

- [11] 高级卫生专业技术资格考试指导用书委员会. 病理学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社, 2015:178-181.
- [12] CHEN X, CHEN F, REN Y, et al. IL-6 signaling contributes to radioresistance of prostate cancer through key DNA repair-associated molecules ATM, ATR, and BRCA 1/2 [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(6): 1471-1484.
- [13] MIZUMACHI R, HAYANO K, HIRATA A, et al. Development of imaging biomarker for esophageal cancer using intravoxel incoherent motion MRI [J]. Esophagus, 2021, 18(4): 844-850.
- [14] GRADY WM, YU M, MARKOWITZ SD. Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: current and emerging use for biomarkers of cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 690-709.
- [15] LAN F, XU B, LI J. A low proportion of regulatory T cells before chemoradiotherapy predicts better overall survival in esophageal cancer [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2): 2195-2202.
- [16] WU J, GAO FX, WANG C, et al. IL-6 and IL-8 secreted by tumour cells impair the function of NK cells via the STAT3 pathway in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 321.
- [17] XU ZQ, TIE XJ, LI N, et al. Circular RNA hsa_circ_0000654 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-149-5p/IL-6/STAT3 pathway [J]. IUBMB Life, 2020, 72(3): 426-439.
- [18] SASAKI CT, DOUKAS SG, COSTA J, et al. Biliary reflux as a causal factor in hypopharyngeal carcinoma: new clinical evidence and implications [J]. Cancer, 2019, 125(20): 3554-3565.
- [19] DOUKAS PG, VAGELI DP, DOUKAS SG, et al. Temporal characteristics of NF- κ B inhibition in blocking bile-induced oncogenic molecular events in hypopharyngeal cells [J]. Oncotarget, 2019, 10(36): 3339-3351.
- [20] KARAKASHEVA TA, LIN EW, TANG Q, et al. IL-6 mediates cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts in the tumor microenvironment [J]. Cancer Res, 2018, 78(17): 4957-4970.

(收稿日期:2020-11-25,修回日期:2021-01-12)

引用本文:黄毅,潘艺,李磊,等.腋窝淋巴结阴性乳腺癌280例腋窝淋巴结转移的危险因素分析[J].安徽医药, 2022, 26(10): 2017-2020. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.026.

◇临床医学◇



腋窝淋巴结阴性乳腺癌280例腋窝淋巴结转移的危险因素分析

黄毅^a, 潘艺^b, 李磊^a, 刘启岑^a, 王桢^a

作者单位: 黄山市人民医院,^a甲乳外科,^b病理科, 安徽 黄山 245000

摘要: 目的 探讨临床腋窝淋巴结阴性(cN0期)乳腺癌腋窝淋巴结转移病人的临床病理特征,为病人手术方式选择提供依据。**方法** 选取2017年1月至2019年12月于黄山市人民医院甲乳外科就诊的cN0期乳腺癌病人280例,接受行腋窝前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)或腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),根据术后腋窝淋巴结病理结果分为阳性组和阴性组,采用单因素分析及logistic回归分析腋窝淋巴结状态与临床病理特征之间关系。**结果** 27.86%(78/280)cN0期乳腺癌病人术后病理证实腋窝淋巴结转移,单因素分析提示肿瘤大小、组织学分级、Ki67水平及脉管瘤栓与腋窝淋巴结转移相关,其中Ki67低表达阳性25例、阴性101例,Ki67高表达阳性53例、阴性101例($P<0.05$),多因素分析提示脉管瘤栓和肿瘤T3期是腋窝淋巴结转移的危险因素[OR=17.80, 4.52。95%CI: (9.07, 36.58)(1.09, 19.67)]。**结论** 具有脉管瘤栓和T3的cN0期乳腺癌病人,腋窝淋巴结转移风险高,可以倾向考虑多种示踪剂联合使用或低位腋窝淋巴结清扫术,更准确评估腋窝淋巴结情况。

关键词: 乳腺肿瘤; 淋巴结切除术; Ki-67抗原; 淋巴结阴性; 腋窝淋巴结; 危险因素

Analysis of risk factors for axillary lymph node metastasis in 280 patients with cN0 stage breast cancer

HUANG Yi^a, PAN Yi^b, LI Lei^a, LIU Qicen^a, WANG Zhen^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Breast-Thyroid Surgery, ^bDepartment of Pathology, Huangshan City People's Hospital, Huangshan, Anhui 245000, China

Abstract: Objective To explore the clinicopathological characteristics of patients with cN0 breast cancer with axillary lymph node metastasis and to provide a basis for the selection of surgical methods for patients. **Methods** A total of 280 patients with cN0 stage breast cancer who were treated in the Department of Breast-Thyroid Surgery of Huangshan City People's Hospital from January 2017 to

December 2019 were selected and received axillary sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary lymph node dissection (ALND). According to the postoperative pathological results of axillary lymph nodes, patients were divided into a positive group and a negative group. Univariate analysis and logistic regression were used to analyze the relationship between axillary lymph node status and clinico-pathological characteristics. **Results** A total of 27.86% (78/280) of patients with stage cN0 breast cancer had axillary lymph node metastasis confirmed by postoperative pathology. Univariate analysis showed that tumor size, histological grade, Ki67 level, and vascular tumor thrombus were associated with axillary lymph node metastasis, among which 25 cases with low Ki67 expression were positive and 101 cases were negative, and 53 cases were positive and 101 cases had high Ki67 expression ($P < 0.05$). Multivariate analysis indicated that vascular tumor thrombus and T3 stage of tumor were risk factors for axillary lymph node metastasis [$OR=17.80, 4.52$. 95% CI : (9.07, 36.58) (1.09, 19.67)]. **Conclusion** Patients with cN0 stage breast cancer with vascular tumor thrombus and T3 have a high risk of axillary lymph node metastasis and may be inclined to consider the combined use of multiple tracers or low axillary lymph node dissection to more accurately assess axillary lymph nodes.

Key words: Breast cancer; Lymph node resection; Ki-67 antigen; cN0 stage; Axillary lymph node; Risk factors

乳腺癌是目前全球发病率最高,肿瘤原因死亡率也位居前列的肿瘤^[1-2]。随着乳腺肿瘤学理论研究的进展,乳腺癌腋窝淋巴结清扫术(ALND)在临床腋窝淋巴结阴性(cN0期)的乳腺癌病人中已经被腋窝淋巴结前哨活检(SLNB)取代^[3],但目前医生操作熟练程度、乳腺癌SLNB示踪剂^[4]、SLNB术中病理诊断^[5]、SLNB微转移灶^[6]的检测标准及检测方法对前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)转移情况判断均存在影响,有必要对临床腋窝淋巴结阴性淋巴结转移病人病理特征进行分析,为病人整体治疗措施选择更为安全妥当的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年1月至2019年12月就诊于黄山市人民医院的280例cN0期乳腺癌病人的病例资料。纳入标准:①所有病人均行根治性手术治疗(包括SLNB和ALND),病理确诊乳腺浸润性导管癌;②术前检查无远处转移;③术前彩超、钼靶等影像学检查腋窝淋巴结阴性;④临床病理资料完整。排除标准:①男性乳腺癌;②双侧乳腺癌;③炎性乳腺癌;④既往有腋窝放疗或手术史;⑤术前接受新辅助放化疗。本研究为观察性研究,不干预病人标准治疗,不影响病人预后,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 手术方式 根据病人意愿选择乳腺癌改良根治术,保乳+前哨淋巴结活检术,乳房单纯切除+前哨淋巴结活检术等根治性手术方式,SLNB采取亚甲蓝术中染色,SLNB术中冰冻或术后石蜡切片染色阳性病人继续行ALND。所有手术均由具有5年以上工作经历的乳腺外科医生施行,根据术后病理确诊的淋巴结情况分为阳性组(有腋窝淋巴结转移)和阴性组(无腋窝淋巴结转移)。观察指标及评价标准提取病人的确诊年龄、绝经情况、体质量指数、肿瘤位置、原发灶大小、组织学分级、生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2,

HER-2)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮Ki67、脉管瘤栓及腋窝淋巴结状态数据。指标判断标准:ER、PR $\geq 1\%$ 为阳性;Ki67 $\geq 14\%$ 为高表达, Ki67 $< 14\%$ 为低表达。2017年St.Gallen共识将乳腺癌分子分型分为Luminal A型、Luminal B型、Her-2过表达型和三阴性型^[7]。组织学分级根据2012年WHO分级标准:依照腺管形成、核的多形性、核分裂数评分,3项指标评分相加,3~5分为I级,6~7分为II级,8~9分为III级。脉管瘤栓阳性定义为在高倍镜下癌灶或癌旁组织的血管或淋巴管中可见成团的癌细胞^[8]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析。符合正态性及方差齐性的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本 t 检验进行差异比较,分类变量以发生率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验,对两组资料进行单因素分析,多因素分析采用二元logistic回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共入组280例临床腋窝淋巴结阴性cN0期乳腺癌病人,总体人群年龄范围27~85岁,中位年龄51岁。全部病人都行乳腺癌根治性手术治疗,根据术后常规病理结果分为阳性组(有腋窝淋巴结转移)78例(27.86%)和阴性组(无腋窝淋巴结转移)202例(72.14%)。

单因素分析结果表明组织学分级、肿瘤大小、Ki67和脉管瘤栓与腋窝淋巴结转移相关,见表1。肿瘤长径增大,腋窝淋巴结转移风险增高, $P=0.012$,肿瘤组织学分级越高,腋窝淋巴结转移风险越大, $P=0.019$,Ki67高表达,腋窝淋巴结转移风险增高, $P=0.007$,脉管瘤栓阳性,腋窝淋巴结转移风险增加, $P < 0.001$,见表1。

根据单因素分析结果,将组织学分级、肿瘤大小、Ki67和脉管瘤栓四个因素($P < 0.001$)纳入二元

表1 cN0期乳腺癌280例腋窝淋巴结转移的单因素分析/例

变量	阳性组 (n=78)	阴性组 (n=202)	χ^2 值	P值
确诊年龄			0.08	0.773
<40岁	7	16		
≥40岁	71	186		
绝经情况			0.20	0.655
已绝经	46	125		
未绝经	32	77		
体质量指数			0.12	0.733
<24 kg/m ²	38	103		
≥24 kg/m ²	40	99		
肿瘤位置			1.02	0.807
外上	44	106		
外下	14	47		
内上	10	26		
内下	10	23		
肿瘤长径			8.67	0.012
T1(≤2 cm)	29	100		
T2(2~5 cm)	41	97		
T3(>5 cm)	8	5		
Ki67			7.33	0.007
低表达	25	101		
高表达	53	101		
病理类型			3.88	0.271
Luminal A	29	77		
Luminal B	13	51		
Her-2过表达	23	41		
三阴性	13	33		
脉管瘤栓			98.37	<0.001
有	53	20		
无	25	182		
组织学分级			7.82	0.019
1级	39	126		
2级	19	52		
3级	20	24		

注:Ki67为细胞增殖标志物,Luminal为腔面型,Her-2是人表皮生长因子受体-2。

logistic 回归方程,其中自变量中组织学分级以1级为参考值,肿瘤长径以T1为参考值,Ki67以低表达为参考值,脉管瘤栓以无脉管瘤栓为参考值,因变量以窝淋巴结阴性组为对照。计算各因素的相对OR值。结果显示,脉管瘤栓是淋巴结转移的独立危险因素,OR 95%CI:17.80(9.07,36.58);而且肿瘤大小T3期也是淋巴结转移的独立危险因素,OR 95%CI:4.52(1.09,19.67),见表2。

3 讨论

腋窝淋巴结状态确定乳腺癌病人的临床分期,也是预测预后的重要指标之一,关系病人整体治疗方案制定^[9]。2019版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指

表2 cN0期乳腺癌280例腋窝淋巴结转移的多因素分析

危险因素	SE	β	Wald χ^2 值	OR 95%CI	P值
肿瘤大小					
T2	0.36	-0.39	-1.11	1.48(0.74,3.01)	0.269
T3	0.73	-1.51	-2.07	4.52(1.09,19.67)	0.039
组织学分级					
2级	0.40	0.03	0.07	0.97(0.43,2.11)	0.941
3级	0.47	-0.34	-0.72	1.40(0.55,3.50)	0.471
Ki67	0.35	-0.62	-1.75	1.85(0.94,3.75)	0.080
脉管瘤栓	0.35	-2.88	-8.13	17.80(9.07,36.58)	<0.001

南与规范》中指出对cN0期乳腺癌病人,SLNB在临床应用上可以安全有效地替代ALND^[10]。但是真实世界调研中发现SLNB在不同级别医院的普及仍存在差别^[11],而且国内大部分医院(62.73%)均仅适用蓝染料作为示踪剂,仅有14.55%的医院适用双示踪的办法,另外术中冰冻切片等待时间长、冰冻病理存在假阴性等情况限制,有一部分病人通过SLNB无法准确评估腋窝淋巴结情况,造成SLNB假阴性的风险增加^[12],影响病人综合治疗策略的制定和远期疗效。而ALND的施行对于腋窝淋巴结阴性病人往往是过度治疗,会增加病人上肢淋巴水肿、肩关节活动障碍等并发症的发生率,影响病人生活质量^[13]。目前临床上ALND仍是阻止腋窝复发的有效办法,反向淋巴作图的开展也可以在尽可能保留上肢淋巴回流的情况下彻底清除腋窝可能转移淋巴结^[14]。因此如在术前可以对腋窝淋巴结转移进行精准预测评估,可以为病人个体化选择手术策略,尽可能减少淋巴结清扫所导致的手术创伤,同时避免阳性淋巴结的遗漏,为病人后期的综合治疗决策提供准确依据,提高病人治愈率和生存质量。本研究入组280例临床腋窝阴性病人,其中78例通过前哨淋巴结活检或腋窝清扫证实淋巴结转移,腋窝淋巴结阳性率27.8%,这与文献报道SLN转移率为20%~30%相符^[15]。

本研究单因素分析结果显示,肿瘤大小、组织学分级、Ki67、和脉管瘤栓与淋巴结状态相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组病人年龄、体质量指数、病理类型、绝经情况、肿瘤位置之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。组织学分级与乳腺癌肿瘤细胞的生物学行为关系密切,组织学分级程度高的癌细胞分化越差,同时恶性程度相较越高,更容易发生远处转移^[16]。Ki67是肿瘤细胞增殖程度的可靠反应指标,研究表明Ki67表达水平对肿瘤的生物学行为评估和预后的判断有非常重要的意义,从本研究结果显示,Ki67并不作为cN0期乳腺癌病人淋巴结转移的独立因素,这可能与入组病人选择有关,

纳入标准为临床腋窝淋巴结阴性会限制部分 Ki67 高表达病人入组,造成选择偏移。

多因素 logistics 回归分析指出肿瘤 T3 期和脉管瘤栓是 cN0 期乳腺癌病人淋巴结转移的独立危险因素。淋巴血管侵犯是腋窝淋巴结阴性乳腺癌病人的重要预后因素^[17]。乳腺癌原发病灶大小是对乳腺肿瘤进行分期的重要指标,病理学研究证实,当肿瘤生长到一定程度,肿瘤新生血管生成会明显加快,为肿瘤生长储备更多营养物质,使肿瘤更容易侵犯周围组织,也使之生长更快,更容易发生转移^[18]。肿瘤细胞侵入血管淋巴管后发生淋巴血管瘤栓,这种现象与肿瘤的侵袭性和转移相关,如果肿瘤合并周围组织淋巴血管侵犯,提示该肿瘤恶性程度高,同时侵袭性强^[19]。脉管浸润使腋窝淋巴结发生转移的风险明显增加,脉管浸润病人腋窝淋巴结转移的风险远高于脉管浸润阴性病人。因此原发肿瘤较大,术前穿刺或肿块切除病理证实有脉管浸润时,应尽可能采取双示踪方案提高前哨淋巴结检出率,确保冰冻准确性,减少 SLN 假阴性率发生,必要时可行低位腋窝淋巴结清扫术^[20]。

基于本研究,我们发现脉管瘤栓和肿瘤大小是 cN0 期乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立危险因素,对于 T3 期和术前穿刺或活检病理证实有脉管瘤栓病人,应根据情况拟定个体化手术方案,以达到精准治疗,改善病人预后和生存质量。

参考文献

- [1] 张敏璐,彭鹏,吴春晓,等.2008—2012 年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(4):315-320.
- [2] 马丹丹,刘坤.2018 年全球癌症统计:乳腺癌发病和死亡人数统计[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2018,12(6):375.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.06.015.
- [3] 江泽飞,李健斌.乳腺癌诊疗指南和临床实践历程[J].中华外科杂志,2020,58(2):85-90.
- [4] 房磊,王新昭,刘兆芸,等.在乳腺癌前哨淋巴结活检中应用亚甲蓝单示踪剂和亚甲蓝联合核素双示踪剂的效果比较[J].中华肿瘤杂志,2021,43(2):213-217.
- [5] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组.早期乳腺癌染料法前哨淋巴结活检专家共识及技术操作指南(2018 版)[J].中国实用外科杂志,2018,38(8):855-858.

- [6] 解新鹏,刘维芳,张宇,等.前哨淋巴结微转移与腋窝淋巴结复发关系的研究进展[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2019,13(2):118-120.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2019.02.011.
- [7] CURIGLIANO G, BURSTEIN HJ, WINER EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017[J].Ann Oncol, 2017, 28(8):1700-1712.
- [8] 杨峰,李金锋.十年来乳腺肿瘤组织学分类的变化及临床意义[J].中华外科杂志,2014,52(1):1-3.
- [9] YANG ZJ, YU Y, HOU XW, et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes[J].Oncotarget, 2017, 8(3):4563-4571.
- [10] 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 年版)[J].中国癌症杂志,2019,29(8):609-679.
- [11] 郭璐,李伦,张琪,等.中国乳腺癌前哨淋巴结活检现状调查研究[J].中国癌症杂志,2020,30(3):166-173.
- [12] 杨奔,郑刚,左文述,等.乳腺癌前哨淋巴结活检假阴性率的单中心多因素分析[J].中华肿瘤杂志,2013,35(5):389-393.
- [13] 程越,林方才,孙欣.乳腺癌相关上肢淋巴水肿诊疗现状[J].中国微创外科杂志,2016,16(4):370-376.
- [14] 于永政,梁雪妍,邢嫻嫻,等.乳腺癌荧光染料法腋窝反向淋巴作图的可行性及安全性研究[J].临床外科杂志,2020,28(6):551-553.
- [15] DING J, JIANG L. Predictive value of clinicopathological characteristics for sentinel lymph node metastasis in early breast cancer[J].Med Sci Monit, 2017, 23:4102-4108.
- [16] ALMAGRO E, GONZALEZ CS, ESPINOSA E. Prognostic factors of early breast cancer[J].Med Clin (Barc), 2016, 146(4):167-171.
- [17] HADI NI, JAMAL Q. Comparison of clinicopathological characteristics of lymph node positive and lymph node negative breast cancer[J].Pak J Med Sci, 2016, 32(4):863.
- [18] 罗红兰,刘凯,王萍,等.细胞黏附分子变异体 6、黏蛋白 1 及血管内皮生长因子在三阴性乳腺癌中的生物学特征及其预后的意义[J].安徽医药,2018,22(6):1064-1067.
- [19] KARAHALLI O, ACAR T, ATAHAN MK, et al. Clinical and pathological factors affecting the sentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer[J].Indian J Surg, 2017, 79(5):418-422.
- [20] 刘轩,张信来,布日古德.前哨淋巴结活检阴性乳腺癌患者行低位部分腋窝淋巴结清扫的必要性探讨[J].肿瘤防治研究,2018,45(12):1000-1003.

(收稿日期:2020-07-12,修回日期:2021-08-26)