T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移风险列线图的建立

付媛媛^{1,2}, 姜晶鑫¹, 陈述政², 邱福铭¹

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科, 浙江 杭州 310009

2. 浙江大学丽水医院乳腺外科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 建立T1期(原发肿瘤最大直径2 cm及以下)乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移风险的列线图。方法: 收集2010年1月至2015年6月在浙江大学医学院附属第二医院及浙江大学丽水医院接受手术治疗的T1期乳腺癌患者的临床病理资料。共入组907例患者, 其中浙江大学医学院附属第二医院患者作为建模组($n=573$), 浙江大学丽水医院患者作为验证组($n=334$)。运用单因素Logistic回归分析风险因素, 多因素Logistic回归进一步筛选独立影响因素, 利用影响因素建立预测T1期乳腺癌患者同侧腋窝淋巴结转移风险的列线图。运用C指数、受试者操作特征曲线、校准曲线以及临床决策曲线分析模型的校准度、预测能力和临床效益。结果: 单因素分析结果显示, T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移与原发肿瘤大小、脉管癌栓、Ki-67、组织病理学分级和分子分型相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。多因素Logistic回归分析显示, T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移的独立影响因素为原发肿瘤大于0.5 cm、有脉管癌栓、Ki-67阳性、雌激素受体(ER)阳性以及组织病理学分级2~3级($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。基于上述5个独立影响因素构建列线图预测模型, 建模组和验证组C指数分别为0.739(95%CI: 0.693~0.785)和0.736(95%CI: 0.678~0.793), 模型预测能力良好。建模组和验证组校正曲线、临床决策曲线提示模型一致性和临床获益良好。结论: 原发肿瘤大小、组织病理学分级、脉管癌栓、Ki-67和ER状态是T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移的重要预测因素。建立的风险预测列线图可以有效预测患者发生同侧腋窝淋巴结转移的风险, 为临床医生制订个体化的腋窝管理方案提供参考。

[关键词] 乳腺肿瘤; 淋巴转移; 危险因素; 列线图; 预测

[中图分类号] R730.4 **[文献标志码]** A

Establishment of risk prediction nomogram for ipsilateral axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer

FU Yuanyuan^{1,2}, JIANG Jingxin¹, CHEN Shuzheng², QIU Fuming¹ (1. Department of

收稿日期: 2020-11-30 接受日期: 2020-12-24

基金项目: 国家自然科学基金(81672802); 浙江省自然科学基金(LZ17H160004)

第一作者: 付媛媛, 主治医师, 主要从事乳腺癌临床研究; E-mail: zjdfu@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-6144-4789>

通信作者: 邱福铭, 主任医师, 博士生导师, 主要从事乳腺癌、大肠癌等基础和临床治疗; E-mail: zdf2zlk@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-5793-1023>

Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Department of Breast Surgery, Zhejiang University Lishui Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China)

Corresponding author: QIU Fuming, E-mail: zdf2zlk@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-5793-1023>

[Abstract] Objective: To establish and verify a risk prediction nomogram for ipsilateral axillary lymph node metastasis in breast cancer stage T1 (mass ≤ 2 cm).

Methods: The clinicopathological data of 907 patients with T1 breast cancer who underwent surgical treatment from January 2010 to June 2015 were collected, including 573 cases from the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine (modeling group) and 334 cases from Zhejiang University Lishui Hospital (verification group). The risk factors of ipsilateral axillary lymph node metastasis were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. The influencing factors were used to establish a nomogram for predicting ipsilateral axillary lymph nodes metastasis in T1 breast cancer. The model calibration, predictive ability and clinical benefit in the modeling group and the verification group were analyzed by C index, receiver operating characteristic curve, calibration curve and decision curve analysis (DCA) curve, respectively. **Results:** Univariate analysis showed that lymph node metastasis was related with primary tumor size, vascular tumor thrombus, Ki-67, histopathological grade, and molecular type ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that the primary tumor > 0.5 cm, vascular tumor thrombus, Ki-67 positive, estrogen receptor (ER) positive, and histopathological grade 2-3 were independent risk factors of axillary lymph node metastasis ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Based on the independent risk factors, a nomogram prediction model was established. The C indexes of the model group and the validation group were 0.739 (95%CI: 0.693-0.785) and 0.736 (95%CI: 0.678-0.793), respectively. The calibration curve and DCA curve of the modeling group and the verification group indicated that the model was consistent and had good clinical benefit. **Conclusions:** Primary tumor size, histopathological grade, vascular tumor thrombus, Ki-67, and ER status are predictors of ipsilateral axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer. The established prediction nomogram can effectively predict the risk of ipsilateral axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer, which can be used as a reference for individualized axillary management.

[Key words] Breast neoplasm; Lymphatic metastasis; Risk factors; Nomogram; Prediction

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(1): 81-89.]

[缩略语] 腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND); 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB); 雌激素受体(estrogen receptor, ER); 孕激素受体(progesterone receptor, PR); 人表皮生长因子受体2(human epithelial growth factor receptor-2, Her-2); 受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)

流行病学资料显示,乳腺癌位于我国女性恶性肿瘤发病率的首位,2015年我国乳腺癌新发人数约为30.4万,约占女性所有新发恶性肿瘤的17.10%,发病率为45.29/10万^[1]。目前我国乳腺癌患者5年存活率高达83.2%,早期乳腺癌尤其是T1期(原发肿瘤最大直径2 cm及以下)乳腺癌患者拥有更长的存活期,因此其对术后生活质量要求更高。目前,早期乳腺癌患者ALND术后并发症主要有上肢淋巴水肿、疼痛、肩关节活动障碍、手术侧肢体麻木等^[2]。许多临床研究发现,早期乳腺癌患者进行SLNB与行ALND后肿瘤局部复发率及患者存活率差异并无统计学意义^[3-5],所以在治疗上SLNB逐步增多。但SLNB仍然是有创性操作,为进一步减少术后并发症,诸多研究者在探索对于早期乳腺癌患者免除SLNB的可行性,如对早期乳腺癌患者同侧腋窝淋巴结进行细针穿刺明确转移情况或通过放射组学来预测腋窝淋巴结状态^[6-8]。本研究将通过分析907例T1期乳腺癌患者的相关临床病理学特征与同侧腋窝淋巴结转移的关系,寻找T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移的危险因素,并建立风险预测列线图筛查和识别淋巴结转移患者,为临床医生制订个体化的腋窝管理方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2010年1月至2015年6月在浙江大学医学院附属第二医院(简称浙医二院)及浙江大学丽水医院(简称丽水医院)首次接受手术治疗且临

床资料完整的T1期乳腺癌患者。排除标准:①双侧乳腺癌患者;②新辅助化疗后或既往因其他恶性肿瘤接受过放化疗治疗者;③Tis原位癌(包括小叶原位癌、导管原位癌及佩吉特病)、微小浸润性乳腺癌(Tmic)患者;④病理资料缺失、原发肿瘤大小无法评估或腋窝淋巴结转移数量未评估者;⑤男性患者(男性患者占比极小)。从2537例患者中筛选出符合条件的患者共907例,筛选流程见图1。其中,573例来自浙医二院的患者作为建模组,334例来自丽水医院的患者作为验证组。收集患者的临床及病理特征,包括年龄,原发肿瘤大小(T分期),组织病理学分级,是否伴有脉管癌栓,是否有导管原位癌成分,ER、PR、Her-2、Ki-67表达情况,分子分型及腋窝淋巴结情况。建模组和验证组年龄、原发肿瘤大小、导管原位癌成分、ER、PR、Ki-67、分子分型以及组织病理学分级差异存在统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$,表1),符合来自不同临床中心样本的差异,如果建模组建立的模型在验证组中获得可靠的预测价值,将进一步证明模型的适用性好。

1.2 乳腺癌的T分期

肿瘤大小以术后大体标本中的病变范围计算。参照美国癌症联合会(AJCC)第8版^[9],本研究根据浸润灶的最大直径将T1期患者分为3组:最大直径介于0.1~0.5 cm为T1a,>0.5~1.0 cm为T1b,>1.0~2.0 cm为T1c。

1.3 免疫组织化学检测确定乳腺癌的分子分型

通过免疫组织化学检测对患者的ER、PR、Her-2、Ki-67进行评估,ER、PR $\geq 1\%$ 为阳性,Ki-67

图1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Research objects screening flowchart

表 1 建模组与验证组临床和病理基线特征比较

Table 1 Baseline characteristics of the patients in the modeling group and validation group

[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]											
组别	n	年龄 $\geq$ 50岁*	淋巴结 转移	T分期			有脉管 癌栓	有导管原 位癌成分	ER 阳性	PR 阳性	Her-2 阳性
				T1a	T1b	T1c					
建模组	573	319(55.7)	141(24.6)	47(8.2)	114(19.9)	412(71.9)	44(7.7)	174(30.4)	408(71.2)	357(62.3)	134(23.4)
验证组	334	175(52.5)	97(29.0)	31(9.3)	44(13.2)	259(77.5)	35(10.5)	44(13.2)	263(78.7)	236(70.7)	79(23.7)
t/χ^2 值	—	5.509	249.161		6.666		2.081	34.161	6.229	6.508	0.008
P值	—	<0.05	<0.01		<0.05		0.149	<0.01	<0.05	<0.05	0.927

组别	n	Ki-67 阳性	组织病理学分级				分子分型				
			1 级	2 级	3 级	未分级	Luminal A 型	Luminal B 型(Her-2 阴性)	Luminal B 型(Her-2 阳性)	Her-2 过 表达型	三阴性 乳腺癌
建模组	573	279(48.7)	110(19.2)	312(54.5)	124(21.6)	27(4.7)	229(40.0)	123(21.5)	68(11.9)	66(11.5)	87(15.2)
验证组	334	204(61.1)	44(13.2)	145(43.3)	122(36.5)	23(6.9)	114(34.1)	104(31.1)	47(14.1)	32(9.6)	37(11.1)
t/χ^2 值	—	13.005		28.660					13.928		
P值	—	<0.01		<0.01					<0.01		

“—”:无相关数据。*考虑到中国女性普遍绝经年龄约为50岁,故以50岁为分界。ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;Her-2:人表皮生长因子受体2。

指数 $\geq 20\%$ 为阳性^[10]。Her-2 状态分为0、1+、2+或3+。评分0或1+为Her-2 阴性,评分3+为Her-2 阳性,评分2+时进一步行荧光原位杂交检测 Her-2 基因。根据2015年圣加伦国际乳腺癌会议上提出的乳腺癌分类标准^[11],将乳腺癌分为5类:Luminal A 型、Luminal B 型(Her-2 阴性)、Luminal B 型(Her-2 阳性)、Her-2 过表达型和三阴性乳腺癌。

1.4 组织病理学分级

所有浸润性乳腺癌均使用诺丁汉组织学分级半定量评分表评估,由形态学特点(腺管形成的比例、细胞核的多形性以及核分裂象计数)决定。对每项特点从1分(良好)至3分(差)进行评分,然后将三类分数相加,评出三个等级:3~5分为1级,6~7分为2级,8~9分为3级^[12]。

1.5 淋巴结状态

以SLNB或ALNB结果作为淋巴结分期标准,根据常规HE染色结果判断淋巴结是否受累。转移灶 >2 mm为宏转移,转移灶 $>0.2 \sim 2$ mm为微转移,二者均作为腋窝淋巴结转移;转移灶 ≤ 0.2 mm的孤立肿瘤细胞视为腋窝淋巴结无转移。

1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计数资料用例数和百分比[n(%)]描述,采用 χ^2 检验,计

量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。部分临床病理信息不明确的情况在统计分析中按缺失值处理。对建模人群进行单因素 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为标准纳入多因素 Logistic 回归分析,采用后退法,筛选出T1期乳腺癌发生同侧腋窝淋巴结转移的独立危险因素。运用独立危险因素在RStudio 4.0.3中建立列线图,采用ROC曲线、C指数及临界值下的敏感度和特异度评估模型的区分度,采用Hosmer-Lemeshow检验评价模型拟合度,采用ROC曲线临界值结合临床决策曲线评价模型的临床有效性。本次研究采用RStudio 4.0.3中rms、pROC、forestplot程序包,采用Bootstrap进行内外部验证。

2 结 果

2.1 T1期乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移的相关因素分析

Logistic 单因素分析结果显示,建模组腋窝淋巴结转移与原发肿瘤大小(T分期)、脉管癌栓、Ki-67、分子分型、组织病理学分级相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表2。将ER、PR、Her-2^[13-14]及单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素分析。Logistic 多因素回归分析结果显示,建模组腋窝淋

巴结转移的独立影响因素为原发肿瘤大于0.5 cm、有脉管癌栓、Ki-67阳性、ER阳性以及组织病理学分级2~3级($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见图2。结果提示,原发肿瘤大于0.5 cm、有脉管癌栓、Ki-67阳性、ER阳性以及组织病理学分级2~3级是T1期乳腺癌发生同侧腋窝淋巴结转移的独立影响因素。

2.2 T1期乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移风险列线图的建立及验证

采用原发肿瘤大小(T分期)、组织病理学分级、脉管癌栓、Ki-67、ER建立列线图(图3),计算出该模型的C指数为0.739(95%CI:0.693~0.785),并绘制ROC曲线,得到曲线下面积为0.739(图4A),说明该模型具有良好的预测性,其最佳截取值为0.2,此时模型的敏感度为69.7%、特异度为66.1%。使用Bootstrap对模型进行内部验证,B=1000进行重复抽样,获得校正曲线(图5A),三条曲线走向一致且靠拢,校正曲线表现良好,显示列线图模型与理想模型一致性尚可。

在验证组对模型进行验证,得到C指数为0.736(95%CI:0.678~0.793),并绘制ROC曲线,得AUC值为0.736(图4B)。同样采用1000次

表2 建模组T1期乳腺癌临床病理特征与腋窝淋巴结转移关系的单因素分析结果

Table 2 Results of univariate logistic regression analysis of clinicopathological characteristics and ipsilateral axillary lymph node metastasis in the modeling group

影响因素	OR(95%CI)	P值
年龄	0.843(0.576~1.234)	>0.05
原发肿瘤大小(T分期)		
T1b	4.787(1.072~21.377)	<0.05
T1c	0.138(2.182~38.274)	<0.01
导管原位癌成分	0.803(0.526~1.227)	>0.05
脉管癌栓	6.442(3.368~12.322)	<0.01
ER阳性	1.242(0.807~1.911)	>0.05
PR阳性	0.929(0.629~1.373)	>0.05
Her-2阳性	1.356(0.879~2.093)	>0.05
Ki-67阳性	2.269(1.532~3.360)	<0.01
分子分型		
Luminal B型(Her-2阴性)	2.325(1.414~3.823)	<0.01
Luminal B型(Her-2阳性)	1.802(0.971~3.344)	>0.05
Her-2过表达型	1.749(0.934~3.275)	>0.05
三阴性乳腺癌	0.975(0.516~1.841)	>0.05
组织病理学分级		
2级	3.391(1.687~6.816)	<0.01
3级	6.316(3.002~13.287)	<0.01
未分级	1.739(0.501~6.040)	>0.05

ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;Her-2:人表皮生长因子受体2.

以T1a、无脉管癌栓、雌激素受体(ER)阴性、孕激素受体(PR)阴性、人表皮生长因子受体2(Her-2)阴性、Ki-67阴性、组织病理学分级1级、Luminal A型作为基线。

图2 建模组T1期乳腺癌患者部分临床病理特征与腋窝淋巴结转移关系的多因素分析结果

Figure 2 Result of multivariate logistic regression analysis of clinicopathological characteristics and ipsilateral axillary lymph node metastasis in the modeling group

图3 T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移的风险列线图

Figure 3 A nomogram of the risk of ipsilateral axillary lymph node metastasis in patients with T1 breast cancer

A:建模组,临界值为0.2,曲线下面积为0.739;B:验证组,曲线下面积为0.736.

图4 T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移风险预测模型的ROC曲线

Figure 4 ROC analysis of the prediction model of the risk of ipsilateral axillary lymph node metastasis in patients with T1 breast cancer

Bootstrap 重采样,校正曲线提示预测曲线与理想预测曲线走形一致且贴近(图5B)。上述结果均提示模型预测效果良好,具有较高的预测价值。同时,通过绘制建模组和验证组的决策曲线(图6),建模组临界概率值为0.01~0.62,验证组为0.01~0.81,患者均可实现临床获益,说明模型在两组中均取得了较好的临床运用效果。

模型在建模人群中进行 Hosmer-Lemeshow 检验,得到 $\chi^2=6.010$, $P>0.05$,在验证人群中进行 Hosmer-Lemeshow 检验,得到 $\chi^2=4.215$, $P>0.05$,提示模型拟合度良好。

3 讨论

在以往的观念中,乳腺癌被认为是局部区域性疾病,通过淋巴系统扩散,所以 ALND 一直是乳

腺癌患者腋窝管理的标准术式。20 世纪 70 年代的 NSABP-B04 随机对照试验结果表明,早期乳腺癌患者的存活与腋窝手术方式无关^[15-16]。之后越来越多的学者认为乳腺癌是全身性疾病,控制局部及全身复发有赖于综合治疗而不是区域淋巴结清扫。因此,从 20 世纪 90 年代开始,对于早期乳腺癌患者,SLNB 逐步取代了 ALND^[15]。Z0011 试验表明,对于临床 T1~T2 期、1~2 个前哨淋巴结转移、接受保乳手术和术后全乳放疗及全身辅助治疗的患者,SLNB 和 ALND 治疗的患者局部控制率和总存活率无明显差异^[3]。AMAROS 试验表明,对于 T1~T2 期乳腺癌前哨淋巴结转移患者,腋窝放疗可替代 ALND,且明显减少术后并发症的发生^[17]。各项研究表明,即使前哨淋巴结阳性,后续进行全身治疗和放疗,同样能得到与 ALND 类

A:建模组;B:验证组.

图5 T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移风险预测模型的校准曲线

Figure 5 Calibration curves of nomogram of the risk of ipsilateral axillary lymph node metastasis in patients with T1 breast cancer

A:建模组;B:验证组.

图6 T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移风险预测模型的临床决策曲线

Figure 6 Decision curves of nomogram of the risk of ipsilateral axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer

似的术后控制。这使得乳腺癌患者腋窝管理发生了革命性改变,越来越多的学者支持进一步减少腋窝手术。SOUND 试验将超声评估腋窝淋巴结阴性或细针穿刺证实淋巴结阴性的T1期乳腺癌患者随机分为接受SLNB治疗和不接受SLNB治疗两组,研究两者对于淋巴结评估的有效性以及患者存活率^[7]。同时,也有学者通过放射组学预测乳腺癌腋窝淋巴结状态,对预测结果为阴性的患者免除SLNB^[6,8]。但无论是术前的淋巴结穿刺还是放射组学的评估,均对操作者和所用设备有较高要求,因此其临床推广受到限制。对于早期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移的风险评估是否可用临床更为可及且简便的方法来进行,从而避免进行腋窝手术,本研究进行了一定探索。

本文资料显示,T1期乳腺癌患者淋巴结转移的概率随着肿瘤增大而增加。多因素分析结果显

示,T1c患者(肿瘤最大直径>1.0~2.0 cm)发生同侧腋窝淋巴结转移的风险是T1a患者(肿瘤最大直径介于0.1~0.5 cm)的6.215倍,与之前的研究结果一致^[18-19]。同时,组织病理学分级和脉管癌栓是淋巴结转移的独立影响因素,这与多数文献报道也是一致的^[20]。组织病理学分级越高,肿瘤分化程度越差,发生淋巴结转移的风险越大^[21],组织病理学分级3级的患者发生淋巴结转移的风险是1级患者的5.183倍。Ki-67也是发生淋巴结转移的独立预测因素。一般认为,Ki-67高表达的乳腺癌具有更强的侵袭性,也更容易通过淋巴结转移。大多数研究认为脉管癌栓是最强的淋巴结转移风险因素^[22-24],其在本研究中同样显示出与淋巴结转移高风险相关,伴有脉管癌栓的浸润性乳腺癌患者发生淋巴结转移的风险是不伴有脉管癌栓浸润性乳腺癌患者的5.156倍,说明原发肿

瘤一旦伴有脉管癌栓,肿瘤细胞已经有随脉管发生转移的可能。

乳腺癌腋窝淋巴结转移与分子分型的关系一直存在很大争议。一般来讲,三阴性乳腺癌作为恶性程度最高、侵袭性最强的乳腺癌类型,最具有发生转移的可能,而ER、PR阳性的乳腺癌细胞分化较好,进展慢,不易较早发生转移。然而,Crabb等^[25]对4444例早期乳腺癌患者的研究结果显示,Luminal型乳腺癌较三阴性及Her-2过表达型更易发生淋巴结转移,提示具有激素受体阳性的乳腺癌更倾向于通过淋巴管进行转移^[26]。本文资料也印证了类似的现象,ER阳性乳腺癌患者更易发生淋巴结转移,风险是ER阴性乳腺癌的1.928倍。但也有研究显示,三阴性乳腺癌更易通过血行转移,故发生内脏转移的风险性高,发生淋巴结转移的风险性与其他分子分型相当^[26-27]。

本研究采用了列线图建立风险预测模型,在建模组和验证组中得到的C指数分别为0.739和0.736,说明模型具有较好的预测性。同时,模型采用的均是临床常用且易于获取的数据,模型更易推广。此外,本次建模组和验证组患者来自两个不同地区不同中心,数据具有明显差异,但同样取得了很好的验证结果,说明模型的稳定性良好,可以进行多中心推广。决策曲线也观察到了模型的临床效益,具有临床推广价值。

综上所述,原发肿瘤大小、组织病理学分级、脉管癌栓、Ki-67、ER状态对T1期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移有重要影响。本研究通过上述影响因素建立的列线图可有效预测腋窝淋巴结转移风险,帮助临床医生制订个体化的腋窝管理决策。但本研究仍存在一定的局限性,如病理数据部分指标依靠人工判读,存在一定误差,再如回顾性研究存在难以避免的潜在选择偏倚。因此,本研究结论及模型有待在临床应用中进一步验证。

参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
ZHENG Rongshou,SUN Kexin,ZHANG Siwei,et al. Report of cancer epidemiology in China,2015[J]. Chinese Journal of Oncology,2019,41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005. (in Chinese)
- [2] VERONESI P, CORSO G. Standard and controversies in sentinel node in breast cancer patients[J]. Breast, 2019,48 Suppl 1:S53-S56. DOI:10.1016/S0960-9776(19)31124-5.
- [3] GIULIANO A E, BALLMAN K V, MCCALL L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis[J]. JAMA, 2017,318(10):918-926. DOI:10.1001/jama.2017.11470.
- [4] BUNDRED N J, BARNES N L P, RUTGERS E, et al. Is axillary lymph node clearance required in node-positive breast cancer?[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(1): 55-61. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.188.
- [5] BEEK M A, VERHEUVEL N C, LUITEN E J T, et al. Two decades of axillary management in breast cancer [J]. Br J Surg, 2015,102(13):1658-1664. DOI:10.1002/bjs.9955.
- [6] ZHENG X, YAO Z, HUANG Y, et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer[J]. Nat Commun, 2020,11(1):1236. DOI:10.1038/s41467-020-15027-z.
- [7] GENTILINI O, BOTTERI E, DADDA P, et al. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-sound) trial[J]. Eur J Surgical Oncology, 2016,42(5):685-689. DOI:10.1016/j.ejso.2016.01.020.
- [8] QIU S Q, AARNINK M, VAN MAAREN M C, et al. Validation and update of a lymph node metastasis prediction model for breast cancer[J]. Eur J Surgical Oncology, 2018,44(5):700-707. DOI:10.1016/j.ejso.2017.12.008.
- [9] GIULIANO A E, EDGE S B, HORTOBAGYI G N. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018,25(7): 1783-1785. DOI:10.1245/s10434-018-6486-6.
- [10] GOLDBIRSCHE A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncology, 2013,24(9):2206-2223. DOI:10.1093/annonc/mdt303.
- [11] COATES A S, WINER E P, GOLDBIRSCHE A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer:St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. Ann Oncology, 2015,26(8):1533-1546. DOI:10.1093/annonc/mdv221.
- [12] 梅放,柳剑英,薛卫成. 浸润性乳腺癌的组织学分级:Nottingham组织学分级系统[J]. 中华病理学

- 杂志, 2019, 48(8): 659–664. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2019. 08. 019.
- MEI Fang, LIU Jianying, XUE Weicheng. Histological grading of invasive breast carcinoma; Nottingham histological grading system[J]. **Chinese Journal of Pathology**, 2019, 48(8): 659–664. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2019. 08. 019. (in Chinese)
- [13] 王一澎, 张 扬, 王仲照, 等. 2108例T₁(1~2)期乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的相关因素分析[J]. **癌症进展**, 2016, 14(6): 530–534. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-1535. 2016. 14. 06. 09.
- WANG Yipeng, ZHANG Yang, WANG Zhongzhao, et al. Correlation between clinicopathological characteristics and axillary lymph nodes metastasis in 2108 patients with T1-2 breast carcinoma[J]. **Oncology Progress**, 2016, 14(6): 530–534. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-1535. 2016. 14. 06. 09. (in Chinese)
- [14] 焦得闯, 乔江华, 朱久俊, 等. T1期乳腺癌腋窝淋巴结转移及乳腺癌特异生存的影响因素分析[J]. **中华医学杂志**, 2018, 98(40): 3258–3262. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 40. 009.
- JIAO Dechuang, QIAO Jianghua, ZHU Jiujuan, et al. Analysis of factors influencing the axillary lymph node metastasis and breast cancer-specific survival in patients with T1 breast cancer[J]. **National Medical Journal of China**, 2018, 98(40): 3258–3262. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 40. 009. (in Chinese)
- [15] RIEDEL F, HEIL J, GOLATTA M, et al. Changes of breast and axillary surgery patterns in patients with primary breast cancer during the past decade[J]. **Arch Gynecol Obstet**, 2019, 299(4): 1043–1053. DOI: 10. 1007/s00404-018-4982-3.
- [16] GERA R, KASEM A, MOKBEL K. Can complete axillary node dissection be safely omitted in patients with early breast cancer when the sentinel node biopsy is positive for malignancy? An update for clinical practice[J]. **In Vivo**, 2018, 32(6): 1301–1307. DOI: 10. 21873/invivo. 11380.
- [17] DONKER M, VAN TIENHOVEN G, STRAVER M E, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial[J]. **Lancet Oncology**, 2014, 15(12): 1303–1310. DOI: 10. 1016/S1470-2045(14)70460-7.
- [18] LOZA C M, MANDÓ P, PONCE C, et al. Predictive factors for non-sentinel lymph node metastasis in patients with ACOSOG Z0011 criteria[J]. **Breast Care**, 2018, 13(6): 434–438. DOI: 10. 1159/000488277.
- [19] YUN S J, SOHN Y M, SEO M. Risk stratification for axillary lymph node metastases in breast cancer patients[J]. **Ultrasound Q**, 2017, 33(1): 15–22. DOI: 10. 1097/RUQ. 0000000000000249.
- [20] YOSHIHARA E, SMEETS A, LAENEN A, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice[J]. **Breast**, 2013, 22(3): 357–361. DOI: 10. 1016/j. breast. 2012. 09. 003.
- [21] TSENG H S, CHEN L S, KUO S J, et al. Tumor characteristics of breast cancer in predicting axillary lymph node metastasis[J]. **Med Sci Monit**, 2014, 20: 1155–1161. DOI: 10. 12659/MSM. 890491.
- [22] CHUNG M J, LEE J H, KIM S H, et al. Simple prediction model of axillary lymph node positivity after analyzing molecular and clinical factors in early breast cancer[J/OL]. **Medicine**, 2016, 95(20): e3689. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000003689.
- [23] SHAYAN R, INDER R, KARNEZIS T, et al. Tumor location and nature of lymphatic vessels are key determinants of cancer metastasis[J]. **Clin Exp Metastasis**, 2013, 30(3): 345–356. DOI: 10. 1007/s10585-012-9541-x.
- [24] YU H, ZHANG S, ZHANG R, et al. The role of VEGF-C/D and Flt-4 in the lymphatic metastasis of early-stage invasive cervical carcinoma[J]. **J Exp Clin Cancer Res**, 2009, 28: 98. DOI: 10. 1186/1756-9966-28-98.
- [25] CRABB S J, CHEANG M C U, LEUNG S, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer[J]. **Clin Breast Cancer**, 2008, 8(3): 249–256. DOI: 10. 3816/CBC. 2008. n. 028.
- [26] RODRÍGUEZ-PINILLA S M, SARRIÓ D, HONRADO E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas[J]. **Clin Cancer Res**, 2006, 12(5): 1533–1539. DOI: 10. 1158/1078-0432.CCR-05-2281.
- [27] MADSEN E V E, ELIAS S G, VAN DALEN T, et al. Predictive factors of isolated tumor cells and micrometastases in axillary lymph nodes in breast cancer[J]. **Breast**, 2013, 22(5): 748–752. DOI: 10. 1016/j. breast. 2012. 12. 013.

[本文编辑 沈 敏 余 方]