



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.008
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.008
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1536-1540.

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

早期乳腺癌前哨淋巴结阳性腋窝进一步处理的探讨

李涌涛, 张晨光, 王晓文, 张明帅, 欧江华

(新疆医科大学附属肿瘤医院 乳腺外科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要

目的: 探讨早期乳腺癌前哨淋巴结活检结果阳性的患者是否需要进一步腋窝淋巴结清扫。

方法: 回顾性分析 112 例因前哨淋巴结活检阳性继续行腋窝淋巴结清扫术早期乳腺癌患者资料。

结果: 112 例哨淋巴结活检阳性患者中, 75 例 (67.0%) 的腋窝淋巴结清扫后病理结果阴性。单因素分析显示, 病灶大小、前哨淋巴结病理阳性个数、淋巴结外侵犯、HER-2、Ki-67、组织学分级对前哨淋巴结活检阳性继续行腋窝淋巴结病理结果有影响 (均 $P < 0.05$); 进一步哑变量分析显示, 随着病灶大小与前哨淋巴结病理阳性个数的增加, 腋窝淋巴结出现阳性结果的风险明显增加 (均 $P < 0.05$)。多因素分析显示, 病灶大小、前哨淋巴结结果与 Ki-67 表达是腋窝淋巴结清扫术结果的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。

结论: 对于前哨淋巴结阳性个数 1 枚、病灶 ≤ 2 cm 且 Ki-67 低表达的早期乳腺癌患者, 可建议免于行腋窝淋巴结清扫术。

关键词

乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 淋巴结切除术
中图分类号: R737.9

Requirement analysis for further axillary treatment after positive sentinel lymph node biopsy findings in early breast cancer

LI Yongtao, ZHANG Chenguang, WANG Xiaowen, ZHANG Mingshuai, OU Jianghua

(Department of Breast Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract

Objective: To investigate the requirement for further axillary lymph node dissection in patients with early breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy results.

Methods: The clinical data of 112 patients with early breast cancer undergoing axillary lymph node dissection due to positive sentinel lymph node biopsy results were retrospectively analyzed.

Results: Of the 112 patients with positive sentinel lymph node, pathological result of lymph nodes after axillary lymph node dissection was negative in 75 cases (67.0%). Univariate analysis showed that tumor size, number of positive sentinel lymph nodes, extra lymph node invasion, HER-2, Ki-67, and histological grade had influence on pathological results of axillary lymph nodes; further dummy variable analysis demonstrated that the risk of positive axillary lymph nodes was increased with the increase of lesion size and number of positive sentinel lymph nodes. Multivariate analysis revealed that lesion size, Ki-67 expression and sentinel lymph node biopsy results

基金项目: 新疆医科大学创新基金资助项目 (XYDCX201477)。

收稿日期: 2015-05-06; 修订日期: 2015-10-17。

作者简介: 李涌涛, 新疆医科大学附属肿瘤医院副主任医师, 主要从事乳腺癌肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 欧江华, Email: oujianghua@hotmail.com

were independent influential factors for results of axillary lymph node dissection (all $P < 0.05$).

Conclusion: For early breast cancer patients with a single positive sentinel lymph node, lesion ≤ 2 cm, and low Ki-67 expression, avoidance of further axillary lymph node clearance may be recommended.

Key words Breast Neoplasms; Sentinel Lymph Node Biopsy; Lymph Node Excision

CLC number: R737.9

淋巴结是否转移, 在评估乳腺癌治疗及预后中占有较大的权重, 腋窝淋巴结清扫结果一直是评价乳腺癌腋窝淋巴结状况的标准。随着医学技术的发展及相关基础研究的深入, 乳腺癌的手术方式不断演变, 手术范围趋于由大变小。乳腺癌前哨淋巴结活检术是乳腺外科治疗的重大进展, 目前已有大量临床数据证实了前哨淋巴结活检方法可准确预测早期乳腺癌腋窝淋巴结是否有癌转移^[1-9]。前哨淋巴结活检阴性的早期乳腺癌患者, 避免了行腋窝淋巴结清扫术, 显著的降低了行腋窝淋巴结清扫术侧上肢的并发症。在临床工作中, 笔者发现前哨淋巴结阳性的早期乳腺癌患者, 有不少继续行腋窝淋巴结清扫病理结果阴性, 那么前哨淋巴结阳性的部分患者是否可免于行腋窝淋巴结清扫术? 现总结新疆医科大学附属肿瘤医院近年来行前哨淋巴结活检术临床病理资料, 分析早期乳腺癌行前哨淋巴结活检结果阳性进一步腋窝淋巴结清扫的患者情况, 旨在探讨行进一步腋窝淋巴结清扫必要性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年1月—2014年10月我院行前哨淋巴结活检术患者, 符合纳入及排除标准者共112例, 均为女性; 年龄27~72岁。纳入标准: 初诊为原发性乳腺癌, 术前临床分期均为I~IIa期, 均成功行前哨淋巴结活检术且前哨淋巴结检出数 ≥ 3 枚, 前哨淋巴结病理结果阳性且行腋窝淋巴结清扫术, 除外其他肿瘤病史, 临床病理资料完整。排除标准: 乳腺多中心病灶, 既往有腋窝手术史或放疗史, 乳腺原位癌。

1.2 临床病理资料

所有患者年龄27~72岁, 平均45.4岁; 激素受体状况包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR), 免疫组化检测中两者均阳性或其中之一为阳性就记为阳性; 人表皮生长因子受体2

(HER-2)表达情况以免疫组化检测(+++)或免疫组化检测(++)后行Fish检测显示扩增为阳性, 余为阴性; Ki-67表达以病理评估百分数作为定量资料, 表达范围5%~75%, 平均25.36%。

1.3 前哨淋巴结的活检方式

联合应用美蓝染料与放射性锝(^{99m}Tc)硫胶体定位, 先术前8~20 h在乳晕区注射放射性胶体, 然后术前15~30 min在乳晕区注射蓝色染料, 注射方法同放射性胶体, 推荐剂量为1 mL。术中使用手持 γ 探测器探测前哨淋巴结, 同时解剖出蓝染的淋巴管和淋巴结, 两种方法互相补充, 将超过本底放射和蓝染的所有淋巴结都取出, 通常情况放射性最强的淋巴结就是蓝染淋巴结, 但也有蓝染的淋巴结放射性不强或放射性强的淋巴结不一定蓝染的情况存在。

1.4 统计学处理

本研究所有数据除年龄及Ki-67表达为定量资料, 余均为分类资料, 在单因素分析中, 定量资料采用 t 检验, 分类资料比较采用 χ^2 检验, 多因素分析采用二分类非条件Logistic回归分析, 方法采用Forward法, 其中多分类因素用哑变量进行分析, 采用SPSS 17.0软件, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 术后病理结果

112例患者行前哨淋巴结活检术后, 病理显示阳性继续行腋窝淋巴结清扫术, 结果腋下淋巴结阳性患者37例(33.0%), 阴性患者75例(67.0%)

2.2 影响腋窝非前哨淋巴结阳性的单因素分析

各相关影响因素行单因素分析结果显示, 病灶大小、前哨淋巴结病理阳性结果个数、淋巴结外侵犯、HER-2、Ki-67、组织学分级对行前哨淋巴结活检术后病理结果阳性继续行腋窝淋巴结清扫术结果有影响, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表1)。

表1 影响腋窝非前哨淋巴结结果的单因素分析 [n (%)]
Table 1 Univariate analysis of influential factors for results of axillary non sentinel lymph nodes [n (%)]

因素	腋窝淋巴结		t/ χ^2	P
	阳性 (n=37)	阴性 (n=75)		
月经情况				
绝经	9 (24.3)	17 (22.7)	0.038	0.845
未绝经	28 (75.7)	58 (77.3)		
年龄(岁)	44.3 ± 7.874	45.93 ± 9.324	0.918	0.361
病灶大小 (cm)				
≤ 2	7 (18.9)	31 (41.3)	9.361	0.002
> 2~3	18 (48.6)	36 (48.0)		
> 3	12 (32.4)	8 (10.7)		
SLN 病理阳性结果个数 (枚)				
1	15 (40.5)	51 (68.0)	9.627	0.002
2	17 (46.0)	22 (29.3)		
≥ 3	5 (13.5)	2 (2.7)		
淋巴结外侵犯				
有	10 (27.0)	6 (8.0)	7.325	0.007
无	27 (73.0)	69 (92.0)		
激素受体				
阴性	16 (43.2)	29 (38.7)	0.216	0.642
阳性	21 (56.8)	46 (61.3)		
HER-2				
阴性	20 (54.1)	61 (81.3)	10.343	0.002
阳性	17 (45.9)	14 (18.7)		
Ki-67	32.03 ± 15.387	22.07 ± 12.414	-3.684	<0.001
组织学分级				
1 级	6 (16.2)	18 (24.0)	4.363	0.037
2 级	19 (51.4)	47 (62.7)		
3 级	12 (32.4)	10 (13.3)		

2.3 病灶大小、前哨淋巴结病理阳性结果个数结果分析

病灶大小及前哨淋巴结病理阳性结果个数数据为3分类数据, 将其进行哑变量处理。病灶大小以≤2 cm作为基线状态(即参照); 前哨淋巴结病理阳性结果个数以阳性结果个数1枚作为基线状态。结果显示, 病灶>3 cm相对于病灶≤2 cm患者, 行前哨淋巴结活检阳性后行腋窝淋巴结清扫术, 其腋窝淋巴结出现阳性结果的风险增加6.6倍, 差异有统计学意义($P<0.05$) (表2)。继续行腋窝淋巴结清扫术, 前哨淋巴结病理阳性结果个数2枚相对于1枚的患者其腋窝淋巴结出现阳性结果的风险增加2.6倍, 差异有统计学意义($P<0.05$); 前哨淋巴结病理阳性结果个数3枚相对于1枚的患者其腋窝淋巴结出现阳性结果的风险增加8.5倍, 差异有统计学意义($P<0.05$) (表3)。

2.4 影响腋窝非前哨淋巴结阳性的多因素分析

将全部因素纳入模型, 采用Forward法(纳入 $P<0.05$, 排除 $P>0.1$)。对模型进行评价: 似然比

检验有统计学意义($P<0.01$), 因存在连续型自变量, Hosmer-Lemeshow拟合优度指标无统计学意义($P=0.349$), 预测的准确性(72.3%), 意味模型预测性较好。将各因素代入方程, 可见病灶大小、前哨淋巴结病理阳性结果个数与Ki-67表达对继续行腋窝淋巴结清扫术病理阳性结果有统计学意义($P<0.05$) (表4)。

表2 病灶大小哑变量处理后单因素分析

Table 2 Univariate analysis of lesion size by dummy variable treatment						
变量	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
病灶大小 (cm)						
≤ 2	—	—	9.378	2	0.009	—
> 2 ~ ≤ 3	0.795	0.508	2.445	1	0.118	2.214
> 3	1.894	0.619	9.351	1	0.002	6.643
常数项	-1.488	0.418	12.645	1	0	0.226

表3 前哨淋巴结病理阳性结果个数哑变量处理后单因素分析
Table 3 Univariate analysis of number of positive sentinel nodes by dummy variable treatment

变量	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
SLN 病理阳性结果个数(枚)						
1	—	—	8.777	2	0.012	—
2	0.966	0.437	4.897	1	0.027	2.6 274
3	2.14	0.887	5.825	1	0.016	8.5 000
常数项	-1.224	0.294	17.359	1	0	0.294

表4 影响腋窝非前哨淋巴结结果的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of influential factors for results of axillary non sentinel lymph nodes

变量	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
病灶大小	0.655	0.329	3.959	1	0.047	1.926
SLN 结果	0.781	0.369	4.473	1	0.034	2.183
Ki-67	0.041	0.017	6.078	1	0.014	1.042
常数项	-2.793	0.575	23.63	1	0	0.061

3 讨论

3.1 前哨淋巴结阳性预测腋窝淋巴结阳性的局限性

随着乳腺癌普查的广泛开展和人们更加关注乳腺癌疾病, 在所有诊治的乳腺癌患者中, 早期乳腺癌患者所占比例越来越高。手术仍是治疗乳腺癌的主要手段, 当前乳腺癌前哨淋巴结活检手术已广泛应用于早期乳腺癌患者, 大量临床数据也证实了早期乳腺癌前哨淋巴结可准确预测腋窝淋巴结情况^[1-3], 因此前哨淋巴结手术使更多的患者免于行腋窝淋巴结清扫术, 最大限度地保护了

患侧的上肢功能^[3-8]。在日常的临床工作中, 早期乳腺癌患者行前哨淋巴结活检术, 如病理结果阳性则继续行腋窝淋巴结清扫术, 但是笔者发现多数患者的腋窝清扫淋巴结病理结果阴性。在本研究中, 112例哨淋巴结活检阳性患者行腋窝淋巴结清扫术, 结果仅有33.0% (37/112) 阳性, 67.0% (75/112) 的前哨淋巴结阳性早期乳腺癌患者, 行腋窝淋巴结清扫后病理结果阴性。这个结果与国内外多数相关研究报道^[9-11]相一致, 即前哨淋巴结活检阳性早期乳腺癌患者, 与随后的腋窝淋巴结清扫术病理结果比较, 有约一半以上病理结果阴性, 其预测腋窝淋巴结阳性的价值有一定局限性。

3.2 影响腋窝淋巴结阳性的相关因素

由于对前哨淋巴结活检相关研究的目标人群的纳入、手术方法等因素的差异, 以及临床医师的观念不同, 目前对前哨淋巴结活检阳性早期乳腺癌患者是否须进一步腋窝淋巴结清扫尚有争论。在临床实践中, 前哨淋巴结活检阳性早期乳腺癌患者, 腋窝淋巴结清扫病理结果一半以上阴性, 那么如何对这些患者进行甄别呢? 或有相关的模式可以进行预测, 行前哨淋巴结活检术阳性结果患者, 哪些指标可预测其腋窝淋巴结转移有较低的概率, 目前已有相关研究^[12-14], 这些研究反映病灶大小、前哨淋巴结阳性个数、乳腺癌相关免疫组化指标等与腋窝淋巴结转移相关。结合当地实际情况, 对相关影响因素进行分析, 单因素分析结果显示, 病灶大小、前哨淋巴结病理阳性结果个数、淋巴结外侵犯、HER-2、Ki-67、组织学分级对行前哨淋巴结活检术病理结果阳性继续行腋窝淋巴结清扫术结果有影响。其中病灶>3 cm 相对于病灶≤2 cm 患者, 行前哨淋巴结活检阳性后行腋窝淋巴结清扫术, 其腋窝淋巴结出现阳性结果的风险增加6.643倍; 前哨淋巴结病理阳性结果个数3枚相对于1枚的患者其腋窝淋巴结出现阳性结果的风险增加8.5倍。多因素分析结果显示, 病灶大小、前哨淋巴结病理阳性结果个数与Ki-67表达对继续行腋窝淋巴结清扫术病理阳性结果有影响, 与既有研究结果相类似。

3.3 对临床工作的指导意义

前哨淋巴结活检阳性的部分早期乳腺癌患者, 是否可免于行腋窝淋巴结清扫术, ACOSOG Z0011试验^[15-16]结果给出来答案, 前哨淋巴结阳性的患者, 其中病灶<T₂、前哨淋巴结阳性数≤2枚的患者未行腋窝淋巴结清扫术, 与行腋窝淋巴结

清扫术患者相比, 其预后差异无统计学意义。同时, 与该试验相类似的研究^[17-19]也报道了对于前哨淋巴结转移1~2枚的保留乳房患者, 可不进行腋窝淋巴结清扫。在中国, 也有一些对前哨淋巴结活检阳性患者行不同腋窝手术处理方式的预后对比的研究报道^[20], 得出了相似结果。目前还有相关研究通过前哨淋巴结手术方式的改进、手术技巧的提高等使前哨淋巴结活检结果^[21-25], 更准确的预测腋窝淋巴结是否有癌转移, 这些研究的初衷都是让乳腺癌患者手术范围由大变小, 用前哨淋巴结活检方法来反应腋窝淋巴结是否有癌转移, 尽量避免行腋窝淋巴结清扫术, 以降低腋窝淋巴结清扫术侧上肢的并发症, 提高患者的生活质量。但是由于种族差异、不同国家或地区治疗差异、纳入研究人群的不同以及现有报道研究的样本量尚不大, 同时在现有的医疗环境下中国医师相对保守, 国内乳腺外科医师对前哨淋巴结活检阳性早期乳腺癌患者是否须进一步腋窝淋巴结清扫, 争论较大。那么结合本研究结果, 病灶大小、前哨淋巴结病理阳性结果个数与Ki-67表达可作为行前哨淋巴结活检阳性后预测腋窝淋巴结阳性的相对预测因子, 对于早期乳腺癌患者, 病灶≤2 cm、前哨淋巴结病理阳性结果个数1枚且Ki-67低表达的患者, 可建议免于行腋窝淋巴结清扫术。

参考文献

- [1] Rescigno J, Zampell JC, Axelrod D. Patterns of axillary surgical care for breast cancer in the era of sentinel lymph node biopsy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(3):687-696.
- [2] 陈登峰. 前哨淋巴结活检对早期乳腺癌患者腋窝淋巴结转移状况的预测[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1590-1592.
- [3] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10):927-933.
- [4] Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24):3657-3663.
- [5] Dabakuyo TS, Fraisse J, Causeret S, et al. A multicenter cohort study to compare quality of life in breast cancer patients according to sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection[J].

- Ann Oncol, 2009, 20(8):1352-1361.
- [6] Goldberg JI, Wiechmann LI, Riedel ER, et al. Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3278-3286.
- [7] McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(32):5213-5219.
- [8] Jatoi I. Axillary vs sentinel lymph node dissection for invasive breast cancer[J]. JAMA, 2011, 305(22):2288.
- [9] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, 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.
- [10] Kumar A, Puri R, Gadgil PV, et al. Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: window to management of the axilla[J]. World J Surg, 2012, 36(7):1453-1459.
- [11] Feldman SM, Sweatman CA Jr. Editorial: sentinel node biopsy for breast cancer: past, present, and future[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(10):3123-3124.
- [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] Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, et al. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(10):3152-3158.
- [14] Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, et al. Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(34):4479-4481.
- [15] Milgrom S, Cody H, Tan L, et al. Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(12):3762-3770.
- [16] Setton J, Cody H, Tan L, et al. Radiation field design and regional control in sentinel lymph node-positive breast cancer patients with omission of axillary dissection[J]. Cancer, 2012, 118(8):1994-2003.
- [17] 刘森, 王殊, 彭媛, 等. ACOSOG Z0011试验标准用于中国前哨淋巴结阳性乳腺癌患者以避免腋窝淋巴结清扫的可行性研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(2):135-140.
- [18] 郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 吡啶菁绿荧光导航技术在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):658-662.
- [19] 韩素芬. 乳腺癌腔镜腋窝前哨淋巴结活检临床分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1520-1522.
- [20] Li C, Meng S, Yang X, et al. Sentinel lymph node detection using magnetic resonance lymphography with conventional gadolinium contrast agent in breast cancer: a preliminary clinical study[J]. BMC Cancer, 2015, 15:213. doi: 10.1186/s12885-015-1255-4.
- [21] Luke GP, Myers JN, Emelianov SY, et al. Sentinel lymph node biopsy revisited: ultrasound-guided photoacoustic detection of micrometastases using molecularly targeted plasmonic nanosensors[J]. Cancer Res, 2014, 74(19):5397-5408.
- [22] 黄胜超, 陈小东, 丁洪飞, 等. 早期浸润性乳腺癌前哨淋巴结活检术学习曲线分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1410-1413.
- [23] 王慧, 王靖, 高纪东, 等. 乳腺癌非前哨淋巴结转移的预测因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(22):1825-1828.
- [24] 吴奇, 李娟娟, 孙圣荣. 前哨淋巴结活检与乳腺癌复发风险的系统评价及Meta分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(3):239-245.
- [25] 万舰, 王永南, 韩晓蓉, 等. 前哨淋巴结阳性乳腺癌患者的临床病理特征与非前哨淋巴结转移的关系[J]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2015, 9(2):101-105.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李涌涛, 张晨光, 王晓文, 等. 早期乳腺癌前哨淋巴结阳性腋窝进一步处理的探讨[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1536-1540. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.008

Cite this article as: LI YT, ZHANG CG, WANG XW, et al. Requirement analysis for further axillary treatment after positive sentinel lymph node biopsy findings in early breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(11):1536-1540. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.008