

· 临床医学 ·

乳腺癌前哨淋巴结转移患者中非前哨淋巴结状态的影响因素分析

陈燕玉, 陈翔*

宜兴市人民医院甲状腺乳腺外科, 江苏 宜兴 214200

[摘要] 目的:分析乳腺癌前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)转移患者中非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node, NSLN)状态的影响因素。方法:选取2016年1月—2020年6月于本院行前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)的136例乳腺癌患者,均为女性。对单因素分析中具有统计学意义的NSLN转移危险因素采用Logistic回归模型进行多因素分析。结果:研究共纳入符合要求的患者136例,其中NSLN阴性62例,NSLN阳性74例,比较资料发现原发肿瘤大小、脉管癌栓、SLN阳性数目及SLN阳性比例是影响乳腺癌NSLN转移的危险因素($P < 0.05$)。将上述资料纳入Logistic回归分析,结果提示脉管癌栓、SLN阳性比例是乳腺癌患者NSLN发生转移的独立危险因素(P 均 < 0.05)。结论:脉管癌栓、SLN阳性比例是乳腺癌患者NSLN发生转移的独立危险因素,当乳腺癌患者存在脉管癌栓、SLN阳性比例 ≥ 0.5 时更容易发生NSLN转移。

[关键词] 乳腺癌;前哨淋巴结活检术;非前哨淋巴结;Logistic回归分析

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)05-734-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20210517

评估腋窝淋巴结状态仍然是乳腺癌外科手术的重要组成部分,也被认为是最重要的预后影响因素之一。直到20世纪90年代末,几乎所有的乳腺癌患者都施行腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)。前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是临床早期乳腺癌患者腋窝淋巴结分期的标准术式^[1-3]。虽然接受ALND的患者比SLNB有更高的并发症发生率,但对于前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)阳性的患者来说,ALND仍然是一种有效的手术方式^[4-8]。然而,研究表明40%~70%的SLB阳性患者中非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node, NSLN)并未发生转移^[9-11]。鉴于此,很多学者认为ALND对SLN受累的乳腺癌患者获益有限。如何鉴别SLN阳性患者中NSLN是否发生转移具有重要的临床意义。本研究旨在对乳腺癌SLN转移患者中NSLN状态的危险因素进行分析,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年1月—2020年6月期间于宜兴市人民医院行SLNB的乳腺癌患者,均为女性。纳入标准:①临床腋窝淋巴结阴性、早期浸润性乳腺癌;②术中SLNB快速病理结果阳性并随后施行ALND,清扫的NSLN数量不少于10枚;③腋窝淋巴结临床查体、影像学检查或异常淋巴结穿刺病理阴性;④各项免疫组化结果资料完整。排除标准:①影像学检查存有远处转移证据;②术前行抗肿瘤治疗如新辅助化疗;③SLNB失败。

1.2 方法

研究采用亚甲蓝作为示踪剂,在乳晕边缘皮内、肿瘤表面皮肤皮下处注射1 mL,按摩10~15 min后解剖出蓝染及其周边可疑肿大质硬淋巴结,将活检淋巴结快速冰冻切片送病理检查:直径 < 3 mm淋巴结不行冰冻检查,其他冰冻切片后以最大截面切片,行HE染色后,病理科医师双盲阅片。若结果提示阳性(转移灶最大径 > 0.2 mm)则行ALND;若术中病理为阴性但术后为阳性也需进一步ALND。所有SLN均进行HE染色连续切片病理检查。记录临床病理资料,如年龄、病理类型、组织学分级、脉管癌

[基金项目] 江苏省卫生计生委青年医学重点人才培养项目(QNRC2016-208);无锡市卫生健康委妇幼健康科研项目(FYKY201907)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: staff984@yxph.com

栓、原发肿瘤大小、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Her-2、Ki-67、SLN大小、SLN阳性数目、SLN阳性比例、NSLN数目及状态等相关临床病理资料。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以*t*检验进行比较;计数资料以卡方检验比较。Logistic回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响NSLN转移的单因素分析

研究共纳入符合要求的患者136例,患者年龄为(49.2 ± 8.7)岁,原发肿瘤大小平均为(3.2 ± 1.1)cm,其中NSLN阳性74例,NSLN阴性62例,活检SLN数目为(2.2 ± 1.7)个,SLN阳性平均数为(1.4 ± 0.7)个,NSLN平均数为(15.3 ± 8.4)个。由表1可知,年龄、病理类型、组织学分级、ER、PR、Her-2、Ki-67及SLN转移灶大小均不是影响NSLN转移的危险因素($P > 0.05$);而原发肿瘤大小、脉管癌栓、SLN阳性数目及SLN阳性比例是影响NSLN转移的危险因素($P < 0.05$)。

2.2 影响NSLN转移的多因素分析

将原发肿瘤大小、脉管癌栓、SLN阳性数目及SLN阳性比例纳入Logistic回归分析,结果提示脉管癌栓、SLN阳性比例是影响乳腺癌患者NSLN发生转移的独立危险因素(P 均 < 0.05),而原发肿瘤大小、SLN阳性数目并不是NSLN转移的独立危险因素(P 均 > 0.05 ,表2)。

3 讨论

在早期浸润性乳腺癌患者中,SLNB是评估腋窝状态的标准方法,当SLN阴性时则不需要再施行ALND,通常来说,ALND是SLN阳性患者的标准手术方式^[12-14]。ACOSOG Z0011试验表明当SLN中有1~2枚淋巴结转移时,乳腺癌患者ALND是可以避免的,仅需通过后续局部放疗即可达到类似的预后效果^[15-16]。不过通过比较Z0011试验入组患者临床资料后发现,其选择的预后较好的患者所占比例较多。有研究表明,Z0011试验在欧洲乳腺癌患者中

表1 影响NSLN转移的单因素分析 [n(%)]

临床病理资料	例数	NSLN阴性 (n=62)	NSLN阳性 (n=74)	P值
年龄				0.498
≤50岁	48(35.3)	20(14.7)	28(20.6)	
>50岁	88(64.7)	42(30.1)	46(33.8)	
病理类型				0.489
浸润性导管癌	110(88.2)	56(41.2)	64(47.1)	
浸润性小叶癌	6(4.4)	2(1.5)	4(2.9)	
其他浸润性癌	10(7.4)	4(2.9)	6(4.4)	
组织学分级				0.290
1	37(27.2)	21(15.4)	16(11.8)	
2	60(44.1)	26(19.1)	34(25.0)	
3	39(28.7)	15(11.0)	24(17.6)	
脉管癌栓				<0.001
无	84(61.8)	56(41.2)	28(20.6)	
有	52(38.2)	6(4.4)	46(33.8)	
原发肿瘤大小				<0.001
≤2 cm	75(56.6)	45(33.8)	30(22.8)	
>2 cm	59(43.4)	17(12.5)	42(30.9)	
ER				0.085
+	100(73.5)	50(36.8)	50(36.8)	
-	36(26.5)	12(8.8)	24(17.6)	
PR				0.776
+	72(52.9)	32(23.5)	40(29.4)	
-	64(47.1)	30(22.1)	34(25.0)	
Her-2				0.351
+	29(21.3)	11(8.1)	18(13.2)	
-	107(78.7)	51(37.5)	56(41.2)	
Ki-67				0.260
≤14%	44(32.4)	17(12.5)	27(19.9)	
>14%	92(67.6)	45(33.1)	47(34.6)	
SLN转移灶大小				0.372
微转移	12(8.8)	4(2.9)	8(5.9)	
宏转移	124(91.2)	58(42.6)	66(48.5)	
SLN阳性数目				<0.001
1~2枚	81(59.6)	50(36.8)	31(22.8)	
>2枚	55(40.4)	12(8.8)	43(31.6)	
SLN阳性比例				0.002
<0.5	72(52.9)	42(30.9)	30(22.1)	
≥0.5	64(47.1)	20(14.7)	44(32.3)	

只有9%符合入组条件,同时仅有5.6%的需手术治疗乳腺癌患者伴有1~2枚SLN转移。对于SLN阳性

表2 影响SLNB阳性乳腺癌患者NSLN转移的多因素分析

因素	回归系数	标准误	OR值	95%CI	Wald值	P值
脉管癌栓	1.587	0.517	4.891	1.776~13.470	9.431	<0.05
SLN阳性比例	1.173	0.402	3.230	1.470~7.099	8.516	<0.05

但不符合 Z0011 试验入组条件的患者,筛选出 NSLN 转移风险较低的患者,使其避免施行 ALND 则具有重要的临床意义。

近年来,国内外许多医学临床机构构建了有关 NSLN 转移状态的预测模型,比如 MSKCC 列线图模型、美国安德森癌症中心评分等。这些预测模型纳入的指标并不尽相同,有的模型比较复杂,纳入的参数项目较多,而有的总体准确性不足,有的模型重复稳定性差强人意,原因可能在于这些预测模型是建立在一组特定人群中的,在不同国家或区域间的乳腺癌临床病理资料往往存在着显著差异,所以得到的预测模型结果也会存在出入,导致先前的预测模型并不一定适合全部人群。不过即使如此,研究分析 SLN 阳性乳腺癌患者中 NSLN 转移的影响因素仍具有重要临床价值。

通过对现有的文献检索发现了 NSLN 转移的各种危险因素,包括年龄、肿瘤大小、病理类型、组织学分级、脉管浸润、是否多灶、ER 状态、SLN 活检粒数、阳性 SLN 粒数、阴性 SLN 粒数、SLN 包膜是否受到侵犯、SLN 转移灶大小、SLN 检测方法及阳性 SLN 比例等^[17-20]。本研究表明包括原发肿瘤大小和 SLN 阳性比例在内的临床病理因素可以预测 SLN 阳性患者 NSLN 转移的存在。原发肿瘤大小能够反映乳腺癌性质,但通过 Logistic 回归分析发现,原发肿瘤大小并非是引起 NSLN 发生转移的独立危险因素。现有的研究表明,淋巴结结外转移例如脉管、神经侵犯等对 NSLN 转移具有较强的预测价值。研究中统计了相关脉管癌栓的临床信息,分析结果表明了不同 NSLN 状态中,脉管癌栓的发生率差异具有统计学意义,进一步通过多因素分析后发现脉管癌栓是能够引起 NSLN 转移的危险因素。对于乳腺癌患者是否需要实行 ALND、SLN 是否转移及转移的数目是最常用的参考因素,研究认为当 SLN 阳性数目越多时,NSLN 发生转移的几率越大。在本研究中,我们发现 SLN 阳性数目并非是导致 NSLN 转移的独立危险因素,而 SLN 阳性比例是可以引起 NSLN 状态变化的独立危险因素,随着 SLN 阳性比例增加,该患者的 NSLN 则存在较高的转移风险。先前不少研究表示 SLN 转移灶大小是 NSLN 状态的独立预测因素,例如当 SLN 为宏转移时 NSLN 存在转移灶的风险显著增加。不过也有学者认为肿瘤细胞在淋巴结中的分布形式不尽一致,可能其中的淋巴结存在许多散在单个或多灶性的肿瘤细胞(簇),而这部分的转移灶大小将无法评估。本研究并没有发现

SLN 转移灶大小是影响 NSLN 转移的因素。

此次研究还存在一些不足。首先,没有将所有关于 NSLN 转移的影响因素均详尽纳入研究,例如淋巴结转移灶的大小,先前的研究均表示淋巴结转移灶的大小是预测乳腺癌患者腋窝 NSLN 状态的重要因素,而这项研究仅粗略地将转移灶分为微转移、宏转移,所以结论上还值得商榷。其次,本研究是基于单中心研究,结果是否适用于其他乳腺癌人群尚需验证。另外研究纳入样本量偏小、SLN 快速病理检测不够精准等也会影响结果,今后工作中将进一步开展大样本、多中心前瞻性临床研究来对预测模型加以完善和验证。

综上所述,本研究结果表明,脉管癌栓、SLN 阳性比例是乳腺癌患者 NSLN 发生转移的独立危险因素,当乳腺癌患者存在脉管癌栓、SLN 阳性比例 ≥ 0.5 时更容易发生 NSLN 转移。

[参考文献]

- [1] LYMAN G H, SOMERFIELD M R, GIULIANO A E. Sentinel lymph node biopsy for patients with early - stage breast cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(3): 196-198
- [2] LECURU F R, MCCORMACK M, HILLEMANN S, et al. SENTICOL III : an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(4): 829-834
- [3] SÁVOLT Á, PÉLEY G, POLGÁR C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the optimal treatment of the axilla - surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III , non-inferiority trial [J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(4): 672-679
- [4] LIANG Y, CHEN X, TONG Y, et al. Higher axillary lymph node metastasis burden in breast cancer patients with positive preoperative node biopsy: may not be appropriate to receive sentinel lymph node biopsy in the post-ACOSOG Z0011 trial era[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 37
- [5] LAI J, PAN Z, CHEN P, et al. Development and validation of a nomogram incorporating axillary lymph node ratio to predict survival in node-positive breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(1): 22-28
- [6] GARCIA-ETIENNE C A, FERRARI A, DELLA VALLE A, et al. Management of the axilla in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy: An evi-

- dence-based update in a European breast center[J]. *Eur J Surg Oncol*,2020,46(1):15-23
- [7] WANG Y, DONG H, WU H, et al. Improved false negative rate of axillary status using sentinel lymph node biopsy and ultrasound-suspicious lymph node sampling in patients with early breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:382
- [8] FARROKH D, AMERI L, OLIAEE F, et al. Can ultrasound be considered as a potential alternative for sentinel lymph node biopsy for axillary lymph node metastasis detection in breast cancer patients? [J]. *Breast J*, 2019, 25(6):1300-1302
- [9] KENNARD J A, STEPHENS A J, AHMAD S, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: the relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1):53-59
- [10] WANG N N, YANG Z J, WANG X, et al. A mathematical prediction model incorporating molecular subtype for risk of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients: a retrospective analysis and nomogram development [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(6):629-638
- [11] WINARNO A S, MONDAL A, MARTIGNONI F C, et al. The potential risk of contralateral non-sentinel groin node metastasis in women with early primary vulvar cancer following unilateral sentinel node metastasis: a single center evaluation in University Hospital of Düsseldorf [J]. *BMC Womens Health*, 2021, 21(1):23
- [12] MAJID S, RYDÉN L, MANJER J. Determinants for non-sentinel node metastases in primary invasive breast cancer: a population-based cohort study of 602 consecutive patients with sentinel node metastases [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):626
- [13] WANG X Y, WANG J T, GUO T, et al. Risk factors and a predictive nomogram for non-sentinel lymph node metastases in Chinese breast cancer patients with one or two sentinel lymph node macrometastases and mastectomy [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(2):e210-e215
- [14] SCHRÖDER L, FRICKER R, STEIN R G, et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy prior to axillary lymph node dissection: the role of isolated tumor cells/micrometastases and multifocality/multicentricity - a retrospective study of 1214 breast cancer patients [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(6):1509-1515
- [15] GIULIANO A E, HUNT K K, BALLMAN K V, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*. 2011, 305(6):569-575
- [16] GIULIANO A E, MCCALL L, BEITSCH P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3):426-432
- [17] SA-NGUANRAKSA D, O-CHAROENRAT E, KULPROM A, et al. Nomogram to predict non-sentinel lymph node status using total tumor load determined by one-step nucleic acid amplification: first report from Thailand [J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(4):471-477
- [18] MAJID S, RYDÉN L, MANJER J. Determinants for non-sentinel node metastases in primary invasive breast cancer: a population-based cohort study of 602 consecutive patients with sentinel node metastases [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):626
- [19] ROUZIER R, UZAN C, ROUSSEAU A, et al. Multicenter prospective evaluation of the reliability of the combined use of two models to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: the MSKCC nomogram and the Tenon score. Results of the NOTEGS study [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(9):1135-1140
- [20] SHIMAZU K, SATO N, OGIYA A, et al. Intraoperative nomograms, based on one-step nucleic acid amplification, for prediction of non-sentinel node metastasis and four or more axillary node metastases in breast cancer patients with sentinel node metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(9):2603-2611

[收稿日期] 2021-01-13