

论 著

(临床研究)

基于临床及病理参数构建并验证预测乳腺浸润性导管癌淋巴结转移的风险模型

毛 玲

【摘要】 目的 分析乳腺浸润性导管癌重要的临床及病理参数,构建并验证列线图,非创伤性地预测其发生淋巴结转移的风险概率。**方法** 从 SEER 数据库收集 2011 年至 2014 年诊断为乳腺浸润性导管癌患者的临床及病理资料,共纳入 155 510 例患者,按 7:3 随机分训练队列和内部验证队列。收集江苏大学附属句容医院 2015–2019 年确诊的 50 例乳腺浸润性导管癌患者纳入外部验证队列。对训练队列的临床及病理参数进行单因素和多因素 Logistic 回归分析,得到预测淋巴结转移的独立危险因素并构建列线图模型。列线图中,将患者的独立危险因素各项评分汇总得到总分,总分越高,说明其发生区域淋巴结转移概率越高。受试者工作曲线下面积(AUC)评估列线图的预测能力,校准图评估列线图的准确性,分别进行内外部验证。**结果** 训练队列 108 893 例,内部验证队列 46 617 例,外部验证队列 50 例。对训练队列的 Logistic 回归分析中,发现疾病诊断年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型是乳腺浸润性导管癌淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.001$),这 5 个因素都包括在列线图中。列线图总分为 200 分,其中肿瘤大小是淋巴结转移最危险因素。患者越年轻、组织学分级越高、肿瘤体积越大且分子分型是 HER-2 过表达型,总分越高,越容易发生区域淋巴结转移。在训练队列中,列线图表现出稳健的辨别力,AUC 值为 0.749;内外部验证队列中,AUC 值分别为 0.738 和 0.720,提示对淋巴结转移风险预测具有良好的预测价值。校准曲线显示列线图预测的淋巴结转移风险概率与实际概率之间较好的一致性。**结论** 由疾病诊断年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型 5 个独立危险因素构建的列线图,能够非创伤性地个体化地预测乳腺浸润性导管癌患者淋巴结转移的风险概率,为临床治疗提供理论依据。

【关键词】 乳腺浸润性导管癌;淋巴结转移;SEER 数据库;临床及病理参数;预测模型

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)04-0390-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.04.012

Construction and validation of a risk model for predicting lymph node metastasis of breast infiltrating duct carcinoma based on clinical and pathological parameters

MAO Ling

(Department of Oncology, Jurong Hospital affiliated to Jiangsu University, Jurong 212400, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To analyze important clinical and pathological parameters of infiltrating duct carcinoma of the breast and to construct and validate a nomogram that is non traumatic in predicting the risk probability of developing lymph node metastasis. **Methods** Clinical and pathological data of patients diagnosed with primary breast infiltrative ductal carcinoma from 2011 to 2014 were collected from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. A total of 155 510 patients were included and randomly divided into a training cohort and an internal verification cohort at a ratio of 7 : 3. Fifty patients diagnosed with primary breast infiltrative ductal carcinoma in Jurong Hospital Affiliated to Jiangsu University from 2015 to 2019 were included in the external validation cohort. Univariate and multivariate logistic regression analyses of clinical and pathological parameters were performed to obtain independent risk factors for predicting lymph node metastasis and construct a nomogram. In the nomogram, each score of the independent risk factors of the

patients was pooled to obtain a total score of the model, and a higher total score indicated a higher probability of developing lymph node me-

作者单位:212400 句容,江苏大学附属句容医院肿瘤内科

tastasis. C-index, AUC were used to evaluate the predictive ability of the nomogram. Calibration plots were performed to assess nomogram accuracy. **Results** In total, 108 893 patients were included in the training cohort, 46 617 patients were included in the internal validation cohort, and 50 patients were included in the external validation cohort. On logistic regression analysis of the training cohort, age at disease diagnosis, gender, tumor size, histological grade and molecular classification were found to be independent risk factors for lymph node metastasis ($P < 0.001$), and five factors were included in the nomogram. The total score of the nomogram was 200 points, in which tumor size was the key risk factor for lymph node metastasis. The younger patients with a higher grade, a larger tumor volume and HER-2-overexpressing type were shown a higher total score, and indicated a higher possibility of the regional lymph node metastasis. In the training cohort, the nomogram showed robust discrimination with the area under the curve (AUC) of 0.749. In the internal and external validation cohorts, AUC were 0.738 and 0.720, respectively, showing a good predictive value for lymph node metastasis risk prediction. The calibration curve showed the best agreement between the nomogram predicted probability of lymph node metastasis risk and the actual probability. **Conclusion** In this study, a nomogram constructed by five independent risk factors, such as age, sex, tumor size, histological grade and molecular classification of tumor, can predict the risk probability of lymph node metastasis in patients with infiltrating duct carcinoma of breast in a noninvasive and individualized way, and provide theoretical basis for clinical treatment.

[Key words] infiltrating duct carcinoma; lymph node metastasis; the SEER database; clinicopathological parameters; nomogram

0 引 言

乳腺癌是全世界女性最常见恶性肿瘤之一,男性少见,发病率呈逐年上升,40~50岁为发病高峰年龄,年轻化趋势,死亡率位居第二^[1]。乳腺癌是高度异质性疾病,其早期发现对于治愈该疾病至关重要,其早期阶段已被世界卫生组织(WHO)列为可治愈性疾病。乳腺癌早期阶段临床表现不明显,常以局部乳房肿块、腋窝淋巴结肿大、乳房局部皮肤改变等局部症状为主,易被患者忽视,通常由体检或筛查发现并诊断。乳腺癌分子分型包括 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型及三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。乳腺浸润性导管癌(infiltrating duct carcinoma, IDC)是乳腺癌最常见的病理类型,隶属于浸润性非特殊癌的一种,好发于乳腺的外上象限,病理特点是由导管内癌突破小导管、小叶末梢导管或腺泡的基底膜向周围间质浸润扩散形成,少数发生于大导管的浸润性癌,手术治疗是首选治疗方案,预后不如乳腺原发癌,因此早期发现、早期诊断和治疗尤为重要^[2-4]。

转移是一个具有挑战性的临床难题,被认为是 IDC 的主要死亡原因。淋巴结是 IDC 最常见的转移部位。区域淋巴结状况是预测 IDC 长期预后的最有力指标之一。IDC 的局部治疗以手术切除为主,常用的手术方式为改良根治术和保乳手术。前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)目前是 IDC 的标准术式和腋窝分期的标准,在临床上被广泛应用。前哨淋巴结(sentinel lymph node,

SLN)是指最早受肿瘤侵犯的区域淋巴引流和发生肿瘤转移的 1 枚(或几枚)淋巴结,可准确评估腋窝淋巴结病理学状态。SLNB 已取代腋窝淋巴结清扫,成为 IDC 无瘤区淋巴结临床分期的标准手术方法^[5-6]。SLNB 在 IDC 治疗中的广泛应用,其作用仍存在争议。首先,SLNB 存在一定的假阴性,包括:①适应证相关的假阴性;②SLN 定位相关的假阴性;③病理学相关的假阴性;④其他因素如跳跃式转移的影响;内乳区 SLN 的转移;外科医师操作经验的影响等。其次,SLNB 存在禁忌证,如合并炎性乳腺癌、穿刺活检证实腋窝淋巴结转移、试剂过敏及妊娠期。SLNB 存在出血、伤口水肿、血清肿及上肢水肿等并发症^[7-8]。因此,并非所有患者均适用。目前,迫切需要一个合适的非创伤性的预测工具,来评估 IDC 发生淋巴结转移的风险,以便正确指导手术和全身治疗。临床预测模型(nomogram)可通过患者的临床及病理特征预测其临床危险事件发生的概率^[9-10],是一种非手术方式,有望替代 SLNB,甚至个体化预后预测。非侵入性方式来预测 IDC 区域淋巴结状态成为目前临床研究的热点。

监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)是美国国家癌症研究所权威的癌症统计数据库^[11],从覆盖约 34.6%美国部分州县人口的基于人群的癌症登记中收集癌症发病率数据,收集内容包括患者的个人信息、原发灶位置、肿瘤大小、肿瘤组织学类型及组织学分级、部分免疫组化、肿瘤编码、治疗方案及死亡原因等信息。本研究从 SEER 数据库及江苏大学附属句容医院,

收集符合研究条件的 IDC 患者的详细临床及病理资料,进行统计学分析,构建预测其淋巴结转移风险的列线图模型,使用受试者工作曲线下面积(area under receiver operating curves, AUC)评估预测列线图模型的预测能力,运用校准图评估模型的准确性,旨在更好地为 IDC 规范化、个体化及精准化治疗提供理论依据,改善患者生存预后,延长生存期。

1 资料与方法

1.1 资料来源 患者的肿瘤分期依据美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌 TNM 分期(第 8 版)。从 SEER 数据库(SEER 18 registry database using SEER * Stat 8.3.9.1 software)收集 2011 年至 2014 年病理组织学类型为 IDC 的患者。纳入标准及观察指标:①组织病理学诊断为 IDC,肿瘤疾病编码(ICD-0-3)中组织学编码为 8500;②疾病诊断年龄;③性别;④肿瘤大小;⑤组织学分级;⑥分子分型;⑦无远处转移的可评估的原发性肿瘤。排除标准:①存在远处转移(M1);②肿瘤分期(Tx)、病理类型及组织学分级不明确。所有符合研究标准的患者随机分为训练队列和内部验证队列,比例为 7:3。从江苏大学附属句容医院收集 2015 年至 2019 年确诊的无远处转移的 IDC 患者,采用相同的纳入和排除标准,这些患者构成了本研究的外部验证队列。SEER 数据库是临床公开数据库,不需要患者签署知情同意书,此部分数据免于伦理审查。这项研究是根据《赫尔辛基宣言》(2013 年修订)进行的。江苏大学附属句容医院数据经该医院伦理委员会批准(批准号:No. 2021-jrrmyy-0819),免除受试者知情同意。

1.2 观察指标 观察指标及分组:①年龄:<40 岁;40~49 岁、50~69 岁、≥70 岁。②性别:女性;男性。③肿瘤大小:T1(肿瘤最大径≤20 mm)、T2(20 mm<肿瘤最大径≤50 mm)、T3(肿瘤最大径>50 mm)和 T4(肿瘤侵袭胸壁或皮肤)。④组织学分级:高分化(I)、中分化(II)、低分化(III)。⑤分子分型:Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型及三阴性乳腺癌(TNBC)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件和 R 软件(版本 4.1.1, <http://www.r-project.org/>)进行统计分析。计数资料以绝对数和百分比表示。使用卡方检验比较训练队列和验证队列的临床病理参数。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析训练队列中 IDC 淋巴结转移的独立危险因素。进行多因素

Logistic 回归分析以筛选淋巴结转移的显著预测因子,构建列线图。AUC 评估预测模型的预测能力。运用 Bootstrap 法进行 1000 次等量重复抽样绘制校准图用于评估模型的准确性。所有 P 值为双侧,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IDC 淋巴结转移相关的危险因素分析 从 SEER 数据库收集的符合研究条件的 2011 年至 2014 年诊断的 IDC 患者共 155 510 例,从江苏大学附属句容医院 2015 年至 2019 年收集的符合研究条件的 IDC 患者共 50 例,构成外部验证队列。其中,训练队列共 108 893 例,内验证队列共 46 617 例。结果显示,50~69 岁是发病高峰年龄($P < 0.001$),女性发病率明显高于男性($P < 0.001$);IDC 早期即 T1~T2 肿瘤分期、组织学分级越高及分子分型即 Luminal A 型,出现区域淋巴结转移数量所占比例较高($P < 0.001$);见表 1。对训练队列进行单因素和多因素的 Logistic 回归分析发现,疾病诊断年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型是 IDC 发生淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.001$),见表 2。

2.2 预测 IDC 淋巴结转移的列线图绘制 在训练队列,根据上述 5 个独立风险预测因子绘制列线图见图 1。列线图中包括诊断疾病诊断年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型这 5 个参数。列线图总分为 200 分,其中,年龄参数中,越年轻越容易发生淋巴结转移($P < 0.001$);男性患者较女性患者更易发生淋巴结转移($P < 0.001$);肿瘤大小(T1~T4),占 100 分,随着肿瘤体积增大,分值也增高,是淋巴结转移最危险因素($P < 0.001$)。组织学分级中,分化程度越低,即分级越高,分值越低,易发生淋巴结转移($P < 0.001$)。分子分型分值从低到高:TNBC、Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型($P < 0.001$)。在列线图中,根据这 5 个参数,个体化对患者各项评分,汇总得到的总分用于预测其区域淋巴结的转移状态。总分越高,说明其发生淋巴结转移概率越高。年轻男性患者(<40 岁)、组织学分级越高、HER-2 过表达型、肿瘤体积越大的得分越高,越容易发生淋巴结转移。列线图预测的区域淋巴结转移风险范围为 0.05 至 0.9。因此,这 5 个临床病理参数可以个体化非创伤性预测 IDC 患者淋巴结转移阳性的可能性。

表 1 训练队列和内部验证队列乳腺浸润性导管癌患者的临床及病理参数基本资料[*n* (%)]

参数	训练队列(<i>n</i> = 108 893)		<i>P</i> 值	内部验证队列(<i>n</i> = 46 617)		<i>P</i> 值
	淋巴结阴性 (<i>n</i> = 76 565)	阳性 (<i>n</i> = 32 328)		淋巴结阴性 (<i>n</i> = 32 783)	阳性 (<i>n</i> = 13 834)	
年龄			<0. 001			<0. 001
<40 岁	2861 (3. 7)	2772 (8. 6)		1234 (3. 8)	1133 (8. 2)	
40~49 岁	11 121 (14. 5)	6543 (20. 2)		4663 (14. 2)	2951 (21. 3)	
50~69 岁	39 764 (51. 9)	16 428 (50. 8)		17 178 (52. 4)	6912 (49. 9)	
≥70 岁	22 819 (29. 8)	6585 (20. 4)		9738 (29. 7)	2858 (20. 6)	
性别			<0. 001			<0. 001
男	492 (0. 6)	366 (1. 1)		238 (0. 7)	163 (1. 2)	
女	76 073 (99. 4)	31 962 (98. 9)		32 575 (99. 3)	13 691 (98. 8)	
肿瘤大小			<0. 001			<0. 001
T1	57 092 (74. 6)	12 030 (37. 2)		24 550 (74. 8)	4972 (35. 9)	
T2	17 338 (22. 6)	14 884 (46. 0)		7367 (22. 5)	6569 (47. 4)	
T3	1507 (2. 0)	3351 (10. 4)		632 (1. 9)	1418 (10. 2)	
T4	628 (0. 8)	2063 (6. 4)		264 (0. 8)	895 (6. 5)	
组织学分级			<0. 001			<0. 001
I	19 899 (26. 0)	3628 (11. 2)		8575 (26. 1)	1454 (10. 5)	
II	32 975 (43. 1)	13 096 (40. 5)		14 048 (42. 8)	5671 (40. 9)	
III	23 691 (30. 9)	15 604 (48. 3)		10 190 (31. 1)	6729 (48. 6)	
分子分型			<0. 001			<0. 001
Luminal A	56 762 (74. 1)	21 073 (65. 2)		24 199 (73. 7)	9083 (65. 6)	
Luminal B	7681 (10. 0)	4605 (14. 2)		3202 (9. 8)	2010 (14. 5)	
HER2 过表达	3018 (3. 9)	2203 (6. 8)		1321 (4. 0)	938 (6. 8)	
TNBC	9104 (11. 9)	4447 (13. 8)		4091 (12. 5)	1823 (13. 2)	

表 2 对训练队列乳腺浸润性导管癌患者中预测淋巴结转移的独立危险因素的 Logistic 回归分析

参数	单因素 Logistic 分析		多因素 Logistic 分析	
	OR (95%CI)	<i>P</i> 值	OR (95% CI)	<i>P</i> 值
年龄		<0. 001		<0. 001
<40 岁	—		—	
40~49 岁	0. 63 (0. 60~0. 66)	<0. 001	0. 82 (0. 78~0. 87)	<0. 001
50~69 岁	0. 43 (0. 41~0. 45)	<0. 001	0. 64 (0. 61~0. 67)	<0. 001
≥70 岁	0. 30 (0. 29~0. 32)	<0. 001	0. 44 (0. 42~0. 47)	<0. 001
性别		<0. 001		<0. 001
女	—	—	—	—
男	1. 72 (1. 54~1. 93)		1. 49 (1. 31~1. 68)	
肿瘤大小		<0. 001		<0. 001
T1	—		—	
T2	4. 17 (4. 07~4. 27)	<0. 001	3. 60 (3. 51~3. 70)	<0. 001
T3	10. 71 (10. 15~11. 30)	<0. 001	8. 86 (8. 38~9. 36)	<0. 001
T4	15. 92 (14. 75~17. 19)	<0. 001	14. 57 (13. 47~15. 76)	<0. 001
组织学分级		<0. 001		<0. 001
I	—		—	
II	2. 24 (2. 16~2. 31)	<0. 001	1. 67 (1. 61~1. 73)	<0. 001
III	3. 69 (3. 57~3. 82)	<0. 001	2. 05 (1. 97~2. 13)	<0. 001
分子分型		<0. 001		<0. 001
Luminal A	—		—	
Luminal B	1. 63 (1. 58~1. 69)	<0. 001	1. 05 (1. 01~1. 09)	<0. 001
HER2 过表达	1. 94 (1. 85~2. 04)	<0. 001	1. 05 (0. 99~1. 11)	<0. 001
TNBC	1. 28 (1. 23~1. 32)	<0. 001	0. 67 (0. 64~0. 69)	<0. 001

2.3 列线图的评价 疾病诊断年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型这 5 个预测淋巴结转移的独立风险预测因子都包括在列线图中。在训练队列中, AUC 为 0.749 (95% CI: 0.745 ~ 0.754), 校准曲线提示预测的淋巴结转移风险概率与实际概率之间良好一致性, 见图 2; 在内外验证队列中, AUC 分别为 0.738 (95% CI: 0.736 ~ 0.742) 和 0.720 (95% CI: 0.699 ~ 0.795), 提示对淋巴结转移风险预测具有良好的预测价值, 校准曲线显示临床预测模

型的连线图预测的淋巴结转移风险概率与实际概率之间的良好一致性, 见图 3。

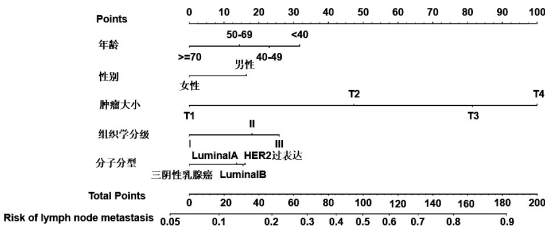
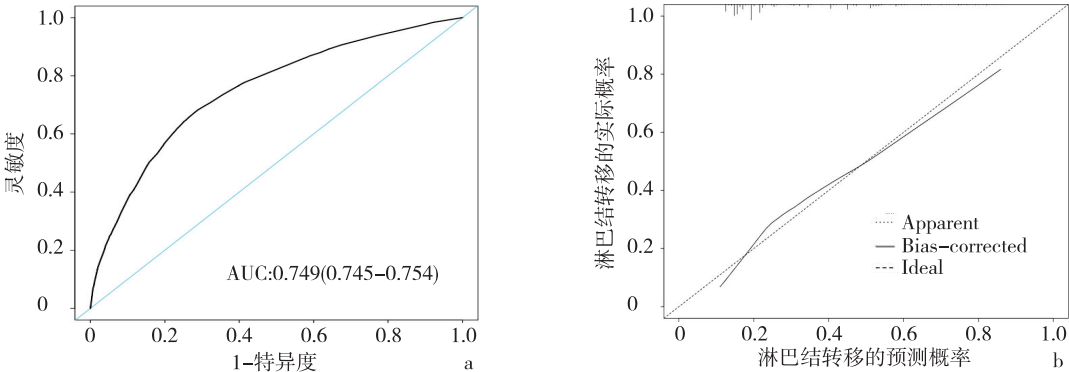
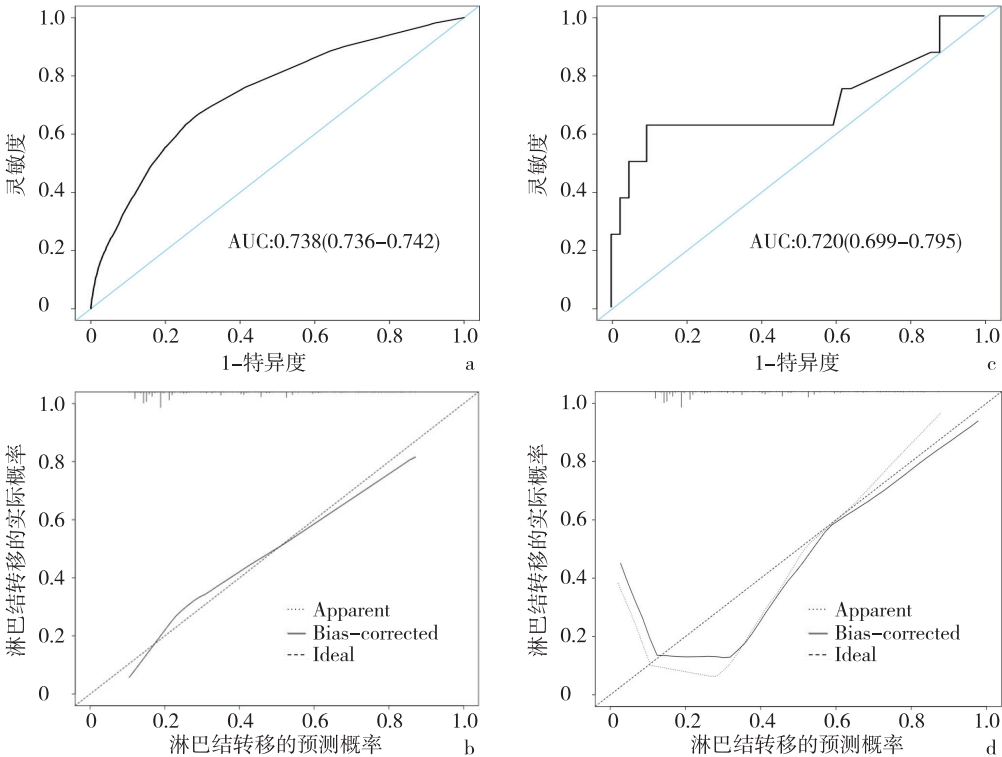


图 1 预测乳腺浸润性导管癌淋巴结转移的列线图



a: ROC 曲线; b: 校准图

图 2 训练队列中乳腺浸润性导管癌淋巴结阳性概率的列线图的 ROC 曲线和校准图



a: 内部验证队列 ROC 曲线; b: 内部验证队列校准图; c: 外部验证队列 ROC 曲线; d: 外部验证队列校准图

图 3 内外部训练队列中乳腺浸润性导管癌淋巴结阳性概率的列线图的 ROC 曲线和校准图

3 讨 论

既往研究显示,区域淋巴结的状态与 IDC 患者预后及生存期密切相关^[12-13]。本研究创新性地融入了国内外临床及病理数据,包含了种族的多样性,开发了一种基于临床及病理参数构建的列线图,用于精准、个体化及非创伤性地预测 IDC 淋巴结转移的风险概率。本研究结果显示,经多因素 Logistic 回归分析,年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型是 IDC 发生区域淋巴结转移的独立危险因素,其中,肿瘤大小是最危险因素。训练队列中,AUC 为 0.749;内外部验证队列中,AUC 分别为 0.738 和 0.720,达到了较好的中等预测性能。

既往研究提示年轻乳腺癌患者诊断时往往临床分期较晚,复发转移和死亡风险更高,临床预后更差^[14]。年龄<40 岁的年轻乳腺癌患者所占比例<7%^[1]。本研究中,训练队列和验证队列中<40 岁的年轻患者发生淋巴结转移的所占比例分别是 8.2% 和 8.6%,所占比例较其他年龄段较小,与既往研究结论类似;列线图中可进一步发现疾病诊断年龄越早,淋巴结转移风险越高,<40 岁的 IDC 患者淋巴结转移风险最高。IDC 是女性最常见生殖系统恶性肿瘤,对女性生命健康造成极大的威胁,男性亦有发病,但少见;本研究显示,训练队列和验证队列中女性发病率明显高于男性。肿瘤大小是目前第八版 AJCC TNM 分期^[15-16]的重要组成部分,根据原发肿瘤侵犯的深度及范围分 T1、T2、T3 和 T4。本研究显示 T2 期 IDC,在训练队列和验证队列所占比例分别是 46.0% 和 47.4%,较其他分期所占比例最高,即临床出现淋巴结转移最常见,即在 IDC 早期较容易发生淋巴结转移。值得注意的是,T4 参数在预测淋巴结转移列线图(总分 200 分)分值占 100 分,可见,肿瘤体积越大,其淋巴结转移风险越高,即 T1<T2<T3<T4。肿瘤大小及组织学分级被认为是临床风险最重要组分^[17-18]。本研究中,组织学分级越高,发生淋巴结转移风险越高,即 III>II>I。IDC 是高度异质性疾病,分子分型不同的患者,恶性程度不同,且治疗效果及预后亦不相同。既往研究

显示,Luminal 型(Luminal A 和 Luminal B)是最为常见的分子分型,免疫组化 ER、PR 阳性,分化及患者预后较其他亚型要好;HER2 具有调节细胞生长及增殖作用,促进肿瘤生长及转移,预后较差;TNBC 因其独特的病理类型,ER、PR 及 HER2 均阴性,侵袭性强,进展迅速,预后差^[19-20]。本研究显示,Luminal 型发病率较高,而且发生淋巴结转移风险概率较 HER2 过表达型要小,TNBC 发生区域淋巴结转移概率较其他亚型小,即 TNBC<Luminal A 型<Luminal B 型<HER2 过表达型。

综上所述,本研究发现由疾病诊断年龄、性别、肿瘤大小、组织学分级及分子分型 5 个独立危险因素构建的列线图,能够非创伤性地个体化地预测 IDC 患者发生淋巴结转移的风险概率,为临床治疗提供理论依据。本研究存在一定的局限性,SEER 数据库虽短时间内可获取大量乳腺癌方面临床回顾性资料,缺乏免疫组化 Ki-67 检测结果,但对研究复发、转移及进展有限制,本研究为回顾性研究,仍需进一步前瞻性研究。今后还需要进一步寻找 IDC 淋巴结转移的潜在生物标志物,联合基于临床及病理参数构建的列线图,做到更快速、更精准及非创伤性地预测 IDC 淋巴结转移,为临床制定方案及策略提供帮助,最终使更多患者受益。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [3] 2020 版乳腺癌诊疗指南发布 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(7): 884.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- [5] Magnoni F, Galimberti V, Corso G, *et al.* Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective [J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(6): 341-352.
- [6] Mikami Y, Yamada A, Suzuki C, *et al.* Predicting Nonsentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Study [J]. *J Surg Res*, 2021, 264: 45-50.

- [7] Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, *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*, 2017, 35(5):561-564.
- [8] Iancu G, Mustata LM, Cigaran R, *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. Principle, Difficulties and Pitfalls[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2021, 116(5):533-541.
- [9] Houvenaeghel G, Lambaudie E, Classe JM, *et al.* Lymph node positivity in different early breast carcinoma phenotypes: a predictive model[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):45.
- [10] Li H, Tang L, Chen Y, *et al.* Development and validation of a nomogram for prediction of lymph node metastasis in early-stage breast cancer[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(3):901-913.
- [11] Doll KM, Rademaker A, Sosa JA. Practical Guide to Surgical Data Sets: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(6):588-589.
- [12] Killelea BK, Long JB, Dang W, *et al.* Associations Between Sentinel Lymph Node Biopsy and Complications for Patients with Ductal Carcinoma In Situ[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6):1521-1529.
- [13] Marino MA, Avendano D, Zapata P, *et al.* Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools[J]. *Oncologis*, 2020, 25(2):e231-e242.
- [14] Rossi L, Mazzara C, Pagani O, *et al.* Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 27,20(12):86.
- [15] Cserni G, Chmielik E, Cserni B, *et al.* The new TNM-based staging of breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5):697-703.
- [16] Amin Mahul B, Greene Frederick L, Edge Stephen B, *et al.* *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed[M]. Springer International Publishing, 2017:619-620.
- [17] Tseng HS, Chen LS, Kuo SJ, *et al.* Tumor characteristics of breast cancer in predicting axillary lymph node metastasis[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:1155-1161.
- [18] Wang R, Zhu Y, Liu X, *et al.* The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1091.
- [19] Li X, Yang J, Peng L, *et al.* Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161(2):279-287.
- [20] Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, *et al.* Clinicopathologic features, patterns of recurrence and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network[J]. *Cancer*, 2012, 118(22):5463-5472.

(收稿日期:2022-03-10; 修回日期:2022-04-21)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)