

·临床肿瘤研究进展·

2022 年早期乳腺癌腋窝管理——进展与展望

张刘璐, 王 坤

(乳腺肿瘤科, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080)

[关键词] 乳腺癌; 早期; 腋窝管理

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2022.06.001

2022 Axillary Management of Early Breast Cancer: Progress and Prospect // ZHANG Liu-lu, WANG Kun

Key words: breast cancer; early phase; axillary management

Authors' address: Department of Breast Cancer, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

肿瘤外科根治性手术以治愈肿瘤为目的, 而乳腺外科手术技术也经历了百余年的变迁。1894 年, William Halsted 创立了乳腺癌根治术, 需要切除包括患侧乳腺、胸大小肌和腋窝淋巴结。进入 20 世纪后, 改良的乳腺癌根治术在改善患者生活质量的同时, 同样可以达到治愈肿瘤的目的。20 世纪 70 年代, Bernard Fisher 提出乳腺癌是全身性疾病的概念。1977 年, Ramon Cabanas 在阴茎癌的研究中首先提出前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 的概念, 即原发肿瘤引流的第一站淋巴结。2000 年以后, 随着 NSABP-B32、ALMANAC、Milan 185、Sentinella/GIVOM 等一系列随机对照研究使得 70% 左右 SLN 阴性患者免于腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph node dissection, ALND)^[1-5]。

[基金项目] 广州市科技计划项目 (202002030236); 北京医学奖励基金会 (YXJL-2020-0941-0758); 国家自然科学基金面上项目 (82171898); 广东省人民医院登峰计划 (DFJH202109); 吴阶平医学基金会, 临床科研专项资助基金 (320.2710.1838)。

[作者简介] 张刘璐, 女, 主治医师, 医学博士, 主要从事乳腺肿瘤研究。

[通讯作者] 王坤, Tel: 020-81884713, Email: gzwangkun@126.com。

目前, 前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 已成为早期腋窝临床阴性乳腺癌的标准腋窝处理方式。然而, 使用放射性同位素示踪的放射性污染、手术操作和病理检测的假阴性率 (false - negative rates, FNR)、新辅助治疗 (neoadjuvant therapy, NAT) 后 SLN 的检出率和 FNR、以及哪些患者能够免于 ALND 甚至免于 SLNB 等等, 仍是目前未解决的问题和研究的方向。

1 探索新型示踪技术

长期以来, SLNB 的“金标准”是使用放射性同位素锝 (Technetium-99m, ^{99m}Tc) 标记纳米胶体的示踪手术, 检出率为 85.0%~100%^[6-7]; 或将 ^{99m}Tc 纳米胶体与蓝染料结合, 检出率可达 96.0%~99.8%^[8-10]。然而由于放射性核素的使用面临着放射性污染、管理等问题, 限制了其广泛使用, 因此涌现出大量针对非核素示踪剂的研究。

1.1 吲哚菁绿荧光成像——INFLUENCE 试验

2022 年 7 月 27 日, 《Ann Surg》发表了来自荷兰的一项前瞻性、单中心、单臂、非劣效 INFLUENCE 试验的结果^[11]。试验入组了早期浸润性临床淋巴结阴性乳腺癌患者, 接受 ^{99m}Tc-纳米胶体和吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 成像进行 SLNB。试验共纳入 102 例患者, 中位 SLN 检出个数为 2 枚。ICG 检出率为 96.1% [95% 可信区间 (confidence interval, CI) 90.4%~98.9%], ^{99m}Tc-纳米胶体检出率为 86.4% (95%CI 78.3%~92.4%)。两种方法阳性淋巴结的检出率均为 86.7% (95%CI 59.5%~98.3%)。ICG 成像未增加检测时间, 试验未观察到不良事件。INFLUENCE 试验证实了 ICG 作为 ^{99m}Tc-纳米胶体用于早期乳腺癌患者的 SLNB 的安全有效替代的潜在可能。

1.2 术中超声辅助纳米碳——ultraCars 试验

2022 年 9 月 8 日, 《Br J Surg》发表了前瞻性、随机对照、Ⅲ期 ultraCars 试验结果, 比较了术中超声

辅助纳米碳混悬液示踪与双示踪在早期乳腺癌前哨淋巴结活检中的可行性^[12]。研究共入组 330 例患者,按照 1:1 随机分至 UC 组(超声辅助纳米碳示踪, $n=163$)和 GC 组(ICG 联合纳米碳, $n=167$)。UC 组 SLN 检出率为 94.5% (95%CI 90.9~98.0), GC 组为 95.8% (95%CI 92.7~98.9), 两组检出率差异为 -1.3% (95%CI -5.9~3.3), 低于预先设定 6% 的非劣效界值, $P_{\text{non-inferiority}}=0.024$ 。两个治疗组在前哨淋巴结转移率 (30.5% vs. 24.4%, $P=0.222$)、SLN 的中位检出个数 [3 (范围 1~7) vs. 3 (范围 1~8), $P=0.181$] 及手术时间 (7.53 ± 2.77 min vs. 7.63 ± 3.27 min, $P=0.316$) 之间无显著差异。在新辅助治疗后的亚组分析中, 试验组和对照组的检出率分别为 91.7% (95%CI 82.2~100) 和 90.7% (95%CI 81.7~99.7)。ultraCars 试验通过术中超声辅助技术, 降低了术中寻找染色淋巴结难度, 为该技术进一步在新辅助治疗后患者中应用提供了前期数据支撑。

2 提高新辅助治疗后前哨准确性

对于腋窝淋巴结阳性乳腺癌, 可通过 NAT 使部分患者淋巴结降期以实现保腋窝的可能。然而, 较高的假阴性率成为阻碍 NAT 后 SLNB 的主要因素。

2.1 放射性碘粒子结合 SLNB——RISAS 试验

2022 年 9 月 7 日《JAMA Surg》在线发表了淋巴结阳性乳腺癌 NAT 前阳性淋巴结置入放射性碘粒子结合 SLNB (radioactive iodine seed placement in the axilla with sentinel lymph node biopsy, RISAS) 的准确性研究^[13]。该多中心、前瞻性、非劣效、队列研究对 2017 年 3 月至 2019 年 12 月来自荷兰 14 家医学机构中临床淋巴结阳性且接受 NAT 的乳腺癌患者进行统计分析。研究共纳入 227 例患者, 其中 223 例成功检出, 检出率为 98.2%, 高于单纯 SLNB (86.4%) 及单纯放射性碘粒子标记 (marking of a pathologically confirmed positive axillary lymph node with radioactive iodine seed, MARI) (94.1%)。RISAS 的假阴性率 3.5%, 阴性预测值较 92.8%, 优于 SLNB (假阴性率 17.9%, 阴性预测值 72.8%) 及 MARI (假阴性率 7.0%, 阴性预测值 86.3%)。

RISAS 与 SLNB 或 MARI 相比, 在淋巴结检出率、假阴性率及阴性预测值中表现优异, 但仍需长期随访局部复发及远期生存结局。

2.2 标记淋巴结靶向针吸检测

初始淋巴结阳性乳腺癌, NAT 前通常将金属夹标记于转移淋巴结, 以提高 NAT 后对淋巴评估

的准确性。2022 年 8 月 26 日,《Br J Surg》在线发表了一项前瞻性可行性研究报告, 探讨了术前超声引导下对金属夹标记淋巴结进行靶向针吸细胞学检测能否准确评估新辅助化疗后腋窝淋巴结病理缓解状态^[14]。研究对金属夹标记转移淋巴结并已完成新辅助化疗的乳腺癌患者, 进行标记淋巴结的靶向针吸细胞学检测, 并所有患者都接受腋窝分期手术。结果显示, 104 例患者靶向针吸细胞学检测的敏感性为 40%、特异性为 98%、假阴性率高达 60%, 总体准确性为 67%。结果表明, 目前超声引导靶向针吸细胞学检测暂时无法替代外科手术对新辅助化疗后腋窝降期的评估。

2.3 碳标记腋窝靶向清扫——TATTOO 试验

除了上述研究在 NAT 前阳性淋巴结放置金属或放射性标记夹外, 国际多中心、前瞻性、单臂 TATTOO 试验的目的是探索替代使用低成本的碳标记法的 FNR^[15]。试验入组了 2017 年 11 月至 2021 年 1 月计划进行 NAT 的临床淋巴结阳性乳腺癌患者。结果显示, 入组的 172 例患者中, 碳标记淋巴结的检出率为 94.6%, SLNB 检出率为 91.7%; 有 58 例 (47.9%) SLN 与碳标记淋巴结相同。靶向腋窝碳标记淋巴结清扫 149 例中, 147 例 (98.7%) 成功检出。65 例 NAT 后临床淋巴结阴性的患者中, 有 4 例碳标记淋巴结阴性但在后续 ALND 发现转移, FNR 为 6.2%。综上所述, 碳标记可能是一种可行的 NAT 前阳性淋巴结标记方法。

3 寻求前哨活检豁免

乳腺癌早期诊断率逐渐提高, 使得大约三分之二的临床淋巴结阴性 (clinically negative lymph nodes, cNO) 患者在 SLNB 后为病理淋巴结阴性。因此, 筛选部分 cNO 患者免于接受 SLNB 以避免进一步的创伤意义重大。前瞻性 II 期 SOAPET 研究^[16]的第一阶段, 临床淋巴结阴性早期乳腺癌患者接受专用腋窝正电子发射成像 (dedicated ALN positron emission tomography, LymphPET) 检测以及常规的腋窝影像学评估, 随后接受规范的腋窝手术评估, 以验证 LymphPET 的检测效能。研究共纳入了 189 例浸润性乳腺癌患者, 其中 131 例 LymphPET 阴性患者中, 16 例患者病理发现淋巴结宏转移, 阴性预测值为 87.8%。LymphPET 联合超声共同评估阴性的 100 例患者中, 9 例患者淋巴结发现宏转移, 阴性预测值 91%。

在该研究的第二阶段, 将根据 LymphPET 结果筛选出临床评估腋窝淋巴结阴性的患者, 不进行

腋窝手术而予随访以确认豁免SLNB的安全性。期待该研究后续的结果报告,能够为临床筛选豁免SLNB的患者提供更加精准的评估方式选择。

4 展 望

目前,早期乳腺癌腋窝管理模式正在以“降阶梯”的趋势发展,但这需要建立在良好的局部控制和远期生存前提下。从最初需要全腋窝清扫到前哨淋巴结活检,从ACOSOG Z0011^[17]、IBCSG 23-01^[18]证明某些低危患者可以免于腋窝清扫,而AMAROS^[19]证明SLN阳性可以用放疗替代ALND;再到目前正在进行的SOUND(NCT02167490)、INSEMA(NCT02466737)、以及上述的SOAPET(NCT04303715)等研究,试图筛选某些患者免于接受SLNB。从最初新辅助治疗后SLNB认为检出率低、假阴性率高,到目前降期保腋窝已经成为NAT的主要目的之一;再到目前正在进行的NSABP B-51/ RTOG 1304(NCT01872975)、Alliance A11202(NCT01901094)等研究,已试图筛选出NAT后部分SLN阳性的患者免于ALND。未来,我们通过早期精准诊断、新辅助个体化治疗等手段,将会涌现出更多的研究结果和证据,进一步在降低手术创伤的同时,提高乳腺癌的局部控制和远期生存。

[参 考 文 献]

- [1] KIM T, GIULIANO A E, LYMAN G H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early - stage breast carcinoma: a meta-analysis[J]. *Cancer*, 2006,106(1):4-16.
- [2] 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.
- [3] MANSEL R E, FALLOWFIELD L, KISSIN M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(9): 599-609.
- [4] VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G, et al. A randomized comparison of sentinel - node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6):546-553.
- [5] ZAVAGNO G, DE SALVO G L, SCALCO G, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial[J]. *Ann Surg*, 2008,247(2):207-213.
- [6] SORRENTINO L, SARTANI A, PIETROPAOLO G, et al. A novel indocyanine green fluorescence - guided video - assisted technique for sentinel node biopsy in breast cancer[J].*World J Surg*, 2018,42(9):2815-2824.
- [7] 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.
- [8] AHMED M, PURUSHOTHAM A D, DOUEK M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review[J].*Lancet Oncol*, 2014, 15(8):e351-e362.
- [9] BERROCAL J, SAPERSTEIN L, GRUBE B, et al. Intraoperative injection of technetium - 99m sulfur colloid for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a single institution experience [J]. *Surg Res Pract*, 2017, 2017: 5924802.
- [10] CODY H S, FEY J, AKHURST T, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(1):13-19.
- [11] BARGON C A, HUIBERS A, YOUNG - AFAT D A, et al. Sentinel lymph node mapping in breast cancer patients through fluorescent imaging using indocyanine green: the influence trial [J]. *Ann Surg*, 2022,276(5):913-920.
- [12] ZHANG L L, CHENG M Y, LIN Y Y, et al. Ultrasound - assisted carbon nanoparticle suspension mapping versus dual tracer - guided sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer (ultraCars): phase III randomized clinical trial [J]. *Br J Surg*, 2022, 109(12): 1232-1238.
- [13] SIMONS J M, VAN NIJNATTEN T J A, VAN DER POL C C, et al. Diagnostic accuracy of radioactive iodine seed placement in the axilla with sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in node - positive breast cancer[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(11):991-999.
- [14] WU S Y, LI J W, WU H L, et al. Accuracy of ultrasound - guided targeted fine - needle aspiration in assessing nodal response in node - positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a prospective feasibility study [J]. *Br J Surg*, 2022, 109(12): 1194-1197.
- [15] DE BONIFACE J, FRISELL J, KÜHN T, et al. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(3):589-595.
- [16] LI J, CHENG J, LIU G, et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy omission after integration of 18F - FDG dedicated lymph node PET in early breast cancer: a prospective phase II trial[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(7): 1100-1108.
- [17] GIULIANO A E, BALLMAN K V, 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.
- [18] GALIMBERTI V, COLE B F, 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.
- [19] DONKER M, VAN TIENHOVEN G, STRAVER M E, 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.