

# 早期乳腺癌腋窝前哨淋巴结转移预测因素研究现状

## Research Status of Predictive Factors of Axillary Sentinel Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer

白凤颖<sup>1</sup> 史立波<sup>2\*</sup>

Fengying Bai<sup>1</sup> Libo Shi<sup>2\*</sup>

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

**摘要:** 随着社会发展与医疗水平的不断升高, 乳腺癌的外科治疗理念已由最大范围的根治性手术转变到如今最小范围内的有效治疗, 对于淋巴结的处理也从全部腋窝淋巴结清扫转变到仅做前哨淋巴结的处理, 且无腋窝淋巴结干预如今已成为研究热点。近年来国内外各项研究表明, 乳腺超声、钼靶、核磁及病理分型有着很高的预测价值。论文总结近年来相关方面研究, 并对以上无创辅助检查方式的作用机制、异常诊断标准及优缺点等方面进行阐述。

**Abstract:** With the continuous improvement of social development and medical level, the surgical treatment concept of breast cancer has changed from the maximum range of radical surgery to the minimum range of effective treatment, and the treatment of lymph nodes has also changed from all axillary lymph node dissection to only the treatment of sentinel lymph nodes, and intervention without axillary lymph nodes has become a research hotspot. In recent years, various studies at home and abroad have shown that breast ultrasound, molybdenum target, nuclear magnetic and pathological typing have high predictive value. The paper summarizes relevant research in recent years and elaborates on the mechanism of action, abnormal diagnostic criteria, advantages and disadvantages of the above non-invasive auxiliary examination methods.

**关键词:** 乳腺癌; 前哨淋巴结; 辅助检查

**Keywords:** breast cancer; sentinel lymph node; auxiliary inspection

**DOI:** 10.12346/pmr.v5i2.8351

## 1 引言

乳腺癌现如今已发展成为全球女性最常见的恶性肿瘤, 其早发现、早诊断、早治疗对于提高治愈率, 减少死亡率均至关重要, 而前哨淋巴结是否发生转移是早期乳腺癌治疗及预后的关键因素, 无远处转移者 10 年生存率可超过 80%, 因此前哨淋巴结状态是乳腺癌发展情况的准确反映<sup>[1]</sup>。研究表明约 15%~20% 的早期乳腺癌患者术后发现有前哨淋巴结转移, 影响预后<sup>[2]</sup>。早期, 所有患者均进行腋窝淋巴结清扫术 (ALND), 以建立腋窝内各水平淋巴结状态或对转移性淋巴结治疗。然而, 由于 ALND 会导致严重的并

发症, 包括神经损伤、淋巴水肿和肩部发病率等<sup>[3]</sup>, 并且 ACOSOGZ0011 试验表明, 在 T1 或 T2 原发性乳腺癌患者中, 对于小于三个前哨淋巴结转移者, 只做前哨淋巴结活检者 10 年内总生存率与做腋窝淋巴结全部清扫术者差别不大<sup>[4]</sup>。因此前哨淋巴结活检 (SLNB) 在过去的二十年中得到了发展, 并已成为评估腋窝淋巴结状态的标准程序<sup>[5]</sup>。现今临床上判断是否发生转移主要是通过 SLNB, 但此操作, 对在 SLNB 中检测到的低腋窝负荷具有一点预后价值, 但进一步的 ALND 没有生存优势<sup>[5]</sup>。且虽 SLNB 的侵袭性较小, 但仍有约 25% 的患者出现短期并发症, 据报道, 前 6 至 36 个

【作者简介】白凤颖 (1996-), 女, 中国河北沧州人, 在读硕士, 从事外科学研究。

【通讯作者】史立波 (1981-), 男, 中国河北沧州人, 硕士, 副主任医师, 从事甲状腺、乳腺研究。

月内上肢淋巴水肿的发生率接近7%，而3.5%的患者存在上肢运动障碍或僵硬，8.1%的患者存在肩部和手臂疼痛，高达10%的患者存在麻木<sup>[5,6]</sup>。此外，进行SLNB需要手术技能、技术知识等，因此在早期乳腺癌的低负荷腋窝中进行SLNB的基本原理受到质疑<sup>[5]</sup>。综上，在乳腺癌早期是否能通过无创方式预测评估前哨淋巴结是否发生转移显得尤为重要。许多研究得出结论，患者的临床、病理和放射学因素与SLNB阳性之间存在高度关联，基于此，本文在国内外一些研究成果进行系统总结基础上，从术前超声、钼靶、核磁及术后病理特征方面对于早期乳腺癌腋窝前哨淋巴结转移预测因素研究现状进行综述。

## 2 评估淋巴结状态的技术手段

### 2.1 超声

超声是根据音波在各介质中的不同传导速度及回波，由探头转变成电子信号及超声波信号而显影。而通过淋巴结的形状、核心及血流等，可以术前预测淋巴结转移与否<sup>[7]</sup>。当乳腺癌的关键预后因素仍然是腋窝淋巴结（ALN）转移，并且淋巴结的状态会影响辅助治疗和手术的效果时<sup>[8]</sup>。腋窝超声（US）就成为评估ALN的主要非手术方法，特别是当使用形态学标准检测腋窝淋巴结转移时，它是中等敏感的<sup>[8]</sup>。乳腺癌转移最初发生在包膜下或皮质窦，当肿瘤在淋巴结周围开始浸润时，皮质的形态发生变化，导致皮质增厚，在一些患者中，皮质的转移性增厚可能非常严重，并导致淋巴结门闭塞，肿瘤细胞的存在也会降低皮质回声并导致包膜轮廓模糊<sup>[9]</sup>。对于皮质增厚，无论是弥漫性还是局灶性，都是恶性肿瘤的一个非特异性的特征，因为它可能是各种疾病过程中的反应特征<sup>[10]</sup>。肿瘤通过包膜下窦的传入淋巴管转移，在窦内生长，当癌细胞转移至腋窝淋巴结，使得淋巴结受浸润后短径增大，从而导致淋巴结的长/短轴比值降低，对转移性病变具有高度特异性，同时这也是转移性淋巴结的标志<sup>[11]</sup>。一项研究结果发现，腋窝淋巴结转移患者淋巴结长短径之比 $\leq 2$ 的比例为61.40%，明显高于腋窝淋巴结未转移患者的33.85%，差异有统计学意义，说明腋窝淋巴结长短径之比对腋窝淋巴结转移具有一定的诊断价值<sup>[11]</sup>。随着肿瘤的生长，外周新生血管开始发生，虽正常的淋巴结内同样可见血流，但血流分布相对规律，但恶性淋巴结常常因为被肿瘤细胞所分泌的血管生成因子所诱导，从而使很多畸变的营养血管被催生，且走行紊乱，血流多数在淋巴结周边分布<sup>[12]</sup>。淋巴结的低回声圆形和脂肪门的丢失已被证明对恶性肿瘤具有高特异性<sup>[10]</sup>。

综上，异常淋巴结特征为：①皮质增厚 $> 3\text{mm}$ ；②脂肪门缺失；③低回声实质性淋巴结；④肿块样外观；⑤圆形和淋巴结大小 $> 5\text{mm}$ ；⑥淋巴结长短径之比 $< 2$ ；⑦混合或外周血管分布。另外，发现BI-RADS分级似乎与前哨淋巴结的转移有所相关，分级在4b级及以上时，淋巴结转移率

明显高于其他患者，可能是因为分级越高，临床分期越高，淋巴结转移的概率越高。但由于超声对于微小钙化的检出率较低，准确率低，可能导致漏诊，因为长期以来有观念认为细小钙化是诊断恶性乳腺肿块的主要指标之一而导致分级的高估，因此尚需大量的研究进一步的验证<sup>[1]</sup>。在几项研究中表明，腋窝超声对转移性淋巴结的检测，其敏感性与特异性分别为49%~87%和56%~97%<sup>[5]</sup>，在 $\geq 3$ 个淋巴结阳性病例中，准确率和阴性预测值分别提高到88.7%和98.3%。超声检查的特点是灵敏度高，阳性检测结果预测值高<sup>[13]</sup>，约91.5%的患者腋窝超声阴性排除了腋窝转移性疾病，在资源匮乏的情况下，这些特征可能会受益于腋窝淋巴结清扫，而无需进一步的术前活检<sup>[10]</sup>。但因受胸肌和肺尖气体的影响，超声对位置较深、大小 $\leq 1\text{cm}$ 的淋巴结不敏感，对低速血流的敏感性也不高，因此淋巴结内微小的血流容易被忽略而出现一定的假阴性<sup>[8]</sup>。但在目前无创术前检查中，超声是最容易获得和负担得起的，并且它还具有可重复性和获得结果高度客观化的可能性<sup>[13]</sup>，但仅仅超声检查还不足以准确识别或排除未选择的早期乳腺癌患者的腋窝转移性疾病。

### 2.2 核磁

核磁共振具有迅速、准确分辨率高等优点，因而在科研及生产中获得广泛应用<sup>[7]</sup>。2011年ACOSOGZ0011研究，带来一种新范式，即术前淋巴结分期的作用是检测多个异常淋巴结，因此评估整个腋窝比在有限的视野内检测单个可疑淋巴结更重要<sup>[5]</sup>。MRI可以覆盖整个腋窝，评估内乳和整个腋窝的完整可视化，并与对侧腋窝进行比较，因此对于乳腺癌评估，磁共振成像是评估淋巴结状态的最佳技术<sup>[10]</sup>。故从技术上讲，所有乳腺癌患者都应该用MRI进行检查<sup>[5]</sup>。当乳腺癌患者发生淋巴结转移时，癌细胞随淋巴液进入淋巴结，侵犯淋巴结皮质与髓质，导致淋巴结的正常结构消失，并形成大量新生血管，出现异常血流信号，因此在MRI上被认为异常的淋巴结的标准包括：①大小超过10mm；②圆形；③偏心皮质肥大或T1加权图像上的异常信号强度增强；④淋巴结皮髓质界限不清；⑤淋巴结短径 $> 5\text{mm}$ <sup>[5]</sup>。2016年至2018年在BLK癌症中心进行的一项研究中，评估了40例临床淋巴结阴性早期乳腺癌，腋窝淋巴结在MRI中20%的病例可疑，最终得出MRI的敏感性、特异性、PPV、NPV和准确度分别约为75%、93.75%、75%、93.75%和90%<sup>[5]</sup>。Arslan G等人的一篇文章中指出与反应性淋巴结相比，转移性淋巴结具有更长的短轴，且转移性淋巴结的长轴与短轴之比明显较低，其次虽然脂肪门见于40%的转移性淋巴结，但可见于所有反应性淋巴结，该差异具有统计学意义<sup>[14]</sup>。

### 2.3 钼靶

乳腺钼靶检查，全称为乳腺钼靶X线摄影检查，为目前乳腺疾病诊断的较为简便，较为可靠的，且无创的检查手段。可直接反应乳房腺体内存在的微小钙化等异常征象，

目前已作为常规检查。国外一项 99 人参加的研究中,将年龄、肿瘤直径、BI-RADS 类别、病理类型、组织学分级、分子分型、BRAF、ATM、PALB2 突变等均纳入观察指标,得出 BI-RADS 与前哨淋巴结转移相关,而组织学分级与分子分型统计分析之后发现无统计学意义,经过多因素逻辑回归分析得出年龄、肿瘤直径、BI-RADS 类别、病理类型、CK5/6、EGFR、CK19、TP53 和 BRAC1/2 是乳腺癌前哨淋巴结转移的独立危险因素<sup>[3]</sup>。边界是肿瘤与周围组织的连接部分,肿瘤边缘不规则也较易发生转移,可能因不光整的边缘会使肿瘤细胞以不同的生长速度侵犯周围组织,从而导致转移的发生,边界不清是由肿瘤细胞向周围组织浸润导致,因此是影响腋窝淋巴结转移的因素之一<sup>[2,11]</sup>。Zhu 等回顾性分析 156 例乳腺癌原发灶特征,发现不规则边缘为腋窝淋巴结转移的独立危险因素,而后孙芳等人也进一步证实了此观点<sup>[2]</sup>。肿瘤直径越大,前哨淋巴液越高,淋巴结转移率高,这可能与肿瘤组织的细胞基数较大,对周围血管的侵袭性较强有关<sup>[3]</sup>。一项嘉兴大学附属妇幼医院的研究早期选取了浸润性乳腺癌患者 542 例成功行 SLNB,其中 SLN 阴性 455 例(83.9%),SLN 阳性 87 例(16.1%),将病理肿瘤大小、脉管癌栓、ER 状态、PR 状态纳入多因素 logistic 回归进行多因素分析,结果显示肿瘤直径 >2cm 患者发生 SLN 转移的风险是肿瘤直径 ≤ 2cm 患者的 2.12 倍,因此病理性肿瘤的大小是淋巴结发生转移的独立危险因素<sup>[11]</sup>。在 Üreyen O 等人的一项研究中表明,前哨淋巴结阳性患者乳房各象限的分布比中,肿瘤最常位于外上象限,约占总数的 58.6%,可能是因为肿瘤位置越接近于前哨淋巴结越容易发生转移,因此位于外上象限的肿物较其他象限更易发生转移<sup>[2]</sup>。研究结果显示:腋窝淋巴结发生转移的乳腺癌患者恶性钙化的发生率明显高于未转移患者,30%~50% 的乳腺癌肿块伴有微钙化,钙化是乳腺组织内的钙盐沉积,与肿瘤细胞的坏死、退行性病变及血管钙化等相关,因此微钙化是钼靶 X 线征象中与肿瘤恶性程度最为密切的指标之一<sup>[11,16]</sup>。左云海等人的一篇超声与钼靶 X 线对乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的诊断价值一文中也证实了此观点<sup>[11]</sup>。综合国内外研究,可将以下征象纳入评判标准:肿块大小、形态、边缘、位置、密度、不对称及钙化。综上,对于异常淋巴结诊断标准为:①淋巴结直径增大或较对侧明显增大;②淋巴结门结构消失;③边缘毛刺状;④恶性微小钙化<sup>[17]</sup>。另对于肿物直径较大,位置位于外上象限,形态不规则,密度较高者也应提起高度重视。钼靶的优点为简单易实施,且分辨率较其他检查相对高,可重复检查,且留取的图像可行前后对比,不受年龄、体型的限制,可检测出医生摸不出的肿块,尤其是对于偏大乳房以及脂肪性乳房,钼靶的诊断率甚至可高至 95%,对于许多 T0 期的乳腺癌,少量微小钙化可能是唯一表现,因此也只能凭此来早发现及早诊断<sup>[17]</sup>。但钼靶 X 线受位置限制,因此在腋窝淋巴结转移的诊断中存在一定的局

限性<sup>[11]</sup>。

## 2.4 病理学特征

石蜡病理是患者术后常规的检查,是把手术切下的病变组织、器官通过一系列的技术处理,制成切片,之后依据不同疾病的情况行 HE 染色、特殊染色、免疫组织化学及荧光原位杂交等多种技术对各疾病进行确诊,并且为疾病的后续治疗提供详细辅助信息,病理是明确诊断各疾病的金标准。总结中外各项研究筛选与乳腺癌淋巴结发生转移相关的各个临床病理指标,发现脉管浸润、Ki-67、PR、ER、HER-2 与淋巴结转移息息相关。脉管浸润通常是肿瘤细胞对血管或淋巴管的侵犯,促进乳腺原发灶的增长从而增加淋巴结转移的概率,提示肿瘤发生转移可能性大,因此脉管浸润是淋巴结转移的独立高危因素,且是判断乳腺癌复发或预后的重要预测因素<sup>[18]</sup>。蔡李芬等人的研究中也指出脉管癌栓是前哨淋巴结转移的独立因素,其研究结果显示伴脉管癌栓患者发生前哨淋巴结转移的风险是无脉管癌栓患者的 3.77 倍,与杨红星等人的研究结果一致<sup>[15]</sup>。其次 Ki-67 可反映细胞增殖活性,有研究结果显示 Ki-67 参与了原发肿瘤的发展、侵袭和转移过程,并认为 Ki-67 高表达可能提示肿瘤细胞增殖活性强,恶性程度随之增高,并且,研究显示与 Ki-67 < 14% 的患者相比, Ki-67 ≥ 14% 的患者增加了 3.70 倍的淋巴结转移风险,因此在乳腺癌患者中可通过检测 Ki-67 的表达情况预测淋巴结转移的情况,即 Ki-67 发生高表达者,淋巴结发生转移风险较高,总生存期较短<sup>[19]</sup>。福建医科大学的傅成斌等人的研究也进一步验证了此观点<sup>[19]</sup>。HER-2 是表皮生长因子受体家族的一种与恶性肿瘤相关的抗原,参与肿瘤发生和肿瘤侵袭,因此 HER-2 越高表达,发生 SLNM 的概率越高<sup>[1]</sup>。Tong 等人回顾性分析 316 例乳腺癌患者 HER-2 表达与 SLNM 的关系,也表明 HER-2 高表达可以预测乳腺癌前哨淋巴结转移。ER、PR 和 HER2 状态是乳腺癌治疗的重要因素,也是激素依赖性乳腺肿瘤内分泌和靶向治疗疗效的重要指标。激素受体的预测价值在文献中一直是一个有争议的领域,尽管有已发表的文章将 ER 和 PR 阳性状态与淋巴结转移联系起来,但也有研究表明激素受体状态与淋巴结转移之间没有显著关联。在 AlsumaiTS 等人的一项研究中经过多变量分析表明,与其他亚型患者相比, ER、PR 阳性肿瘤患者前哨淋巴结阳性的可能性高 83.7%,同时发现 LuminalB 型乳腺癌淋巴结转移率高达 41.90%,显著高于其他类型<sup>[18]</sup>。病理类型与前哨淋巴结转移也有一定相关性,因导管内癌是原位癌,故淋巴结发生转移的可能性很低,但浸润性癌的生物行为及生长模式较差,以致淋巴结转移的可能性较原位癌高。综上,阳性指标判断标准为:① ER、PR 表达 ≥ 1%;② Ki-67 阳性细胞数 ≥ 14%;③ 脉管癌栓<sup>[19]</sup>。据此,可对乳腺癌患者手术前腋窝各淋巴结的状态进行评估预测,以避免患者的不必要损伤,使患者术后更易恢复,且提高愈后生存质量。钼靶由于检查位置较局限且相

关研究较少,因此尚需大量研究证实其与前哨淋巴结转移的相关性。

### 3 结论与展望

综合目前研究现状显示乳腺超声、钼靶及核磁三种检查方式对于术前预测前哨淋巴结转移状态均具有很高的临床诊断价值,对是否选择 SLNB 具有指导意义。但亦存在一些不足之处,因为是回顾性分析,病例数有限,未来需要前瞻性的、大样本数据进一步验证。现如今乳腺癌患者对于腋窝淋巴结的处理已逐渐进行“减法处理”,虽然 SLNB 仍然是腋窝处理的标准方式,但随着国内外的众多研究,豁免行 SLNB 的指征将会在探究中进一步明确,这不仅是对传统观念的革新,也可为患者术后的生活质量带来更大更多的益处,并且有益于综合治疗措施的提高,会使乳腺癌个体化治理更加完善。但这条探索之路任重而道远,仍需我们一起努力。

### 参考文献

- [1] 王舒,沈浩元.cN0早期乳腺癌腋窝淋巴结转移危险因素 logistic 回归模型的建立与验证[J].中国普外基础与临床杂志,2022,29(10):8.
- [2] 孙芳,杨智,许永波,等.超声特征联合免疫组化构建列线图预测早期乳腺癌前哨淋巴结转移[J].中国超声医学杂志,2022,38(2):146-150.
- [3] Yiming A, Wubulikasimu M, Yusuying N. Analysis on factors behind sentinel lymph node metastasis in breast cancer by color ultrasonography, molybdenum target, and pathological detection[J].World J Surg Oncol,2022 Mar 8,20(1):72.
- [4] Lim GH, Teo SY, Allen JC Jr, et al. Determining Whether High Nodal Burden in Early Breast Cancer Patients Can Be Predicted Preoperatively to Avoid Sentinel Lymph Node Biopsy[J]. Breast Cancer,2019 Jan 30,22(1):67-76.
- [5] Panda SK, Goel A, Nayak V, et al. Can Preoperative Ultrasonography and MRI Replace Sentinel Lymph Node Biopsy in Management of Axilla in Early Breast Cancer-a Prospective Study from a Tertiary Cancer Center[J].Indian J Surg Oncol,2019 Sep,10(3):483-488.
- [6] 郭如琪.早期乳腺癌前哨淋巴结转移高危因素分析[D].太原:山西医科大学,2015.
- [7] 程浩.早期乳腺癌腋窝淋巴结术前影像学评价及腋窝淋巴结转移危险因素分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.
- [8] Hu X, Zhou X, Yang H, et al. Axillary ultrasound and fine needle aspiration biopsy in the preoperative diagnosis of axillary metastases in early-stage breast cancer[J]. Oncol Lett, 2018 Jun,15(6):8477-8483.
- [9] 汪轶亭.术前腋窝超声检查预测早期乳腺癌腋窝淋巴结转移状况[J].中国现代普通外科进展,2019,22(7):560-562.
- [10] Jamaris S, Jamaluddin J, Islam T, et al. Is pre-operative axillary ultrasound alone sufficient to determine need for axillary dissection in early breast cancer patients?[J].Medicine (Baltimore),2021 May 14,100(19):e25412.
- [11] 左云海,孙德政,李琳,等.超声和钼靶X线对乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的诊断价值[J].癌症进展,2019,17(13):1522-1525.
- [12] 王慧,王成峰,王靖,等.影像学检查手段在早期乳腺癌及其淋巴结评价方面的意义[J].癌症进展,2014,12(6):576-579.
- [13] Nowikiewicz T, Nowak A, Wiśniewska M, et al. Analysis of the causes of false negative and false positive results of preoperative axillary ultrasound in patients with early breast cancer - a single-centre study[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2018,22(4):247-251.
- [14] Arslan G, Altintoprak KM, Yirgin IK, et al. Diagnostic accuracy of metastatic axillary lymph nodes in breast MRI[J]. Springerplus, 2016 Jun 16,5(1):735.
- [15] 蔡李芬,朱晓萍,唐婕,等.早期浸润性乳腺癌前哨淋巴结、非前哨淋巴结转移的危险因素分析[J].浙江医学,2021,43(6):582-588.
- [16] 王禹.临床早期乳腺癌前哨淋巴结转移的影响因素及腋窝术式的选择[D].济南:山东大学,2020.
- [17] 陈欢.超声联合钼靶对早期浸润性乳腺癌豁免前哨淋巴结活检的价值分析[D].重庆:重庆医科大学,2021.
- [18] 刘方超.早期浸润性乳腺癌前哨淋巴结转移影响因素的研究[D].济宁:济宁医学院,2021.
- [19] 傅成斌,林舜国,许春森,等.T1期乳腺癌前哨淋巴结转移的影响因素[J].中国当代医药,2020,27(8):12-15.