

乳腺癌前哨淋巴结引流模式研究及应用进展

张宇思 综述 欧阳忠* 审校

(厦门大学附属第一医院乳腺外科, 厦门 361003)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2022)06-0505-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2022.06.013

乳腺癌的前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)结果对腋窝淋巴结的转移状况具有较高的预测价值,在指导分期、治疗和判断预后方面起重要作用。SLNB 示踪剂的种类、剂量与注射方式的选择是基于淋巴网络结构和淋巴管的流动理论^[1],因此,明确原发肿瘤如何通过不同的淋巴引流模式转移到具体的前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN),是成功开展 SLNB 的前提之一。但临床工作很少真正与乳腺淋巴引流模式相结合,通常选取基于临床经验的解剖位置所在的“SLN”,使得示踪剂的注射方式与 SLN 的解剖点之间的引流模式处于一种不完全对应的状态,示踪效果差异较大。了解乳腺癌 SLN 引流模式,有助于解释 SLNB 部分假阴性问题,改进 SLNB 的科学注射程序^[2]。本文通过总结近年乳腺癌两大重要淋巴引流模式的研究进展,提出现有示踪技术可能存在的部分改进方向,并对局部复发后的淋巴引流模式进行论述,为二次 SLNB(re-SLNB)的可行性及应用提供参考。

1 腋窝 SLN 的引流模式与示踪

胚胎学中,乳腺是外胚层衍生的产物,因此认为乳房上皮层、乳晕和乳腺实质的淋巴通路之间存在互通联系。1999 年 Kern^[3]提出乳腺癌腋窝 SLNB 的解剖基础是“丰富的毛细淋巴管网起源于乳头乳晕复合体的真皮,与乳房深、浅淋巴管相互沟通,最终由乳房外上象限的一条前哨淋巴管(sentinel lymph channel, SLC)与腋窝淋巴结相连”。基于以上引流模式的认知,临床上腋窝 SLNB 方式为“乳晕

真皮下注射示踪剂”+“循蓝染淋巴管末端检出 SLN”。然而,由于原发肿瘤向多个方向发出淋巴管,多层次走行的蓝染淋巴管可能导致 SLN 漏检,造成 SLNB 假阴性^[4]。明确乳腺癌腋窝 SLN 的淋巴引流模式,才能避免遗漏隐匿引流,检出所有接受肿瘤引流的 SLN。

Wang 等^[5]观察到腋窝 SLN 可能存在 3 种独立的淋巴引流管,其中位于深部的淋巴管将肿瘤的淋巴液直接引流至腋窝,而并未逆流至乳晕下丛,验证了 Suami 等^[2]的深浅淋巴流动理论,并首次观察到穿透性前哨淋巴管(penetrating sentinel lymphatic channel, PSLC)的存在。浅层前哨淋巴管(superficial sentinel lymphatic channel, SSLC)起源于乳晕下淋巴丛,穿过皮下脂肪组织;PSLC 起源于乳晕下淋巴丛,穿透乳腺实质;深层前哨淋巴管(deep sentinel lymphatic channel, DSLC)起源于瘤周乳腺实质,穿过乳腺实质或乳房后间隙。这 3 种 SLC 互不相连,形成 6 种组合模式,在到达各自的 SLN 之前保持大致均匀的距离^[6]。而 Kern^[3]提出的 SLC 仅为 3 种引流模式中的 SSLC。由此可见,不同 SLC 的类型会影响引流 SLN 的位置及数量差异,这也与目前公认的 SLN 检出数量影响 SLNB 准确性保持一致^[7]。Shimazu 等^[8]通过术中实时超声造影观察到近 20% 的患者(18.7%, 14/75)可能因为存在多条或分叉淋巴引流管流向多个 SLN 而被漏检,出现假阴性结果。Zhu 等^[9]也得到相似的结果(19.8%, 37/187)。目前,腋窝 SLC 类型对 SLNB 假阴性的影响仍需要更多大型前瞻性研究来增加证据,不同引

* 通讯作者, E-mail: oyzlyl@163.com

流模式之间是否存在毛细淋巴管相互吻合,3 种淋巴管的回流速度差异是否会造成 SLN 显影时间的区别,以及多个 SLN 是否具有同等重要性,以上问题目前仍不明确。但在目前 SLNB 技术的基础上,加入 SLC 和 SLN 的术前、术中评估可能对精准活检及指导分期具有重要意义。

目前 SLN 的术前评估方法包括 CT 淋巴造影联合三维可视技术 (three-dimensional computed tomography-lymphography, 3D CT-LG)、经皮超声造

影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 和荧光显像 (表 1)。经皮 CEUS 通过实时显示引流淋巴管和 SLN 的数量和空间解剖关系,可以帮助外科医生在术中找到位置较深、体积较小、皮质较薄的淋巴结^[10]。对造影剂颗粒大小及显影技术的进一步细化,可能有助于提高 CEUS 评估术前和术中 SLC 引流模式及 SLN 的数量与位置的精确度,为术者提供注射位置及方式的参考,进一步降低 SLNB 假阴性率。

表 1 术前评估前哨淋巴结引流模式的方法

技术	使用方法	是否显示淋巴管	SLC 和 SLN 显影率	局限性
3D CT-LG	分别于乳晕周围 3、6、9、12 点位置皮内注射碘帕醇注射液,行 CT 薄层扫描,扫描范围设定为自胸腔入口至肺下界	是	93% (93/100) ^[11]	①碘帕醇在淋巴管中的摄取和运送机制未知 ②BMI ≥ 25 的肥胖病人显像效果不佳,并且 SLN 的检出率也不够理想 ③CT 扫描存在辐射,程序复杂
	在乳晕处皮内、皮下组织及肿瘤周边多点注入吲哚菁绿共 1 mg,局部按摩,联合近红外光荧光探测器			①荧光泄露后,探头无法有效区分淋巴结还是污染的脂肪组织,需联合亚甲蓝进行区分 ^[13] ②体形肥胖,皮下超过 1 cm 的荧光信号检测有一定的困难 ^[14]
经皮 CEUS	先后在乳晕皮下和近腋窝的瘤周实质注射重组微泡,通过 CEUS 动态观察 3 种淋巴管和微泡浸润的 SLN,钛夹标记 SLN	是	93.5% (43/46) ^[6]	①肿瘤细胞的跳跃转移无法评估 ②微转移的增强模式无法显示 ③新辅助化疗的 SLN 假阴性率明显升高

2 内乳 SLN 的引流模式与示踪

内乳淋巴结 (internal mammary lymph node, IMLN) 引流链是乳腺癌最重要的转移途径之一,引流比例仅次于腋窝淋巴结。内乳 SLN 转移情况有助于精确病理分期及指导术后辅助放疗,提供准确的内乳区放疗依据^[15]。既往内乳 SLN 的低显像率 (19%, 11/58)^[16]及乳房扩大根治术的废弃导致内乳 SLNB 准确性无法得到验证,限制了内乳 SLNB 的使用。明确内乳 SLN 的淋巴引流模式有助于提高显像率并精准定位,从而以最小的风险评估内乳淋巴结的转移情况^[17]。

通过向乳腺实质注射活性染料观察到,起自乳腺小叶的淋巴管,离开乳腺的后侧面,穿过胸肌和肋间肌到达内乳淋巴链,收集来自乳腺实质深部的淋巴液,目前尚未观察到这些深部淋巴管与乳晕下淋

巴管丛有吻合^[2],这可能是导致传统乳晕下注射示踪剂后内乳区显影效果较差的原因。内乳淋巴结分布于第 1 ~ 6 肋间隙近胸骨旁深处,其中最常见转移部位是 1 ~ 3 肋间,内乳淋巴结的总体转移率为 18% ~ 33%,且大多数伴有腋窝淋巴结转移^[18]。腋窝淋巴结转移是内乳淋巴结转移最重要的预测指标,内乳淋巴结转移风险随腋窝淋巴结转移数目增多而升高^[19]。7.3% (3/41) 的患者仅有内乳淋巴结转移而无腋窝淋巴结转移^[18]。因此,原发肿瘤的淋巴引流模式复杂,其所在分区仅为肿瘤标记方法之一,并不能作为预测淋巴引流模式的依据。

既往对内乳 SLN 的引流模式有两种假设^[20]: 一种模式是乳房不同区域的淋巴液汇入同一个内乳 SLN,然后其他内乳淋巴结从内乳 SLN 接收淋巴引流,该模型类似于传统的腋窝淋巴引流模型;另一种模式是乳房不同区域的淋巴液流入不同的内乳淋巴

结。只有内乳区淋巴引流模式为前者时,内乳 SLNB 的结果才能准确反映内乳区淋巴转移的情况。基于 Tanis 等^[1]的假说即“乳房实质具有广泛的淋巴网络,并且与发育中的皮肤的浅表皮肤淋巴丛有丰富的吻合”,丛斌斌等^[21]选用小颗粒胶体放射性示踪剂(^{99m}Tc-葡聚糖 40, < 30 nm, 分子量 40 kD),通过联合运用“乳晕旁 6 点和 12 点位、大体积(注射体积≥0.5 ml/点)和超声引导(确保核素注入腺体层)”的“新型注射技术”使内乳 SLN 显像率提高到 71.1% (248/349)。采用联合瘤周注射吲哚菁绿和 ECT 淋巴闪烁扫描进行验证,85% (94/110) 核素和荧光都引流到相同的内乳淋巴结,印证了“新型注射技术”引导内乳 SLNB 的可行性。Cao 等^[20]基于此新型注射技术,改良应用 SPECT/CT 组合成像进一步确定内乳淋巴引流的方向和内乳淋巴结的位置,结果显示第 2 个内乳淋巴结接受了来自内乳 SLN 的淋巴引流,淋巴引流在内乳区是逐步进行的。因此,内乳淋巴引流区由内乳 SLN 向其他各级淋巴结逐级引流的假说得到验证,同时也反映内乳 SLN 不仅引流肿瘤区域,也是引流整个乳腺腺体实质的 SLN,期待更直观具体的内乳区淋巴引流三维重建图谱。

3 局部复发后的淋巴引流模式与再次 SLNB

局部复发是指早期乳腺癌保乳治疗后同侧乳腺内再次出现肿瘤,或可手术乳腺癌乳房切除术后同侧胸壁再次出现肿瘤^[22]。由于既往外科和辅助治疗对乳腺及淋巴引流通路的干扰,示踪剂可能引流至非 SLN,造成假阴性,因此大多数单位对于既往接受过腋窝手术的局部复发患者的标准腋窝处理是常规腋窝淋巴结切除(axillary lymph node dissection, ALND)^[23]。近年来影像诊断水平的提高,65%~90%的局部复发患者术前淋巴结影像诊断与术后病理学诊断保持一致的阴性,这表明“一刀切”的常规 ALND 可能需要修订^[24]。局部复发后的乳腺癌淋巴引流模式有助于探讨再次 SLNB(re-SLNB)的价值与可行性,从而使复发者得到精确的分期,避免盲目 ALND 及后续并发症^[25]。

初治的手术和(或)放疗可能导致乳腺及腋窝形成瘢痕组织和纤维化,进而导致淋巴引流中断^[26,27]。淋巴引流中断后通常会创建新的淋巴引

流途径,目前关于异常通路的创建时间尚无报道。异常淋巴引流主要体现为内乳淋巴结区、同侧锁骨上下淋巴结区和对侧腋窝淋巴结区引流比例的上升^[28],需要注意的是,此时的对侧腋窝受累应该被认为是源于同侧乳腺的异常淋巴引流,而不是循环肿瘤细胞的全身扩散所致^[29],这对局部复发患者的分期及预后判断具有重要意义。异常引流的形成和比例与初治的腋窝处理方式及放疗存在显著关系。初治行 SLNB 者局部复发后大部分淋巴引流还是位于同侧腋窝^[30],相比于行 ALND 者在术前淋巴显像上有更高的 SLN 定位率(59.6% vs. 25.7%)^[31],显示行 ALND 者有更多异常淋巴引流通路。Sato 等^[32]观察到,初治不包括放疗者复发后同样保留大部分腋窝引流,而接受放疗者异常淋巴引流发生率明显高于非放疗组(60% vs. 19%),其中超过一半的放疗患者出现向对侧腋窝的异常引流。作者将其归因于腋外淋巴结区域接受较少或未接受术后辅助放疗,复发后代偿性接受更多淋巴引流。这些研究提示,初治时单纯 SLNB 和不行放疗者局部复发后的 re-SLNB 结果仍可以代表次级淋巴结的转移情况,此时大部分淋巴引流还是位于同侧腋窝;而初治采用 ALND 或放疗的局部复发患者建立了更多异常引流通路,引流至腋外的异常部分也应该得到关注,否则可能有分期不足和治疗不足的风险^[31]。腋外 SLN 只能由核素淋巴显像确定,但其真实世界的示踪价值高低仍未达成共识^[26,33,34]。淋巴显像技术所提供的腋外淋巴结的位置信息为切除、穿刺活检提供了机会,展现出独特的分期优势。在 re-SLNB 的安全性方面,Poodt 等^[35]的 SNARB 研究显示,局部复发患者 re-SLNB 后再次局部复发率为 4.5% (9/201),中位复发时间为 3.0 年(0.4~6.7 年)。这一低复发率进一步证明,就再次局部复发而言, re-SLNB 是局部复发的一种安全的主要分期方法。

英国大多采用放射性示踪剂和蓝色染料组合的双示踪标准方案,若肿瘤未切除,则在肿物所在象限的乳晕周围皮下注射 0.2 ml ^{99m}Tc-纳米胶体 20~40 MBq,肿物所在象限的乳晕皮下注射 2 ml 专利蓝染料;若事先肿物已做切除活检,则将示踪剂注射在切除瘢痕的两侧,然后同样注射蓝色染料^[36]。目前尚无试验证明单用蓝色染料可以达到理想的示踪效果,所有研究均采用核素淋巴显像技术。

4 小结

乳腺癌的淋巴引流解剖学知识有助于外科医生科学考虑 SLN 示踪剂的应用方式。腋窝 SLN 的 3 种类型的 SLC,内乳 SLN 的实质集合淋巴引流模式,以及局部复发后的异常引流通路,提示外科医生不应只关注 SLN 的检出位置与数量,不同个体的 SLC 引流模式也是影响 SLNB 检出率和假阴性率的因素。通过完善术前评估和合理运用淋巴显像技术评估 SLC 和 SLNB 的解剖类型,有助于确定示踪剂的正确注射方式,并完成对腋外淋巴结进行精确活检,指导分期和个体化治疗。未来需要更多关于淋巴引流模式的功能解剖与生理学研究,对现有示踪技术的选择与应用提供更精确的提示。

参考文献

1 Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg*,2001,192(3):399-409.

2 Suami H, Pan WR, Mann GB, et al. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol*,2008,15(3):863-871.

3 Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg*,1999,189(6):539-545.

4 Li X, Chen S, Jiang L, et al. Precise intraoperative sentinel lymph node biopsies guided by lymphatic drainage in breast cancer. *Oncotarget*,2017,8(38):63064-63072.

5 Wang M, Zhou W, Zhao Y, et al. A novel finding of sentinel lymphatic channels in early stage breast cancer patients: which may influence detection rate and false-negative rate of sentinel lymph node biopsy. *PLoS One*,2012,7(12):e51226.

6 Wang Y, Zhou W, Li C, et al. Variation of sentinel lymphatic channels (SLCs) and sentinel lymph nodes (SLNs) assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in breast cancer patients. *World J Surg Oncol*,2017,15(1):127.

7 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 Int Med Res*,2019,47(10):4841-4853.

8 Shimazu K, Miyake T, Tanei T, et al. Real-time visualization of lymphatic flow to sentinel lymph nodes by contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in patients with breast cancer. *Ultrasound Med Biol*,2019,45(10):2634-2640.

9 Zhu Y, Fan X, Yang D, et al. Contrast-enhanced ultrasound for precise sentinel lymph node biopsy in women with early breast

cancer: a preliminary study. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(11): 2104.

10 Zhong J, Sun DS, Wei W, et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided fine-needle aspiration for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Ultrasound Med Biol*,2018,44(7):1371-1378.

11 黄雷,余晋刚,叶建平,等. CT 淋巴造影联合三维可视技术在乳腺癌淋巴回流路径研究中的应用. *实用医学杂志*,2021,37(14):1861-1865.

12 白海亚,刘慧民,杨萍,等. 乳腺癌前哨淋巴结活检中吲哚菁绿示踪剂的价值分析. *中国微创外科杂志*,2020,20(1):14-18.

13 邢月,隋阳,吴长君. 经皮超声造影在乳腺癌前哨淋巴结诊断中的研究进展. *中华医学超声杂志(电子版)*,2021,18(2):227-230.

14 章焱华. 吲哚菁绿荧光技术应用于乳腺癌前哨淋巴结活检的可行性研究进展. *实用癌症杂志*,2019,34(10):1738-1740.

15 王玮,李建彬. 乳腺癌内乳淋巴结转移率及相关因素研究进展. *中华肿瘤杂志*,2019,41(11):801-804.

16 周梦,金梅,王琳,等. 乳腺癌内乳区前哨淋巴结临床研究. *中国现代医学杂志*,2018,28(3):92-96.

17 Bi Z, Chen P, Song XR, et al. The hypothesis of internal mammary lymph node drainage chain in breast cancer. *Future Oncol*,2020,16(21):1489-1491.

18 van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, et al. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*,2001,234(1):79-84.

19 邱鹏飞,王永胜. 乳腺癌内乳淋巴结精准分期与个体化治疗. *中国肿瘤外科杂志*,2020,12(4):306-310,315.

20 Cao XS, Yang GR, Cong BB, et al. The lymphatic drainage pattern of internal mammary sentinel lymph node identified by small particle radiotracer (^{99m}Tc -dextran 40) in breast. *Cancer Res Treat*,2019,51(2):483-492.

21 丛斌斌,邱鹏飞,杨国仁,等. 乳腺癌内乳前哨淋巴结活检新型示踪技术验证研究. *中华内分泌外科杂志*,2015,9(2):109-113.

22 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). *中国癌症杂志*,2021,31(10):954-1040.

23 Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*,2017,35(5):561-564.

24 Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, et al. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: a review. *Eur J Surg Oncol*,2012,38(1):8-15.

25 Yoon CI, Ahn SG, Kim D, et al. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery with sentinel lymph node biopsy: pooled analysis using data from a systematic review and two institutions. *Front Oncol*, 2020, 10: 518568.

26

Sávolt á, Cserni G, Lázár G, et al. Sentinel lymph node biopsy following previous axillary surgery in recurrent breast cancer. Eur J Surg Oncol,2019,45(10):1835 – 1838.

27

Tada K, Nishimura S, Miyagi Y, et al. The effect of an old surgical scar on sentinel node mapping in patients with breast cancer; a report of five cases. Eur J Surg Oncol,2005,31(8):840 – 844.

28

Herrera-Martínez Y, Fernández López R, Bonilla-Damiá á, et al. Aberrant lymphatic drainage in relapsed breast carcinoma; the usefulness of the lymphoscintigraphy. Breast J,2020,26(4):771 – 772.

29

Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. Breast Cancer Res Treat,2015,153(3):549 – 556.

30

Ryu JM, Chae BJ, Lee JE, et al. Aberrant lymphatic drainage in the contralateral axilla in patients with isolated ipsilateral breast tumor recurrence. J Clin Med,2020,9(4):1192.

31

Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. Br J Surg, 2016, 103 (12) : 1579 – 1588.

32

Sato A, Sakai T, Iwase T, et al. Altered lymphatic drainage patterns

in re-operative sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. Radiat Oncol,2019,14(1):159.

33

Kuettel S, Holtschmidt J, Gerber B, et al. Prospective, multicenter, randomized phase III trial evaluating the impact of lymphoscintigraphy as part of sentinel node biopsy in early breast cancer; SenSzi (GBG80) trial. J Clin Oncol,2019,37(17):1490 – 1498.

34

Hindié E. Skipping the lymphoscintigraphy step during sentinel node procedures in breast cancer; what information are we missing? J Clin Oncol,2019,37(29):2704 – 2705.

35

Poodt I, Vugts G, Maaskant-Braat A, et al. Risk of regional recurrence after negative repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. Ann Surg Oncol, 2018, 25 (5) : 1312 – 1321.

36

Mansel RE, MacNeill F, Horgan K, et al. Results of a national training programme in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Br J Surg,2013,100(5):654 – 661.

(收稿日期 : 2021 – 12 – 01)

(修回日期 : 2022 – 04 – 04)

(责任编辑 : 王惠群)