

· 临床论著 ·

乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结的变化

季晓昕 骆成玉 张 健 杨 齐 王国庆 林 华

(首都医科大学附属复兴医院普外科, 北京 100038)

【摘要】 目的 评价新辅助化疗对乳腺癌腋窝淋巴结的影响。 **方法** 45 例Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌接受新辅助化疗后手术(新辅助化疗联合手术组), 根据体检、B 超及钼靶像计数腋窝淋巴结总数和阳性、阴性淋巴结数, 与未行新辅助化疗直接手术治疗的 79 例乳腺癌(直接手术组)比较, 观察腋窝淋巴结的变化。 **结果** 新辅助化疗联合手术组检出腋窝总淋巴结和阳性淋巴结为 (16.9 ± 5.9) 枚和 (2.5 ± 2.2) 枚, 显著低于直接手术组的 (20.8 ± 8.0) 枚和 (3.9 ± 3.0) 枚 ($t = -2.856, P = 0.005$; $t = 2.790, P = 0.006$), 2 组阴性淋巴结分别为 (14.4 ± 5.4) 枚和 (16.7 ± 7.0) 枚, 无统计学差异 ($t = -1.904, P = 0.055$)。新辅助化疗联合手术组 40 例随访 6~19 个月, 平均 10 个月; 直接手术组 67 例随访 7~21 个月, 平均 12 个月, 2 组各有 4 例复发。 **结论** 乳腺癌经新辅助化疗后行腋窝淋巴结清扫所检出的淋巴结总数和阳性淋巴结数减少。

【关键词】 新辅助化疗; 乳腺癌; 腋窝淋巴结

中图分类号: R737.9

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2006)04-0272-03

Changes of axillary lymph node status in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy Ji Xiaoxin, Luo Chengyu, Zhang Jian, et al. Department of General Surgery, Affiliated Fuxing Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 10038, China

【Abstract】 Objective To evaluate effects of neoadjuvant chemotherapy on axillary lymph node status in patients with breast cancer. **Methods** A total of 45 patients with stage II or III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (Combination Group) were compared with 79 patients with breast cancer treated with initial surgery only (Surgery Group) in respect of axillary lymph node status, including the total number of the lymph nodes and the number of positive and negative lymph nodes, according to findings of physical examination, B-ultrasonography, and molybdenum target radiography. **Results** The total number of the lymph nodes and the number of positive lymph nodes were significantly less in the Combination Group (16.9 ± 5.9 and 2.5 ± 2.2) than in the Surgery Group (20.8 ± 8.0 and 3.9 ± 3.0) ($t = -2.856, P = 0.005$; $t = 2.790, P = 0.006$), whereas the number of negative lymph nodes were 14.4 ± 5.4 and 16.7 ± 7.0 in the Combination Group and the Surgery Group, respectively, without statistical significance ($t = -1.904, P = 0.055$). Four patients were found loco-regional relapse in each group during follow-up checkups for 6~19 months (mean, 10 months) in 40 patients in the Combination Group and 7~21 months (mean, 12 months) in 67 patients in the Surgery Group. **Conclusions** Total and positive axillary lymph nodes retrieved after axillary lymph node dissection decrease in number after neoadjuvant chemotherapy.

【Key Words】 Neoadjuvant chemotherapy; Breast cancer; Axillary lymph node

新辅助化疗不仅作为局部晚期乳腺癌(locally advanced breast cancer, LABC)的标准治疗方法, 使许多最初无法手术的患者可手术切除, 而且越来越多应用于可手术乳腺癌的治疗中^[1,2]。腋窝淋巴结清扫(axillary lymph nodes dissection, ALND)是乳腺癌手术的组成部分, 为临床分期、判断预后和指导治疗提供依据和信息。腋窝淋巴结(axillary lymph nodes, ALN)是乳腺癌重要的预后因素。本研究通过临床查体、超声、钼靶像和病理检查等方法观察新辅助化疗前后 ALN 的变化情况, 探讨新辅助化疗对 ALN 的影响。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

2002 年 7 月~2005 年 2 月我院收治临床分期Ⅱ期和Ⅲ期乳腺癌 124 例, 均为女性。新辅助化疗联合手术组 45 例, TNM 分期为 $T_{2-4}N_{0-3}M_0$, 术前行细针抽吸活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)或芯针活检(core needle biopsy, CNB)后病理学确诊; 直接手术组 79 例, TNM 分期为 $T_{2-3}N_{0-2}M_0$, 术前经 FNAB、CNB 或术中肿物切除活检确诊后手术。2 组一般资料比较见表 1, 除肿瘤大小差异有显著性外, 2 组有可比性。2 组手术方式包括乳腺癌改良根

治术或保乳治疗 (breast conserving therapy, BCT) 及
乳腔镜 ALND。最终术式的选择与患者及其家属意

愿达成一致。

表 1 新辅助化疗联合手术组和直接手术组一般资料比较

组别	年龄(岁)	肿瘤大小(cm)	肿瘤部位(例)					淋巴结分期 n(%)			临床分期 n(%)	
	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	外上	外下	内下	内上	乳晕区	N ₀	N ₁	N ₂ + N ₃	Ⅱ期	Ⅲ期
新辅助化疗联合手术组(n=45)	56.1 ± 9.8	3.4 ± 0.8	18	13	5	7	2	3(6.7)	31(68.9)	11(24.4)	19(42.2)	26(57.8)
直接手术组(n=79)	54.2 ± 11.8	3.1 ± 0.6	28	19	6	19	7	18(22.8)	43(54.4)	18(22.8)	47(59.5)	32(40.5)
t(χ ²)值	t=0.915	t=2.366	χ ² =2.577					χ ² =5.436			χ ² =3.435	
P值	0.362	0.020	0.631					0.066			0.064	

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方法 新辅助化疗方案为 CEFi (环磷酰胺 600 mg/m² 静脉注射, 第 1 天、第 21 天, 表柔比星 60 mg/m² 静脉输注, 第 1 天、第 21 天, 5-FU 200 mg/m² 持续中心静脉泵入, 第 1 ~ 21 天, 3 周为一个周期) 34 例, ET (表柔比星 60 mg/m², 紫杉醇 135 mg/m²) 7 例, 其他 4 例 (CEF i 1 ~ 2 周期后因效果不明显改用 ET 1 ~ 2 周期)。45 例均化疗 2 ~ 4 个周期。新辅助化疗后 2 ~ 6 周, (3.3 ± 0.7) 周手术。新辅助化疗联合手术组在治疗后有保乳愿望的患者, 术前再次评价患者是否适合 BCT。

1.2.2 手术方法 按照骆成玉等^[3] 手术方法完成乳腔镜 ALND 手术。根据肿瘤特点 (部位、大小等) 和患者意愿, 行乳腺癌改良根治术或 BCT。术后常规送病理学检查。

1.2.3 术后治疗 根据患者情况, 术后行辅助化疗、放射治疗、或内分泌治疗。新辅助化疗联合手术组于术后 2 ~ 3 周继续以原方案完成 2 ~ 4 个周期辅助化疗。2 组化疗结束后, 除未保乳、腋窝淋巴结阴性者外, 均接受放疗。受体阳性者放化疗结束后服用他莫昔芬行内分泌治疗。

1.2.4 ALN 评定 新辅助化疗联合手术组均在确诊后、新辅助化疗后 (手术前) 通过临床查体为主, 结合乳腺超声和钼靶像这 3 种方法确定原发肿瘤大小和 ALN 情况; 直接手术组均在诊断时采用查体结合乳腺超声和钼靶像确定原发肿瘤大小和 ALN 情况。2 组均在手术后行 ALN 病理学检查。根据美国癌症研究联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 制定的乳腺癌 TNM 分期方法对 2 组进行临床分期 (TNM)、新辅助化疗前后淋巴结临床分期 (N) 和术后淋巴结病理分期 (pN)。

1.3 疗效评价

临床疗效按照 WHO 制定的统一标准分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、无变化 (no change, NC) 和进展 (progressive disease, PD)。其中 CR 又分为临床完全缓解 (complete clinical response, cCR) 和病理学完全缓解 (complete pathologic response, pCR)。

2 结果

新辅助化疗联合手术组新辅助化疗后手术前疗效: cCR 22.2% (10/45), PR 66.7% (30/45), NC 11.1% (5/45), 新辅助化疗总有效率 (CR + PR) 为 88.9% (40/45)。新辅助化疗联合手术组中 42 例在化疗前可触及患侧腋窝肿大淋巴结, 新辅助化疗后 11 例 (26.2%, 11/42) 腋窝淋巴结消失。

新辅助化疗联合手术组新辅助化疗前后淋巴结临床分期 (N) 差异有显著性 (χ² = 9.231, P = 0.010), 新辅助化疗后淋巴结临床分期 (N) 与术后淋巴结病理分期 (pN) 无显著性差异 (χ² = 4.116, P = 0.128) (表 2)。

表 2 新辅助化疗联合手术组腋窝淋巴结新辅助化疗前、后, 手术后临床分期和病理分期比较

时间	N ₀	N ₁	N ₂ + N ₃
新辅助化疗前 (N) ①	3(6.7%)	31(68.9%)	11(24.4%)
新辅助化疗后 (N) ②	14(31.1%)	25(55.6%)	6(13.3%)
手术后 (pN) ③	11(24.4%)	20(44.4%)	14(31.1%)
χ ² 值, P 值	χ ² ₁₋₂ = 9.231, P = 0.010		
	χ ² ₁₋₃ = 7.304, P = 0.026		
	χ ² ₂₋₃ = 4.116, P = 0.128		

2 组手术方式、腋窝检出总淋巴结数、阳性淋巴结数、阴性淋巴结数和淋巴结病理分期 (pN) 见表 3。

表 3 2 组手术方式、淋巴结检出数和淋巴结分期的比较

组别	手术方式 n(%)		检出淋巴结数目		阳性淋巴结数目		阴性淋巴结数目		淋巴结病理分期 n(%)		
	乳腺癌改良根治术	BCT	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	pN ₀	pN ₁	pN ₂ + pN ₃
新辅助化疗联合手术组(n=45)	33(73.3)	12(26.7)	16.9±5.9	7~39	2.5±2.2	0~8	14.4±5.4	5~34	11(24.4)	20(44.4)	14(31.1)
直接手术组(n=79)	51(64.6)	28(35.4)	20.8±8.0	9~49	3.9±3.0	0~11	16.7±7.0	4~42	14(17.7)	26(32.9)	39(49.4)
$t(\chi^2)$ 值	$\chi^2=1.011$		$t=-2.856$		$t=-2.790$		$t=-1.904$		$\chi^2=3.906$		
P 值	0.315		0.005		0.006		0.055		0.142		

新辅助化疗联合手术组 40 例随访 6~19 个月, 平均 10 个月, 4 例复发; 直接手术组 67 例随访 7~21 个月, 平均 12 个月, 4 例复发。

3 讨论

目前, 新辅助化疗存在的问题是部分对化疗反应良好者, 其腋窝淋巴结和疾病分期可能发生明显变化, 从而失去原发肿瘤和 ALN 的原始资料, 影响预后指标的判定及辅助治疗方案的制定。Patel 等^[4]报道新辅助化疗组比非新辅助化疗组检出淋巴结总数多, 而阳性淋巴结数相似, 因此认为新辅助化疗后仍可进行准确的淋巴结分期。我们在临床工作中发现, 新辅助化疗后腋窝淋巴结检出数目减少。本研究中新辅助化疗联合手术组 26.2% (11/42) 经新辅助化疗后腋窝淋巴结消失, 新辅助化疗前、后 ALN 临床分期(N) 有明显改善; 新辅助化疗联合手术组 ALND 检出的淋巴结总数和阳性淋巴结显著少于直接手术组; 2 组阴性淋巴结数无显著性差异, 从而证实了临床所见, 这也与 Baslaim 等^[5]研究结果相符。因此, 我们认为新辅助化疗对 ALN 有影响, 可使总淋巴结数目和阳性淋巴结数目减少, 从而可能改变 pN 分期。

乳腺肿瘤和 ALN 对新辅助化疗的反应被认为是独立的预后因素^[6,7]。因此新辅助化疗的疗效观察主要以原发肿瘤反应及 ALN 变化判定, 有临床和病理学 2 种判定标准。临床主要依靠触诊和影像学检查测量肿瘤体积和了解 ALN 情况。由于缺少有效的影像学检查方法评价新辅助化疗的效果, 而使部分患者化疗后不能准确估计病变范围而丧失保乳的机会^[2]。我们建议应用查体结合影像学检查(超声、钼靶像)进行疗效的综合评价。本研究结果表明, 新辅助化疗后通过查体结合影像学检查进行淋巴结临床分期与术后淋巴结病理分期结果比较, 两者无显著性差异。

新辅助化疗可以使不能手术的 LABC 获得手术机会, 使可手术的乳腺癌降低临床分期, 缩小乳腺癌手术的切除范围, 提高了 BCT 的成功率^[2,4,6,7]。体

检、超声、钼靶像, 或这些检查方法结合发现多中心病灶或弥漫性可疑钙化通常被认为是 BCT 禁忌证^[2]。Singletary 等^[8]提出新辅助化疗后 BCT 的标准, 该标准与早期乳腺癌的标准相似, 包括经治疗后肿瘤 <5 cm, 无微小钙化, 无多中心病灶的证据。本研究中新辅助化疗联合手术组包括手术无法切除的Ⅲ期乳腺癌和可以手术切除但患者有保乳愿望的Ⅱ期乳腺癌, 26.7% (12/45) 经新辅助化疗后行 BCT, 实际有 35.6% (16/45) 符合 BCT 标准, 但由于 4 例无保乳愿望而行乳腺癌改良根治术。由于术后随访时间较短, 尚不能证明治疗长期结果。

参考文献

1 Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, et al. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N 0-2 M0). J Surg Oncol, 2003, 84: 192-197.

2 Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer; predictors of breast-conservation therapy feasibility. Ann Surg Oncol, 2002, 9: 228-234.

3 骆成玉, 季晓昕, 张 键, 等. 乳腺镜腋窝淋巴结清扫的手术技术. 中华外科杂志, 2005, 43: 21-23.

4 Patel NA, Piper G, Patel JA, et al. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. Am Surg, 2004, 70: 696-699.

5 Baslaim MM, Malik OA, Al-Sobhi, et al. Decreased axillary lymph node retrieval in patients with neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg, 2002, 184: 299-301.

6 Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol, 1997, 15: 2483-2493.

7 Fisher B, Wolmark N, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol, 1998, 16: 2672-2685.

8 Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. Am J Surg, 2001, 182: 341-346.

(收稿日期: 2005-12-30)
(修回日期: 2006-03-06)