

早期乳腺癌患者的肿瘤位置与淋巴转移的关系



张元欣, 李宏江, 杜正贵

四川大学华西医院乳腺外科(成都 610041)

【摘要】 目的 总结早期乳腺癌中肿瘤位置与淋巴结转移的关系,旨在为乳腺癌患者提供更加个体化的治疗方式。方法 检索近年来相关文献,通过文献复习,就乳腺癌肿瘤位置与淋巴转移关系的研究进展进行综述。结果 目前对于乳腺癌肿瘤位置的分类主要有以下 2 种方法:肿瘤所在象限和肿瘤至皮肤距离。在象限分类方法中,肿瘤位于内上象限者(UIQ)的淋巴结转移率最低,而发生在内下象限(LIQ)患者的无复发生存率及总体生存率最低;在测量肿瘤至皮肤距离的方式中,肿瘤距离皮肤越近,越易发生淋巴结转移。结合淋巴管及淋巴管网在分布、组织学及解剖学上的差异,笔者所在团队提出了按照肿瘤位于乳房不同解剖层次进行分类的方法,分为:局限腺体内、向前突破腺体、向后突破腺体及前后均突破腺体者 4 类。结论 不论按照何种方式进行位置分类,乳腺癌的肿瘤位置与淋巴结转移均密切相关,按照肿瘤在乳房不同解剖层次分布的新分类方式符合淋巴系统转移的规律,具有合理性及科学性,因此在临床工作中建议使用此方法对肿瘤位置进行分类,并且应当考虑到患者肿瘤位置的差异来评估乳腺癌患者的腋窝淋巴结状态,为乳腺癌患者制定更加个体化的治疗方案。

【关键词】 乳腺癌; 肿瘤位置; 肿瘤解剖层次; 淋巴转移; 综述

The association between cancer location and lymph node metastasis in early stage of breast cancer

ZHANG Yuanxin, LI Hongjiang, DU Zhenggui

Department of Breast Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: LI Hongjiang, Email: lihongjiang@sohu.com

【Abstract】 Objective To summarize the relation between tumor location and lymph node metastasis in early stage of breast cancer, which is aimed at providing a more individualized treatment for breast cancer patients. **Methods** The literatures about breast cancer location and lymph node metastasis in recent years were extracted, through the literatures study we made a thematic review of the relation between them. **Results** There were two main classification methods for the location of breast tumors at present: tumor in the different quadrants and tumor to skin distance. In the quadrant classification method, the tumor in the upper inner quadrant (UIQ) had the lowest lymph node metastasis rate, while the lower inner quadrant (LIQ) tumor recurrence-free survival rate and overall survival rate were significantly lower than other quadrants. When measuring tumor to skin distance, the closer the tumor was to the skin, the more likely lymph node metastasis occurred. In combination with the distribution, histology, and anatomical differences of lymphatic and lymphatic networks, our study group proposed to classify tumors according to different anatomical levels of the breast, thus the anatomic location of the tumor was divided into four types: constricted in the gland, break the anterior gland, break the posterior gland, and break both anterior and posterior gland. **Conclusion** Regardless of the way the location is classified, the location of breast tumors is closely related to lymphatic and lymph node metastasis. The new classification according to the distribution of tumors at different anatomical levels of the breast accords with the law of lymphatic metastasis is scientific and reasonable. Therefore, during clinical practices, we recommend to use the new method to classify tumor location, and we should consider the differences in the location of the patients' tumor to assess the status of axillary lymph node, which may provide a more individualized treatment for breast cancer patients.

【Keywords】 breast cancer; tumor location; tumor anatomy level location; lymphatic metastasis; review

自从 NSABP-B32 研究^[1] (PMID:15621990) 和 Veronesi P 的 IBCSG 23-01 研究^[2]证实了前哨淋巴结活检前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 阴性的患者无需再行腋窝淋巴结清扫 (axillary lymph node dissection, ALND) 后, 人们对于保护腋窝的探索从未停止过。Z0011 前瞻性随机试验^[3]及 AMAROS 试验^[4]的结果也相继证明了乳腺癌淋巴结状态是确定肿瘤分期、指导治疗方案及判断预后的重要指标, SLNB 微转移、甚至部分宏转移的患者可不再行 ALND。传统方式对患者进行 ALND 或 SLNB, 以获得淋巴结的病理信息来判断是否存在淋巴结的转移, 但研究^[5-8]发现, T1 ~ T2 期的早期乳腺癌患者的淋巴结转移率总体较低, 文献报道的淋巴转移比例 13.3% ~ 35%。而目前正在进行的 SOUND 实验^[9]研究对比了腋窝超声检查结果为阴性的患者, 在接受腋窝前哨淋巴结活检或不接受腋窝手术之间的疗效差别。因此我们有理由相信, 对于乳腺癌早期患者, 腋窝淋巴结无创评估的时代即将来临。然而在我国西部地区, 仍然存在过度的 ALND。ALND 的近期并发症包括上肢水肿、疼痛和麻木, 严重者可出现淋巴管漏等, 远期可引起肩部及上肢的运动、力量及上臂体积发生改变^[10], 迁延的病程对患者造成的创伤程度比对乳房肿瘤本身处理的危害更严重, 极大地降低了患者的生存质量。在美国癌症学会全球卫生部发表的报告^[11]中显示, 乳腺癌的疾病负荷逐年增加, 每年约有 1.7 亿罹患乳腺癌, 521 990 例死于乳腺癌, 而对腋窝淋巴结的激进处理在一定程度上加重了我国乳腺癌的医疗负担^[12], 因此术前无创地明确腋窝状态及识别低危淋巴结转移人群是乳腺癌领域探索的方向。在临床实践中, 有学者^[13]发现, 即使在以乳腺癌肿瘤大小进行配对、控制肿瘤大小的情况下, 可扪及的肿瘤 (位置相对较浅) 也较不可扪及 (位置相对较深) 的肿瘤更容易发生淋巴结的转移, 并且预后更差; 早期浸润性乳腺癌中肿瘤越靠近皮肤者发生淋巴转移的概率越高; 临床实践中也观察到, 肿瘤局限于腺体者相较于突破腺体浸润及皮下脂肪或后间隙者, 淋巴转移的情况是有差别的^[14]。以上现象预示着肿瘤位置可能与淋巴结转移有关系, 并且影响着患者的预后, 那么肿瘤的位置是怎么影响淋巴结转移的呢? 笔者分别从淋巴系统的特征及多项临床实验结果进行解释说明。

1 肿瘤至皮肤的距离与乳腺癌淋巴转移的关系

1.1 淋巴系统的固有属性

从组织学角度出发, 淋巴系统是静脉系统的延续, 负责组织液的过滤、收集及转运; 淋巴管解剖上分为淋巴干、淋巴导管及毛细淋巴管, 引流的每个站点即为淋巴结。解剖学的差异决定了它们分别执行着不同的功能。淋巴干及导管由瓣膜、基膜、平滑肌细胞以及周细胞构成, 负责淋巴管的引流、收集及运输, 称为“收集淋巴管”; 而微淋巴管-毛细淋巴管仅仅由单层内皮细胞构成, 相互交织形成复杂的淋巴管网, 强大的通透性使之担负起淋巴液的重吸收功能, 称为“吸收淋巴管”^[15-16]。二者不仅在功能上有区别, 在分布上也有所不同。另外, Shayan 等^[14]在小鼠的动物试验中发现, 毛细淋巴管在皮肤及皮下脂肪中的数量分布是收集淋巴管的 2.5 倍, 而在乳腺癌患者的肿瘤组织中发现, 收集淋巴管的数量与正常组织相比未见明显差异。由此可见, 介导淋巴转移发生主要是毛细淋巴管所导致的, 而毛细淋巴管在靠近皮肤及远离皮肤的位置上, 数量上存在明显的差异, 因此浸润性乳腺癌中肿瘤位置与皮肤的距离不同, 淋巴转移发生率也有所变化, 最直接的证据便是炎症性乳腺癌浸润至皮肤者, 淋巴转移率高且预后很差^[17]。

1.2 毛细淋巴管及血管内皮生长因子 C/D (vascular endothelial growth factor C/D, VEGFC/D) 是肿瘤淋巴转移发生的关键

肿瘤细胞能否成功实现淋巴道转移, 除了与肿瘤细胞迁徙穿越内皮细胞屏障的能力有关, 还与肿瘤间质中原有或新生淋巴管密度、结构功能变化及肿瘤细胞和淋巴管内皮细胞相互作用的特性密切相关^[18], 尤其是细胞内外相关配体-受体-信号转导通路分子表达的改变等。VEGFC/D-血管内皮生长因子 R3 (vascular endothelial growth factor receptor R3, VEGFR3)/神经纤毛蛋白 2 轴通路 (neuropilin 2, NRP2) 轴通路^[19]是目前淋巴转移机制中最受公认且研究得最深入的机制之一。VEGFD 是肿瘤细胞通过旁分泌的方式分泌表达在血管内皮细胞表面的分子, 当结合其配体 VEGFR3 后可以诱导特异性淋巴管增生, VEGFD 同时也作为一种血管生成因子, 直接刺激肿瘤血管的生成^[20]。Shayan 等^[14]异种移植构建了 293EBNA-1 系肿瘤小鼠模型, 该系小鼠不能自发发生淋巴及血液转移, 且血液及组织中无 VEGFC 及血管内皮生长因子 A (Vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 2 种物质的基础分泌。实验组小鼠设置为稳定表达全长 VEGFD (即 VEGFD+肿瘤组); 对照组则为

VEGFD 阴性 (VEGFD-肿瘤组), 2 组分别构建 2 个部位的肿瘤 (相同环境下饲养 23 d, 肿瘤大小 $600 \sim 700 \text{ mm}^3$, $P > 0.05$)。靠近皮肤者为“近皮肤肿瘤”, 而位于肌肉组织下方, 靠近体壁者为“近体壁肿瘤”。研究^[15-16]证明, 毛细淋巴管可同时表达淋巴管内皮透明质酸受体-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, LYVE-1) 和足突膜蛋白 (podoplanin) 2 种蛋白, 而淋巴导管只表达 podoplanin 单种蛋白^[21-22], 以此可以对两者进行区分。免疫组织化学结果显示^[14], 近皮肤肿瘤发生淋巴转移的概率远高于近体壁肿瘤 ($P < 0.01$), 分别为 89% (40/45) 和 19% (3/16)。另外, 在 VEGFD-肿瘤组中, 不论靠近皮肤的肿瘤还是体壁的肿瘤均未发生淋巴结的转移; 在 VEGFD+肿瘤组中, 淋巴导管在 VEGFD 的作用下, 观察到淋巴导管只发生扩张, 而无淋巴管增殖、分化等改变。毛细淋巴管则观察到以“出芽”的方式新生出更多的毛细淋巴管, 从而促进肿瘤细胞进入淋巴回流系统, 发生淋巴转移^[23]。类似的结果, 在 VEGFC 的相关实验^[24-25]中也被观察到。

此外, 在结直肠癌中, 随着肿瘤浸润深度的增加, 其 VEGFC、VEGFD、生长因子等分子表达水平也越高, 这些细胞因子不仅可以促进肿瘤新生血管及淋巴管形成, 还可以刺激肿瘤细胞上皮间质转化, 使其具有侵袭和转移的生物特性。综上, 肿瘤通过毛细淋巴管“出芽”及重吸收的功能进入淋巴系统, 依赖 VEGFC/D-VEGFR3/NRP2 通路介导肿瘤细胞的淋巴管及淋巴结着床, 发生间质上皮转化后形成局部淋巴转移灶。

1.3 大量临床研究为肿瘤至皮肤距离影响淋巴转移提供了有力证据

Cunningham 等^[26]纳入了 1997–2002 年期间的 209 例 cT1-T2N0M0 期浸润性乳腺癌患者, 比较了彩超结果中肿瘤至皮肤的距离与淋巴转移之间的关系。肿瘤到皮肤的距离测量方法为: 从皮肤表面 (换能器面) 到超声图像上肿瘤上方边缘的垂直距离。结果显示, 淋巴转移阴性组的肿瘤至皮肤距离为 $1.0 \sim 23 \text{ mm}$ (均数为 8.2 mm), 而阳性组为 $2 \sim 14 \text{ mm}$ (均数为 9.0 mm), 两者比较差异有统计学意义 ($P = 0.042$); 同时多因素 logistic 回归分析结果显示, 14 mm 是淋巴结转移的阈值。即只有当肿瘤至皮肤距离小于等于 14 mm 时才会发生淋巴转移, 该结果与淋巴管网在皮下脂肪层分布丰富而腺体层基本无分布相吻合。同样的, Bae 等^[27]回顾性分析了 138 例早期乳腺癌 (T1-T2) 患者的彩超评

估的肿瘤与皮肤距离, 结果提示, 肿瘤与皮肤距离较近 [$OR = 4.15$, 95% CI 为 $(1.01, 16.19)$, $P = 0.040$]、结构扭曲 [$OR = 3.80$, 95% CI 为 $(1.57, 9.19)$, $P = 0.003$] 等彩超特征是预测腋窝淋巴结转移的独立因素。然而 Eom 等^[5]的研究结果显示, 肿瘤与皮肤距离小于 3 mm ($P = 0.039$) 时更容易发生淋巴结转移, 该研究纳入了 2003 ~ 2009 年 Mary's 医院的 1 005 例确诊为浸润性导管癌的乳腺癌患者, 同样使用彩超测量肿瘤与皮肤距离。Ansari 等^[28]的研究提供了进一步的定量结果, 研究结果显示, 肿瘤与皮肤、乳头距离越近时, 淋巴转移发生率越高, 且二者存在定量关系, 即当肿瘤至皮肤距离下降 1 mm 时, 可增加 15% 的淋巴结转移阳性率; 当肿瘤与乳头距离下降 1 cm 时, 增加 23% 的淋巴结转移阳性率。综上, 虽然各项临床研究得出的最终结论存在不一致, 但所有研究共同验证了肿瘤至皮肤距离与淋巴结转移有着密切的联系。

2 位于不同象限的乳腺癌与淋巴转移的关系

2.1 不同象限是否影响肿瘤淋巴转移及肿瘤预后

乳腺外科医生及患者希望能够尽量保留乳房组织的初衷, 导致了对肿瘤位置的不同象限分布的探索, 在实践中发现, 肿瘤更倾向于发生在乳房的外上象限^[29-31], 因此部分学者提出猜测: 不同象限分布的肿瘤在临床病理学特征、淋巴结转移、治疗方式选择及预后上是否应该存在差别? Bevilacqua 等^[32]搜集了 1 659 例完成 SLNB 患者的 13 项临床病理学特征, 其中包括肿瘤的象限位置, 研究发现, 内上象限腋窝淋巴结转移 (axillary lymph-node metastases, ALNM) 的淋巴结转移发生率为 20.6%, 而其他位置为 33.2% ($P < 0.000 5$), 提示内上象限发生淋巴结转移的风险最低。位于不同象限的乳腺癌, 其预后及生存率也有所差异。Wu 等^[33]对 1 044 例 T1 ~ 2N0M0 期的中国乳腺癌患者进行调查, 其象限分布情况为: 外上象限 (upper outer quadrant, UOQ) 524 例 (50.2%), 外下象限 (lower outer quadrant, LOQ) 124 例 (11.9%), 内上象限 (upper inner quadrant, UIQ) 229 例 (21.9%), 内下象限 (lower inner quadrant, LIQ) 59 例 (5.7%); 中央区 (central) 108 例 (10.3%)。经过 10 年随访发现, 肿瘤位于 LIQ 的患者的无复发生存率 (RFS: 72.1% 比 82.2% ~ 86.7%, $P = 0.041$) 及总体生存率 (OS: 3.6% 比 85.3% ~ 89.1%, $P = 0.024$) 较其他象限明显下降。多因素分析结果显示, 肿瘤位于 LIQ 是肿瘤

RFS [$HR=2.977$, 95%CI 为 (1.219, 7.273)], $P=0.017$]和 OS [$HR=2.949$, 95%CI 为 (1.207, 7.208), $P=0.018$]的独立预后因素。Colleoni 等^[34]的研究也揭示了位于内侧的肿瘤的无瘤生存率 [DFS: $HR=1.22$, 95%CI 为 (1.13, 1.32), $P<0.0001$]及 OS [$HR=1.24$, 95%CI 为 (1.14, 1.35), $P<0.0001$]较非内侧组低。在 2 931 例淋巴结阴性患者的亚组分析中也得到相同的结果。Lim 等^[35]也得出了相似的结论, 区别在于 Seung 等认为, LIQ 对预后的影响只有在 her2 过表达组及三阴性乳腺癌组中有统计学意义 (76.4% 比 85.8%, $P<0.05$)。部分学者^[34,36-37]解释, 内侧乳房肿瘤造成乳腺癌预后更差的原因可能与肿瘤位置无关, 而在于内侧象限的肿瘤, 尤其是内下象限较其他象限而言, 更倾向于转移至内乳淋巴链 (internal mammary chain, IMC), 而 IMC 常规检查难以发现, 临床工作中常常容易忽视, 因此这类患者往往被低估了分期, 不能得到正确的治疗, 从而导致了更差的结局。然而 Veronesi 等^[38]却发现, 内乳淋巴结清除并不会提高患者的总体生存率, 其研究纳入了 737 例确诊为乳腺癌的患者, 随机分为改良根治术组和改良根治术+内乳淋巴结清扫组, 随访 30 年的结果提示, 改良根治术+内乳淋巴结清扫组的总体生存率与改良根治术组比较差异无统计学意义。Jayasinghe 等^[39]也认为, 目前对于内乳淋巴结的处理尚未形成规范, 不同医疗中心对于内乳淋巴结的认识及关注程度存在差异, 因此亟待制定统一的标准, 开展更多的研究及取得多中心的数据才能对此得出统一认可的结论。

2.2 乳头乳晕区具有解剖特殊性, 对 ALNM 的影响尚存在争议

乳头乳晕区由于其解剖的特殊性, 因此单独列出讨论。理论上, 深层淋巴管通路先引流聚集汇合至乳头乳晕下淋巴管丛, 然后再引流至腋窝, 所以乳腺癌肿瘤靠近乳头乳晕似乎更加容易发生淋巴结转移。Lewis 等^[40]的研究纳入了 2001—2007 年期间波士顿大学医学中心的 285 例确诊为浸润性乳腺癌的女性患者, 将肿瘤至乳头的距离测量转化为测量钼靶片中肿瘤至后乳头线的距离 (后乳头线: 乳头与胸肌的连线), 由此构建的三角形关系用来描述肿瘤距离乳头乳晕的距离。单因素分析结果显示, 与肿瘤与乳头乳晕的距离并不影响腋窝淋巴结的转移, 那些既往被认为有关联的指标, 如: 乳房密度、是否可扪及及组织学分级也未见明显意义, 而肿瘤直径、淋巴血管浸润及诊断年龄则与腋窝淋巴结转移密切相关。但是 Ansari 等^[28]的研究中得出

了不同的结论: 在 48 例乳腺癌淋巴转移阳性且淋巴结数据完整的患者中, 总体淋巴结平均直径为 5.2 mm (0.05 ~ 40 mm), 其中 31 例 (65%) 发生宏转移, 与乳头乳晕平均距离为 4.2 cm (中位 4 cm, 1 ~ 10 cm); 17 例 (35%) 发生微转移, 与乳头乳晕的平均距离为 5.6 cm (中位 5 cm, 1 ~ 11 cm), 两者比较差异有统计学意义。可以看出, 肿瘤越靠近乳头乳晕, 发生转移的淋巴结直径越大, 二者的关联系数 (correlation coefficient) 为 -0.22, $P=0.13$ 。以上结果恰巧符合不同淋巴管执行的不同功能: 乳头乳晕区是深淋巴通路的汇集点, 虽然淋巴管丰富且粗大, 但是由于负责引流的毛细淋巴管数量较少, 可能并不会明显促进淋巴结的转移^[41-43]。而位于中央区肿瘤转移淋巴结直径相对更大的现象, 推测原因可能是, 乳头乳晕区肿瘤通过周围的毛细淋巴管进入到淋巴系统后, 运输、定植到淋巴结的路程较近, 转移的肿瘤细胞消耗相对减小, 死亡数目减少, 最终到达转移淋巴结处的肿瘤细胞相对更多, 从而增殖更快造成转移淋巴结肿大明显。

3 按照乳腺解剖层次而划分肿瘤部位的新方式

以肿瘤至皮肤距离而分类, 临床研究显示出数据的不一致性较大, 这与各项目排除纳入标准不同、距离测量手段各异、彩超检查误差等有关。就彩超进行距离测量而言, 不同医师检查时压力的差别就可能数据的变化^[44-46], 而按照象限进行分类时, 仅仅是按照乳房的形态进行分类, 不能体现乳房及淋巴系统功能的区别。目前, 越来越多的研究证实了, 乳房的脂肪、腺体分布及空间构成影响着乳腺癌的发生及预后^[47-49]。Ali 等^[50]发现, 乳房空间的脂肪区及半脂肪区与生产和第一胎生育年龄相关, 腺体与半腺体区域的空间分布与乳腺癌的发生也有关系, 而乳房后空间腺体的缺乏可能作为一种保护性因素, 降低乳腺癌的发生率。这让笔者认识到, 肿瘤与腺体层、脂肪层和后间隙层的关系可能影响着乳腺癌的某些生物学行为。因此笔者所在团队提出了对肿瘤位置按照肿瘤解剖层次分类的新方法^[51-53], 分为: 局限腺体内、向前突破腺体、向后突破腺体者及前后均突破腺体者 4 类, 这种分类方式考虑到淋巴管、淋巴管网、和 VEGFC/D 在乳房分布上的差异、不同淋巴管功能的各异、乳房组织解剖层次的不同, 以及乳腺组织空间位置的差异, 从目前证据而言, 最具合理性及科学性。笔者所在团队也正在设计相关临床试验研究, 有望为肿

瘤解剖位置和淋巴结转移和肿瘤预后的关系提供进一步的证据。

4 小结

多项临床研究^[26-30, 32-33]结果显示, 肿瘤不同位置发生淋巴结转移的概率不同, 肿瘤的预后也有所差异, 但总体而言, 目前对于肿瘤位置的划分缺乏统一的标准, 导致结果的一致性也较差。通过复习文献, 笔者了解到, 乳腺癌的淋巴结转移主要是毛细淋巴管导致的, 在相关细胞因子如 VEGFC/D 的促进下, 肿瘤细胞就能够进入原始的毛细淋巴管或者新生的毛细淋巴管, 发生肿瘤细胞的淋巴转移。基于乳房不同解剖层次的特征, 笔者对肿瘤位置的分类方式提出新的分类方法: 局限腺体内、向前突破腺体、向后突破腺体者及前后均突破腺体者 4 类。这样的分类方式结合了解剖学和组织学的固有属性, 体现了位置不同淋巴管功能及分布的不同, 同时乳腺的各解剖层次采用彩超及 CT 检查可以明确鉴别, 因而分类依据更加客观。综上, 笔者提倡使用新的分类方式, 开展更多的临床及基础实验, 进一步验证肿瘤解剖位置对于淋巴转移的影响, 结合患者的其他临床病理学特征, 识别淋巴结转移低风险的人群, 从而避免有创的淋巴结评估, 以减轻患者的创伤, 为患者制定更加个体化的治疗方案。

参考文献

- 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. *Ann Surg*, 2005, 241(1): 48-54.
- 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. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297-305.
- Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, *et al.* American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(10): 3144-3151.
- 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. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1303-1310.
- Eom YH, Kim EJ, Chae BJ, *et al.* The distance between breast cancer and the skin is associated with axillary nodal metastasis. *J Surg Oncol*, 2015, 111(7): 824-828.
- Manca G, Tardelli E, Rubello D, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technical and clinical appraisal. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6): 570-576.
- Zhang L, Huang Y, Yang C, *et al.* Application of a carbon nanoparticle suspension for sentinel lymph node mapping in patients with early breast cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 112.
- Kim GR, Choi JS, Han BK, *et al.* Preoperative axillary US in early-stage breast cancer: potential to prevent unnecessary axillary lymph node dissection. *Radiology*, 2018, 288(1): 55-63.
- Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast*, 2012, 21(5): 678-681.
- Huang TW, Kuo KN, Chen KH, *et al.* Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg*, 2016, 34: 73-80.
- Torre LA, Islami F, Siegel RL, *et al.* Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(4): 444-457.
- Zheng A, Duan W, Zhang L, *et al.* How great is current curative expenditure and catastrophic health expenditure among patients with cancer in China? A research based on "System of Health Account 2011". *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4036-4043.
- Skinner KA, Silberman H, Spoto R, *et al.* Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(9): 705-710.
- Shayan R, Inder R, Karnezis T, *et al.* Tumor location and nature of lymphatic vessels are key determinants of cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(3): 345-356.
- Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin. *Micron*, 2004, 35(3): 161-171.
- Moore JE Jr, Bertram CD. Lymphatic system flows. *Annu Rev Fluid Mech*, 2018, 50: 459-482.
- Dawood S, Merajver SD, Viens P, *et al.* International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 515-523.
- Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*, 2013, 274(2): 113-126.
- 王静文, 唐建武, 赵君怡. VEGFC/D-VEGFR3/NRP2 轴通路相关分子在肿瘤及其淋巴道转移时的变化与意义. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(17): 2808-2811.
- Deng Y, Zhang X, Simons M. Molecular controls of lymphatic VEGFR3 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 421-429.
- Pepper MS, Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. *J Cell Biol*, 2003, 163(2): 209-213.
- Smith KJ, Jones PF, Burke DA, *et al.* Lymphatic vessel distribution in the mucosa and submucosa and potential implications for T1 colorectal tumors. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(1): 35-40.
- Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1742-1757.
- He Y, Rajantie I, Pajusola K, *et al.* Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels.

- [Cancer Res](#), 2005, 65(11): 4739-4746.
- 25 Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, *et al.* Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. [Cancer Res](#), 2001, 61(5): 1786-1790.
- 26 Cunningham JE, Jurj AL, Oman L, *et al.* Is risk of axillary lymph node metastasis associated with proximity of breast cancer to the skin. [Breast Cancer Res Treat](#), 2006, 100(3): 319-328.
- 27 Bae MS, Shin SU, Song SE, *et al.* Association between US features of primary tumor and axillary lymph node metastasis in patients with clinical T1-T2N0 breast cancer. [Acta Radiol](#), 2018, 59(4): 402-408.
- 28 Ansari B, Morton MJ, Adamczyk DL, *et al.* Distance of breast cancer from the skin and nipple impacts axillary nodal metastases. [Ann Surg Oncol](#), 2011, 18(11): 3174-3180.
- 29 Siotos C, McColl M, Psoter K, *et al.* Tumor site and breast cancer prognosis. [Clin Breast Cancer](#), 2018, 18(5): e1045-e1052.
- 30 Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, *et al.* Primary tumor location impacts breast cancer survival. [Am J Surg](#), 2008, 195(5): 641-644.
- 31 Chan S, Chen JH, Li S, *et al.* Evaluation of the association between quantitative mammographic density and breast cancer occurred in different quadrants. [BMC Cancer](#), 2017, 17(1): 274.
- 32 Bevilacqua J, Cody H 3rd, MacDonald KA, *et al.* A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2,000 sentinel node procedures: the role of tumour location. [Eur J Surg Oncol](#), 2002, 28(5): 490-500.
- 33 Wu S, Zhou J, Ren Y, *et al.* Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. [Int J Surg](#), 2014, 12(5): 394-398.
- 34 Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, *et al.* Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. [J Clin Oncol](#), 2005, 23(7): 1390-1400.
- 35 Lim ST, Choi JE, Kim SJ, *et al.* Prognostic implication of the tumor location according to molecular subtypes in axillary lymph node-positive invasive ductal cancer in a Korean population. [Breast Cancer Res Treat](#), 2016, 156(3): 473-483.
- 36 Sarp S, Fioretta G, Verkooijen HM, *et al.* Tumor location of the lower-inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer. [Ann Surg Oncol](#), 2007, 14(3): 1031-1039.
- 37 Shahar KH, Buchholz TA, Delpassand E, *et al.* Lower and central tumor location correlates with lymphoscintigraphy drainage to the internal mammary lymph nodes in breast carcinoma. [Cancer](#), 2005, 103(7): 1323-1329.
- 38 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, *et al.* The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. [Eur J Cancer](#), 1999, 35(9): 1320-1325.
- 39 Jayasinghe UW, Boyages J. Tumour location is not an independent prognostic factor for survival following a diagnosis of breast cancer. [Breast](#), 2009, 18(1): 41-46.
- 40 Lewis EI, Ozonoff A, Nguyen CP, *et al.* Breast cancer close to the nipple: does this increase the risk of nodal metastasis at diagnosis. [Can Assoc Radiol J](#), 2011, 62(3): 209-214.
- 41 Braverman IM, Keh A, Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. [J Invest Dermatol](#), 1990, 95(3): 283-286.
- 42 Nimboriboonporn A, Chuthapisith S. Nipple-areola complex reconstruction. [Gland Surg](#), 2014, 3(1): 35-42.
- 43 Hauben DJ, Adler N, Silfen R, *et al.* Breast-areola-nipple proportion. [Ann Plast Surg](#), 2003, 50(5): 510-513.
- 44 Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J. Standardized diagnosis and reporting of breast cancer. [Diagn Interv Imaging](#), 2014, 95(7-8): 759-766.
- 45 Irshad A, Leddy R, Pisano E, *et al.* Assessing the role of ultrasound in predicting the biological behavior of breast cancer. [AJR Am J Roentgenol](#), 2013, 200(2): 284-290.
- 46 Gundry KR. Breast ultrasound: indications and findings. [Clin Obstet Gynecol](#), 2016, 59(2): 380-393.
- 47 Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, *et al.* Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. [JAMA Oncol](#), 2018, 4(6): 798-804.
- 48 Iwase T, Sangai T, Nagashima T, *et al.* Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. [Cancer Med](#), 2016, 5(1): 41-48.
- 49 Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, *et al.* Association between body mass index and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#), 2017, 26(1): 21-29.
- 50 Ali MA, Czene K, Eriksson L, *et al.* Breast tissue organisation and its association with breast cancer risk. [Breast Cancer Res](#), 2017, 19(1): 103.
- 51 Chen YW, Lai YC, Hsu CC, *et al.* Value of nodal drainage patterns and tumor location from lymphoscintigraphic mapping in detecting axillary sentinel lymph node status in breast cancer: experience at Kaohsiung Medical University Hospital. [Kaohsiung J Med Sci](#), 2005, 21(6): 251-257.
- 52 Kroman N, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, *et al.* Influence of tumor location on breast cancer prognosis. [Int J Cancer](#), 2003, 105(4): 542-545.
- 53 Grobmyer SR, Djohan R. Comments on "Primary tumor location predicts the site of local relapse after nipple-areola complex (NAC) sparing mastectomy" by Cont *et al.* [Breast Cancer Res Treat](#), 2017, 166(1): 323-324.

收稿日期: 2018-07-19 修回日期: 2018-10-15

本文编辑: 罗云梅