

文章编号 1006-8147(2018)05-0437-05

论 著

## 分子分型与前哨淋巴结阳性乳腺癌患者非前哨淋巴结转移的相关性分析

王娜娜,王 雪,陈丽璇,张 斌

(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤一科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津 300060)

**摘要** 目的:分析前哨淋巴结(SLN)阳性乳腺癌患者分子分型与非前哨淋巴结转移(NSLN)的相关性。方法:回顾性分析前哨淋巴结阳性且行腋窝淋巴结清扫术的274例浸润性导管癌患者的临床病理资料,对可能影响NSLN状态的变量进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。结果:274例前哨淋巴结阳性患者中,NSLN转移92例(33.6%)。单因素分析结果显示,肿瘤大小( $P=0.013$ )、脉管浸润( $P=0.031$ )、SLN转移灶大小( $P=0.002$ )、SLN(+)/SLN比率( $P<0.001$ )、分子分型( $P<0.001$ )与NSLN转移相关。多因素分析结果显示,肿瘤大小( $OR=1.452$ ;95%  $CI$ :1.020–2.068; $P=0.039$ )、SLN微转移( $OR=0.140$ ;95%  $CI$ :0.030–0.663; $P=0.013$ )、SLN(+)/SLN比率( $OR=3.533$ ;95%  $CI$ :1.834–6.806; $P<0.001$ )以及分子分型是NSLN转移的独立预测因素。以Luminal A作为参考,Luminal B( $OR=3.994$ ,95%  $CI$ :1.961–8.131; $P<0.001$ )和HER2过表达型( $OR=3.252$ ;95%  $CI$ :1.057–10.004; $P=0.040$ )发生NSLN转移的风险显著增加,而三阴性乳腺癌发生NSLN转移风险并未明显增加( $OR=1.560$ ;95%  $CI$ :0.658–3.698; $P=0.313$ )。结论:乳腺癌分子分型是前哨淋巴结阳性乳腺癌NSLN转移的独立预测因素,Luminal B和HER2过表达型更易出现NSLN转移。

**关键词** 乳腺癌;分子分型;前哨淋巴结;非前哨淋巴结转移

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

### Correlation analysis between molecular subtype and non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes

WANG Na-na, WANG Xue, CHEN Li-xuan, ZHANG Bin

(First Department of Breast Surgery, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer; Tianjin 300060, China)

**Abstract** **Objective:** To analyze whether molecular subtype is associated with non-sentinel lymph nodes (NSLN) metastasis and explore the risk factors for NSLN metastasis in patients with a positive SLN. **Methods:** The clinicopathologic data of 274 breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis who underwent axillary lymph node dissection were collected. Independent risks for non-sentinel lymph node metastasis were assessed by univariate and multivariate analyses. **Results:** NSLN metastasis was found in 92 (33.6%) of 274 patients with a positive SLN. Based on the results of the univariate analysis, the variables that were significantly associated with the incidence of NSLN metastasis in a SLN positive patient included tumor size ( $P=0.013$ ), the size of SLN metastasis ( $P=0.002$ ), lymphovascular invasion ( $P=0.031$ ), the ratio of positive SLN ( $P<0.001$ ) and molecular subtype ( $P<0.001$ ). Using multivariate analysis, tumor size ( $OR=1.452$ ; 95%  $CI$ : 1.020–2.068;  $P=0.039$ ), the size of SLN metastasis ( $OR=0.140$ ; 95%  $CI$ : 0.030–0.663;  $P=0.013$ ), the ratio of positive SLN ( $OR=3.533$  95%  $CI$ : 1.834–6.806;  $P<0.001$ ) and molecular subtype were identified as independent predictors for non-SLN metastasis. Patients with Luminal B ( $OR=3.994$ ; 95%  $CI$ : 1.961–8.131;  $P<0.001$ ) and HER2 overexpression subtypes ( $OR=3.252$ ; 95%  $CI$ : 1.057–10.004;  $P=0.040$ ) had a higher risk of NSLN metastasis than patients with the Luminal A subtype. However, patients with triple negative subtype did not have a higher risk than patients with Luminal A subtype ( $OR=1.560$ ; 95%  $CI$ : 0.658–3.698;  $P=0.313$ ). **Conclusion:** Except for other factors, molecular subtype is an independent predictor for NSLN metastasis in patients with a positive SLN. Luminal B and HER2 overexpression subtypes have a higher risk of NSLN metastasis than patients with the Luminal A subtype and triple negative breast cancer.

**Key words** breast cancer; molecular subtype; sentinel lymph node; non-sentinel lymph node metastasis

腋窝淋巴结状态是判断乳腺癌患者预后最重要的指标,与患者的生存率密切相关<sup>[1]</sup>。对于临床腋

窝淋巴结阴性的早期乳腺癌患者,前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)已逐步取代腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)成为腋窝处理的标准方式<sup>[2]</sup>。前哨淋巴结(sentinel

作者简介 王娜娜(1988-),女,硕士在读,研究方向:乳腺肿瘤;通信作者:张斌,E-mail:eeeflying@163.com。

lymph node, SLN)阴性的患者,可以免于ALND<sup>[3-4]</sup>,而对于前哨淋巴结阳性的患者,ALND仍是评估腋窝淋巴结分期的标准治疗方案。然而,有研究显示<sup>[5-7]</sup>,在前哨淋巴结阳性的乳腺癌患者中,大约40%~70%的患者非前哨淋巴结未出现转移灶。另一方面,行ALND后患者的局部控制率及生存获益也受到了质疑。ACOSOG Z0011<sup>[8]</sup>试验将临床T1-2期的乳腺癌患者随机分为SLNB组与ALND组,两组患者均行保乳手术,且术后行辅助治疗,平均随访6.5年后,两组的局部控制率和总生存率并无统计学差异。由此,研究者得出结论,对于接受保乳手术和术后放疗的临床T1-2的乳腺癌患者,SLNB可取代ALND。因此,不少学者探讨分析影响前哨淋巴结阳性乳腺癌患者非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node, NSLN)转移的因素,从而筛选出NSLN转移风险较低的患者,使其免于行ALND。国内外研究均表明,分子亚型与患者腋窝淋巴结状态密切相关<sup>[9]</sup>。Gangi等<sup>[10]</sup>研究显示,Luminal B及HER2过表达型乳腺癌患者更容易出现腋窝淋巴结转移,而三阴性患者虽然预后较差,但腋窝淋巴结转移的概率并不高。然而,到目前为止,分子亚型与NSLN转移的关系尚不明确。因此,本研究旨在分析SLN阳性乳腺癌患者中,分子分型与NSLN状态之间的关系,筛选出NSLN转移风险较低的患者,使其避免不必要的ALND。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 收集2016年1月-2017年6月在我院治疗的乳腺癌患者的临床病理资料,选取其中符合纳入/排除标准的患者进入本次研究。纳入标准:(1)病理证实为浸润性导管癌;(2)术前临床体检及超声检查腋窝淋巴结阴性;(3)肿瘤大小 $\leq 5$  cm;(4)行SLNB,并成功检出前哨淋巴结;(5)前哨淋巴结经病理证实存在转移;(6)行ALND,并病理证实NSLN状态。排除标准:(1)术前考虑淋巴结转移;(2)术前行辅助治疗;(3)未行SLNB而直接行ALND者;(4)SLN阳性未行ALND者。经筛选,最终共274例患者进入本次研究。

**1.2 手术方法** 患者全麻后,使用示踪剂亚甲蓝注射液2 mL(江苏济川药业公司)联合或不联合纳米碳混悬注射液1 mL(重庆莱美药业股份有限公司),分别在患者乳晕区或肿瘤周围四点注射,后按摩5~10 min。然后在胸大肌外侧缘做弧形切口,逐层分离脂肪及结缔组织,寻找染色的淋巴管后沿其追踪,蓝染或黑染的淋巴结即为SLN。术中触及肿大的淋巴结也予以切除,并视为SLN。取出所有SLN后送

术中冰冻检查,如术中快速冰冻诊断为SLN阳性,则同期行ALND,剩余的SLN组织及NSLN固定于4%甲醛溶液中,用石蜡包埋,进行常规切片HE染色。如快速冰冻检查提示SLN阴性,而石蜡病理检查发现SLN阳性,则行二期的ALND。由2位乳腺专科病理医师进行读片,判定淋巴结是否有癌转移。

**1.3 腋窝淋巴结状态评估** 根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版乳腺癌肿瘤分期标准,淋巴结阴性定义为:组织病理未见肿瘤细胞或只可见孤立肿瘤细胞(转移灶 $<0.2$  mm、一个切面中肿瘤细胞数 $\leq 200$ 个);腋窝淋巴结阳性定义为:宏转移(转移灶最大径 $>2.0$  mm)及微转移(转移灶最大径 $0.2\sim 2.0$  mm)。

**1.4 分子分型** 根据免疫组化(immuno histochemistry, IHC)或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测方法确定ER、PR及HER2状态。ER及PR阳性定义为:至少1%细胞核着色。HER2阳性定义为:IHC 3(+),即 $>30\%$ 浸润性癌细胞膜呈全周的强着色,或FISH结果显示HER2基因扩增(在未设内对照探针的检测中,平均每个细胞核内 $>6$ 个基因拷贝数)或HER2/CER17信号比 $>2.2$ 。根据ER、PR以及HER2状态的不同,将乳腺癌分为4个亚型<sup>[10-11]</sup>:Luminal A:ER和(或)PR阳性、HER2阴性;Luminal B:ER和(或)PR阳性、HER2阳性;三阴性:ER、PR及HER2均阴性;HER2过表达型:ER、PR均阴性,HER2阳性。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 24.0软件录入数据并进行统计分析。组间分类变量的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。采用Logistic回归分析对可能影响NSLN状态的因素进行多因素分析。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

本研究纳入274例患者的中位年龄为49岁(20~80岁)。SLN检出的平均数为4.00(1~11)枚, $\leq 2$ 枚的占29.2%(80/274)。274例前哨淋巴结阳性患者中,92(33.6%)例出现NSLN转移,NSLN检出的平均数为12.4(6~42)枚。

**2.1 单因素分析** 单因素分析结果显示(表1),肿瘤大小 $>2$  cm( $P=0.013$ )、脉管浸润( $P=0.031$ )、SLN微转移( $P=0.002$ )、SLN(+)/SLN=1( $P<0.001$ )、分子分型( $P<0.001$ )与NSLN转移密切相关。Luminal A患者中,NSLN转移的患者占24.4%;Luminal B患者中,NSLN转移的患者占58.0%;HER2过表达型患者中,NSLN转移的患者占56.2%;三阴性患者中,NSLN转移的患者占34.4%,差异具有统计学意义

( $P<0.001$ )。年龄( $P=0.805$ )、月经状况( $P=0.873$ )、组织学分级( $P=0.079$ )与 NSLN 转移无关。

表 1 SLN 阳性乳腺癌患者 NSLN 转移的单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of NSLN metastasis in breast cancer patients with positive SLN

临床病理特征	非前哨淋巴结/ <i>n</i> (%)		<i>P</i>
	阴性	阳性( <i>n</i> =92)	
年龄/岁			0.805
≤50	102(65.8)	53(34.2)	
>50	80(67.2)	39(32.7)	
月经状况			0.873
经前	103(66.0)	53(34.0)	
经后	79(66.9)	39(33.1)	
肿瘤大小			0.013
T1 期	106(73.1)	39(26.9)	
T2 期	76(58.9)	53(41.1)	
组织学分级			0.079
I 级	19(79.2)	5(20.8)	
II 级	143(67.5)	69(32.5)	
III 级	20(52.6)	18(47.4)	
脉管浸润			0.031
无	151(69.6)	66(30.4)	
有	31(54.4)	26(45.6)	
SLN 转移灶大小			0.002
微转移	26(92.9)	2(7.1)	
宏转移	156(63.4)	90(26.6)	
SLN(+)/SLN 比率			<0.001
<1	158(73.1)	58(26.9)	
=1	24(41.4)	34(58.6)	
分子分型			<0.001
Luminal A	133(75.6)	43(24.4)	
Luminal B	21(42.0)	29(58.0)	
HER2 过表达	7(43.8)	9(56.2)	
三阴性	21(65.6)	11(34.4)	

2.2 多因素分析 多因素 Logistic 分析结果显示(表 2),肿瘤大小( $OR=1.452$ ; 95%  $CI$ : 1.020–2.068;  $P=0.039$ )、SLN 微转移( $OR=0.140$ ; 95%  $CI$ : 0.030–0.663;  $P=0.013$ )、SLN(+)/SLN 比率( $OR=3.533$ ; 95%  $CI$ : 1.834–6.806;  $P<0.001$ )以及分子分型是 NSLN 转移的独立预测因素。以 Luminal A 作为参考, Luminal B( $OR=3.994$ ; 95%  $CI$ : 1.961–8.131;  $P<0.001$ )和 HER2 过表达型( $OR=3.252$ ; 95%  $CI$ : 1.057–10.004;  $P=0.040$ )是 NSLN 转移的独立危险因素,而三阴性乳腺癌与 Luminal A 相比,转移风险并未明显增加( $OR=1.560$ , 95%  $CI$ : 0.658–3.698;  $P=0.313$ )。脉管浸润不是 NSLN 转移的独立危险因素( $P=0.088$ )

表 2 SLN 阳性乳腺癌患者 NSLN 转移多因素分析

Tab 2 Multivariate analysis of NSLN metastasis in breast cancer patients with positive SLN

影响因素	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
肿瘤大小	1.452	1.020–2.068	0.039
脉管浸润	1.816	0.915–3.602	0.088
微转移	0.140	0.030–0.663	0.013
SLN(+)/SLN 比率	3.533	1.834–6.806	<0.001
分子分型			0.001
Luminal A	1	reference	
Luminal B	3.994	1.961–8.131	<0.001
HER2 过表达	3.252	1.057–10.004	0.040
三阴性	1.560	0.658–3.698	0.313

3 讨论

前哨淋巴结是原发肿瘤发生转移所必经的第一站淋巴结。理论上,若前哨淋巴结无肿瘤转移,则淋巴结引流区域的其他淋巴结发生肿瘤转移的概率很小。SLNB 已成为早期乳腺癌患者首选的判断腋窝淋巴结分期的方法。若 SLN 阴性,患者可避免 ALND<sup>[3–4]</sup>,进而也可避免因 ALND 带来的严重并发症,例如:感染、淋巴水肿、肩部活动受限等<sup>[12–13]</sup>。对于 SLN 阳性的患者,NCCN 指南仍推荐行 ALND。然而,有研究显示<sup>[5–7]</sup>,在前哨淋巴结阳性的早期乳腺癌患者中,40%~70%的患者 NSLN 并未出现转移,前哨淋巴结是唯一受累的淋巴结。另外, Fisher 等<sup>[14]</sup>认为乳腺癌一开始就是一种全身性疾病,局部治疗并不能改善患者的生存率。NSABP-04 试验也证实了这一理论,局部治疗不会给乳腺癌患者带来明显的生存获益。此外,有临床试验证实,对于 1~2 枚 SLN 阳性的乳腺癌,如果患者接受术后辅助化疗与放疗,ALND 并不会给患者带来显著的生存获益<sup>[8,15]</sup>。以上结果均表明,在 SLN 阳性的患者中,有相当一部分患者无法从 ALND 中获益,临床上只需要行 SLNB 即可。

因此,分析 SLN 阳性的乳腺癌患者发生 NSLN 转移的相关危险因素,筛选出 NSLN 转移风险较低的患者,使其免于不必要 ALND,对减少手术并发症,提高患者术后的生活质量有着非常重要的意义。研究发现<sup>[6,16–19]</sup>,多种临床病理因素与 NSLN 转移有关,包括:原发肿瘤的大小、病理类型、组织学分级、脉管浸润、包膜外浸润、SLN 转移灶大小、SLN(+)/SLN 比率、ER、HER2 状态等。本研究结果显示,肿瘤大小、SLN 转移灶大小、SLN(+)/SLN 比率是 NSLN 转移的独立预测因素,与文献报道基本相符。肿瘤大小>2 cm 的患者发生 NSLN 转移的风险显著



增加(26.9% vs. 41.1%)。SLN(+)/SLN=1(26.9% vs. 58.6%)及宏转移(7.1% vs. 26.6%)的患者发生 NSLN 转移的风险也显著增加。有研究显示<sup>[20-21]</sup>,脉管浸润是 NSLN 发生转移的独立预测因素,脉管浸润使发生 NSLN 转移的风险显著增加。然而,本研究多因素分析结果显示,脉管浸润并不是 NSLN 发生转移的独立危险因素,这可能与淋巴结组织获取的方式与病理评估方式有关。在我们的研究中,脉管浸润的患者占 20.8%,而在 Van Zee 等<sup>[16]</sup>研究中占 40.5%。在我国,前哨淋巴结最常见的病理评估方式为常规 HE 染色,而在国外,前哨淋巴结进行连续切片的 HE 染色或免疫组化进行评估,所以,发现脉管浸润的比例较高,可能造成本研究与其他研究结果不一致。

基于免疫组化的分子分型代表肿瘤的内在生物学特征。许多研究证实,分子分型与腋窝淋巴结状态密切相关<sup>[9]</sup>。一项包括 4 444 例乳腺癌患者的临床研究发现<sup>[22]</sup>,以 Luminal A 为基线,Luminal B ( $OR=1.04, 95\%CI:0.741-1.44$ )以及 HER2 过表达型 ( $OR=1.19, 95\%CI:0.872-1.63$ )乳腺癌患者发生腋窝转移的风险增加,然而,预后较差的三阴性乳腺癌 ( $OR=0.607, 95\%CI:0.453-0.812$ )腋窝淋巴结转移风险并未增加,后来 Yang 等<sup>[23]</sup>的研究也得到了同样的结论。另外,一项包括 20 009 例乳腺癌患者的研究结果也表明<sup>[11]</sup>,与其他类型的乳腺癌相比,三阴性乳腺癌患者腋窝淋巴结转移率较低。然而,也有学者得出不同结论,有研究发现,Luminal B (15.4%)及 HER2 过表达型(13.5%)乳腺癌患者的腋窝淋巴结转移率较 Luminal A (44.2%)及三阴性(24.0%)乳腺癌患者低,这可能与该研究的样本量较少有关 ( $n=361$ )<sup>[24]</sup>。

另有研究表明,分子亚型是 SLN 转移的一种预测因素,与其他亚型相比,三阴性乳腺癌患者发生 SLN 转移的风险最低<sup>[25]</sup>。然而,分子分型与 NSLN 转移的关系尚不明确。Zhou 等<sup>[26]</sup>对 130 例前哨淋巴结阳性乳腺癌患者的 NSLN 状态进行分析,结果表明,与三阴性乳腺癌相比,Luminal A ( $OR=17.10, 95\%CI:1.03-282.61, P=0.047$ )以及 Luminal B ( $OR=60.22, 95\%CI:2.69-1\ 350.03, P=0.010$ )乳腺癌患者发生 NSLN 转移的风险明显增加,而 HER2 过表达型( $OR=9.50, 95\%CI:0.35-260.76, P=0.183$ )NSLN 转移风险并未显著增加。Reyal 等<sup>[27]</sup>的研究得到了同样的结论。然而,Gulben 等<sup>[28]</sup>对 104 例乳腺癌患者的分析结果表明,Luminal A 亚型乳腺癌发生 NSLN 转移的风险最低,其次为三阴型,Luminal B 发生 NSLN 转移的风险最高。以上研究的一致性,三阴

性乳腺癌虽然预后较差,但 NSLN 转移的概率较低。目前,对于分子分型与 NSLN 转移之间的关系仍存在争议。本研究多因素分析结果显示,Luminal B 型及 HER2 过表达型乳腺癌发生 NSLN 转移的风险较高,可作为预测 NSLN 转移的独立预测因素,与 Gulben 等的结论一致。

然而,本研究也存在自身的局限性。首先,本研究为回顾性研究,样本量较少,需要前瞻性、大样本量的研究加以验证。其次,本中心评估淋巴结状态的方式为常规 HE 染色,往往低估淋巴结转移情况,可能对试验结果造成影响。

综上所述,除了肿瘤大小、脉管浸润、SLN 转移灶大小、SLN(+)/SLN 比率等传统因素外,分子分型可作为判断 SLN 阳性乳腺癌患者 NSLN 状态的独立预测因素。未来的研究可将分子分型纳入预测 NSLN 转移的模型中,提高其预测价值,更有效地指导腋窝手术方案的制定。

#### 参考文献:

- [1] Carter C L, Allen C, Henson D E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases [J]. *Cancer*, 1989, 63(1):181
- [2] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(12):983
- [3] 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
- [4] Mansel R E, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer; the ALMANAC Trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(9):599
- [5] Hwang R F, Krishnamurthy S, Hunt K K, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(3):248
- [6] Chu K, Turner R R, Hansen N M, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4):536
- [7] Nos C, Harding-Mackean C, Freneaux P, et al. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a Woman with breast cancer contains metastases[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(11):1354
- [8] 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
- [9] Voduc K D, Cheang M C, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1684

- [10] Gangi A, Mirocha J, Leong T, et al. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13):4098
- [11] Holm-Rasmussen E V, Jensen M, Balslev E, et al. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple negative breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):S189
- [12] Ashikaga T, Krag D N, Land S R, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(2):111
- [13] Lucci A, McCall L M, Beitsch P D, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24):3657
- [14] Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial [J]. *Cancer*, 1977, 39(6 Suppl):2827
- [15] 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
- [16] Van Zee K J, Manasseh D M, Bevilacqua J L, 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
- [17] Boler D E, Uras C, Ince U, et al. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases[J]. *Breast*, 2012, 21(4):518
- [18] Kuru B, Sullu Y, Yuruker S, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node metastasis in T1-2 invasive breast cancer with 1-2 axillary sentinel lymph node metastases: Presentation of Ondokuz-Mayis scoring system[J]. *J BUON*, 2016, 21(5):1129
- [19] Chen J Y, Chen J J, Xue J Y, et al. Predicting non-sentinel lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population with 1-2 positive sentinel nodes: development and assessment of a new predictive nomogram[J]. *World J Surg*, 2015, 39(12):2919
- [20] Postaci H, Zengel B, Yazarbas U, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: predictors of axillary and Non-Sentinel lymph node involvement[J]. *Balkan Med J*, 2013, 30(4):415
- [21] Gurleyik G, Aker F, Aktekin A, et al. Tumor characteristics influencing non-sentinel lymph node involvement in clinically node negative patients with breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(2):124
- [22] Crabb S J, Cheang M C, 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
- [23] Yang Z J, Yu Y E, Hou X W, et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):4563
- [24] Lee J H, Kim S H, Suh Y J, 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
- [25] Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e20297
- [26] Zhou W, He Z, Xue J, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35881
- [27] Reyat F, Belichard C, Rouzier R, et al. Non-sentinel lymph node metastasis prediction in breast cancer with metastatic sentinel lymph node: impact of molecular subtypes classification [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47390
- [28] Gulben K, Berberoglu U, Aydogan O, et al. Subtype is a predictive factor of nonsentinel lymph node involvement in sentinel Node-Positive breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17(4):370

(2018-02-27 收稿)

(上接第 436 页)

- [12] Cesarone M R, Belcaro G, Agus G, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document[J]. *Angiology*, 2007, 58(Suppl 1):7
- [13] Sindet-Pedersen S, Lund E, Simonsen E K, et al. The anti-inflammatory effect of organo-heparinoid cream after bilateral mandibular osteotomies[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1989, 18(1):35
- [14] 张远贵, 许伟石, 史济湘. 类肝素对大鼠深 II 度烫伤创面愈合的影响[J]. *中华整形外科杂志*, 1998, 14(2):100
- [15] 李利根. 防治深 II 度烧伤创面早期加深研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(18):7
- [16] Sienkiewicz M, Głowacka A, Kowalczyk E, et al. The biological activities of cinnamon, geranium and lavender essential oils[J]. *Molecules*, 2014, 19(12):20929
- [17] Lis-Balchin M, Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender[J]. *Phytother Res*, 1999, 13(6):540
- [18] Gourevitch D, Kossenkova A V, Zhang Y, et al. Inflammation and its correlates in regenerative wound healing: an alternate perspective[J]. *Advances wound care*, 2014, 3(9):592
- [19] Stamatas G N, Morello I A, Mays D A. Early inflammatory processes in the skin[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(8):1250
- [20] Accardo Palumbo A, Forte G I, Pileri D, et al. Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients[J]. *Burns*, 2012, 38(2):208
- [21] Kieran I, Knock A, Bush J, et al. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(3):428

(2018-01-11 收稿)