

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.09.011

前哨淋巴结阳性乳腺癌非前哨淋巴结状态的多因素分析

丁小文, 陈 丰, 谢尚闹

Multivariate Analysis of Non-sentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Positive Sentinel Lymph Node

DING Xiaowen, CHEN Feng, XIE Shangnao

Department of Breast Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Abstract: Objective To study the factors influencing non-sentinel lymph node (NSLN) status in patients with SLN-positive breast cancer and to establish a predictive model. **Methods** Clinicopathological data of 285 breast cancer cases with positive sentinel lymph node were collected. The 13 factors were analyzed by Logistic regression. Predictive model was established for judging matastasis. The sensitivity, specificity and accuracy of the Logistic model were calculated. **Results** Univariate logistic regression revealed significant correlation between six variables and NSLN metastasis. The six variables were tumor size (OR = 1.45, $P < 0.01$), size of positive SLNs (OR = 2.078, 49, $P < 0.01$), number of positive SLNs (OR = 2.44, $P < 0.01$), number of negative SLNs (OR = 0.19, $P < 0.01$), vascular invasion (OR = 11.45, $P < 0.01$), and positive SLN membrane invasion (OR = 74.34, $P < 0.01$). The size of primary tumor, vascular invasion, number of negative SLNs and size of positive SLNs as well as its membrane invasion were significantly related to NSLN metastasis ($P < 0.05$). The rate of sensitivity, specificity and correction classified of the logistic model were 92.62%, 89.15% and 91.01%, respectively. **Conclusion** The model of 5 predictive factors are reliable in predicting the NSLN status and guiding clinical treatment in SLN-positive breast cancer.

Key words: Breast cancer; Sentinel lymph node biopsy (SLNB); Prediction; Logistic model

摘要:目的 探讨影响前哨淋巴结阳性乳腺癌非前哨淋巴结状态的因素,建立判断有否转移的预测模型。**方法** 回顾性分析我院自 2003 年-2010 年共 285 例前哨淋巴结阳性乳腺癌患者临床病理资料。采用 Logistic 回归方法分析 13 种影响前哨淋巴结阳性乳腺癌非前哨淋巴结状态的因素,建立判断有否转移的预测模型,并验证模型的准确度、敏感度、特异性。**结果** 单因素 Logistic 回归分析结果提示,有 6 个因素与 NSLN 转移具有密切相关性,分别为肿瘤大小 (OR = 1.45, $P < 0.01$)、阳性 SLN 大小 (OR = 2.078, 49, $P < 0.01$)、阳性 SLN 数量 (OR = 2.44, $P < 0.01$)、阴性 SLN 数量 (OR = 0.19, $P < 0.01$)、脉管侵犯 (OR = 11.45, $P < 0.01$)、阳性 SLN 包膜外扩散 (OR = 74.34, $P < 0.01$)。Logistic 多因素回归分析表明:肿瘤大小、脉管侵犯、阴性 SLN 数量、阳性 SLN 大小及阳性 SLN 包膜外扩散与 NSLN 转移密切相关 ($P < 0.05$)。Logistic 回归模型预测前哨淋巴结阳性乳腺癌非前哨淋巴结状态的敏感度为 92.62% (138/149),特异性为 89.15% (115/129),总符合率 91.01% (253/278)。**结论** Logistic 回归预测模型能较好的判断前哨淋巴结阳性乳腺癌非前哨淋巴结的状态,有助于乳腺肿瘤外科医师选择最佳治疗方案。

关键词: 乳腺肿瘤;前哨淋巴结活检;预测因子;Logistic 模型

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A

0 引言

乳腺癌的前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 研究于 1993 年由 Krag 首先报道,截止目前,所有大样本的研究结果都显示,假如前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 阴性,用

收稿日期:2013-02-28;修回日期:2013-06-20

基金项目:浙江省卫生计生医药卫生科技基金资助项目 (2009B031)

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院乳腺外科

作者简介:丁小文 (1973-),男,博士,副主任医师,主要从事乳腺癌的化学预防及综合治疗

SLNB 替代腋窝淋巴结清扫是基本安全可行的;而假如 SLN 为阳性,目前常规的治疗方法是行腋窝淋巴结清扫术^[1-3]。但是大量的研究表明,大约 40%~70%^[4-7]前哨淋巴结阳性的乳腺癌,淋巴结转移仅仅局限于前哨淋巴结,对这部分患者行腋窝淋巴结清扫术,既不能清除腋窝残留的转移病灶、提供进一步的分期信息,又增加了大约 3 倍的术后并发症风险(包括上肢淋巴水肿、感觉和功能障碍等),影响了患者的生活质量,同时还大大增加了医疗费用,因而也是不可取的。由此可见,准确评估 SLN 阳性乳腺癌中非前哨淋巴结(non sentinel lymph node, NSLN)转移与否的状态具有非常重大的临床意义。

为此,我们回顾性分析了本院前哨淋巴结阳性乳腺癌患者的临床病理资料,采用 Logistic 回归方法判断影响非前哨淋巴结状态的主要因素,并建立预测模型,以指导临床治疗。

1 资料和方法

1.1 病例选择及一般资料

回顾性收集浙江省肿瘤医院自 2003 年 8 月 16 日—2010 年 12 月 30 日前哨淋巴结活检乳腺癌病例共 925 例,其中 285 例为前哨淋巴结阳性,符合以下模型入选标准。标准包括:术前未进行过新辅助化疗等系统治疗、成功进行了前哨淋巴结活检手术、前哨淋巴结阳性,同时完成了腋窝淋巴结清扫手术;排除标准主要包括:术前进行过新辅助化疗等系统治疗、前哨淋巴结活检为阴性、未完成腋窝淋巴结清扫手术。均为染料法行前哨淋巴结活检手术。收集 285 例患者临床病理资料,包括患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、有无脉管侵犯、ER、PR、CerbB2、阳性 SLN 大小、阳性 SLN 数量、肿瘤多灶性、阴性 SLN 数量、阳性前哨淋巴结包膜外侵犯情况。

285 例前哨淋巴结阳性乳腺癌患者,其中病变局限于前哨淋巴结即非前哨淋巴结无转移(NSLN-)者 133 例(46.7%,133/285)。中位年龄 47 岁(25~79 岁),其中按乳腺肿瘤 T 分期:T1 期 102 例;T2 期 169 例;T3 期 14 例。按前哨最大阳性淋巴结的大小分为:<0.5 cm 的 83 例,0.5~1.0 cm 的 167 例,>1.0~1.5 cm 的 34 例,>1.5 cm 的 1 例。按 SLN 中阳性数量分为:1 枚 175 例,2 枚 77 例,3 枚 21 例,3 枚以上 12 例。按 SLN 中阴性数量分为:0 枚的 122 例,1 枚的 77 例,2 枚的 49 例,3 枚的 22 例,3 枚以上的 15 例。按脉管有无侵犯分为:侵犯的有 187 例,未侵犯的 94 例,不明的 4 例。按阳性 SLN 包膜外扩散与否分为:不扩散 94 例,扩散

187 例,不明的 4 例。组织学类型均为浸润性导管癌:I 级 20 例,II 级 208 例,III 级 52 例,还有 5 例缺失。按雌激素受体(ER)的状态分为:阳性 178 例,阴性 92 例,受体状态不明的 15 例。按孕激素受体(PR)的状态分为:阳性 156 例,阴性 114 例,受体状态不明的 15 例。按 CerbB2 的状态:阳性 62 例,阴性 109 例,不明的 114 例。按多灶性:单病灶 280 例,2 个病灶的 3 例,3 个病灶的 2 例。

1.2 统计学方法

全部数据采用统一的赋值方式输入 SPSS19.0 统计软件,以非前哨淋巴结状态(阳性或阴性)为因变量(Y :无=0;有=1);对变量进行单因素分析,对有统计学意义的变量作多因素 Logistic 回归分析,并建立 Logistic 回归方程: $P = \text{Exp} \sum \text{BiXi} / (1 + \text{Exp} \sum \text{BiXi})$,计算各因素的相对危险度 $OR = \text{Exp}(B)$,并评价该模型判断非前哨淋巴结状态的准确度、敏感度和特异性。

2 结果

2.1 单因素分析结果

首先对各个变量行单因素分析,筛选与非前哨淋巴结状态相关的因素。用 t 检验、近似 t 检验对计量资料进行单因素分析,见表 1;用 χ^2 检验、Continuity 连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确检验对计数资料进行单因素分析,见表 2;均取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。有 6 个因素与 NSLN 有转移密切相关,分别为肿瘤大小($t = -3.46, P = 0.01$)、阳性 SLN 大小($t = -12.54, P < 0.01$)、阳性 SLN 数量($t = -5.42, P < 0.01$)、阴性 SLN 数量($t = 12.11, P < 0.01$)、脉管侵犯($\chi^2 = 72.22, P < 0.01$)、阳性 SLN 包膜外扩散($\chi^2 = 132.60, P < 0.01$)。将影响 285 例患者非前哨淋巴结状况的因素用 Logistic 回归模型进行单因素分析,结果见表 3,其中肿瘤大小、脉管侵犯、阳性 SLN 大小、阳性 SLN 数量、阳性 SLN 包膜外侵犯、阴性 SLN 数量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 多因素 Logistic 分析结果

以 NSLN 有无转移作为应变量(0 = 无,1 = 有),以 Logistic 单因素分析有统计学意义的 6 种因素作为自变量,进行 enter 法 Logistic 多因素回归分析,结果显示共有 5 个因素进入 Logistic 回归方程。按照对 NSLN 出现转移的作用强弱依次为:阳性 SLN 大小($P < 0.01$)、阳性 SLN 包膜外扩散($P < 0.01$)、脉管侵犯($P < 0.01$)、肿瘤大小($P < 0.05$)、阴性 SLN 数量($P < 0.01$),见表 4。

表 1 285 例患者 NSLN 淋巴结转移状态的单因素分析 (计量资料)

Table 1 Univariate analysis of NSLN status in 285 patients (measurement data)

Characteristics	Negative NLSN(n=133)	Positive NLSN(n=152)	t	P
Age (years)	48.21 ± 9.76	49.33 ± 10.27	-0.94	0.35
Tumour size (cm)	2.60 ± 1.17	3.10 ± 1.20	-3.46	<0.01
Mulifocality	1.02 ± 0.17	1.03 ± 0.21	-7.7	0.44
Size of positive SLNs(cm)	0.55 ± 0.20	0.86 ± 0.23	-12.54	<0.01
Number of positive SLNs	1.29 ± 0.53	1.80 ± 1.01	-5.42	<0.01
Number of negative SLNs	1.87 ± 1.29	0.38 ± 0.63	12.11	<0.01

Note: SLNs: sentinel lymph node; NSLN: non sentinel lymph node; SLN: sentinel lymph node

表 2 285 例患者 NSLN 淋巴结转移状态的单因素分析 (计数资料)

Table 2 Univariate analysis of NSLN status in 285 patients (quantitative data)

Characteristics	Negative NLSN(n=133)	Positive NLSN(n=152)	χ ²	P
ER	Negative	39	0.86	0.35
	Positive	86		
PR	Negative	53	0.01	0.95
	Positive	72		
CerbB2	Negative	53	0.71	0.40
	Positive	26		
Histological grade	1	14	5.32	0.07
	2	91		
	3	26		
Vascular invasion	Negative	77	72.22	<0.01
	Positive	53		
Positive SLN membrane invasion	Negative	89	132.60	<0.01
	Positive	44		

表 3 285 例患者 NSLN 淋巴结转移状态的单因素 Logistic 分析

Table 3 Univariate logistic regression of NSLN status in 285 patients

Characteristics	β	S. E.	Wald	P	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
Age	0.011	0.012	0.881	0.348	1.011	0.988	1.035
Tumor size	0.369	0.112	10.841	0.001	1.446	1.161	1.802
Size of positive SLNs	7.639	0.923	68.486	<0.01	2 078.490	340.396	1 2691.400
Number of positive SLNs	0.891	0.191	21.714	<0.01	2.438	1.676	3.548
Number of negative SLNs	-1.687	0.201	70.174	<0.01	0.185	0.125	0.275
Mulifocality	0.514	0.688	0.559	0.455	1.672	0.434	6.443
CerbB2	0.270	0.321	0.710	0.399	1.310	0.699	2.458
ER	-0.239	0.259	0.855	0.355	0.787	0.474	1.307
PR	0.014	0.247	0.003	0.956	1.014	0.625	1.645
Vascular invasion	2.438	0.313	60.571	<0.01	11.452	6.197	21.161
Positive SLN membrane invasion	4.309	0.539	63.845	<0.01	74.335	25.835	213.888
Histological grade	0.175	0.243	0.518	0.472	1.191	0.739	1.920

表 4 285 例患者 NSLN 淋巴结转移状态的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate stepwise regression of NSLN status in 285 patients

Parameters	β	SE.	Wald	P	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
Size of positive SLNs-x1	5.508	0.944	34.04	<0.01	246.742	38.780	1 570.000
Positive SLN membrane invasion-x2	3.111	0.479	42.123	<0.01	22.454	8.775	57.460
Vascular invasion-x3	1.733	0.394	19.382	<0.01	5.656	2.615	12.233
Tumor size-x4	0.339	0.170	3.990	0.046	1.404	1.006	1.958
Number of negative SLNs-x5	-1.595	0.198	64.638	<0.01	0.203	0.138	0.299
Constant	-11.089	1.288	74.068	<0.01	<0.01		

2.3 Logistic 回归方程的建立

Logistic 回归方程的建立及其预测模型的评价:将表 3 中多因素分析结果代入方程,获得 Logistic 回归预测模型为:

$$P \approx e^{-11.089 + 5.508 X_1 + 3.111 X_2 + 1.733 X_3 + 0.339 X_4 - 1.595 X_5} / (1 + e^{-11.089 + 5.508 X_1 + 3.111 X_2 + 1.733 X_3 + 0.339 X_4 - 1.595 X_5})$$

并对 Logistic 回归预测模型行拟合优度检验,得出 $Prob > \chi^2 = 0.949 3$,拟合优度的 P 值为 $0.949 3$,故认为模型是合理的。对 Logistic 回归模型做 ROC 曲线分析,从图形中可见,当大约以 $P = 0.6$ 做为阳性、阴性的概率分割点时,敏感度、特异性曲线相交,似为最佳,见图 1。

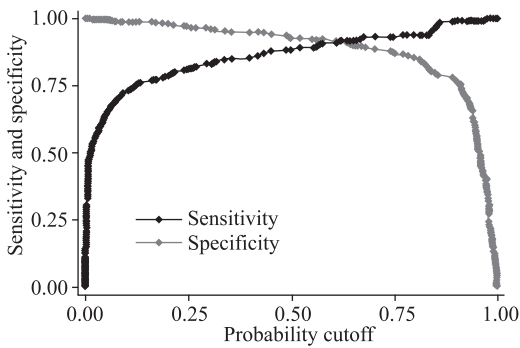


图 1 285 例患者 NSLN 淋巴结转移状态的多因素 Logistic 回归模型的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve of multivariate stepwise regression of NSLN status in 285 patients

2.4 预测模型的评价

以预测概率值 0.6 作为交界点, ≥ 0.6 认为 NSLN 为阳性, < 0.6 作为 NSLN 阴性。将上述方程代入样本中,其中数据完整病例共 278 例,包括为 NSLN 阴性 129 例,NSLN 阳性 149 例,结果预测 NSLN 阴性 126 例,NSLN 阳性 152 例,与样本实际数据比较,此概率模型判断 NSLN 转移的敏感度为 92.62% (138/149),特异性为 89.15% (115/129),总符合率 91.01% (253/278)。

3 讨论

乳腺癌是全球妇女最常见的实体性肿瘤之一^[8]。虽然近几年乳腺癌的发病率在西方国家有所下降,但在亚洲,包括中国,一直都稳步上升^[9-11]。前哨淋巴结活检技术的出现是乳腺癌外科治疗领域中的一个划时代事件,几乎所有大型的、随机的前瞻性临床试验都表明,前哨淋巴结活检(SLNB)相比于腋窝淋巴结清扫手术可以显著降低手术并发症^[12-15]。此外,NSABP B-32 试验以及其他的几个

大型临床试验也表明,如果前哨淋巴结活检为阴性,则并不一定需要行腋窝淋巴结清扫手术^[16]。而 SLN 阳性者常常需要行腋窝淋巴结清扫术。但最近,美国的 Z0011 试验结果对这一理念提出了挑战,试验表明对淋巴结转移仅仅局限于前哨淋巴结的乳腺癌患者,腋窝淋巴结清扫手术并不是必需的^[17]。由此可见,准确评估前哨淋巴结(SLN)阳性乳腺癌中出现非前哨淋巴结(NSLN)转移与否的概率具有非常现实的意义。

为了解决这个问题,国外学者曾经试图建立模型或计算图来预测 SLN 阳性乳腺中 NSLN 的状态^[18-21],比较著名的模型有凯特琳纪念癌症中心(MSKCC)的乳腺癌计算图(breast cancer nomogram, BCN)、Tenon 模型、斯坦福模型和剑桥模型,结果表明比较可靠的是 MSKCC 的 BCN 模型。不同模型中涵盖的变量不同,主要包括原发肿瘤和前哨淋巴结两个方面,比如原发肿瘤的大小、分级、激素受体和 CerbB2 表达情况、有否脉管侵犯、阳性 SLN 的大小、阳性 SLN 的数量、阳性 SLN 的包膜外扩散情况、阳性 SLN 的检测方法(HE 染色还是 IHC),比较具有预测价值的变量主要为原发肿瘤的大小、阳性 SLN 的大小和数量、脉管侵犯情况。但是 4 个模型都有其局限性,有的是模型太复杂、参数太多,有的是准确性不够,有的则是重复稳定性不够,缺乏不同人群的验证,是否适合我们国家的乳腺癌人群不得而知。基于此,我们回顾分析了本院既往的病例资料,采用多因素 Logistic 回归分析后显示,按照对 NSLN 出现转移的作用强弱依次为:阳性 SLN 大小、阳性 SLN 包膜外扩散、脉管侵犯、肿瘤大小、阴性 SLN 数量,其中影响最大的是阳性 SLN 大小,而阴性 SLN 数量的作用最小,提示阴性 SLN 数量越多,NSLN 出现转移的概率越小,某种程度上来说,上述关键因素同国外预测模型中涵盖的关键变量基本上是一致的。另外,我们通过 Logistic 方法建立的预测概率模型判断 NSLN 转移的准确度为 90.1% (246/273),敏感度为 92.5% (135/146),特异性为 87.4% (111/127),可以说该模型还是比较准确可靠的。

当然单凭公式不可能提供完美的手术决策,并且考虑到我们的病例数据来源于单一肿瘤治疗中心,因而尚需要进一步在大量病例、不同人群、不同治疗中心进行验证。但本研究所建立的风险模型毕竟为乳腺癌是否需要行腋窝淋巴结清扫手术决策提供了参考依据,对上述危险因素或预测因子的综

合观察、评估将更有助于外科医师选择最佳的治疗手段。

参考文献:

- [1] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30):7703-20.
- [2] Rubio IT, Korourian S, Cowan C, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer[J]. *Am J Surg*, 1998, 176(6):532-7.
- [3] Carlson RW, McCormick B. Update: NCCN breast cancer Clinical Practice Guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2005, 3 Suppl 1:S7-11.
- [4] Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(13):2553-9.
- [5] Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, *et al.* Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma[J]. *Ann Surg*, 1997, 226(3):271-6.
- [6] Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, *et al.* Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection[J]. *Arch Surg*, 2001, 136(6):688-92.
- [7] Sachdev U, Murphy K, Derzie A, *et al.* Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. *Am J Surg*, 2002, 183(3):213-7.
- [8] Nakhliis F, Golshan M. Bevacizumab: where do we go from here in breast cancer? [J]. *Transl Cancer Res*, 2012, 1(1):55-6.
- [9] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, *et al.* Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(1):10-21.
- [10] Zhang BN, Cao XC, Chen JY, *et al.* Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer (2011 edition) [J]. *Gland Surg*, 2012, 1(1):39-61.
- [11] Rashid OM, Takabe K. The evolution of the role of surgery in the management of breast cancer lung metastasis[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(4):420-4.
- [12] Fan F. Sentinel lymph node micrometastases and/or tumor cells in breast cancer: an evolving field[J]. *Gland Surg*, 2012, 1(1):5-6.
- [13] Bernet L, Cano R. Metastatic sentinel node and axillary lymphadenectomy revisited[J]. *Gland Surg*, 2012, 1(1):7-8.
- [14] 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):5213-9.
- [15] Nelson V, Rademaker A, Kaklamani V. Paradigm of polyendocrine therapy in endocrine responsive breast cancer: the role of fulvestrant[J]. *Chin Clin Oncol*, 2013, 2(1):10.
- [16] Ashikaga T, Krag DN, Land SR, *et al.* Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(2):111-8.
- [17] Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 Trial[J]. *Cancer Control*, 2012, 19(4):267-76.
- [18] Andersson Y, Frisell J, de Boniface J, *et al.* Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases: evaluation of the tenon score[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2012, 6:31-8.
- [19] Tvedskov TF, Jensen MB, Lisse IM, *et al.* High risk of non-sentinel node metastases in a group of breast cancer patients with micrometastases in the sentinel node[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10):2367-75.
- [20] Meretoja TJ, Strien L, Heikkil PS, *et al.* A simple nomogram to evaluate the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with minimal sentinel node involvement[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):567-76.
- [21] Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkil PS, *et al.* International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(24):1888-96.

[编辑:黄园玲;校对:邱颖慧]