

· 综述 ·

淋巴结转移率与乳腺癌预后关系的研究进展

杨翠翠 刘芳芳 李帅 付丽

乳腺癌是女性最为常见也是目前治疗效果最好的癌症之一。肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移数(positive lymph node, PLN)、激素受体状态等是评价乳腺癌患者预后的常用指标,其中以 PLN 最为重要。然而,不断有研究证实,相对于 PLN 而言,淋巴结转移率(lymph node ratio, LNR),即 PLN 与切检淋巴结总数(total lymph nodes dissected, TN)的比值,能更好地评价乳腺癌术后患者的复发风险和总生存时间。本文就近年来 LNR 与乳腺癌预后关系的研究进展综述如下。

1 淋巴结转移率的概念

淋巴转移是乳腺癌最主要的扩散方式,同侧腋窝淋巴结则是最常见的淋巴转移部位。随着乳腺外科手术方式的不断发展,手术范围也在不断缩小,但是腋窝淋巴结清除(axillary lymph node dissection, ALND)始终是多种手术方式中不可或缺的重要内容。腋窝淋巴结状态是判断乳腺癌患者预后最为重要的指标,ALND 则被认为是获取腋窝淋巴结转移信息最为可靠的方法,准确的淋巴结病理分期是临床医师选择辅助治疗方案、判断预后的重要依据。目前国内普遍采用国际抗癌联盟(UICC)/美国癌症联合会(AJCC)联合制定的 TNM 分期系统,即按转移淋巴结的个数进行淋巴结病理分期。这种方法虽然简便易行,但是 PLN 受外科腋窝淋巴结清除程度和病理检查程度的影响,外科和病理双方或任一方切检淋巴结总数的不足均可使可检测到的 PLN 减少,继而导致对患者复发转移的风险估计不足,最终使患者得不到有效、充分地治疗。近年来不断有学者提出,相对于 PLN 而言,LNR 在反映患者腋窝淋巴结状态和预测复发转移风险方面更具有优势,并提倡将该指标纳入乳腺癌病理学分期^[1-5]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.05.010

基金项目:国家自然科学基金(30930038);教育部长江学者乳腺癌创新团队奖励计划(IRT0743);中国博士后科学基金第四十九批面上资助(20110490788)

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理研究室

通信作者:付丽, E-mail:fulijyb@hotmail.com

2 淋巴结转移率与不同分期乳腺癌预后的关系

早在 20 世纪 80 年代,有学者就认识到 LNR 是乳腺癌重要的预后指标。Fletcher 等^[6]建议 LNR>20% 的乳腺癌患者应该接受术后放射治疗。随后的文献报道对 LNR 在不同分期中乳腺癌患者预后的意义进行了深入分析。van der Wal 等^[7]回顾性分析 453 例 I 期、II 期乳腺癌患者资料发现,在淋巴结转移阳性的患者中,LNR \geq 0.20 组患者的 10 年生存率(52%)明显低于 LNR<0.20 组(73%),LNR 与患者的远处转移具有明显的相关性。Duraker 等^[8]对 924 例 II 期乳腺癌患者进行分析发现,不论切检淋巴结的数目有多少,LNR 都是区分该组患者低危、高危预后的重要工具,并针对无瘤生存、无复发生存和无远处转移生存提出了 3 个不同的最佳分组界值,分别为 0.20、0.30 和 0.15。

在放射治疗指南^[9-10]中,肿瘤直径 \geq 5 cm 或 PLN \geq 4 是乳腺癌术后患者接受放射治疗的重要依据,但是对于肿瘤直径<5 cm 和 $1 \leq \text{PLN} \leq 3$ 的患者是否接受术后放射治疗,目前还存在较大的争议。Yildirim 和 Berberoglu^[11]研究发现,年龄 \leq 35 岁、LNR>15% 和淋巴管血管侵犯是 T₁₋₂N_{1a} 乳腺癌患者预后的高危因素,同时具有 2~3 个高危因素的患者可以从放射治疗中获益。Truong 等^[2]对 542 例淋巴结转移 1~3 枚、T₁-T₂ 期的乳腺癌患者进行回顾性分析发现,相对于 LNR \leq 0.25 组,LNR>0.25 组患者具有较高的局部复发、远处转移风险以及较低的总生存率,并提出可将 LNR 作为该亚组患者进行放射治疗的依据。

新辅助化疗虽能提高保乳率并使本来不能接受手术治疗的局部晚期乳腺癌患者重新获得手术治疗的机会,但是新辅助化疗后,患者肿瘤大小和淋巴结转移数目都将会发生变化,导致患者部分预后信息丧失。因此,有学者对 LNR 与新辅助化疗患者的预后关系进行了相关研究。Megale 等^[1]对 168 例接受术前化疗的 I~III 期乳腺癌患者研究发现,单因素分析时,PLN、LNR 和肿瘤分期是复发的预测指标,但是在多因素分析时,只有 LNR 是复发的独立相关因素。Keam 等^[12]通过研究 205 例接受新辅助化疗的 II 期、III 期乳腺癌患者发现,LNR>0.25 组患者无复发生存和总生存率明显低于 LNR \leq 0.25 组,LNR 依然是独立的预后指标,并提出将 LNR 作为鉴别新辅助化疗后高复发风险患者人群的参考依据。Saxena 等^[13]对来自新加坡、吉隆坡和日内瓦 3 家不同医疗机构的 314 例接受新辅助化疗乳腺癌患者分析发现,PLN 和 LNR 均为患者总生存的独立预后指标,但是对比分析不同 LNR 风险分组和 pN 分期患者死亡风险并未发现明显的差别,因此认为与现有 pN 分期相比,LNR 风险分组在该亚组人群患者中似乎并没有明显的优势性。

关印^[14]和 Duraker 等^[15]分别选取 128 例和 348 例切检淋巴结总数 \geq 10 枚、

Ⅲ_c期局部晚期乳腺癌病例进行分析发现, LNR > 0.80 与患者无瘤生存具有明显的相关性。迄今为止, 关于评价 LNR 在预测远处转移性乳腺癌患者生存率方面的研究甚少, Ueno 等^[16]以 PLN = 3 和 LNR = 0.25 作为界值将研究对象进行两种不同的分组, 观察不同亚组患者 10 年无瘤生存率 (DFS) 和总生存率 (OS), PLN ≤ 3 比 PLN > 3 患者组的 10 年 DFS 和 OS 分别为 16.8% 比 10.2% 和 9.3% 比 6.5%, 而 LNR ≤ 0.25 比 LNR > 0.25 患者组的 10 年 DFS 和 OS 分别为 30.0% 比 8.3% 和 17.6% 比 4.8%。结果表明, LNR ≤ 0.25 组患者 10 年 DFS 和 OS 明显高于 PLN ≤ 3 组。笔者认为, 虽然这一结果并不支持Ⅳ期乳腺癌患者清除腋窝淋巴结, 但是如果能够获取患者腋窝淋巴结状态的全面信息, LNR 是比 PLN 更为准确的长期预后评价指标。

3 淋巴结转移率与乳腺癌病理分期

尽管目前腋窝淋巴结状态被视为影响乳腺癌患者预后最为重要的因素, 但是理想的腋窝淋巴结分期方法仍有待于进一步阐明。2002 年 UICC 和 AJCC 对乳腺癌 TNM 分期系统进行了修订, 其中最大的变化在于区域淋巴结转移的分级。1997 年第 5 版 TNM 分期系统中不论腋窝淋巴结受累数目的多少, 只要不发生融合和固定就归为 pN₁; 而在 2002 年修订的第 6 版中, 根据腋窝淋巴结受累数目的多少分为 pN₁ (1 ~ 3 枚淋巴结受累), pN₂ (4 ~ 9 枚淋巴结受累), pN₃ (≥ 10 枚淋巴结受累)。修订后的淋巴结病理分期将病人分为 3 个不同的亚组, 而且随着分期的增高, 其预后也越来越差, 为临床制定治疗方案提供了更细化的依据。在实际的临床工作中, 发现阳性淋巴结的机率随着切检淋巴结总数的增加而增加, 而后者又主要取决于以下三个方面: 外科手术清扫程度、病理检查仔细程度以及患者自身解剖学特点, 因此切检淋巴结总数在不同机构、不同人群患者中存在一定程度的差异。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) 认为淋巴结清除数目至少要超过 10 个才可以较为准确地进行分期和评价预后。切检淋巴结总数过少会导致分期下移, 继而造成对患者预后估计不足, 影响患者的无复发生存和总生存。很显然, 腋窝淋巴结分期的准确性随着切检淋巴结总数的增加而相应地提高, 因此, 有学者提出, 现有的淋巴结分期系统未充分考虑 TN 的影响, 而 LNR 能较好地均衡 TN 变异所引起的分期变化, 并且提出以 LNR 为基础的病理学分期。

Vinh-Hung 等^[3]依据 LNR 将研究对象分为低 (≤ 0.20)、中 (> 0.20 和 ≤ 0.65)、高 (> 0.65) 度危险组, 各组患者 10 年 DFS 分别为 75%、63% 和 40%; 如果将低度危险组死亡风险比率 (hazard ratio, HR) 设为 1 的话, 那么中、高度

危险组调整后的 HR 分别为 1.78(可信区间 1.46 ~ 2.18) 和 3.21(可信区间 2.54 ~ 4.06); 根据现有 pN 分期系统绘制各期患者生存曲线, 结果发现 pN₂ 和 pN₃ 期患者在 15 年随访观察后其生存曲线出现了交叉, 而且还观察到 pN₂(HR 2.07, 可信区间 1.69 ~ 2.53)、pN₃(HR 2.84, 可信区间 2.23 ~ 3.61) 期患者 HR 可信区间出现了部分重叠, 而这两种现象在 LNR 风险分组中均未出现, 这充分说明以 LNR 为基础的风险分组能更准确地评估患者预后, 由此提出 LNR 分类可以作为 pN 分期的备选。Danko 等^[4] 将 1788 例淋巴结转移阳性患者进行 pN 分期后, 再根据 LNR 将每个分期内患者划分为 3 组: $LNR \leq 0.20$, $0.20 < LNR \leq 0.65$ 和 $LNR > 0.65$, 结果发现在每个 pN 分期内, 不同 LNR 分组患者无瘤生存和总生存之间都存在明显的差异, 更进一步细化了 pN 分期。Schiffman 等^[5] 通过多因素分析发现, LNR 分类与总生存独立相关($P=0.003$), 而 AJCC 分期系统失去了统计学意义($P=0.330$)。

Veronesi 等^[17] 建议在进行淋巴结病理分期时在 N 的右下方以分数的形式注明 PLN 和 TN 即 $N_{PLN/TN}$, 这样不仅可以准确地提示临床医师患者的淋巴结状态, 而且还能使临床医师对 LNR 有一个更加直观的认识。

4 淋巴结转移率与前哨淋巴结活检

近年来, 前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB) 逐渐成为早期乳腺癌患者的标准治疗方式。如果前哨淋巴结(SLN) 阴性, 患者可以不必进行 ALND; 如果 SLN 阳性, 则建议患者进行 ALND。但是, 不断有研究数据表明, 40% ~ 70% 的 SLN 阳性患者并未出现非前哨淋巴结(non-SLN, NSLN) 的受累, 那么这部分患者就没有必要清除腋窝淋巴结。因此, 准确评估 SLNB 术后患者 NSLN 状态具有非常重要的意义, 这样可以使部分患者免于 ALND, 从而降低手术创伤, 避免术后并发症, 提高患者生存质量。

尽管目前关于 LNR 的研究主要集中于行 ALND 的乳腺癌患者, 而且有学者认为^[18] LNR 这一概念并不适用于评估 SLNB 患者预后, 但是随着 SLNB 不断开展, 其在预测 NSLN 状态方面的作用越来越多地受到关注。Barranger 等^[19] 通过对 71 例 SLNB 阳性且行 ALND 的患者分析发现, 肿瘤大小、SLN 转移灶大小和 LNR_{SLN} 可以独立预测患者的 NSLN 状态。Tan 等^[20] 的研究结果也表明, SLN 转移枚数和 LNR_{SLN} 与 NSLN 状态具有明显的相关性: 当 SLN 转移枚数 ≥ 2 时, 有 57.1% (20/35) 的患者发生了 NSLN 受累, 这一比率明显高于 SLN 转移枚数等于 1 时的 25.5% (13/51) ($P=0.004$); 相似地, 当 $LNR_{SLN} > 0.5$ 时, 患者发生 NSLN 受累的概率为 52.3% (23/44), 明显高于 $LNR_{SLN} \leq 0.5$ 患者组的 23.8% (10/42) ($P=0.008$); 此外, 单因素和多因素分析均表

明,SLN 转移枚数 ≥ 2 或 $LNR_{SLN} > 0.5$ 患者组发生 4 枚或以上腋窝淋巴结转移的概率明显增加。Andersson 等^[21]报道,在多因素分析中,肿瘤大小和组织学分级、SLN 状态、 LNR_{SLN} 及 SLN 切检总数,可以独立用于评估患者 NSLN 受累情况。van la Parra 等^[22]运用 Meta 分析对来自 56 个不同研究小组的数据进行分析概括,鉴别出 8 个能够独立预测 NSLN 转移的临床病理学指标:SLN 转移灶 > 2 mm,SLN 结外侵犯,阳性 SLN 数 > 1 ,阴性 SLN 数 ≤ 1 ,肿瘤直径 > 2 cm, $LNR_{SLN} > 50\%$,原发灶见淋巴管血管侵犯,并提出将这些指标纳入预测模型常规应用于不同人群患者 NSLN 转移的预测,以便于筛选出能最大程度获益于 ALND 的 SLN 阳性患者。

5 淋巴结转移率分组界值的界定问题

虽然越来越多的研究数据表明,LNR 是乳腺癌非常重要的预后指标,但是目前关于 LNR 的分组界值,还没有达成统一的共识,不同的研究小组采用不同的分组方法,这也在一定程度上限制了 LNR 在临床上的应用与推广。目前文献中所采用的界值确定方法主要有以下三种:两分法(如 0.20^[23]、0.25^[11]、0.30^[1]、0.80^[24]等),三分法(如 0.10/0.50^[25]、0.25/0.50^[26]、0.25/0.55^[27]、0.20/0.65^[3]、0.33/0.67^[28]、0.50/0.75^[29]等),四分法(如 0.17/0.43/0.85^[30]、0.25/0.50/0.75^[31]、0.25/0.50/0.80^[32]等)。Vinh-Hung 等^[3]为了使分组所造成的信息损失量最小化,采用 Bootstrap 方法(一种非参数统计方法,其通过对观测样本进行有放回地随机抽样,充分利用给定的观测信息,来估计总体的某种统计量的近似估计值,不需要模型其他的假设和增加新的观测,具有稳健性和效率高的特点)分析 1829 例淋巴结转移阳性的乳腺癌患者资料,得出 LNR 最佳的分组界值为 0.20/0.65,而且通过比较发现,相对于现有 pTNM 分期所界定的患者分组,该界值能更好地区分不同亚组患者的生存差异。此后,来自不同机构的学者以 0.20/0.65 作为分组依据,针对不同乳腺癌患者人群进行了更深层次地分析,结果均表明该界值能够很好地划定预后分组^[4-5, 33-35]。但是,由于这些研究在样本量和肿瘤分期方面存在很大的不一致性,所以该界值是否适用于所有病例资料甚至成为标准还有待于更大样本的研究来证实。

此外,有研究表明乳腺癌患者循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)和骨髓播散肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs)与腋窝淋巴结受累情况相关^[36-37],并能预测患者的复发风险^[38-39],这与 LNR 预测患者复发转移风险的作用相一致,因此有学者提出 CTCs 和 DTCs 可以用来预测 LNR,或者反过来 LNR 可以估计 CTCs 或 DTCs 的多少^[40]。当然这只是一种假设,到

目前为止还未有前瞻性研究就 LNR 与 CTCs 或 DTCs 相关性进行报道。希望不久的将来, LNR 能成为过渡到以生物分子标记物为基础的分子分期的桥梁与纽带。

6 结语

随着外科和病理学技术的发展, 乳腺癌病理学分期标准也将不断更新。LNR 作为一种极具潜力的乳腺癌预后指标, 将其纳入新的病理学分期, 已经得到了许多学者的认可。当然, 要实现这一目标还有一些问题亟待解决: 首先, 如何制定标准化的界值, 这也是 LNR 能否真正应用于临床实践最为关键的一步; 其次, 在 SLNB 普遍应用的今天, LNR 是否同样适用于 SLNB 患者, 仍然需要更为深入地研究。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴转移; 预后

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Megale Costa LJ, Soares HP, Gaspar HA, et al. Ratio between positive lymph nodes and total dissected axillaries lymph nodes as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with breast cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2004, 27(3):304-306.
- [2] Truong PT, Berthelet E, Lee J, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes [J]. Cancer, 2005, 103(10):2006-2014.
- [3] Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(7):1062-1068.
- [4] Danko ME, Bennett KM, Zhai J, et al. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210(5):797-805.
- [5] Schiffman SC, McMasters KM, Scoggins CR, et al. Lymph node ratio: a proposed refinement of current axillary staging in breast cancer patients [J]. J Am Coll Surg, 2011, 213(1):45-52.
- [6] Fletcher G, Montague E, Tapley N, et al. Radiotherapy in the management of nondisseminated breast cancer [M]//Textbook of Radiotherapy. Philadelphia: Lea and Febiger Press, 1980:573.
- [7] van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, et al. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2002, 28(5):481-489.
- [8] Duraker N, Bati B, Demir D, et al. Prognostic significance of the number of removed and metastatic lymph nodes and lymph node ratio in breast carcinoma patients with 1-3 axillary lymph node(s) metastasis [J]. ISRN Oncol, 2011:645-450.
- [9] Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(5):1539-1569.
- [10] Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy [J]. Can Med J, 2004, 170(8):1263-1273.
- [11] Yildirim E, Berberoglu U. Local recurrence in breast carcinoma patients with T(1-2) and 1-3 positive nodes: indications for radiotherapy [J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(1):28-32.
- [12] Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Clinical significance of axillary nodal ratio in stage II/III breast cancer treated with

- neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(1):153-160.
- [13] Saxena N, Hartman M, Aziz R, et al. Prognostic value of axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy. Results from a multicentre study [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(8):1186-1192.
- [14] 关印, 徐兵河, 李青, 等. 128 例 10 个以上淋巴结转移乳腺癌的临床特点及预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(2):77-81.
- [15] Duraker N, Caynak ZC, Bati B. Is there any prognostically different subgroup among patients with stage III C (any TN3M0) breast carcinoma? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2):430-437.
- [16] Ueno N, Cserni G, Wallace A, et al. Lymph node ratio as prognostic factor in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 94(Suppl 1):3021.
- [17] Veronesi U, Zurrada S, Viale G, et al. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research [J]. *Breast J*, 2009, 15(3):291-295.
- [18] Peparini N, Chirletti P. Lymph node ratio, number of excised nodes and sentinel-node concepts in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(3):829-833.
- [19] Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(2):113-119.
- [20] Tan YY, Fan YG, Lu Y, et al. Ratio of positive to total number of sentinel nodes predicts nonsentinel node status in breast cancer patients [J]. *Breast J*, 2005, 11(4):248-253.
- [21] Andersson Y, Frisell J, de Boniface J, et al. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases: evaluation of the tenon score [J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2012, 6:31-38.
- [22] van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF, et al. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(4):290-299.
- [23] Smith BD, Smith GL, Haffty BG. Postmastectomy radiation and mortality in women with T1-2 node-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7):1409-1419.
- [24] Martinez-Trufero J, Artal-Cortes A, Zorrilla M, et al. New distinctive features on the study of prognostic factors in patients with locally advanced breast cancer (LABC) treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) [EB/OL]. [2011-12-20]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=3069.
- [25] Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van de Steene J, et al. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 70(3):225-230.
- [26] Gurkaynay M, Yildiz F, Atahan L. T3N0M0 Breast cancer patients: A subgroup with favorable prognosis [J]. *Turkish J Cancer*, 2003, 33(3):144-149.
- [27] Kim JY, Ryu MR, Choi BO, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(3):204-212.
- [28] Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(3):658-670.
- [29] Tsuchiya A, Kanno M, Abe R. The impact of lymph node metastases on the survival of breast cancer patients with ten or more positive lymph nodes [J]. *Surg Today*, 1997, 27(10):902-906.
- [30] Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14):3376-3384.
- [31] Hatoum HA, Jamali FR, El-Saghir NS, et al. Ratio between positive lymph nodes and total excised axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for overall survival in patients with nonmetastatic lymph node-positive breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(12):3388-3395.
- [32] Germain I, Fortin A, Dagnault A, et al. The value of the number of nodes removed (or the ratio of involved nodes) as a prognostic factor in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(Suppl 14): 611.

- [33] Ibrahim EM, Elkhodary TR, Zekri JM, et al. Prognostic value of lymph node ratio in poor prognosis node-positive breast cancer patients in Saudi Arabia [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2010, 6(2):130-137.
- [34] Ahn SH, Kim HJ, Lee JW, et al. Lymph node ratio and pN staging in patients with node-positive breast cancer: a report from the Korean breast cancer society [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 130(2):507-515.
- [35] Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11):3143-3148.
- [36] Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status [J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(22):1652-1658.
- [37] Nakagawa T, Martinez SR, Goto Y, et al. Detection of circulating tumor cells in early-stage breast cancer metastasis to axillary lymph nodes [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(14):4105-4110.
- [38] Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S, et al. Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(11):3306-3311.
- [39] Pierga JY, Bidard FC, Mathiot C, et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21):7004-7010.
- [40] Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update [J]. Future Oncol, 2009, 5(10):1585-1603.

(收稿日期:2012-01-18)

(本文编辑:刘军兰)

杨翠翠,刘芳芳,李帅,等. 淋巴结转移率与乳腺癌预后关系的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012, 6(5):545-552.