

· 论著 ·

乳腺癌患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的危险因素及其对预后的影响

廖欣 马丹丹 齐晓伟 姜军

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的危险因素,并分析其对预后的影响。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月至 2014 年 12 月在陆军军医大学西南医院就诊的 306 例腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者资料。所有患者均在术前接受了 2 个周期以上新辅助化疗,其后进行了包括 I ~ III 水平腋窝淋巴结清扫的乳腺癌改良根治术。采用 χ^2 检验分析患者临床病理特征与Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的关系,并用 Logistic 回归模型分析Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的独立危险因素,用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验进行生存分析。**结果** 单因素分析发现:cT 分期、cN 分期、临床分期、I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目及新辅助化疗疗效均与Ⅲ水平腋窝淋巴结状态有关($\chi^2 = 24.116, 65.139, 83.175, 140.223, 41.482, P$ 均 <0.001)。Logistic 回归分析显示:新辅助化疗后,临床Ⅲ_A、Ⅲ_B、Ⅲ_C 期乳腺癌患者Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险均显著高于Ⅱ_A 期患者(Ⅲ_A 比Ⅱ_A: $OR=29.095, 95\% CI: 2.596 \sim 326.034, P=0.006$; Ⅲ_B 比Ⅱ_A: $OR=75.145, 95\% CI: 5.083 \sim 1110.837, P=0.002$; Ⅲ_C 比Ⅱ_A: $OR=124.097, 95\% CI: 10.082 \sim 1527.514, P<0.001$);并且, I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目 ≥ 4 枚者Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险显著高于 <4 枚者($OR=21.813, 95\% CI: 9.633 \sim 49.389, P<0.001$),新辅助化疗后疾病稳定或进展者Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险显著高于临床完全缓解者($OR=17.138, 95\% CI: 2.894 \sim 101.481, P=0.002$)。对所有患者进行中位时间 78 个月(7 ~ 147 个月)的随访,发现新辅助化疗后仍有Ⅲ水平腋窝淋巴结转移者,其 5 年 DFS 率及 5 年 OS 率均明显低于仅有 I ~ II 水平腋窝淋巴结转移者(DFS 率:35.1% 比 78.9%, $P<0.001$; OS 率:52.8% 比 83.9%, $P<0.001$)。**结论** 临床分期Ⅲ_A 期以上乳腺癌患者新辅助化疗后有较高的Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险;新辅助化疗后 I ~ II 水平腋窝淋巴结转移 4 枚以上者,如术中未行Ⅲ水平腋窝淋巴结清扫,则有可能存在局部淋巴结转移灶残留;Ⅲ水平腋窝淋巴结状态是影响乳腺癌患者预后的重要因素。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴结转移; 回归分析; 预后**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A

Risk factors and prognostic significance of level III axillary lymph node metastasis in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy Liao Xin, Ma Dandan, Qi Xiaowei, Jiang Jun. Department of Breast and Thyroid Surgery, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Jiang Jun, Email: jcbd@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of level III axillary lymph node (ALN) metastasis in breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy and analyze their significance on patient prognosis. **Methods** A total of 306 breast cancer patients with ALN metastasis in Southwest Hospital, Army Medical University from January 2007 to December 2014 were enrolled for a retrospective study. All the patients underwent neoadjuvant chemotherapy of two or more cycles, followed by mastectomy and ALN dissection (level I ~ III). χ^2 test was used to analyze the relationship between clinicopathological characteristics of patients and level III ALN metastasis, and Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors for level III ALN metastasis. Kaplan-Meier survival curve and Log-rank test were used for survival analysis. **Results** Univariate analysis showed that stage cT, stage cN, clinical stage, the number of metastatic level I ~ II ALNs and efficacy of neoadjuvant chemotherapy were correlated with the status of level III ALNs ($\chi^2 =$

24. 116, 65. 139, 83. 175, 140. 223, 41. 482, all $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that after neoadjuvant chemotherapy, the patients with stage III_A, III_B or III_C breast cancer had significantly higher risk of level III ALN metastasis compared with stage II_A breast cancer (III_A vs II_A: $OR = 29.095$, 95% $CI: 2.596-326.034$, $P = 0.006$; III_B vs II_A: $OR = 75.145$, 95% $CI: 5.083-1110.837$, $P = 0.002$; III_C vs II_A: $OR = 124.097$, 95% $CI: 10.082-1527.514$, $P < 0.001$). The risk of level III ALN metastasis was significantly higher in patients with ≥ 4 metastatic level I-II ALNs than in patients with < 4 metastatic ALNs ($OR = 21.813$, 95% $CI: 9.633-49.389$, $P < 0.001$). The patients with stable or progressive disease had significantly higher risk of level III ALN metastasis compared with the patients with clinical complete response ($OR = 17.138$, 95% $CI: 2.894-101.481$, $P = 0.002$). All patients were followed up for median 78 months (range: 7-147 months). The patients with level III ALN metastasis after neoadjuvant chemotherapy had significantly lower 5-year DFS and OS compared with those with level I-II ALN metastasis (DFS: 35.1% vs 78.9%, $P < 0.001$; OS: 52.8% vs 83.9%, $P < 0.001$). **Conclusions** Patients with clinic stage III_A or over breast cancer are in high risk of level III ALN metastasis after neoadjuvant chemotherapy. The patients with more than 4 metastatic ALNs at level I-II after neoadjuvant chemotherapy may present residual lymph node metastasis if no dissection level III ALNs is performed during surgery. The status of level III ALNs is an important prognostic factor in breast cancer patients.

【Key words】 Breast neoplasms; Lymph node metastasis; Regression analysis; Prognosis

新辅助化疗后腋窝淋巴结状态是影响乳腺癌患者预后的重要因素。新辅助化疗后腋窝淋巴结 pCR 者相对于未获得 pCR 者,其 OS 及 DFS 均有明显优势^[1]。III 水平腋窝淋巴结作为腋窝淋巴结的一部分,其病理状态直接影响着术后的分期及相关后续治疗的选择,但新辅助化疗后乳腺癌患者 III 水平腋窝淋巴结转移情况及相关影响因素鲜见文献报道。笔者通过回顾性研究方法,分析新辅助化疗后乳腺癌患者 III 水平腋窝淋巴结转移的危险因素及其对预后的影响。

资料与方法

一、一般资料

收集 2007 年 1 月至 2014 年 12 月在陆军军医大学西南医院乳腺甲状腺外科接受新辅助化疗且行手术的乳腺癌患者资料,并根据以下标准入组:(1)女性,单侧病灶;(2)入院时乳腺原发灶经病理学活组织检查(简称活检)证实为浸润性乳腺癌,术前穿刺活检或术后病理证实同侧腋窝淋巴结转移;(3)行包括 III 水平腋窝淋巴结清扫在内的改良根治术;(4)颈部淋巴结超声提示无锁骨上淋巴结转移,胸部 CT、腹部超声及全身骨显像提示无远处转移。排除标准:(1)入院前原发灶已切除或局部复发再次手术;(2)术前接受过乳腺癌相关靶向治疗、内分泌治疗或放射治疗;(3)同时合并有其他恶性肿瘤。根据以上入组及排除标准,共获得符合条件的患者 306 例。患者年龄 25~70 岁,中位年龄 46 岁,入院时均常规进行原发灶、乳腺所属区域淋巴结超声检查及体格检查,部分临床分期较晚的患者行 PET-CT

检查。肿瘤病理类型主要为浸润性导管癌 281 例(91.8%),浸润性小叶癌 14 例(4.6%)及特殊性浸润癌 11 例(3.6%)。

所有患者接受新辅助化疗及手术前已签署知情同意书,本研究经过陆军军医大学西南医院医学伦理委员会批准。

二、临床分期及新辅助化疗疗效判定方法

临床分期按照美国癌症联合委员会乳腺癌 TNM 分期(第 7 版)^[2]方法进行,并根据超声报告原发肿瘤最长径的大小区分 cT₁、cT₂、cT₃ 期,体格检查发现肿瘤侵犯皮肤者为 cT₄ 期;超声或 PET-CT 检查提示 III 水平腋窝淋巴结阳性为 cN₃ 期,同侧腋窝发现固定或融合淋巴结为 cN₂ 期,其余患者为 cN₁ 期。

原发肿瘤的新辅助化疗疗效判定依据实体瘤疗效评价标准 1.1 版^[3]:新辅助化疗后超声未查见肿瘤为临床完全缓解;肿瘤最长径缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解;肿瘤最长径增加 $> 20\%$ 为疾病进展;肿瘤最长径缩小 $< 30\%$,或增加 $\leq 20\%$ 为疾病稳定。pCR 定义为癌细胞完全消失或仅有原位癌残留^[4]。

三、治疗方式

新辅助化疗方案包括蒽环类联合紫杉类方案(表柔比星+多西他赛/表柔比星+多西他赛+环磷酰胺,273 例)以及蒽环类为主的方案(表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶/表柔比星+环磷酰胺,33 例)。预计新辅助化疗 6 个周期,实际完成 2 个周期者 54 例,3~4 个周期者 218 例,5~6 个周期者 34 例。所有患者新辅助化疗后均接受包括全腋窝淋巴结清扫在内的乳腺癌改良根治术。III 水平腋窝淋巴结清扫方式包括胸大、小肌牵开法及胸大肌劈开法,部分 III 水

平腋窝淋巴结清扫困难者切除胸小肌后再行清扫。术后根据术前化疗情况完成全部化疗周期。激素受体阳性患者均进行内分泌治疗,HER-2 阳性表达者中仅 18.9% (14/74) 进行了曲妥珠单抗抗体治疗。具有术后放射治疗指征者在术后 6 个月内接受放射治疗。放射治疗共进行 5 个周期(25 次),基础照射范围包括胸壁及锁骨上下,平均照射剂量为 50 Gy(45~65 Gy)。

四、统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线对 I~II 水平腋窝淋巴结转移数目的截断值进行分析,选取约登指数(敏感度+特异度-1)最大时 I~II 水平腋窝淋巴结转移数目作为最佳截断值。在单因素分析中,采用 χ^2 检验寻找与新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结转移相关的临床病理特征;在多因素分析中,采用 Logistic 逐步回归模型分析 III 水平腋窝淋巴结转移的独立影响因素,具体变量赋值见表 1。在生存分析中,采用 Kaplan-Meier 曲线及 Log-rank 检验来分析新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结转移对患者 DFS(从手术到第 1 次出现局部复发或远处转移的时间)及 OS(从手术到肿瘤相关死亡的时间)的影响。以 $P<0.050$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、基本情况

所有患者新辅助化疗后总 pCR 率为 9.2% (28/306)。I~II 水平腋窝淋巴结清扫数目为 5~39 枚,中位数为 16 枚,其中转移性淋巴结数目为

1~34 枚,中位数为 3 枚;III 水平腋窝淋巴结清扫数目为 1~14 枚,中位数为 3 枚,其中转移性淋巴结 1~14 枚,中位数为 2 枚。术后病理提示腋窝淋巴结无转移者占 20.6% (63/306),有转移者占 79.4% (243/306),III 水平腋窝淋巴结转移者占 34.3% (105/306),仅 0.7% (2/306) 患者 I~II 水平腋窝淋巴结未发现转移而 III 水平腋窝淋巴结存在转移。

二、I~II 水平腋窝淋巴结转移数目截断值的确定

由 I~II 水平腋窝淋巴结转移数目预测 III 水平腋窝淋巴结状态的 ROC 曲线(图 1)显示,ROC 曲线下面积为 0.909,标准误为 0.018,95% CI: 0.873~0.945, $P<0.001$ 。约登指数最大值为 0.706,此时截断值为 3.5,预测的敏感度为 89.5% (94/105),特异度为 81.1% (163/201),阳性预测值为 71.2% (94/132),阴性预测值为 93.7% (163/174)。根据实际情况淋巴结数目应为整数,遂将截断值设为 4。

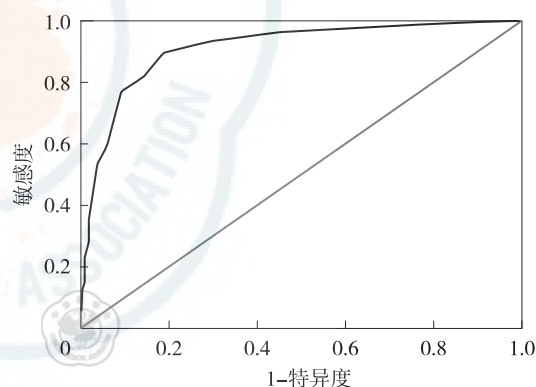


图 1 I~II 水平腋窝淋巴结转移数目预测 III 水平腋窝淋巴结状态的受试者工作特征曲线

表 1 乳腺癌患者新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结转移影响因素的 Logistic 回归分析变量赋值表

变量	变量名	变量分类及赋值
年龄	X	<50 岁=1, ≥50 岁=2
肿瘤位置	X	内侧=1, 外侧=2, 中央区=3
cT 分期	X	cT ₁ 期=1, cT ₂ 期=2, cT ₃ 期=3, cT ₄ 期=4
cN 分期	X	cN ₁ 期=1, cN ₂ 期=2, cN ₃ 期=3
临床分期	X	II _A 期=1, II _B 期=2, III _A 期=3, III _B 期=4, III _C 期=5
新辅助化疗疗效	X	临床完全缓解=1, 临床部分缓解=2, 疾病稳定或进展=3
I~II 水平腋窝淋巴结转移数目	X	<4 枚=1, ≥4 枚=2
雌激素受体	X	--=0, +=1
孕激素受体	X	--=0, +=1
HER-2	X	--=0, +=1
分子分型	X	HR(+)/HER-2(-)=1, HR(+)/HER-2(+)=2, HR(-)/HER-2(+)=3, TNBC=4
III 水平腋窝淋巴结病理状态	Y	无转移=0, 有转移=1

注: HR 为激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2; TNBC 为三阴性乳腺癌

三、新辅助化疗后乳腺癌患者Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的单因素和多因素分析

单因素分析显示:cT 分期、cN 分期、临床分期、I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目及新辅助化疗疗效

均与新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移有关;患者年龄、肿瘤位置、ER 状态、PR 状态、HER-2 状态及分子分型均与新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移无关(表 2)。

表 2 306 例乳腺癌患者临床病理特征与新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的关系

临床病理特征	例数	Ⅲ水平腋窝淋巴结 [例(%)]		χ^2 值	P 值
		未转移	转移		
年龄					
<50 岁	206	138(67.0)	68(33.0)	0.476	0.490
≥50 岁	100	63(63.0)	37(37.0)		
肿瘤位置					
内侧	49	38(77.6)	11(22.4)	3.736	0.154
外侧	172	108(62.8)	64(37.2)		
中央区	85	55(64.7)	30(35.3)		
cT 分期					
cT ₁ 期	47	39(83.0)	8(17.0)	24.116	<0.001
cT ₂ 期	186	129(69.4)	57(30.6)		
cT ₃ 期	43	23(53.5)	20(46.5)		
cT ₄ 期	30	10(33.3)	20(66.7)		
cN 分期					
cN ₁ 期	183	150(82.0)	33(18.0)	65.139	<0.001
cN ₂ 期	58	33(56.9)	25(43.1)		
cN ₃ 期	65	18(27.7)	47(72.3)		
临床分期					
Ⅱ _A 期	35	34(97.1)	1(2.9)	83.175	<0.001
Ⅱ _B 期	109	94(86.2)	15(13.8)		
Ⅲ _A 期	76	46(60.5)	30(39.5)		
Ⅲ _B 期	21	9(42.9)	12(57.1)		
Ⅲ _C 期	65	18(27.7)	47(72.3)		
新辅助化疗疗效					
临床完全缓解	37	33(89.2)	4(10.8)	41.482	<0.001
临床部分缓解	182	134(73.6)	48(26.4)		
疾病稳定或进展	87	34(39.1)	53(60.9)		
I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目					
<4 枚	174	163(93.7)	11(6.3)	140.223	<0.001
≥4 枚	132	38(28.8)	94(71.2)		
雌激素受体					
-	115	74(64.3)	41(35.7)	0.146	0.702
+	191	127(66.5)	64(33.5)		
孕激素受体					
-	124	79(63.7)	45(36.3)	0.361	0.548
+	182	122(67.0)	60(33.0)		
HER-2					
-	232	151(65.1)	81(34.9)	0.153	0.695
+	74	50(67.6)	24(32.4)		
分子分型					
HR(+)/HER-2(-)	177	117(66.1)	60(33.9)	1.198	0.753
HR(+)/HER-2(+)	33	24(72.7)	9(27.3)		
HR(-)/HER-2(+)	41	26(63.4)	15(36.6)		
TNBC	55	34(61.8)	21(38.2)		

注:HR 为激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2;TNBC 为三阴性乳腺癌

多因素分析显示:临床Ⅲ_C、Ⅲ_B、Ⅲ_A期患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险分别是Ⅱ_A期的124倍、75倍和29倍,但临床Ⅱ_B期与Ⅱ_A期患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险的差异无统计学意义;新辅助化疗后Ⅰ~Ⅱ水平腋窝淋巴结转移数≥4枚者Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险是<4枚者的22倍;新辅助化疗后疾病稳定+进展患者Ⅲ水平腋窝淋巴结转移风险是临床完全缓解者的17倍(表3)。

四、生存情况

对本组患者进行中位时间为78个月(7~147个月)的随访,总的5年DFS率、5年OS率分别为65.3%和76.0%。患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结仍有转移者($n=105$)、仅Ⅰ~Ⅱ水平腋窝淋巴结转移者($n=138$)及无淋巴结转移者($n=63$)5年DFS率分别为35.1%、78.9%和85.7%,5年OS率分别为52.8%、83.9%和96.8%。新辅助化疗后不同水平腋窝淋巴结转移者间5年DFS率及5年OS率差异均有统计学意义($\chi^2=82.617$ 、75.329, P 均<0.001)。进一步两两比较发现,新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结仍有转移者5年DFS率和5年OS率均显著低于仅Ⅰ~Ⅱ水平腋窝淋巴结转移者($\chi^2=52.554$ 、43.542, P 均<0.001)及无腋窝淋巴结转移者($\chi^2=46.040$ 、43.183, P 均<0.001)(图2、3)。

讨 论

Ⅲ水平腋窝淋巴结位于腋窝尖部锁骨下方,又称锁骨下淋巴结,在胸小肌内侧,沿腋静脉近端前下方分布,接受腋窝淋巴结前群、外侧群、后群、中

央群及胸肌间淋巴结引流的淋巴液,其输出淋巴管组成锁骨下淋巴干,注入左右淋巴导管或静脉角^[5]。当Ⅲ水平腋窝淋巴结发生转移时发生血行转移的可能性明显增大^[6]。既往研究表明,在腋窝淋巴结转移的患者中约15%~40%患者存在Ⅲ水平腋窝淋巴结转移^[6-9],而有关新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移率的报道则较少。Fan等^[10]报道,521例临床

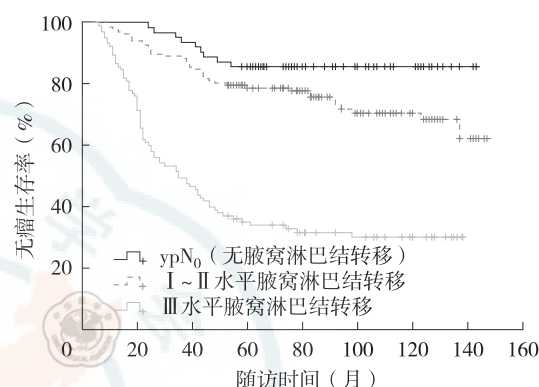


图2 不同水平腋窝淋巴结转移乳腺癌患者的无瘤生存曲线

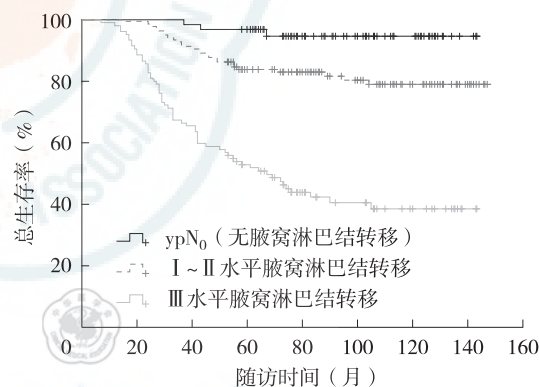


图3 不同水平腋窝淋巴结转移乳腺癌患者的总生存曲线

表3 采用 Logistic 逐步回归模型分析乳腺癌患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的影响因素($n=306$)

临床病理因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95% 置信区间	P 值
临床分期						
Ⅱ _A 期	参考值					
Ⅱ _B 期	1.432	1.204	1.414	4.187	0.395 ~ 44.353	0.234
Ⅲ _A 期	3.371	1.233	7.474	29.095	2.596 ~ 326.034	0.006
Ⅲ _B 期	4.319	1.374	9.879	75.145	5.083 ~ 1 110.837	0.002
Ⅲ _C 期	4.821	1.281	14.168	124.097	10.082 ~ 1 527.514	<0.001
新辅助化疗疗效						
临床完全缓解	参考值					
临床部分缓解	0.915	0.807	1.284	2.497	0.513 ~ 12.154	0.257
疾病稳定或进展	2.841	0.907	9.804	17.138	2.894 ~ 101.481	0.002
Ⅰ~Ⅱ水平腋窝淋巴结转移数目						
<4 枚	参考值					
≥4 枚	3.082	0.417	54.561	21.813	9.633 ~ 49.389	<0.001

I ~ II 期乳腺癌患者新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结转移率为 9.0%; 本研究中临床 II ~ III 期乳腺癌患者新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结转移率为 34.3% (105/306), 与其差异较大, 这可能与纳入对象的临床分期不同有关, 本研究中临床 III 期以上患者占 52.9% (162/306), 临床分期明显高于 Fan 等的研究。值得注意的是, 本研究还发现 2 例患者 I ~ II 水平腋窝淋巴结阴性而 III 水平腋窝淋巴结存在转移, 这可能与新辅助化疗后 I ~ II 水平腋窝淋巴结转阴但 III 水平腋窝淋巴结仍存在转移有关。这 2 例患者中, 1 例临床分期为 III_B 期, 激素受体 (+)/HER-2(+), I ~ II 水平腋窝淋巴结 0/22, III 水平腋窝淋巴结 1/5; 另 1 例临床分期为 III_A 期, 激素受体 (-)/HER-2(-), I ~ II 水平腋窝淋巴结 0/12, III 水平腋窝淋巴结 4/5。这种情况虽在本研究中较为特殊, 仅占 0.7% (2/306), 但在临床工作中仍需引起足够重视。

新辅助化疗前超声提示腋窝淋巴结转移但新辅助化疗后腋窝淋巴结为阴性的患者, 是否可用前哨淋巴结活检替代腋窝淋巴结清扫还在进一步研究中^[11-13], 但对新辅助化疗前后腋窝淋巴结均有转移的患者进行腋窝淋巴结清扫仍是当前外科治疗的标准。目前, 有关腋窝淋巴结清扫的范围尚存在较大争议, 《NCCN 乳腺癌临床实践指南》^[14] 建议常规进行 I ~ II 水平腋窝淋巴结清扫, 而仅对 II/III 水平腋窝淋巴结可触及明显肿大的患者行 III 水平腋窝淋巴结清扫。但是, 这种判断方法对术者经验要求较高, 主观性强, 容易出现误判。临床上对腋窝淋巴结状态的判断除了基本的触诊外, 主要依靠影像学检查, 包括超声、CT、MRI、X 线摄影等, 其中超声应用最为广泛。据文献报道, 常规超声对腋窝淋巴结诊断的敏感度可达到 60% ~ 85%, 特异度可达 70% ~ 95%^[15], 但对 III 水平腋窝淋巴结的检出率及准确率均明显低于 I ~ II 水平腋窝淋巴结^[16-17]。本研究中新辅助化疗前影像学检查提示 III 水平腋窝淋巴结阴性(临床 II_A ~ III_B 期)的患者, 仍有部分术后存在 III 水平腋窝淋巴结转移, 可见仅凭影像学结果确定手术范围也容易出现遗漏, 如有条件, 可结合穿刺活检进一步明确诊断。

大量研究报道了与腋窝淋巴结转移有关的因素, 包括年龄、肿瘤直径、肿瘤位置、组织学分级、腋窝淋巴结触诊结果及转移数目、淋巴和血管的侵犯情况、激素受体表达情况等^[18-21], 但有关 III 水平腋窝淋巴结转移相关临床病理因素的文献报道较少。Chua 等^[7]的研究表明, 腋窝淋巴结触诊情况、肿瘤

直径、淋巴及血管侵犯与 III 水平腋窝淋巴结转移密切相关。Dillon 等^[22]的研究表明, 肿瘤直径、肿瘤组织学类型、淋巴和血管侵犯、淋巴结外浸润是预测 III 水平腋窝淋巴结转移的重要因素。Joshi 等^[23]近期一项研究表明, I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目、肿瘤位于乳房内侧及中央区、存在淋巴结外浸润的患者较易发生 III 水平腋窝淋巴结转移。本研究发现, 临床分期、I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目 4 枚以上、新辅助化疗疗效是新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结转移的独立影响因素, 这对确定手术范围有一定指导意义。本研究中临床 II_A 期患者新辅助化疗后仅 2.9% (1/35)、II_B 期 13.8% (15/109) 存在 III 水平腋窝淋巴结转移, 转移率较低, 而临床 III_A 期患者有 39.5% (30/76) 存在 III 水平腋窝淋巴结转移, 且随着临床分期的增加 III 水平腋窝淋巴结转移风险不断升高, 所以针对临床 III_A 期以上乳腺癌患者在新辅助化疗后行 III 水平腋窝淋巴结清扫有更大概率清扫出转移的淋巴结。本研究还显示, 新辅助化疗后 I ~ II 水平腋窝淋巴结转移数目 ≥ 4 枚者有 71.2% (94/132) 存在 III 水平腋窝淋巴结转移, 这部分患者如未在术中进行 III 水平腋窝淋巴结清扫, 则该区域存在淋巴结转移灶的可能性较大, 可能需要加强术后局部辅助治疗^[24]和随访观察。此外, 新辅助化疗疗效也决定了腋窝淋巴结的病理状态。多中心临床研究已证实化疗周期数对新辅助化疗疗效的影响。Han 等^[25]的研究比较了表柔比星联合多西他赛方案 4 个周期与 6 个周期新辅助化疗的疗效, 发现腋窝淋巴结 pCR 率分别为 11% 和 24%, 6 个周期方案明显提高了腋窝 pCR 率。本研究中, 原发肿瘤部分缓解者有 26.4% (48/182) 存在 III 水平腋窝淋巴结转移, 适当延长这部分患者的术前化疗周期, 可能会获得更好的化疗效果从而降低 III 水平腋窝淋巴结转移率。

本研究表明, 新辅助化疗后不同水平腋窝淋巴结转移患者其 DFS 及 OS 存在明显差异, 新辅助化疗后 III 水平腋窝淋巴结仍有转移者生存情况明显差于仅有 I ~ II 水平腋窝淋巴结转移者。但值得注意的是, 行 III 水平腋窝淋巴结清扫的远期生存获益证据尚不充分。Tominaga 等^[26]依据腋窝淋巴结清扫范围, 将 1 209 例早期乳腺癌患者分为 II 水平与 III 水平腋窝淋巴结清扫组, 对比发现 2 组患者 10 年 DFS 分别为 73.3% 和 77.8%, 10 年 OS 率分别为 86.6% 和 85.7%, 差异均无统计学意义 ($P=0.666$ 、 0.931)。Kodama 等^[9]将 514 例患者分成 I 水平腋窝淋巴结清扫组和全腋窝淋巴结清扫组, 结果发现

2 组患者 10 年 DFS 及 OS 差异均无统计学意义($P=0.614$),而进行全腋窝淋巴结清扫组反而会增加手术时间并导致更多的术中失血。但以上研究对象均包含有、无腋窝淋巴结转移的患者,未单独阐述腋窝淋巴结转移患者行Ⅲ水平腋窝淋巴结清扫是否获益,也未考虑新辅助化疗的影响,围绕该问题设计相关前瞻性研究应该是笔者今后考虑的重点之一。

综上所述,可以通过分析接受新辅助化疗的乳腺癌患者临床病理特征,进一步预测Ⅲ水平腋窝淋巴结状态,以求达到更准确的局部控制效果,从而改善该部分患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Saxena N, Hartman M, Aziz R, et al. Prognostic value of axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy. Results from a multicentre study[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(8):1186-1192.
- [2] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471-1474.
- [3] Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(20):3245-3251.
- [4] Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19):2650-2655.
- [5] 姜军. 现代乳腺外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:44-45.
- [6] 陈侃,季巧金,周冠年. 乳腺癌Ⅲ区淋巴结清扫的临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(10):747-748.
- [7] Chua B, Ung O, Taylor R, et al. Is there a role for axillary dissection for patients with operable breast cancer in this era of conservatism? [J]. ANZ J Surg, 2002, 72(11):786-792.
- [8] Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than levelⅢ involvement for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients[J]. World J Surg, 2007, 31(2):276-289.
- [9] Kodama H, Nio Y, Iguchi C, et al. Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I vs level-Ⅲ axillary lymph node dissection for primary breast cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 95(7):811-816.
- [10] Fan Z, Li J, Wang T, et al. LevelⅢ axillary lymph nodes involvement in node positive breast cancer received neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast, 2013, 22(6):1161-1165.
- [11] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7):609-618.
- [12] Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173(2):343-352.
- [13] 曹欣华,张亚男,胡浩霖,等. 乳腺癌前哨淋巴结的临床研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(2):109-113.
- [14] Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 3. 2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(2):118-126.
- [15] Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla[J]. Ann Surg, 2011, 254(2):243-251.
- [16] 韩峰,邹如海,唐军,等. 乳腺区域淋巴结的超声定位显像及临床应用[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2010, 7(11):1801-1807.
- [17] Altinyollar H, Dingil G, Berberoglu U. Detection of infraclavicular lymph node metastases using ultrasonography in breast cancer[J]. J Surg Oncol, 2005, 92(4):299-303.
- [18] Yun SJ, Sohn YM, Seo M. Risk stratification for axillary lymph node metastases in breast cancer patients: What clinicopathological and radiological factors of primary breast cancer can predict preoperatively axillary lymph node metastases? [J]. Ultrasound Q, 2017, 33(1):15-22.
- [19] Yin Y, Zeng K, Wu M, et al. The levels of Ki-67 positive are positively associated with lymph node metastasis in invasive ductal breast cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(2):1145-1151.
- [20] Yenidunya S, Bayrak R, Haltas H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma[J]. Diagn Pathol, 2011, 6:18.
- [21] 梁华,付华,权毅. 乳腺癌患者新辅助化疗后腋窝淋巴结转移预测模型的建立[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(2):81-86.
- [22] Dillon MF, Advani V, Masterson C, et al. The value of levelⅢ clearance in patients with axillary and sentinel node positive breast cancer[J]. Ann Surg, 2009, 249(5):834-839.
- [23] Joshi S, Noronha J, Hawaldar R, et al. Merits of LevelⅢ axillary dissection in node-positive breast cancer: a prospective, single-institution study from India[J]. J Glob Oncol, 2019, 5:1-8.
- [24] Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stageⅡ-Ⅲ breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2):494-503.
- [25] Han S, Kim J, Lee J, et al. Comparison of 6 cycles versus 4 cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel chemotherapy in stagesⅡ andⅢ breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(6):583-587.
- [26] Tominaga T, Takashima S, Danno M. Randomized clinical trial comparing levelⅡ and levelⅢ axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer[J]. Br J Surg, 2004, 91(1):38-43.

(收稿日期:2019-06-20)

廖欣,马丹丹,齐晓伟,等. 乳腺癌患者新辅助化疗后Ⅲ水平腋窝淋巴结转移的危险因素及其对预后的影响[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(5):263-269.