

临床病理因素预测乳腺癌非前哨淋巴结转移的研究

陈飞¹, 施开德¹, 裴静², 王本忠²

(1. 安徽医科大学附属巢湖医院乳腺外科, 安徽 巢湖 238004;

2. 安徽医科大学第一附属医院乳腺外科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 研究临床病理因素预测乳腺癌非前哨淋巴结(NSLN)转移。方法 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院2014年1月—2016年8月期间行前哨淋巴结活检(SLNB)阳性且继续行腋窝淋巴结清扫(ALND)的早期乳腺癌患者102例,分析NSLN转移的相关临床病理因素。结果 102例患者中NSLN阳性42例,阴性60例。单因素分析结果显示,NSLN转移与原发肿瘤大小($\chi^2=9.362, P=0.002$)、阳性前哨淋巴结(SLN)数目($\chi^2=7.513, P=0.023$)、阴性SLN数目($\chi^2=8.963, P=0.003$)有关,SLN阳性数哑变量处理后分析显示:与仅1枚阳性淋巴结相比,SLN阳性数为2枚及3枚以上的患者其发生NSLN转移的风险分别增大2.625倍及3.656倍,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示:原发肿瘤大小($P=0.020, OR=2.122$)、阳性SLN数目($P=0.010, OR=1.660$)是NSLN转移的独立危险因素,阴性SLN数目($P=0.004, OR=0.733$)是NSLN转移的保护因素。结论 对于低转移风险的患者如原发肿瘤 <2 cm,检出的阳性SLN数 <2 枚及阴性SLN数 >1 枚,配合术后全身系统性治疗如化疗、放疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等,可考虑行保腋手术。

关键词:乳腺癌;非前哨淋巴结;肿瘤转移;预测因子

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.019

Studies on clinicopathological factors predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer

CHEN Fei¹, SHI Kaide¹, PEI Jing², WANG Benzong²

(1. Department of Breast Surgery, Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238004, China; 2. Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(15011d04037)

作者简介:陈飞,男,硕士研究生

通信作者:施开德,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:乳腺癌前哨淋巴结活检的临床应用, E-mail:skd234567@aliyun.com

- [9] GIL ME, COETZER TL. Real-time quantitative PCR of telomere length[J]. Mol Biotechnol, 2004, 27(2):169-172.
- [10] DEMEYER T, RIETZSCHELE R, DEBUYZERE ML, et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis; the Asklepios Study[J]. European Heart Journal, 2009(24):3074-3081.
- [11] DING H, CHEN C, SHAFFER JR, et al. Telomere length and risk of stroke in Chinese[J]. Stroke, 2012, 43(3):658-663.
- [12] SCHÜRKES M, PRESCOTT J, DUSHKES R, et al. Telomere length and ischaemic stroke in women; a nested case-control study[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(7):1068-1074.
- [13] FYHRQUIST F, SILVENTOINEN K, SAIJONMAA O, et al. Telomere length and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy; the LIFE study[J]. J Hum Hypertens, 2011, 25(12):711-718.
- [14] ZHANG W, CHEN Y, WANG Y, et al. Short telomere length in blood leucocytes contributes to the presence of atherothrombotic stroke and haemorrhagic stroke and risk of post-stroke death[J]. Clin Sci, 2013, 125(1):27-36.
- [15] 李静, 张梅, 余传庆, 等. 外周血白细胞相对端粒长度与脑卒中的相关研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2015, 15(6):1529-1533.
- [16] CHANG E, HARLEY CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(24):11190-11194.
- [17] OKUDA K, KHAN MY, SKURNICK J, et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta; relationships with age and atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2000, 152(2):391-398.
- [18] O'DONNELL CJ, DEMISSIE S, KIMURA M, et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness; the Framingham Heart Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6):1165-1171.
- [19] BENETOS A, GARDNER JP, ZUREIK M, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects[J]. Hypertension, 2004, 43(2):182-185.
- [20] CHEN S, LIN J, MATSUGUCHI T, et al. Short leukocyte telomere length predicts incidence and progression of carotid atherosclerosis in american indians; the strong heart family study[J]. Aging (Albany NY), 2014, 6(5):414-427.

(收稿日期:2017-04-02, 修回日期:2017-05-25)

Abstract: Objective To study clinicopathological factors predicting of non-sentinel lymph node (NSLN) metastasis in breast cancer. **Methods** From January 2014 to August 2016, 102 early breast cancer patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis who underwent auxiliary lymph node dissection at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University were retrospectively assessed. **Results** The NSLN was positive in 42 patients and the other 60 patients were negative. The tumor size ($\chi^2 = 9.362, P = 0.002$), number of metastatic SLNs ($\chi^2 = 7.513, P = 0.023$) and number of negative SLNs ($\chi^2 = 8.963, P = 0.003$) were significantly associated with NSLN metastasis in univariate analysis. By using dummy variable, the risk of tumor metastasis in patients with 2 positive SLNs and more than 2 positive SLNs was respectively greater than patients with 1 positive SLN (OR = 2.625, 3.656, all $P < 0.05$). The tumor size ($P = 0.020$, OR = 2.122) and the number of metastatic SLNs ($P = 0.010$, OR = 1.660) remained independently increasing risk for NSLN metastasis in multivariate analysis. However, the number of negative SLNs was a protective factor ($P = 0.004$, OR = 0.733). **Conclusions** Breast conserving surgery is considerable in patients with tumor sizes smaller than 2 cm, the number of metastatic SLNs greater than 2 or negative SLNs greater than 1 and subsequently adjuvant systemic therapy, such as chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy and biological targeted therapy. **Keywords:** breast cancer; non-sentinel lymph node; tumor metastasis; predictive factor

腋窝淋巴结状态对于乳腺癌的分期、预后及治疗有着重要的指导意义,前哨淋巴结活检(SLNB)对于评估早期乳腺癌患者腋窝淋巴结状态已被国内外所共识^[1]。SLNB阴性可避免行腋窝淋巴结清扫(ALND),从而减少了前臂和腋窝感觉异常,持续性淋巴结水肿和ALND引起的患肢力量减弱等并发症^[2-5],而前哨淋巴结(SLN)阳性时目前仍主张行ALND。但相关研究表明^[6-7]50%~65%SLN阳性患者发现转移淋巴结仅存在于SLN,术后腋窝非前哨淋巴结(NSLN)并未发现有淋巴结转移。因此笔者认为有必要寻找影响腋窝NSLN转移的相关临床病理因素,减少部分SLN阳性者不必要的ALND,以提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从安徽医科大学第一附属医院2014年1月—2016年8月期间所有行SLNB的乳腺癌患者的627例中选择符合入组条件者共102例。入组标准:(1)术前穿刺活检或行麦默通旋切术、术中快速切检等病理检查确诊为乳腺癌;(2)病灶大小为T₁₋₂;(3)术前相关影像学检查未发现腋窝肿大淋巴结及肺、骨、肝、脑等远处转移;(4)术前未行新辅助化疗、放疗、内分泌治疗及分子靶向治疗;(5)检出SLN阳性并继续行ALND。排除标准:(1)SLNB阴性;(2)原发性肿瘤直径>5cm;(3)术前已行新辅助化疗、放疗、内分泌治疗等系统性治疗;(4)SLNB阳性而未行ALND者。患者或近亲属签订了知情同意书。

1.2 方法 统计分析102例患者的年龄、月经情况、原发性肿瘤大小、病理类型、淋巴管浸润、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)、Ki67、SLN阳性数、SLN检出数、SLN阴性数等相关临床病理资料。相关指标规定:激素受体ER、PR以≤1%为阴性,>1%为阳性;Ki67以

14%为界分为低表达组(≤14%)及高表达组(>14%),HER2以(-)/(+)为阴性,(++)以上为阳性。SLNB采用亚甲蓝及吲哚菁绿联合法于术前10~15min在乳晕4点处及肿块周围皮下注射,于胸大肌外侧缘寻找蓝染及荧光显影的淋巴结并送快速冰冻检查。

1.3 统计学方法 采用SPSS16.0软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数四分位数表示,单因素分析中定量资料采用t检验,分类资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,多因素分析采用二分类非条件Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者与原发肿瘤情况 本次研究共纳入102例患者,均为女性,其中37.25%(38/102)已绝经;手术方式为乳癌改良根治术+SLNB。患者平均年龄(46.80±9.00)岁;中位原发性肿瘤大小1.9cm(1.6~2.4cm);病理类型主要为浸润性乳腺癌占90.20%(92/102);免疫组化显示ER阳性占76.47%(78/102),PR阳性占68.63%(70/102),HER2阳性占51.96%(53/102),见表1。

2.2 SLN与NSLN检出情况 SLN共检出512枚,中位SLN检出数4枚(3~6枚),中位阳性SLN数1枚(1~2枚);NSLN共检出1584枚,平均检出(16±5)枚。术后常规石蜡病理结果显示NSLN阳性42例,阳性SLN检出101枚,阴性SLN检出93枚;NSLN阴性60例,阳性SLN检出94枚,阴性SLN检出224枚,见表1。

2.3 影响腋窝NSLN转移的相关因素分析

2.3.1 临床病理特征的单因素分析 单因素结果显示:患者年龄、月经状况、病理类型、ER、PR、HER2、Ki67、SLN检出数与NSLN转移无关,但与原发性肿瘤大小、SLN阳性数、SLN阴性数有关,差异有

表 1 患者和肿瘤特征	
变量	变量值
患者总数/例	102
平均年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	46.80 $\pm$ 9.00
是否绝经	
是	38
否	64
中位肿瘤大小/cm	1.9(1.6~2.4)
浸润性导管癌数/例	92
ER 阳性数/例	78
PR 阳性数/例	70
HER2 阳性数/例	53
中位 SLN 检出数/枚	4(3~6)
中位 SLN 阳性数/枚	1(1~2)
平均 NSLN 检出数/(枚, $\bar{x}\pm s$)	16 $\pm$ 5
NSLN 阳性数/例	42
NSLN 阴性数/例	60

统计学意义($P<0.05$),见表 2。将 SLN 阳性数处理后分析显示:与仅 1 枚阳性淋巴结相比,SLN 阳性数为 2 枚及 3 枚以上的患者其发生 NSLN 转移的风险分别增大 2.625 倍及 3.656 倍,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3.2 NSLN 转移的多因素分析 将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素分析,采用二分类 Logistic 回归分析,结果显示原发肿瘤大小、阳性 SLN 数目是 NSLN 转移的独立危险因素,阴性 SLN 数目是 NSLN 转移的保护因素(均 $P<0.05$),见表 4。

3 讨论

SLN 阳性的乳腺癌患者,ALND 是标准的术式,然而对于部分患者,ALND 可能存在过度治疗^[4]。本次研究发现 102 例阳性 SLN 患者中仅有 41%(42/102)发生腋窝淋巴结转移,而其他约 59%(60/102)的患者转移灶仅限于 SLN 中。这说明相当大一部分 SLN 阳性患者不必要行 ALND。

美国外科医师学会肿瘤学小组 Z0011 随机试验结果表明当 SLN 转移数小于 3 枚,行保乳手术,术后行放射治疗和全身治疗,ALND 对患者的无病生存率和总生存率没有明显影响^[2]。该试验随机分为 ALND 组(445 例),SLNB 组(446 例),中位随访 6.3 年,ALND 组 5 年生存率 91.8%,SLNB 组 92.5%;5 年无病生存率 ALND 组 82.2%,SLNB 组 83.9%。并且认为术后的化疗、放疗及分子靶向治疗等全身系统性治疗对患者的预后起重要作用。这也与 Toshikawa 等^[8]研究的观点相一致。因而寻

表 2 临床病理特征的单因素分析			
变量	NSLN 阴性	NSLN 阳性	P 值
患者因素			
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	46.38 $\pm$ 9.059	47.40 $\pm$ 8.983	0.575
是否绝经/例			0.788
是	23	15	
否	37	27	
原发肿瘤因素			
病理类型/例			0.274
浸润性导管癌	52	40	
其他	8	2	
淋巴管浸润/例			1.000
是	1	1	
否	59	41	
原发肿瘤大小/例			0.002
≤ 2 cm	45	19	
$>2\sim\leq 5$ cm	15	23	
ER/例			0.596
阳性	47	31	
阴性	13	11	
PR/例			0.939
阳性	41	29	
阴性	19	13	
HER2/例			0.256
阳性	34	19	
阴性	26	23	
Ki67/例			0.491
$\leq 14\%$	18	10	
$>14\%$	42	32	
SLN 因素			
SLN 检出数/例			0.231
1 枚	2	4	
2 枚	5	6	
≥ 3 枚	53	32	
SLN 阳性数/例			0.023
1	39	16	
2	13	14	
≥ 3	8	12	
SLN 阴性数/例			0.003
0	4	12	
≥ 1	56	30	

找乳腺癌 NSLN 转移的相关危险因素及建立各种预测模型成为近年来国内外研究的热点。

关于 NSLN 转移的预测,目前国外相关报道与患者的年龄,肿瘤大小,肿瘤转移灶大小,组织学分型,淋巴管浸润,结外侵犯,阳性 SLN 数,SLN 转移率等相关^[9-13],但具体因素方面仍有争议。Fitzsullivan 等^[14]相关研究表明具有较小的肿瘤,较少的阳

表 3 SLN 阳性数处理后的单因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR 值	OR 值的 95.0% 置信区间
SLN 阳性数/枚							
1			7.267	2	0.026		
2	0.965	0.486	3.938	1	0.047	2.625	1.012 ~ 6.809
≥3	1.296	0.544	5.669	1	0.017	3.656	1.258 ~ 10.629
常数	-0.891	0.297	9.006	1	0.003	0.410	

表 4 NSLN 转移的多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR 值	OR 值的 95.0% 置信区间
原发肿瘤大小	0.752	0.324	5.380	1	0.020	2.122	1.124 ~ 4.007
阳性 SLN 数目	0.507	0.196	6.657	1	0.010	1.660	1.130 ~ 2.439
阴性 SLN 数目	-0.311	0.109	8.152	1	0.004	0.733	0.592 ~ 0.907
常数	-1.932	0.790	5.976	1	0.015	0.145	

性 SLN 数和较小的 SLN 转移灶大小,没有淋巴血管浸润或结外侵犯的患者可以免于行 ALND。本研究发现肿瘤分期为 T₁₋₂ 的乳腺癌患者,术前未行新辅助化疗、放疗等辅助治疗,原发肿瘤大小、阳性 SLN 数及阴性 SLN 数是 NSLN 转移的独立影响因素,这与相关文献报道基本符合。

原发性肿瘤特征和 SLN 转移性的相关病理类型是目前预测 NSLN 转移的主要病理参数。特别是原发性肿瘤的大小是腋窝累及的最有力的预测因子。Toshikawa 等^[8]的研究表明肿瘤较大者及 SLN 受累程度与 NSLN 转移显著相关,与 NSLN 阴性者相比,NSLN 阳性患者的原发肿瘤更大。在原发性肿瘤的大小和淋巴结受累之间可能在线性关系^[15],有报道指出 NSLN 转移的发生率在 T₁ 期肿瘤时为 0 ~ 50%,T₂ 期时为 20% ~ 50%,T₃ 期时达到 50% ~ 80%^[16-17]。本文研究发现肿瘤≤2 cm 者 NSLN 阳性率仅为 29.7% (19/64), >2 cm 的患者 NSLN 阳性率为 60.5% (23/38),当原发肿瘤>2 cm 其发生转移的风险增大 2.122 倍。

国外有不少研究将 SLN 转移灶大小纳入危险因素分析,结果也反应了 SLN 转移灶大小是 NSLN 转移的独立危险因素之一。有研究显示,高达 90% 的乳腺癌微转移患者没有 NSLN 转移^[18],5 年的总体生存率和腋窝复发率在微转移患者 ALND 组与非 ALND 组也无差异^[19]。美国外科学会肿瘤学会 (ACOSOG) Z0011 试验^[2],国际乳腺癌研究组 (IBCSG) 23-01 试验^[4],西班牙 AATRM 048 /13/2 000 试验^[20]均一致认为临床相关检查未提示明显阳性淋巴结转移的乳腺癌患者,SLN 微转移时可以不必行 ALND。目前关于转移灶大小通常定义为:宏转移 (>2 mm),微转移 (>0.2 且 ≤2 mm)或 ITC (≤0.2

mm)。由于本研究的病例病理报告未将阳性的 SLN 区分为宏转移与微转移,因此缺失 SLN 转移灶大小的相关指标,是本研究的不足之处。

检出的 SLN 阳性数目是判断 NSLN 转移可能性的重要参考指标。Carter 等^[15]认为当 SLN 阳性数超过 3 枚时腋窝受累的风险会明显增大。2014 年美国临床肿瘤学会临床实践指南更新指出^[21]:早期乳腺癌患者计划行保乳手术,术后行放疗,SLNB 有 1 ~ 2 枚淋巴结转移时,多数情况下不推荐性 ALND。本研究从单因素及多因素分析来看 SLN 转移数均有统计学意义,是 NSLN 转移的独立危险因素。SLN 阳性数哑变量分析显示:与仅 1 枚 SLN 转移相比,有 2 枚转移者其腋窝受累风险增大 2.625 倍,3 枚及以上者风险增大 3.656 倍。

SLN 的检出数量在相关研究中也显示有意义。Farshid 等^[22]研究指出仅 1 枚 SLN 被检出时,有 58.6% 的患者在 NSLN 中有淋巴结转移,而检出数超过 2 枚时仅有 39.6%。本研究由于仅检出 1 枚 SLN 的病例数过少,暂未发现有统计学意义。

本研究发现 SLN 检出的阴性淋巴结数量是 NSLN 转移的重要预测因素,通过多因素分析来看,OR 值为 0.733,B 值为 -0.311 (P=0.004),提示该因素为保护因素。国内有部分学者认为 SLN 阳性转移率即:阳性 SLN 数目/SLN 检出数目是 NSLN 转移的独立影响因素^[23],结果可能有统计学意义,但 Van Den Hoven 等^[24]不赞同将两者比例带入预测模型中,认为这种比例并不合理,它的大小主要由 SLN 检出的阴性淋巴结数量决定的。从本研究结果来看,当 SLN 检出的阴性淋巴结数量越多,腋窝 NSLN 转移的风险越低,这也与其研究结论相一致。

综上所述,尽管目前国内学者对于 SLN 阳性者

仍主张行 ALND,但对于低转移风险的患者如原发肿瘤小于 2 cm,检出的阳性 SLN 数小于 2 枚及阴性 SLN 数大于 1 枚,配合术后全身系统性治疗如化疗、放疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等,不作 ALND 是可行的,这将使 SLN 阳性患者中一部分人群受益。当然这还需多中心大样本前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] GOLDHIRSCH A, INGLE JN, GELBER RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 [J]. *Ann oncol*, 2009, 20(8): 1319-1329.
- [2] 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.
- [3] DONKER M, VAN TIENHOVEN G, STRAVER ME, 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 Oncol*, 2014, 15(12): 1303-1310.
- [4] GALIMBERTI V, COLE BF, ZURRIDA 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.
- [5] TVEDSKOV TF, JENSEN MB, LISSE IM, et al. High risk of non-sentinel node metastases in a group of breast cancer patients with micrometastases in the sentinel node [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2367-2375.
- [6] CHU KU, TURNER RR, HANSEN NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? [J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4): 536-541.
- [7] TURNER RR, CHU KU, QI K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node [J]. *Cancer*, 2000, 89(3): 574-581.
- [8] TOSHIKAWA C, KOYAMA Y, NAGAHASHI M, et al. Predictive factors for non-sentinel lymph node metastasis in the case of positive sentinel lymph node metastasis in two or fewer nodes in breast cancer [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(8): 620-626.
- [9] MEATTINI I, SAIEVA C, BERTOCCI S, et al. Predictive factors for additional non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node [J]. *Tumori*, 2015, 101(1): 78-83.
- [10] ELDWENY H, ALKHALDY K, ALSALEH N, et al. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph node (Pilot study) [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2012, 24(1): 23-30.
- [11] MOOSAVI SA, ABDIRAD A, OMRANIPOUR R, et al. Clinicopathologic features predicting involvement of non-sentinel axillary lymph nodes in Iranian women with breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7049-7054.
- [12] RUBIO IT, ESPINOSA-BRAVO M, RODRIGO M, et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 147(2): 371-380.
- [13] ILLYES I, TOKES AM, KOVACS A, et al. In breast cancer patients sentinel lymph node metastasis characteristics predict further axillary involvement [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(1): 15-24.
- [14] FITZSULLIVAN E, BASSETT RL, KUERER HM, et al. Outcomes of Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy Without Axillary Therapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(3): 652-659.
- [15] CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases [J]. *Cancer*, 1989, 63(1): 181-187.
- [16] VAN ZEE KJ, MANASSEH DME, BEVILACQUA JLB, 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.
- [17] LEE JH, KIM SH, SUH YJ, et al. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size [J]. *Cancer Res Treat*, 2010, 42(1): 30-36.
- [18] CSERNI G, GREGORI D, MERLETTI F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer [J]. *Br J Surg*, 2004, 91(10): 1245-1252.
- [19] BILIMORIA KY, BENTREM DJ, HANSEN NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 2946-2953.
- [20] SOLÁ M, ALBERRO JA, FRAILE M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 120-127.
- [21] LYMAN GH, TEMIN S, EDGE SB, 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.
- [22] FARSHID G, PRADHAN M, KOLLIAS J, et al. A decision aid for predicting non-sentinel node involvement in women with breast cancer and at least one positive sentinel node [J]. *Breast*, 2004, 13(6): 494-501.
- [23] 高雅军, 何英剑, 范照青, 等. 阳性前哨淋巴结 ≤ 2 枚乳腺癌非前哨淋巴结状态影响因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(30): 2355-2358.
- [24] VAN DEN HOVEN I, VAN KLAVEREND, VOOGD AC, et al. A dutch prediction tool to assess the risk of additional axillary non-sentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients [J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(2): 123-130.