et al. Comparative research on ^{99m}Tc-rituximab and ^{99m}Tc-sulfur colloid in sentinel lymph node imaging of breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 956.
- [5] McDaniel JR, Pero SC, Voss WN, et al. Identification of tumor-reactive B cells and systemic IgG in breast cancer based on clonal frequency in the sentinel lymph node[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(5): 729-738.
- [6] Wetzig N, Gill PG, Espinoza D, et al. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? five-year outcomes of the racs sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC) I trial: assessment and incidence of true lymphedema[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(4): 1064-1070.
- [7] Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123: 83-94.
- [8] Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2494-2500.
- [9] Manca G, Rubello D, Tardelli E, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: indications, contraindications, and controversies[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(2): 126-133.
- [10] Li H, Jun Z, Zhi-Cheng G, et al. Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(10): 4841-4853.
- [11] Surasi DS, O'Malley J, Bhambhvani P. ^{99m}Tc-tilmanocept: a novel molecular agent for lymphatic mapping and sentinel lymph node localization[J]. *J Nucl Med Technol*, 2015, 43(2): 87-91.
- [12] Unkart JT, Hosseini A, Wallace AM. Tc-99m tilmanocept versus Tc-99m sulfur colloid in breast cancer sentinel lymph node identification: results from a randomized, blinded clinical trial[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(7): 819-823.
- [13] Zhang L, Huang Y, Yang C, et al. Application of a carbon nanoparticle suspension for sentinel lymph node mapping in patients with early breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 112.
- [14] Qin X, Yang M, Zheng X. Comparative study of indocyanine green combined with blue dye with methylene blue only and carbon nanoparticles only for sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2019, 97(1): 1-6.
- [15] Xia GF, Cao B, Yang Y, et al. Application of carbon nanoparticles suspension and methylene blue in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. *Clinical Education of General Practice*, 2019, 17(6): 554-555. [夏光发, 曹博, 杨奕, 等. 纳米炭混悬液与亚甲蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用 [J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(6): 554-555.]

- [16] Valente SA, Al-Hilli Z, Radford DM, et al. Near infrared fluorescent lymph node mapping with indocyanine green in breast cancer patients: a prospective trial[J]. *J Am Coll Surg*, 2019, 228(4): 672–678.
- [17] 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, Feb 7. [Epub ahead of print]
- [18] Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): e351–e362.
- [19] Guo J, Yang H, Wang S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 196.
- [20] Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The central-european sentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope[J]. *Breast*, 2014, 23(2): 175–179.
- [21] Alvarado MD, Mittendorf EA, Teshome M, et al. Sentimagic: a non-inferiority trial comparing superparamagnetic iron oxide versus technetium-99m and blue dye in the detection of axillary sentinel nodes in patients with early-stage breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(11): 3510–3516.
- [22] Mok CW, Tan SM, 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.
- [23] van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: identification rate and influence on axillary treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(8): 915–921.
- [24] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, 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.
- [25] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SNFNAC study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 258–264.
- [26] Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(2): 343–352.
- [27] Bi Z, Liu J, Chen P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla[J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(3): 373–377.
- [28] Gandhi A, Coles C, Makris A, et al. Axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy-multidisciplinary guidance from the association of breast surgery, faculty of clinical oncology of the royal college of radiologists, uk breast cancer group, national coordinating committee for breast pathology and british society of breast radiology[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(9): 664–668.
- [29] Sun SX, Moseley TW, Kuerer HM, et al. Imaging-based approach to axillary lymph node staging and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214(2): 249–258.
- [30] International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10–93[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 337–344.
- [31] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(10): 918–926.
- [32] Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1385–1393.
- [33] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1303–1310.
- [34] Gruber I, Henzel M, Schönfisch B, et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastases after positive sentinel lymph nodes using nomograms[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(7): 4047–4056.
- [35] Zhu L, Jin L, Li S, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(3): 783–795.
- [36] Wang NN, Yang ZJ, Wang X, et al. A mathematical prediction model incorporating molecular subtype for risk of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients: a retrospective analysis and nomogram development[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(6): 629–638.
- [37] Stachs A, Göde K, Hartmann S, et al. Accuracy of axillary ultrasound in preoperative nodal staging of breast cancer - size of metastases as limiting factor[J]. *Springerplus*, 2013, 2: 350.
- [38] Chen JY, Chen JJ, Yang BL, et al. Predicting sentinel lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population: assessment of an existing nomogram and a new predictive nomogram[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3): 839–848.
- [39] Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? a new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node vs Observation after axillary UltraSouND)[J]. *Breast*, 2012, 21(5): 678–681.
- [40] Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, et al. Restricted axillary staging in clinically and sonographically node-negative early invasive breast cancer (c/iT1-2) in the context of breast conserving therapy: first results following commencement of the intergroup-sentinel-mamma (INSEMA) Trial[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017, 77(2): 149–157.