DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181241

·综　　述·

乳腺癌新辅助化疗对前哨淋巴结活检的影响

耿盛凯，张宏伟*

复旦大学附属中山医院普通外科，上海　200032

［摘要］　随着近年来新辅助化疗在乳腺癌治疗领域中的应用，其在增加保乳率及肿瘤降期方面有着明显优势。乳腺癌新辅助化疗后，对前哨淋巴结的评估影响患者的后续治疗及预后，但是新辅助化疗前患者腋窝淋巴结临床状态影响患者最终治疗决策，且仍存在争议。本文对近年来国内外关于新辅助化疗后前哨淋巴结活检方面的研究进展做一综述。

［关键词］　乳腺癌；新辅助化疗；前哨淋巴结活检；腋窝淋巴结清扫

［中图分类号］　R 737.9　　［文献标志码］　A

Effect of neoadjuvant chemotherapy on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer

GENG Sheng-kai, ZHANG Hong-wei*

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai　200032, China

［**Abstract**］　With the application of neoadjuvant chemotherapy in the field of breast cancer treatment in recent years, it has obvious advantages in increasing breast-conserving rate and decreasing tumor stage. The evaluation of sentinel lymph node in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy may affect the follow-up treatment and prognosis of patients. This article reviews recent advances in research on sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in recent years.

［**Key Words**］　breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; sentinel lymph node biopsy; axillary lymph node dissection

乳腺癌的新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy，NACT）作为一种新的治疗思路，正被广泛应用。与辅助治疗相比，NACT 虽并未显示总生存期的改善，然而其在增加可手术率和保乳（breast conserving，BC）率等方面有明显优势。但能否降低腋窝淋巴结清扫（axillary lymph node dissection，ALND）率仍有争议。前哨淋巴结活检（sentinel lymph node biopsy，SLNB）作为一种预测腋窝淋巴结转移的术式，已被广泛接受。然而，NACT 后前哨淋巴结活检的假阴性率（false negative rate，FNR）高及检出率（identification rate，IR）低的问题如何解决有较多争议。本文回顾了近 10 年来关于乳腺癌进行 NACT 后前哨淋巴结活检方面的研究，并分析 NACT 对前哨淋巴结活检的影响。

腋窝淋巴结状态是预测乳腺癌生存的重要预后因素之一。腋窝淋巴结阳性者，除手术切除原发肿瘤、清扫腋窝淋巴结外，还需术后化疗和放疗。然而，ALND 与淋巴水肿、手臂疼痛以及肩部运动范围减少等并发症的发生相关[1]。对于无淋巴结转移患者，SLNB 与 ALND 相比在局部复发率、无病生存期及远期生存率等方面无明显差异[2]，因此对淋巴结阴性患者，SLNB 完全可以取代 ALND。

NACT 不仅在局部晚期乳腺癌的治疗中起重要作用，而且在早期乳腺癌中的应用也越来越多。纳入 9 项随机研究（3 946 例患者）的 meta[3] 分析发现，接受 NACT 的患者与接受辅助治疗的患者之间没有明显的生存差异。但是仍有文献[4] 指出 NACT 的许多益处，包括增加保乳手术的机会和减少 ALND，更重要的是，一旦在 NACT 中达到了病理完全缓解（pathological complete recovery，PCR），对于患者来说有很好的预后意义[5]。对于腋窝阴性乳腺癌患者来说，SLNB 可以替代 ALND，目前是一标准的术式。然而 NACT 后能否行 SLNB 仍未达成共识，其 IR 相对较低及 FNR 较高可能是根本原因。本文通过文献复习来分析在接受 NACT 的乳腺癌患者中 SLNB 能否代替 ALND。

［收稿日期］　2018-11-12　　［接受日期］　2019-06-02

［基金项目］　复旦大学附属中山医院青年住院医师培训基金-29. Supported by Young Resident Training Fund -29 of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China.

［作者简介］　耿盛凯，硕士. E-mail：gsk1220481206@163.com

*通信作者（Corresponding author）. Tel：021-64041990，E-mail：zhang.hongwei@zs-hospital.sh.cn

1 临床淋巴结阴性乳腺癌患者

很多大型研究就有关临床淋巴结阴性患者 NACT 与前哨淋巴结的关系进行了探索。Hunt 等[6]的研究显示，先行 NACT 后前哨淋巴结活检组(n=575)和直接进行前哨淋巴结活检组(n=3 171)的 IR 分别为 97.4%和 98.7%，FNR 分别为5.9%和 4.1%(P=0.39)，无明显统计学差异。中位随访 47 个月后，两组局部复发率分别为 0.9%和1.2%，也无统计学差异。Tan 等[7]在 meta 分析中总结了 2000 至 2008 年发表的 10 项研究，共纳入 449 例患者，皆为临床淋巴结阴性，SLNB 的 FNR 为 7%，提示对于临床淋巴结阴性的患者，NACT 后 SLNB 阴性时可以避免 ALND。对 NSABP B-18 和 B-27[8]的联合分析显示[4, 9]，接受乳腺癌 NACT 的患者约 70%在治疗前临床上为淋巴结阴性。3 088 例患者中局部和区域复发事件 335 例(10.9%)；年龄、肿瘤大小、接受 NACT 之前的临床淋巴结状态、病理淋巴结状态及乳腺肿瘤对 NACT 的反应均是区域复发的独立预测因素[8]。对于接受 NACT 后的临床淋巴结阴性的患者，行肿瘤切除术和乳腺放疗后，其局部淋巴结复发率低(0.5%～2.3%)，不受淋巴结病理状态及乳腺肿瘤对 NACT 的反应这 2 个预测因素的影响。在临床淋巴结阴性乳腺癌患者中，行 NACT 治疗后进行乳房切除术，局部淋巴结复发率也较低(2.3%～6.2%)，此方式也不受肿瘤大小因素的影响。因此，对于乳腺癌临床淋巴结阴性的患者，NACT 后前哨淋巴结的 IR 及 FNR 均不受影响，患者的无病生存期和远期复发率与未接受 NACT 者无差异，NACT 是一项可行的措施。

2 临床淋巴结阳性的乳腺癌患者

对于腋窝淋巴结阳性的患者，在 NACT 后进行 SLNB 也有一些研究，但结果具有较大争议。早期的 NSABP B-27[9]研究中包含了临床淋巴结阳性及阴性的患者，343 例腋窝淋巴结阳性患者在接受了 NACT 后完成了 SLNB 及 ALND，总的 FNR 为 10.7%(其中有 15 例为临床淋巴结阳性的患者)，与临床腋窝淋巴结阴性患者相比，无明显统计学差异。在法国的一项回顾性研究[10]中，临床淋巴结阳性患者 65 例，阴性者 130 例，FNR 分别为 15%和 9.4%，无明显统计学差异。但在 MDACC[11]研究中，共有 150 例病理结果证实为淋巴结转移的患者入组，111 例在 NACT 后均经过了 SLNB 以及 ALND，其 IR 为 93%，但 FNR 为 20.8%，与之前的研究结论不同，提示对于临床淋巴结阳性的乳腺癌患者，ALND 仍是必须的。

在 2013 年发表的 SENTINEL 研究[12]中，712 例临床淋巴结阳性乳腺癌患者经过 NACT 后 592 例转为阴性(影像学及临床体格检查均阴性)，这些患者同时接受了 SLNB 及 ALND，其 IR 只有 80.1%、FNR 为 14.2%。在另一项研究[13]中，共有 649 例临床淋巴结阳性的患者在 NACT 后接受了 SLNB 及 ALND，FNR 为 12.6%，仍然大于该研究预设的 FNR≤10%的研究终点。

2016 年的一篇 meta 分析[14]纳入 19 项独立研究，包含 3 398 例患者，接受 NACT 之前患者均为临床淋巴结阳性，总的 IR 为 90.9%，FNR 为 13%，比 2014 年发表的 meta 分析[15](15 项独立研究、2 245例患者入组，总的 FNR=14%)要低，差异原因可能为患者的数量不同、外科技术的进步以及患者的选择不同。2019 年最新的一项研究[16]也发现，对于 NACT 前腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者，总的 IR 为 89%、FNR 为 13%。值得一提的是，Tan 在 2011 年发表的文章[7]中提到，寻找前哨淋巴结方法的不同会对结果产生影响，包括注射部位及所用示踪材料的不同，不同的示踪方法所获得的前哨淋巴结数量不同会对结果产生影响，这与后续的研究(包括 SENTINEL[12]以及 ACOSOG Z1071 研究[13])的结论相似(表 1)。

表 1 SENTINEL[12]以及 ACOSOG Z1071[13]研究中的 FNR

研究名称	总的 FNR	所取淋巴结数量			所用示踪材料的个数	
		1	2	3	1	2
SENTINEL[12]	14.2%	24.3	18.5	7.3	16.0	8.6
ACOSOG Z1071[13]	12.6%	31.5	21.0	7.3	20.3	10.8

对于所用示踪材料的个数，在 SENTINEL 试验中，1 表示单用的示踪材料为放射性胶体，2 表示结合美兰染色；在 ACOSOG Z1071 中，1 表示使用单独的放射性同位素或美兰染色，2 则表示两者联用. FNR：假阴性率

近年来，研究[17-19]对示踪技术对 FNR 的影响方面做了进一步分析。首先，NACT 通过杀死肿瘤

细胞或产生大块的病理组织引起淋巴管纤维化，从而堵塞淋巴管的引流通道，导致示踪剂不能顺利汇入前哨淋巴结，而经旁路汇入了非前哨淋巴结，导致前哨淋巴结未能准确获得。其二，化疗可以诱导原发性肿瘤和对化疗产生部分或者完全反应的腋窝淋巴结发生特征性的组织学改变，包括大量纤维化，通常伴随泡沫状组织细胞浸润、钙化、脂肪坏死和血铁黄素沉积等。对于病理证实的阳性淋巴结，NACT 后，若没有发现这种相比于新辅助化疗之前 SLNB 的治疗诱导的变化，那么这种变化可能已经改变了淋巴管的引流模式。因此，使用最佳示踪技术可以减少 FNR。

近年来有许多新的示踪技术被应用，目的是为了降低临床淋巴结阳性乳腺癌患者的前哨淋巴结的 FNR。2015 年发表的文章[20]提到了用放射碘结合 MARI 程序检测 NACT 后淋巴结的病理反应，可以将 FNR 降至 7%，但是这种方法的成本较高、耗时较长，能否大规模推广有待进一步的评估。也有文章[21]指出，NACT 后应用彩超检查评估前哨淋巴结状态也可以有效降低 FNR；在 2018 年 *Ann Surg Oncol* 发表的文章[22]指出，NACT 前用夹子标记可疑的前哨淋巴结转移，NACT 后评估这些标记的前哨淋巴结可以有效降低 FNR。Jung 等[23]的研究发现，加入吲哚菁绿荧光可提高 NACT 后前哨淋巴结的检出率，从而可降低 FNR。

还有研究表明，并不是所有的初诊临床淋巴结阳性的乳腺癌患者在接受 NACT 后，都需要接受 SLNB。发表在 JAMA 上的一篇文章[24]显示，NACT 后如果达到 PCR，腋窝淋巴结转移的风险很低。该研究对 527 例穿刺确诊的人类表皮生长因子 $(HER2)^+$ 或三阴性 $T_{1\sim2}$、N_0 或 N_1 乳腺癌进行 NACT，初始诊断时腋窝淋巴结阴性组 290 例，PCR 40.4%(116 例)，而未达 PCR 者腋窝淋巴结转移率为 5.7%。初始淋巴结阳性组 237 例，PCR 率 32.5%(77 例)，腋窝淋巴结阴性率 89.5%，未达 PCR 者腋窝淋巴结阳性率 57.5%。研究认为 NACT 后达到 PCR 的 $T_1N_0M_0$、$T_2N_0M_0$ 的 $HER2^+$/TN 患者几乎无腋窝淋巴结转移，这些患者即使不进行腋窝手术，其淋巴结转移风险也较低。在将来临床实践中，这类患者有可能避免腋窝手术。而未达 PCR 的患者 SLNB 仍然是必需的。也有研究[25]表明，乳腺癌的不同分型也许会影响患者 NACT 的疗效，从而影响其 NACT 后前哨淋巴结的 IR 及 FNR。但该研究入组患者相对较少，其意义尚有待进一步观察。Classe 等的研究[26]发现，乳腺癌患者 NACT 后残余肿瘤的大小及是否有淋巴结脉管侵犯，均会影响其前哨淋巴结转移的 IR 及 FNR，这对今后的研究有一定的提示意义。

总之，所取前哨淋巴结数量、所用的示踪技术方法的多寡均会对 SLNB 的结果产生较大影响。对于临床淋巴结阳性患者而言，前哨淋巴结的 FNR 比临床淋巴结阴性的患者高。因此，对临床淋巴结阳性的患者采用 SLNB 代替 ALND 依旧存在不小的风险。新技术的应用虽然能带来 FNR 降低的获益，但是成本较高，能否大范围推广仍有待进一步探讨。

关于检出的前哨淋巴结数量是否影响 FNR 仍有不同看法，在 SENTINEL 研究[12]中，所取淋巴结数量的平均值为 2 个，其研究结果也表明所取淋巴结数量越多，FNR 越低。但大型随机试验[27-30]表明，并不是所有的患者前哨淋巴结转移的数量在 2 或者 2 以上，因此这一方法的可行性有待继续考证。2017 年 ST. GALLEN 会议，对有关接受 NACT 的乳腺癌患者与腋窝手术关系的话题进行了表决：初诊时触诊和超声腋窝阴性可行 SLNB，赞成 95.7%，基本达成共识。但对此种情况下何时行 SLNB，仍有争议，60% 专家同意 SLNB 的最佳时机是在 NACT 后。

诊断时临床淋巴结阳性及化疗后肿瘤降期的患者是否可行 SLNB 则争议较大，如：检出 1～2 枚淋巴结，SLNB 适合，同意 42.9%、反对 53.6%；SLNB 仅适用于特定情况，如检出 2 枚以上，赞成 52.2%、反对 30.4%、弃权 17.4%；SLNB 仅适用于特定病例，如诊断时植入定位夹或粒子的淋巴结的定向清除，同意 50%、反对 28.6%、弃权21.4%；如果前哨淋巴结存在微小转移，可以避免 ALND，赞成 48.5%、反对 45.5%、弃权 6.1%；单一前哨淋巴结阳性可避免 ALND，赞成 20%、反对 80%。

结论：(1)对于临床淋巴结阴性的乳腺癌患者，SLNB 结果阴性可以代替 ALND 已经达成共识；(2)对于临床淋巴结阳性的乳腺癌患者，SLNB 能否代替 ALND 依旧存在较大争议。

3　问题与展望

在临床淋巴结阴性的乳腺癌患者中，经过 NACT 后，常可降低腋窝淋巴结分期，SLND 的检

出率较高，FNR 较低，可以较为准确地预测腋窝淋巴结的情况，对判断是否进行 ALND 是一项可靠的措施。对 NACT 后达 PCR 者前哨淋巴结阳性率低，是否可以避免腋窝手术尚需更多的临床试验数据证实。在临床淋巴结阳性的乳腺癌患者中，NACT 后的 SLNB 是否是 ALND 的有效替代方法仍有争议。对于这一类患者，可以通过更精细的患者选择和技术的进一步优化来改善 FNR 和 IR。使用联合示踪剂对前哨淋巴结定位、获取至少 2 枚前哨淋巴结，对放置标志物的阳性淋巴结定向清除等措施，均可以在 NACT 后提高 SLNB 的 IR 及降低其 FNR。

参考文献

[1] HACK T F, COHEN L, KATZ J, et al. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1999,17(1):143-149.

[2] PETRELLI F, LONATI V, BARNI S. Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up[J]. Oncol Rev, 2012,6(2):e20.

[3] MAURI D, PAVLIDIS N, IOANNIDIS J P A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2005,97(3):188-194.

[4] FISHER B, BROWN A, MAMOUNAS E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J]. J Clin Oncol, 1997,15(7):2483-2493.

[5] CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet, 2014,384(9938):164-172.

[6] HUNT K K, YI M, MITTENDORF E A, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients[J]. Ann Surg, 2009,250(4):558-566.

[7] TAN V K, GOH B K, FOOK-CHONG S, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis.[J]. J Surg Oncol, 2011,104(1):97-103.

[8] MAMOUNAS E P, ANDERSON S J, DIGNAM J J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27[J]. J Clin Oncol, 2012,30(32):3960-3966.

[9] MAMOUNAS E P, BROWN A, ANDERSON S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27[J]. J Clin Oncol, 2005,23(12):2694-2702.

[10] CLASSE J M, BORDES V, CAMPION L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study[J]. J Clin Oncol, 2009,27(5):726-732.

[11] ALVARADO R, YI M, LE-PETROSS H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012,19(10):3177-3184.

[12] 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.

[13] BOUGHEY J C, SUMAN V J, MITTENDORF E A, 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.

[14] EL HAGE CHEHADE H, HEADON H, EL TOKHY O, et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients[J]. Am J Surg, 2016,212(5):969-981.

[15] FU J F, CHEN H L, YANG J, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014,9(9):e105316.

[16] SHIRZADI A, MAHMOODZADEH H, QORBANI M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy forbreast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positiveconverted to node negative - A systemic review and meta-analysis[J]. J Res Med Sci, 2019,24:18.

[17] BROWN A S, HUNT K K, SHEN J, et al. Histologic changes associated with false-negative sentinel lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast cancer before treatment[J]. Cancer, 2010,116(12):2878-2883.

[18] SHARKEY F E, ADDINGTON S L, FOWLER L J, et al. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma.[J]. Mod Pathol, 1996,9(9):893-900.

[19] FISHER E R, WANG J, BRYANT J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18

[J]. Cancer, 2002,95(4):681-695.

[20] DONKER M, STRAVER M E, WESSELING J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure[J]. Ann Surg, 2015,261(2):378-382.

[21] BOUGHEY J C, BALLMAN K V, HUNT K K, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the american college of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2015,33(30):3386-3393.

[22] CABIOĞLU N, KARANLIK H, KANGAL D, et al. Improved false-negative rates with intraoperative identification of clipped nodes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(10):3030-3036.

[23] JUNG S Y, HAN J H, PARK S J, et al. The sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence plus radioisotope method compared with the radioisotope-only method for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: a prospective, randomized, open-label, single-center phase 2 trial[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(8):2409-2416.

[24] TADROS A B, YANG W T, KRISHNAMURTHY S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery[J]. JAMA Surg, 2017,152(7):665-670.

[25] CERBELLI B, BOTTICELLI A, PISANO A, et al. Breast cancer subtypes affect the nodal response after neoadjuvant chemotherapyin locally advanced breast cancer: are we ready to endorse axillary conservation? [J]. Breast J, 2019, 25(2):273-277.

[26] CLASSE J M, LOAEC C, GIMBERGUES P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvantchemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019,173(2):343-352.

[27] TAFRA L, LANNIN D R, SWANSON M S, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye [J]. Ann Surg, 2001,233(1):51-59.

[28] GOYAL A, NEWCOMBE R G, CHHABRA A, et al. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer—results of the ALMANAC validation phase[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006,99(2):203-208.

[29] KRAG D N, ANDERSON S J, JULIAN T B, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase Ⅲ trial[J]. Lancet Oncol, 2007,8(10):881-888.

[30] MCMASTERS K M, TUTTLE T M, CARLSON D J, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used[J]. J Clin Oncol, 2000,18(13):2560-2566.

［本文编辑］ 吴秀萍，贾泽军