

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.014
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0070-06

1、2枚SLN阳性乳腺癌患者的NSLN转移预测

阿米娜·麦麦提艾力¹, 吴迪¹, 夏木斯叶·木依都力², 王晓珍¹, 刘海盟¹, 范志民¹
(1. 吉林大学白求恩第一医院 乳腺外科, 吉林 长春 130021; 2. 浙江大学 公共卫生学院, 浙江 杭州 310058)

摘要:目的 分析1、2枚前哨淋巴结(SLN)阳性乳腺癌患者的临床、病理特征与非前哨淋巴结(NSLN)转移的关系, 验证纪念斯隆凯特琳癌症中心(MSKCC)NSLN转移预测模型的临床应用价值。**方法** 选取2010年4月—2017年10月于吉林大学白求恩第一医院连续行前哨淋巴结活检证实的1、2枚SLN阳性, 并进一步行腋窝淋巴结清扫术的乳腺癌患者294例。对符合纳入标准的患者临床病理资料进行单因素及多因素分析, 探索其与NSLN转移的关系。利用MSKCC模型计算每个患者NSLN转移的预测值, 通过受试者工作曲线及曲线下面积(AUC)评估其在患者中的应用价值。**结果** 294例患者中86例存在NSLN转移。脉管癌栓是否阳性、阳性SLN数/总SLN数比值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MSKCC预测模型对研究人群NSLN转移预测的AUC为0.643。**结论** SLN转移率高或存在脉管癌栓的1、2枚SLN阳性的患者容易出现NSLN转移, MSKCC模型预测NSLN转移的准确性不佳。

关键词: 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结/淋巴结; 非前哨淋巴结/淋巴结; 淋巴结转移

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with 1 and 2 positive sentinel lymph nodes

Amina Maimaitiaili¹, Di Wu¹, Xiamusiye Muyiduli², Xiao-zhen Wang¹, Hai-meng Liu¹, Zhi-min Fan¹
(1. Department of Breast Surgery, the First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China; 2. School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310058, China)

Abstract: Objective To investigate the correlations of clinical and pathological characteristics with non-sentinel lymph node (NSLN) metastasis in breast cancer patients with 1 and 2 positive sentinel lymph nodes (SLN), and validate the application value of the NSLN metastasis predictive model of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) in this patients population. **Methods** Using the BLOU DataBase of breast surgery department in the First Bethune Hospital of Jilin University, the information of 294 patients who accepted sentinel lymph node biopsy and diagnosed with 1 and 2 SLN metastasis between April 2010 and October 2017 was retrospectively analyzed. Correlations of NSLN metastasis with patients' clinical and pathological data were analyzed by Chi-square test and logistic regression analysis. The predictive value of MSKCC nomogram was evaluated by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). **Results** NSLN metastasis was found in 86 of the 294 patients. The correlations of NSLN metastasis with lymphovascular invasion and SLN positive number/total SLN number were statistically significant ($P < 0.05$). The AUC value of the MSKCC predictive model for NSLN metastasis in this study population was 0.643. **Conclusions** 1 and 2 SLN positive patients with high SLN metastasis rate or with lymphovascular invasion are more likely to have NSLN metastasis. The accuracy of MSKCC nomogram in predicting

收稿日期: 2018-07-12

[通信作者] 范志民, E-mail: fanzhimn@163.com; Tel: 13756661286

NSLN metastasis is low for breast cancer patients in the First Bethune Hospital of Jilin University.

Keywords: breast neoplasms; sentinel lymph node; non-sentinel lymph node/lymph node; lymphatic metastasis

美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南提出,符合ACOSOG-Z0011试验纳入标准的,即未接受新辅助治疗、cT₁No、cT₂No、行保乳手术、术后接受全乳放疗及全身治疗的1、2枚前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)阳性乳腺癌患者可免除腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)^[1-2]。但不完全符合ACOSOG-Z0011试验纳入标准的1、2枚SLN阳性患者是否可以安全的免除ALND仍然是研究热点。我国约20%乳腺癌患者接受保乳手术,因此ASCO指南在我国有一定局限性^[3]。纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)的非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node, NSLN)转移预测模型得到广泛验证,但其在亚洲各中心的效果并不一致^[4-8]。本研究一方面探索可预测1、2枚SLN阳性患者NSLN转移的风险因素,另一方面验证MSKCC模型在吉林大学白求恩第一医院乳腺外科接受手术治疗患者中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年4月—2017年10月于吉林大学白求恩第一医院乳腺外科行前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)证实1、2枚前哨淋巴结阳性,并进一步行ALND的乳腺癌患者409例。纳入标准:①临床分期T₁、T₂,影像学 and 查体证实腋窝淋巴结阴性;②通过术前空心针穿刺活检或术中冰冻切片病理确诊为乳腺癌;③未接受新辅助化疗或内分泌治疗;④SLNB成功并且病理确诊存在1、2枚SLN阳性;⑤立即行ALND或延期行补充性ALND(complement axillary lymph node dissection, cALND);⑥乳腺手术方式包括乳房全切和保乳术。排除计算MSKCC模型数据不完整的患者。最终,294例患者纳入本研究。入组患者中位年龄51岁,SLNB检测到SLN中位数3(1~11)枚。74例患者有1枚SLN转移,220例患者有2枚SLN转移。其中238例SLN有宏转移,51例SLN有微转移,5例SLN有孤立肿瘤细胞转移。本研究中,80.3%(236/294)患者接受乳房全切术,只有

20.9%(58/294)患者接受保乳术。纳入患者按中国乳腺癌诊疗指南与规范(2017年版)^[9]接受术后辅助治疗。患者均知情并同意自己的相关信息被用于本研究。

1.2 方法

SLNB的示踪方法包括亚甲蓝、亚甲蓝联合吡咯菁绿及亚甲蓝联合放射性核素。术中冰冻切片病理确诊SLN转移的患者立即行ALND,术中SLN阴性而术后经过石蜡病理确诊SLN转移的患者,延期行cALND。术后SLN、NSLN行常规HE染色病理检查,诊断中不应用免疫组织化学检测是否SLN阳性。

1.3 诊断标准

按照第7版AJCC指南^[10],SLN转移被分为宏转移(转移灶最大径>2.0 mm)、微转移(转移灶最大径<0.2~2.0 mm)及孤立肿瘤细胞转移(转移灶最大径≤0.2 mm)。行免疫组织化学检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及Ki-67表达情况。HER-2受体(+++)视为阳性,如果HER-2(++)则行荧光原位杂交技术检测。参考2015年的圣加仑会议共识,将分子分型划分为Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型及三阴性乳腺癌^[11]。

1.4 MSKCC模型的验证

登录MSKCC网站(<http://www.mskcc.org/nomogram>),在线输入是否行术中冰冻切片、前哨病理检测方法、肿瘤原发灶大小、多灶性、病理类型、肿瘤组织学分级、阳性前哨淋巴结数、阴性前哨淋巴结数、雌激素受体情况及脉管浸润等变量,计算每个患者NSLN转移的预测值。描绘受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)并计算曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)、敏感性、特异性等指标,评价MSKCC模型的预测能力。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计学软件,计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验,影响因素的分析采用Logistic回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSLN 转移的相关因素

294 例患者中 NSLN 转移 86 例 (29.3%)，无 NSLN 转移 208 例 (70.7%)。脉管癌栓是否阳性、阳性 SLN 数 / 总 SLN 数比值比较，差异有统计学意义

($P < 0.05$) (见表 1)。以单因素分析中差异有统计学意义的 2 个因素作为自变量，NSLN 是否转移作为因变量做 Logistic 回归分析。Logistic 回归分析引入水准为 $P = 0.05$ ，剔除水准为 $P = 0.10$ 。结果显示，脉管癌栓、阳性 SLN 数 / 总 SLN 数 = 1 是 NSLN 转移的独立危险因素 ($P < 0.05$) (见表 2)。

表 1 不同影响因素患者的 NSLN 阳性率比较 例 (%)

因素	NSLN		χ^2 值	P 值	因素	NSLN		χ^2 值	P 值
	阳性	阴性				阳性	阴性		
性别					阴性 SLN 数目				
男	0 (0.0)	1 (100.0)	0.415	0.707	0	25 (42.3)	34 (57.6)	12.082	0.148
女	86 (29.4)	207 (70.6)			1	28 (32.9)	57 (67.0)		
年龄					2	12 (20.0)	48 (80.0)		
<50 岁	38 (27.7)	99 (72.2)	0.284	0.594	3	13 (28.8)	32 (71.1)		
≥ 50 岁	48 (30.5)	109 (69.4)			4	5 (20.8)	19 (79.1)		
患乳					5	3 (21.4)	11 (78.5)		
左侧	41 (29.2)	99 (70.7)	0.000	0.990	6	0 (0.0)	5 (100.0)		
右侧	45 (29.2)	109 (70.7)			7	0 (0.0)	1 (100.0)		
肿块位置					9	0 (0.0)	1 (100.0)		
外上	36 (31.8)	77 (68.1)	3.824	0.430	阳性 SLN 数 / 总 SLN 数比值			0.614	0.013
外下	12 (41.3)	17 (58.6)			<1	61 (25.9)	174 (74.0)		
内上	16 (24.6)	49 (75.3)			1	25 (42.3)	34 (57.6)		
内下	6 (27.2)	16 (72.7)			SLN 转移灶类型				
其他	16 (24.6)	49 (75.3)			孤立肿瘤细胞转移	1 (20.0)	4 (80.0)	3.087	0.214
多灶性					微转移	10 (19.6)	41 (80.3)		
是	9 (37.5)	15 (62.5)	宏转移	75 (31.5)	163 (68.4)				
否	77 (28.5)	193 (71.4)	0.859	0.354	病理肿瘤类型				
临床分期					浸润性导管癌	83 (29.5)	198 (70.4)	0.251	0.617
T ₁	53 (30.6)	120 (69.3)	0.389	0.533	浸润性小叶癌	3 (23.0)	10 (76.9)		
T ₂	33 (27.2)	88 (72.7)			组织学分级				
手术方式					1 级	4 (25.0)	12 (75.0)	0.570	0.752
全切	69 (29.2)	167 (70.7)	0.001	0.991	2 级	61 (30.6)	138 (69.3)		
保乳	17 (29.3)	41 (70.6)			3 级	20 (26.6)	55 (73.3)		
SLN 示踪方法					未知	1 (25.0)	3 (75.0)		
亚甲蓝	23 (35.3)	42 (64.6)	1.530	0.465	ER				
亚甲蓝 + 核素	23 (27.0)	62 (72.9)			阴性	10 (25.0)	30 (75.0)	0.404	0.525
亚甲蓝 + 吲哚菁绿	40 (27.7)	104 (72.2)			阳性	76 (29.9)	178 (70.0)		
阳性 SLN 数目					PR				
1	66 (30.0)	154 (70.0)	0.237	0.627	阴性	17 (27.8)	44 (72.1)	0.071	0.790
2	20 (27.0)	54 (72.9)			阳性	69 (29.7)	163 (70.2)		

续表1

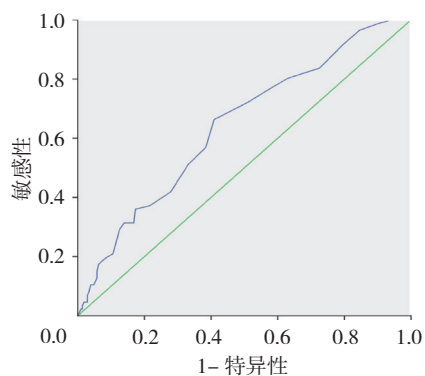
因素	NSLN		χ^2 值	P 值	因素	NSLN		χ^2 值	P 值
	阳性	阴性				阳性	阴性		
HER-2					病理肿瘤大小				
阴性	62 (27.9)	160 (72.0)			0 ~ 1 cm	4 (19.0)	17 (80.9)		
阳性	16 (30.7)	36 (69.2)	1.362	0.506	>1 cm ~ 2 cm	53 (32.1)	112 (67.8)	2.014	0.365
临界值	8 (40.0)	12 (60.0)			>2 cm	29 (26.8)	79 (73.1)		
Ki-67					分子分型				
<14%	24 (26.9)	65 (73.0)			Luminal A 型	20 (24.3)	62 (75.6)		
$\geq 14\%$	56 (29.6)	133 (70.3)	0.764	0.683	Luminal B 型	53 (31.5)	115 (68.4)		
未知	6 (37.5)	10 (62.5)			HER-2 阳性型	3 (20.0)	12 (80.0)	2.417	0.660
脉管癌栓					三阴型	7 (33.3)	14 (66.6)		
阴性	21 (18.6)	92 (81.4)			未知	3 (37.5)	5 (62.5)		
阳性	65 (35.9)	116 (64.0)	10.093	0.002					

表2 NSLN转移的Logistic回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	OR	95% CI		P 值
					下限	上限	
脉管癌栓 (LVI)							
阴性	Ref	-	-	-			-
阳性	0.94	0.29	10.32	2.55	1.44	4.52	0.001
阳性SLN数/总SLN数比值							
<1	Ref	-	-	-			-
1	0.80	0.31	6.60	2.22	1.21	4.10	0.010

2.2 MSKCC模型的预测能力

根据MSKCC模型计算每位患者NSLN转移风险值并绘制ROC曲线,其AUC为0.643[95%CI:0.574, 0.711] $P=0.000$ (见附图)。当预测模型的截断值取13.5%时,预测模型的敏感性和特异性低,分别为66.3%和59.1%,假阴性率较高,为33.7%。



附图 MSKCC模型验证乳腺癌患者NSLN转移的ROC曲线

3 讨论

目前,SLNB已替代ALND成为腋窝临床阴性患者腋窝淋巴结分期的主要手段^[12]。ALND一直是SLN阳性患者的首选手术方式^[13]。然而,实际上40%~60%SLN阳性的乳腺癌患者并无NSLN转移^[14]。仅有1、2枚SLN阳性的患者NSLN转移概率相对更小^[15]。对于无NSLN转移的患者,ALND既不会带来更多的治疗获益,也无益于腋窝淋巴结状态的评估,还会带来更多的术后并发症。

本研究结果显示,1、2枚SLN阳性患者脉管癌栓是预测NSLN转移的独立因素。脉管癌栓阴性患者只有18.6%存在NSLN转移,而在阳性患者中有35.9%存在NSLN转移。脉管癌栓的存在表明,癌细胞在增殖、侵袭及转移过程中出现异常凝血,形成血栓,从而引起淋巴及血液系统的功能障碍^[16]。脉管癌栓不仅与乳腺癌患者淋巴结转移有关,而且提示远处

转移及预后不良^[17]。本研究也证实了这一点,有脉管癌栓的 1、2 枚 SLN 阳性患者中 NSLN 发生转移的概率高于脉管癌栓阴性患者。

阳性 SLN 数目 / 总 SLN 数目的比值也是预测 1、2 枚 SLN 阳性患者存在 NSLN 转移的重要因素。BARRANGER 等^[18]的研究表明,该比值 <0.5 时,NSLN 转移率只有 5.9%,而 0.5 ~ <1.0 和 1.0 两组中,NSLN 转移率分别为 34% 和 59%。黄佳慧等^[19]也发现,该比值 ≥ 0.5 的患者出现 NSLN 转移的风险是 <0.5 的 3 倍。本研究中,该比值 =1 组出现 NSLN 转移率为 42.4%, <1 组则为 26.0%,与上述研究结果一致,即阳性 SLN 数 / 总 SLN 数比值越高,存在 NSLN 转移的可能性越大。

当患者同时具备脉管癌栓阳性、阳性 SLN 数 / 总 SLN 数 =1 这 2 个因素时,60% (21/35) 患者存在阳性 NSLN,这是 Z0011 试验中 NSLN 阳性率 (27.3%) 的 2 倍以上。因此在临床中遇到患者同时存在这 2 项危险因素时,可积极进行 ALND。

以预测值 13.5% 作为判断高危和低危的最佳临界值的时候,294 例患者中 152 例属于低危组,其中 123 例实际上没有 NSLN 转移,29 例有 NSLN 转移;142 例属于高危组,其中有 56 例有转移,86 例实际上没有转移,假阴性率为 33.7%,AUC 值为 0.643。KUO^[5]、QIU^[6] 和黄佳慧等^[7] 验证结果显示,其 AUC 值分别为 0.73、0.738 和 0.67。因此,笔者认为在中国乳腺癌患者中应用该模型前需进行更多的验证。

不同示踪方法检测 SLN 时,其假阴性率是否有差异目前还有争议^[20]。本研究没有使用同一种示踪方法,其 SLNB 成功率和假阴性率的不同可能会影响研究结果。

综上所述,阳性 SLN 数 / 总 SLN 数 =1、脉管癌栓阳性是预测 1、2 枚 SLN 阳性乳腺癌患者存在 NSLN 转移的重要指标。

参 考 文 献:

- [1] LYMAN G H, TEMIN S, EDGE S B, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014, 32(13): 1365-1383.
- [2] 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]. Annals of Surgery, 2016, 264(3): 413.
- [3] LIU X Y, GOU Z C, CAO Z G, et al. Surgical management of breast cancer in China: the fudan university shanghai cancer center experience[J]. Translational Cancer Research, 2017, 6(3): 588-598.
- [4] van ZEE K J, MANASSEH D M, BEVLACQUA J L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy[J]. Annals of Surgical Oncology, 2003, 10(10): 1140-1151.
- [5] KUO Y L, CHEN W C, YAO W J, et al. Validation of memorial sloan-kettering cancer center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison[J]. Oncotargets Therapy, 2013, 11(7): 538.
- [6] QIU P F, LIU J J, WANG Y S, et al. Risk factors for sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC nomogram in breast cancer patients[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2012, 42(11): 1002-1007.
- [7] 黄佳慧, 陈小松, 费晓春, 等. 乳腺癌非前哨淋巴结转移危险因素及 MSKCC 模型预测效能研究 [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12): 941-946.
- [8] 曹迎明, 刘森, 周波, 等. MSKCC 和 SOC 模型预测中国乳腺癌患者非前哨淋巴结转移的验证比较研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(8): 508-512.
- [9] 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 (2017 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(09): 695-759.
- [10] EDGE S B, COMPTON C C. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Annals of Surgical Oncology, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [11] 邵志敏, 李俊杰. 2015 年 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会乳腺癌新的诊疗理念 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(02): 73-77.
- [12] KRAG D N, ANDERSON S J, JULIAN T B, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial[J]. The lancet Oncology, 2010, 11(10): 927-933.
- [13] HIND D, WYLD L, BEVERLY C, et al. Axillary staging for operable primary breast cancer[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 1: DOI: 10.1002/14651858.CD004561.pub3.
- [14] DINGEMANS S A, de ROOIJ P D D, ROOS M. van der VUURST de VRIES R M, et al. Validation of six nomograms for predicting non-sentinel lymph node metastases in a dutch breast cancer population[J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 23(2): 477-481.
- [15] GALIMBERTI V, COLE B F, 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 Oncology*, 2013, 14(4): 297-305.
- [16] KESLER C T, KUO A H, WONG H K, et al. Vascular endothelial growth factor-C enhances radiosensitivity of lymphatic endothelial cells[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(2):419-427.
- [17] 姚家炳, 翟保平, 贾琳娇, 等. 乳腺癌患者脉管癌栓与临床病理特征及预后的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(9).
- [18] BARRANGER E, COUTANT C, FLAHAULT A, et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement[J]. *Breast Cancer Research Treatment*, 2005, 91(2): 113-119.
- [19] 黄佳慧, 陈小松, 黄欧, 等. 前哨淋巴结1~2枚转移乳腺癌病人非前哨淋巴结转移的预测 [J]. *外科理论与实践*, 2017(5): 417-422.
- [20] LOREK A, BORATYN-NOWICKA A, SZLACHTA-SWIATKOWSKA E. Sentinel lymph node (sln) in breast cancer. review of current identification methods[J]. *Wiad Lek*, 2017: 85-91.

(李科 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于1991年,中国标准连续出版物号ISSN 1005-8982/CN 43-1225/R,半月刊,系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊(2008、2011和2014版)、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊,被中国知网、万方数据、维普资讯、超星“域出版”、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个数据库收录。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊,以服务于广大医药卫生科技人员,促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办,湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

《中国现代医学杂志》辟有基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果,以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。读者为广大医药卫生工作者。

《中国现代医学杂志》为半月刊,国际标准开本(A4),全刊为彩色印刷,无线胶装。内芯采用90g芬欧汇川雅光纸(880mm×1230mm),封面采用200g紫鑫特规双面铜版纸(635mm×965mm)印刷,每个月15、30日出版。定价25元/册,全年600元。国内邮发代号:42-143。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅,漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国现代医学杂志》发行部,邮编:410008

电话:0731-84327938;传真:0731-89753837;E-mail:journal@zgxdyx.com

唯一官方网址:www.zgxdyx.com