维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)02-0113-03

高强度聚焦超声治疗乳腺癌对腋窝淋巴结形态学的影响

曹友德，朱 辉，陈文直，杜永洪，白 晋，伍 烽，王智彪

（重庆医科大学医学超声工程研究所 重庆 400016）

【摘 要】目的：了解高强度聚焦超声（HIFU）治疗乳腺癌后同侧腋窝淋巴结形态变化。方法：23例拟行改良根治术乳腺癌患者，术前1周HIFU治疗。术后对腋窝淋巴结内窦组织细胞（SH）进行分级，并分别用单克隆抗体CD_{68}、S-100对淋巴结内组织细胞、树突状细胞（DC）作免疫组化染色（SP法）并记数。结果：HIFU治疗后同侧腋窝淋巴结内窦组织细胞（SH）增生明显，以Ⅱ、Ⅲ级为主，而对照组Ⅰ级为主（$P<0.01$）；HIFU治疗组中CD_{68}阳性细胞，不仅在淋巴窦内，而且在副皮质区也有较多分布，S-100阳性细胞主要分布于副皮质区。CD_{68}阳性细胞和S-100阳性树突状细胞在HIFU治疗组均高于对照组（$P<0.01$）。结论：HIFU治疗乳腺癌后同侧腋窝淋巴结细胞免疫功能明显增强。

【关键词】乳腺癌；腋窝淋巴结；窦组织细胞；树突状细胞；高强度聚焦超声

【中国图书分类法分类号】R730.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-11-02

The morphologic changes of axillary lymph nodes and their significance after HIFU treatment for breast cancer

CAO You-de, et al

(Institute of Ultrasonic Engernering in Medcine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: To research morphologic changes of axillary lymph nodes after HIFU (high intensity focused ultrasound) treatment of breast cancer. *Methods*: 23 patients with breast cancer had HIFU treatment one week before modified radical mastectomy. After operation, sinus histiocytes in axillary lymph nodes were graded. Monoclonal antibody CD_{68} and S-100 were used respectively to have immunohistochemistry stain (SP) on histiocytes and dendritic cells, the number of them was taken down. *Results*: The SH was mainly with Ⅱ and Ⅲ grade in group HIFU, and that in control group was Ⅰ grade ($P<0.01$). In group HIFU, CD_{68} positive cells were distributed with a great amount not only in lymphatic sinus but in paracortical zones. S-100 positive cells were mainly distributed in paracortical zones. In HIFU group, the number of CD_{68} positive cells and the number of S-100 positive cells were much higher than that of in control group, and obvious difference existed between group HIFU and group control ($P<0.01$). *Conclusion*: HIFU treatment is capable of enhancing the immunological function of axillary lymph nodes.

【Key words】 Breast cancer; Axillary lymph node; Sinus histiocytes(SH); Dendritic cells(DC); High intensity focused ultrasound (HIFU)

近年来，高强度聚焦超声（High intensity focused ultrasound, HIFU）技术的进展，为乳腺癌保乳治疗提供了新的无创性方式。本研究旨在观察乳腺癌经HIFU治疗后行改良根治术标本的同侧腋窝淋巴结形态学改变及其意义。

1 材料和方法

HIFU治疗组：23例乳腺癌患者，征得患者同意后于改良根治术前1周HIFU治疗。采用重庆医科大学医学超声工程研究所自行研制的JC型高强度聚焦超声肿瘤治疗系统（国药管械（准）字2000第323038号）对乳腺癌包块进行体外原位治疗。HIFU治疗后1周行改良根治术，术后对腋窝淋巴结内窦组织细胞（sinus histiocyte, SH）增生情况按文献标准[1]进行分级作半定量分析。进一步用单克隆抗体CD_{68}免疫组化染色对淋巴结内组织细胞行定量分析。用抗S-100抗体作免疫组化染色对淋巴结内树突状细胞（dendritic cell, DC）计数（免疫组化方法为SP法，试剂购自北京中山生物技术有限公

作者介绍：曹友德（1964- ），男，四川荣县人，博士，讲师，主要研究方向：肿瘤病理

基金项目：国家"九五"科技重点攻关项目（96-905-02-01）；国家自然科学基金项目（39770841）

维普资讯 http://www.cqvip.com

司）。计数方法为：每10个高倍镜视野（High powered Field, HPF）阳性数。检查结果行t检验。

选仅作乳腺癌改良根治术标本25例作对照。二组病例一般临床情况见表1。

表1 两组乳腺癌病人一般临床情况

临床情况	对照组	HIFU治疗组
年龄（岁）	45.5±1.2	46.5±1.7
部位（例数）		
外上象限	18	18
外下象限	4	4
内上象限	2	1
中央区	1	0
肿块直径(cm)	1.8~5.6(3.5±0.23)	2.0~4.7(3.2±0.27)
病理类型（例数）		
侵润性导管癌	21	21
粘液癌	2	2
乳头状癌	2	0
腋窝淋巴结转移（例数）		
N0	13	12
N1	6	5
N2	6	6
临床分期（例数）		
Ⅰ期	2	2
ⅡA期	4	3
ⅡB期	17	18
Ⅲ期	2	0

上述各项两组间无明显差异（$P<0.05$）

2 结 果

2.1 常规病理观察

HIFU治疗组23例病人中，11例病人治疗前已有腋窝淋巴结内转移（占47.8%）。HIFU治疗后不论淋巴结内有无转移，均见淋巴滤泡不同程度增多、体积增大，淋巴滤泡下及淋巴滤泡之间副皮质区淋巴细胞增多增厚，淋巴结被膜下窦及髓窦扩张，窦组织细胞明显增生。2例淋巴结转移癌组织完全坏死，其未转移之淋巴结窦组织细胞增生异常明显。

对照组25例病人（其中12例有腋窝淋巴结内转移，占48%）、腋窝淋巴结有的也有不同程度滤泡增生、但副皮质无明显增生、淋巴窦组织细胞增生程度不及HIFU组。在7例有明显转移病例中（转移淋巴结34枚）、见3例淋巴窦内组织细胞浆内出现空泡、组织细胞变性坏死。

2.2 窦组织细胞增生情况

对照组及HIFU组SH分级见表2。对照组SH增生以Ⅰ级反应为主占72%、Ⅱ、Ⅲ组仅占16%；HIFU组以Ⅱ、Ⅲ级为主、占82.6%、HIFU组SH较对照组明显增生（$P<0.01$）。

2.3 免疫组化结果

两组病人腋淋巴结内CD_{68}、S-100染色计数结果见表2。

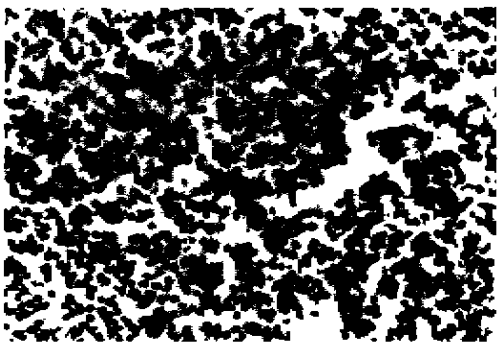


图1 乳腺癌对照组CD_{68}阳性情况 ×400 CD_{68}染色(SP法)

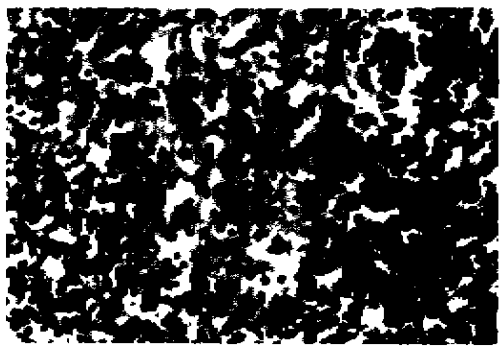


图2 乳腺癌 HIFU治疗后腋窝淋巴结CD_{68}阳性细胞明显增多（×400） CD_{68}染色（SP法）

表2 腋窝淋巴结SH增生及CD_{68}、S-100阳性细胞情况

组别	SH				CD_{68}	S-100
	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	(个/10HPF)	(个/10HPF)
对照组	3(12%)	18(72%)	2(8%)	2(8%)	122±16	42±9
HIFU组	0(0)	4(17.4%)	11(47.8%)*	8(34.8%)*	327±36	106±12*

*与对照组相比，P 0.01 (HPF: High Powered Field)

维普资讯 http://www.cqvip.com

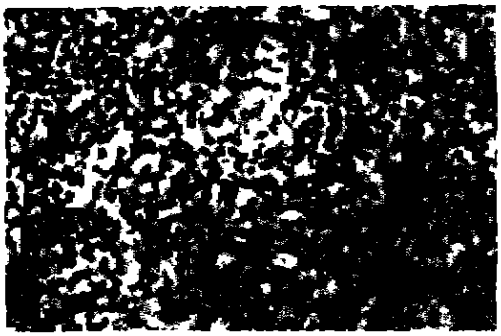


图3 乳腺癌对照组S-100阳性情况（×400）S-100染色（SP法）

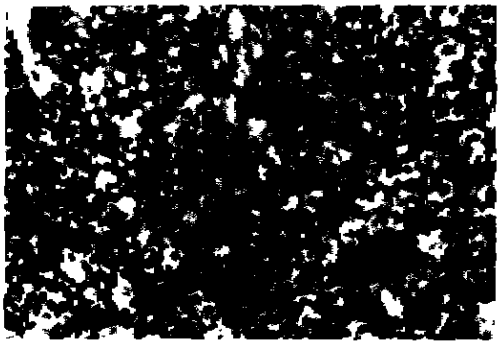


图4 乳腺癌HIFU治疗后腋窝淋巴结S-100阳性细胞明显增多 （×400） S-100染色（SP法）

HIFU组CD_{83}阳性细胞数明显多于对照组（$P<0.01$），分布于淋巴窦及副皮质区内，而对照组多限于淋巴窦内（图1、2），HIFU组S-100阳性细胞明显多于对照组（$P<0.01$），主要分布于副皮质区，淋巴滤泡内极少（图3、4）。

3 讨 论

乳腺癌腋窝淋巴结内窦组织细胞来源于血液单核细胞，属于巨噬细胞，其增生程度与乳腺癌病人预后明显相关[1]。本研究定量分析HIFU治疗组乳腺癌腋窝淋巴结窦组织细胞以Ⅱ、Ⅲ级为主，占82.6%，而对照组Ⅱ、Ⅲ度仅占16%。二者有显著差异。进一步用CD_{68}标记后定量分析，见阳性细胞在HIFU组为327个/10HPF，不仅在淋巴窦内，副皮质区也有较多分布。而对照组仅122个/10PHF（$P<0.01$），副皮质区内仅个别阳性细胞。这些形态表现提示HIFU能增加巨噬细胞数量，并能改变其在淋巴结内分布，从而一方面增强其杀伤肿瘤细胞能力，同时利于巨噬细胞与T淋巴细胞的联系，调节Th、Tc细胞功能。

近年来发现，树突状细胞(DC)与巨噬细胞相比，是一种更为重要的专职抗原提呈细胞[2]。关于DC在抗肿瘤免疫中的意义已有文献报道[3,4]，证实了肿瘤局部浸润之DC或淋巴结内DC的数量与肿瘤的预后相关。本研究发现，HIFU治疗后乳腺癌患者腋窝淋巴结内DC细胞数量明显增加（$P<0.01$），进一步提供了HIFU能提高抗肿瘤免疫能力的证据。而且其DC细胞主要分布于副皮质区内，淋巴滤泡内DC含量极少，说明了HIFU是以提高机体细胞免疫能力为主，这和文献报道[5]超声可以诱导下淋巴细胞功能或数量的改变相一致。

HIFU引起DC数量增多的确切机制尚需进一步研究。但部分原因在于由于HIFU治疗时破坏了肿瘤细胞，一方面解除了肿瘤免疫逃逸机制，另一方面则由于HIFU的空化效应使细胞破裂、成碎片状，抗原在质量或结构上发生变化[6]，加强了免疫识别。该抗原在HIFU治疗局部被DC捕获，后者进而通过淋巴移行至腋窝淋巴结内副皮质区，激刺T细胞活化。应该说，这种变化的意义对转移至淋巴结内癌组织有重要的杀灭作用。特别是HIFU治疗仅仅是一种局部治疗手段，而保乳治疗中腋窝淋巴结的清扫无明确标准，在未进行腋窝淋巴结清扫时，其微小的转移灶将会由于上述机制得以消灭。

参 考 文 献

[1] 卢良中. 乳腺癌病理学[M]. 上海：上海医科大学出版社，1999;261-263.

[2] Schuler G, Steinman RM. Dendretic cells as adjuvants for immune-mediate resistance to tomoors [J]. J Exp Med. 1997;186(8):1183-1187.

[3] Ishigami S, Aikou T, Natsugoe S, et al. Prognostic value of HLA-OR expression and dendritic cell infiltration in gastric cancer [J]. Oncology, 1998;55(1):65-69.

[4] Tsujitani S, Dka A, Kondo A, et al. Infiltration of dendritic cells into regional lymph. Cancer [J]. 1995;75(6 suppl):1478-1483.

[5] Rosberger DF, Coleman DJ, Silverman R, et al. Immunomodulation in choroidal melanoma : reversal of inverted CD4/CD8 rations following treatment with ultrasound hyperthermia [J]. Biotechnol Ther, 1994;5:59-68.

[6] Van leenders GJLH, Beerlage HP, Ruijter ET, et al. Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localised adenocarcinoma of the prostates [J]. J Clin Pathol, 2000;53 391-394.