

引用本文:黄珍,归奕飞,廖文勇,等.前哨淋巴结阳性乳腺癌病人发生非前哨淋巴结转移的危险因素分析[J].安徽医药,2021,25(1):100-103.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.025.

◇临床医学◇



前哨淋巴结阳性乳腺癌病人发生非前哨淋巴结转移的危险因素分析

黄珍,归奕飞,廖文勇,刘媛,黄燕萍,邬凤鸣,丘海

作者单位:柳州市工人医院乳腺病区,广西壮族自治区 柳州 545005

通信作者:归奕飞,男,主任医师,研究方向为乳腺癌相关研究,E-mail:605110085@qq.com

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹课题(Z20200134)

摘要: 目的 探讨前哨淋巴结(SLN)阳性病人发生非前哨淋巴结(NSLN)转移的相关危险因素。方法 回顾性分析2014年1月至2019年2月于柳州市工人医院行前哨淋巴结活检(SLNB)的552例乳腺癌病人的临床病理资料,采用单变量与多变量分析SLN阳性病人发生NSLN转移的相关危险因素。结果 552例行SLNB的乳腺癌病人中SLN阳性病人占18.3%(101例),进一步行腋窝淋巴结清扫(ALND)术后病理资料显示共37.6%(38例)病人发生NSLN转移。单因素分析提示,SLN阳性数目($t = 21.127, P < 0.001$)、癌灶长径(21.30 ± 2.18)比(30.60 ± 1.17)mm、组织学分级($t = 8.868, P = 0.012$)、脉管侵犯情况($t = 23.732, P < 0.001$)及激素受体(ER/PR)状态($t = 4.098, P = 0.036$)均与NSLN转移明显相关($P < 0.05$)。多因素分析提示,SLN阳性数目($P < 0.001, OR = 3.230, 95\% CI: 1.676 \sim 6.225$)、癌灶长径($P = 0.008, OR = 4.400, 95\% CI: 1.469 \sim 13.182$)、组织学分级($P = 0.007, OR = 1.980, 95\% CI: 1.202 \sim 3.263$)、脉管侵犯($P = 0.005, OR = 3.380, 95\% CI: 1.432 \sim 7.980$)是NSLN转移存在的显著影响因素。结论 SLNB阳性病人中,SLN阳性数 ≥ 3 枚、肿块体积大、组织分级高、伴随脉管侵犯均与NSLN转移密切相关,ALND仍是此类病人标准治疗方式。

关键词: 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 肿瘤微转移; 脉管侵犯; 组织学分级; 非前哨淋巴结; 危险因素

Risk factors for non-sentinel lymph node metastasis in patients with positive sentinel lymph node

HUANG Zhen, GUI Yifei, LIAO Wenyong, LIU Yuan, HUANG Yanping, WU Fengming, QIU Hai

Author Affiliation: Department of Breast Surgery, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou, Guangxi Zhuang Autonomous Region 545005, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors for non-sentinel lymph node (NSLN) metastasis in patients with positive sentinel lymph node (SLN). **Methods** The clinicopathological factors of 552 patients with breast cancer who underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) in Liuzhou Worker's Hospital from January 2014 to February 2019 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate analysis were used to analyze the related factors affecting the status of NSLN in patients with positive SLN. **Results** Among 552 patients who underwent SLNB, SLN-positive patients accounted for 18.3% (101 cases). The pathological data after further axillary lymph node dissection (ALND) showed that 37.6% ($n = 38$) patients had NSLN metastasis. Univariate analysis indicated that the number of positive sentinel lymph node ($t = 21.127, P < 0.001$), the invasive tumor size (21.30 ± 2.18) vs. (30.60 ± 1.17) mm, histological grade ($t = 8.868, P = 0.012$), lymphovascular invasion (LVI) ($t = 23.732, P < 0.001$), and hormone receptor (ER/PR) status ($t = 4.098, P = 0.036$) were significantly correlated with NSLN metastasis. The number of positive SLN ($P < 0.001, OR: 3.230, 95\% CI: 1.676-6.225$), the invasive tumor size ($P = 0.008; OR: 4.400; 95\% CI: 1.469-13.182$), histological grade ($P = 0.007, OR: 1.980, 95\% CI: 1.202-3.263$) and LVI ($P = 0.005, OR: 3.380, 95\% CI: 1.432-7.980$) were significant influencing factors for NSLN metastasis as indicated by the multivariate analysis. **Conclusions** In patients with positive SLN, the number of positive SLN (≥ 3), large mass, high histological grade and LVI are closely related to NSLN metastasis. ALND is still the standard treatment for these patients. **Key words:** Breast neoplasms; Sentinel lymph node biopsy; Neoplasm micrometastasis; Histological grade; Lymphovascular invasion; Non-sentinel lymph node; Risk factor

近年来乳腺癌的发病率不断上升,已成为危害女性健康最常见恶性肿瘤之一。腋窝淋巴结清扫

术(Axillary Lymph Node Dissection, ALND)曾是乳腺癌根治性手术中腋窝的标准处理方式。但ALND可能带来的上肢淋巴水肿及感觉散失等并发症严重困扰将近39%的术后病人^[1]。随着前哨淋巴结(Sentinel Lymph Node, SLN)活检的应用及其安全性研究的支持下,乳腺癌病人腋窝的手术管理方式发生重大改变^[2]。术前腋窝淋巴结临床阳性者,仍建议直接行ALND;而对于阴性病人,在告知前哨淋巴结活检(Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB)的安全性及可能存在风险后应尽量推荐SLNB,以降低术后相关并发症的风险。对于SLNB阳性的病人,现有的临床实践指南仍推荐行ALND^[3]。近年来,有研究发现,约34.3%~76.0%的SLN阳性病人行ALND后的非前哨淋巴结(Non-Sentinel Lymph Node, NSLN)并未发现癌转移^[4]。意味着这些病人并没有从ALND中获益。如何准确地识别出发生NSLN转移的病人成为新的难题。在既往的研究中,多种临床病理因素被认为是早期乳腺癌发生腋窝淋巴结转移的独立预测因素,如年龄、浸润癌大小、淋巴脉管侵犯(LVI)、组织学分级、激素受体状态、多灶性病变、SLN阳性及阴性的数目、分子亚型等^[5-8]。本研究旨在通过分析SLN阳性病人的临床病理资料,分析其与NSLN发生转移间的关系,寻找能够预测NSLN转移的危险因素,探索部分SLN阳性病人避免ALND的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月至2019年2月于柳州市工人医院进行SLNB的浸润性乳腺癌病人的临床病理资料。微转移或宏转移者为SLN阳性,未见转移或孤立肿瘤细胞者为SLN阴性。所有SLN阳性病人进一步行ALND。统计临床病理资料包括:年龄、阳性SLN数目、癌灶长径、组织学分级、LVI、人表皮生长因子受体-2(HER-2)状态、激素受体(ER/PR)状态及月经情况。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①确诊浸润性乳腺癌;②术前腋窝淋巴结临床阴性(未触及明显肿大淋巴结,超声未见形态及回声异常淋巴结)^[9];③SLNB阳性且进一步行ALND;④临床病理资料完整。排除标准:①临床病理资料不全;②术前腋窝淋巴结临床阳性;③SLN阴性;④接受新辅助治疗。

1.3 方法 SLNB及ALND:麻醉消毒后,术前5~10 min取2 mL 1%亚甲蓝注射液于乳晕皮下注射。取胸大肌外缘腋窝褶皱线下2横指处2~3 cm皮纹切

口。切除蓝染的及淋巴管指向或肿大的非蓝染的SLN。我院2018年2月新引进荧光显像系统后,SLNB使用染料法及荧光法行双示踪。亚甲蓝注射完毕后,于术前1 min取0.5~1.0 mL注射用吲哚菁绿(ICG,稀释至0.5 mg/mL)于乳晕皮内2~3点注射。使用荧光显像仪寻找显像淋巴管及荧光聚集的SLN。SLN阳性者进一步行ALND。ALND常规清扫I至III水平。

1.4 判定标准 组织学分级^[10]:采用改良Scarff-Bloom-Richardson分级系统,根据腺管形成的比例、细胞的异型性和核分裂象计数三项指标,每项分别独立评估,各给予1~3分,相加后根据总分将浸润性癌划分为I级(3~5分)、II级(6~7分)及III级(8~9分)。

癌灶长径:以病理检查测量为主,结合影像学及临床体检,合并导管内癌者,以浸润灶大小为准。

SLN转移灶:①孤立肿瘤细胞:淋巴结中的肿瘤病灶直径 ≤ 0.2 mm,或单张切片上的肿瘤细胞 < 200 个;②微转移:转移灶最大径 > 0.2 mm,但不超过2 mm;③宏转移:转移灶最大径 > 2 mm。

ER及PR阳性:免疫组织化学检测, $\geq 1\%$ 的阳性染色肿瘤细胞。

HER-2阳性:免疫组织化学检测,超过10%的细胞出现完整胞膜强着色(3+)和(或)原位杂交检测到HER-2基因扩增。

1.5 统计学方法 研究数据均纳入SPSS 20.0软件进行整理统计。计数资料以例数或率描述,比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较采用 t 检验。此外,应用多因素非条件logistic回归分析进行影响因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 552例行SLNB的浸润性乳腺癌病人均为女性,平均年龄50.7岁。其中SLN阳性病人占18.3%(101例),其中1~2枚SLN阳性87例,3~4枚SLN阳性14例;均进一步行ALND。术后病理资料显示共37.6%(38例)病人发生NSLN转移。其中1~2枚SLN阳性病人中NSLN转移率为28.7%(25例),3~4枚SLN阳性病人中NSLN转移率为92.9%(13例),见表1。

2.2 单因素分析 通过两组病人的临床病理资料比较发现,NSLN阳性与NSLN阴性病人在阳性SLN数目、癌灶长径、组织学分级、LVI情况、激素受体状态均差异有统计学意义($P < 0.05$),而年龄、HER-2表达状态及月经状态两组间差异无统计学意义。数据统计见表1。

表1 前哨淋巴结阳性发生非前哨淋巴结(NSLN)转移与临床病理因素间的关系(n = 101)

临床病理因素	例数	NSLN		χ^2 (t)值	P值
		阳性组 (n = 38)	阴性组 (n = 63)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)		50.7±8.95	48.9±7.44	(1.090)	0.278
SLN 阳性数/例				21.127	<0.001
1~2 枚	87	25	62		
≥3 枚	14	13	1		
癌灶长径/ (mm, $\bar{x} \pm s$)		21.30±2.18	30.60±1.17	(27.901)	<0.001
组织学分级/例				8.868	0.012
I 级	22	4	18		
II 级	58	21	37		
III 级	21	13	8		
LVI 情况/例				23.732	<0.001
阳性	34	24	10		
阴性	67	14	53		
HER-2 表达/例				0.575	0.465
阳性	25	11	14		
阴性	76	27	49		
ER/PR 状态/例				4.098	0.036
阳性	82	27	55		
阴性	19	11	8		
月经状态/例				0.016	0.899
绝经前	46	17	29		
绝经后	55	21	34		

2.3 多因素分析 建立非条件logistic 回归模型,以本研究的两组前哨淋巴结阳性病人资料为样本,以NSLN 阳性为应变量,赋值 1 = NSLN 阳性(38 例), 0 = NSLN 阴性(63 例)。以前述单因素分析(表1)中 $P < 0.05$ 的指标/因素为自变量。选择了阳性SLN 数目、癌灶长径、组织学分级、LVI 情况及激素受体状态 5 个指标作为自变量。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 α 剔除 = 0.10, α 入选 = 0.05。回归结果:共有阳性SLN 数目、癌灶长径、组织学分级及 LVI 情况 4 个变量被保留入回归方程($P < 0.05$)。提示:SLN 阳性数 ≥ 3 枚、组织学分级 III 级、癌灶长径 ≥ 20 mm 及 LVI 阳性 4 个因素为发生 NSLN 转移的独立危险因素,其 OR 值均在 1.98 以上。其中肿块大小因素 OR 值最大,为 4.400。见表 2。

3 讨论

随着精准治疗理念在外科手术治疗中的不断发展,以最小的创伤达到最大的治疗效果成为每个外科医生的追求目标。在乳腺癌的综合治疗中,外科手术有着不可替代的临床地位。在不影响治疗效果下,应尽量减小对乳房及腋窝的损害。其中,SLNB 技术的应用就是典型的代表。

表2 前哨淋巴结阳性病人发生非前哨淋巴结(NSLN)转移的独立危险因素 logistic 回归结果

因素	回归系数	标准误差	Wald值	P值	OR值	95%CI
SLN阳性数	1.172	0.335	12.269	0.000	3.230	1.676 ~ 6.225
组织学分级	0.683	0.255	7.185	0.007	1.980	1.202 ~ 3.263
癌灶长径	1.482	0.560	7.004	0.008	4.400	1.469 ~ 13.182
LVI情况	1.218	0.438	7.720	0.005	3.380	1.432 ~ 7.980

SLNB 已成为临床淋巴结阴性乳腺癌病人的推荐腋窝治疗方法。而对于SLN 阳性的乳腺癌病人,ALND 则是标准的处理方式^[5]。然而,ALND 术后病理检查发现仍有 34.3% ~ 76.0% 的病人并没有发生 NSLN 转移^[4]。特别是仅 1 ~ 2 枚 SLN 阳性者,61.4% ~ 64.5% 病人的 NSLN 没有发生转移^[9,11]。可见,所有 SLN 阳性病人都接受 ALND 的治疗策略对于没有发生 NSLN 的病人为过度治疗。近年来,针对 SLN 阳性而未行 ALND 的安全性及有效性研究取得一定的进展。其中 ACOSOGZ0011 试验^[12-13] 中 891 例 1 ~ 2 枚 SLN 转移的乳腺癌保乳病人被随机分配到 ALND 组或单纯行 SLNB 组,平均随访了 9.25 年后发现,两组局部无复发生存差异无统计学意义;两组间 10 年淋巴结复发及局部复发的累积发生率也差异无统计学意义(分别为 0.5% 对 1.5%, $P = 0.28$; 6.2% 对 5.3%, $P = 0.36$)。IBCSG23-01 试验^[14-15] 则纳入 934 例 T₁₋₂, SLN 转移灶 ≤ 2 mm 病人,随机分配到 ALND 组或单纯行 SLNB 组;平均随访 9.7 年,单纯行 SLNB 组的 10 年无病生存为 76.8%, ALND 组为 74.9%, 差异无统计学意义。与 Z0011 试验的随访结果一致。可见,对于 SLN 阳性数目少、SLN 肿瘤负荷小的早期乳腺癌,SLN 阳性而未行 ALND 的手术是可靠的。本研究结果显示,SLN 阳性病人中共 37.6% 病例发生 NSLN 转移,其中 1 ~ 2 枚 SLN 阳性病人的转移率为 28.7%。面对如此之高的 NSLN 转移率,如不进一步行 ALND 对于大部分的病人及乳腺外科医生在心理上仍是难以接受的。是所有 SLN 阳性病人都接受 ALND,还是仅需 SLNB,让病人及医生都感到困惑。所以,探讨与 NSLN 发生转移有关的临床病理因素,预测 NSLN 状态在决定是否进一步行 ALND 是至关重要的。

为了能够选择出能从 ALND 中获得局部控制率及总生存率获益的 SLN 阳性病人,已有大量的研究在不断的探索中。通过分析 NSLN 转移相关的临床病理因素间的关系,确定可用于术前及术中评估 NSLN 状态的预测指标是目前研究的主要方向。然而,目前仍未就相关的预测指标达成共识^[9]。有研究认为,年龄小、肿块大、伴 LVI、激素受体状态及组织学分级均是 NSLN 转移相关的危险因素^[11,16]。Meattini

等^[17]则考虑年龄小、肿块大、伴LVI、淋巴结囊外侵犯、阳性SLN与总SLN比值及SLN总的肿瘤负荷是预测NSLN转移的可靠标志。在本组临床病理资料的分析中,我们发现SLN阳性数、癌灶长径、LVI、ER/PR状态及组织学分级均与NSLN转移的发生密切相关,经多变量分析进一步发现SLN阳性数 ≥ 3 枚、肿块大、LVI阳性及高组织学分级为NSLN转移的独立预测因素。这与Zheng等^[9]及Toshikawa等^[11]的研究结论相似。HER-2状态经多因素分析发现并非NSLN转移的独立预测因素,正如Kwon等^[18]研究一样,HER-2过表达与NSLN转移并无明显关系。

绝大多数研究与本研究均存属于小样本的回顾性研究。作为预测NSLN转移相关因素的早期临床研究,其最大的价值在于探索可能存在的相关危险因素,为大型的前瞻性随机对照试验的开展提供思路及资料。制定能被广泛接受可预测NSLN转移状态的临床策略,如建立可信的临床预测模型,或可减少不必要的ALND^[19]。

综上所述,SLNB的安全性已在临床实践中得到肯定。SLN阳性而不接受ALND的安全性在特定群体中也得到相关研究的验证。不同的临床中心可根据具体情况选择合适的病例减少ALND的实施。面对如此高的NSLN转移率,广泛的应用仍需慎重。基于本研究结果,在SLNB阳性病人中,SLN阳性数 ≥ 3 枚、肿块体积大、组织分级高、伴随脉管侵犯均与NSLN转移密切相关,ALND仍是此类病人标准治疗方式。

参考文献

- [1] PUSIC AL, CEMAL Y, ALBORNOZ C, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes [J]. *J Cancer Surviv*, 2013, 7(1): 83-92.
- [2] WONG W, RUBENCHIK I, NOFECH-MOZES S, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer patients post-neoadjuvant therapy [J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033818821104. DOI: 10.1177/1533033818821104.
- [3] 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(2019版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-679.
- [4] VAN LA PARRA RF, PEER PG, ERNST MF, et al. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(4): 290-299.
- [5] 陈飞, 施开德, 裴静, 等. 临床病理因素预测乳腺癌非前哨淋巴结转移的研究[J]. *安徽医药*, 2018, 22(2): 265-269.
- [6] GIPPONI M, BASSETTI C, CANAVESE G, et al. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients [J]. *J Surg Oncol*, 2004, 85(3): 102-111.
- [7] VIALE G, ZURRIDA S, MAIORANO E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution [J]. *Cancer*, 2005, 103(3): 492-500.
- [8] ZHOU Y, HUANG X, MAO F, et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer with metastasis in the sentinel node [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13916. DOI: 10.1097/MD.00000000000013916.
- [9] ZHENG J, CAI S, SONG H, et al. Positive non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer with 1-2 sentinel lymph node metastases [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e13015. DOI: 10.1097/MD.00000000000013015.
- [10] BANSAL C, PUJANI M, SHARMA KL, et al. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: a review [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4): 839-845.
- [11] TOSHIKAWA C, KOYAMA Y, NAGAHASHIM, et al. Predictive factors for nonsentinel lymph node metastasis in the case of positive sentinel lymph node metastasis in two or fewer nodes in breast cancer [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(8): 620-626.
- [12] GIULIANO AE, 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.
- [13] GIULIANO AE, BALLMAN K, MCCALL L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2016, 264(3): 413-420.
- [14] GALIMBERTI V, COLE BF, ZURRIDA S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297-305.
- [15] GALIMBERTI V, COLE BF, 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.
- [16] SANDOUGHDARAN S, MALEKZADEH M, MOHAMMAD ES-MAEIL ME. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in Iranian women with early breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(6): 1617-1620.
- [17] MEATTINI I, SAIEVA C, BERTOCCI S, et al. Predictive factors for additional non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node [J]. *Tumori*, 2015, 101(1): 78-83.
- [18] KWON Y, RO J, KANG HS, et al. Clinicopathological parameters and biological markers predicting non-sentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4): 1063-1071.
- [19] WANG NN, YANG ZJ, 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.

(收稿日期: 2019-05-10, 修回日期: 2019-08-02)