

· 文献综述 ·

乳腺癌哨兵淋巴结活检的研究进展

杨琴 方忠* 综述 张兆祥 审校

三峡大学医学院病理教研室(宜昌 443003)

随着大规模乳腺普查工作的开展以及诊治技术水平的不断创新,早期乳腺癌或亚临床状态乳腺癌的临床病理研究进入一个新阶段。60~70%的早期乳腺癌患者,其腋窝淋巴结转移为阴性^[1],对这些患者施行传统的腋窝淋巴清扫术(ALND)并无益处,而且还将因各种早晚期并发症给病人带来多种痛苦,尤其是上肢淋巴水肿^[2]。近几年发展起来的一项新技术——乳腺癌哨兵淋巴结活检术(Sentinel lymph node biopsy, SLNB),对乳腺癌 ALND 提出了挑战。与 ALND 相比,SLNB 具有微创性且能更准确地判定淋巴结的分期,是一项极有前途的,可能替代 ALND 的新技术^[3]。

一、SLNB 的概念及意义

早在二十多年前,Cabanas 便提出了所谓“哨兵淋巴结(SLN)”这一概念,并创立了 SLNB 这一判断区域性淋巴结癌转移状态的微创性诊断方法^[4]。SLN 即某器官某区域组织的淋巴液首先引流到的一个或少数几个的特定区域淋巴结,该部位恶性肿瘤的 SLN 即为该肿瘤转移的第一站淋巴结。如这些淋巴结无转移,则肿瘤转移到其它淋巴结的可能性很小,不必进一步扩大手术范围。反之,则需扩大手术范围以准确了解区域淋巴结转移情况和防止局部复发。对于早期乳腺癌来说,SLN 最可能存在于腋窝,其次还可能在乳内。如果能识别其 SLN 并确认 SLN 不存在癌转移,那么根据乳腺癌腋窝淋巴结转移有序的理论,腋窝内的其他淋巴结也不会有癌转移^[1]。这样 SLN 阴性的乳癌患者就可以避免 ALND,从而免受上肢疼痛、麻木、麻痹、功能障碍以及上肢淋巴结水肿等痛苦,并保留腋窝淋巴结的免疫功能。此外,SLNB 比 ALND 能更精确评价腋窝淋巴结癌转移的状态,对指导临床治疗更有参考价值。自 20 世纪 80 年代以来,欧美许多国家先后将此项技术应用于乳腺癌的临床研究,特别是 20 世纪 90 年代以来,乳腺癌 SLNB 的应用研究取得了较大进展。

二、乳腺癌 SLN 的识别

乳腺癌的 SLNB 包括 SLN 的识别(定位)和 SLN

癌转移的诊断两个阶段。为成功进行 SLNB,首先必须确认真正的 SLN,目前各研究机构所采用的定位方法各不相同,归纳起来有以下三种:

1 染料识别法:是早期研究乳腺 SLN 的一种方法,即利用生物染料使淋巴管、淋巴结着色以识别 SLN。常用的染料有专利蓝(patent blue)、亚甲蓝、超级活性蓝等。具体操作为术前数分钟在肿瘤周围乳腺实质或靠近肿瘤的乳房皮下注射染料(如果已行术中或术前活检则将染料注射于切除术后的残腔壁周围及残腔四周表面的皮下组织内)2~5 毫升,3~5 分钟内引流淋巴结便被染蓝,手术切开腋窝,被染蓝的淋巴结即 SLN。该方法简便、快捷、直观,但必须手术切开腋窝寻找着色淋巴结。用此法所定位的 SLN 都位于腋窝内。目前资料显示单用此法确定 SLN 的准确率在 66%~93% 之间,与操作者的实践经验积累有关。^[5~7]

2 放射性物示踪法:即将放射性胶体物质于乳腺合适的部位作定点注射,然后采用核素淋巴显影和 γ -计数器探测仪定位 SLN,以便在术中直接依据定位标记分离组织获取 SLN 的方法。此法可事先定位 SLN,术中直接依据标记作仅约 2~3 厘米的切口便能取出 SLN,不必盲目暴露组织^[8],准确率可达 69%~99%,较染料识别法高。并且能发现非腋窝内的 SLN,多为乳内 SLN^[7~13]。Umberto 等^[8]认为该法较染料识别法优越。但目前该法在具体操作上众说纷纭。

William 等^[14]认为术前核素淋巴显影对 SLN 定位意义不大,不宜作为常规定位方法应用,而 Nathalie 等^[15]则认为,无论乳腺肿瘤位于哪个象限,均应行核素淋巴显影以及 γ -计数器探测仪定位 SLN,这不仅可提高对腋窝内哨兵淋巴结(AXSN)的识别率,而且更能提高对乳内哨兵淋巴结(IMSN)的识别率。Pijers 等^[16]也认为行核素淋巴显影对 IMSN 检出有效。Renato 等^[17]认为适当增加放射性示踪物的剂量有助于识别 SLN。可见术前核素淋巴显影的地位尚未确定,有待进一步研究^[2,18]。此外,有学者认为术中应用手持式 γ -计数器探测仪能提高 SLN 的识别率^[8,15]。

3 染料识别与放射物示踪法联合应用:如上所

述,两种方法各有利弊。为进一步提高识别率,有许多研究机构开始尝试两种定位方法的联合应用。所得资料表明,联合使用可进一步提高 SLN 的识别率,能达到 90% ~ 100%。^[2,6,7,10,19,20]

三、乳腺 SLN 的病理学检查

术中获取 SLN 是 SLNB 的基础,对所得 SLN 进行病理学检查,从而得出哨兵淋巴结有否癌转移的准确结论。这对于确定癌的临床分期、制定合理的治疗方案和判断患者预后均至关重要。目前研究所采取的检查方法较多,可分为术后病理检查和术中快速病理检查两大类。

1 术后病理检查 包括常规 HE 染色切片(含连续切片)、连续切片免疫组织化学(IHC)染色检查、利用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术检查等。

常规 HE 染色切片最简单易行,但却存在较高的漏诊率,尤其对微小转移癌(直径 0.2 ~ 2mm),漏诊率约 30%。因此现在多采用连续切片 HE 染色进行观察以提高准确率。此外,利用免疫组织化学(IHC)染色检查所得 SLN 中是否存在转移的乳腺癌细胞(现在常使用的染色方法为利用抗角蛋白单克隆抗体对待检 SLN 进行抗角蛋白抗体的免疫组化染色),可使诊断率大大提高,较连续切片 H-E 染色检查提高 14%,误诊率下降 6% ~ 21%^[22]。目前,有学者提出将 SLN 作连续切片后,联合应用 HE 染色和免疫组化染色进行观察是最佳检测手段^[23]。

RT-PCR 是灵敏性极强的一种检测方法。它不仅能对特定 DNA 进行量的扩增,而且通过逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)也能对特定 mRNA 进行量的扩增。据此,RT-PCR 可测定存在于 SLN 内转移性癌细胞中特有蛋白的相应 mRNA(对乳腺癌转移而言,仅在癌细胞内表达而不会在正常淋巴结组织内表达,比如 CEA mRNA、MUC1 mRNA、keratin 19 mRNA(k19 mRNA))。该法对 SLN 癌转移的检出极为灵敏,仅占正常淋巴结细胞百万分之一的癌细胞便能被检出,因此将 RT-PCR 应用于乳腺癌 SLNB 能大大提高 SLN 微小转移癌的检出。但该法也有产生假阴性的可能,主要原因在于对所得 SLN(可多个)进行 mRNA 提取时,不存在癌转移的淋巴结同有癌转移的淋巴结混合,产生“稀释”所致。此外,RT-PCR 灵敏性极强,有时甚至能检出在 SLN 中存活可能性极小的细胞中的特定 mRNA,出现假阳性结果。因此,将 RT-PCR 技术应用于 SLN 内癌转移(尤其是微转移)的检测,也面临着一些问题。^[21~25]

2 术中快速病理检查 随着大量前瞻性研究,人们期待乳腺癌 SLNB 早日成为常规,因而寻找较为合适的术中快速诊断方法十分必要。如果在术中即能通过快速病理检查而判断 SLN 内转移状态,便有利

于指导进行中的手术操作,从而可避免分期手术给患者带来的不安和相关并发症。

目前常用的快速检测方法为冷冻切片(FS)和印片细胞学检查(IC),两者皆需 10 ~ 15 分钟^[26]。相比较而言,冷冻切片易出现人为现象而降低诊断率,而且浪费组织。印片细胞学检查可保留组织作常规切片,被检查的细胞数目虽少,却能清楚地观察到细胞的细微改变,所以 Motomura 等^[27]认为印片细胞检查是比冷冻切片更好的方法,且对微小转移癌的诊断较普通 HE 染色切片更精确。但 Roderick 等^[23]提出两者对于 SLN 微小转移癌敏感性均差,诊断率与免疫组化染色、HE 染色切片相比均有一定差距。造成诊断率降低的原因较多,与乳腺肿瘤的大小、类型、SLN 的结构、病检者的经验均有关。其中漏诊的发生,在原发瘤体积大的较体积小的高,小叶癌多于导管癌,SLN 微转移癌高于较大癌转移灶,且随着 SLN 体积的增大而准确率降低。虽然两种方法联合应用更为准确,但仍然有一定的误诊率,尤其对微转移癌,故还需探索更灵敏的术中检查方法。^[8,23]

Viale 等^[28]提出连续冷冻切片能提高术中微转移癌的检出率,降低假阴性率。也有学者提出对切片行快速免疫组化染色检查能更大程度地降低假阴性率。但两种方法均需 30 ~ 40 分钟,且连续冷冻切片费力费时,对微转移癌仍有一定的假阴性率,行快速免疫组化染色检查亦费时,且尚未作为一种常规方法使用^[23,28~29]。如上所述,目前 SLNB 的病理学检查方法较多,而究竟哪一种检查方法最为合适,目前尚无定论。^[21]

四、目前所存在的问题

虽然大多数研究者认为 SLNB 比 ALND 在确定淋巴结分期、预后以及是否选用辅助放、化疗、避免并发症等方面有更大优越性,但也有人对此存在异议,认为此项技术的开展至少在目前尚不乐观。究其原因,最关键的问题在于仍存在着一定的(尽管人们不愿接受)假阴性率,国外报道为 0 ~ 12.5%,平均 4.8%^[2],这将可能导致对患者治疗决策上的失误。

引起假阴性的原因较多,除去在淋巴结转移过程中可能出现的 3% ~ 4% 的跳跃性转移^[1]外,归纳起来有以下几个方面:

1 乳腺癌肿的大小:SLNB 假阴性率随癌肿体积的增大而增高,应该明确 SLNB 只适用于 T1 和 T2 期且未触知转移淋巴结的乳腺癌,且乳腺多灶性原发癌不宜行 SLNB^[2]。

2 淋巴结结构和生理学完整性:SLN 的染色定位中,往往在淋巴结转移初期(灶性转移),肿瘤抗原诱导吞噬细胞活性增加,吸收染料功能较强,而当转移癌取代 LN 时,吸收功能降低或丧失,淋巴引流路

线发生变化,使替代淋巴结成为“哨兵”,导致假阴性结果。同时,因曾接受过乳房切除术的患者虽然也可行 SLNB,但结果不如完整的准确^[2,30~31]。

3 SLN 的癌转移的检测水平:目前,SLNB 技术上面面临着较大的挑战。SLNB 的各种相关定位方法及检测手段尚无定论(见前),且均有待进一步完善。染料定位中,选用那一种生物染料更好,放射物示踪法中,放射性核素胶体的选择极为关键,哪一种载体胶体颗粒大小更合适,注射点的位置(癌周乳房皮下或实质),注射物的剂量, γ -探测器的选择,乳腺癌术前最佳注射时间、放射物显影与手术时间间隔以及更好的术中检测方法等^[5,7]均急待进一步探讨。

4 医生的实践经验:SLNB 假阴性率随着医生操作经验的不断积累,技术的熟练程度增高而降低。^[9]

五、结语

大量的研究支持 SLBN 的可行性和准确性,统计资料表明,SLN 识别率为 66%~100%,灵敏性为 83%~100%,特异性为 100%,总的阳性和阴性预测值为 100% 和 92%~100%,存在正常学习曲线(learning curve)^[7],证明了这将是—项极具前途的技术。但是,在 SLNB 常规应用于临床之前,还急待进一步探索,以解决所面临的问题。各研究机构在进行 SLNB 的同时仍应行 ALND,将切除 SLN 同乳腺标本一同送病检,以便进一步对此项技术进行前瞻性研究,使之进一步完善。只有外科、病理学、核医学专家三方面密切合作,更多的机构参与其中,实施多中心的随机研究,且取得更肯定的成果,才能最终达成共识,为广大早期乳腺癌患者真正带来福音。

参 考 文 献

- Jatoi I. Management of axilla in primary breast cancer. *Surg clin North Am*, 1999. 78 :1061-1073.
- Kelly M, Armand E, Merrick I, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer - not yet the standard of care. *N Engl J Med*, 1998. 339 :990-994.
- Rubio IT, Korourian S, Cowan C, et al. Sentinel lymph node for staging breast cancer. *Am J Surg*, 1998. 175 :532-536.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977. 39 :456-466.
- Michael D. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Br Med J*, 1998. 317 :295-6.
- Fleet M, Going J, Stanton P, et al. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J of surg*, 1998. 85 :991-993.
- Laura I, Hiram S, Arnold DK, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology*, 1999. 211 :835-844.
- Umberto V, Giovanni P, Viviana G. Sentinel lymph node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*, 1997. 349 :1864-1867.
- David K, Donald W, Takamaru A, et al. The sentinel node in breast cancer. A Multicenter Validation Study. *N Engl J Med*, 1998. 339 :941-946.

- O'Hea BJ, Hill ADK, EJ - Shirbing Am, et al. Sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer: initial experience at memorial sloan - kettering cancer center. *J Am coll surg*, 1998. 186 :423-427.
- Offodile R, Hoh C, Barsky SH, et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer*, 1998. 82 :1704-1708.
- Crossin JA, Johnson AE, Stewart PB, et al. Gamma - probe guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am J Surg*, 1998. 64 :666-669.
- Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters C, et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg*, 1999. 86 :482-486.
- William E, Michael J, Lisa D, et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*, 1999. 177 :445-449.
- Nathalie J, Laurel S, Loanne N, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg*, 2000. 179 :386-388.
- Pijpers R, Hoekstra OS, Collet GJ, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium - 99m - colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med*, 1997. 38 :336-368.
- Renato A, Valdes O, Liesbeth J, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med*, 2000. 41 :1500-1506.
- Veronsi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg*, 1999. 86 :1-2.
- John J, Garg H, Charles C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*, 1996. 276 :1818-1822.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*, 1997. 349 :1668-1669.
- Roderick R, David W, Stacey S, et al. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast cancer staging. *Am J Surg pathol*, 1999. 23 :263-267.
- John D. Sentinel lymph node biopsy. *Am J Clin Pathol*, 1999. 112 :599-602.
- Roderick R, Turner, Nora M, et al. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol*, 1999. 112 :627-634.
- Dowlathshahi K, Fan M, Snider H, et al. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer*, 1997. 80 :1188-1197.
- Noguchi S, Aihara T, Motomura, et al. Histologic characteristics of breast cancers with occult lymph node metastases detected by keratin 19 mRNA reverse transcriptase - polymerase chain reaction. *Cancer*, 1996. 78 :1235-40.
- Ratanawichitransin A, Biscotli CV, Levy L, et al. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 1999. 86 :1346-1348.
- Motomura K, Lnajji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprinted cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg*, 2000. 87 :597-601.
- Viale G, Bosar S, Mazzard G, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel node in breast cancer patients. *Cancer*, 1999. 85 :2433-2438.
- Ahmad N, Ku NNK, Micosia SV, et al. Evaluation of sentinel lymph node imprint in breast cancer: role of intraoperative cytokeratin immunostaining in breast cancer staging[abstract]. *Acta cytol*, 1998. 42 :1218.
- 苏逢锡、贾渭娟、李海刚,等。哨兵淋巴结对预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值。中华外科杂志 2000.38 :784-786.
- Borgsteint PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*, 1998. 186 :275-283.