

精准医学在乳腺癌腋窝手术范围的研究进展 ——降低术后上肢淋巴水肿



刘亚, 汪静

四川大学华西医院乳腺外科(成都 610041)

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 乳腺癌发生转移最常见的途径为腋窝淋巴结转移, 因此手术治疗应包括乳房手术以及腋窝手术。但实施乳腺癌腋窝手术后患侧上肢淋巴水肿是术后最常见的中长期并发症, 乳腺癌腋窝手术对引流上肢淋巴系统的破坏是造成术后上肢淋巴水肿的主要因素。因此, 乳腺癌腋窝手术时精准的腋窝清扫范围对预防淋巴水肿的发生十分重要, 可以改善患者的生活质量。该文将围绕乳腺癌手术时对腋窝淋巴结清扫范围的发展作一综述。

【关键词】 乳腺癌; 淋巴水肿; 腋窝手术范围; 精准医学; 综述

Advances in precision medicine in the extent of axillary lymph node surgery of breast cancer – to reduce the postoperative upper limb lymphedema

LIU Ya, WANG Jing

Department of Breast Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: WANG Jing, Email: wangjinghxyy@163.com

【Abstract】 Breast cancer is one of the most common malignant tumor among women. Typically, the operation of breast cancer should include breast surgery and axillary lymph node surgery since breast cancer first metastasizes to regional axillary lymph nodes. However, postoperative upper limb lymphedema is the most common long-term complication. The injury to upper limb lymphatic system contributes to causing the postoperative lymphedema. Therefore, precision medicine in the extent of axillary lymph node surgery plays an important role in preventing lymphedema which can improve the quality of life of breast cancer patients.

【Key words】 Breast cancer; Lymphedema; The extent of axillary lymph node surgery; Precision medicine; Review

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 为 45 岁以下女性最常见癌症死因^[1], 而 70 岁女性患乳腺癌的短期风险大约是 30 岁女性的 10 倍。随着女性健康意识增强、乳腺检查技术提高及治疗方案的不断改进, 对可手术的乳腺癌患者的治疗方案是以手术为主的精准的、个体化的、综合治疗, 使乳腺癌术后幸存者总人数在逐年增加。

腋窝淋巴结状态是评估乳腺癌术后患者复发和生存的重要指标, 是因为乳腺癌发生转移最常见的途径为腋窝淋巴结转移, 因此手术治疗应包括乳房手术以及腋窝手术。实施乳腺癌腋窝手术后最常见的中长期并发症是患侧上肢淋巴水肿, 研究发

现腋窝淋巴清扫手术对腋窝区引流上肢的淋巴管及淋巴结的损伤是术后患侧上肢淋巴水肿 (breast cancer-related lymphedema, BCRL) 的主要因素^[2]。乳腺癌术后患侧上肢淋巴水肿严重打击患者身体与心理, 是对乳腺癌术后幸存者的“二次创伤”, 这种“创伤”程度与刚确诊乳腺癌时相似。因此如何在行腋窝淋巴清扫手术时减少对上肢淋巴系统的破坏, 是预防乳腺癌术后淋巴水肿的重要环节。本文围绕乳腺癌手术时对腋窝淋巴结清扫范围的发展综述如下。

1 BCRL

随着乳腺癌幸存者人数越来越多, 术后生活质量越来越被临床医生、患者及其家属重视^[3]。患侧上肢淋巴水肿是术后最常见的中长期并发症, 是一

DOI: 10.7507/1002-0179.201605239

基金项目: 四川省科技厅支撑项目 (0040205301c24)

通信作者: 汪静, Email: wangjinghxyy@163.com

种慢性、持续性、不可逆性的淋巴水肿，很难通过代偿来恢复。据文献报道，乳腺癌相关 BCRL 发生率为 7%~77%^[4]，大多数乳腺癌 BCRL 初次出现在术后 2 年以内。2015 年中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范^[5]中指出：患侧上肢周径比对侧上肢周径长 <3 cm 为轻度水肿，3~5 cm 为中度水肿，>5 cm 为重度水肿。上肢淋巴水肿的患者常表现为患侧上肢肿胀、体积变大变粗，严重者伴疼痛、反复发作的淋巴管炎及皮下组织蜂窝织炎^[6-7]。BCRL 是一个严重影响患者生活，使患者产生自卑心理，且困扰临床外科医师的棘手问题。

2 BCRL 与腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph node dissection, ALND)

研究发现，造成乳腺癌术后患侧上肢淋巴水肿原因很多，如乳腺癌腋窝手术、放射治疗、化学疗法、高血压、肥胖、术后并发症（皮瓣坏死、腋窝积液、感染、瘢痕等）等^[8]，但手术对腋窝的创伤是上肢淋巴水肿的最主要原因，所以乳腺癌手术时减少对腋窝的创伤是降低上肢淋巴水肿的主要手段。

现阶段，我国乳腺癌患者及家属在被告知病情及所有治疗方案后，大部分会主动选择实施乳腺癌（改良）根治术联合 ALND^[9]，即乳房手术加上腋窝 I、II、III 水平淋巴结进行清扫。因为 ALND 时会切断大量引流上肢的淋巴回流通路，使术后上肢的淋巴不能充分回流，从而造成患侧上肢淋巴水肿。

3 BCRL 与前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB)

ALND 对腋窝创伤极大，术后淋巴水肿一直是乳腺癌术后并发症中难以攻克的一大难题，而前哨淋巴结活检的开展可以起到缩小腋窝手术的范围，减少术后淋巴水肿。前哨淋巴结^[5] (sentinel lymph node, SLN) 对乳腺癌患者来说是癌细胞发生转移的第一站淋巴结。根据术中 SLNB 结果，决定是否进一步行腋窝淋巴结清扫术。对于临床检查腋窝淋巴结阴性的患者，SLNB 可安全有效地替代腋窝淋巴结清扫术，从而避免大范围的腋窝淋巴清扫对上肢淋巴系统的破坏。研究发现，单行 SLNB 时约 7% 乳腺癌患者术后发生 BCRL^[4]，淋巴水肿发生率显著低于 ALND。随着乳腺癌 SLNB 研究的不断深入，越来越多的相对禁忌证已逐渐转化为适应证，可手术乳腺癌患者 SLNB 唯一的禁忌证为腋窝淋巴结细针穿刺证实为乳腺癌淋巴结转移的患者。目前 SLNB 是早期浸润性乳腺癌的标准腋窝分期

手段。

4 BCRL 与功能性腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph node functional dissection, ALNFD)

ALNFD 清扫范围限定在腋静脉下方约 1.5 cm 以下的腋窝组织，通常可以用发自第 2 肋间的肋间臂神经作为标志，清扫该神经周围及以下的腋窝组织^[10]。ALNFD 的标准应该是保留肋间臂神经、胸长神经、胸背神经和血管，保留上肢淋巴结和（或）淋巴通路的 ALND，切除的腋窝淋巴结数量不少于 10 个^[11]。ALNFD 的优势在于可切除转移和更多可能含有微转移的淋巴结，降低 SLNB 的假阴性率，术后淋巴肿等并发症的发生率和程度略高于 SLNB 而显著低于 ALND (SLNB、ALNFD、ALND 上肢淋巴水肿率分别为 2.0%、3.3% 和 27.8%)，患者易接受^[12]。

5 BCRL 与 SLN 在腋窝的新分区

尽管从 ALND、SLNB 到 ALNFD 的不断发展，在保证手术安全性的基础上不断缩小腋窝手术范围，乳腺癌术后淋巴水肿率明显降低，但仍然需要对腋窝淋巴的解剖分布更为清晰，这对临床外科医生意义重大。

2010 年 Clough 等^[13]发现前哨淋巴结在腋窝的分布并不是随机的，并利用胸外侧静脉和第二肋间臂神经把低位腋窝（即 Berg 腋窝分级 I 水平及低位 II 水平）区分为 A、B、C、D 4 区。A、B、C、D 新分区具体分布如下：A 区-胸外侧静脉周围，第二肋间臂神经以下。B 区-胸外侧静脉周围，内至胸小肌内侧，第二肋间臂神经以上，腋静脉以下。C 区-第二肋间臂神经下方，A 区外侧。D 区-第二肋间臂神经上方，B 区外侧。在纳入研究的 242 位乳腺癌 I 期 (T1/T2N0) 患者中，发现 98.2% 乳腺癌患者的 SLN 都位于腋窝中部，沿胸外侧静脉排列。其中 86.8% 的 SLN 位于 A 区；11.5% 位于 B 区。另外，1.8% 的 SLN 位于 C 区；在 D 区未发现 SLN。重要的是在第二肋间臂神经上方和胸背神经的外侧 (D 区)，是上肢淋巴回流最常见的位置。此发现有利于临床外科医生在乳腺癌手术时对 SLN 的分布更为了解，减少对上肢淋巴管和淋巴结的破坏，以降低术后患侧上肢淋巴水肿的发生率。

6 BCRL 与腋窝反向制图 (axillary reverse mapping, ARM)

虽然准确、快速的 SLN 术中诊断可以使 SLN

阳性患者通过一次手术完成 ALND, 避免二次手术费用负担和手术风险, 但仍然有很大部分乳腺癌患者需行 ALND。不论行 SLN、ALND, 还是 ALNFD, 腋窝手术对上肢淋巴系统的损伤依然是造成淋巴水肿的主要原因。

2007 年, Hama 等^[14]在小鼠模型中证实了乳腺和上肢两组不同的淋巴引流通路, 并提出 ARM。ARM 方法: 乳腺切除术和保乳术前在患侧上肢内侧肱二头肌与肱三头肌肌间沟的皮内或皮下注入示踪剂, 予以按摩并抬高患肢, 使引流患侧上肢的淋巴管及淋巴结与引流乳腺的淋巴管淋巴结腋窝区得以区分^[15], 即 ARM 如果用不同的染色方法, 在上肢淋巴系统在腋窝区良好示踪后, 保留上肢淋巴管和淋巴结, 选择性清扫腋窝区引流乳腺的淋巴组织, 是否可降低患侧上肢淋巴水肿的发生几率?

6.1 ARM 技术可行性

ARM 所使用的示踪剂主要有 3 种, 分别为蓝色染料、放射性核素和荧光染料。用蓝色染料显示引流上肢淋巴系统, ALND 时 ARM 分辨率 46.6% ~ 90.3%^[16-18], SLN 时的 ARM 分辨率为 18.9% ~ 47.0%^[16-17, 19]。为了提高识别率, 多个研究发现采用放射性同位素法时, ARM 分辨率分别为 78% ~ 100%^[16, 20-21]。Tausch 等^[21]比较了蓝色染料和放射性同位素的显示效果后, 联合使用 2 种示踪剂, 95% 的乳腺癌患者可清楚显示上肢淋巴系统。另据报道, 使用吡啶菁绿并应用荧光成像系统显示 ARM 时, ALND 和 SLNB 结果成功率分别约为 82% 和 35.3%^[16, 22-26]。由此可见, 不论是腋窝淋巴结清扫 (ARM 成功率 81%), 还是前哨淋巴结活检 (ARM 成功率 33.6%), 行乳腺癌腋窝手术时实施 ARM 这一新技术均是可行的^[16]。

6.2 ARM 预防 BCRL 有效性

通过查阅上述临床研究发现, 利用 ARM 技术保护上肢淋巴系统术后淋巴水肿率明显低于传统腋窝手术后淋巴水肿率 (ALND+ARM: BCRL 0% ~ 30.7%; SLNB+ARM: BCRL 0% ~ 4%)^[16]。Yue 等^[27]设计随机对照试验研究发现, 乳腺癌腋窝手术时实施 ARM 技术后, 随访 7 ~ 32 个月 (随访中位时间 20 个月), 非 ARM 组与 ARM 组淋巴水肿率分别为: 33.1% 和 5.9%。可见, 腋窝手术时利用 ARM 技术保留上肢淋巴结能显著降低 ALND 和 SLN 术后 BCRL 的发生率。但由于 80% 的淋巴水肿初次出现在术后 2 年内, 所以利用 ARM 预防 BCRL 有效性应继续随访并持续更新数据。

6.3 ARM 安全性

综合上述多个研究证明, ARM 利用不同的示踪剂可以区分引流上肢和引流乳腺的这两个淋巴系统, 并且在术中保留上肢淋巴系统的患者在术后 0.5 ~ 1 年内发生上肢淋巴水肿例数明显少于传统腋窝手术组。

但在手术时将 ARM 和 SLN (或 ALND) 淋巴结分别送检后发现, 部分乳腺癌患者的存在 ARM 淋巴结癌转移, ARM 癌转移率为 16.9%。关于 ARM 淋巴结癌转移问题目前有 3 种解释^[28]: ① 引流乳腺的 SLN 淋巴管和引流上肢的 ARM 淋巴管之间有交通支, SLN-ARM 共同通路可能是造成 ARM 淋巴结癌转移的主要原因。ALND 和 SLNB 时 SLN-ARM 重合率分别为: 8.3% 和 5%, 行乳腺癌腋窝手术时需切除 SLN-ARM, 这也是造成术后淋巴水肿的原因之一。② 邻近腋窝中央群淋巴结的 ARM 淋巴结可能直接被肿瘤组织侵及, 也可能是腋窝中央群淋巴结附近存在 SLN-ARM, 共同通路增加癌转移风险。③ 浸润性乳腺癌腋窝淋巴结分期较晚 (如 pN2、pN3) 的患者 ARM 癌转移风险更高。

综上所述, ARM 技术能使乳腺癌腋窝手术更加精准, 降低上肢淋巴水肿的发生率, 对于患者身体及心理健康具有较高的应用价值; 但这一技术是否能广泛应用于临床, 仍需更多大样本量的前瞻性随机对照试验研究的探索及长时间的随访^[29]。

7 小结

尽管患者术后教育与指导、理疗、早期功能锻炼、按摩、药物等对早期轻度的 BCRL 有一定的辅助或减轻症状作用, 但效果并不明显, 甚至很快反弹, 对乳腺癌幸存者信心具有无形的摧毁作用。腋窝手术范围的不断缩小、精准 (ALND、SLN、ALNFD、ARM), 以及 SLN 在腋窝的新分区, 使乳腺癌腋窝手术时可以有效减少对引流上肢的淋巴结和淋巴管的损伤, 精准的切除引流乳房淋巴组织及癌转移的 ARM, 最大限度保护正常的引流上肢的淋巴系统, 降低患侧上肢淋巴水肿发生率, 改善乳腺癌术后幸存者生活质量。

2015 年美国国家综合癌症网络乳腺癌指南上第 1 次提出将乳腺癌术后上肢淋巴水肿的“教育、监测、管理”列入乳腺癌患者随访的一个常规项目, 以期望在 BCRL 亚临床阶段进行干预, 并阻止其进入不可逆的慢性的并发症病程^[30]。因此, 完善的随访系统、统一的 BCRL 诊断标准、先进的早期诊断技术对于 BCRL 诊治十分重要。乳腺癌腋窝手

术时精准的手术范围、良好的术后管理及长期的完善随访,减少术后患侧上肢淋巴水肿发生,使患者生活质量得到保障。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, *et al.* Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 500-515.
- Vicini F, Shah C, Arthur D. The increasing role of lymphedema screening, diagnosis and management as part of evidence-based guidelines for breast cancer care. *Breast J*, 2016, 22(3): 358-359.
- Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(3): 529-535.
- 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(2015版). *中国癌症杂志*, 2015(09): 692-754.
- Vivar CG. Psychosocial impact of breast cancer in long-term survival: proposal of an integral follow-up care for survivors. *Aten Primaria*, 2012, 44(5): 288-292.
- Shah C, Arthur DW, Wazer D, *et al.* The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *Cancer Med*, 2016, 5(6): 1154-1162.
- Zhu YQ, Xie YH, Liu FH, *et al.* Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(16): 6535-6541.
- 王殊, 杨后圃. 乳腺癌改良根治术的适应证与手术规范. *中华普外科手术学杂志: 电子版*, 2015(06): 8-11.
- 张文海. 乳腺癌术前腋窝评估与淋巴结清扫方式的选择. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015(6): 898-900.
- 张文海. 乳腺癌前哨淋巴结活检、上肢淋巴通路保留和腋窝淋巴结功能性清扫. *中华内分泌外科杂志*, 2013, 7(5): 353-355, 358.
- Li JY, Jia S, Zhang WH, *et al.* A new technique that complements sentinel lymph node biopsy: lymph node dissection under the intercostobrachial nerves in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(3): 212-218.
- Clough KB, Nasr R, Nos C, *et al.* New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg*, 2010, 97(11): 1659-1665.
- Hama Y, Koyama Y, Urano Y, *et al.* Simultaneous two-color spectral fluorescence lymphangiography with near infrared quantum dots to map two lymphatic flows from the breast and the upper extremity. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103(1): 23-28.
- Nos C, Lesieur B, Clough KB, *et al.* Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(9): 2490-2496.
- Gebruers N, Tjalma WA. Clinical feasibility of axillary reverse mapping and its influence on breast cancer related lymphedema: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 200: 117-122.
- Kuusk U, Seyednejad N, Mckevitt EC, *et al.* Axillary reverse mapping in breast cancer: a Canadian experience. *J Surg Oncol*, 2014, 110(7): 791-795.
- Gobardhan PD, Wijsman JH, van Dalen T, *et al.* ARM: axillary reverse mapping - the need for selection of patients. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8): 657-661.
- Connor C, Mcginness M, Mammen J, *et al.* Axillary reverse mapping: a prospective study in women with clinically node negative and node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(10): 3303-3307.
- Britton TB, Solanki CK, Pinder SE, *et al.* Lymphatic drainage pathways of the breast and the upper limb. *Nucl Med Commun*, 2009, 30(6): 427-430.
- Tausch C, Baege A, Dietrich D. Can axillary reverse mapping avoid lymphedema in node positive breast cancer patients?. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(8): 880-886.
- Ikeda K, Ogawa Y, Komatsu H, *et al.* Evaluation of the metastatic status of lymph nodes identified using axillary reverse mapping in breast cancer patients. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 233.
- Ikeda K, Ogawa Y, Kajino C, *et al.* The influence of axillary reverse mapping related factors on lymphedema in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(7): 818-823.
- Noguchi M, Noguchi M, Nakano Y, *et al.* Axillary reverse mapping using a fluorescence imaging system in breast cancer. *J Surg Oncol*, 2012, 105(3): 229-234.
- Noguchi M, Yokoi M, Nakano Y. Axillary reverse mapping with indocyanine fluorescence imaging in patients with breast cancer. *J Surg Oncol*, 2010, 101(3): 217-221.
- Sakurai T, Endo M, Shimizu K, *et al.* Axillary reverse mapping using fluorescence imaging is useful for identifying the risk group of postoperative lymphedema in breast cancer patients undergoing sentinel node biopsies. *J Surg Oncol*, 2014, 109(6): 612-615.
- Yue T, Zhuang D, Zhou P, *et al.* A prospective study to assess the feasibility of axillary reverse mapping and evaluate its effect on preventing lymphedema in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(4): 301-306.
- Han C, Yang B, Zuo WS, *et al.* The feasibility and oncological safety of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: a systematic review and Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0150285.
- Schunemann E Jr, Dória MT, Silvestre JB, *et al.* Prospective study evaluating oncological safety of axillary reverse mapping. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7): 2197-2202.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer version 2.2015. (2015-03-11)[2016-05-01]. <http://www.jnccn.org/content/13/4/448.full.pdf+html>.

收稿日期: 2016-05-26 修回日期: 2018-03-29

本文编辑: 凌雪梅