

MSKCC和SOC模型预测中国乳腺癌患者非前哨淋巴结转移的验证比较研究

曹迎明 刘淼 周波 潘璐 王殊 杨德起

摘要 目的:验证纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)模型和斯坦福大学模型(Stanford Online Calculator, SOC)预测中国前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)阳性乳腺癌患者非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node, NSLN)转移的能力并进行比较。**方法:**收集120例SLN阳性的乳腺癌病例验证MSKCC和SOC模型,通过受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC曲线)下面积(Area Under the Curve, AUC)、不同截断值的预测能力来比较两个模型在中国乳腺癌患者中的应用价值。**结果:**用MSKCC和SOC模型验证120例中国乳腺癌患者,AUC分别为0.688和0.734。取10%为截断值,MSKCC和SOC模型的假阴性率均为4.4%,阴性预测值分别为75.0%和90.0%。取90.0%为截断值,MSKCC和SOC模型的假阳性率分别为0.0%和6.7%,阳性预测值分别为100.0%和68.8%。**结论:**用MSKCC和SOC模型预测中国乳腺癌NSLN转移,结果皆劣于原始研究,SOC模型的预测能力略优于MSKCC模型。

关键词 乳腺癌 前哨淋巴结 非前哨淋巴结 转移 预测

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.21031009

Comparative validation of MSKCC and SOC models for predicting non-sentinel lymph node metastasis in Chinese breast cancer patients

Yingming CAO, Miao LIU, Bo ZHOU, Lu PAN, Shu WANG, Deqi YANG

Correspondence to: Miao LIU; E-mail: liumiao@csc.org.cn

Center of Breast Disease, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract Objective: The study aimed to validate the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram and Stanford Online Calculator (SOC) prediction of non-sentinel lymph node (NSLN) metastasis in Chinese patients with sentinel lymph node (SLN)-positive breast cancers. **Methods:** The MSKCC nomogram and SOC were used to calculate the probability of NSLN metastasis in 120 breast cancer patients who were positive for SLNs. The area under the receiver operating characteristic curves (AUC) for each model was evaluated. Patients with 10% and 90% probabilities of NSLN metastasis were separately examined. **Results:** The MSKCC and SOC predicted the likelihood of NSLN metastasis in a consecutive group of 120 patients with AUCs of 0.688 and 0.734, respectively. At the lowest probability cutoff value of 10%, the false-negative rates of MSKCC and SOC were both 4.4%, and the negative predictive values were 75.0% and 90.0%, respectively. When the highest probability cutoff value of 90% was used, the false-positive rates were 0.0% and 6.7%, and the positive predictive values were 100.0% and 68.8%, respectively. **Conclusion:** Results of the MSKCC nomogram and SOC were inferior to those of previous studies on predicting NSLN metastasis in Chinese patients with breast cancers. The prediction ability of SOC was slightly superior to that of the MSKCC nomogram.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node, non-sentinel lymph node, metastasis, prediction

乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)可以使SLN阴性的患者免于接受腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND),而对于SLN阳性的患者ALND仍是标准处理模式。但大量研究表明^[1-2],40%~70%的乳腺癌患者前哨淋巴结是唯一出现肿瘤转移的淋巴结,因此如何在前哨淋巴结阳性的患者中筛选出非前哨淋巴结转移低危的患者,使其免于ALND成为近年研究的热点。国外

多个研究中心先后设计了以多个临床病理因素为变量的NSLN转移预测模型来预测NSLN转移概率,其中以MSKCC模型^[3]和SOC模型^[4]最为成熟。国外已有多个研究对这两个模型进行过验证,结果存在较大差异^[5-8],而国内这方面的研究还鲜见报道。

本研究通过使用前哨淋巴结阳性患者的临床病理资料,对MSKCC和SOC模型进行验证、比较,来评估这两个模型在中国乳腺癌患者中的应用价值。

作者单位:北京大学人民医院乳腺中心(北京市100044)

通信作者:刘淼 liumiao@csc.org.cn

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2009年1月至2012年12月北京大学人民医院收治的120例经前哨淋巴结活检证实为前哨淋巴结阳性的乳腺癌患者,全部患者行腋窝淋巴结清扫术,且临床资料完整。

1.2 方法

1.2.1 SLN手术 使用蓝染料法或蓝染料结合荧光示踪法定位前哨淋巴结。

1.2.2 SLN转移诊断方法和腋窝淋巴结处理 术中病理诊断以冰冻切片法对前哨淋巴结转移进行检测,如果冰冻切片检查诊断为前哨淋巴结阳性,则同期行腋窝淋巴结清扫术。前哨淋巴结冰冻取材后的剩余组织经4%甲醛固定,常规石蜡包埋,连续4 μm 切片,HE染色后采用光学显微镜进行观察,并由2名病理医师读片,判定是否有癌转移,如果转移灶太小难以通过HE染色诊断,则采用免疫组织化学染色诊断。如冰冻切片检查阴性的前哨淋巴结在此阶段又发现有肿瘤转移,则行二期腋窝淋巴结清扫术。清扫的腋窝淋巴结组织经4%甲醛固定,常规石蜡包埋,连续4 μm 切片,HE染色后采用光学显微镜进行观察,并由2名病理医师读片,判定其内是否有癌转移。淋巴结转移灶大小依据2009年第7版AJCC乳腺癌分级指南定义:包括孤立肿瘤细胞群(isolated tumor cells, ITC, 转移灶 ≤ 0.2 mm)、微转移(micrometastasis, 转移灶 > 0.2 mm且 ≤ 2 mm)和宏转移(macrometastasis, 转移灶 > 2 mm)。

1.2.3 MSKCC和SOC乳腺癌非前哨淋巴结转移预测模型 1)MSKCC:MSKCC非前哨淋巴结转移预测模型属于一种在线计算工具,通过登录MSKCC网(http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditional-NonSLN_MetastasesPage.aspx),在线输入相应临床病理学指标后,即可获得NSLN转移的概率。该模型包括是否行冰冻切片分析、肿瘤大小、病理类型及组织学分级、阳性SLN个数、SLN转移诊断方法、阴性SLN个数、是否有脉管癌栓、肿瘤多灶性、肿瘤ER状态共9个临床病理学指标。2)SOC:SOC非前哨淋巴结转移预测模型也是一个在线计算工具,通过登录SOC网站(<http://www3-hrpdc.stanford.edu/nsln-calculator/>),在线输入相应临床病理学指标后,即可得到NSLN转移的概率。SOC模型包括肿瘤大小、是否有脉管癌栓、SLN转移灶大小共3个临床病理学指标。

1.2.4 数据收集 收集入组病例的临床病理学资料,包括肿瘤大小、病理类型及组织学分级、阳性SLN个数、SLN转移诊断方法、阴性SLN个数、是否有脉管癌栓、肿瘤多灶性、肿瘤ER状态、SLN转移灶大小。

1.3 验证MSKCC、SOC模型分析

1)通过ROC曲线下面积验证、比较MSKCC和SOC模型的预测能力;描绘ROC曲线,计算曲线下面积(areas under the curves, AUC),根据AUC比较这两个模型的预测能力。2)不同截断值MSKCC和SOC模型预测能力的比较:为了和国外研究结果进行横向比较,本研究采用了10%和90%这两个为国外多数研究^[5-6]所采纳的截断值来评价模型筛选低危和高危患者的能力。具体内容为:①筛选非前哨淋巴结转移低危患者能力的比较以10%作为转移阴性截断值,通过计算模型的覆盖率、假阴性率(false negative, FN)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)、特异度(specificity, SP)、总符合率,比较这两个模型筛选非前哨淋巴结转移低危患者的能力。②筛选非前哨淋巴结转移高危患者能力的比较以90%作为转移阳性截断值,通过计算模型的覆盖率、假阳性率(false positive, FP)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、灵敏度(sensitivity, SE)、总符合率,比较这两个模型筛选非前哨淋巴结转移高危患者的能力。③根据NSLN转移实际概率和预测概率描绘校正曲线(calibration plot),比较这两个模型的预测准确度。

2 结果

2.1 临床病理资料

本研究收集符合入组标准的乳腺癌患者共计120例,其中NSLN(+)45例(37.5%),NSLN(-)75例(62.5%,表1)。

2.2 MSKCC模型和SOC模型的验证、比较

2.2.1 ROC曲线下面积 绘制受试者工作特征曲线(ROC),MSKCC模型曲线下面积(AUC)为0.688,95%置信区间0.589~0.787,SOC模型AUC为0.734,95%置信区间0.644~0.825(图1)。

2.2.2 不同截断值预测能力比较 取10%为截断值,MSKCC模型覆盖8例(6.7%)患者,其中2例NSLN转移,阴性预测值为75.0%,假阴性率为4.4%,特异度为8%,总符合率为40.8%;SOC模型覆盖20例(16.7%)患者,其中2例NSLN转移,阴性预测值为90.0%,假阴性率为4.4%,特异度为24%,总符合率为50.8%。

取90%为截断值,MSKCC模型覆盖1例(0.8%)患者,为NSLN转移患者,阳性预测值为100%,假阳性率为0,灵敏度为2.2%,总符合率为70.5%;SOC模型覆盖16例(13.3%)患者,其中5例NSLN无转移,阳性预测值为68.8%,假阳性率为6.7%,灵敏度为24.4%,总符合率为67.5%。

2.2.3 检验MSKCC模型和SOC的准确性及稳定性 以NSLN转移预测概率为横坐标,NSLN转移实际概率为纵坐标,描绘校正曲线(图2)。

表1 120例SLN(+)乳腺癌患者一般临床病理资料

Table 1 Clinicopathological data of 120 patients who were positive for SLNs

Clinical/pathologic index	n(%)
Age (years)	
≤50	59(49.2)
>50	61(50.8)
Tumor size(cm)	
≤1.0	25(20.8)
1.0~2.0	64(53.3)
2.0~3.0	22(18.3)
>3.0	9(7.5)
Tumor type	
Ductal	81(67.5)
Lobular	8(6.7)
Mixed	27(22.5)
Special type	4(3.3)
Nuclear grade	
I	11(9.1)
II	74(61.7)
III	27(22.5)
None	8(6.7)
Lymphovascular invasion	
Yes	14(11.7)
No	106(88.3)
Multifocality	
Yes	9(7.5)
No	111(92.5)
ER	
+	101(84.2)
-	19(15.8)
Method of SLN detection	
Frozen section	99(82.5)
HE	21(17.5)
Number of positive SLN	
1	74(61.7)
2	30(25.0)
>2	16(13.3)
Number of negative SLN	
0	36(30.0)
1	17(14.2)
2	20(16.7)
>2	47(39.2)
Size of SLN metastasis(mm)	
≤2	44(36.7)
>2	76(63.3)

3 讨论

国外有研究将外科医生的判断和MSKCC模型的预测进行比较,结果发现对于33例SLN阳性的乳腺

癌患者,外科医生依据临床病理资料预测NSLN转移的AUC为0.54,MSKCC预测结果的AUC为0.72,两者比较差异有统计学意义^[9],因此,临床上仅依靠医生的经验判断NSLN是否有肿瘤转移是不可靠的。NSLN转移预测模型的出现为临床医生和患者提供了NSLN处理方式的全新思路,为临床医生和患者提供了客观、量化的决策依据。

MSKCC模型是世界上第一个NSLN转移预测模型,建立时间较早,一共纳入了9个指标,SOC模型建立时间较晚,但它仅包含3个临床病理指标(肿瘤大小、脉管癌栓、SLN转移灶大小),临床使用方便。国外已有多个研究中心对MSKCC和SOC模型进行过验证,AUC值分别介于0.58与0.78之间^[10-12]和0.61与0.74之间^[13-14]。本中心验证MSKCC和SOC模型的AUC值分别为0.688和0.734,与国外基本相符,但低于MSKCC和SOC的原始研究(0.77和0.74)。

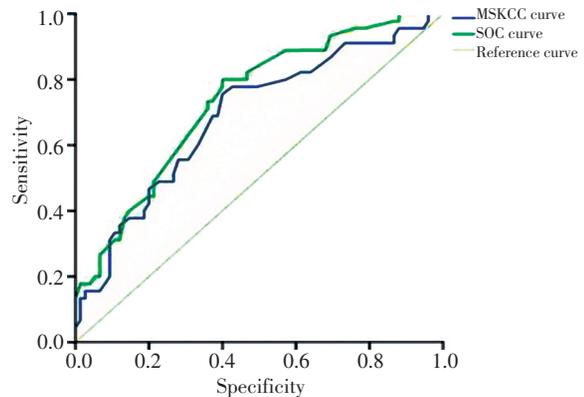


图1 MSKCC、SOC模型验证ROC曲线

Figure 1 ROC curves based on the MSKCC and SOC models

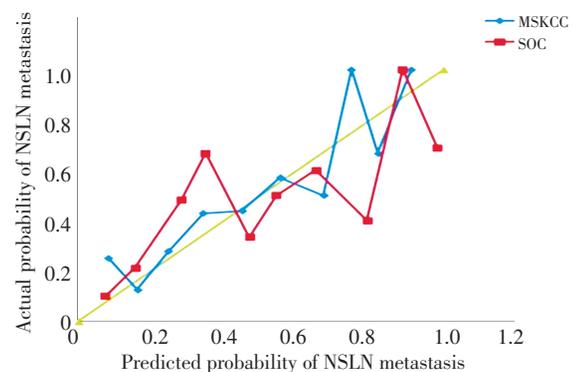


图2 MSKCC和SOC模型验证校正曲线

Figure 2 Calibration plot for the MSKCC and SOC models

在本研究中,取10%为截断值,MSKCC模型覆盖8例(6.7%)患者,其中2例NSLN转移,阴性预测值为75.0%,假阴性率为4.4%,特异度为8%,总符合率为40.8%;SOC模型覆盖20例(16.7%)患者,其中2例NSLN转移,阴性预测值为90.0%,假阴性率为4.4%,特异度为24%,总符合率为50.8%。国外不同研究中心的验证结果显示取10%为截断值,MSKCC模型覆

盖率介于2.6%与40.6%之间,阴性预测值82%左右,假阴性率介于11%与14%之间,特异度介于12%与61%之间。

取90%为截断值,MSKCC模型覆盖1例(0.8%)患者,为NSLN转移患者,阳性预测值为100%,假阳性率为0,灵敏度为2.2%,总符合率为70.5%;SOC模型覆盖16例(13.3%)患者,其中5例NSLN无转移,阳性预测值为68.8%,假阳性率为6.7%,灵敏度为24.4%,总符合率为67.5%。Scow等^[15]用464例患者验证SOC模型,取90%为截断值时覆盖38例患者(8.2%),其中28例NSLN转移,阳性预测值74%,10例NSLN无转移,假阳性率为3.8%。

MSKCC和SOC模型的预测值曲线与真实值曲线趋势偏差较大。通过本研究的验证结果发现使用MSKCC模型和SOC模型预测中国乳腺癌患者NSLN的转移,SOC模型的预测能力要强于MSKCC模型,这与国外的验证研究结果也相符。但是从具体预测结果来看,两个模型的预测能力都不是很令人满意,模型覆盖人数少,准确率也不高,低于原始研究及很多国外的验证研究结果。

一个预测模型的建立往往是基于一组特定人群的临床病理资料,而这些临床病理资料在不同国家或区域之间往往存在较大的差异,所以,目标人群的改变会影响预测模型的预测准确性。

中国人乳腺癌在发病特点和治疗模式上和欧美国家存在不同。例如,中国人乳腺癌患者相对于欧美患者发病年龄偏低。Fan等^[16]在其研究中指出,中国人乳腺癌发病年龄高峰有两个,第一高峰在45~59岁,第二高峰在70~75岁,而西方国家乳腺癌发病年龄高峰在70~75岁。

国外SLNB多采用核素结合异硫蓝或专利蓝染料法;国内多采用亚甲基蓝染料法,本中心SLNB采用亚甲基蓝染料法或亚甲基蓝染料结合荧光示踪法。MSKCC模型的建模人群中,SLN转移诊断方法包括冰冻切片、石蜡切片HE染色、连续切片HE染色和IHC染色法;SOC模型的建模人群中,SLN转移诊断方法包括石蜡HE染色和IHC染色法;而本中心SLN转移诊断方法包括冰冻切片和石蜡切片HE染色法,只有在转移灶太小HE染色难以诊断的情况下才会使用IHC染色,而本研究中的120例患者均未使用IHC染色。

MSKCC研究中病理类型包括浸润性导管癌和浸润性小叶癌,SOC研究中病理类型包括浸润性导管癌、浸润性小叶癌、混合癌(浸润性导管癌和浸润性小叶癌)和浸润性小管癌,本研究中病理类型包括浸润性导管癌、浸润性小叶癌、混合癌(浸润性导管癌

和浸润性小叶癌)和特殊类型癌。

脉管癌栓的形成是淋巴结转移的关键步骤,大量研究表明脉管癌栓与NSLN转移密切相关^[3-4],MSKCC模型、SOC模型的指标中均包含脉管癌栓。但国内脉管癌栓病理诊断率普遍低于国外,本中心研究人群中脉管癌栓阳性的比例为11.7%,而MSKCC模型研究人群中脉管癌栓阳性比例为40.5%,SOC模型人群中为33.3%,这可能是与组织的取材、脉管癌栓的诊断方法都有关。国外脉管癌栓的病理诊断方法通常是连续切片HE染色或IHC染色法,而本中心采用肿瘤周围组织随机取材、普通石蜡切片HE染色法,灵敏度较低。

以上多种因素可能造成了本中心样本与MSKCC和SOC研究样本的选择偏倚,从而导致模型运用于本中心样本时,预测能力低于原始研究。通过本研究认为国外的预测模型直接用于中国人乳腺癌患者,预测准确性偏低,临床实用性也不高,因而更期待建立一个基于中国人乳腺癌患者临床特点的预测NSLN转移的预测模型并在临床上推广使用。

参考文献

- 1 Eldweny H, Alkhalidy K, Alsaleh N, et al. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph node[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2012, 24(1):23-30.
- 2 Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkila 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):1888-1896.
- 3 Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(10):1140-1151.
- 4 Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2008, 4(8):66.
- 5 Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM, et al. Comparative Validation of Online Nomograms for Predicting Nonsentinel Lymph Node Status in Sentinel Lymph Node - Positive Breast Cancer[J]. Arch Surg, 2011, 146(9):1035-1040.
- 6 Scomersi S, Torelli L, Zanconati F, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in patients with a positive node biopsy[J]. Ann Ital Chir, 2012, 83(6):461-468.
- 7 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.
- 8 Ozbas S, Ozmen V, Ipci A, et al. Predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in triple negative breast cancer patients with a positive sentinel lymph node: Turkish Federation of Breast Disease Associations protocol MF09-01[J]. Clin Breast Cancer, 2012, 12(1):63-67.

- 9 Specht MC, Kattan MW, Gonen M, et al. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 12(8): 654-659.
- 10 Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM, et al. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(9):1035-1040.
- 11 Klar M, Jochmann A, Foeldi M, et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3):523-531.
- 12 Gur AS, Unal B, Ozbek U, et al. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study[J]. *EJ-SO*, 2010, 36(1):30-35.
- 13 Crystal JH, Arpana MN, Nicole MK, et al. Comparative Validation of Online Nomograms for Predicting Nonsentinel Lymph Node Status in Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(9):1035-1040.
- 14 Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, et al. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer[J]. *Br J Surg*. 2010, 97(11):1646-1652.
- 15 Scow JS, Degenim AC, Hoskin TL, et al. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients[J]. *Cancer*, 2009, 115(18):4064-4070.
- 16 Fan L, Zheng Y, Yu KD, et al. Breast cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in Shanghai, China[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2):409-416.

(2013-06-25 收稿)

(2013-11-26 修回)

(本文编辑:贾树明)



作者简介

曹迎明 副主任医师。研究方向为乳腺肿瘤外科。

E-mail: Liumiao@cSCO.org.cn

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于数字及计量单位的正确使用

数字规范执行GB/T15835-1995《关于出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。但序数词和年份、页数、部队番号、仪器型号、标准号不分节。百分符号和英文字母均需采用Times New Roman字体。

计量单位以2004年中华医学会编辑出版的《法定计量单位在医学上的应用》为标准。时间的计量单位符号使用h, min, s等;浓度单位使用mol/L。

计量和计数单位前的数字应采用阿拉伯数字,小数点前后4位或超过4位(含4位),应分别向左或右每3位空1/4字距;系列数值的单位相同时,中间数字的单位可省略,如1、2、3 mL;偏差范围:(20.5±6.2)岁,勿写成20.5±6.2岁;百分数范围:采用10%~30%,勿写成10~30%;百分率偏差应写成(50±5)%,勿写成50%±5%或50±5%;百分数系列不可省略,如40%、50%、60%勿写成40、50、60%;相同单位的量值范围:1.5~2.5 mL不必写成1.5 mL~2.5 mL;附带长度单位的数值相乘,每个数值后的单位不能省略,如40 mm×50 mm×60 mm,勿写成40×50×60 mm³。

——本刊编辑部