

早期乳腺癌前哨淋巴结活检临床实践指南 更新及展望

周美琪, 陈海龙, 胡 跃, 邓甬川, 郑 树

浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科, 浙江 杭州 310009

[摘 要] 腋窝淋巴结是乳腺癌最常见和最先转移的部位,是早期乳腺癌患者重要的独立预后因子。准确的腋窝淋巴结分期对局部治疗的选择、全身综合治疗决策和预后判断等具有重要的指导作用。前哨淋巴结活检(SLNB)是一项腋窝淋巴结准确分期的微创活检技术。循证医学 I 级证据证实,对腋窝淋巴结阴性的患者,SLNB 可安全而有效地替代腋窝淋巴结清扫术(ALND),从而显著减少术后并发症发生,改善患者生活质量。但是,SLNB 的开展有其特定的适应证和禁忌证,尤其是对于某些特定情况如多灶性或多中心病灶、有既往乳腺活检手术史、新辅助化疗后的乳腺癌患者,临床医师应该遵循指南并结合临床实践综合考虑。通常认为如果 SLNB 阳性则应该进一步行 ALND。随着临床实践的积累和最新临床试验结果的公布,乳腺癌腋窝治疗正从单一的手术治疗走向个体化的多学科干预。充分而准确的术前腋窝淋巴结分期将越来越多原来需行 SLNB 的腋窝淋巴结阳性患者通过更微创的穿刺活检提前筛选出来,因此 SLNB 的阳性率将大幅度降低,提示今后部分早期乳癌腋窝处理可能将步入一个免除 SLNB 的无创时代。本文就 SLNB 临床实践指南的更新及展望作一综述。

[关键词] 前哨淋巴结活组织检查;乳腺肿瘤/病理学;乳腺肿瘤/外科学;腋/外科学;淋巴结切除术;淋巴结/病理学;综述

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A

Prospect and guideline update of sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast carcinoma

ZHOU Mei-qi, CHEN Hai-long, HU Yue, DENG Yong-chuan, ZHENG Shu
(Department of Surgical Oncology, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Corresponding author: ZHENG Shu, E-mail: zhengshu@zju.edu.cn

[Abstract] Axillary lymph nodes are the most common and initial site of metastasis of breast carcinoma. Precise axillary staging of breast carcinoma before initial treatment is crucial as it allows efficient identification for local and systemic treatment options, and

收稿日期:2014-06-18 接受日期:2014-07-02

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2013KYB130)。

作者简介:周美琪(1983-),女,博士研究生,主治医师,主要从事乳腺癌临床和基础研究;E-mail:zhoumeiqi@gmail.com

通讯作者:郑 树(1931-),女,教授,博士生导师,主要从事肿瘤基础及临床研究;E-mail:zhengshu@zju.edu.cn

provides prognostic information. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is an accurate minimally invasive technology for axillary staging. Although top evidence of high-quality clinical trials showed that SLNB could safely and effectively replace axillary lymph node dissection (ALND) for axillary negative patients with decrease in complications and improvement in quality of life, there are specific indications and contraindications for SLNB. Clinicians should balance the compliance of guideline and native clinical practice, especially for the circumstance of multifocal/multicentric lesion, breast biopsy history, and neoadjuvant chemotherapy. With the accumulation of clinical practice and new results of clinical trials, axillary therapy has changed from unique surgery to patient-tailored multi-disciplinary intervention, although ALND should be recommended traditionally if SLNB is positive. Intensive and accurate preoperative axillary staging is gradually valued by clinicians. Development of imaging modality especially ultrasonography and ultrasound-guided biopsy can identify some extra lymph node positive patients directly to ALND with avoidance of unnecessary SLNB. Thus, the positive rate of SLNB will decline significantly. It seems possible that axillary management will step into a noninvasive era abandoning SLNB in some patients with small breast cancer. In this article we review the prospect and guideline update of SLNB for patients with early-stage breast cancer.

[**Key words**] Sentinel lymph node biopsy; Breast neoplasms/pathology; Breast neoplasms/surgery; Axilla/surgery; Lymph node excision; Lymph nodes/pathology; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2014, 43(4): 381-387.]

乳腺癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤,腋窝淋巴结状态是乳腺癌患者重要的独立预后因子。准确的腋窝淋巴结分期(以下简称“腋窝分期”)对局部治疗的选择、全身综合治疗决策和预后判断等具有重要的指导作用,特别是对接受新辅助化疗或需要乳房重建的患者。虽然随着对肿瘤生物学研究的深入,肿瘤分子分型等肿瘤特性对乳腺癌辅助治疗选择和预后的影响越来越受重视,但腋窝状态仍然是辅助治疗推荐的重要参考指标。目前腋窝局部处理的主要方式是手术,包括腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)和前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)。SLNB是淋巴结阴性的早期乳腺癌患者的标准腋窝分期方法^[1]。一般认为,如果SLNB阳性,应该进一步行ALND。但随着临床实践的积累和最新临床试验结果的公布,部分SLNB阳性但需全乳放射治疗(以下简称“放疗”)的保乳患者可不进一步行ALND。最新AMAROS试验结果提示腋窝放疗也许能替代ALND成为腋窝治疗的主要手段^[2]。乳腺癌腋窝

局部治疗正从单一的手术治疗走向个体化的多学科干预。充分而准确的术前腋窝分期也逐渐被临床医师所重视,影像学检查技术的进步、SOUND临床研究^[3]的启动、前哨淋巴结预测模型的临床应用和淋巴结分子病理诊断技术的进步提示今后部分低危、早期乳腺癌患者的腋窝处理可能将步入一个避免外科腋窝分期的无创时代。

1 SLNB 概述

SLNB是一项腋窝淋巴结准确分期的微创活检技术。前哨淋巴结是指最先接受乳腺肿瘤淋巴引流和最早发生转移的淋巴结,理论上如果前哨淋巴结没有转移,那么腋窝淋巴引流区的其他淋巴结也不会出现转移。以NSABP B-32研究^[1]为代表的多项大型随机对照临床试验^[4-8]的长期随访结果表明,SLNB阴性者进一步的ALND并不改善患者生存(病例数最多的NSABP B-32研究的患者8年生存率SLNB组为90.3%, SLNB + ALND组为91.8%, $P > 0.05$ ^[1]),也不降低腋窝复发率(约1%),而ALND者上肢淋巴水

肿发生率是 SLNB 者的 4 倍 (19.9% 与 5.6%)^[9]。因此对于临床腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌患者,完全可以用 SLNB 取代 ALND 作为腋窝分期和局部治疗的手段。

2 如何规范开展 SLNB

SLNB 取代 ALND 的前提是规范其技术标准和严格把握适应证。SLNB 的开展需要一支技术熟练的团队和一系列禁得起检验的质量评价指标,即至少有 90% 的检出率和不超 10% 的假阴性率^[10]。完整的学习曲线和多学科团队协作对于提高 SLNB 成功率、降低假阴性率非常重要。最早的 SLNB 临床实践指南由美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 于 2005 年发布^[11]。基于近 10 年临床研究结果和临床实践积累,2014 年 3 月 ASCO 发布了 SLNB 指南更新^[12]。此前 SLNB 在示踪剂选择、手术操作、病理诊断等技术层面已较为成熟,本次指南更新主要是针对某些特殊临床实践中 SLNB 适应证的把握以及 SLNB 阳性者如何个体化处理的建议。

2.1 严格把握 SLNB 适应证和禁忌证

总的来说,SLNB 适用于分期为_cT₁₋₂N₀M₀的可手术早期乳腺癌患者。对于临床腋窝淋巴结可疑阳性的患者,应该先行粗针或细针活检,如阴性可考虑行 SLNB,但必须将肿大的可疑淋巴结一并切除活检,如淋巴结穿刺阳性则建议行 ALND,因为目前尚无证据显示 SLNB 能使此类患者获益,理由是腋窝淋巴结穿刺阳性者往往较 SLNB 阳性者有更高的腋窝肿瘤负荷。基于队列研究和非正式共识,2014 年指南更新了两组推荐:①临床腋窝淋巴结阴性的可手术早期乳腺癌、多中心肿瘤患者、准备行单乳切除的导管内癌患者、之前已经接受过乳腺或腋窝手术或新辅助全身治疗的患者,也可考虑行 SLNB;②计划行保乳手术的导管内癌患者以及怀孕女性、局部晚期浸润性乳腺癌(肿瘤大小 T₃/T₄)、炎性乳腺癌患者不推荐行 SLNB。本部分将在仔细解读指南的基础上结合最新文献,对某些有争议的推荐展开阐述并提出我们的观点。

2.1.1 多中心或多灶性乳腺癌不是 SLNB 禁忌

对于多中心或多灶性可手术乳腺癌可否行 SLNB,目前尚无随机对照研究的循证医学证据。

但回顾性观察研究的结果表明,无论是 SLNB 的检出率、假阴性率还是患者生存率、局部复发率和单病灶差异均无统计学意义^[13-15]。最近一项纳入 932 例患者的 meta 分析结果显示:多中心或多灶性乳腺癌 SLNB 的准确率和假阴性率分别为 96% 和 7.7%^[16]。但是值得注意的是,AMAROS 研究的分析报告显示,多灶性乳腺癌的 SLNB 阳性率是单病灶乳腺癌的近 2 倍(多病灶组 51%,单病灶组 28%)^[17]。国内由于 SLNB 技术条件的限制,临床实践时应该重视此类患者的术前腋窝淋巴结评估,并且术中阴性的 SLNB 结果应该仔细核对和确认。

2.1.2 导管内癌患者 SLNB 需个体化处理

理论上导管内癌为肿瘤未突破基底膜不存在腋窝淋巴结转移的问题。但由于病理检测的局限性,穿刺确诊的导管内癌诊断往往存在低估的可能。为避免二次手术,当存在以下三种情况时应推荐行 SLNB:①计划行单乳切除者,以避免单乳切除后组织病理学检查提示浸润性乳腺癌无法再行 SLNB 而必须行 ALND;②查体或影像学检查强烈提示浸润性乳腺癌的可能;③影像学检查导管内癌范围≥5 cm。导管内癌计划行保乳手术者可先不行 SLNB,如果后续组织病理学检查提示浸润,可另作切口再行 SLNB。

2.1.3 有乳腺或腋窝局部手术史者慎行 SLNB

2014 年更新的 ASCO 指南推荐既往接受乳腺或腋窝手术(包括切除活检和非肿瘤性手术)的患者仍可行 SLNB。理由是两个观察性研究表明乳房肿块切除活检后 SLNB 的准确率和假阴性率与未手术者相仿,且目前尚无明确证据表明既往乳腺或腋窝手术史会影响 SLNB 检出结果^[18-19],因此更新的指南删除了原版中禁忌证中“既往非肿瘤的乳腺或腋窝手术史,包括缩乳、乳腺假体植入、乳房重建等”。我们回顾文献后发现,上述的两项观察研究^[18-19]中 SLNB 采用的都是双染料法。另一项研究纳入 100 例患者比较了乳腺肿块活切除活检后 SLNB 单染料法(53 例)和双染料法(47 例)的可行性,两组结果准确率分别为 83% 和 98%,假阴性率分别为 15.7% 和 6.4%,单染料法的结果不符合 SLNB 技术标准^[20]。仅有一项无对照组的研究表明,在此类患者中单染料法是可行的^[21]。结合我国临床实践中 SLNB 多用单染料法,对于有乳腺局部手术活

检史的患者,我们认为需慎重选择 SLNB。

2.1.4 新辅助治疗后行 SLNB 有严格要求

新辅助治疗后乳腺癌患者的 SLNB 指南更新并未包括 2013 年的两项大型临床试验结果: SENTINA 研究^[22] 和 ACOSOG Z1071 研究^[23]。SENTINA 研究共纳入患者 1737 例,其中 360 例前哨淋巴结阳性者新辅助化疗后 SLNB 检出率为 60.8% (219/360),假阴性率为 51.6% (33/64),不符合临床要求。592 例初始评估临床腋窝可疑阳性(其中 25% 的患者通过细针或粗针穿刺确诊为淋巴结转移)而新辅助化疗后转为临床腋窝阴性的患者新辅助化疗后 SLNB 总检出率和假阴性率分别为 80% (476/592) 和 14.2% (32/226),前哨淋巴结检出数为 1~2 个时假阴性率为 21.8% (27/124),前哨淋巴结检出数为 3~5 个时假阴性率为 4.9% (5/102)。其中核素和染料双标记法示踪 SLNB 检出率和假阴性率分别为 87.8% (144/164) 和 8.6% (6/70),而单用核素标记 SLNB 检出率和假阴性率分别为 77.4% (301/389) 和 16% (23/144)。ACOSOG Z1071 研究纳入 701 例 $T_{0-4}N_{1-2}M_0$ 乳腺癌患者在新辅助化疗后接受 SLNB + ALND(所有淋巴结阳性均通过细针或粗针穿刺活检确认),SLNB 准确率为 91.2%,假阴性率为 14.7%,多变量分析显示 N_1 组双染料法及前哨淋巴结检出数 ≥ 3 个时假阴性率明显下降(双标记法的 10.8% 与单标记法的 20.3%;前哨淋巴结数为 2 个时的 21.1% 与前哨淋巴结数 ≥ 3 个时的 9.1%)。同时该研究还显示如果新辅助化疗前穿刺时在阳性淋巴结中放置定位标记夹,并在后续的 SLNB 中将标记的淋巴结切除送检,假阴性率可降低至 7.4%。虽然指南未详细阐述以上数据,但基于上述结果新辅助化疗后开展 SLNB 应遵循以下两点:①新辅助化疗前已行 SLNB 且阳性者不建议再行 SLNB,应直接行 ALND;②穿刺确诊的新辅助化疗前腋窝淋巴结阳性患者,新辅助化疗后转为临床阴性可行 SLNB,但推荐用核素和染料双标记法,且前哨淋巴结检出数 ≥ 3 个;为了进一步降低假阴性率,最好在新辅助化疗前在阳性淋巴结中放置定位标记夹并在后续的 SLNB 时将其切除活检。

2.1.5 部分老年患者免除腋窝分期未被指南推荐
一项临床研究的 15 年随访结果显示,由于极低的腋窝淋巴结阳性率及腋窝分期不影响后续辅

助治疗决策,年龄 ≥ 70 岁早期乳腺癌患者如果激素受体阳性、腋窝淋巴结临床阴性可不行腋窝外科分期,也可避免 SLNB^[24]。此推荐在最近的欧洲乳腺癌会议中达成共识,但是本次 ASCO 指南更新未采纳。

2.2 SLNB 阳性患者的个体化处理

在开展 SLNB 早期,一般认为前哨淋巴结有肿瘤细胞累及应该推荐进一步行 ALND,但是长期随访结果发现前哨淋巴结转移灶直径 < 2 mm 的患者进一步行 ALND 并无明显获益。IBCSG 23-01 研究结果证实前哨淋巴结微转移患者 ALND 无明显获益:931 例患者中位随访 57 个月,SLNB 组与 ALND 组 5 年无病生存率没有差异(88.4% 与 87.3%),ALND 组和 SLNB 组 5 年腋窝复发率分别为 0.2% 和 1.1%。无论是在常规切除基础上进一步切片或免疫组织化学法发现的隐匿性转移、孤立性肿瘤细胞(直径 < 0.2 mm)还是苏木素-伊红(HE)染色转移灶直径为 0.2~2 mm 的微转移者进一步行 ALND 并无获益,因此目前 SLNB 阳性定义为 HE 染色转移灶直径超过 2 mm^[25]。

美国学者 Giuliano 发起的 Z0011 试验证明 ALND 对于肿瘤直径 ≤ 5 mm、仅 1~2 个前哨淋巴结转移并接受保乳和全乳放疗的早期乳腺癌患者没有临床获益的趋势。试验随访 6.2 年的结果显示,SLNB 的局部控制和生存情况不劣于 ALND;两组的 5 年总生存率分别是 92.5% 和 91.8%;两组的局部复发率分别是 2.8% 和 4.1%^[4]。对于符合 Z0011 试验入组条件的患者目前指南已经推荐如果仅 1~2 个前哨淋巴结转移并接受保乳和全乳放疗可以不进一步行 ALND,但是不能盲目扩大适应证。虽然本次指南更新并未提及,但是根据 AMAROS 研究的最新结果^[2],也许在不久的将来放疗可能可以替代 ALND 用以治疗部分淋巴结转移患者。AMAROS 试验将 1425 例 SLNB 阳性患者随机分配到 ALND 组($n = 744$)和腋窝放疗组($n = 681$,放疗包括锁骨上窝的内侧部),中位随访 6.1 年的研究结果显示,对于仅有前哨淋巴结转移的早期乳腺癌患者(肿块直径在 0.5~3.0 cm 之间),腋窝放疗与 ALND 的患者 5 年总生存率和无病生存率相似(92.5% 与 93.3%,82.6% 与 86.9%),然而 ALND 组患者淋巴水肿的发生率却是腋窝放疗组的两倍(第一年为 40% 与 22%,第五年为 28% 与 14%)^[2],此研究为部分患者提供了一种重要的非

手术备选治疗手段。

3 乳腺癌腋窝临床评估方法有待改进

尽管 SLNB 已经取代 ALND 成为临床腋窝淋巴结阴性早期乳腺癌腋窝分期的标准方法,但 SLNB 阴性的患者获益是以 SLNB 阳性的患者接受两次手术为代价——约 27.6% 的腋窝淋巴结阳性患者同时接受了 SLNB 和 ALND^[26]。最新的一项纳入 72 个研究的 meta 分析显示上肢淋巴水肿发生率在 SLNB + ALND 组高达 28.2%, ALND 组为 19.9%, SLNB 组为 5.6%^[27]。SLNB 前充分而准确的腋窝评估,尽可能将腋窝淋巴结阳性患者通过预测模型、影像学检查、穿刺活检在外科腋窝分期前筛选出来,能有效降低二次腋窝手术的比例。目前临床研究中接受 SLNB 者最终腋窝淋巴结阳性的比例约为 27.6%^[26],如果某种腋窝评估工具能将前哨淋巴结阳性率控制在 10% 以下,那么就能启动随机对照临床研究来比较此种腋窝淋巴结分期工具与 SLNB 的患者生存和局部控制差异,从而进一步证明其能否取代 SLNB 成为腋窝分期的无创技术。

3.1 SLNB 预测模型的临床应用

根据文献报道,现有的一些数学模型预测前哨淋巴结状态都是根据患者已知的临床和病理指标所建立。其中引用较多的是 2007 年由美国纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心发表的 MSKCC 模型^[28-31],其采用年龄、肿瘤原发灶大小、病理类型、肿瘤组织学分级、肿瘤位置、脉管浸润、多灶性、雌激素和孕激素受体九个变量来预测患者前哨淋巴结转移风险,作为腋窝手术方式选择的参考。其他发表的预测模型有 Mayo、Tenon、MDA、剑桥模型等,但大都缺乏统一的参数和变量,在其他中心验证结果差异很大。2012 年复旦大学附属肿瘤医院 Chen 等^[32]首次在中国人群中验证了 MSKCC 预测模型,并且根据中国早期乳腺癌患者的临床病理资料,建立了首个基于中国人群的前哨淋巴结转移预测模型——SCH 模型。SCH 预测模型包含了以下五个变量:年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、病理类型、脉管浸润。但预测模型本身无法替代 SLNB 来明确腋窝淋巴结状态,仅仅是作为腋窝分期的参考。

3.2 腋窝评估的影像学研究进展

临床上术前评估腋窝淋巴结的方法主要有体

检、彩色多普勒超声、CT、磁共振成像(MRI)、正电子发射型计算机断层显像(PET)等。临床体检只能用于初步评估;CT^[33]、MRI^[34]和 PET^[35-36]等影像学检查目前有小样本的临床研究数据,结果显示仅有中度敏感性和较高的特异性。超声检查^[37-39]结合穿刺活检^[40]用于乳腺癌腋窝分期敏感性较高,且无辐射、费用低、简单易行、可重复性高,而且可以结合弹性成像、超声造影等进一步提高敏感性和特异性,是临床应用最广泛和最具潜力的临床腋窝分期手段。一项纳入 31 个临床研究的 meta 分析显示在术前用超声引导下腋窝淋巴结穿刺活检诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的敏感性为 79.6% (95% CI: 74.1 ~ 84.2),特异性为 98.3% (95% CI: 97.2 ~ 99.0)^[41]。不同研究提到的可疑阳性淋巴结超声特点为:髓质消失、皮质不对称增厚超过 2.5 mm、门部血流消失、直径超过 1 cm 等。目前临床上亟须一个简单、有效且可重复性高的 cN_0/iN_0 (影像分期为 N_0) 超声诊断标准^[42]。

SOUND 临床试验是目前唯一一项在早期乳腺癌中有望免除外科腋窝分期的基于腋窝淋巴结超声评估和穿刺的前瞻性多中心随机对照临床试验^[3],入组条件为肿块直径 ≤ 2 cm,临床腋窝淋巴结阴性(所有患者接受腋窝超声评估,超声检查发现不确定的淋巴结必须接受细针穿刺活检明确有无转移)的保乳手术患者,术后需行全乳放疗。计划招募 1560 例患者,随机分为两组:SLNB ± ALND 组和不行外科腋窝分期组,主要研究终点为无远处转移生存时间,研究目的为证实不行外科腋窝分期的保乳手术者疗效不会更差。我们期待 SOUND 研究的结果来革新早期乳腺癌腋窝处理的临床实践。

4 结 语

SLNB 是早期乳腺癌一项安全、可靠、有效的腋窝分期工具,近 20 年 SLNB 临床实践的改善大大降低了腋窝手术的不良反应。虽然 SLNB 的适应证在扩大,但今后的趋势应该用更微创的检查方法明确腋窝分期,在不改变患者生存和局部复发的前提下某些早期乳腺癌患者可以避免腋窝手术,而某些很有可能是腋窝淋巴结转移的患者从一开始就能确定行 ALND 或放疗。

参考文献:

[1] KRAG D N, ANDERSON S J, JULIAN T B, et al.

- Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer; overall survival findings from the NSABP B-32 RANDOMISED phase 3 trial [J]. **Lancet Oncol**, 2010,11(10):927-933.
- [2] STRAVER M E, MEI J N E N P, VAN TIENHOVEN G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial [J]. **Ann Surg Oncol**, 2010,17(7):1854-1861.
- [3] GENTILINI O, VERONESI U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary ULTRASOUND) [J]. **Breast**, 2012,21(5):678-681.
- [4] GIULIANO A E, Hunt K K, BALLMAN K V, 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.
- [5] CANAVESE G, CATTURICH A, VECCHIO C, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes; results of randomized trial [J]. **Ann Oncol**, 2009,20(6):1001-1007.
- [6] ZAVAGNO G, DE SALVO G L, SCALCO G, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer; results of the SENTINELLA/GIVOM trial [J]. **Ann Surg**, 2008,247(2):207-213.
- [7] VERONESI U, VIALE G, PAGANNELLI G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study [J]. **Ann Surg**, 2010,251(4):595-600.
- [8] Gill G. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial [J]. **Ann Surg Oncol**, 2009,16(2):266-275.
- [9] DISIPIO T, RYE S, NEWMAN B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. **Lancet Oncol**, 2013,14(6):500-515.
- [10] BOTTINI A, BERRUTI A, BERSIGA A, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki67 labelling index, c-erbB-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumours [J]. **Anticancer Res**, 1996,16(5B):3105-3110.
- [11] LYMAN G H, GIULIANO A E, SOMERFIELD M R, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer [J]. **J Clin Oncol**, 2005,23(30):7703-7720.
- [12] LYMAN G H, TEMIN S, EDGE S B, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. **J Clin Oncol**, 2014,32(13):1365-1383.
- [13] GOYAL A, NEWCOMBE R G, CHHABRA A, et al. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer-results of the ALMANAC validation phase [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2006,99(2):203-208.
- [14] KUMAR R, JANA S, HEIBA S I, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer [J]. **J Nucl Med**, 2003,44(1):7-10.
- [15] MERETOJA T J, LEIDENIUS M H, HEIKKILA P S, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patients with large or multifocal tumors [J]. **Ann Surg Oncol**, 2009,16(5):1148-1155.
- [16] MOODY L C, WEN X, MCKNIGHT T, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer [J]. **Surgery**, 2012,152(3):389-396.
- [17] DONKER M, STRAVER M E, VAN TIENHOVEN G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome [J]. **Eur J Cancer**, 2013,49(9):2093-2100.
- [18] CELEBIOGLU F, FRISSELL J, DANIELSSON R, et al. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision [J]. **Eur J Surg Oncol**, 2007,33(3):276-280.
- [19] HEUTS E M, VAN DER ENT F W, KENGEN R A, et al. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy [J]. **Eur J Surg Oncol**, 2006,32(3):278-281.
- [20] COSKUN G, DOGAN L, KARAMAN N, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous excisional biopsy [J]. **J Breast Cancer**, 2012,15(1):87-90.
- [21] ASOUGLU O, OZMEN V, KARANLIK H, et al. The role of sentinel lymph node biopsy with blue dye alone in breast cancer patients with excisional biopsy [J]. **Acta Chir Belg**, 2005,105(3):291-296.
- [22] 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.
- [23] BOUGHEY J C, SUMAN V J, MITTENDORF E A, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial [J]. **JAMA**, 2013,310(14):1455-1461.
- [24] MARTELLI G, MICELI R, DAIDONE M G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up[J]. **Ann Surg Oncol**, 2011,18(1):125-133.
- [25] GALIMBERTI V, COLE B F, ZUEEIDA S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial [J]. **Lancet Oncol**, 2013,14(4):297-305.
- [26] LEE A H, DENLEY H E, PINDER S E, et al. Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3) [J]. **Histopathology**, 2003,42(4):331-336.
- [27] KUWAJERWALA N K, FECZKO C, DEKHNE N, et al. Comparison of lymphedema in patients with axillary lymph node dissections to those with sentinel lymph node biopsy followed by immediate and delayed ALND[J]. **Am J Clin Oncol**, 2013,36(1):20-23.
- [28] 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.
- [29] KLAR M, FOELDI M, MARKERT S, et al. Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a German breast cancer population [J]. **Ann Surg Oncol**, 2009,16(5):1136-1142.
- [30] VAN LA PARRA R F, ERNST M F, BEVILLACQUA J L, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram [J]. **Ann Surg Oncol**, 2009,16(5):1128-1135.
- [31] BEVILACQUA J L, KATTAN M W, FEY J V, et al. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation [J]. **J Clin Oncol**, 2007,25(24):3670-3679.
- [32] CHEN J Y, CHEN J J, YANG B L, et al. Predicting sentinel lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population: assessment of an existing nomogram and a new predictive nomogram [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2012,135(3):839-848.
- [33] LIU Y, BELLOMI M, GATTI G, et al. Accuracy of computed tomography perfusion in assessing metastatic involvement of enlarged axillary lymph nodes in patients with breast cancer [J]. **Breast Cancer Res**, 2007,9(4):R40.
- [34] JAVID S, SEGARA D, LOTFI P, et al. Can breast MRI predict axillary lymph node metastasis in women undergoing neoadjuvant chemotherapy [J]. **Ann Surg Oncol**, 2010,17(7):1841-1846.
- [35] PEARE R, STAFF R T, HEYS S D. The use of FDG-PET in assessing axillary lymph node status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2010,123(1):281-290.
- [36] SLOKA J S, HOLLETT P D, MATHEWS M. A quantitative review of the use of FDG-PET in the axillary staging of breast cancer [J]. **Med Sci Monit**, 2007,13(3):RA37-RA46.
- [37] ALVAREZ S, ANORBE E, ALCORTA P, et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review [J]. **AJR Am J Roentgenol**, 2006,186(5):1342-1348.
- [38] BEDI D G. Axillary lymph nodes in breast cancer: ultrasound appearance [J]. **AJR Am J Roentgenol**, 2011,197(1):W194.
- [39] CHOI Y J, KO E Y, HAN B K, et al. High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer [J]. **Breast**, 2009,18(2):119-122.
- [40] HOUSSAMMI N, CIATTO S, TURNER R M, 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.
- [41] VERONESI U, LUINI A, MARIANI L, et al. Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer [J]. **Lancet**, 1994,343(8912):1545-1547.
- [42] GERBER B, HEINTZE K, STUBERT J, et al. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2011,128(3):613-624.