

## · 综述 ·

## 乳腺癌前哨淋巴结的临床研究进展

曹欣华<sup>1</sup> 张亚男<sup>2</sup> 胡浩霖<sup>2</sup> 瞿 欢<sup>2</sup>

【摘要】 随着影像技术的发展,越来越多的早期乳腺癌被发现,前哨淋巴结活组织检查(SLNB)已迅速取代腋窝淋巴结清扫(ALND),成为早期乳腺癌腋窝处理的标准方式。笔者复习了国内外相关文献,对前哨淋巴结的概念及意义、SLNB 的适应证与禁忌证、前哨淋巴结的定位方法、SLNB 的假阳性与假阴性、内乳淋巴结活组织检查等方面进行讨论。SLNB 能够提供准确的腋窝分级,同时显著减少手术并发症。SLNB 的适应证在不断扩大,越来越多的相对禁忌证转变为适应证。目前,SLNB 没有统一的标准,不同操作方式的检出率和假阴性率变化也很大。SLNB 已在临床上大规模开展,可能已经超越了循证医学提供的证据,乳腺科医师必须在指南的指导下加强操作的规范和病例的选择。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 淋巴结切除术

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,外科手术始终是乳腺癌的主要治疗手段<sup>[1-2]</sup>。乳房肿瘤的手术包括乳房原发肿瘤及腋窝的处理。乳房原发肿瘤的处理主要经历了 19 世纪末 Halsted 乳腺癌根治术,20 世纪 50 年代扩大根治术,60 年代改良根治术及 80 年代的保留乳房手术几个阶段<sup>[3]</sup>。

乳腺癌的主要转移途径为淋巴结转移。既往乳腺癌手术腋窝的处理始终以腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)为主。ALND 提供了准确的腋窝淋巴结分期,并且清除了潜在的转移淋巴结,达到了较好的区域控制,但与前哨淋巴结活组织检查(sentinel lymph node biopsy, SLNB)相比,其术后并发症较多,较常见的有术后患侧上肢淋巴水肿、活动障碍、感觉异常、臂丛神经损伤、伤口感染等<sup>[4-5]</sup>。随着影像学检查技术的不断发展,越来越多的早期乳腺癌被发现( $cT_{1-2}N_0M_0$ ),在这部分患者中,仅少部分有患侧腋窝淋巴结转移,即对腋窝淋巴结无转移的人群来说,ALND 并未带来任何益处。基于这种理论,SLNB 逐渐开始常规应用于临床。

### 一、前哨淋巴结的概念

前哨淋巴结,1977 年由 Cabanas 在阴茎癌治疗中提出<sup>[6]</sup>,后于 1993 年被 Krag 等<sup>[7]</sup>引入乳腺癌的治疗中,并进行了进一步的研究。前哨淋巴结指的是引流原发肿瘤的第一站淋巴结,也是最先接受肿瘤转移的淋巴结,理论上,若前哨淋巴结无肿瘤转移,其他淋巴结发生转移的概率非常小。乳腺癌的前哨淋巴结通常位于腋窝,少数情况下亦可位于腋窝外。

2005 年,ASCO 指南推荐临床使用 SLNB<sup>[8]</sup>。2009 年,

St. Gallen 国际乳腺癌共识会议上,90% 的专家认同 SLNB 成为除 T<sub>4</sub> 期外腋窝淋巴结阴性患者腋窝处理的金标准<sup>[9]</sup>。目前,已有循证医学 I 级证据支持 SLNB 为腋窝准确分级的微创技术<sup>[10]</sup>。

### 二、SLNB 的适应证与禁忌证

2014 年,ASCO 更新了关于早期乳腺癌患者应用 SLNB 的指南<sup>[11]</sup>。基于随机对照试验,该指南提出 3 条建议:无前哨淋巴结转移的患者不必接受 ALND;大多数有 1~2 枚前哨淋巴结转移,且计划接受保留乳房手术及术后全乳放射治疗者无需行 ALND;有前哨淋巴结转移并行全乳切除术者应接受 ALND。基于队列研究,该指南推荐:可手术的多中心的乳腺癌患者、拟行乳房切除术的 DCIS 患者、之前接受过乳腺和(或)腋窝手术的患者、接受过术前化疗或新辅助治疗的患者可以行 SLNB;对肿块较大或局部晚期浸润性乳腺癌(T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>)、炎性乳腺癌、拟接受保留乳房治疗的 DCIS 及妊娠期妇女,不适于行 SLNB。

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》提出 SLNB 唯一的禁忌证为腋窝淋巴结细针穿刺证实为淋巴结转移的患者<sup>[12]</sup>。

#### 1. 前哨淋巴结阴性患者

NSABP B-32 试验证实了 SLNB 组与 ALND 组有相近的腋窝淋巴结阳性率,SLNB 可以提供准确的腋窝淋巴结分期<sup>[13]</sup>。2010 年,NSABP B-32 试验结果公布,该试验纳入了 5 611 例临床淋巴结阴性的乳腺癌患者,随机分为 SLNB 组和 ALND 组,经过平均 8 年的随访后,2 组 OS 分别为 90.3% 和 91.8%,DFS 分别为 81.5% 和 82.4%,差异无统计学意义<sup>[14]</sup>。基于此循证医学证据,指南建议前哨淋巴结阴性患者不必接受 ALND<sup>[12]</sup>。

#### 2. 前哨淋巴结阳性患者

针对前哨淋巴结阳性的情况,美国癌症联合会乳腺癌分期明确规定了淋巴结阳性转移灶的类型:pN<sub>1</sub> 代表宏转移,淋巴结内存在 1 个以上>2.0 mm 的肿瘤病灶;pN<sub>1mi</sub> 代表微

转移,肿瘤病灶最大径 $>0.2\text{ mm}$ ,但 $\leq 2.0\text{ mm}$ ,或单张组织切片不连续或接近连续的细胞簇 $>200$ 个细胞; $pN_0(i+)$ 代表孤立肿瘤细胞,单个细胞或最大径 $\leq 0.2\text{ mm}$ 的小细胞簇,单张组织切片不连续或接近连续的细胞簇 $\leq 200$ 个细胞; $pN_0(i-)$ 代表无转移<sup>[15]</sup>。

美国外科医师学会肿瘤学组的 Z0011 试验颠覆性地改变了学者们对于 SLNB 阳性的看法<sup>[16]</sup>。该临床试验纳入了早期乳腺癌患者( $cT_{1-2}N_0M_0$ )891 例,这些患者行 SLNB 后经 HE 染色检出 1~2 枚阳性前哨淋巴结且行保留乳房手术。随后患者被随机分入 ALND+SLNB 组或 SLNB 组,全部患者接受全乳放射治疗,但不接受腋窝及锁骨上区域的放射治疗。研究者根据患者情况决定是否接受全身辅助治疗。中位随访 6.3 年,2 组的 OS、DFS、无区域复发生存期差异均无统计学意义。该试验证明了临床早期乳腺癌患者若接受保留乳房手术且术后接受系统性治疗,当术中发现 1~2 枚阳性前哨淋巴结时,可用 SLNB 代替 ALND。Yi 等<sup>[17]</sup>回顾性地收集了 861 例患者的临床资料( $cT_{1-2}N_0M_0$ ;1~2 枚阳性前哨淋巴结),在 449 例行保留乳房手术的患者中,ALND 组与 SLNB 组的 5 年 DFS、OS 差异无统计学意义。Chung 等<sup>[18]</sup>纳入了 186 例高危乳腺癌患者(三阴性、年龄 $<50$ 岁),经过中位随访 5.5 年,行 ALND 与未行 ALND 的患者 OS 差异无统计学意义。

值得注意的是,Z0011 试验的适用对象为保留乳房患者,而《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》建议,有前哨淋巴结转移患者拟行乳房全切术时,建议行 ALND<sup>[12]</sup>。St. Gallen 专家共识则提出:患者拟行全乳切除及后续无放射治疗计划时,需行 ALND<sup>[9]</sup>。对于患者拟行全乳切除及后续有放射治疗计划的情况,专家组尚未取得共识。Miller 等<sup>[19]</sup>研究了 627 例行乳房切除术的乳腺癌患者,在后续的研究中,可以考虑将 Z0011 试验扩大到行全乳切除的患者,以 SLNB+放射治疗替代 ALND 以减少患者的术后并发症,但必须有大规模的临床试验证实其可行性与安全性。AMAROS 试验纳入了 1 425 例临床早期、临床淋巴结阴性但 SLN 阳性的乳腺癌,分别行 ALND 和腋窝放射治疗后随访 5 年,腋窝复发率 2 组差异无统计学意义<sup>[20]</sup>。基于此试验,笔者认为对于早期乳腺癌患者,SLNB 阳性时可以用腋窝放射治疗替代 ALND。然而,此试验中,2 组乳房全切患者所占比例均小于 20%,目前仍没有充足的循证医学证据可以证实患者拟行全乳切除及后续有计划放射治疗时,可以免除 ALND。

IBCSG 23-01 试验研究了前哨淋巴结微转移是否行 ALND 对患者生存期的影响<sup>[21]</sup>。该试验纳入了 934 例 SLNB 提示微转移的患者,随机分成 ALND 组与非 ALND 组。中位随访 5 年,2 组 DFS 分别为 87.8% 和 84.4%,差异无统计学意义。该试验证明了 SLN 为微转移或孤立肿瘤细胞的患者无需进行腋窝区域的治疗。

有学者试图研究前哨淋巴结阳性患者的临床病理特征与腋窝非前哨淋巴结转移的关系,Kwon 等<sup>[22]</sup>纳入了 205 例浸润性乳腺癌患者,这些患者 SLNB 至少有 1 枚前哨淋巴结阳性,后续接受了 ALND。多因素分析显示前哨淋巴结转

移 $>2.0\text{ mm}$ 、2 枚及以上前哨淋巴结阳性、淋巴结外转移是非前哨淋巴结转移的独立危险因素。目前已有多个数学模型用于预测前哨淋巴结阳性患者的非前哨淋巴结情况,具体有纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)列线图、梅奥(Mayo)列线图、帕尔(Pal)列线图、Kohrt 等的列线图,但这些模型在应用于临床前,仍需大样本人群的研究来证实其可行性<sup>[23]</sup>。

### 3. 可手术的多中心乳腺癌患者

Spillane 等<sup>[24]</sup>回顾了 26 篇文章,研究了 1 604 例多病灶和/或多中心肿瘤患者 SLNB 检出的情况,前哨淋巴结的检出率与假阴性率与单病灶肿瘤类似。Moody 等<sup>[25]</sup>回顾了 16 篇文章,研究了 932 例多病灶和多中心肿瘤患者 SLNB 检出的情况,SLNB 的准确率为 96%,假阴性率为 7.7%,提示对于这部分患者,SLNB 是可行的。

### 4. DCIS 患者

DCIS 是指肿瘤细胞没有突破导管上皮的乳腺癌。目前认为 DCIS 是浸润性乳腺癌的前驱病变,部分患者会进展为浸润性乳腺癌。通过穿刺活组织检查证实为 DCIS 的患者,在随后的手术切除中可能检测到浸润癌成分。Walters 等<sup>[26]</sup>分析了 186 例穿刺活组织检查证实为 DCIS 的患者,其中 32 例术中诊断为浸润性癌。Zetterlund 等<sup>[27]</sup>的研究纳入了 753 例手术切除证实为 DCIS 的患者,行 SLNB 后有 5 例前哨淋巴结阳性。目前的共识是 DCIS 拟行全乳切除或 1 期再造时,可行 SLNB;DCIS 拟行保留乳房手术时,不必行 SLNB。

### 5. 之前接受过乳腺和(或)腋窝手术的患者

Rodriguez 等<sup>[28]</sup>纳入了 70 例既往行过乳房整形手术的患者,前哨淋巴结检出率为 100%。Intra 等<sup>[29]</sup>的研究纳入了 212 例既往接受保留乳房治疗且同侧前哨淋巴结阴性,同侧乳腺肿瘤复发的患者,前哨淋巴结检出率为 92.5%。因此,对于这部分患者,可以行 SLNB。

### 6. 新辅助化疗后患者

新辅助化疗是局部晚期乳腺癌辅助治疗的重要组成部分,使初始不可手术的患者肿瘤变小,临床分期降期,进而达到可手术治疗的目的。新辅助化疗能使一部分淋巴结阳性的患者淋巴结转阴。化疗会破坏淋巴网的结构,改变引流途径,改变前哨淋巴结的定位,也可能导致化疗前阳性的前哨淋巴结中的转移灶消失,造成后续 SLNB 假阴性率增高。ACOSOG Z1071 试验纳入了 649 例行新辅助化疗的乳腺癌患者( $T_{0-4}N_{1-2}M_0$ ),SLNB 的检出率为 92.9%,假阴性率为 12.6%<sup>[30]</sup>。中国抗癌协会推荐在新辅助化疗前对淋巴结阴性的患者行 SLNB,而在新辅助化疗后行 SLNB 可能会降低腋窝淋巴结清扫率<sup>[12]</sup>。

### 7. 妊娠期妇女

Gropper 等<sup>[31]</sup>回顾性地纳入了 81 例妊娠期乳腺癌患者,其中 25 例行 SLNB,前哨淋巴结检出率为 100%,由于放射性核素法使用的剂量极小,作者认为核素法对于妊娠期妇女 SLNB 是安全的。相反,由于部分患者对异硫蓝会产生过敏反应,且亚甲蓝、异硫蓝对于妊娠期妇女均属 C 类药物,故不推荐孕妇使用蓝染料作为示踪剂<sup>[32]</sup>。



### 三、前哨淋巴结的定位

#### 1. 示踪剂的种类及选择

前哨淋巴结示踪方法多样,准确、方便、高效地检出前哨淋巴结是关键。乳腺癌前哨淋巴结的示踪法主要有染料法、放射性核素法、荧光法及多种方法联合使用。

染料法使用的染料通常有亚甲蓝、专利蓝、异硫蓝、纳米炭等,染料法廉价、安全、方便,无需额外设备,在临床上被广泛应用。由于专利蓝、异硫蓝均未得到国家食品药品监督管理总局批准,国内临床实践中主要应用亚甲蓝。术前 30 min 注射,按摩乳房数分钟使其进入淋巴回流。前哨淋巴结的定位通常采用九分法,手术中常于胸大肌后缘腋窝下约 3 横指处取一小切口,逐层剥离,寻找最近的蓝染淋巴结<sup>[33]</sup>。Tummers 等<sup>[34]</sup>运用亚甲蓝进行示踪的检出率达到 83%。纳米炭混悬液是新兴的第三代染料示踪剂,具有高度的淋巴系统倾向性。汪令成等<sup>[35]</sup>将纳米炭混悬液和亚甲蓝对比,2 组检出率分别为 95.3% 和 87.5%。陈智等<sup>[36]</sup>分别使用纳米炭混悬液和亚甲蓝作为示踪剂,2 组检出率分别为 99.3% 和 93.9%。张永松等<sup>[37]</sup>报道使用两者的检出率分别为 100% 和 97.5%。

放射性核素法的示踪剂主要为<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>,术前 1 d 至数小时内注射,术前淋巴显像可确定前哨淋巴结的位置,术中 $\gamma$ 计数探测器显示某一热点计数值高于其他热点十倍以上,该热点即为前哨淋巴结位置。该方法需要特殊设备,操作复杂,费用较高。Wallace 等<sup>[38]</sup>分析了 148 例乳腺癌患者,使用放射性核素对前哨淋巴结的检出率为 98.6%。

荧光探测法是近年来新兴的技术,不同于染料法的是荧光法需要借助红外线显像设备,而非在人眼直视下观察。吡啶菁绿是常用的荧光示踪剂。Verbeek 等<sup>[39]</sup>研究 95 例乳腺癌患者,使用吡啶菁绿作为示踪剂的检出率高达 99%。Sugie 等<sup>[40]</sup>纳入 99 例乳腺癌患者,对比吡啶菁绿荧光法与蓝染法检测前哨淋巴结的效率,检出率分别为 99% 和 78%,差异具有统计学意义,吡啶菁绿荧光法较蓝染法检出前哨淋巴结的效率更高。

一般认为,两种方法结合可提高前哨淋巴结检出的准确性。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》推荐联合使用蓝染料和核素示踪剂,可以使 SLNB 的成功率提高,假阴性率降低<sup>[12]</sup>。

#### 2. 示踪剂的注射方法

传统的解剖学认为,乳腺不同部位的淋巴引流途径不同。功能解剖学的发展证明了前哨淋巴结是整个乳房的前哨淋巴结,其位置是固定的,与肿瘤部位、示踪剂注射位置无关。通常注射部位有肿瘤表面皮下及皮内、乳晕区皮下及皮内和肿瘤周围腺体内,注射于不同部位均有相似的前哨淋巴结检出率与假阴性率。Caruso 等<sup>[41]</sup>分析了 914 例 SLNB,瘤周注射和乳晕区皮下注射示踪剂的检出率分别为 90.85% 和 93.39%,差异具有统计学意义。

### 四、前哨淋巴结的假阴性及假阳性

假阴性指的是前哨淋巴结阴性而腋窝淋巴结阳性。前哨淋巴结的假阴性问题是制约其在医院开展的重要原因。

前哨淋巴结假阴性主要与以下几个因素有关:(1)临床医师的操作水平,SLNB 存在学习曲线,医疗机构在开展 SLNB 前,应至少完成 40 例 SLNB。(2)前哨淋巴结的跳跃式转移,通常情况下乳腺癌的淋巴引流遵循腋上组、腋中组、腋下组,但极少数情况下,某些患者癌细胞直接转移至腋下组,进而导致检出的失败<sup>[42]</sup>。(3)病理科医师的诊断水平,目前术中诊断的方法主要为冰冻切片和细胞印片,但这两种检测方法的不足在于对微转移的识别不高,运用快速免疫组织化学和超快速 RT-PCR 技术可以提高检测的灵敏度<sup>[43]</sup>。

前哨淋巴结的假阳性相关研究较少,通常认为淋巴结中的部分成纤维网状细胞、浆细胞及基质细胞可对角蛋白呈现阳性反应,而被误判为假阳性<sup>[44]</sup>。另外,良性或恶性乳腺上皮细胞可因机械性因素移位进入腋窝下淋巴结内<sup>[45]</sup>。这种现象可发生于既往穿刺检查术后,也可以发生于乳房按摩后进行 SLNB 时。通常认为上皮移位(displaced epithelium)即存在转移,这是造成假阳性的重要原因。

### 五、内乳淋巴结

传统解剖学认为,内乳前哨淋巴结也是乳腺引流的第一站淋巴结,内乳 SLNB 可为乳腺癌的分期和治疗提供依据。Caudle 等<sup>[46]</sup>纳入了 71 例行腋窝和内乳 SLNB 的乳腺癌患者,其中 11 例内乳淋巴结阳性,且这 11 例中,仅 4 例存在前哨淋巴结阳性。作者认为,内乳淋巴结活组织检查结果会影响乳腺癌辅助治疗的选择。大规模的 MA. 20、EORTC 及 French 试验证实了对乳腺癌患者内乳淋巴结区进行放射治疗可以提高患者的 OS 和 DFS<sup>[47]</sup>。内乳淋巴结转移的确定对乳腺癌综合治疗的选择有一定的作用。

### 六、前哨淋巴结的现状与前景

尽管目前 SLNB 仍存在着一些问题,但随着对前哨淋巴结认识的不断加深和 SLNB 技术的不断成熟,SLNB 的运用范围将会越来越广。针对前哨淋巴结有限转移的研究中,前哨淋巴结阳性的患者若行乳房切除术能否保留腋窝,前哨淋巴结微转移的临床意义等都是进一步研究的热点。示踪剂研究的不断进展能够提高术中前哨淋巴结的检出率。提高前哨淋巴结的检出率和降低假阴性率是临床医师和病理科医师共同关注的重点,临床医师在开展 SLNB 之前必须熟练掌握 SLNB 技术。内乳淋巴结行 SLNB 的意义仍有待大型临床试验的验证。笔者相信,随着 SLNB 相关研究的深入,乳腺癌的手术治疗也将更加合理和个体化。

### 参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-386.
- [2] 陈万青,郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13):668-674.
- [3] Lakhtakia R. A brief history of breast cancer: part I: surgical domination reinvented [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2014, 14(2):e166-169.
- [4] Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, et al. Long-term morbidity

- of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(7):1996-2005.
- [5] Mansel RE, 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):599-609.
  - [6] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1977, 39(2):456-466.
  - [7] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe [J]. *Surg Oncol*, 1993, 2(6):335-340.
  - [8] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, 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.
  - [9] 江泽飞,王永胜. 2009 年第 11 届 St. Galle 国际早期乳腺癌治疗研讨会: 争议与共识 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2009, 3(4):381-386.
  - [10] 邵志敏,李俊杰. 2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》: 外科部分解读 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2016, 10(1):1-5.
  - [11] 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):1365-1386.
  - [12] 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(2015 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9):692-754.
  - [13] Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial - A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(1):48-54.
  - [14] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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.
  - [15] 刘裔沙,魏兵,杨雯娟,等. 美国癌症联合会乳腺癌分期(第七版)简介 [J]. *中华病理学杂志*, 2010, 39(11):787-790.
  - [16] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3):426-432.
  - [17] Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, et al. Impact of the American college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(1):105-113.
  - [18] Chung A, Gangi A, Mirocha J, et al. Applicability of the ACOSOG Z0011 criteria in women with high-risk node-positive breast cancer undergoing breast conserving surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4):1128-1132.
  - [19] Miller CL, Specht MC, Skolny MN, et al. Risk of lymphedema after mastectomy: potential benefit of applying ACOSOG Z0011 protocol to mastectomy patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1):71-77.
  - [20] 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.
  - [21] Galimberti V, Cole BF, Zurrada 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.
  - [22] Kwon Y, Ro J, Kang HS, et al. Clinicopathological parameters and biological markers predicting non-sentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4):1063-1071.
  - [23] Asaga S, Kinoshita T, Hojo T, et al. Predictive factors for non-sentinel lymph node metastasis in patients with clinically node-negative ipsilateral multiple breast cancer treated with total mastectomy [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(5):362-369.
  - [24] Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma-a systematic review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(5):371-385.
  - [25] Moody LC, 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.
  - [26] Walters LL, Pang JC, Zhao L, et al. Ductal carcinoma in situ with distorting sclerosis on core biopsy may be predictive of upstaging on excision [J]. *Histopathology*, 2015, 66(4):577-586.
  - [27] Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, et al. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(5):488-494.
  - [28] Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(4):989-992.
  - [29] Intra M, Viale G, Vila J, et al. Second axillary sentinel lymph node biopsy for breast tumor recurrence: experience of the European Institute of Oncology [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7):2372-2377.
  - [30] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, 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.
  - [31] Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(8):2506-2511.
  - [32] 叶园园,陈园园,徐枫,等. 乳腺癌前哨淋巴结示踪剂的研究进展 [J]. *上海医药*, 2015, 36(13):21-25.
  - [33] 颜宁,刘少杰,彭伟强,等. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检对预测腋窝淋巴结状态的临床探讨 [J]. *当代医学*, 2013, 19(1):107-108.
  - [34] Tummers QR, Verbeek FP, Schaafsma BE, et al. Real-time intraoperative detection of breast cancer using near-infrared fluorescence imaging and methylene blue [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(7):850-858.
  - [35] 汪令成,李林均,李雅琼,等. 纳米碳在乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检中的应用研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2015, 37(2):19-20.
  - [36] 陈智,覃庆洪,练斌,等. 纳米炭混悬液与美蓝在乳腺癌前哨淋巴结

- 活检中的应用研究[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9):1320-1323.
- [37] 张永松, 梁全琨, 钟玲, 等. 纳米炭和亚甲蓝联合核素示踪法在腔镜乳腺癌前哨淋巴结活组织检查中的对照研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(4):231-235.
- [38] Wallace AM, Han LK, Povoski SP, et al. Comparative evaluation of [(99m) tc] tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8):2590-2599.
- [39] Verbeek FP, Troyan SL, Mieog JS, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer; a multicenter experience [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(2):333-342.
- [40] Sugie T, Sawada T, Tagaya N, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(7):2213-2218.
- [41] Caruso G, Cipolla C, Costa R, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. Acta Radiol, 2014, 55(1):39-44.
- [42] 陈基施展, 吴克瑾. 乳腺癌前哨淋巴结活检假阴性临床研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7):787-789.
- [43] Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. Cancer, 2009, 115(7):1555-1562.
- [44] Xu X, Roberts SA, Pasha TL, et al. Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(9):1310-1313.
- [45] Diaz NM, Vrcel V, Centeno BA, et al. Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes[J]. Adv Anat Pathol, 2005, 12(1):7-9.
- [46] Caudle AS, Yi M, Hoffman KE, et al. Impact of identification of internal mammary sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(1):60-65.
- [47] Budach W, Kammers K, Boelke E, et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer-a meta-analysis of randomized trials[J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1):267-273.
- (收稿日期:2016-01-23)
- (本文编辑:刘军兰)
- 曹欣华, 张亚男, 胡浩霖, 等. 乳腺癌前哨淋巴结的临床研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(2):109-113.