

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.02.004

乳腺癌前哨淋巴结转移的危险因素

刘方超 李建军[△]

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013)

摘要 **目的** 对乳腺癌接受前哨淋巴结活检的患者进行回顾性研究,探讨乳腺癌不同分子分型与前哨淋巴结转移的关系及影响前哨淋巴结转移的危险因素。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2020 年 1 月于济宁医学院附属医院乳腺外科接受前哨淋巴结活检的 192 例乳腺癌患者资料,根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)的免疫组织化学结果进行分子分型,分析前哨淋巴结转移的危险因素。**结果** 192 例乳腺癌患者中,前哨淋巴结阳性 52 例,阴性 140 例;Luminal A 型 SLN 转移率 17.2%、Luminal B 型 SLN 转移率 36.9%、HER-2 过表达型 SLN 转移率 45.5%、三阴性 SLN 转移率 16.7%,4 种乳腺癌分子分型 SLN 转移率存在明显统计学差异($\chi^2=4.818, P=0.028$);单因素分析显示 HER-2 阳性、肿瘤 T 分期、脉管癌栓浸润等危险因素对前哨淋巴结转移情况的影响存在统计学差异($P<0.05$)。logistic 回归分析结果显示脉管癌栓浸润及乳腺癌分子分型均是影响前哨淋巴结转移的独立危险因素;Luminal B 型及 HER-2 过表达型乳腺癌发生前哨淋巴结转移风险均高于 Luminal A 型,差异有统计学意义。**结论** Luminal B 型及 HER-2 过表达型乳腺癌患者较 Luminal A 型发生前哨淋巴结转移的风险更高;有脉管癌栓浸润的乳腺癌患者更容易发生前哨淋巴结转移,其他因素的影响有待进一步证实。

关键词 乳腺癌;分子分型;前哨淋巴结转移

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2021)04-089-05

Risk factors of sentinel lymph node metastasis

LIU Fangchao, LI Jianjun[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract; Objective A retrospective study was conducted to investigate the relationship between different molecular types of breast cancer and sentinel lymph node biopsy metastasis, and the risk factors influencing sentinel lymph node metastasis. **Methods** The data of 192 patients with breast cancer who underwent sentinel lymph node biopsy in the department of breast surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University from June 2017 to January 2020 were retrospectively analyzed. According to the immunohistochemical results of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), the molecular typing was performed to analyze the risk factors of sentinel lymph node metastasis. **Results** Among 192 breast cancer patients, 52 had positive sentinel lymph nodes and 140 had negative sentinel lymph nodes. Luminal A SLN metastasis rate was 17.2%, Luminal B SLN metastasis rate was 36.9%, HER-2 overexpressed SLN metastasis rate was 45.5%, and SLN metastasis rate was 16.7%. Statistical analysis showed that SLN metastasis rate of the four breast cancer molecular types was significantly different ($P<0.05$). Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in the influence of risk factors such as positive HER-2, tumor T stage, and vascular tumor plug infiltration on sentinel lymph node metastasis ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the influence of age, BMI, tumor profile,

[△][通信作者]李建军, E-mail:lixv16@sina.com

histological grade and other factors on sentinel lymph node metastasis ($P>0.05$). The results of multivariate regression analysis showed that vascular plug infiltration and breast cancer molecular typing were independent risk factors for sentinel lymph node metastasis. Luminal B and HER-2 overexpressed breast cancer had higher risk of sentinel lymph node metastasis than Luminal A, and the difference was statistically significant.

Conclusion Patients with Luminal B and HER-2 overexpressed breast cancer have a higher risk of sentinel lymph node metastasis than patients with Luminal A. Patients with breast cancer with vascular plug infiltration are more likely to have sentinel lymph node metastasis, and the influence of other factors needs to be further confirmed.

Keywords: Breast cancer; Molecular typing; Sentinel lymph node metastasis

前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 是处理临床无腋窝淋巴结肿大乳腺癌患者的标准方式, 能够判断乳腺癌患者腋窝淋巴结转移状况以指导临床实践。前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 阳性患者需要接受腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph node dissection, ALND), 而 ALND 手术区域大易引起患侧上肢水肿、活动障碍、感觉异常等并发症。如何通过临床手术及病理判断乳腺癌 SLN 是否发生转移尤为关键, 有研究表明原发肿瘤的大小、脉管癌栓浸润、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, HER-2) 阳性是 SLN 转移的独立危险因素^[1], 但 SLN 状况与分子分型的关系存在争议, 影响乳腺癌 SLN 状态的因素仍有待阐明。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017 年 6 月至 2020 年 1 月于济宁医学院附属医院乳腺外科行乳腺癌改良根治术或保乳术+SLNB 共 192 例。平均年龄 (51.76 ± 10.27) 岁, BMI (25.21 ± 3.27) kg/m^2 。术中 SLNB 病理采用快速冷冻检测, 术后乳腺癌组织标本采用石蜡切片检测 ER、PR、Ki-67、HER-2 及 SLN 转移状况。所有病例均经病理检查证实为浸润性乳腺癌。纳入标准: 临床 TNM 分期为 $T_1 \sim T_2$ 的浸润性乳腺癌; 接受全乳切除术或保乳术+SLNB; 一般情况良好, 无其它严重疾病。排除标准: 炎性乳腺癌、乳腺原位癌、妊娠哺乳期乳腺癌; 腋窝手术史及放疗史的患者; 接受新辅助化疗的乳腺癌; 术中未找到蓝染 SLN 患

者。一般情况见表 1。

表 1 192 例乳腺癌患者临床特征

变量	n/%
年龄/岁	
30~	98/51.0
50~	94/49.0
BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	
17.4~	50/26.0
24~	142/74.0
肿瘤 T 分期	
T_1 期	109/56.8
T_2 期	83/43.2
肿瘤侧别	
左侧	107/55.7
右侧	85/44.3
ER	
阳性	158/82.3
阴性	34/17.7
PR	
阳性	141/73.4
阴性	51/26.6
HER-2	
阳性	58/30.2
阴性	134/69.8
Ki-67	
高表达	69/35.9
低表达	123/64.1
分子分型	
Luminal A 型	93/48.4
Luminal B 型	65/33.9
HER-2 过表达型	22/11.5
三阴性	12/6.3
脉管癌栓侵犯	
有	23/12.0
无	169/88.0
SLN 转移	
阳性	52/27.1
阴性	140/72.9
病理分级	
1 级	44/22.9
2 级	87/45.3
3 级	61/31.8

1.2 方法

1.2.1 手术方案 患者完善术前检查,排除手术禁忌证,在静吸复合麻醉下,用 5ml 注射器向乳晕区 3、6、12 点皮肤周围皮下注射 1% 的亚甲蓝注射液约 2ml,注射后局部按摩 5~10min。按术前科室商讨切口切开皮肤、皮下组织,外上象限脂肪层内解剖淋巴管,顺蓝染淋巴管探寻蓝染淋巴结即为 SLN,完整取出标本术中冰冻病理检查。

1.2.2 术后治疗 患者术后,前胸壁棉垫包裹加压包扎,给予静脉补液、镇痛等对症处理。术后行常规石蜡病理检查,根据病理结果决定下一步治疗策略。

1.3 观察指标

1.3.1 前哨淋巴结状况 以术中冰冻病理或术后常规病理检测 SLN 阳性即示为淋巴转移。术中冰冻病理检查 SLN 阴性,术后常规病理检查 SLN 阴性者,不进行 ALND;术中冰冻病理检查 SLN 阳性,立即进行 ALND;术中冰冻病理检查 SLN 阴性,但术后常规病理检查 SLN 阳性,术后与患者及其家属充分沟通后决定行二次手术或放疗。

1.3.2 ER、PR、Ki-67、HER-2 的表达水平 手术取乳腺癌组织标本,采用免疫组织化学法检测 ER、PR、Ki-67、HER-2 的表达;1)ER。染色细胞数量 $\geq 1\%$ 为阳性;2)PR。染色细胞数量 $\geq 1\%$ 为阳性;染色细胞数量 $< 20\%$ 为低表达, $\geq 20\%$ 为高表达;3)Ki-67。染色细胞数量 $< 15\%$ 为低表达, $> 30\%$ 为高表达;4)HER-2。0、(+) 定义为 HER-2 表达阴性;(++) 定义为 HER-2 表达阳性;(++) 需要进行免疫荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测, FISH 结果 HER-2 基因未扩增提示 HER-2 表达阴性;HER-2 基因扩增提示 HER-2 表达阳性^[3-4]。

1.3.3 分子分型 根据 ER、PR、HER-2 和 Ki-67 免疫组织化学结果将乳腺癌分子分型分为 4 型, Luminal A 型定义为:ER(+), PR(+) 且高表达, HER-2(-), Ki-67 低表达; Luminal B 型定义为:ER(+), PR(+), HER-2(-), PR 低表达或 Ki-67 高表达, 或 ER(+), PR(+), HER-2(+), 任何状态 Ki-67; HER-2 过表达型定义为:ER(-), PR(-), HER-2(+); 三阴型定义为:ER(-) 和 PR(-), HER-2(-)^[5]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。单因素分析采用卡方检验,多因素分析采用二分类 logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌各分子分型与前哨淋巴结转移的关系

192 例乳腺癌患者中 4 种分子分型 SLN 转移率分别为:Luminal A 型 SLN 转移率 17.2% (16/93)、Luminal B 型 SLN 转移率 36.9% (24/65)、HER-2 过表达型 SLN 转移率 45.5% (10/22)、三阴型 SLN 转移率 16.7% (2/12), 4 种乳腺癌分子分型 SLN 转移率之间有明显差异。见表 2;进一步对 4 组分子亚型两两比较结果显示 Luminal B 型及 HER-2 过表达型 SLN 转移率均明显高于 Luminal A 型,差异有统计学意义 [P<(0.05/6=0.008)]。见表 3。

表 2 各分子分型前哨淋巴结转移率的比较 (n/%)

分子分型	前哨淋巴结		χ^2	P
	阳性	阴性		
Luminal A 型	16/17.2	77/82.8	4.818	0.028
Luminal B 型	24/36.9	41/63.1		
HER-2 过表达型	10/45.4	12/54.5		
三阴型	2/16.7	10/83.3		

注:P<0.05,表明差异有统计学意义

表 3 各分子分型前哨淋巴结转移类的卡方分割分析 (n/%)

分子分型	前哨淋巴结		χ^2	P
	阳性	阴性		
Luminal A 型	16/17.2	77/82.8	7.868	0.005*
Luminal B 型	24/36.9	41/63.1		
Luminal A 型	16/17.2	77/82.8	8.115	0.004*
HER-2 过表达型	10/45.5	12/54.5		
Luminal A 型	16/17.2	77/82.8	0.002	0.963
三阴型	2/16.7	10/83.3		
Luminal B 型	24/36.9	41/63.1	0.503	0.478
HER-2 过表达型	10/45.5	12/54.5		
Luminal B 型	24/36.9	41/63.1	1.859	0.173
三阴型	2/16.7	10/83.3		
HER-2 过表达型	10/45.5	12/54.5	2.818	0.093
三阴型	2/16.7	10/83.3		

注:*P<0.008,表明差异有统计学意义

2.2 影响前哨淋巴结转移的单因素分析

肿瘤 T 分期、HER-2 阳性及脉管癌栓浸润危

临床因素对前哨淋巴结转移影响均有统计学差异($P < 0.05$);而患者年龄、BMI、肿瘤侧别、肿瘤组织学分级等因素与乳腺癌 SLN 转移均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 影响前哨淋巴结转移的单因素分析(n/%)

临床病理资料	前哨淋巴结阳性 n=52	前哨淋巴结阴性 n=140	χ^2	P
年龄/岁				
30~	28/53.8	70/50.0	0.224	0.636
50~	24/46.2	70/50.0		
肿瘤侧别			0.419	0.518
左侧	27/51.9	80/57.1		
右侧	25/48.1	60/42.9		
肿瘤 T 分期			6.079	0.014
T ₁ 期	22/42.3	87/62.1		
T ₂ 期	30/57.7	53/37.9		
BMI/kg·m ⁻²			2.722	0.099
17.4~	18/34.6	32/22.9		
24~	34/65.4	108/77.1		
ER			1.410	0.235
阴性	12/23.1	22/15.7		
阳性	40/76.9	118/84.3		
PR			3.638	0.056
阴性	19/36.5	32/22.9		
阳性	33/63.5	108/77.1		
HER-2			25.551	<0.001*
阴性	22/42.3	112/80.0		
阳性	30/57.7	28/20.0		
Ki-67			2.130	0.144
低表达	29/55.8	94/67.1		
高表达	23/44.2	46/32.9		
脉管癌栓侵犯			19.242	<0.001*
有	15/65.2	8/34.8		
无	37/21.9	132/78.1		
病理分级			0.038	0.981
1 级	12/27.3	32/72.7		
2 级	23/26.4	64/73.6		
3 级	17/27.9	44/72.1		

2.3 影响前哨淋巴结转移多因素回归分析

单因素分析具有统计学差异的变量:分子分型、肿瘤 T 分期及脉管癌栓浸润等作为自变量,对影响 SLN 转移的因素进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,脉管癌栓浸润阳性是 SLN 转移的独立危险因素($OR=5.798, 95\%CI:2.111 \sim 15.926, P=0.001$);分子分型也是 SLN 转移的独立危险因

素,以 Luminal A 型乳腺癌为参照, Luminal B 型、HER-2 过表达型发生 SLN 转移风险均高于 Luminal A 型,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤分期与 SLN 转移无统计学差异($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 影响前哨淋巴结转移多因素 logistic 回归分析

临床病理资料	β	标准误	Wals	P	OR	95%CI	
						下限	上限
分子分型							
Luminal A 型							
Luminal B 型	1.047	0.400	6.850	0.009	2.849	1.301	6.242
HER-2 过表达型	1.308	0.543	5.808	0.016	3.698	1.277	10.710
三阴型	0.203	0.838	0.058	0.809	1.225	0.237	6.327
脉管癌栓侵犯	1.758	0.515	11.625	0.001	5.798	2.111	15.926
肿瘤 T ₂ 分期	0.400	0.366	1.195	0.274	1.492	0.728	3.057
常量	-2.025	0.338	35.824	0.000	0.132		

注:赋值如分子分型(Luminal A 型=0, Luminal B 型=1, HER-2 过表达型=2, 三阴型=3);脉管癌栓侵犯(无=0, 有=1);肿瘤分期($T_1=0, T_2=1$)。

3 讨论

乳腺癌治疗多采用外科手术治疗,通过对腋窝淋巴结状态、分子分型、肿瘤 T 分期、组织学分级以及患者自身状况等因素的评估,制定综合治疗方案。SLNB 能安全准确评估腋窝淋巴结状态,其检出率高达 90%,假阴性率约 10%^[6],有效避免 ALND 所带来的上肢水肿、感觉异常等并发症^[7]。

乳腺癌分子分型是评估肿瘤的重要依据,较传统病理组织学分级、分期,能更好地判断肿瘤细胞生物学行为的异质性,对乳腺癌临床个体化治疗具有极为重要的意义。目前 SLN 状况与分子分型的关系尚存在争议,需要进一步研究探明。Mazouni 等^[8]研究发现, Luminal B 型和 HER-2 过表达型 SLN 转移率更高;李涌涛等^[9]对国内乳腺癌患者研究显示,分子分型对 SLN 的转移有影响,相对于 Luminal A 型其他分子分型 SLN 更易发生转移;有报道显示乳腺癌分子分型与 SLN 转移无明显关系^[10]。上述结论的差异可能与研究方案准确性、地域性差异等有关。本文结果显示 SLN 转移与乳腺癌分子分型有关,其中 HER-2 过表达型 SLN 转移率明显高于 Luminal A 型及非 HER-2 过表达型; Luminal B 型、HER-2 过表达型发生 SLN 转移风险

均高于 Luminal A 型。

脉管癌栓是肿瘤细胞在增殖、浸润过程中突破基底膜向肿瘤周围淋巴管和血液转移的表现,容易引起肿瘤细胞的转移。本研究中脉管癌栓浸润、肿瘤 T 分期及 HER-2 阳性均对 SLN 转移有影响,其中分子分型结果依据 HER-2 表达来决定,未将 HER-2 阳性纳入其中;多因素分析将肿瘤 T 分期因素剔除,仅脉管癌栓浸润是乳腺癌 SLN 转移的独立危险因素。应可明^[11]等研究结果显示,肿瘤 T 分期、脉管癌栓浸润与乳腺癌前哨淋巴结转移有关,与本研究有差异;Shen 等^[12]研究结果显示,脉管癌栓浸润是乳腺癌发生腋窝淋巴转移的评估指标,可促进肿瘤细胞转移,与本研究结果类似。根据乳腺癌患者的手术及病理等多种因素可预测 SLN 转移状况,间接了解腋窝淋巴结状态,有助于临床医师判断前哨淋巴结是否发生转移,为手术医师决定手术方式提供依据。

综上,乳腺癌分子分型、脉管癌栓浸润等因素可预测 SLN 状况,对于存在危险因素的患者临床医师应警惕肿瘤发生腋窝淋巴结转移的风险。本研究缺乏随机对照,还需再增加研究例数,建立随机对照,进一步完善研究内容。

参考文献:

[1] Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma[J]. PLoS One, 2011, 6 (5) : e20297. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0020297.

[2] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22 (8) : 1736-1747. DOI: 10. 1093/annonc/mdr304.

[3] 吴颖, 吴坤河, 阮红民, 等. 乳腺癌 HER2 检测指南 2019 版与 2014 版对 HER2 过表达患者分类影响比

较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(24): 1876-1882. DOI:10. 16073/j. cnki. cjcpt. 2019. 24. 11.

[4] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 2016[J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (14) : 1091-1096. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 14. 006.

[5] 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. DOI: 10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2019. 08. 009.

[6] Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer [J]. Br J Surg, 2018, 105 (12) : 1541-1552. DOI:10. 1002/bjs. 10986.

[7] Larson KE, Valente SA, Tu C, et al. Surgeon-associated variation in breast cancer staging with sentinel node biopsy [J]. Surgery, 2018, 164 (4) : 680-686. DOI: 10. 1016/j. surg. 2018. 06. 021.

[8] Mazouni C, Rimareix F, Mathieu MC, et al. Outcome in breast molecular subtypes according to nodal status and surgical procedures[J]. Am J Surg, 2013, 205 (6) : 662-667. DOI:10. 1016/j. amjsurg. 2012. 06. 006.

[9] 李涌涛, 倪多, 杨亮, 等. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检阳性结果相关影响因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(9): 781-783.

[10] 宋聪睿, 白玲, 唐英, 等. 乳腺癌前哨淋巴结转移相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23 (18) : 1234-1238, 1243.

[11] 应可明, 燕归如, 孙民昌, 等. 不同分子分型的乳腺癌前哨淋巴结转移与临床病理特征的关系研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11 (3) : 398-403. DOI:10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2017. 03. 009.

[12] Shen SD, Zhong SZ, Lu H, et al. A meta-analysis of lymphatic vessel invasion correlated with pathologic factors in invasive breast cancer [J]. J Canc Thera, 2015, 6: 315-321. http://dx. doi. org/10. 4236/jct. 2015. 64034.

(收稿日期 2021-01-12)

(本文编辑:甘慧敏)