

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

精准治疗理念下乳腺癌患者腋窝淋巴结的评估与处理

王宇, 康骅

引用本文:

王宇,康骅. 精准治疗理念下乳腺癌患者腋窝淋巴结的评估与处理[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(10): 1003–1009.

WANG Yu,KANG Hua. Assessment and Management of Axillary Lymph Nodes for Breast Cancer Under Concept of Precision Therapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(10): 1003–1009.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0351>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

单中心非转移性男性乳腺癌临床病理特征和生存分析

Clinicopathological Characteristics and Outcomes of Male Patients with Resected Distant Metastasis-Free Breast Cancer in A Single Center

肿瘤防治研究. 2020, 47(02): 97–101 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0946>

前哨淋巴结活检阴性乳腺癌患者行低位部分腋窝淋巴结清扫的必要性探讨

Necessity of Low Partial Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer Patients with Negative Result of Sentinel Lymph Node Biopsy

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1000–1003 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0702>

腹腔镜“淋巴引流区”清扫联合胃局部切除术治疗早期胃癌的再认识

Recognition of Laparoscopic Local Gastrectomy Combined with Lymphatic Basin Dissection on Early Gastric Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(02): 101–105 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0768>

手术切口选择对乳腺癌行前哨淋巴结活检成功率及皮下积液发生的影响

Effect of Operation Incision Selection on Success rate of Sentinel Lymph Node Biopsy and Subcutaneous Hydrops in Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2016, 43(7): 606–608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2016.07.013>

21基因在激素受体和淋巴结阳性早期乳腺癌治疗决策中的地位

Value of 21-gene Assay in Treatment Decisions for Hormone Receptor-positive Node-positive Early Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2016, 43(6): 534–537 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2016.06.020>



杂志官网



微信公众号

精准治疗理念下乳腺癌患者腋窝淋巴结的评估与处理

王宇, 康骅

Assessment and Management of Axillary Lymph Nodes for Breast Cancer Under Concept of Precision Therapy

WANG Yu, KANG Hua

Center for Thyroid and Breast Surgery, Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding Author: KANG Hua, E-mail: kanghua@xwh.ccmu.edu.cn



康骅 主任医师, 教授, 博士生导师。首都医科大学宣武医院甲状腺乳腺疾病诊疗中心主任, 普通外科副主任, 首都医科大学第一临床医学院外科教研室主任。担任中华医学会外科学分会乳腺外科学组委员、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会第八届委员会委员、中国医师协会外科医师分会乳腺外科医师委员会委员、中国抗衰老促进会乳腺健康分会会长、中国医疗保健国际交流促进会乳腺疾病分会常务委员、中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会常务委员、中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会常务委员、北京癌症防治学会甲状腺癌专委会主任委员、北京医师协会第二届乳腺疾病专家委员会副主任委员、中西医结合学会普外专业委员会副主任委员、欧美同学会·中国留学人员联谊会·医师协会理事会理事。北京市住院医师规范化培训外科专科委员会主任委员。《中国普外基础与临床》《中国医刊》《中华乳腺病(电子版)》《中华疝和腹壁外科(电子版)》等杂志编委。2012年获首都劳动奖章。2013年被评为北京市优秀教师。2017年获得第十三届北京市高等学校教学名师奖。承担国家自然科学基金委员会面上项目2项, 参与北京市科技部乳腺癌专项课题4项。发表论文156篇, 主编书籍6部, 参编书籍10部。

2012年获首都劳动奖章。2013年被评为北京市优秀教师。2017年获得第十三届北京市高等学校教学名师奖。承担国家自然科学基金委员会面上项目2项, 参与北京市科技部乳腺癌专项课题4项。发表论文156篇, 主编书籍6部, 参编书籍10部。

Abstract: The status of axillary lymph nodes is important for the staging, treatment, and prognosis of breast cancer. The arrival of the era of precision medicine highlights the importance of axillary lymph nodes status assessment. Magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, and new imaging examinations can be used in the assessment of axillary lymph nodes, in addition to routine examinations, such as physical examination and breast ultrasound. Sentinel lymph node biopsy is the most significant method for the assessment of axillary lymph nodes. Emerging evidence suggests that axillary lymph node dissection can be avoided in patients with negative or 1–2 positive sentinel lymph nodes. The ratio of inflammatory indicators may be a reliable predictor of lymph node metastases. Specific elder patients can have a good prognosis without axillary procedure. In this paper, we review and summarize the controversies surrounding the assessment methods and management of axillary lymph nodes. We hope to provide new perspectives for the axillary lymph node diagnosis and management of breast cancer patients under the concept of precision therapy.

Key words: Breast cancer; Axillary lymph node; Axillary lymph node metastasis; Sentinel lymph node biopsy; Neoadjuvant chemotherapy

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

收稿日期: 2022-04-06; 修回日期: 2022-06-23

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院普通外科甲状腺乳腺疾病诊疗中心

通信作者: 康骅(1962-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事甲状腺、乳腺疾病的基础与临床研究, E-mail: kanghua@xwh.ccmu.edu.cn

作者简介: 王宇(1995-), 男, 硕士在读, 主要从事甲状腺、乳腺疾病的诊治

摘要: 腋窝淋巴结状态是乳腺癌分期、治疗决策以及预后判断的重要依据。精准医疗时代的到来更突显了腋窝淋巴结状态评估的重要性。除查体、超声等常规检查外, 乳腺核磁、PET/CT以及近红外荧光、超顺磁性氧化铁、光声造影剂等新方法也可提

供指导, 其中前哨淋巴结活检是最重要的检查方法。新的临床证据表明前哨淋巴结阴性和前哨淋巴结1~2枚阳性的患者可以免除腋窝淋巴结清扫。炎症反应指标的比值可能是预测淋巴结转移的有用指标。部分高龄患者可以免除腋窝手术并获得良好预后。本文将围绕腋窝淋巴结的评估方法和处理争议进行梳理和总结, 以期精准治疗理念下乳腺癌患者腋窝淋巴结的处理提供新的指导。

关键词: 乳腺癌; 腋窝淋巴结; 腋窝淋巴结转移; 前哨淋巴结活检; 新辅助化疗

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

最新发布的2020年全球癌症数据报告显示, 乳腺癌新增发病人数已超肺癌达到首位^[1]。据统计, 我国女性乳腺癌的发病率趋势与全球一致, 且疾病负担日益增加^[2-3]。腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)是乳腺癌发生局部转移最常见的部位, 准确评估ALN状态是乳腺癌分期、治疗以及预后判断的重要依据。ALN状态是影响乳腺癌患者总生存率(overall survival, OS)的重要预后因素^[4]。随着精准医学理念不断推广, 准确进行腋窝淋巴结的评估与处理, 从而改善患者预后和生活质量已成为乳腺癌领域的研究热点。目前, 有关ALN的评估和处理方法仍有争议, 本文将针对这个焦点问题进行梳理和总结。

1 腋窝淋巴结的评估方法

临床ALN分期主要依靠临床查体和术前影像学评估。其中临床查体的准确性较低, 而腋窝影像学检查是临床ALN评估的重要方法。

1.1 影像学评估

1.1.1 超声 乳腺超声检查是评价ALN状态最常用的方法, 操作简便、经济、并且检测范围广。Gipponi等通过ALN的形态学改变评估转移, 发现其敏感度、特异性和准确性分别为54.3%、100%和85.5%^[5]。超声是一种“操作依赖性”成像技术, 低敏感度与仪器和操作者技术相关。对于超声发现的可疑ALN, 可进一步行超声引导下穿刺活检, 联合穿刺病理结果可准确诊断ALN转移^[5]。超声结合穿刺病理学结果能够准确地诊断ALN转移, 指导手术方案, 但穿刺病理不能降低超声的假阴性率, 超声评估为阴性者仍需要前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)进行腋窝分期。为提高诊断能力, 医学超声领域进行了许多探索。其中超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)就是代表之一, 该技术

利用直径仅为1~4 μm的微泡造影剂使血管显影的原理, 追踪淋巴管引流和前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)。在一项多中心试验结果表明CEUS的SLN检出率为90.2%, 活检成功率为80%^[6]。CEUS引导下SLN穿刺活检技术, 操作简单, 损伤小, 但尚无统一的良恶性结节判定标准, 仍需进一步研究验证。

1.1.2 乳腺X线摄影 乳腺X线摄影又名“钼靶”(mammography, MG), 是检查乳腺疾病的常规方法, 但不常用于检测ALN。钼靶上转移性淋巴结常表现为皮质增厚、边缘模糊或毛刺的致密影, 内部可含沙砾样的微钙化灶。但由于钼靶的成像范围有限, 不能完全显示ALN状态, 漏诊率较高, 因此, 通过钼靶评估ALN的方法并不十分可靠。

1.1.3 核磁共振 乳腺核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)是术前评估肿瘤范围和新辅助化疗效果的重要手段, 同时可以全面地观察双侧腋窝。Murray等研究发现动态增强MRI可用于检测ALN转移, 其敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为100%、56%、38%、100%^[7]。该方法具有很高的敏感度, 有助于排除转移, 但手术决策时不应忽视其较低的阳性预测值, 会增加受检查者的心理负担, 应避免过度干预。MRI图像上淋巴结形态学特征的特异性较差, 易受血管等伪影干扰而导致误诊。有报道超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)作为MRI造影剂, 用于增强MRI, 可以准确识别多种肿瘤的转移性淋巴结, 但因其空间分辨率有限, 不足以替代SLNB, 临床价值有限。近年来SPIO被用作示踪剂应用于SLN显影。Douek等开发了SentiMAG磁定位技术来识别SLN, 术前将SPIO注射到乳房皮下组织, 术中使用手持磁力计识别SLN^[8], 但该技术的注射剂量、时机和部位尚不统一, 皮肤着色时间长, 且操作较复杂、费用昂贵, 仍需进一步研究。

1.1.4 其他影像学方法 计算机断层扫描(computerized tomography, CT)不是乳腺癌的常规影像学检查, 通常也不用于评估乳腺癌患者的ALN状态, 但CT有助于评估晚期乳腺癌患者的病变程度和远处转移。正电子发射计算机断层摄影术(positron emission tomography/computerized tomography, PET/CT)可通过癌细胞糖酵解率高的特点评估转移, 常用于识别晚期患者的ALN和腋窝外转移性淋巴结扩散, 特别是内乳淋巴结。Koolen等发现在拟行术前化疗的乳腺癌患者中, PET/CT结果提示ALN氟代脱氧葡萄糖摄取增高

可预测ALN转移，可为患者免除化疗前SLNB提供依据^[9]。由于空间分辨率低并且缺乏形态学细节，PET/CT不宜常规用于检测ALN转移。PET/MRI结合了PET的高特异度和MRI的高敏感度以获得更高的诊断准确性。研究发现PET/MRI对原发肿瘤的敏感度低于MRI（77% vs. 100%），特异性更高（100% vs. 67%），但在评估腋窝淋巴结分期方面差异无统计学意义^[10]。各影像学检查的比较，见表1。

1.2 前哨淋巴结活检

乳腺癌的腋窝处理是手术的重要组成部分，传统的腋窝淋巴结清扫术（axillary lymph node dissection, ALND）切除范围大，给患者带来严重的创伤和多种手术并发症，如上肢淋巴水肿、肩臂活动受限和神经性痛等^[4]。SLNB通过对肿瘤细胞最早侵及的第一站淋巴结进行活检，能够安全准确地评估全部ALN状态^[11]，同时也是腋窝淋巴结处理的方法。目前SLNB已取代ALND，成为临床评估ALN阴性乳腺癌的标准处理方法，并被国内外指南所推荐。

1.2.1 前哨淋巴结活检的标准方法 Krag等于1993年首次通过放射性核素将SLNB应用到乳腺癌患者，证明了SLN的选择性切除是可行的，并且可以正确地预测剩余腋窝的状态^[12]。Albertini等将蓝色染料与放射性示踪剂相结合，使SLNB的检出率提高到90%以上，而假阴性率不到5%^[13]。该方法既可在术前通过核素明确SLN的准确位置，设计精确的手术切口，又可在术中通过染料显像淋巴结和淋巴管，方便定位和操作。活性染料法联合放射性核

素已成为目前临床上进行SLNB的金标准。但核素具有放射性，有严格的时间要求，患者暴露于辐射中，需依赖特定的设备及技术人员，实施困难，在我国未能广泛开展。

1.2.2 染料法 染料法通过着色淋巴结或者即将流向淋巴结的淋巴管以示踪SLN。常用的染料有1%亚甲蓝、1%异硫蓝、0.25%专利蓝和纳米炭。异硫蓝和专利蓝的分子量较大，除能快速进入淋巴管外，较少扩散至周围组织。亚甲蓝的检出率与前者相似，且价格低，容易获取，但分子量较小，很快扩散至周围组织。纳米炭具有淋巴系统趋向性，被巨噬细胞吞噬后，迅速进入淋巴管并滞留于淋巴结。示踪用米托蒽醌是国内研发的一种新型示踪剂，具有良好的靶向性和可视性，准确性和安全性已获得Ⅲ期临床试验证实^[14]。目前各种常用染料的优缺点，见表2。

1.2.3 近红外荧光法 近红外荧光法可以实时动态地显影淋巴管和淋巴结，精准定位SLN，减少组织损伤，提高检出率。这项技术常用吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）进行示踪，它具有小分子较强的组织穿透性，又能在组织中与白蛋白结合形成大分子而流入淋巴管，可通过荧光导航观察皮下淋巴引流情况。ICG早期应用于SLNB时，由于肉眼无法识别结节内的少量染料，SLN检出率仅为73.8%^[15]；Kitai等发现荧光成像技术可使SLN检出率达到94%^[16]。一项系统评价研究发现ICG在改善识别SLN方面明显优于蓝染法，且ICG和放射性胶体在识别SLN方面差异无统计学意义^[17]。

表1 乳腺癌腋窝淋巴结临床查体和影像学评估方法的优点和缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of physical examination and imaging evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer

	Advantages	Disadvantages
PE	Simple and convenient	Low sensitivity and operator dependent
US	Real-time dynamics, wide detection range, simple and convenient, and low costs	Low sensitivity and operator dependent
MRI	High resolution, non-radioactive, and non-operator dependent	Low specificity and vascular artifacts
MG	Simple and convenient	Low sensitivity, limited detection range
CT	Not recommended	Moderate sensitivity, low specificity
PET/CT	Potential for internal mammary lymph node and advanced axillary disease	Low spatial resolution, and high costs
PET/MRI	Accuracy for detecting primary tumor	Limited availability and high costs

Notes: CT: computerized tomography; MG: mammography; MRI: magnetic resonance imaging; PE: physical examination; PET: positron emission tomography; US: ultrasound.

表2 乳腺癌前哨淋巴结活检各种染料的优点和缺点

Table 2 Advantages and disadvantages of various dyes for sentinel lymph node biopsy in breast cancer

	Advantages	Disadvantages
IB	Less diffusion to surrounding tissues; significant staining	Allergic reactions, not available in China; high costs
PB	Less diffusion to surrounding tissues; significant staining	Allergic reactions, not available in China; high costs
MB	visualization operated, easy access; low costs	Short residence time; contamination of the surgical field
CNPs	Lymphatic tropism; significant staining, easy operation	Unclear staining for lymphatic vessels, high costs
Mitoxantrone	Lymphatic tropism, significant staining; less side effects	Less clinical evidence; high costs

Notes: CNPs: carbon nanoparticles; IB: isosulfan blue; MB: methylene blue; PB: patent blue.

ICG较传统蓝染料更安全, 未见过敏反应和不良事件, 但是肥胖可能导致淋巴管狭窄, 分子量775的ICG流动更慢, 难以识别, 因而在肥胖患者中联合染料能提高SLN检出率^[18-19]。ICG的最佳注射浓度和注射深度尚无统一标准, 仍需大样本临床数据支持。目前近红外荧光法在乳腺癌SLNB中的应用效果令人满意, 有进一步推广的价值。

1.2.4 新型示踪方法 理想的示踪剂需同时满足靶向性、可视性、操作简便、经济, 以及充分的循证医学证据, 目前应用的示踪剂均有一定的局限性, 乳腺癌新型示踪剂正被持续地开发与改进。除近红外荧光法、CEUS、SPIO和示踪用米托蒽醌外, 新型成像技术, 光声成像(photoacoustic imaging, PAI)兼有光学成像的高对比度和超声成像的高穿透力而成研究热点^[20]。光声成像的造影剂分为无机纳米材料和有机纳米材料两大类, 前者包括金属纳米材料和碳纳米材料, 后者则有半导体纳米材料和小分子有机物, 如ICG和亚甲蓝^[21]。当造影剂波长处于近红外荧光区域时, 既可以通过PAI完成组织结构和功能成像, 又能在近红外荧光导航下示踪指导手术。近有学者偶联ICG和利妥昔单抗研制成新型光声造影剂, 利用荧光和靶向定位的特性, 特异性定位SLN^[22]。此方法为乳腺癌示踪SLN提供了新视野, 造影剂的稳定性、安全性和清除率等仍需要进一步验证。

尽管SLNB已成为早期乳腺癌的标准手术方式, 但在实施中仍有一些环节值得重视, 如染料的选择、注射部位、注射量、时间、病理评估方法等^[23]。研究发现切除1、2、3、4枚及以上SLN准确率分别为91.3%、97.6%、96.5%、100%^[24], 另一项研究也表明超过99%的阳性SLN会在前5枚淋巴结中被发现^[25]。因此需要关注术中切除SLN的数量。

2 腋窝淋巴结处理的争议

影像筛查技术和病理学评估的进步, 帮助早期发现和干预癌症, 降低了ALN转移的发生率, 也减少了肿瘤累及淋巴结的数量。SLNB已成为临床评估ALN阴性患者的标准方法。NSABP B-32随机试验已证明, ALND组和SLNB组患者的10年OS与无病生存期(disease free survival, DFS)比较差异有统计学意义, SLN阴性的患者可以免除ALND, 提高患者生活质量^[26]。完整的ALND仅用于SLN阳性患者, 如何处理SLN阳性患者成为研究的热点。

2.1 前哨淋巴结微转移的处理

自从引入SLNB技术, 乳腺癌SLN微转移的腋

窝处理与预后的相关性一直备受瞩目。淋巴结的转移是逐步进展的, 如果淋巴结内的肿瘤病灶最大径在0.2~2.0 mm, 称为前哨淋巴结微转移。欧洲的IBCSG 23-01试验, 纳入了934例伴有SLN微转移的早期乳腺癌患者, 将其分成ALND和SLNB两组, 5年和10年随访结果都表明两组患者的DFS无明显差异^[27-28]。因此, SLN微转移的患者可以免除ALND。该试验中91%的患者接受了保乳手术加全乳放疗的治疗方式, 而我国保乳手术率不高, 临床应用时需加以关注。

2.2 前哨淋巴结宏转移的处理

乳腺癌SLN阳性患者腋窝治疗的标准方式是ALND, 但在SLN阳性患者中, 仅有一半的患者在ALND后发现额外的淋巴结转移^[29]。美国ACOSOG Z0011试验针对SLN阳性患者是否接受了过度治疗展开了研究^[30], 该试验纳入856例接受保乳手术、SLNB和全乳放疗的T1-2N0期乳腺癌患者。所有患者临床ALN均为阴性, 并在SLNB时发现1或2枚SLN阳性。结果表明ALND和SLNB两组患者的5年OS和DFS均无差别。虽然免除了ALND, 但绝大部分患者接受了术后全身辅助治疗, 这可能导致两组生存预后无差别。2017年公布了10年随访结果, SLNB组的总生存率仍不劣于ALND组, 该试验不支持ALND常规应用于低腋窝转移风险且符合保乳手术的早期乳腺癌患者^[31]。这一研究无疑是低腋窝转移风险的早期乳腺癌患者腋窝精准治疗的里程碑。

2.3 新辅助治疗后的腋窝淋巴结处理

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是II、III期、HER2过表达型或三阴性乳腺癌患者的首选方法。临床ALN阴性患者NAC后以SLNB取代ALND进行腋窝分期已成共识, 但阳性患者行SLNB的可行性和时机仍存在争议。SENTINA是一项前瞻性、多中心队列研究, 结果表明NAC前行SLNB是可靠的, 而NAC后行SLNB假阴性率较高, 可能和化疗导致淋巴引流途径改变有关^[32]。组内分析时发现检出SLN \geq 3枚以及双示踪法均会使假阴性率降至10%以下(24.3% vs. 4.9%、16.0% vs. 8.6%)。ACOSOG Z1071试验发现cN1-2的患者NAC后行SLNB的检出率和假阴性率分别为92.7%和12.6%^[33]。但如采用双重示踪法、检出 \geq 3枚SLN以及放置标记夹标记并靶向切除阳性淋巴结可使假阴性率显著下降, 分别为20.3% vs. 10.8%、21.1% vs. 9.1%和19% vs. 6.8%^[33-34]。SN FNAC试验的设计与Z1071试验相似, 结果一致^[35]。SN FNAC试验将

SLN微转移认定为阳性,得到了更低的假阴性率,并强调应在SLNB中使用免疫组织化学进行分析。SENTINA、ACOSOG Z1071和SN FNAC试验探索了NAC患者行SLNB的可行性,目前证据表明使用双示踪法、检出淋巴结 ≥ 3 枚并且放置了标记夹,NAC后行SLNB,如SLN阴性者可以避免ALND。

2.4 腋窝淋巴结的放疗

目前不少研究对比了放疗和ALND在腋窝管理方面的效果,探索放疗是否可以代替ALND。AMAROS试验是一项非劣性研究,对比了SLN阳性的早期乳腺癌患者中腋窝区域淋巴结放疗(regional nodal irradiation, RNI)与ALND的疗效^[36]。该试验将符合标准的1 425例SLN阳性的患者随机分为RNI组和ALND组,在ALND组中仅超过4枚SLN阳性的患者被允许接受腋窝RNI。10年随访数据显示,试验的主要终点累积腋窝复发率RNI组为1.82%,ALND组为0.93%。由于该试验的累积腋窝复发率很低,并且是非劣性设计,导致结果存有争议。但RNI组上肢淋巴水肿发生率显著低于ALND组,并且两组的OS和DFS差异无统计学意义。结果提示手术并不是淋巴结阳性患者的唯一选择,RNI也是ALND的一种可行的替代方案。

3 腋窝淋巴结评估和处理的展望

随着乳腺癌个体化治疗的进步与患者生活质量需求的提高,腋窝淋巴结处理的核心价值更倾向于肿瘤分期和预后评估。特别是Z0011的试验结果给乳腺专业的学者增强了信心,准确评估ALN转移风险,可以进一步降低腋窝创伤,减少手术并发症,提高生活质量。

3.1 非前哨淋巴结转移的预测

由于超过半数的SLN阳性患者未从ALND中获益,并且多数患者需要接受全身治疗,即使残存转移也可能被全身治疗控制。因此,一些学者尝试开发预测模型以评估SLN阳性时非前哨淋巴结(non-SLN)的转移风险,如纪念Sloan-Kettering癌症中心(MSKCC)的列线图模型^[37]。MSKCC模型的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为0.76,国内外多个诊疗中心对此进行了验证,AUC值从0.695到0.786不等^[38-42]。虽然证明了模型的通用性,但是纳入的脉管癌栓等术后指标限制了其术中价值。研究发现外周血中的指标可以反映肿瘤细胞的炎性反应状况^[43]。Yang等也发现高水平的血小板与淋巴细胞比值(PLR)是SLN转移的危险因素^[44]。比值一定程度上放大了炎

性反应的影响,可能比单个指标更为敏感,可尝试用于术中预测模型中。虽然仅依靠预测模型就能免除低风险患者的ALND存在风险,但我们能通过模型更好地判断哪些患者不应该免除ALND。

3.2 腋窝淋巴结与内乳淋巴结

内乳淋巴结,即胸骨旁淋巴结,与ALN同为乳腺癌淋巴转移的第一站,是决定乳腺癌分期和辅助治疗的重要组成部分。内乳淋巴结体积小、数目少、位置特殊,影像学检查的敏感度和特异性较低,通过术前穿刺进行临床评估的技术难度较大。多项研究表明内乳淋巴结转移与ALN转移之间关系紧密。Huang等研究发现内乳淋巴结转移的独立危险因素包括ALN阳性、肿瘤位置和年龄^[45]。Qi等则发现ALN受累患者内乳淋巴结转移风险显著高于ALN未受累者^[46]。这也再次突显了准确评估ALN状态的重要性。

3.3 免除腋窝手术的探索

从ALND到SLNB,腋窝手术一直被用来降低腋窝复发风险,但并不清楚其能否直接降低死亡率。已有报道临床ALN阴性的老年患者可以免除所有形式的腋窝手术,仅内分泌治疗便可获得良好预后^[47]。即使仅接受SLNB,术后早期的肢体致残率也明显高于免除腋窝分期组^[48]。目前许多临床试验正在评估是否可以进一步免除SLNB。SOUND试验(NCT02167490)计划纳入1 560例cT1N0期保乳患者,分为SLNB \pm ALND组和免除腋窝分期组,以两组患者的远期DFS为主要终点^[49]。INSEMA试验(NCT02466737)和BOOG 2013-08试验(NCT02271828)将接受保乳治疗的cT1-2N0的患者随机分成SLNB组和免除SLNB组,分别以无浸润癌生存期和5年后的局部复发率为主要终点^[50-51]。其中BOOG 2013-08试验包括了接受NAC的患者,我们期待试验结果。

4 总结

在过去的十年里,乳腺癌患者腋窝淋巴结处理的总体趋势是腋窝手术的降级。精准评估和处理ALN对于乳腺癌分期、治疗决策以及预后判断至关重要。SLN阴性患者的腋窝处理方式已被公众认可,而Z0011试验结果让SLN阳性患者的处理充满挑战和希望。国内外的指南中,SLNB的适应证越来越广,腋窝并发症的发生率明显降低。腋窝管理已从ALND降级到SLNB,但是SLNB评估ALN转移的地位仍无法动摇。随着SLNB新技术和临床试验证据的涌现,我们在SLN阳性患者的腋窝管理中的争议将会越来越小。未来,我们的研

究方向可能并不是“在哪些SLN受累的患者中可以免除不必要的ALND”，而是“在哪些SLN受累的患者中还需要进行ALND”。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao M, *et al.* Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2019, 39(1): 22.
- [3] 张雪, 董晓平, 管雅喆, 等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 87-92. [Zhang X, Dong XP, Guan YZ, *et al.* Research Progress on Epidemiological Trend and Risk Factors of Female Breast Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(1): 87-92.]
- [4] Rao R, Euhus D, Mayo HG, *et al.* Axillary Node Interventions in Breast Cancer: A Systematic Review[J]. *JAMA*, 2013, 310(13): 1385-1394.
- [5] Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, *et al.* Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients[J]. *Breast*, 2016, 30: 146-150.
- [6] Cox K, Taylor-Phillips S, Sharma N, *et al.* Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: a potential replacement for axillary surgery[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1082): 20170626.
- [7] Murray AD, Staff RT, Redpath TW, *et al.* Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes[J]. *Br J Radiol*, 2002, 75(891): 220-228.
- [8] Douek M, Klaase J, Monypenny I, *et al.* Sentinel Node Biopsy Using a Magnetic Tracer Versus Standard Technique: The SentiMAG Multicentre Trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(4): 1237-1245.
- [9] Koolen BB, Valdés Olmos RA, Elkhuisen PHM, *et al.* Locoregional lymph node involvement on ¹⁸F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(1): 231-240.
- [10] Botsikas D, Kalovidouri A, Becker M, *et al.* Clinical utility of ¹⁸F-FDG-PET/MR for preoperative breast cancer staging[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 2297-2307.
- [11] Szyc L, Bonifer S, Walter A, *et al.* Development of a handheld fluorescence imaging camera for intraoperative sentinel lymph node mapping[J]. *J Biomed Opt*, 2015, 20(5): 051025.
- [12] 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, discussion 340.
- [13] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer[J]. *JAMA*, 1996, 276(22): 1818-1822.
- [14] 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(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040. [Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Chinese Anti-Cancer Association Guideline for Breast Cancer (2021)[J]. *Zhongguo Ai Zheng Za Zhi*, 2021, 31(10): 954-1040.]
- [15] Motomura K, Inaji H, Komoike Y, *et al.* Sentinel Node Biopsy Guided by Indocyanin Green Dye in Breast Cancer Patients[J]. *Jap J Clin Oncol*, 1999, 29(12): 604-607.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 侯丁丁, 康骅. 近红外荧光在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用现状[J]. *临床外科杂志*, 2016, 24(9): 719-721. [Hou DD, Kang H. The application of near-infrared fluorescent method in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. *Lin Chuang Wai Ke Za Zhi*, 2016, 24(9): 719-721.]
- [19] Takemoto N, Koyanagi A, Yasuda M, *et al.* Comparison of the indocyanine green dye method versus the combined method of indigo carmine blue dye with indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node biopsy in breast conservative therapy for stage ≤ II A breast cancer[J]. *BMC Womens Health*, 2018, 18(1): 151.
- [20] Yang C, Lan H, Gao F, *et al.* Review of deep learning for photoacoustic imaging[J]. *Photoacoustics*, 2020, 21: 100215.
- [21] Upputuri PK, Pramanik M. Recent advances in photoacoustic contrast agents for *in vivo* imaging[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2020, 12(4): e1618.
- [22] 赵家贤, 江道淮, 丛斌斌, 等. 新型光声传感及成像系统探测乳腺癌前哨淋巴结的基础研究[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(2): 106-117. [Zhao JX, Jiang DH, Cong BB, *et al.* Basic research on photoacoustic sensing and imaging system for detecting sentinel lymph node in breast cancer[J]. *Zhongguo Ai Zheng Za Zhi*, 2022, 32(2): 106-117.]
- [23] 康骅, 李开富. 乳腺癌前哨淋巴结活检的现状及值得注意的问题[J]. *中国医刊*, 2011, 46(2): 3-6. [Kang H, Li KF. Current status and noteworthy concern of biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. *Zhongguo Yi Kan*, 2011, 46(2): 3-6.]
- [24] Ban EJ, Lee JS, Koo JS, *et al.* How Many Sentinel Lymph Nodes Are Enough for Accurate Axillary Staging in T1-2 Breast Cancer?[J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(4): 296-300.
- [25] Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, *et al.* How Many Sentinel Lymph Nodes Are Enough During Sentinel Lymph Node Dissection for Breast Cancer?[J]. *Cancer*, 2008, 113(1): 30-37.
- [26] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 927-933.
- [27] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297-305.

- [28] 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.
- [29] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta analysis[J]. *Cancer*, 2006, 106(1): 4-16.
- [30] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al.* Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(6): 569-575.
- [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] 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.
- [33] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, *et al.* Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(14): 1455-1461.
- [34] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, *et al.* Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance)[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4): 802-807.
- [35] Boileau JF, Poirier B, Basik M, *et al.* Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 258-264.
- [36] 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.
- [37] Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, *et al.* A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(10): 1140-1151.
- [38] 邢君, 马利军, 闫峥峥, 等. 乳腺癌非前哨淋巴结转移的危险因素研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(3): 529-533. [Xing J, Ma LJ, Yan ZZ, *et al.* Risk factors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. *Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi*, 2021, 38(3): 529-533.]
- [39] Gur AS, Unal B, Ozbek U, *et al.* Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(1): 30-35.
- [40] Chen J, Chen J, Yang B, *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.
- [41] Qiao E, Yu X, Zhou L, *et al.* A Prospective Validation Cohort Study of a Prediction Model on Non-sentinel Lymph Node Involvement in Early Breast Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(5): 1653-1658.
- [42] Cho J, Han W, Lee JW, *et al.* A Scoring System to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Comparison with Other Scoring Systems[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(8): 2278-2286.
- [43] Chen L, Kong X, Yan C, *et al.* The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1397-1412.
- [44] Yang L, Wang H, Ma J, *et al.* Association between the platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and axillary lymph node metastasis in cT1N0 breast cancer patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1854-1861.
- [45] Huang O, Wang L, Shen K, *et al.* Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107(3): 379-387.
- [46] Qi X, Du J, Tang P, *et al.* Clinical significance of internal mammary lymph node metastasis for breast cancer: Analysis of 337 breast cancer patients[J]. *Surg Oncol*, 2018, 27(2): 185-191.
- [47] Martelli G, Miceli R, Daidone MG, *et al.* Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Elderly Patients with Breast Cancer and No Palpable Axillary Nodes: Results After 15 Years of Follow-Up[J]. *Ann Surg Oncol*, Springer, 2011, 18(1): 125-133.
- [48] Gentilini O, Botteri E, Dadda P, *et al.* Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND) trial[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(5): 685-689.
- [49] 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: entinel node vs. bservation after axillary ltraSou)[J]. *Breast*, 2012, 21(5): 678-681.
- [50] 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.
- [51] van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, *et al.* Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08)[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 459.

[编辑: 黄园玲; 校对: 杨卉]

作者贡献:

王 宇: 论文构思、资料查询、文稿撰写

康 骅: 总体策划、论文构思、文稿修改与审核