

预测乳腺癌非前哨淋巴结转移的临床意义

张涛¹, 张保宁¹, 杨红鹰², 孙耘田², 刘琳³, 陈盛祖³

Clinical Significance of Prognosticating Non-SLN Metastasis in Breast Cancer

ZHANG Tao¹, ZHANG Bao-ning¹, YANG Hong-ying², SUN Yun-tian², LIU Lin³, CHEN Sheng-zu³

1. Department of Surgical Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Pathology; 3. Department of Nuclear Medicine

Abstract :Objective In order to avoid axillary dissection in the patients without lymph node metastases, factors associated with metastases of non-SLN should be found to prognosticate whether non-SLN has metastases. **Methods** A database including 116 breast cancer patients who underwent SLN biopsy between May, 1999 and February, 2004 was reviewed. Using soft ware SPSS 10.0 univariate and multivariate analysis were performed to evaluate the relationship between 10 factors and non-SLN metastasis in order to find which factor is associated with metastasis. **Results** Tumor size greater than 2cm, lymphatic invasion, c-erbB2(+) were positively correlated with metastasis in non-SLN. When a patient has one factor, the metastasis rate of non-SLN is 91% ~ 95%, when has two factors, the rate is 94% ~ 100%, when has three factors, the rate is 100%. **Conclusion** SLN biopsy combined with prognosis of non-SLN help patients with metastases only in SLN to avoid axillary dissection, and then the treatment will be more purposive than before.

Key words :Breast cancer ;Non-SLN ;Metastasis ; Prognosis

摘要:目的 寻找与乳腺癌非前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)转移相关的指标,预测非 SLN 是否有转移,避免对腋窝淋巴结无转移的患者进行腋窝清扫。**方法** 回顾性分析从 1999 年 5 月到 2004 年 2 月完成的 116 例乳腺癌 SLN 活检病例,应用统计软件 SPSS10.0 对 10 种临床因素进行单因素和多因素分析,研究哪些因素与非 SLN 转移相关。**结果** 原发肿瘤大于 2cm,脉管浸润,c-erbB2(+) 这三个因素与非 SLN 转移相关,具有其中一个因素时,非 SLN 转移机率为 91% ~ 95%,具有其中两个因素时为 94% ~ 100%,三个因素均具有时为 100%。**结论** 非 SLN 转移的预测和 SLN 活检相结合,可以使转移仅局限于 SLN 的患者免除腋窝清扫,使治疗更加有的放矢。

关键词:乳腺癌;非前哨淋巴结;转移;预测

中图分类号:R737.904 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)05-0308-03

0 引言

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)可以准确反映乳腺癌患者腋窝淋巴结的转移状况,对于 SLN 阴性的患者,表明腋窝淋巴结无转移,可以免除腋窝清扫;对于 SLN 阳性的患者,约 38% ~ 67% 仅局限于 SLN 转移^[1],其余的腋窝淋巴结仍无转移,故此类患者仍然可以免除腋窝清扫,减少术后并发症的发生,提高生活质量,如何分辨出此类患者的关键是判断非 SLN 是否有转移。本文回顾性分析我院从 1999 年 5 月到 2004 年 2 月完成的 116 例乳腺癌 SLN 活检病例,分析与非 SLN 转移相关的因

素,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组病例均为女性,年龄为 29 ~ 71 岁,平均年龄 46.9 岁,绝经前 70 例,绝经后 46 例,肿物切除活检后的病例 22 例;肿物位于内上象限 22 例,内下象限 5 例,外上象限 79 例,外下象限 10 例;临床 TNM 分期均为 T1 ~ 2N0M0,其中 T1 期 45 例, T2 期 71 例;术式为改良根治术 93 例,区段 + 腋窝淋巴结清扫 23 例;病理为浸润性导管癌 104 例,导管内癌 11 例,髓样癌 1 例。

1.2 药品及设备

同位素示踪剂为 ^{99m}Tc 标记的右旋糖酐(^{99m}Tc-DX),乳腺淋巴显像用 Elscint APEX-6 HR

收稿日期:2004-04-12;修回日期:2004-08-02

基金项目:国家十五科技攻关资金资助项目(2001BA703B20)

作者单位:1. 100021 北京,中国协和医科大学中国医学科学院肿瘤医院腹部外科,2. 病理科,3. 核医学科

SPECT,术中 探测仪应用美国泰科公司生产的前哨淋巴结导航仪 Navigator GPS。

1.3 方法

术前 2~4 小时左右于肿瘤周围表面皮肤上均匀地选取 4 点,每点皮内注射^{99m}Tc-DX 0.25 mCi/0.25 ml,注射后 15、30、60、90 分钟,进行淋巴显像,初步判断 SLN 数目和部位,而后入手术室,术前用

探测仪进行体表探测,并标记出 SLN 位置,然后行改良根治术或区段切除+腋窝淋巴结清扫,当腋窝解剖到第一水平时,再次用 探测仪探测,并结合体表 SLN 标记,寻找 SLN 并将之切除,当把全部 SLN 切除后,继续完成腋窝清扫。

1.4 统计学处理

应用统计软件 SPSS 10.0 完成统计分析,单因素分析应用四格表精确检验(Fish exact test),多因素分析应用 Logistic Regression 模型。

2 结果

SLN 活检的成功率为 96%,灵敏度为 92%,特异度为 100%,假阴性率为 8%,假阳性率为 0,准确率为 96.6%,每例患者的 SLN 为 1~4 个,非 SLN 为 11-17 个。当原发肿瘤大于 2cm 时,非 SLN 的转移率为 91%(21/23),脉管浸润时为 95%(18/19),c-erbB-2(+)时为 94%(17/18),且 c-erbB-2 表达程度越高,非 SLN 发生转移的机率越大。如果原发肿瘤 > 2cm,且有脉管浸润,则非 SLN 的转移率为 100%(16/16);原发肿瘤 > 2cm,且 c-erbB-2(+)时为 94%(16/17);脉管浸润,且 c-erbB-2(+)时为 100%(15/15)。如果原发肿瘤 > 2cm,且有脉管浸润和 c-erbB-2(+)则全部 14 例非 SLN 都有转移,各种临床因素与非 SLN 转移的关系,见表 1。

3 讨论

SLN 为首先接受原发肿瘤淋巴引流的一个或数个淋巴结,其病理学状态可以反映整个区域淋巴结的状态^[2]。通过对 SLN 活检可以了解腋窝淋巴结是否有转移,从而避免对腋窝淋巴结无转移的患者进行腋窝清扫,避免术后上肢水肿和功能障碍等并发症的发生,达到微创治疗的目的。Ciuliano 等^[3]报道 67 例 SLN 阴性的乳腺癌患者仅行 SLN 活检,未做腋窝清扫,随访 39 个月,腋窝均无复发,术后并发症明显低于进行腋窝清扫的患者。Blanchard 等^[4]报道 685 例 SLN 阴性的乳腺癌患者,未做腋窝清扫,随访 4 年,仅 1 例出现腋窝复发。因此对于 SLN 阴性的患者,不做腋窝清扫是可行的,但要求 SLN 检测必须准确,我们可以通过提高 SLN

活检技术和进行详细的病理学检查来提高 SLN 检测的准确性,一般认为当假阴性率低于 5%,成功率达到 90% 以上时可以将 SLN 活检技术应用于临床^[5],即对 SLN 阴性患者不再进行腋窝清扫。

表 1 各种临床因素与非 SLN 转移的关系

因素	分类	nSLN +	nSLN -	单因素分析 P 值	多因素分析 P 值
肿瘤位置	外上	14	3	0.071	0.245
	外下	5	0		
	内上	4	0		
	内下	1	2		
肿瘤大小	>2cm	21	2	0.046	0.020
	2cm	3	3		
	分级	1 级	1		
2 级	8	5			
3 级	15	0			
脉管浸润	有	18	1	0.036	0.011
	无	6	4		
SLN(+)数目	1	15	1	0.097	0.706
	2	3	3		
	3	4	1		
	>3	2	0		
	ER	+	20		
-	4	1			
PR	+	18	4	1.000	0.776
	-	6	1		
p53	+	11	3	1.000	0.622
	-	12	2		
c-erbB-2	+	17	1	0.041	0.023
	-	6	4		
PCNA	+	19	3	1.000	0.832
	-	5	2		

不进行腋窝清扫的前提是腋窝淋巴结无转移,故即使 SLN 阳性但非 SLN 无转移的患者仍可免除腋窝清扫,如果能预测非 SLN 是否有转移,将使这一部分患者受益。Hwang 等^[6]报道原发肿瘤大于 2cm,SLN 转移灶大于 2mm,淋巴管浸润与非 SLN 转移有关。Travagli 等^[7]报道淋巴管浸润与非 SLN 转移有关。Sachdev 等^[8]报道原发肿瘤大于 2cm,SLN 转移灶大于 2mm,淋巴管浸润与非 SLN 转移有关。从本组病例看,在 10 种临床因素中,原发肿瘤大于 2cm,脉管浸润,c-erbB-2(+)与非 SLN 转移有关,这三个与非 SLN 转移相关的高危因素中,患者具有的因素越多,非 SLN 发生转移的概率越大,反之,如果患者没有任何一个高危因素,则非 SLN 发生转移的概率较小,可以考虑免除腋窝清扫。Weiser 等^[9]报道肿块小于 1cm,SLN 转移灶小于 2mm,脉管无浸润的患者非 SLN 转移的可能性很



小,同时具备这三个因素的 24 例患者非 SLN 均无转移。

总之,SLN 活检的应用使我们用微创的方法就可以了解腋窝淋巴结的转移状况,对于转移仅限于 SLN 的患者,虽然找到了一些指标与这类患者相关,但尚需寻找更好的预测方法,从而使治疗更加有的放矢。

参考文献:

[1] Czerniecki B, Scheff A, Callans L, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratin improves the sensitivity of sentinel node biopsy in patients with breast cancer[J]. *Cancer*, 1999, 85(5):1098-1003.

[2] Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathological validation of the sentinel node hypothesis in breast cancer[J]. *Ann Surg*, 1997, 226(3):271-278.

[3] 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):2553-2559.

[4] Blanchard DK, Donohue J, Reynolds C, et al. Relapse and

morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer [J]. *Arch Surg*, 2003, 138(5):482-487.

[5] Smillie T, Hayashi A, Rusnak C, et al. Evaluation of feasibility and accuracy of sentinel node biopsy in early breast cancer [J]. *Am J Surg*, 2001, 181(5):427-430.

[6] Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(3):248-254.

[7] Travaglini JP, Atallah D, Malthieu MC, et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(4):403-406.

[8] 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):213-217.

[9] Weiser RR, Montgomery KK, Tan L K, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(2):145-149.

[编辑:刘红武;校对:周永红]

(上接第 307 页)

成高浓度聚积,不仅可避免全身应用 mIL-12 带来的毒副作用,又可使 mIL-12 在局部获得持久表达,有利于免疫反应的激发和维持。另外,经 mIL-12 基因修饰的肿瘤细胞,其免疫原性增强,细胞表面某些黏附分子和 MHC 抗原的表达也增强,可以诱导机体产生较强的免疫应答。本试验中,在注射 Tf-PEI/DNA 的治疗组,其小鼠脾脏 NK 细胞活性明显高于空载体对照组和空白对照组。提示 mIL-12 可有效提高 NK 细胞活性,增强机体的抗肿瘤免疫功能。

所以我们得出结论:Tf-PEI 可以高效的、向性地 将 mIL-12 基因导入裸鼠骨肉瘤模型,mIL-12 可以显著地提高裸鼠脾 NK 细胞的抗肿瘤活性。

(本文图 3 见 324 页)

参考文献:

[1] Jia SF, Worth LL, Densmore CL, et al. Eradication of osteo-

sarcoma lung metastases following intranasal interleukin-12 gene therapy using a nonviral polyethylenimine vector [J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(3):260-266.

[2] Pollard H, Remy JS, Loussouarn G, et al. Polyethylenimine but not cationic lipids promotes transgene delivery to the nucleus in mammalian cells [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(13):7507-7511.

[3] Godbey WT, Barry MA, Saggau P, et al. Poly(ethyleneimine)-mediated transfection: a new paradigm for gene delivery [J]. *J Biomed Mater Res*, 2000, 51(3):321-328.

[4] Kircheis R, Kichler A, Wallner G, et al. Coupling of cell-binding ligands to polyethylenimine for targeted gene delivery [J]. *Gene Ther*, 1997, 4(5):409-418.

[5] Kircheis R, Wightman L, Kursu M, et al. Tumor-targeted gene delivery: an attractive strategy to use highly active effector molecules in cancer treatment [J]. *Gene Ther*, 2002, 9(11):731-735.

[6] Kircheis R, Schuller S, Brunner S, et al. Polycation-based DNA complexes for tumor-targeted gene delivery in vivo [J]. *J Gene Med*, 1999, 1(2):111-120.

[编辑:安 凤;校对:周永红]

