

文章编号:1005-6947(2006)10-0728-04

· 乳腺癌专题研究 ·

乳腺癌哨兵淋巴结转移与肿瘤大小和癌基因及激素受体表达关系的临床观察

申郑堂, 罗沙阳, 王守满, 邬玉辉, 欧慧英, 海健

(中南大学湘雅医院 乳腺外科, 湖南长沙 410008)

摘要:目的 探讨影响乳腺癌哨兵淋巴结转移的相关因素。方法 回顾性分析近2年来原发性乳腺癌115例临床资料。行哨兵淋巴结活检(SLNB)与腋窝淋巴结清扫术(ALND);肿瘤直径 ≤ 2 cm和2.1~4cm;免疫组化法检测肿瘤组织中C-erbB-2,(HER-2/neu)p53,nm23,ER和PR的表达状态及对哨兵淋巴结(SN)转移的影响程度。结果 115例乳腺癌SN检出110例(检出率95.65%),哨兵淋巴结与腋淋巴结病理结果完全符合,同时相关资料齐全可供分析的95例。其中SN转移36例(37.89%),SN无转移59例(62.11%),平均每例检出淋巴结1.97枚。SN转移率在肿瘤直径 ≤ 2 cm组和2.1~4cm组分别是21.43%(9/42)和50.94%(27/53),两组相比较,随着原发肿瘤的增大SN阳性率相应提高并差异显著($P < 0.01$)。SN转移率C-erbB-2阴性组为24.32%(9/37),阳性组为46.55%(27/58),两组相比,随着C-erbB-2表达增强,SN转移率显著提高并有统计学差异($P < 0.05$)。p53,nm23,ER和PR表达和不表达时影响SN的转移率,但无统计学意义($P > 0.05$)。结论 乳腺癌原发肿瘤大小,C-erbB-2表达状态是预测SN转移状态的有用指标。

关键词:乳腺肿瘤/病理学;淋巴转移;癌基因;受体,孕酮;受体,雌激素

中图分类号:R733.4;R737.9

文献标识码:A

The relationship between sentinel node status and tumor size, oncogene, and estrogen and progesterone receptors status in breast cancer

SHEN Zheng-tang, LUO Sha-yang, WANG Shou-man, WU Yu-hui, OU Hei-yin, HAI Jian
(Department of Breast Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the correlative factors of sentinel lymph node (SN) metastasis status in breast cancer. Methods The clinical data of 115 patients with breast cancer who underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) and axillary lymph node dissection (ALND) during June 2004 through April 2006 were retrospectively analysed. The SN metastasis were evaluated with regard to tumor size (≤ 2 cm, 2.1 cm ~ 4 cm) and C-erbB-2, p53, nm23, ER, PR status. Results Of the 115 patients SN was identified in 110 (95.65%). An average of 1.97 SNs were examined per patient. Ninety-five (86.37%) of 110 patients were correctly diagnosed in SN and AN. Thirty-six (37.89%) of 95 patients were SN positive, and 59 (62.11%) were SN negative. Among the patients, SN metastasis rate in tumors 2.1 cm ~ 4 cm (50.94%) in diameter was higher compared with those ≤ 2 cm (23.43%) in size ($P < 0.01$). Among the patients with C-erbB-2 expression, SN metastasis rate was 24.32% (9/37) in negative cases and 46.55% (27/58) in positive cases, which difference was significant ($P < 0.05$). However, the relation of negative or positive expression of p53, nm23, EP and PR, to SN metastasis rate was not statistically different when compared ($P > 0.05$). Conclusions Tumor size and C-erbB-2 status were significantly associated with SN metastasis and may be used to predict SN metastasis in invasive breast cancer.

Key words: Breast Neoplasms/pathol; Lymphatic Metastasis; Oncogene; Receptors; Eserogen; Reccptors, Progesterone

CLC number: R733.4; R737.9

Document code: A

收稿日期:2006-08-11; 修订日期:2006-09-25。

作者简介:申郑堂,男,山东日照人,中南大学湘雅医院副主任医师,主要从事乳腺肿瘤方面的研究。

通讯作者:申郑堂 E-mail:shenzhengtang@medmail.com.cn。

乳腺癌腋窝淋巴结转移状态、原发肿瘤大小、肿瘤组织癌基因 C-erbB-2, p53, nm23 及激素受体 ER 和 PR 的表达状态是指导术后治疗, 评估预后的重要指标。哨兵淋巴结活检 (SLNB) 能准确预测腋窝淋巴结转移, 且其手术损伤小并发症少, 组织准确率高, 目前在早期乳腺癌的手术治疗中已经逐渐取代传统的腋窝淋巴结清扫术 (ALND), 以获取腋窝淋巴结转移的准确信息^[1-2]。笔者回顾性分析我科 2004 年 6 月—2006 年 4 月 115 例原发性乳腺癌行 SLNB 的结果, 以及乳腺癌原发肿瘤的大小, 肿瘤组织中癌基因的表达, 雌、孕激素受体状态等有关因素对 SN 转移的影响, 试图寻找能预测 SN 转移的指标。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组 115 例患者均经术前或术中病理确诊为原发乳腺癌, 均为女性; 年龄 27 ~ 49 (平均 45.8) 岁。据 AJCC 乳腺癌临床分期标准为 I 期, II α 期^[3]。肿瘤直径 < 2 cm 者 42 例, 2.1 ~ 4 cm 者 53 例。全部病例均行手术治疗, Patey 术式 4.35% (5/115), Auchincloss 82.61% (95/115), 保乳手术 13.04% (15/115), 术中均先行 SLNB, 后行 ALND。从 115 例病人中筛选出 SN 与 AN 病理诊断完全符合并相关临床资料完整的病人 95 例。

1.2 检测指标与方法

1.2.1 SN 和 AN 病理检查 SLNB 应用单一染料示踪剂 1% 亚甲蓝 (江苏洛川制药厂规格 2 mL 含 20 mg) 2 mL 瘤周或肿瘤所在象限乳晕边缘皮下注射, 15 min 后常规按根治术游离两侧皮瓣, 寻找并切除蓝染的淋巴结后再常规行 ALND。SNs 和 ANs 及肿瘤组织新鲜标本固定于 4% 甲醛溶液 24 h, 常规脱水石蜡包埋, 切片厚度 5 μm, 常规苏木精-伊红染色进行病理诊断^[4]。

1.2.2 癌组织免疫组化检测 使用单克隆抗体免疫组化二步法检测石蜡切片中肿瘤组织的 C-erbB-2, ER, PR, nm23, p53 含量, 抗体均为鼠抗人单克隆抗体, 前 3 项单抗为美国 ADI 公司生产, 上海长岛抗体诊断试剂公司提供, 后 2 项单抗由北京中山生物技术公司提供, 并由相应公司提供 DAB 显色剂及 SP 免疫组化试剂盒。免疫组化染色程序按照试剂盒要求进行操作, 用已知阳性片做阳性对

照, 阴性对照采用 PBS 代替一抗。

1.2.3 结果判断标准 光镜下见癌细胞着色棕黄色颗粒为染色阳性, 呈灶状或弥漫性分布, C-erbB-2 定位细胞膜和 (或) 细胞质内, ER, PR, p53 阳性物质定位于细胞核, nm23-H1 定位于细胞质内; 按照显色有无及强弱多少将 C-erbB-2, ER, PR 分为 5 级: (1) 无阳性细胞表达为阴性 (-); (2) 阳性细胞数 < 10% 为弱阳性 (±); (3) 阳性细胞数 10% ~ 20% 为阳性 (+); (4) 阳性细胞数 20% ~ 50% 为阳性 (++); (5) 阳性细胞数 > 50% 为强阳性 (+++); 而 p53, nm23 分为 2 级; 细胞显色 ≤ 5% 为阴性 (-), > 5% 为阳性 (+)。

1.3 统计学处理

采用 F 检验对各组中数据进行差异显著性比较, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌原发肿瘤大小与 SN 转移的关系

肿瘤直径 < 2 cm 组 42 例 2.1 ~ 4 cm 组 53 例, SN 转移率分别是 21.42% (9/42) 和 50.94% (27/53)。两组比较, 差异有显著性 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 哨兵淋巴结转移与乳腺癌原发肿瘤大小的关系

组别	n	SN (n = 95)	
		(+) (%)	(-) (%)
≤2cm	42	9(21.93)	33(78.57)
2.1~4cm	53	27(50.94) [†]	26(49.06)
P		<0.01	<0.01

注: † 与 ≤2cm 组比较, $P < 0.01$ ($F = 3.50$)。

2.2 乳腺癌组织中 C-erbB-2, p53, nm23 的表达与 SN 转移的关系

C-erbB-2 及 p53 阴性表达和阳性表达的 SN 转移率分别是 24.32% (9/37), 46.55% (27/58) 及 36.84% (21/57), 39.47% (15/38), 阳性表达者较阴性表达者转移率增加, 但仅 C-erbB-2 阳性与阴性中 SN 转移率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。nm23 阴性表达和阳性表达时 SN 转移率分别是 43.47% (10/23) 和 36.11% (26/72), 阳性表达者较阴性表达者转移率减少, 但无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2) (图 1-3)。

表2 哨兵淋巴结转移与乳腺癌基因 C-erbB-2, p53, nm23 表达状态的关系

组别	<i>n</i>	SN(<i>n</i> =95)				
		(+)(%)	<i>P</i> 值	(-)(%)	<i>P</i> 值	
C-erbB-2	(+)	58	27(46.55)	<0.05	31(53.45)	<0.05
	(-)	37	9(24.32 [†])		28(75.68)	
p53	(+)	38	15(39.47)	<0.05	23(60.53)	<0.05
	(-)	57	21(36.84)		36(63.16)	
nm23	(+)	72	26(36.11)	<0.05	46(63.89)	<0.05
	(-)	23	10(43.47)		13(56.53)	

注: † 与 C-erbB-2(+)组比较, $P < 0.05$ ($F = 2.31$)

图1 乳腺癌组织 C-erbB-2 免疫组化染色
(+++)细胞膜着色(×400)

图2 乳腺癌组织 p53 免疫组化染色(+)
细胞核着色(×400)

图2 乳腺癌组织 nm23 免疫组化染色(+)
细胞质着色(×200)

2.3 乳腺癌组织中激素受体 ER 和 PR 的表达与 SN 转移的关系

ER(+) PR(-), ER(-) PR(+), ER(-) PR(-), ER(+) PR(+) 时, SN 转移率的分别是 50.00% (7/14), 45.45% (5/11), 38.46% (15/39), 29.03% (9/31), 各组 SN 转移率无统计学差异 ($P > 0.05$) (表3) (图4-5)。

表3 哨兵淋巴结转移与乳腺癌组织中雌、孕激素受体表达状态的关系

组别	<i>n</i>	SN(<i>n</i> =95)	
		(+)(%)	(-)(%)
ER(+) PR(-)	14	7(50.00)	7(50.00)
ER(-) PR(+)	11	5(45.45)	6(54.55)
ER(-) PR(-)	39	15(38.46)	24(61.54)
ER(+) PR(+)	31	9(29.03)	22(70.97)

图4 乳腺癌组织 ER 免疫组化染色(+++) (×200)细胞核着色

图5 乳腺癌组织 PR 免疫组化染色(+++) (×200)细胞核着色

3 讨论

一般认为, 癌基因 C-erbB-2, p53 的阳性表达是人类乳腺癌的劣性预后指标, 而 ER, PR, nm23

的阳性表达则是良性预后指标^[5-9]。本组结果显示随着乳腺癌原发肿瘤的增大, SN 转移率相应增加; 当肿瘤直径 > 2.1 cm 时, SN 转移率较肿瘤直径 ≤ 2 cm 组显著增加 ($P < 0.01$)。提示原发肿

瘤越大发生 SN 转移的可能性也相应增加,Chen 和 Cao 等^[10-12]认为原发肿瘤的大小是一个预测 SN 转移可信指标。

本研究乳腺癌基因 C-erbB-2 阴性表达和阳性表达时的 SN 转移率分别是 24.32% 和 46.55% ($P < 0.05$),提示癌基因表达状态可作为预测 SN 转移的肿瘤标志物,但亦有学者持不同看法,如 Choi^[13]认为 C-erbB-2 表达状态不能预测 SN 转移,这可能与各自的实验方法,选择实验对象和观察指标的差异有关。本组观察的另外 2 个癌基因指标 p53 和 nm23,其表达状态与 SN 的转移有相应的减少或增加趋势,但无统计学的差异性 ($P > 0.05$)。乳腺癌激素受体 ER 和 PR 表达状态是临床用来指导内分泌治疗的重要指标,同时也是良性预后的标志,但在预测 SN 转移方面,无论 ER 和 PR 表达是单一阳性还是双阳性或是双阴性,笔者都未观察到 SN 转移率的差异具有统计学意义 ($P > 0.05$),提示乳腺癌相关的肿瘤标志物 p53, nm23 及激素受体 ER 和 PR 不能做为预测 SN 转移的预测指标,这个结论支持 Choi 等^[13]的报道。

理论上乳腺癌劣性预后肿瘤标志物阳性表达,SN 转移率应随之相应的增加,良性的则反之,但本组得出的结论除 C-erbB-2 外其余的并不完全符合上述规律,这可能是 SN 转移状态与乳腺癌相关肿瘤标志物表达状态有其自身的生物学发展和演化的规律,在乳腺癌由原位、浸润、进展等不同发展阶段,肿瘤标志物在相应肿瘤细胞发展的不同阶段表达强弱程度是有差异的,而行 SLNB 又大多选择临床早期的乳腺癌患者。对乳腺癌肿瘤特征预测 SN 转移意义,在于当 SN 出现假阴性时,这些预测指标可帮助术者决定是否行腋窝淋巴结清扫术。

综上所述,笔者认为,SN 转移状态与原发肿瘤大小及癌基因表达状态有关,与 p53, nm23, ER, PR 的表达无关;原发肿瘤大小和 C-erbB-2 表达状态可作为预测 SN 转移的指标。

参考文献:

[1] Motomura K, Komoike K, Nagumo S, *et al.* Controversis in sen-

tinel node biopsy for braest cancer [J]. *Breast Cancer*, 2004, 11 (1): 20 - 26.

- [2] Gipponi M, Solari N, Disomma FC, *et al.* New fields of application of the sentinel lymph node biopsy in pathologic staging of solid neoplasms: review of literature and surgical perspectives [J]. *J Surg Oncol*, 2004, 85 (2): 171 - 179.
- [3] Singletary SE, Allred C, Ashley P, *et al.* Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (6) 3628 - 3636.
- [4] 申郑堂,欧慧英,王守满,等. 乳腺癌前哨淋巴结检出率的影响因素 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14 (9): 708 - 709.
- [5] Zadrozny M, Smolarz B, Romanowicz MH, *et al.* Genetic analysis of HER-2/neu gene amplification in paraffin embedded tumor tissue in women with breast cancer [J]. *Pol J Pathol*, 2002, 53 (4): 189 - 193.
- [6] VeraRoman JM, Martinez MLA. Comparative assays for the HER-2/neu oncogene status in breast cancer [J]. *Arch Pathol lab Med*, 2004, 128 (6): 627 - 633.
- [7] Rahko E, Blanco G, Soini Y, *et al.* A mutant TP53 gene status is associated with a poor prognosis and anthracycline - resistance in breast cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39 (4): 447 - 453.
- [8] Hlupic L, Razumovic JJ, Bozikov J, *et al.* Prognostic value of different factors in breast carcinoma [J]. *Tumori*, 2004, 90 (1): 112 - 119.
- [9] Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, *et al.* Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status [J]. *Natl Cancer Insti*, 2004, 96 (3): 218 - 228.
- [10] Chen M, Palleschi S, Khoynzhad A, *et al.* Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis [J]. *Arch Surg*, 2002, 137 (5): 606 - 609.
- [11] Cao Y, Paner GP, Rajan PB, *et al.* Sentinel node status and tumor characteristics: A study of 234 invasive breast cancer [J]. *Archives Pathology Laboratory Medicine*, 2005, 129 (1): 82 - 83.
- [12] Bevilacqua I, Coolg H III, MacDonald KA, *et al.* A prospective validated model for predicting axillary node metastasis based on 2000 sentinel node procedures: the role of tumor location [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2002, 28 (4): 490 - 500.
- [13] Choi SH, Barsky SH, Chang HR. Clinic - pathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer [J]. *Breast J*, 2003, 9 (2): 153 - 162.