

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.009

· 临床研究 ·

## 不同分子分型乳腺癌患者预后与淋巴结转移率的相关性分析

裴蓓, 成琳(南京医科大学附属常州第二人民医院 乳腺外科, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** **目的:** 探讨不同分子分型乳腺癌患者预后与Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌淋巴结转移率的相关性。**方法:** 回顾性分析2011年1月至2016年1月在南京医科大学附属常州第二人民医院311例确诊为Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌并首选手术治疗的乳腺癌患者的临床资料, 依据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体-2(HER2)和Ki-67增殖指数分为Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型和三阴性(TNBC)4型。通过卡方检验分析不同分组间患者的临床特征; 通过Kaplan-Meier生存曲线评估腋淋巴结转移率(LNR)对各型乳腺癌患者预后的影响, 以及相同LNR的不同分子分型的乳腺癌预后的差异, 通过Spearman相关分析LNR与Ki-67增殖指数的相关性。**结果:** 不同分子分型在患者年龄、绝经情况、肿瘤大小、淋巴结状态及转移部位等临床特征差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。LNR为0或 $>0.65$ 的4组分子分型的无病生存时间(DFS)差异无统计学意义( $\chi^2=3.581, 2.808$ , 均 $P>0.05$ ), LNR介于0.01~0.65的4组分子分型的DFS差异有统计学意义( $\chi^2=24.366, 8.169$ , 均 $P<0.05$ )。LNR与Ki-67增殖指数呈正相关( $r=0.125, P<0.05$ )。多因素Cox回归分析显示, 乳腺癌患者预后与分子分型( $RR=1.179, 95\%CI=1.023\sim1.358; \chi^2=5.165, P<0.05$ )、LNR( $RR=1.137, 95\%CI=0.985\sim0.999; \chi^2=5.589, P<0.05$ )及Ki-67增殖指数( $RR=0.992, 95\%CI=1.022\sim1.264; \chi^2=5.623, P<0.05$ )有关。**结论:** LNR是Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌预后的重要影响因素, 相同LNR的不同分子分型预后差异显著, LNR与Ki-67增殖指数呈正相关。

**[关键词]** 乳腺癌; 分子分型; 淋巴结转移率; 预后

**[中图分类号]** R737.19; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)07-0776-06

## Correlation between lymph node metastasis ratio and prognosis of breast cancer with different molecular subtypes

PEI Bei, CHENG Lin (Breast Surgery, Changzhou No. 2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the relationship between lymph node metastasis rate and the prognosis of patients with stage II and III breast cancer with different molecular subtypes. **Methods:** The clinical data of 311 patients diagnosed with stage II and III breast cancer, who received preferred surgical treatment in Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2011 to January 2016, were retrospectively analyzed. According to the levels of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor 2 (HER2) and Ki-67 proliferation index, the patients were divided into four groups, namely, Luminal A, Luminal B, HER2 over-expression and triple negative breast cancer (TNBC). Chi-square test was used to analyze the clinical characteristics of patients in different groups. Kaplan-Meier survival curve was used to evaluate the prognostic impact of axillary lymph node metastasis rate (LNR) on patients with different types of breast cancer, and the prognostic differences among breast cancer patients with different molecular subtypes under the same LNR. Spearman correlation was used to analyze the correlation between LNR and Ki-67 proliferation index. **Results:** There were no significant differences in clinical characteristics of age, menopause, tumor size, lymph node status and metastasis site among BC patients with different molecular subtypes (all  $P>0.05$ ). There was no significant difference in disease-free survival (DFS) among the four subgroups with LNR of 0 or  $>0.65$  ( $\chi^2=3.581, 2.808$ , all  $P>0.05$ ); and there was significant difference in DFS among the four subgroups with LNR between 0.01 and 0.65 ( $\chi^2=24.366, 8.169$ , all  $P<0.05$ ). LNR was positively correlated with the Ki-67 proliferation index ( $r=0.125, P<0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that the prognosis of breast cancer patients was related to molecular subtypes ( $RR=1.179, 95\%CI=1.023\sim1.358; \chi^2=5.165, P<0.05$ ), LNR ( $RR=1.137, 95\%CI=0.985\sim0.999; \chi^2=5.589, P<0.05$ ) and Ki-67 proliferation index ( $RR=0.992, 95\%CI=1.022\sim1.264; \chi^2=5.623, P<0.05$ ).

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81502294); 常州市科技计划项目(No.CJ20159044)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81502294), and the Science and Technology Plan of Changzhou City (No.CJ20159044)

**[作者简介]** 裴蓓(1983-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事乳腺疾病的临床研究, E-mail: yisheng8182@163.com

**[通信作者]** 成琳(CHENG Lin, corresponding author), 硕士, 主治医师, 主要从事乳腺疾病的临床研究, E-mail: 3468636582@qq.com

**Conclusion:** LNR is an important prognostic factor for stage II and III breast cancer. With the same LNR, the prognosis of breast cancer patients with different molecular subtypes varies greatly. LNR is positively correlated with Ki-67 proliferation index.

**[Key words]** breast cancer; molecular subtype; lymph node metastasis rate; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(7): 776-781. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.07.009]

乳腺癌已经成为威胁当今女性健康的主要恶性肿瘤之一,目前位居女性恶性肿瘤发病率第1位<sup>[1-2]</sup>。国内乳腺癌发病率已位列女性肿瘤病死率第2位,且呈逐年加重的趋势<sup>[3]</sup>。淋巴结转移是乳腺癌的重要转移途径,故腋淋巴结的病理分期可作为评估乳腺癌预后的重要指标。目前普遍采用的国际抗癌联盟(UICC)/美国癌症联合会(AJCC)联合制定的TNM分期,即按淋巴结转移的个数进行淋巴结病理分期(N0:无淋巴结转移,N1:1~3个淋巴结转移,N2:4~9个淋巴结转移,N3:≥10个淋巴结转移)。但这一方法仅考虑了淋巴结转移的数目,未考虑淋巴结清扫的数目,从而可能人为地降低淋巴结的病理分期,低估复发转移的风险,导致对患者的综合治疗方案制定失误和对患者的预后评估不足。有不少学者<sup>[4-6]</sup>提出淋巴结转移率(lymph node metastasis ratio, LNR)这一概念,即转移淋巴结数目与清扫淋巴结总数的比值,并认为其在反映腋淋巴结状态和预测乳腺癌预后方面较病理分期更具有优势,较好地反映了淋巴结清扫总数对治疗及预后的影响,从而更好地为临床制定个体化治疗方案提供依据。本课题对II、III期女性乳腺癌患者LNR与预后相关性进行分析,旨在为不同分子分型的乳腺癌患者预后评估提供更为全面的依据,更加有效地降低复发风险,提高生存率。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集2011年1月至2016年1月南京医科大学附属常州第二人民医院乳腺外科收治的311例女性乳腺癌患者临床资料,包括患者年龄、是否绝经、肿瘤大小、淋巴结状态、手术方式、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)和Ki-67等。根据VINH-HUNG等<sup>[7]</sup>分级方法,将淋巴结分为0、0.01~0.20、0.21~0.65和>0.65四级。所有患者符合以下条件:(1)首诊为病理分期II、III期女性乳腺癌;(2)无其他恶性肿瘤病史;(3)患者均首选改良根治术治疗;(4)淋巴结检取数目大于10枚;(5)切除淋巴结均行病理检查明确转移情况;(6)ER、PR阳性者口服他莫昔芬或芳香化酶抑制剂,HER2<sup>+</sup>的乳腺癌患者术后接受曲妥珠单抗的治疗;(7)根据复发风险评估结果行辅助化疗,有淋巴结转移者行术后放疗。患者均

签署知情同意书,研究方案征得所在医院伦理委员会批准。

### 1.2 免疫组化及分子分型

ER、PR结果判定:阳性表达在细胞核内,表达超过10%属于阳性。HER2免疫组化及FISH判读标准同《乳腺癌HER2检测指南》,当3+时认定为阳性,0~1+为阴性,2+时FISH检测存在基因拷贝数扩增,亦认定为阳性。Ki-67增殖指数以14%作为界值,低于14%为低表达,高于14%为高表达。通过肿瘤细胞的ER、PR、HER2、Ki-67增殖指数将乳腺癌患者分为4组:Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型和三阴性(triple-negative breast cancer, TNBC)。

### 1.3 观察指标

观察患者ER、PR、HER2、Ki-67、肿瘤大小、LNR、无病生存时间(DFS)。不同分子分型的患者LNR是否有差别,LNR与预后是否有关,LNR与Ki-67增殖指数是否有关联。

### 1.4 随访

随访主要调阅患者的历次住院病历,术后放化疗情况及内分泌治疗情况,出院后以定期门诊复查以及电话随访。随访起始时间为手术时间,截止时间为2016年1月31日。主要了解患者的出院后情况,如复发转移时间、部位,治疗方式,病死时间。局部复发为临床或病理显示同侧胸壁或区域淋巴结复发,远处转移为临床及影像学检查显示有远处转移。从手术当天至第一次复发或转移的时间为DFS,手术当天至患者病死或随访截止的时间为总生存时间(OS),本研究主要针对DFS进行分析。

### 1.5 统计学处理

用SPSS24.0软件统计学软件对数据进行分析。组间比较用卡方检验,用Kaplan-Meier生存曲线进行单因素分析,用Spearman相关分析不同因素的相关性,以Cox模型进行多因素生存分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌患者的临床特征

311例患者均确诊为浸润性乳腺癌,其中,II期乳腺癌197例,III期乳腺癌114例。患者中位年龄47岁(22~84岁)。4个分子分型:(1)Luminal A型99例(31.8%),其中无淋巴结转移42例,淋巴结转移57例;(2)Luminal B型135例(43.4%),其中无淋巴结

转移 45 例, 淋巴结转移 90 例; (3) HER2 过表达型 36 例 (11.6%), 其中无淋巴结转移 15 例, 淋巴结转移 21 例; (4) TNBC 型 41 例 (13.2%), 其中无淋巴结转移 14

例, 淋巴结转移 27 例。不同分子分型在患者年龄、绝经情况、肿瘤大小、淋巴结状态及转移部位等临床特征比较差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 各分子分型乳腺癌患者的临床资料[n(%)]

Tab.1 Clinical data of patients with various molecular subtypes of breast cancer [n(%)]

| Clinical feature      | Luminal A | Luminal B | HER2 <sup>+</sup> | TNBC     | Total     | P     |
|-----------------------|-----------|-----------|-------------------|----------|-----------|-------|
| Age (t/a)             |           |           |                   |          |           |       |
| ≤35                   | 13(13.1)  | 13(9.6)   | 5(13.9)           | 5(12.2)  | 36(11.6)  | 0.816 |
| >35                   | 86(86.9)  | 122(90.4) | 31(86.1)          | 36(87.8) | 275(88.4) |       |
| Menstruation          |           |           |                   |          |           |       |
| Menstruating          | 61(61.6)  | 86(63.7)  | 15(41.7)          | 22(53.7) | 184(59.2) | 0.091 |
| Postmenopausal        | 38(38.4)  | 49(36.3)  | 21(58.3)          | 19(46.3) | 127(40.8) |       |
| Tumor size            |           |           |                   |          |           |       |
| T1                    | 4(4.0)    | 9(6.7)    | 1(2.8)            | 1(2.4)   | 15(4.8)   | 0.435 |
| T2                    | 84(84.8)  | 112(83.0) | 28(77.8)          | 35(85.4) | 259(83.3) |       |
| T3                    | 9(9.1)    | 14(10.4)  | 7(19.4)           | 5(12.2)  | 35(11.3)  |       |
| T4                    | 2(2.0)    | 0         | 0                 | 0        | 2(0.6)    |       |
| Lymph node metastasis |           |           |                   |          |           |       |
| N0                    | 42(42.4)  | 45(33.3)  | 15(41.7)          | 14(34.1) | 116(37.3) | 0.346 |
| N1                    | 22(22.2)  | 47(34.8)  | 8(22.2)           | 10(24.4) | 87(28.0)  |       |
| N2                    | 22(22.2)  | 20(14.8)  | 9(25.0)           | 11(26.8) | 62(19.9)  |       |
| N3                    | 13(13.1)  | 23(17.0)  | 4(11.1)           | 6(14.6)  | 46(14.8)  |       |

HER2<sup>+</sup>: HER2 overexpression; TNBC: Triple-negative breast cancer

## 2.2 不同分子分型乳腺癌患者的随访结果

所有患者得到 12~72 个月 (中位 31 个月) 的随访。其中, Luminal A 型随访 13~50 个月, 中位 32 个月, 失访 2 例; Luminal B 型随访 12~64 个月, 中位 31

个月, 失访 3 例; HER2 过表达型随访 12~54 个月, 中位 32 个月, 失访 1 例; TNBC 型随访 20~41 个月, 中位 27 个月, 失访 1 例。共有 87 例乳腺癌患者术后发生了骨、肺、肝、脑、胸壁等部位转移 (表 2)。

表 2 乳腺癌各分子分型患者术后转移情况(n)

Tab.2 Postoperative metastasis in patients with various subtypes of breast cancer (n)

| Location   | Luminal A | Luminal B | HER2 <sup>+</sup> | TNBC | Total |
|------------|-----------|-----------|-------------------|------|-------|
| Bone       | 5         | 18        | 4                 | 2    | 29    |
| Lung       | 2         | 15        | 5                 | 4    | 26    |
| Liver      | 2         | 11        | 4                 | 3    | 20    |
| Brain      | 1         | 2         | 2                 | 1    | 6     |
| Chest wall | 1         | 1         | 2                 | 2    | 6     |
| Total      | 11        | 47        | 17                | 12   | 87    |

HER2<sup>+</sup>: HER2 overexpression; TNBC: Triple-negative breast cancer

## 2.3 乳腺癌患者 LNR 与 Ki-67 增殖指数呈正相关关系

311 例 II、III 期乳腺癌分析结果显示, LNR 与 Ki-67 的增殖指数呈正相关 ( $r=0.125$ ,  $P<0.05$ ), 即 LNR 越高, Ki-67 增殖指数越高 (图 1)。

## 2.4 乳腺癌患者 LNR 与 DFS 的关系

Log-Rank 检验结果显示, 不同 LNR 组间乳腺癌患者 DFS 差异有统计学意义 [LNR 为 0 的 DFS 为

(58.637±0.77) 个月, LNR 为 0.01~0.20 的 DFS 为 (59.85±2.23) 个月, LNR 为 0.21~0.65 的 DFS 为 (47.89±2.34) 个月, LNR>0.65 的 DFS 为 (47.62±1.87) 个月,  $\chi^2=22.391$ ,  $P<0.01$ ]。DFS 曲线见图 2。

## 2.5 不同分子分型乳腺癌患者的 LNR 与预后的关系

根据 LNR 分别将 4 种分型乳腺癌归为 4 组进行分析发现, LNR 为 0 或 >0.65 的分组 4 组分型的 DFS

差别无统计学意义( $\chi^2=3.581, 2.808$ , 均 $P>0.05$ ), LNR 为 0.01~0.65 的 4 组分子分型的 DFS 差别有统计学意义( $\chi^2=24.366, 8.169$ , 均 $P<0.05$ )。将 LNR 为 0.01~0.65 和 0.01~0.21 的病例单独进行 Log-Rank 检验结果显示, HER2 过表达型及 TNBC 的预后较 Luminal 型乳腺癌差( $\chi^2=19.072, 9.443$ ,  $P<0.01$  或  $P<0.05$ ; 图 3)。

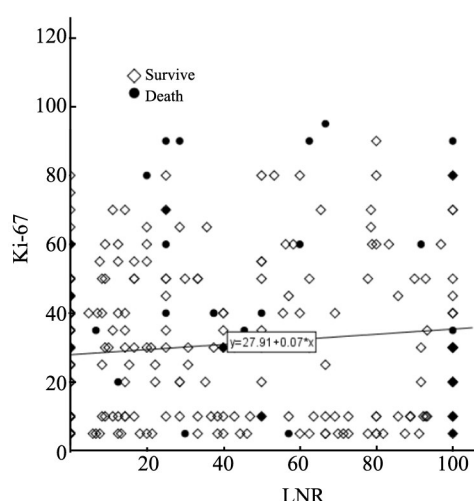


图1 Ki-67与LNR相关分析散点图

Fig.1 Scatter plot for correlation analysis of Ki-67 and LNR

## 2.6 乳腺癌患者预后与分子分型、LNR 及 Ki-67 增殖指数有关

多因素 Cox 回归分析显示, 乳腺癌患者预后与分子分型( $RR=1.179$ ,  $95\%CI=1.023\sim1.358$ ;  $\chi^2=5.165$ ,  $P<0.05$ )、LNR ( $RR=1.137$ ,  $95\%CI=0.985\sim0.999$ ;  $\chi^2=5.589$ ,  $P<0.05$ )及 Ki-67 增殖指数( $RR=0.992$ ,  $95\%CI=1.022\sim1.264$ ;  $\chi^2=5.623$ ,  $P<0.05$ )有关。

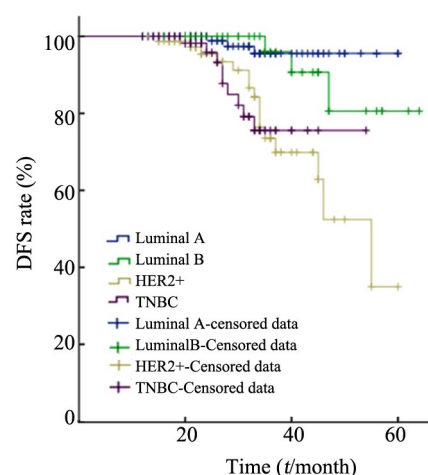


图2 不同LNR乳腺癌患者的DFS曲线

Fig.2 DFS curves of breast cancer patients with different LNR

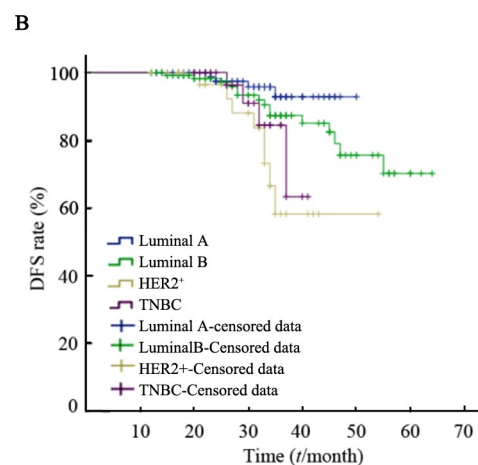
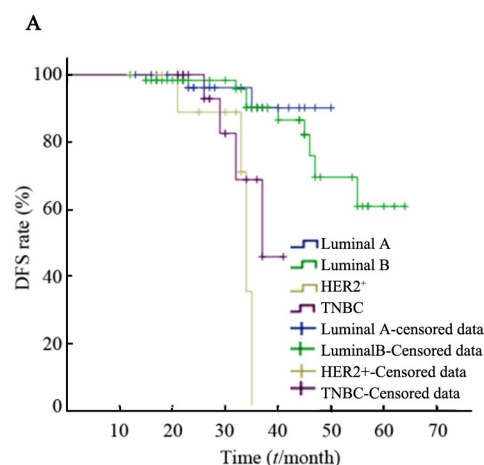


图3 LNR 为 0.01~0.65(A)和 0.01~0.21(B)的不同分子分型乳腺癌患者的DFS曲线

Fig.3 DFS curves of breast cancer patients with different molecular types under LNR of 0.01-0.65 (A) and 0.01-0.21 (B)

## 3 讨论

传统的淋巴结病理分期取决于淋巴结转移的数目, 对清扫淋巴结的数目没有特别规定, 而 LNR 则更好地反映了淋巴结转移数目和清扫淋巴结总数之间的关系, 从而可以更准确地反映淋巴结转移情况和评估患者预后, 更好地指导临床治疗。目前关于 LNR 的分组界值无明确共识, 应用最广泛的是 HUNG 等<sup>[8-10]</sup>的分类方法, 其将 1 829 例淋巴结阳性的

乳腺癌病例通过重取样验证, 定义 LNR 的分组界值为 0.2 和 0.65, 随后多个研究依据此界值取得了显著性结论, 故本研究也采用这一分类标准。

依据临床免疫组化检测结果将乳腺癌分为不同亚型: ER 和(或)PR 阳性者定义为 Luminal 型, 其中 HER2(-)且 Ki-67 低表达( $<14\%$ )为 Luminal A 型, HER2(+)且 Ki-67 高表达( $>14\%$ )为 Luminal B 型; HER2 免疫组化“+++”或 FISH 检测扩增为 HER2 过表达型; 3 个受体均为阴性则称为 TNBC 型<sup>[11]</sup>。HA-

BASHY 等<sup>[12]</sup>研究发现,淋巴结状态在不同分子分型间存在差异;李振等<sup>[13]</sup>研究显示,相较于其他分组,Luminal B 型和 HER2 型乳腺癌腋淋巴结转移数目多。有学者<sup>[14-15]</sup>的研究中也得出相似的结果,均提示 Luminal B 型的 LNR 最高,HER2 过表达是乳腺癌淋巴结转移的关键因素。但在本研究中无论是淋巴结的病理分期还是 LNR 均无组间差异( $P>0.05$ ),考虑可能与所选样本量不够大有关。

乳腺癌肿瘤生长和浸润与 Ki-67 增殖指数密切相关,即 Ki-67 增殖指数高的乳腺癌相较于 Ki-67 增殖指数低的肿瘤细胞增殖更活跃,肿瘤侵袭性更大,转移机会更高<sup>[16]</sup>。有研究<sup>[17]</sup>提示,随着肿瘤体积增大,淋巴结发生转移的可能性越大,淋巴结分级越高,Ki-67 增殖指数越高,患者的预后越差。乳腺恶性肿瘤的发展、转移及预后与 Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)密切相关<sup>[18-19]</sup>。本研究发现,LNR 与 Ki-67 增殖指数呈正相关,即 LNR 越高,Ki-67 增殖指数越高,患者预后越差,与文献结论相符。

HER2 过表达的乳腺癌生长迅速、侵袭性强、易出现淋巴结转移,预后较差<sup>[20-21]</sup>。HER2 过度表达的乳腺癌细胞可在不含雌激素的环境中生长,可下调 ER、PR 的表达<sup>[22]</sup>,并且较 HER2 阴性乳腺癌细胞对选择性 ER 调节剂三苯氧胺更为耐受。相较于其他类型的乳腺癌,TNBC 有较高的局部复发率和远处转移率,较易发生内脏和脑转移(如肝、肺、脑等处转移)<sup>[23-24]</sup>。MONTAGNA 等<sup>[25]</sup>随访了 8 801 例乳腺癌患者,得出的结论是 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2<sup>+</sup>型和 TNBC 型患者的 5 年 DFS 分别为 95%、84%、68% 和 77%。HAFFTY 等<sup>[26]</sup>的研究显示,非 TNBC 组患者的 5 年 DFS (82%) 高于 TNBC 组患者 (67%),其 5 年 OS 率 (89%) 也高于 TNBC 组 (80%)。在本研究中不同分子分型乳腺癌,当 LNR 为 0 或  $>0.65$  时,患者的 5 年 DFS 率差异无统计学意义( $P>0.05$ );但当 LNR 为 0.01~0.65 时,各组患者 DFS 率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),HER2 过表达型和 TNBC 型的预后较 Luminal 型差。结果提示,在今后的临床工作中 LNR 为 0.01~0.65 的乳腺癌患者需高度关注。

综上,本研究显示 LNR 是 II、III 期乳腺癌患者的预后的重要影响因素,LNR 与 Ki-67 增殖指数呈正相关关系,且不同分子分型的乳腺癌在 LNR 为 0.01~0.65 时,TNBC 型和 HER2 过表达型患者的预后较 Luminal 型差。本研究经过长期随访,发现 LNR 的分类较淋巴结的病理分期更能准确地反映腋淋巴结的状态以及评估危险度,可以更加准确地评估不同分子分型的乳腺癌患者的预后,以指导临床治疗决策的

制定。

## [参考文献]

- [1] CHEN C Z, LIN C Q, CHEN D L, et al. The effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the prognosis of triple-negative breast cancer patients and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 32(9): 789-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.09.021
- [2] XU B H. Paying attention to standardized treatment of breast cancer [J]. J Clin Surg, 2016, 24(9): 649-652. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.09.001.
- [3] CHEN W Q, ZHENG R S. Incidence, mortality and survival analysis of breast cancer in China [J]. Chin J Clin Oncol, 2015, 42(13): 668-674. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20150571.
- [4] DINGS P J, ELFERINK M A, STROBBE L J, et al. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8): 2607-2614. DOI:10.1245/s10434-013-2932-7.
- [5] TAUSCH C, TAUCHER S, DUBSKY P, et al. Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6): 1808-1817. DOI: 10.1245/s10434-011-2189-y.
- [6] DURAKER N, BATI B, ÇAYNAK Z C, et al. Lymph node ratio may be supplementary to TNM nodal classification in node-positive breast carcinoma based on the results of 2,151 patients[J]. World J Surg, 2013, 37(6): 1241-1248. DOI:10.1007/s00268-013-1965-1.
- [7] VINH-HUNG V, VERKOOIJEN H M, 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6965.
- [8] SCHIFFMAN S C, MCMASTERS K M, SCOGGINS C R, 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, discussion 52-3. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.024.
- [9] DURAKER N, BATI B, ÇAYNAK Z C, et al. Lymph node ratio may be supplementary to TNM nodal classification in node-positive breast carcinoma based on the results of 2,151 patients[J]. World J Surg, 2013, 37(6): 1241-1248. DOI:10.1007/s00268-013-1965-1.
- [10] AHN S H, KIM H J, LEE J W, 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. DOI:10.1007/s10549-011-1730-9.
- [11] PRACELLA D, BONIN S, BARBAZZA R, et al. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up?[J/OL]. Dis Markers, 2013, 35(6): 595-605[2019-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830786/>. DOI:10.1155/2013/347073.
- [12] HABASHY H O, POWE D G, RAKHA E A, et al. Forkhead-box A1 (FOXA1) expression in breast cancer and its prognostic significance[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(11): 1541-1551. DOI:10.1016/j.ejca.2008.04.020.
- [13] 李振, 周爱军, 孙书峰, 等. 乳腺癌四个分子分型与腋窝淋巴结转

- 移的相关性研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2015, 16(3): 338-341. DOI:10.11713/j.issn.1009-4822.2015.03.014.
- [14] VAN CALSTER B, VANDEN BEMPT I, DRIJKONINGEN M, et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(1): 181-187. DOI:10.1007/s10549-008-9914-7.
- [15] HUANG H J, NEVEN P, DRIJKONINGEN M, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer[J/OL]. J Clin Pathol, 2005, 58(6): 611-616[2019-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1770673/>. DOI: 10.1136/jcp.2004.022772.
- [16] 朱坤兵, 徐灿, 李晓霞, 等. 乳腺癌分子分型与新辅助化疗效果的关系[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(3): 166-169. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.03.009.
- [17] 王宝娜, 王翔, 王靖, 等. Ki67在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(4): 273-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.04.007.
- [18] ZHAO H J, HO P C, LO Y H, et al. Interaction of proliferation cell nuclear antigen (PCNA) with c-Abl in cell proliferation and response to DNA damages in breast cancer[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(1): e29416[2019-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251568/>. DOI:10.1371/journal.pone.0029416.
- [19] 杨丽, 张春霞, 王文超, 等. 人表皮生长因子受体-2和细胞增殖抗原Ki67与乳腺癌前哨淋巴结转移的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(2): 163-165. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.02.019.
- [20] INOUE K, FRY E A. Aberrant splicing of estrogen receptor, HER2, and CD44 genes in breast cancer[J]. Genet Epigenet, 2015, 7:19-32. DOI: 10.4137/GEG.S35500.
- [20] INOUE K, FRY E A. Aberrant splicing of estrogen receptor, HER2, and CD44 genes in breast cancer[J/OL]. Genet Epigenet, 2015, 7: 19-32[2019-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669075/>. DOI:10.4137/GEG.S35500.
- [21] GUO C M, WU N, GUO L Y. Prognostic factors for HER-2-positive breast cancer in China: a Meta-analysis[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(2): 264-270. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.018.
- [22] 李景艳, 梅家转, 赵继智, 等. HER2阳性乳腺癌组织中MICA/B的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(5): 544-546. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.015.
- [23] STEWARD L, CONANT L, GAO F, et al. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7): 2165-2171. DOI:10.1245/s10434-014-3546-4.
- [24] RAKHA E A, EL-SAYED M E, GREEN A R, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. Cancer, 2007, 109(1): 25-32. DOI:10.1002/cncr.22381.
- [25] MONTAGNA E, MAISONNEUVE P, ROTMENSZ N, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome[J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(1): 31-39. DOI:10.1016/j.clbc.2012.09.002.
- [26] HAFFTY B G, YANG Q F, REISS M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5652-5657. DOI:10.1200/JCO.2006.06.5664.
- [收稿日期] 2019-03-22 [修回日期] 2019-06-02  
[本文编辑] 党瑞山